**Analisi molecolare integrata del carcinoma endometriale**

**Stato dell’arte:**

Il carcinoma dell'endometrio rappresenta il tumore ginecologico più frequente nei paesi occidentali e la recente introduzione della classificazione molecolare del carcinoma endometriale nella pratica clinica sta rivoluzionando il percorso diagnostico-terapeutico delle pazienti affette da questa neoplasia. Il 15-20% circa dei casi presenta un alto rischio di recidiva e un decorso clinico aggressivo. La classificazione molecolare promossa dal “The Cancer Genome Atlas” (TCGA) ha permesso di individuare quattro distinti sottogruppi prognostici di carcinoma endometriale, basati su alterazioni molecolari: (1) il sottotipo “ultramutato” che comprende i casi di mutazione del dominio esonucleasi di POLE, con ottima prognosi; 2) il sottotipo “ipermutato”, caratterizzato da alterazioni del sistema del MisMatch Repair (MMRd), con prognosi intermedia; 3) il sottotipo ad “alto numero di copie”, caratterizzato da alterazioni di p53, con prognosi sfavorevole; 4) il sottotipo a “basso numero di copie”, noto anche come No Specific Molecular Profile – NSMP, con prognosi intermedia. Sebbene i quattro gruppi molecolari appaiano diversi in termini di prognosi, è ormai chiaro che il sottogruppo NSMP (che costituisce la stragrande maggioranza dei casi di carcinoma endometriale) rappresenta un gruppo eterogeneo di tumori con alterazioni molecolari variabili ed esiti clinici divergenti. Oltre a questa sottotipizzazione molecolare, un aspetto interessante nella caratterizzazione del carcinoma endometriale è l'impatto del microambiente tumorale (TME) sulla

crescita, la progressione e la risposta alle terapie, in particolare alle immunoterapie. Alcuni studi suggeriscono che la distribuzione dell’infiltrato infiammatorio associato al tumore abbia un significato diagnostico e prognostico significativo in diversi tipi di cancro.

**Scopo:**

Lo scopo del presente progetto è volto a definire e caratterizzare il microambiente immunitario di una serie consecutiva di carcinomi endometriali per identificare nuovi profili immunitari a forte impatto prognostico-terapeutico, applicabili nella routine diagnostica e nel contesto dei percorsi diagnostico-terapeutici multidisciplinari, fruibili per tutte le pazienti affette da carcinoma dell’endometrio.

**Piano formativo:**

* Selezione di una coorte di pazienti sia in senso retrospettivo che prospettico, mediante la raccolta dei campioni di tessuto tumorale, fissato in formalina e processato in paraffina, delle pazienti operate per carcinoma dell’endometrio presso l’Ospedale Sant’Orsola.
* Taglio del tessuto selezionato per indagini immunoistochimiche e molecolari
* Indagini d’immunoistochimica: esecuzione di analisi immunoistochimica per p53 e proteine del sistema di riparazione del DNA (MMR: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). A questo scopo sono utilizzati anticorpi forniti da “Roche” mediante piattaforma “VENTANA BenchMark”
* Raccolta di dati clinico-patologici: i dati clinici e il follow-up di tutta la coorte devono essere raccolti e inseriti in un database unificato che comprenda i dati anatomo-patologici, della biologia molecolare, dell’intervento chirurgico e del trattamento adiuvante
* Estrazione del DNA/RNA: i campioni di tessuto tumorale inclusi in paraffina devono essere riesaminati al fine di valutarne la qualità e per ogni paziente viene selezionato un singolo blocco rappresentativo del tumore, contenente almeno il 70% delle cellule neoplastiche. Il DNA/RNA genomico viene estratto utilizzando specifici kit.

**Finanziamento:** il progetto verrà svolto presso il Laboratorio di Patologia Molecolare, padiglione 26, Policlinico S.Orsola. I costi dei reagenti e delle analisi sono coperti dal finanziamento del **progetto AIRC MFAG 26039 dal titolo " Integrated molecular analysis of endometrial carcinoma: translation of biomarker profiles into the clinical practice " 2° annualità (02/01/2023 - 01/04/2024) provenienza fondi: Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 2019.**

Tale progetto è approvato dal Comitato Etico Area Vasta Emilia Centro - AVEC con codice: 10/2023/Sper/AOUBo