

Assessment of concordance of MMR status between primary and recurrent endometrial cancer: A multicentre retrospective MITO-MaNGo study (MITO 41-MaNGo END6):

- **Coordinamento e responsabili dello studio**

Gruppo MITO – Dr.ssa Valentina Tuninetti¹ - Prof. Giorgio Valabrega¹,

Gruppo MANGO – Dr.ssa Germana Tognon², Dr.ssa Eliana Bignotti²

¹SCDU Oncologia, Ospedale Mauriziano Umberto I di Torino

²Divisione di Ostetricia e Ginecologia, ASST Spedali Civili di Brescia, Università di Brescia, Brescia, Italy.

- **Premessa**

Il carcinoma dell'endometrio è uno dei tumori più diffusi (6° posto) tra le donne in tutto il mondo, contribuendo a 417000 nuovi casi nel 2020 e un tasso di incidenza standardizzato di 8.7 per 100.000 donne¹. In Europa il cancro dell'endometrio è il quarto tumore più frequente nelle donne e la decima causa più frequente di mortalità per cancro¹. Il carcinoma dell'endometrio è tipico delle donne in post-menopausa. Storicamente era classificato, secondo la classificazione di Bokhman², in tipo I (endometrioides) o tipo II (non-endometrioides). Nel 2013 il TCGA (*The Cancer Genome Atlas*)³⁻⁵ ha introdotto una nuova classificazione basata sull'analisi molecolare: in questo modo anche il tumore dell'endometrio non viene più considerato come un'unica entità, ma l'insieme di tipi di tumori diversi fra loro, ognuno con una prognosi completamente differente. Questa nuova classificazione è ormai entrata nelle linee guida internazionali, anche se tutti i dati derivati non sono frutto di studi prospettici randomizzati, bensì di analisi *post-hoc* dello studio PORTEC-3⁶⁻¹⁰; pertanto la classificazione molecolare ha un valore prognostico ma deve essere valutato il suo valore predittivo.

La nuova classificazione prevede quattro sottogruppi:

- tumori DNA polymerase epsilon (POLE)-mutati;
- tumori con alterazioni di p53 (p53-mutati), o copy-number high;
- tumori con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI), o con deficit del meccanismo di riparazione dei mismatch del DNA (dMMR), che identifica le pazienti a rischio di sindrome di lynch
- tumori con nessun profilo molecolare specifico (NSMP), o copy-number low.

I tumori POLE-mutati sono quelli a prognosi migliore. I tumori p53 mutati, invece, sono quelli a prognosi peggiore. Gli altri due gruppi (MSI-H/dMMR e NSMP) hanno una prognosi intermedia.

Negli ultimi anni crescente attenzione è stata posta all'immunoterapia anche nel carcinoma dell'endometrio. In Europa e in Italia è in corso il programma di Dostarlimab EAP (*Early Access Program*), sulla base dei risultati dello studio GARNET (NCT02715284)¹¹, uno studio basket di fase 1b in cui erano incluse pazienti con carcinoma dell'endometrio dMMR, progredite durante o dopo una chemioterapia a base di platino e sottoposte in precedenza a non più di due linee di trattamento per la malattia ricorrente o avanzata, sono state trattate con Dostarlimab (500 mg per i primi 4 cicli, ogni 3 settimane, e successivamente 1000 mg ogni 6 settimane). In questa coorte l'overall response rate (ORR) è risultato di circa il 45%.

Dal 30 Marzo 2022, AIFA ha autorizzato e rimborsato la combinazione di pembrolizumab / lenvatinib sulla base dei risultati dello studio randomizzato di fase III KEYNOTE 775¹²⁻¹⁴. La combinazione ha

dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS (progression free survival) ed OS (overall survival) sia nelle *all comers* sia nelle pazienti Mismatch repair Proficient (pMMR).

E' quindi necessario, per tutte le pazienti con carcinoma dell'endometrio, la determinazione dello stato di MSI/MMR. Essendo il carcinoma dell'endometrio caratterizzato da eterogeneità spaziale e temporale non è noto quale sia il momento migliore durante la storia della malattia in cui determinare lo stato di MSI/MMR al fine di scegliere il migliore tra quelli disponibili.

L'unica evidenza preliminare disponibile al momento è stata presentata al congresso della Società di Ginecologia Oncologica Americana (SGO) del 2022¹⁵. Si tratta di uno studio in cui è stata valutata la concordanza dello stato MMR tra la diagnosi e la recidiva in pazienti affette da carcinoma dell'endometrio. Le pazienti arruolate sono state 43, ma l'analisi finale è stata fatta sulle 32 pazienti in cui vi era disponibilità del blocchetto istologico, sia alla diagnosi che alla recidiva. Alla diagnosi 26/32 (81%) risultavano pMMR, mentre 6/32 (19%) risultavano dMMR. Mentre tutti i carcinomi endometriali dMMR mantenevano lo status di deficit del mismatch anche a recidiva (6/6=100%), i tumori pMMR a recidiva mostravano un'evoluzione a dMMR in 3/26 casi (11%).

Questa evoluzione clonale dei carcinomi dell'endometrio da pMMR a dMMR rappresenta un *biomarker* con importanti implicazioni terapeutiche.

Lo scopo di questo studio è andare a valutare su una più ampia casistica retrospettiva la concordanza fra il dato di pMMR e dMMR tra tumore alla diagnosi ed alla recidiva.

- **Obiettivo**

L'obiettivo primario dello studio è di determinare se lo stato MMR sia concordante alla diagnosi e alla recidiva.

Obiettivo secondario dello studio è di correlare lo stato dMMR alla recidiva con la risposta ai trattamenti

- **Procedimento**

L'analisi dei dati avverrà mediante raccolta delle cartelle cliniche delle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio trattate presso i Centri MITO e MANGO aderenti

Saranno selezionate le pazienti nell'arco temporale Gennaio 2010- Luglio 2022.

Si procede quindi alla registrazione retrospettiva dei seguenti dati: caratteristiche delle pazienti, tipo istologico, stadio FIGO, determinazione MMR, trattamento adiuvante, prima recidiva e trattamenti successivi, ultimo follow-up, data di morte.

Si stima che saranno valutate un totale di circa 450 pazienti.

Principali criteri di inclusione:

1. Età > 18 anni;
2. Diagnosi di carcinoma dell'endometrio (ammessi tutti gli istotipi) e carcinosarcoma dell'utero.
3. Disponibilità del dato istologico e di MMR sia alla diagnosi che alla recidiva

Principali criteri di esclusione

1. paziente con diagnosi di sindrome di Lynch o paziente con carcinoma dell'endometrio dMMR alla diagnosi in cui non è nota l'analisi genetica per sindrome di Lynch

- **Considerazioni statistiche e analisi dei dati**

Sul totale di casi stimati disponibili per l'analisi (450 pazienti), si ipotizza che, sulla base dei dati di letteratura, circa il 20% dei casi sia dMMR alla diagnosi. Tale percentuale corrisponde a un numero di casi dMMR alla diagnosi di circa 90 pazienti, con un numero di casi pMMR alla diagnosi pari a circa 360 pazienti.

Anticipando una percentuale pari a circa il 10% di casi non valutabili / non disponibili per l'analisi, si stima di disporre di circa 400 pazienti, con circa 80 casi dMMR alla diagnosi e circa 320 casi pMMR alla diagnosi.

La tabella sottostante riporta la precisione con la quale sarà possibile stimare la percentuale di casi pMMR alla diagnosi con un'evoluzione a dMMR alla recidiva, per 3 diversi scenari :

- 5%
- 10%
- 15%

Tutti i calcoli sono basati su un livello di confidenza del 95%

(<https://select-statistics.co.uk/calculators/sample-size-calculator-population-proportion/>)

Daniel WW (1999). *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences*. 7th edition. New York: John Wiley & Sons.)

Percentuale di casi pMMR alla diagnosi evoluti a dMMR alla recidiva	Numero di casi dMMR alla recidiva su 320 casi pMMR alla diagnosi	Precisione della stima
5%	16	+/- 2.38%
10%	32	+/- 3.28%
15%	48	+/- 3.91%

Se i casi pMMR alla diagnosi disponibili per l'analisi fossero inferiori (non 320 ma 160), la precisione con la quale sarà possibile stimare la percentuale con un'evoluzione a dMMR alla recidiva è riportata nella tabella sottostante:

Percentuale di casi pMMR alla diagnosi evoluti a dMMR alla recidiva	Numero di casi dMMR alla recidiva su 160 casi pMMR alla diagnosi	Precisione della stima
5%	8	+/- 3.37%

10%	16	+/- 4.64%
15%	24	+/- 5.53%

Analogamente, sarà descritta la percentuale di casi dMMR alla diagnosi con un'evoluzione a pMMR alla recidiva. La tabella sottostante riporta *la precisione con la quale sarà possibile stimare la percentuale di casi dMMR alla diagnosi con un'evoluzione a pMMR alla recidiva, per 3 diversi scenari* :

- 0%
- 5%
- 10%

Percentuale di casi dMMR alla diagnosi evoluti a pMMR alla recidiva	Numero di casi dMMR alla recidiva su 80 casi pMMR alla diagnosi	Precisione della stima
0%	0	-
5%	4	+/- 4.77%
10%	8	+/- 6.57%

In accordo all'obiettivo secondario dello studio, sarà descritto l'outcome delle pazienti ai vari tipi di trattamento sistemico ricevuto (diviso per linea di terapia e per tipo di trattamento) in termini di:

- Risposta obiettiva
- Sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS)
- Sopravvivenza globale (overall survival, OS)

Per ciascun gruppo analizzato, la proporzione di risposte obiettive sarà descritta in termini di proporzione e relativo intervallo di confidenza. I gruppi saranno confrontati mediante test del chi quadrato.

La PFS e l'OS saranno analizzate mediante metodo di Kaplan Meier, e i gruppi saranno confrontati mediante log-rank test.

- **Scheda raccolta dati**

Vedi database allegato

- **Bibliografia**

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209-249.
- 2 Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15 (1): 10-17.
- 3 Wilczyński M, Danielska J, Wilczyński J. An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Prz Menopauzalny* 2016; 15 (2): 63-68.
- 4 Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016; 3: 14.
- 5 Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113 (2): 299-310.
- 6 Waltar T, Marnitz S. [Clinical implications of the PORTEC-3 trial for the treatment of high-risk endometrial cancer]. *Strahlenther Onkol* 2020; 196 (4): 410-413.
- 7 Marnitz S, Schömig-Markiefka B. [The PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact of molecular classification on prognosis and benefit from adjuvant therapy]. *Strahlenther Onkol* 2021; 197 (3): 266-268.
- 8 de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (3): 295-309.
- 9 de Boer SM, Wortman BG, Bosse T et al. Clinical consequences of upfront pathology review in the randomised PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (2): 424-430.
- 10 León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38 (29): 3388-3397.
- 11 Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022; 10 (1).
- 12 Makker V, Colombo N, Casado Herráez A et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386 (5): 437-448.
- 13 Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (5): 711-718.
- 14 Makker V, Rasco DW, Dutcus EC et al. A phase Ib/II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (Pembro) in patients (Pts) with endometrial carcinoma. 35. *J clin Oncol*; 2017.
- 15 Daniel E, Janice W, Regina W et al. To Test or Re-Test, that is The Question: Comparison of the Mismatch Repair Deficiency between Primary and Metastatic Sites of Uterine Cancers. Presented at SGO 2022.