

## STUDIO TOTEM

# Cancro dell'endometrio

## Il follow-up intensivo non aumenta la sopravvivenza rispetto alla sorveglianza minimalista. I dati del trial TOTEM

**Il carcinoma dell'endometrio è il tumore ginecologico più comune in Europa, con circa 130mila nuovi casi e 30mila decessi in Europa nel 2020. La sopravvivenza relativa a 5 anni è del 76%. La diagnosi precoce e il miglioramento delle terapie oncologiche spiegano questo tasso di sopravvivenza relativamente alto. Secondo le**

**attuali linee guida, dopo il trattamento le pazienti vengono seguite per 5 anni, con visite ospedaliere ogni 3-4 mesi nei primi due anni e ogni 6-12 mesi fino a 5 anni. Si tratta del cosiddetto "follow up", che si auspica da una parte efficace nel riconoscere e trattare tempestivamente le recidive e dall'altra non troppo gravoso in termini di esami e procedure**

**IL FOLLOW-UP ONCOLOGICO** richiede oggi un investimento considerevole di risorse cliniche anche se vi è una sorprendente scarsità di prove a sostegno della sua efficacia nel migliorare la sopravvivenza o la qualità della vita (QoL) dei pazienti oncologici. Inoltre, l'aderenza alle linee guida è bassa e i regimi di follow-up intensivi, con più visite ed esami programmati, sono ampiamente adottati, almeno nell'Europa meridionale, forse a causa di una presunta utilità e per motivi medico-legali.

Alcuni altri RCT sono stati condotti in questo ambito negli ultimi anni e alcuni di essi sono in corso. Si occupano della riduzione del numero delle visite programmate, come nello studio ENSURE, dell'impostazione del follow-up (ospedaliero vs follow-up telefonico guidato dall'infermiere) (studi ENDCAT-NEMO-TOPCAT-G) e del confronto tra il follow-up programmato e quello avviato dal paziente (studio OPAL). Gli studi pubblicati hanno dimostrato che il follow-up telefonico guidato dall'infermiere può sostituire il follow-up guidato dal medico nella sorveglianza di routine dei pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio I, in termini di soddisfazione delle pazienti, morbilità psicologica e rapporto costo-efficacia. Il follow-up ospedaliero però allevia la paura della recidiva del cancro in modo significativamente maggiore rispetto al follow-up avviato dalla paziente. Questi studi tuttavia non hanno mai indagato il vero impatto delle indagini sierologiche, citologiche o di imaging eseguite di routine sulla sopravvivenza e includevano solo pazienti a basso o intermedio rischio di recidiva.

Alla luce di tali considerazioni, nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta è stato disegnato, nel 2008, un ampio trial randomizzato, pragmatico, multicentrico denominato studio TOTEM, per confrontare in termini di sopravvivenza e QoL due modalità organizzative di follow-up (uno "intensivo" e uno "minimalista") nelle donne trattate per questo tipo di tumore, con diversa frequenza e tipologia di esami da eseguire nel corso dei 5 anni dopo l'intervento.

L'iniziativa è scaturita dalla stretta collaborazione tra l'Unità di Ginecologia Oncologica dell'Università degli Studi di Torino del Prof. Paolo Zola, che ha ideato lo studio, la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta (allora diretta dal Dott. Oscar Bertetto), che ha fornito il supporto economico, e la Ssd Epidemiologia Clinica - Cpo Piemonte dell'Aou Città della Salute e della Scienza di Torino del Dott. Giovannino Ciccone, che ha contribuito sul piano metodologico e statistico al disegno, alla raccolta dati (sulla piattaforma Epiclin) e all'analisi finale.



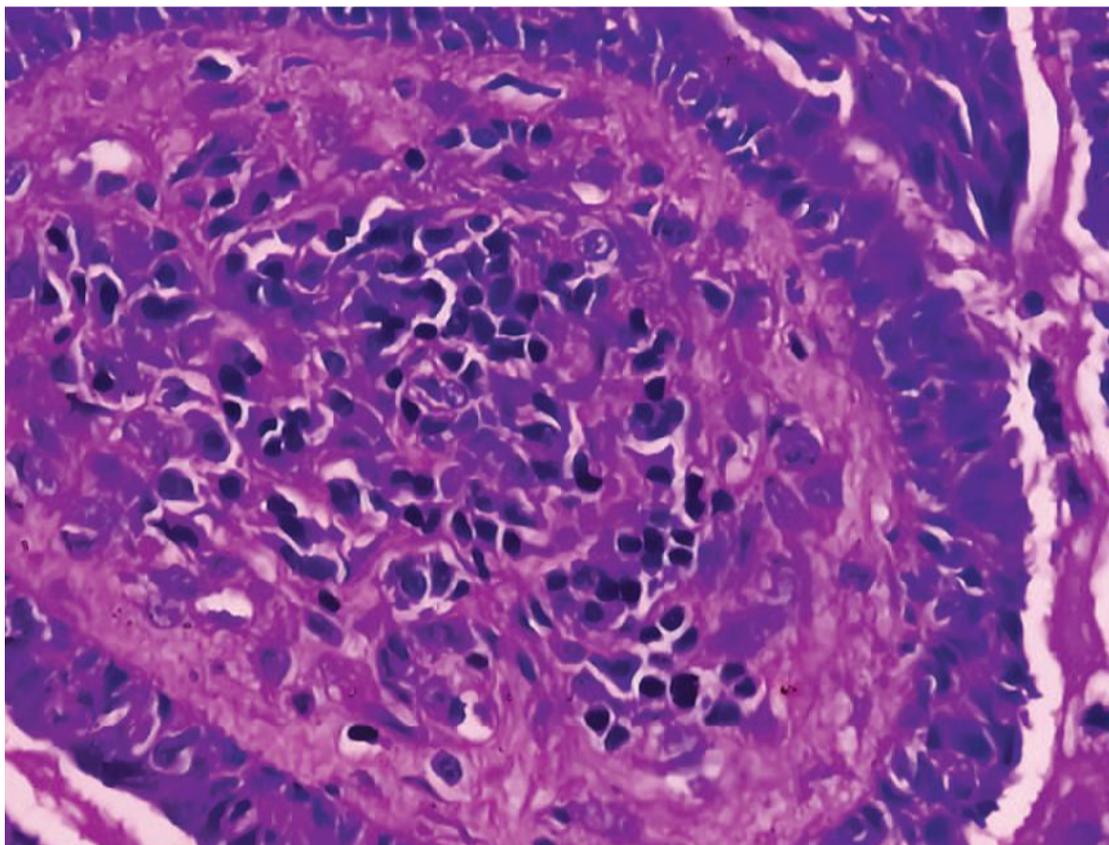
**PAOLO ZOLA**  
Dipartimento Scienze Chirurgiche  
Università Torino



**GIOVANNINO CICCONE**  
Responsabile Epidemiologia Clinica e Valutativa  
Aou Città della Salute e della Scienza di Torino  
e CPO Piemonte di Torino



**ELISA PIOVANO**  
SC Ginecologia e Ostetricia 3  
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino  
Presidio Sant'Anna Torino



### Metodi

**LO STUDIO HA COINVOLTO** 39 Istituzioni italiane e 3 Istituti francesi e ha concluso l'arruolamento delle pazienti nel luglio 2018 con un totale di 1866 donne che hanno accettato di partecipare a questa ricerca, regolarmente approvata dai Comitati Etici dei centri partecipanti.

I criteri per l'arruolamento nello studio prevedevano: donne trattate chirurgicamente per cancro dell'endometrio, in remissione clinica completa confermata dall'imaging al termine del trattamento (compresa l'eventuale terapia adiuvante), di età superiore ai 18 anni, con stadio di malattia I-IV della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO).

I criteri di esclusione erano una neoplasia pregressa o concomitante (con l'esclusione del carcinoma in situ della cervice e del basalioma cutaneo), la sindrome di Lynch, l'inclusione in altri studi con potenziale interferenza con i regimi di follow-up proposti e condizioni di vita che rappresentassero una chiara barriera al follow-up proposto, incluse la distanza geografica dall'ospedale curante o altre difficoltà di accesso. Dopo l'arruolamento, i dati di riferimento venivano inseriti in un database web-based (<https://www.epiclin.it/totem>) e le pazienti venivano stratificate per rischio di ricaduta in un gruppo a basso rischio

(LoR) (FIGO 2009 Stage IA, G1-2) o ad alto rischio (HiR) (FIGO 2009 Stage IA G3, o >= IB). Dopo il completamento del trattamento primario (chirurgico e eventualmente adiuvante), le pazienti venivano poi assegnate in modo casuale in un rapporto 1:1, all'interno di ciascuno strato, a un regime di follow-up intensivo o minimalista. Dopo la randomizzazione, veniva generato automaticamente un programma di follow-up di 5 anni, con date programmate per visite ed esami pianificati in base al rischio e al braccio assegnato. Una copia stampata del programma di follow-up veniva quindi consegnata alle pazienti.

Per le donne LoR il regime di follow-up minimalista (MIN) prevedeva solo 11 visite (con esame clinico generale e ginecologico, di seguito denominato "visita"), senza test sierologici, citologici vaginali o di imaging, mentre il regime di follow-up intensivo (INT) prevedeva 13 visite, l'esame citologico vaginale annuale e, nei primi due anni, la TC torace, addome e bacino annuale.

Per le donne HiR il regime di follow-up minimalista (MIN) includeva 13 visite e una TC annuale nei primi due anni; il follow-up intensivo (INT) 14 visite con dosaggio del Ca125 ad ogni visita, esami ecografici dell'addome e del bacino due volte l'anno per 3 anni e poi annuali, il citologico vaginale annuale e la TC annuale (**figura 1**).

*Nella foto a destra: fotomicrografia della biopsia uterina che mostra il cancro dell'endometrio*

## STUDIO TOTEM

**Figura 1**  
Follow-up visits and examinations by risk of relapse (Low risk, A; high risk, B) and follow-up regimen

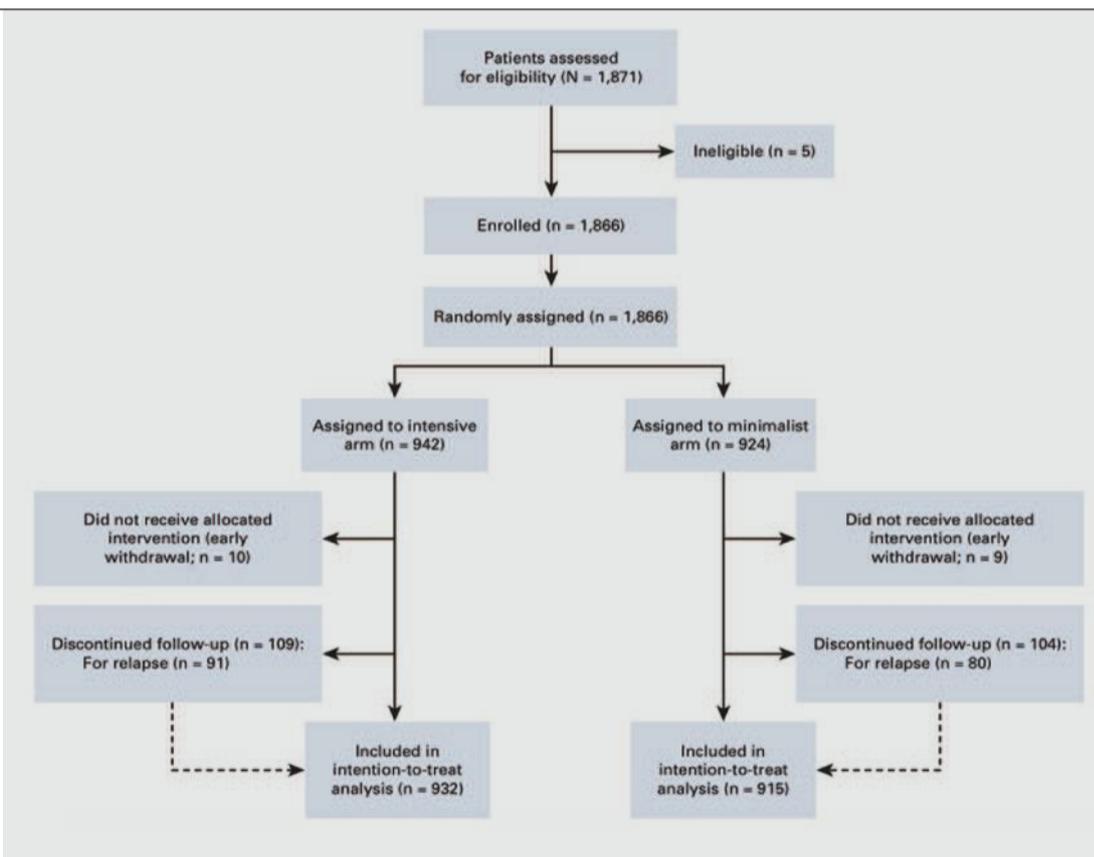
A. LOW RISK follow-up regimen and procedures	Months since randomisation														
	0	4	6	8	12	16	18	20	24	30	36	42	48	54	60
<b>MINIMALIST</b>															
Clinical Examination	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X
<b>INTENSIVE</b>															
Clinical Examination	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Vaginal cytology					X				X		X		X		X
CT chest, abdomen, pelvis					X				X						

B. HIGH RISK follow-up regimen and procedures	Months since randomisation																
	0	4	6	8	12	16	18	20	24	28	30	32	36	42	48	54	60
<b>MINIMALIST</b>																	
Clinical Examination	X	X		X	X	X		X	X		X		X	X	X	X	X
CT chest, abdomen, pelvis					X				X								
<b>INTENSIVE</b>																	
Clinical Examination	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X
Ca125		X		X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X
Abdomen & TV US		X		X		X		X		X		X		X		X	
Vaginal cytology					X				X				X		X		X
CT chest, abdomen, pelvis					X				X				X		X		X

Clinical Examination includes the gynecological examination; CT: computed tomography; Ca125: Cancer Antigen 125; TV: transvaginal; US: ultrasonography

**Figura 2**  
CONSORT diagram



In caso di sospetto clinico o di risultati anomali dei vari test previsti erano ovviamente consentiti ulteriori esami di approfondimento non programmati, indipendentemente dal regime di follow-up assegnato.

L'outcome primario era la sopravvivenza globale (OS), definita come il tempo dalla randomizzazione alla morte o all'ultima verifica dello stato in vita. Nel corso dei primi 5 mesi del 2021 è stata infatti eseguita una verifica sistematica dello stato in vita delle donne arruolate nello studio presso le rispettive Anagrafi di residenza, con il 96% di completezza.

Gli esiti secondari erano la sopravvivenza libera da recidiva (RFS), definita come il tempo dalla randomizzazione alla recidiva del cancro dell'endometrio o alla morte per qualsiasi causa, la percentuale di pazienti asintomatiche con diagnosi di recidiva, la QoL correlata alla salute (HRQL) valutata al basale, a 6 e 12 mesi e poi an-

nualmente (con la SF-12 Physical and Mental Health-Summary-Scale), la compliance al programma di follow-up e i costi.

I risultati relativi agli outcome clinici e alla compliance sono stati presentati nel 2021 all'ASCO Meeting, all'Esgo Meeting e all'Igcs Meeting, e recentemente pubblicati sul Journal of Clinical Oncology, rivista ufficiale dell'Associazione Americana di Oncologia Medica (Zola P, Ciccone G, Piovano E, Fuso L, Di Cuonzo D, Castiglione A, Pagano E, Peirano E, Landoni F, Sartori E, Narducci F, Bertetto O, Ferrero A on behalf of the TOTEM Collaborative Group\*. *Effectiveness of Intensive Versus Minimalist Follow-Up Regimen on Survival in Patients With Endometrial Cancer (TOTEM Study): A Randomized, Pragmatic, Parallel Group, Multi-center Trial. J Clin Oncol. 2022 Jul 20;JCO2200471. doi: 10.1200/JCO.22.00471. Epub ahead of print. PMID: 35858170*). I dati relativi alla HRQL e ai costi saranno oggetto di una futura pubblicazione.

## Analisi statistica

La dimensione del campione dello studio era stata calcolata per valutare un aumento dell'OS a 5 anni del 5%, approssimativamente dal 75% all'80%, corrispondente a un HR di 0,78, con una potenza = 0,80 e un errore alfa a 2 code di 0,05. Assumendo un tasso di abbandono del 5%, era stata stimata una dimensione del campione di 2.300 pazienti (1.150 per ciascun braccio).

Era poi stata pianificata un'analisi ad interim quando si fossero verificati 1/3 degli eventi (con un valore soglia di "p" del log rank test di 0,0006, calcolato con il design Fleming e O'Brien). Un'altra analisi intermedia non pianificata è stata proposta dal Comitato Indipendente per il Monitoraggio dei Dati (IDCM) nel 2018, dopo 10 anni di arruolamenti. Considerando un accrual più lento del previsto, una OS osservata (circa il 90%) che era molto migliore di quanto ipotizzato nel protocollo (dato basato sui dati di sopravvivenza della popolazione), l'evidenza che il rischio di recidiva era concentrato nei primi 2-3 anni di follow-up e che prolungare gli arruolamenti non avrebbe aggiunto molti altri eventi (decessi), l'IDCM ha raccomandato di chiudere gli arruolamenti con 1871 pazienti randomizzate e che le analisi finali fossero eseguite dopo altri 3 anni di follow-up, garantendo così un'adeguata potenza statistica (>85%) per verificare un eventuale aumento assoluto della sopravvivenza del 5%.

Dopo l'esclusione di poche pazienti randomizzate per la revoca precoce del consenso, tutte le altre sono state analizzate secondo i principi dell'intention to treat. Le caratteristiche cliniche e demografiche di base sono state riassunte con il dato di media o di mediana per variabili continue e con la frequenza per variabili categoriche. Le funzioni di sopravvivenza sono state stimate con il metodo Kaplan-Meier e le differenze tra i bracci di follow-up sono state valutate mediante il log rank test stratificato. Un'analisi secondaria è stata eseguita con il modello di rischio proporzionale di Cox. L'aderenza alle visite e agli esami di follow-up programmati è stata misurata come differenza tra quelli programmati e quelli eseguiti, dopo aver escluso gli esami non programmati eseguiti in pazienti con sospetto di recidiva e considerata la durata effettiva del follow-up di ciascuna paziente.

Le pazienti con una differenza assoluta <=2 visite durante l'intero follow-up sono state considerate aderenti.

Sono state eseguite analisi di sottogruppi sull'OS con modelli di Cox (stratificato per centro e rischio di ricaduta) per esplorare la potenziale modifica dell'effetto dell'intensità dei programmi di follow-up in base al rischio di recidiva, alla classe di età (<=64, 65-74, 75+), alla tecnica chirurgica (laparoscopica/roboticamente-assistita o open), alla terapia adiuvante (sì/no) e al livello di aderenza del centro secondo la differenza media assoluta tra le visite attese e quelle effettuate (alto <=2; medio 2,01-4; basso > 4). Lo studio è registrato su ClinicalTrials.gov, NCT00916708.

PAOLO ZOLA

Unità di Ginecologia Oncologica dell'Università degli Studi di Torino

GIOVANNINO CICCONE

Ssd Epidemiologia Clinica – Cpo Piemonte dell'Aou Città della Salute e della Scienza di Torino

**TOTEM COLLABORATIVE GROUP**

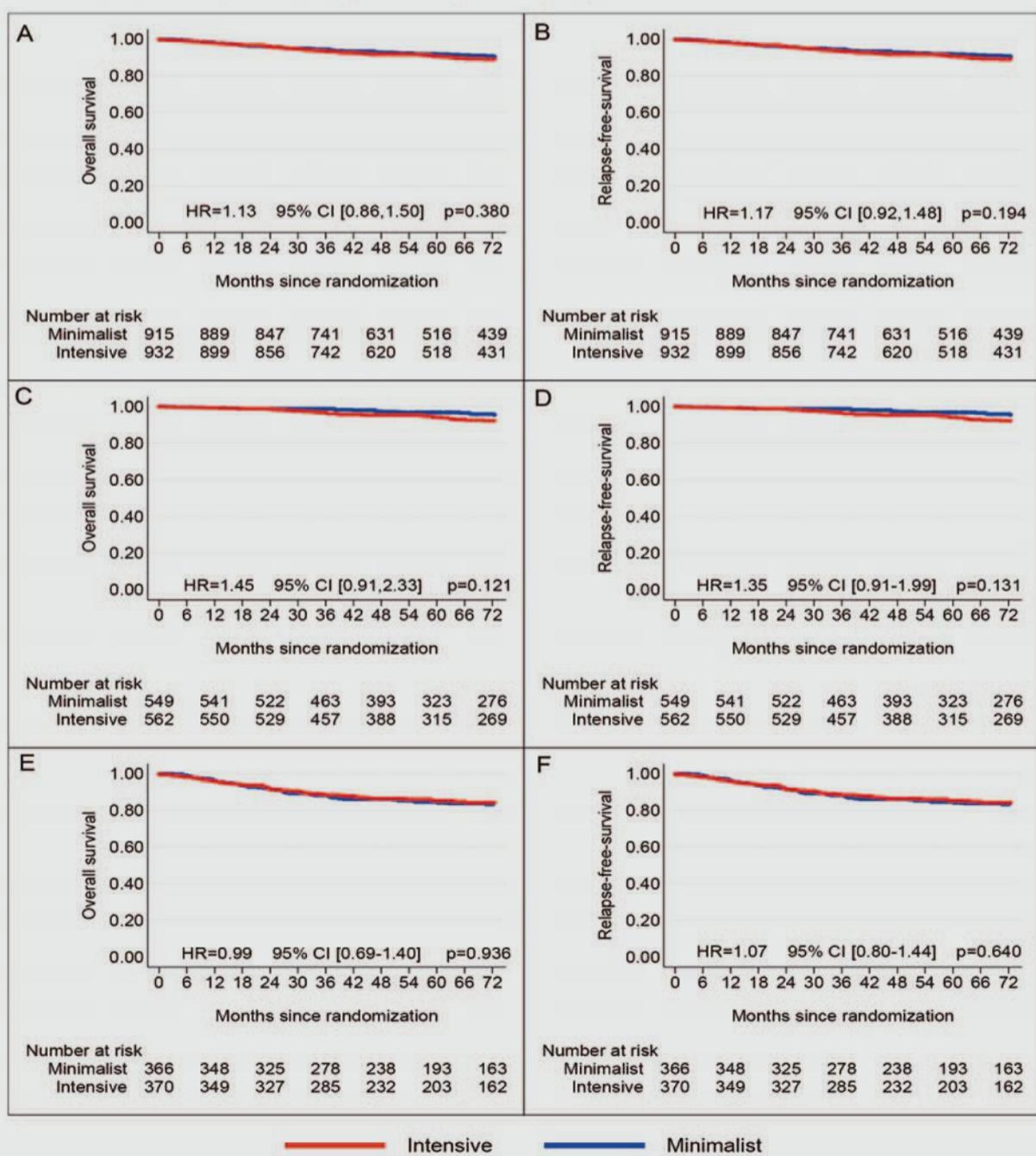
Roberto Angioli (UO di Ginecologia Oncologica, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italy), Roberto Berretta (UOC Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Parma, Italy), Gloria Borra (SCDU Oncologia, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italy), Alessandro Buda (Clinica Ginecologica UNIMIB, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy and SC di Ginecologia Oncologica, Ospedale Michele e Pietro Ferrero, Verduno (CN), Italy), Enrico Busato (UOC Ginecologia e Ostetricia, Ospedale di Treviso, Treviso, Italy), Chiara Cassani (Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo—Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi Pavia, Pavia, Italy), Francesca Chiudinelli (Ginecologia e Ostetricia, Ospedale di Manerbio ASST del Garda, Manerbio, Italy), Giuseppe Comerci (UOC di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna, Italy), Vincenzo Distratis (SC Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Martini, ASL “Città di Torino,” Torino, Italy), Andrea Evangelista (Epidemiologia Clinica e Valutativa, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e CPO Piemonte, Torino, Italy), Massimiliano Fambrini (Unità di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Firenze—AOU Careggi, Firenze, Italy), Giorgio Giorda (SOC Chirurgia Oncologica Ginecologica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano, Italy), Lucia Longo (Oncologia Area Sud AUSL Modena, Ospedale di Sassuolo, Modena, Italy), Vincenzo Dario Mandato (Unità di Ginecologia e Ostetricia, AO Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy), Marco Marinaccio (Dipartimento di Ginecologia Ostetricia e Neonatologia (DIGON) AOU Consorziale—Policlinico, Bari, Italy), Francesca Martra (SC Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Civile E. Agnelli di Pinerolo, Pinerolo, Italy), Mario Valenzano Menada (Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento DINOGMI, Università di Genova, Genova, Italy), Anna Myriam Perrone (IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Bologna, Italy), Francesca Piccione (Unità di Ginecologia Oncologica, Ex Fondazione per la Ricerca e la Cura dei Tumori Tommaso Campanella—Università Magna Graecia di Catanzaro, Catanzaro, Italy), Fabio Saccona (Epidemiologia Clinica e Valutativa, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e CPO Piemonte, Torino, Italy), Cono Scaffa (Unità di Ginecologia Oncologica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli, Italy), Giovanni Scambia (UOC di Ginecologia Oncologica, Policlinico Universitario Agostino Gemelli—Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy), Enrico Vizza (UOC Ginecologia Oncologica, IFO—Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma, Italy), Eugenio Volpi (SC Ginecologia e Ostetricia, ASO S. Croce e Carle, Cuneo, Italy), Laura Zavallone (UOA Oncologia Medica, Ospedale degli Infermi, Biella, Italy).

Tabella 1  
Baseline characteristics of the patients

	Intensive (N=932)		Minimalist (N=915)		Total (N=1847)	
	no.	%	no.	%	no.	%
<b>Risk class</b>						
Low Risk	562	60.3	549	60.0	1111	60.2
High Risk	370	39.7	366	40.0	736	39.8
<b>Age</b>						
<55	153	16.4	171	18.7	324	17.5
55-64	334	35.8	324	35.4	658	35.6
65-74	306	32.9	279	30.5	585	31.7
75+	139	14.9	141	15.4	280	15.2
<b>Combination of risk factors</b>						
Endometrioid, Stage IA, G1-G2	553	59.4	543	59.3	1096	59.3
Endometrioid, Stage IA, G3	45	4.9	58	6.4	103	5.6
Endometrioid, IB, any grade	182	19.5	166	18.1	348	18.8
Endometrioid, Stage II	32	3.4	29	3.2	61	3.3
Endometrioid, Stage III-IV	44	4.7	41	4.5	85	4.6
Non endometrioid, any stage	73	7.8	78	8.5	151	8.2
N.A.	3	0.3	-	-	3	0.2
<b>Type of hysterectomy</b>						
Total abdominal hysterectomy	727	78.0	708	77.4	1435	77.7
Total vaginal hysterectomy	57	6.1	63	6.9	120	6.5
Radical Hysterectomy	144	15.5	141	15.4	285	15.4
N.A.	4	0.4	3	0.3	7	0.4
<b>Laparoscopy</b>						
Yes	472	50.7	454	49.6	926	50.1
No	456	48.9	458	50.2	914	49.5
N.A.	4	0.4	3	0.3	7	0.4
<b>Adjuvant therapy</b>						
Surgery alone	621	66.6	609	66.6	1230	66.6
Surgery + Radiotherapy	194	20.8	177	19.3	371	20.1
Surgery + Chemotherapy	43	4.6	43	4.7	86	4.7
Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy	46	4.9	62	6.8	108	5.8
Surgery + Adjuvant therapy not specified	28	3.1	24	2.6	52	2.8

N.A. not assessed

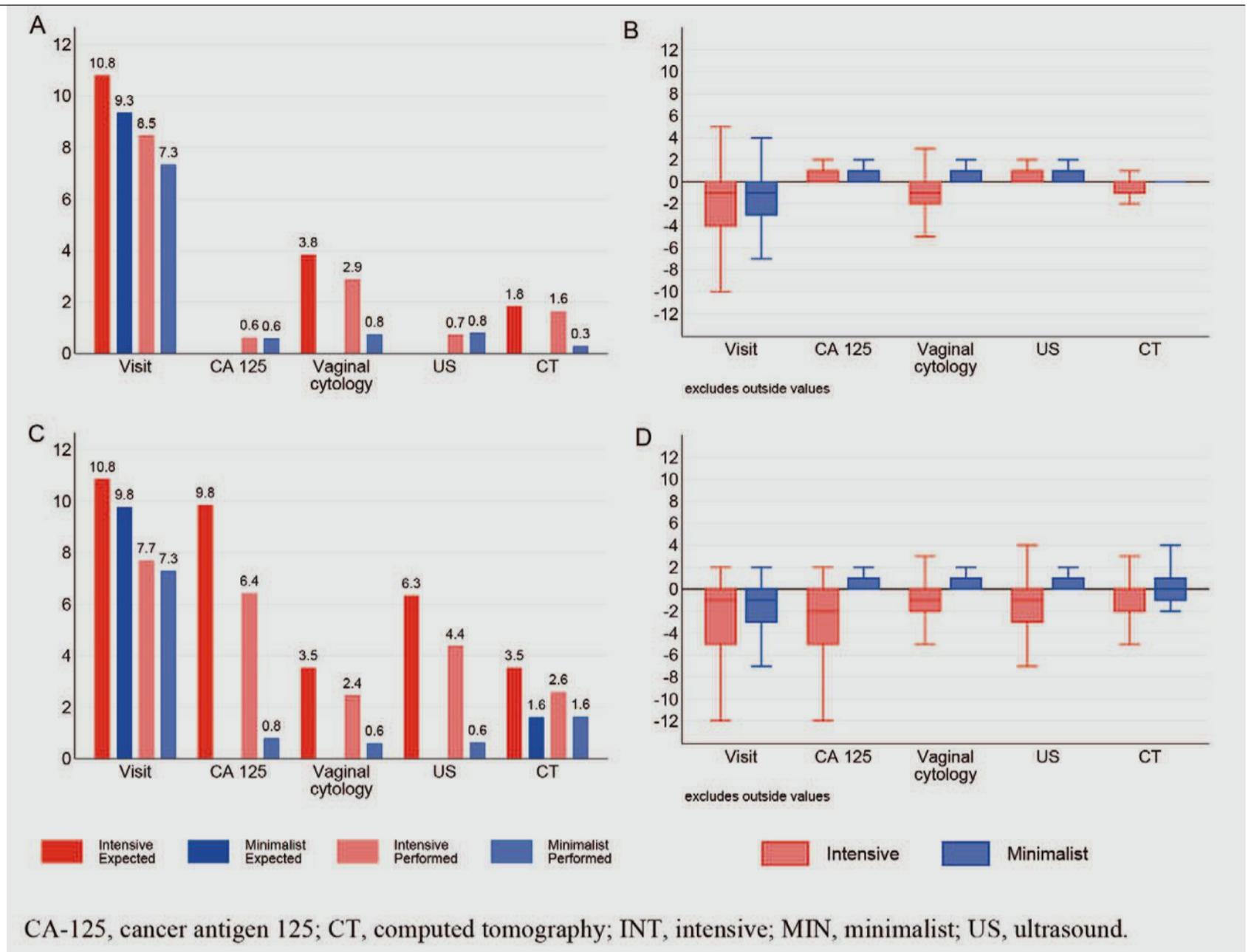
Figura 3  
Overall survival (A, C, E) and relapse free survival (B, D, F) in the overall population (A, B) and in low-risk (C, D) and high risk (E, F) patients, by follow-up regimen



## STUDIO TOTEM

Figura 4

(A,C) Mean number and (B,D) mean difference of performed minus expected visits and examinations per patient during follow-up, by risk of relapse (A, B: low-risk; C, D: high-risk).



Al momento della diagnosi di recidiva 58/175 pazienti (33%) hanno effettuato una visita di follow-up non programmata: 42 per sintomi e 16 per sospetto di recidiva su una procedura programmata eseguita senza sintomi

## Risultati

Sono stati arruolate 1.871 pazienti in 39 centri in Italia (tra il 1 novembre 2008 e il 31 luglio 2018) e in 3 centri in Francia (tra il 1 marzo 2017 e il 31 luglio 2018). Nella **figura 2** sono riassunti nel diagramma CONSORT gli arruolamenti, le esclusioni e le randomizzazioni. Le analisi (intention to treat) sono state eseguite in 1847/1866 pazienti randomizzate (99,0%). Le caratteristiche di base della popolazione analizzata sono riassunte nella **tabella 1**. I due bracci erano ben bilanciati rispetto alle caratteristiche di base, inclusi stadio, grado o sottotipo istologico. L'età media delle pazienti era di 63,7 anni. La maggior parte delle pazienti (59,3%) presentava un carcinoma endometriale endometriale, stadio IA, G1-G2. Il solo trattamento chirurgico è stato eseguito in 1230 pazienti (66,6%), mentre 617 (33,4%) hanno ricevuto un intervento chirurgico e un trattamento adiuvante. L'isterectomia vaginale è stata eseguita in 120 (6,5%) pazienti, mentre 926 (50,1%) sono state sottoposte a chirurgia mininvasiva (LPS o robotica). La chirurgia mininvasiva è stata eseguita nel 56,6% delle pazienti LoR e nel 40,5% delle pazienti HiR. L'isterectomia, l'ovariectomia bilaterale e la linfadenectomia sono state eseguite secondo le linee guida nazionali ed europee, ma non è stata pianificata la raccolta di dati dettagliati sulla linfadenectomia. Tra i 617 pazienti sottoposte a trattamento adiuvante, 371 (60,1%) hanno ricevuto radioterapia (RT), 86 (13,9%) han-

no ricevuto chemioterapia (CT), 108 (17,5%) hanno ricevuto sia RT che CT, secondo le linee guida nazionali ed europee.

Le pazienti hanno avuto una durata mediana del follow-up di 69 mesi.

L'OS a 5 anni è stata rispettivamente del 90,6% (78/932, IC 95%: 88,4-92,4) nel braccio INT e del 91,9% (67/915, IC 95%: 89,9-93,6) nel braccio MIN (HR = 1,13, IC 95%: 0,86-1,50, p = 0,380) (**figura 3A**).

Nel gruppo LoR, la OS stimata a 5 anni del braccio INT vs MIN era 94,1% (28/562) e 96,8% (15/549) (HR = 1,45, 0,91-2,33, p = 0,121) e i dati corrispondenti nel gruppo HiR erano dell'85,3% (50/370) e dell'84,7% (52/366) (HR = 0,99, 0,69-1,40, p = 0,936) (**figura 3C, E**).

La maggior parte delle recidive è stata diagnosticata durante i primi 2 anni di follow-up, con un tempo mediano dalla randomizzazione alla diagnosi della ricaduta di 14 mesi (23 mesi nel LoR e 12 mesi nel HiR).

La RFS a 5 anni era rispettivamente del 90,7% (131/932, IC 95%: 87,7-93,0) nel braccio INT e del 93,7% (108/915, IC 95%: 91,1-95,5) nel braccio MIN (HR= 1,17, IC 95%: 0,92-1,48, p=0,194) (**figura 3B**). Gli HR erano 1,35 (IC 95% 0,91-1,99) e 1,07 (IC 95% 0,80-1,44) rispettivamente nei gruppi LoR e HiR (**figura 3D, F**).

Per quanto riguarda le recidive (n=175), 171 si sono verificate durante i primi 5 anni di follow-up. Circa la metà delle recidive erano asintomatiche (91/171, 53,2%), con una tendenza a percentuali

più elevate nel braccio INT rispetto al braccio MIN, sia nel gruppo LoR (59,3% vs 40,0%, OR 2,18, p=0,195) che in quello HiR (56,3% vs 51,7%, OR 1,17, p = 0,701). Le altre quattro ricadute si sono verificate dopo i primi 5 anni di follow-up.

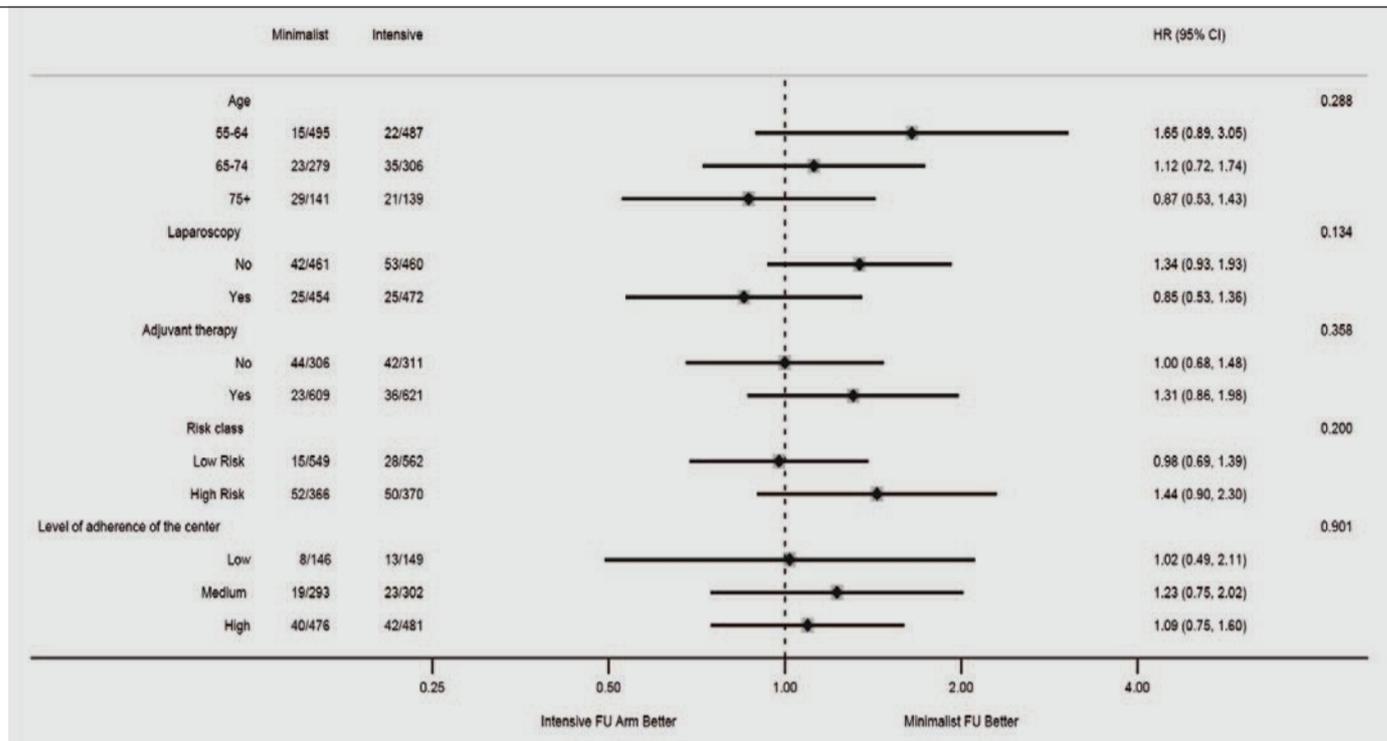
Cinquantotto donne su 175 (33,1%) avevano un'unica sede di recidiva, il 62,3% aveva più sedi contemporanee di recidiva e in 8/175 (4,6%) la sede della recidiva non era disponibile. Solo 19 su 109 recidive multiple erano nelle donne LoR. Più di un terzo delle recidive nel gruppo LoR si è verificato sulla cupola vaginale o in pelvi (19/51, 37,3%), ma 25/51 donne (49%) hanno sviluppato una recidiva in una sede a distanza. Nel gruppo HiR 93/124 (75%) recidive erano in una sede a distanza.

Al momento della diagnosi di recidiva 58/175 pazienti (33%) hanno effettuato una visita di follow-up non programmata: 42 per sintomi e 16 per sospetto di recidiva su una procedura programmata eseguita (es. nuova lesione sulla TC, o un aumento del Ca125), senza sintomi.

La maggior parte delle recidive (129/175, 73,7%) è stata rilevata dalla visita, da sola (10,8%) o dalla visita+TC (50,8%) o dalla visita+altri esami (12%), il 10,9% da altri singoli esami, mentre per il 15,3% non era disponibile il metodo diagnostico.

L'aderenza delle pazienti alle visite programmate di follow-up è stata leggermente inferiore nel braccio INT (65,5%) rispetto al braccio MIN (69,5%) (OR per aderenza, 0,80; IC 95% 0,64-1,00, p=0,048), con differenze simili nei gruppi LoR e

**Figura 6**  
**Subgroup analysis of Overall Survival**



HiR. Come previsto, il numero medio di esami registrati per paziente (laboratorio o imaging) era nettamente superiore nei bracci INT rispetto ai bracci MIN (9,7 vs 2,9,  $p < 0,0001$ ).

Focalizzando la compliance agli esami durante tutto il periodo di follow-up, nel gruppo LoR la differenza media tra gli esami eseguiti e quelli attesi per paziente era minima in entrambi i bracci (figura 4, A, B), mentre nel gruppo HiR il braccio INT ha eseguito meno esami del previsto, sebbene la differenza tra i bracci sia rimasta ampia (figura 4, C, D).

I risultati delle analisi dei sottogruppi per OS sono riepilogati in un forest plot (figura 5). In nessuno dei sottogruppi analizzati (per età, tecnica chirurgica, terapia adiuvante, rischio di ricaduta e aderenza del centro) il regime di follow-up ha mostrato un'interazione significativa. È interessante notare che non sono state osservate differenze stratificando i centri in base alla loro aderenza media al follow-up programmato.

## Discussione

**I RISULTATI** dello studio TOTEM non hanno mostrato alcun miglioramento nell'OS per le pazienti trattate per cancro dell'endometrio e seguite con un regime di follow-up INT di 5 anni, indipendentemente dal loro rischio di recidiva.

Nelle donne sottoposte a sorveglianza con il regime INT il rilevamento delle recidive, soprattutto di quelle asintomatiche, è stato leggermente superiore, ma questo rilevamento precoce non si è tradotto in miglioramenti della OS.

Nessun beneficio del regime INT è stato inoltre rilevato nelle analisi pianificate per sottogruppi.

L'aderenza subottimale al protocollo potrebbe aver diluito le possibili differenze negli esiti clinici tra i due regimi. In particolare, le donne nel braccio MIN sono state occasionalmente sottoposte a citologici vaginali, dosaggi Ca125 ed ecografie addomino-pelviche non pianificate, probabilmente considerati esami non invasivi e utili per completare la visita, mentre le donne nel braccio INT hanno omesso alcuni degli esami programmati, suggerendo una limitata accettabilità di questo regime di follow up. Tuttavia, le effettive differenze nel tipo e nella frequenza degli esami eseguiti sono rimaste ampie e le analisi per sotto-

gruppi non hanno mostrato alcun vantaggio del regime INT, anche nel gruppo di centri con il più alto livello di aderenza.

I principali punti di forza dello studio TOTEM sono l'ampia dimensione del campione con un lungo follow-up, l'inclusione di diversi centri che hanno arruolato pazienti che rappresentano la popolazione reale e la rigorosa verifica dello stato in vita eseguita sull'intera coorte. La durata molto lunga dello studio potrebbe aver ridotto la qualità della raccolta dei dati durante il follow-up, ma ciò è irrilevante per lo studio della sopravvivenza, che era l'endpoint primario dello studio. Lo studio TOTEM può essere tranquillamente interpretato come vero negativo perché, oltre alla probabilità di OS molto simile, il limite inferiore dell'IC 95% dell'HR per OS (0,85) esclude il beneficio ipotizzato del regime INT (0,78) con un ampio margine.

L'aderenza subottimale delle pazienti alle visite programmate e agli esami del braccio INT durante il follow-up di 5 anni è una limitazione dello studio, ma anche un indicatore della scarsa accettabilità e fattibilità di questi regimi intensivi. La mancanza del dato sull'invasione dello spazio linfovascolare (LVSI) per la stratificazione del rischio di recidiva impedisce la possibilità di esplorare anche questa variabile nelle analisi di sottogruppi, e lo stesso dicasi per POLE, per le proteine del MMR e per p53, ma al momento della messa a punto del TOTEM, il LVSI e le citate analisi molecolari non erano ancora riconosciuti come fattori prognostici rilevanti nel cancro dell'endometrio.

Una caratteristica importante in uno studio pragmatico è la sua rappresentatività della popolazione reale. Questo aspetto è stato attentamente considerato durante la progettazione e la conduzione dello studio TOTEM, definendo pochi e semplici criteri di inclusione e favorendo il coinvolgimento di un gran numero di centri (in diverse regioni e con vari carichi di lavoro). Tuttavia, il contributo di tutti i centri non è stato uniforme durante lo studio per diversi motivi (partecipazione ritardata, arruolamento ridotto a causa di protocolli concomitanti) che hanno portato alla necessità di allungare il periodo di arruolamento, con aumento del rischio di selezione delle pazienti.

## Conclusione

**Lo studio TOTEM** ha mostrato chiaramente che un follow-up intensivo nelle pazienti trattate per cancro dell'endometrio non migliora la OS, anche nelle pazienti ad alto rischio. Questi risultati hanno un alto grado di robustezza statistica e trasferibilità alla pratica clinica e aggiungono prove solide per rafforzare la tendenza già esistente nelle attuali linee guida verso un follow-up minimalista, fatto di visite cliniche programmate con l'aggiunta della TC torace-addome completo nei primi due anni nelle pazienti ad alto rischio.

**Secondo le evidenze disponibili**, non vi è alcun motivo per aggiungere ulteriori indagini di routine (di citologia vaginale, di laboratorio o di imaging) ai regimi minimalisti utilizzati in questo studio.

**Questo studio** è un esempio importante e incoraggiante della capacità di collaborazione tra strutture pubbliche nel condurre studi pragmatici, indipendenti, a basso costo e con rilevanti impatti sulla pratica clinica.

**TOTEM infine** rinforza il concetto che "doing more does not (always) mean doing better", sostenuto a livello internazionale dal movimento Choosing Wisely e in Italia da Slow Medicine.

TOTEM è dedicato alla memoria di Alessandro Liberati (<https://associati.it/>), per il suo incoraggiamento e per il contributo all'ideazione dello studio e per il suo straordinario impegno nel diffondere la cultura della Evidence Based Medicine nel mondo della ricerca e del Ssn.