

**IMMUNONCOLOGIA
AL FEMMINILE**

FOCUS ON
CARCINOMA ENDOMETRIALE
TOSCANA, MARCHE, UMBRIA



3 Novembre 2022
dalle 15.00 alle 18.00

FIRENZE
Hotel NH
Piazza Vittorio Veneto, 4

Con il patrocinio di

REGIONE
TOSCANA



Azienda Ospedaliera di Perugia



SALUTI DELLE ISTITUZIONI REGIONALI

In molte Regioni, durante la pandemia da Covid-19, sono stati registrati degli inevitabili rallentamenti negli screening e nella diagnostica. Questo aspetto va assolutamente recuperato, l'impegno delle istituzioni però non deve fermarsi a questo ma deve al contempo guardare al presente al futuro dell'oncologia.

Le terapie innovative e le nuove tecniche di diagnostica non possono essere poste in secondo piano perché oggi più che mai spesso rappresentano l'unica salvezza per molti pazienti. In tutto questo però è necessario considerare anche la sostenibilità economica del sistema e per mantenerla è necessario l'impegno delle istituzioni anche su un terzo punto cardine: garantire l'appropriatezza delle cure e degli strumenti diagnostici.

INTRODUZIONE DI SCENARIO

Il funzionamento del sistema immunitario nel paziente oncologico è da tempo al centro dell'attenzione dei ricercatori. Gli studi in questo campo hanno portato ad evidenziare alcune cause alla base del mancato funzionamento di un sistema immunitario non più in grado di riconoscere e contrastare le cellule neoplastiche da quelle sane. Concentrandosi su queste cause la ricerca ha prodotto negli ultimi 5-6 anni una rapida e dirompente innovazione.

Così già oggi ad es°, l'immunoterapia oncologica, si è consolidata in molte tipologie di tumori come nuovo fondamentale approccio terapeutico in grado di portare speranze ai malati. Infatti grazie ai sorprendenti risultati ottenuti inizialmente in quelle forme refrattarie a tutte le terapie disponibili nel melanoma prima, nel polmone e nel rene successivamente, l'impegno nel continuare a far progredire la ricerca verso nuove indicazioni, è oramai uno degli obiettivi comuni per tutti i ricercatori al mondo.

Fra queste, un importante e recentissimo sviluppo si è avuto con l'approvazione da parte di FDA ed EMA della prima monoterapia anti-PD-1 da utilizzare nel carcinoma endometriale ricorrente o avanzato nelle pazienti con tumori MSI-mutati in progressione durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino.¹



Il cancro dell'endometrio, che si forma nel rivestimento interno dell'utero, è tra i più frequenti tumori femminili (5/6% di tutti i tumori femminili e terza neoplasia più frequente nelle donne tra i 50/70 anni).

In Italia le stime indicano attualmente 122.600 donne che vivono dopo una diagnosi di carcinoma dell'endometrio, ed una mortalità stimata per il 2021 di 3.100 decessi. Tutto ciò, nonostante la sopravvivenza a 5 anni sia passata dal 77% nel 2017 al 79% nel 2020. Già di per sé il carcinoma endometriale presenta limitate opzioni di trattamento ed una prognosi sfavorevole ma nel caso di questo fenotipo le pazienti in progressione, dopo la chemioterapia, si trovano senza alternative terapeutiche.

Ma per ottenere il miglior risultato clinico in appropriatezza e senza spreco di risorse da questa terapia, secondo le evidenze emerse dagli studi clinici registrativi, la selezione della popolazione target deve avvenire attraverso un test di valutazione eseguito con la tecnica di sequenziamento NGS. Così seppure ogni anno in Italia vi sia una incidenza di circa 8.300 nuovi casi prevalentemente in donne tra i 50 e i 65 anni, le stime ottenibili attraverso una proiezione dei dati registrativi sulla popolazione target selezionata dal test e da trattare con questa nuova terapia presentano numeriche notevolmente inferiori.

Motore Sanità intende promuovere dei tavoli di discussione a livello delle principali regioni Italiane che analizzando l'attuale cambio di scenario nelle opportunità di cura di questo tumore possano generare idee e buone pratiche per garantire un accesso rapido alle terapie più efficaci ed ai test necessari, mantenendo appropriatezza senza sprechi di risorse.



CANCRO DELL'ENDOMETRIO: UNA DIAGNOSI CHE TI CAMBIA LA VITA

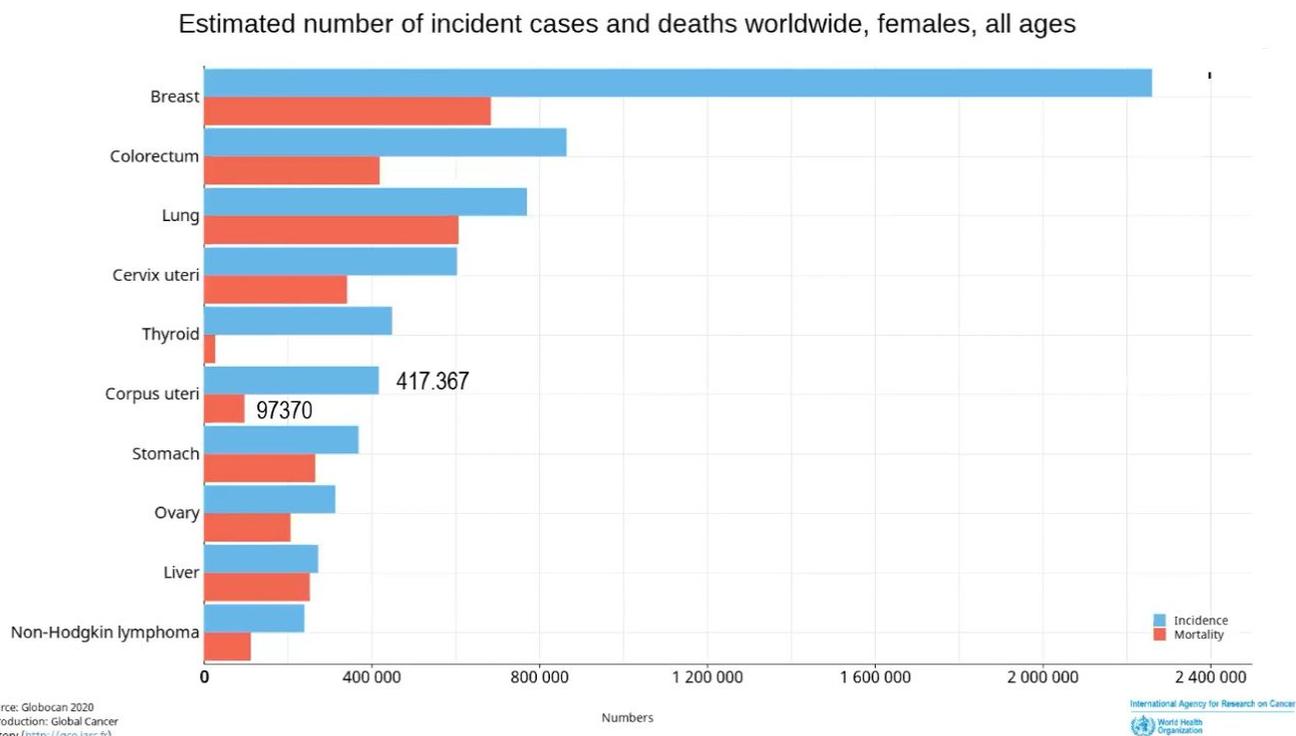
Le donne troppo spesso non sono a conoscenza del cancro dell'endometrio, di quali siano i sintomi e di quali siano le terapie a disposizione. Il percorso della paziente inizia quindi in salita, riscontrando problemi per i quali non ha una risposta ed una volta ricevuta la diagnosi alla paura intrinseca della malattia si unisce la paura del dover affrontare qualcosa che non si conosce.

È quindi su questi aspetti che le associazioni lavorano ogni giorno, sull'informare e rassicurare le pazienti ed i loro familiari. L'informazione non riguarda solo la malattia ma deve riguardare anche le offerte sanitarie disponibili sul territorio regionale. Con l'avvento di nuove tecnologie diagnostiche e di cura è fondamentale informare anche su queste nuove possibilità e su chi ne può accedere e dove.



CANCRO DELL'ENDOMETRIO: NUOVE ACQUISIZIONI TRA MECCANISMI PATOGENETICI, NUOVA DIAGNOSTICA ED IMMUNONCOLOGIA

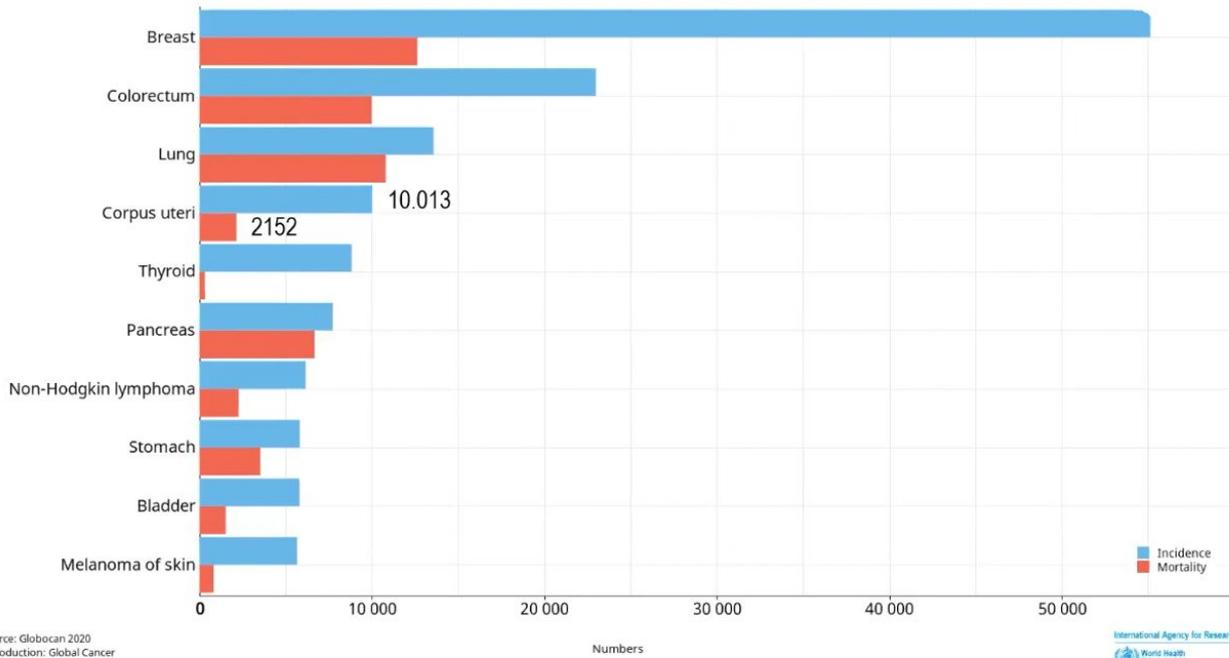
Questo tumore conta circa 400mila nuovi casi all'anno in tutto il mondo.





In Italia si contano circa 10mila casi ogni anno, con oltre 2mila decessi.

Estimated number of incident cases and deaths Italy, females, all ages



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)



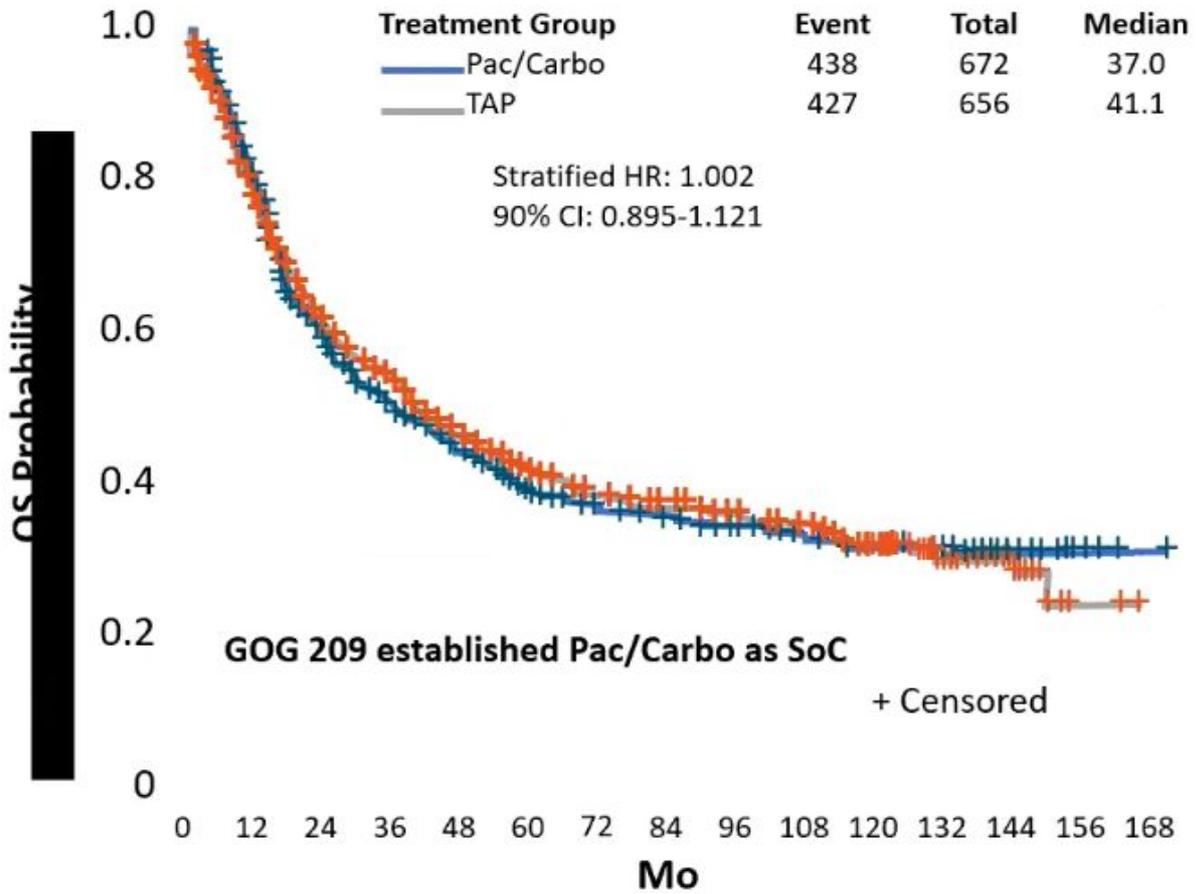
Trattamento sistemico del cancro dell'endometrio Conferenza di consenso ESMO-ESGO-ESTRO

- La terapia ormonale è la terapia sistemica di prima linea preferita per i pazienti con tumori positivi al recettore ormonale - grado 1 o 2 e senza malattia rapidamente progressiva.
- Quando è indicata la chemioterapia, lo standard di cura è di 6 cicli di carboplatino e paclitaxel ogni tre settimane. Ciò si basa sulla comunicazione preliminare di uno studio randomizzato che mostra un'efficacia simile e una minore tossicità rispetto alla tripletta di cisplatino/doxorubicina/paclitaxel.
- Non esiste uno standard di cura per la chemioterapia di seconda linea.



Attuale standard di cura per il carcinoma endometriale avanzato/ricorrente

Paclitaxel + Carboplatin¹



1. Miller. JCO. 2020;38:3841. 2. Fader. Clin Cancer Res. 2020;26:3928.

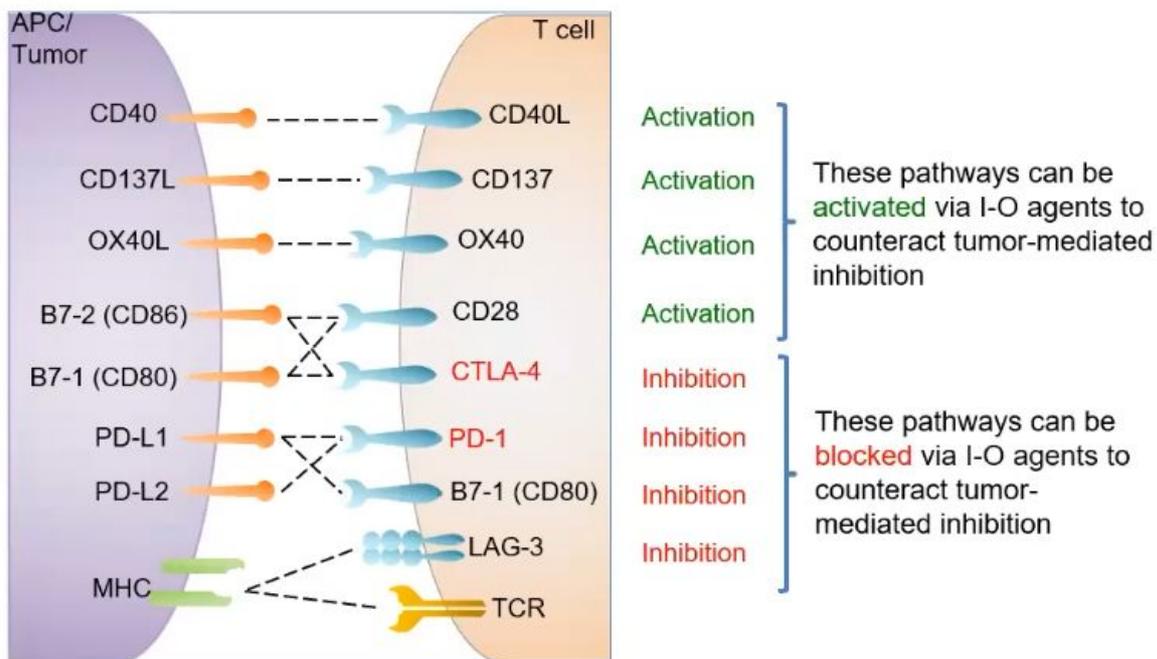


Evoluzione delle opzioni terapeutiche

L'immunoterapia nel cancro è una strategia promettente. I dati concreti si hanno da circa 10 anni. Mentre con la chemioterapia la risposta è dura da mantenere nel tempo, con l'immunoterapia questo è possibile e diversi studi dimostrano che i pazienti vivono meglio. Dalla conferma dei dati che abbiamo fino ad ora è verosimile che tra 5 o 6 anni potremo parlare di terapia che ci permetterà di evitare la chirurgia

L'immunoncologia sfrutta la risposta immunitaria naturale del corpo umano per combattere il tumore.

T-cell Checkpoint and Co-stimulatory Pathways



Adapted from Pardoll DM 2012.

APC=antigen-presenting cell; CTLA-4=cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; LAG-3=lymphocyte activation gene-3; MHC=major histocompatibility complex; PD-1=programmed death-1; PD-L1=PD ligand-1; PD-L2=PD ligand-2; TCR=T-cell receptor.

Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.



Modello per la stratificazione dei tumori sulla base del TMB e della firma del gene infiammatorio

Non tutti i pazienti, però, rispondono all'immunoterapia. Non è ancora conosciuto il motivo, ma è possibile identificare pazienti più sensibili verso questo tumore. Per identificare questi pazienti è necessario analizzare a livello molecolare il tumore.

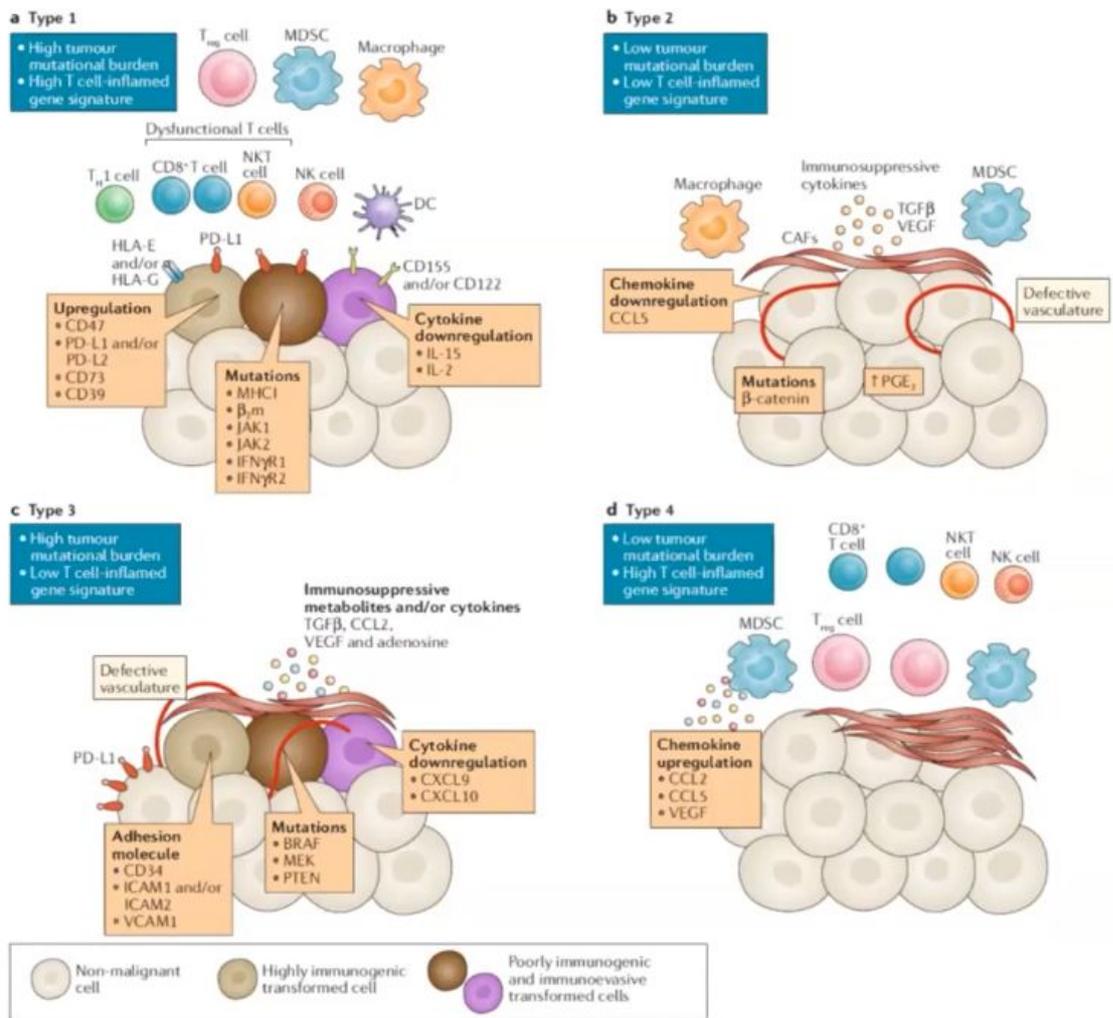


Fig. 2 | Model for stratifying tumours on the basis of tumour mutational burden and inflammatory gene signatures.



Efficacia IO a agente singolo nel cancro dell'endometrio selezionato da biomarcatori

Una scoperta estremamente importante è stata l'accostare alle diverse classificazioni molecolari la terapia più adatta.

Study	Drug	N	Patient Selection	ORR(%)
Keynote 28: Ott (2017)	Pembrolizumab	24	Advanced/metastatic PDL1+	13%
Garnet :Oaknin (2020)	Dostarlimab	156	Previously treated Recurrent/advanced p-MMR	15,4%
PHAEDRA: Antill (2019)	Durvalumab	36	Advanced /metastatic p-MMR	3%
Konstantinopoulos (2019)	Avelumab	16	Advanced /metastatic p-MMR	6%

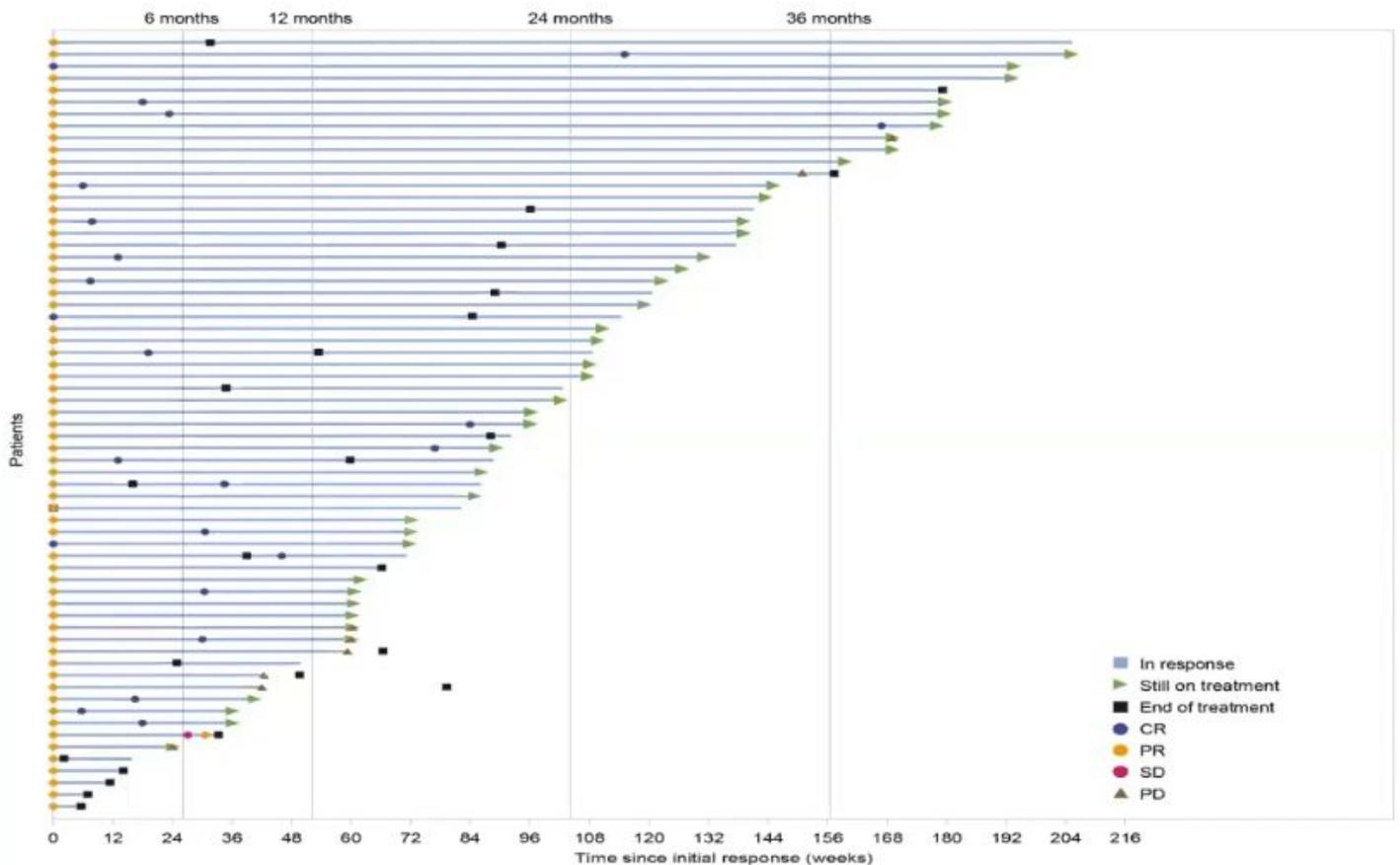
Ott et al. J Clin Oncol. 2017; 35(22):2535-41; Oaknin, ASCO 2022; Antill ASCO 2019 ; Konstantinopoulos ASCO 2019

Dostorlimab ha ricevuto, nell'aprile 2021, l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dall'EMA per il cancro dell'endometrio MSI-H/dMMR.



Durata della risposta nei responder dMMR/MSI-H

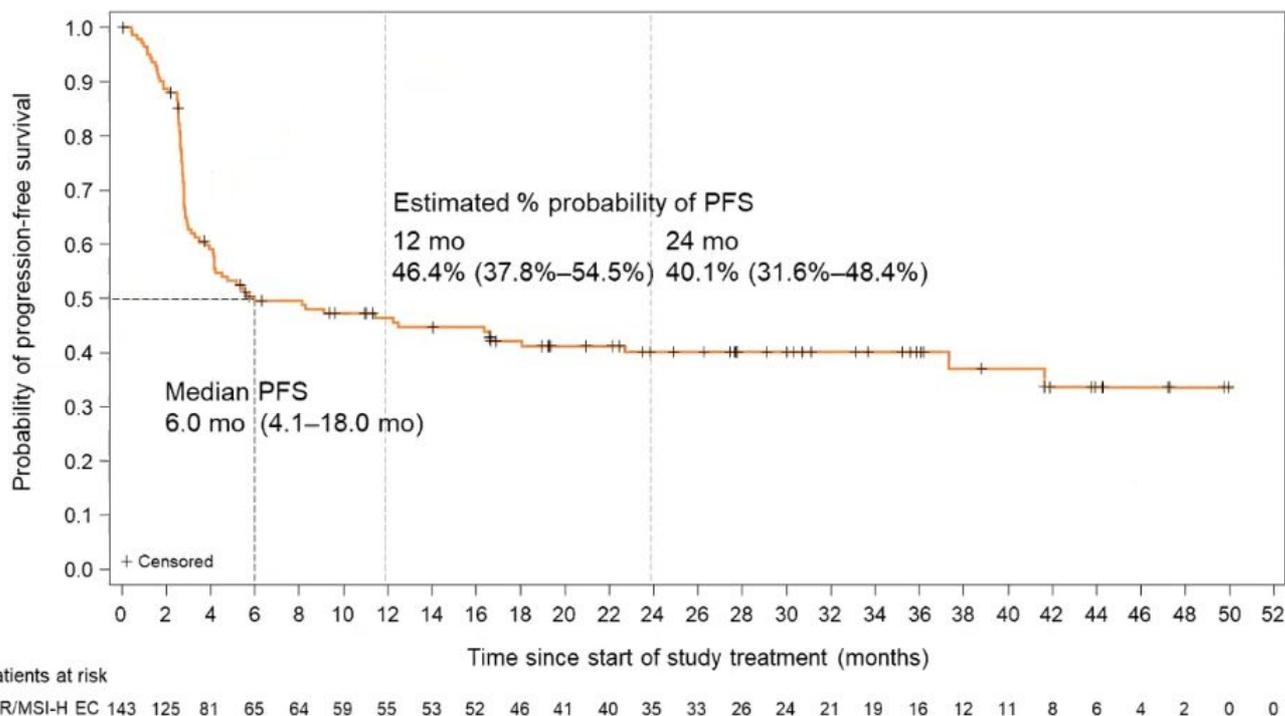
Le donne trattate con questo farmaco non solo hanno avuto una risposta con questo farmaco, ma hanno anche avuto una risposta che durava nel tempo.



- Con una maggiore durata mediana del follow-up di 27,6 mesi, le risposte sono state durevoli.
- La durata mediana della risposta non è stata raggiunta
- La probabilità di rimanere in risposta a 24 mesi è stata dell'83,7%



Probabilità di sopravvivenza libera da progressione:dMMR/MSI-H



dMMR, mismatch repair deficient; EC, endometrial cancer; MSI-H, microsatellite instability-high; PFS, progression-free survival.

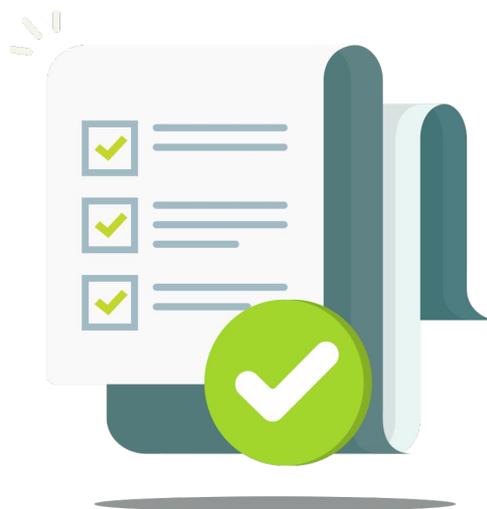


CONCLUSIONI

Da oltre 20 anni non si verificava la disponibilità di una nuova terapia in grado di incidere sulla prognosi di un tumore che, pur considerato non particolarmente aggressivo, aveva una quota di recidive difficili da trattare.

Ora si apre una nuova prospettiva che richiede aggiornamento dei Percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA), selezione di casi eleggibili, individuazione di percorsi tempestivi e appropriati.

Inoltre è importante rendere rapido, efficace ed equo l'accesso ai farmaci innovativi che hanno documentato dati di attività ed efficacia per i pazienti oncologici e altrettanto fondamentale è rendere omogeneo l'accesso alla profilazione biomolecolare sul panorama nazionale.





CALL TO ACTION

1. Il PDTA di patologia è uno strumento fondamentale per garantire uno standard di qualità e per garantire un rapido ed equo accesso all'innovazione su tutto il territorio regionale.
 - a. I test molecolari devono essere inseriti all'interno dei PDTA.
2. I Molecoral Tumor Board devono svolgere il ruolo fondamentale di identificare le pazienti per le quali è appropriato l'utilizzo dei test molecolari.
3. Le regioni devono lavorare per garantire una rete laboratoristica in grado di effettuare i test molecolari in tempi rapidi e certi.
4. La gestione delle complicanze correlate all'immunoterapia è una novità nell'ambito della cura dell'endometrio, ma altri professionisti della sanità hanno un'esperienza consolidata in materia. Creare dei canali di comunicazione tra questi professionisti per un interscambio di expertise potrebbe migliorare l'outcome delle cure e la gestione del paziente.
5. La fase pre-analitica del campione laboratoristico è fondamentale, serve quindi formare tutti gli operatori sulle best-practice per ottenere i migliori risultati.



PANELIST

Simona Lupini, Vice Presidente IV Commissione Sanità Regione Marche

Diego Petrucci, Consigliere Commissione Sanità del Consiglio Regionale della Toscana

Andrea Ulmi, Vicepresidente Commissione Sanità del Consiglio Regionale della Toscana

Andrea Fora, Consigliere Commissione Sanità del Consiglio Regionale dell'Umbria

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità

Ilenia Cardamone, Presidente ACTO Toscana

Michele Maio, Direttore del Dipartimento Oncologico e del Centro di Immunoncologia dell'Azienda Ospedaliero-universitaria Senese

Gianni Amunni, Coordinatore Rete Oncologica Regione Toscana

Rossana Berardi, Presidente Associazione Women for Oncology Italy, Professore Ordinario di Oncologia Università Politecnica delle Marche e Direttore della Clinica Oncologica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Andrea Caprodossi, Dirigente Farmacista ASUR Marche Area Vasta 2

Francesca Castiglione, Consigliere Regionale Siapec, Anatomo Patologo SODc Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare AOU Careggi Firenze

Massimiliano Fambrini, Professore Associato in Ginecologia e Ostetricia, AOU Careggi

Francesca Chiara Giorgi, Direttore UOC Oncologia Medica AV5, ASUR Marche

Francesca Martella, Direttore Oncologia Medica Empoli, Dipartimento Oncologico - Azienda USL Toscana Centro

Maria Cristina Petrella, Dirigente Medico Oncologia Medica AOU Careggi

Angelo Sidoni, Direttore Anatomia e Istologia Patologica, Azienda Ospedaliera di Perugia



Con il contributo incondizionato di



f | **ORGANIZZAZIONE**
Anna Maria Malpezzi - 329 97 44 772

🐦 | **SEGRETERIA**
Elisa Spataro - 350 16 26 379

📧 | **in** | segreteria@panaceascs.com



MOTORE
SANITÀ

panacea



www.motoresanita.it