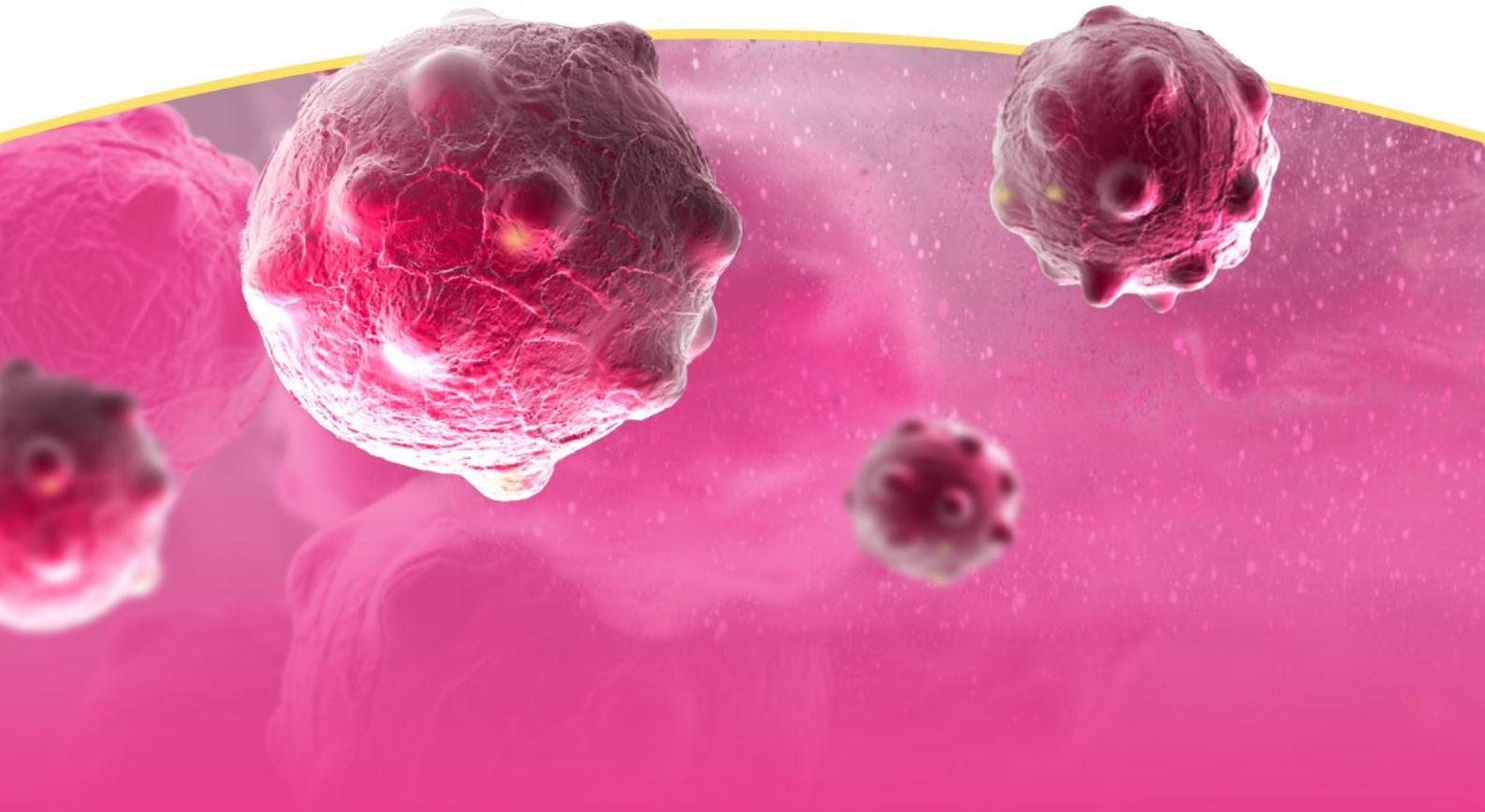
MOTORE SANITÀ

DOCUMENTO DI SINTESI



IMMUNONCOLOGIA AL FEMMINILE

FOCUS ON CARCINOMA ENDOMETRIALE

PUGLIA, CAMPANIA, SICILIA

www.motoresanita.it

MOTORE SANITÀ

15 Novembre 2022

dalle 15.00 alle 18.00

NAPOLI

Centro Direzionale

Isola C5

Con il patrocinio di

REGIONE CAMPANIA

Regione Puglia

ACTO CAMPANIA ALLEANZA CONTRO il TUMORE OVARICO

ASL Lecce

PugliaSalute

RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

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 esempio, 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.

SALUTI DELLE ISTITUZIONI REGIONALI

Davanti a patologie così gravi come il carcinoma dell'endometrio le istituzioni sono chiamate al compito di ascoltare ed assecondare le necessità poste in essere dai clinici e dai ricercatori. Solo uno sforzo congiunto tra tutti gli attori del sistema può garantire qualità e rapidità nelle cure oltre che rapidità nell'innestare all'interno del SSR le novità offerte dalla ricerca.

Le istituzioni inoltre sono chiamate del difficile compito di investire i fondi dedicati alla sanità dal PNRR e alla necessaria riforma della sanità territoriale; sanità territoriale che nell'ambito dell'oncologia sarà chiamata da un ruolo estremamente marginale ad un ruolo da protagonista da svolgere insieme alla sanità ospedaliera.

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

La diagnosi di cancro dell'endometrio è una notizia in grado di sconvolgere una donna. Oltre all'impatto fisico ed emotivo della malattia la paziente vive anche un senso di sconforto e di solitudine per quello che dovrà essere il suo percorso clinico all'interno del SSR.

Proprio su questo aspetto l'azione informativa e comunicativa di associazioni, medici ed istituzioni può svolgere un ruolo fondamentale. Informare la paziente correttamente e scientificamente sulle reali possibilità di cura della malattia, oltre che sui percorsi messi a disposizione dal sistema, può aiutare sia dal punto di vista clinico (in termini di velocità di diagnosi e presa in carico) che dal punto di vista psicologico; una paziente informata infatti non si sente più smarrita nella vastità del SSN ma si sente accudita da un sistema che ha come unico interesse quello di aiutare e curare.

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

Il tumore dell'endometrio ha due caratteristiche che lo rendono estremamente impattante: grande numero di casi ed un'altra percentuale di mortalità. Inoltre sia incidenza che mortalità sono in aumento.

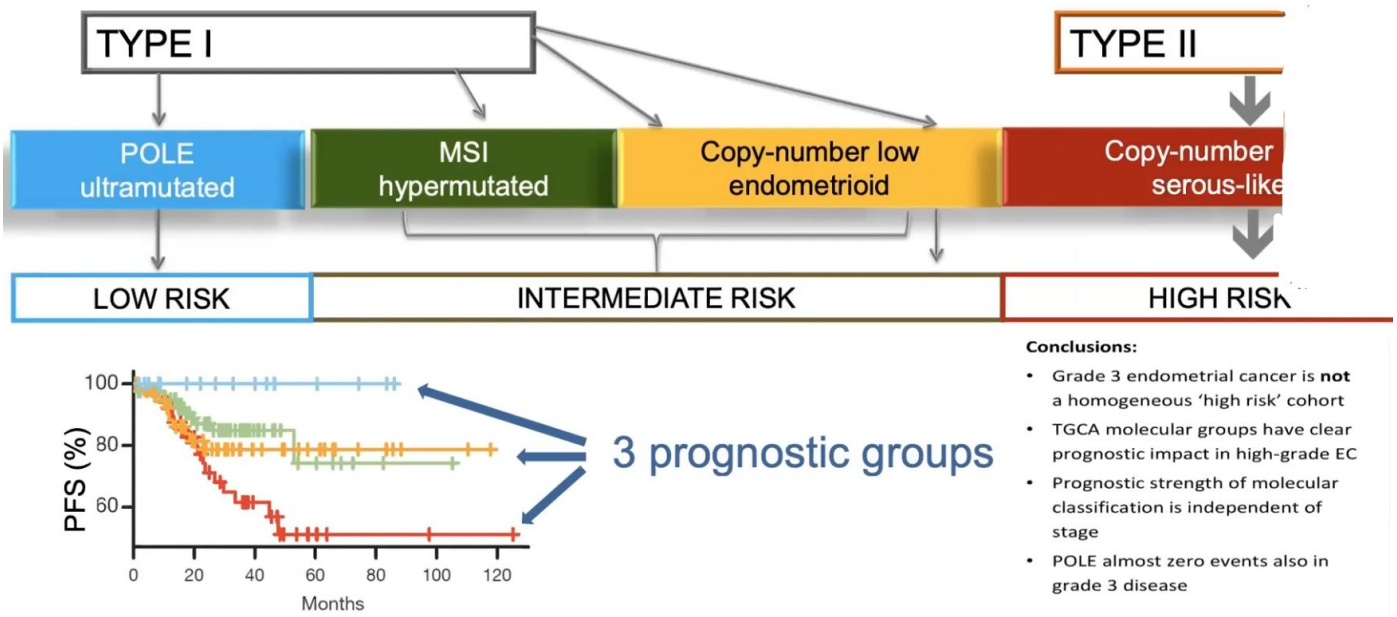
65,620 NEW CASES*		12,590 DEATHS*
53,000 ENDOMETRIOID		6,070
40,800	GRADE 1-2	2,840
12,200	GRADE 3	3,250
5,500 SEROUS		3,800
1,400 CLEAR CELL		660
1,200 SARCOMA/CARCINOSARCOMA		800

Population of Interest

- **Only gynecologic cancer with rising incidence and mortality**
- Corrected for hysterectomy rates, uterine cancer is the 2nd most common cancer amongst women

Fino a poco tempo fa non esisteva una seconda linea di trattamento per il tumore dell'endometrio, oggi invece grazie allo sviluppo farmacologico esiste una seconda linea di cure. L'impatto scientifico che portato poi alla creazione di nuovi trattamenti farmacologici è stato dalla dalla nuova classificazione molecolare dell'endometrio.

Vecchia classificazione



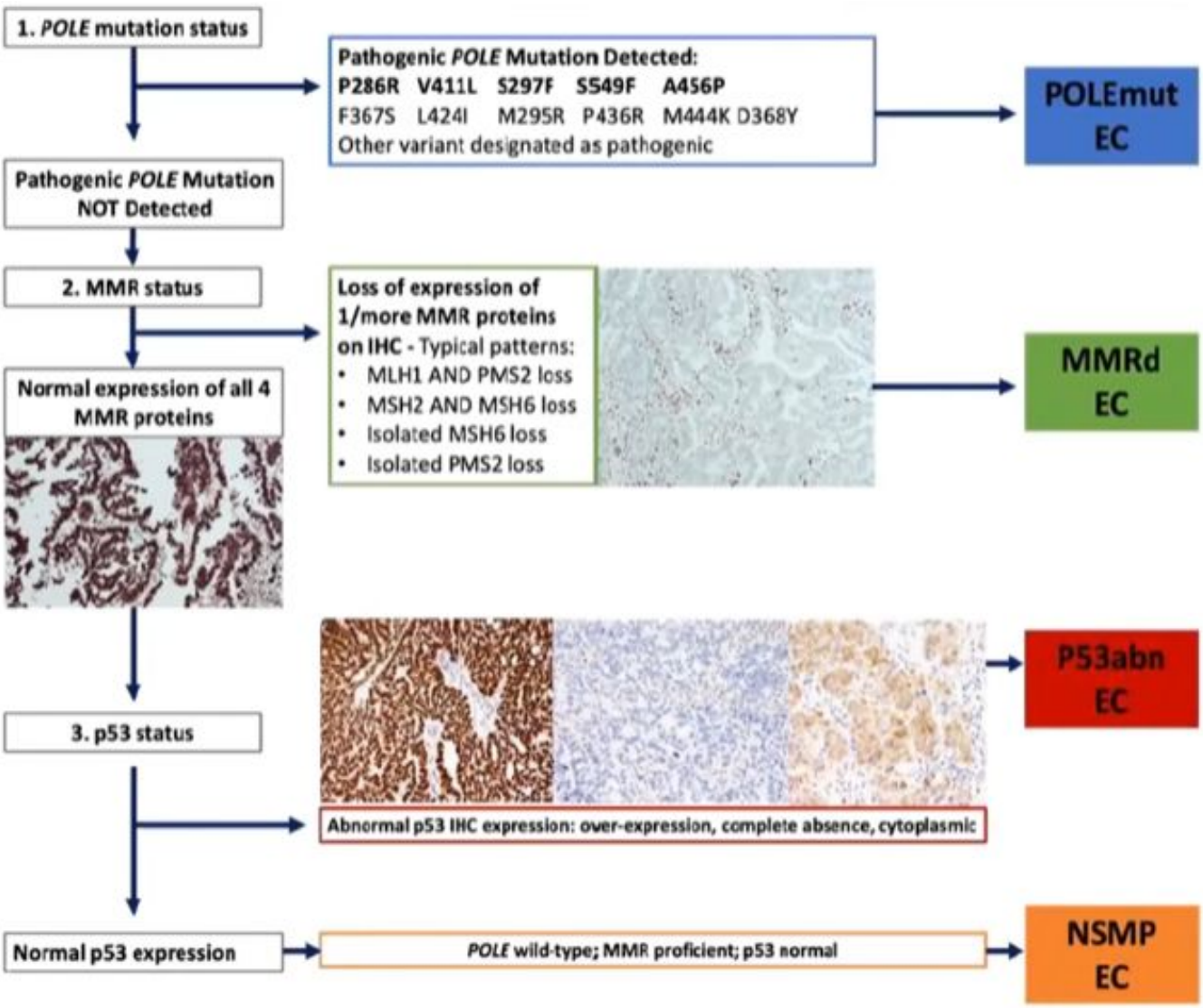
Conclusions:

- Grade 3 endometrial cancer is **not** a homogeneous 'high risk' cohort
- TGCA molecular groups have clear prognostic impact in high-grade EC
- Prognostic strength of molecular classification is independent of stage
- POLE almost zero events also in grade 3 disease

Classificazione molecolare

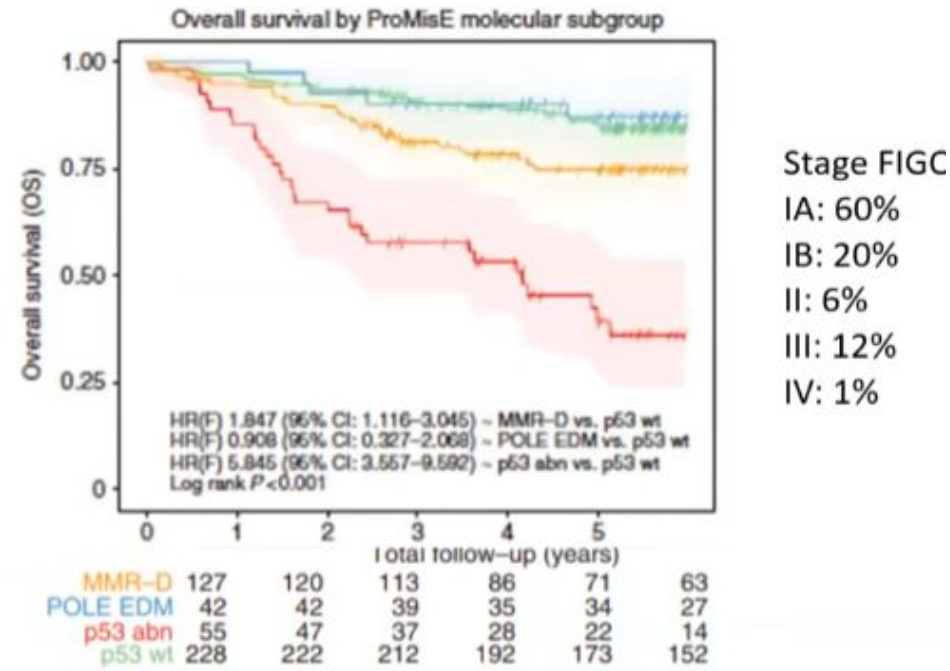
In passato c'era una visione quasi dualistica dei tumori dell'endometrio con una suddivisione in Tipo 1 e Tipo 2. Dal 2013 invece è iniziata una nuova classificazione su base molecolare.

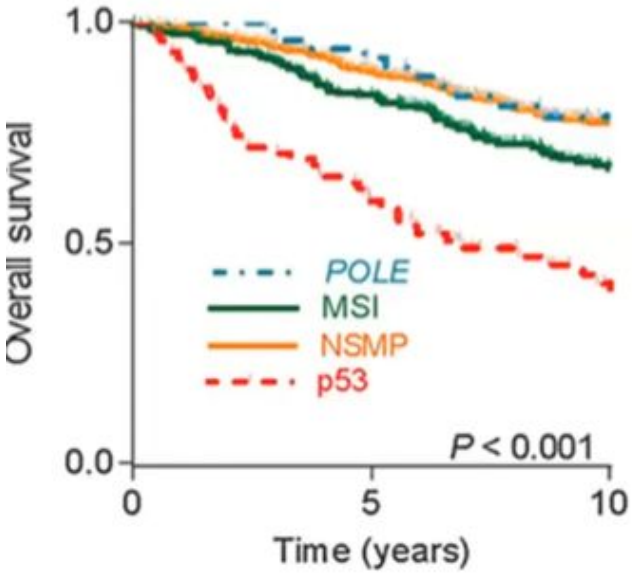
La classificazione molecolare si applica a tutti i carcinomi endometriali, indipendentemente dall'istotipo, l'interpretazione del test deve seguire l'algoritmo raccomandato.



Classificazione molecolare: impatto prognostico

Studi di settore hanno messo in correlazione i diversi tipi di carcinoma con la prognosi.





Le società scientifiche internazionali hanno già incorporato queste classificazioni all'interno delle proprie linee guida.

Risk Group	Molecular Classification Unknown	Molecular Classification Known[Δ],*
Low	• Stage IA endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal	• Stage I-II ***POLE*mut** endometrial carcinoma, no residual disease • Stage IA **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma + low-grade** + LVSI negative or focal
Intermediate	• Stage IB endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA endometrioid + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiared carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	• Stage IB **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA **p53abn** and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	• Stage I endometrioid + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB endometrioid high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II	• Stage I **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma
High	• Stage III-IVA with no residual disease • Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease	• Stage III-IVA **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma with no residual disease • Stage I-IVA **p53abn** endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease • Stage I-IVA **NSMP/MMRd** serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced Metastatic	• Stage III-IVA with residual disease • Stage IVB	• Stage III-IVA with residual disease of any molecular type • Stage IVB of any molecular type

[Δ]For stage III-IVA ***POLE*mut** endometrial carcinoma, and stage I-IVA MMRd or NSMP clear cell carcinoma with myometrial invasion, insufficient data are available to allocate these patients to a prognostic risk-group in the molecular classification. Prospective registries are recommended

* see text on how to assign double classifiers (e.g. patients with both *POLE*mut and p53abn should be managed as *POLE*mut)

** according to the binary FIGO grading, grade 1 and grade 2 carcinomas are considered as low-grade, and grade 3 carcinomas are considered as high-grade.

p53abn: p53 abnormal, MMRd: Mismatch Repair Deficient, NSMP: nonspecific molecular profile, *POLE*mut: polymerase Ɛ mutated

La classificazione molecolare è incoraggiata in tutti i carcinomi endometriali

L'analisi della mutazione polare può essere omessa nel carcinoma dell'endometrio a rischio basso e intermedio

NB: ISGyP ha raccomandato di testare lo stato MMR/MSI in tutti i campioni EC

- Diagnostica: poiché MMRd/MSI è considerato un marcatore per EC di tipo endometrioide
- Pre-screening: per identificare i pazienti a più alto rischio di avere la sindrome di Lynch
- Prognostico: come identificato dall'atlante del genoma del cancro
- Predittivo: per la potenziale utilità della terapia con inibitori del checkpoint immunitario

Ruolo predittivo

Se il ruolo prognostico della classificazione molecolare del tumore dell'endometrio è scientificamente dimostrato sul ruolo predittivo dei test molecolari mancano ancora studi randomizzati.

Però sono state condotte ricerche su studi precedenti che indicano una possibilità in questo ambito.

Classificazione EC cmolecolare del potenziale predittivo

	***POLE*mut EC**	**MMRd EC**
Treatment Primary Adjuvant Metastic/Recurrent	Explore De-Escalation	**Explore** **Immunotherapy**

- DNA repair defects in MMRd and *POLE* mut cancers result in abundance of neoantigens
- Interactions with activated T-cells, eliciting a strong host immune response
- PD-L1 on tumor cells binds to PD-1 on T-cells -> suppressing immunological response
- Checkpoint inhibitors enhance immunological response

- *PD-1/PD-L1 inhibitors have been shown active in metastatic MMRd cancers in first clinical studies (Keynote-028: 13% PR, 13% SD)*

IMMUNONCOLOGIA NEL TUMORE DELL'ENDOMETRIO: COSA CAMBIA NEI PERCORSI ASSISTENZIALI?

I percorsi assistenziali sono fondamentali per garantire equità e qualità delle cure. Le nuove terapie disponibili però richiedono una definizione precisa e omogenea sul territorio di quelli che sono i percorsi "ancillari" rispetto all'assistenza cioè percorsi di screening e percorsi dei test molecolari.

Infatti per sfruttare al massimo le nuove opportunità di diagnosi e cura è fondamentale creare percorsi di screening in grado di identificare precocemente la malattia su tutto il territorio regionale e percorsi di test che identifichino le strutture dove eseguire i test e le coorti di pazienti su cui è appropriato fare il test. Identificare questi percorsi è fondamentale per garantire la rapidità di accesso ai test e al contempo a garantire la sostenibilità del sistema.

LA RETE COME STRUMENTO DI ACCESSO RAPIDO ED EQUO ALL'INNOVAZIONE

Puglia, Campania e Sicilia sono tre regioni in cui è presente una forte e strutturata rete oncologica regionale. Questa struttura organizzativa è fondamentale sotto moltissimi punti di vista e l'accesso rapido ed equo all'innovazione è uno di essi.

Questo perché per utilizzare in maniera corretta l'innovazione è necessario prima di tutto identificare le expertise necessarie già presenti sul territorio ed in secondo luogo identificare dei modelli in grado di garantire l'uso appropriato e sostenibili dell'innovazione. La rete è quindi il miglior modello per standardizzare tutti gli aspetti, dalla diagnosi alla presa in carico, delle cure del paziente.

CONCLUSIONI

È finalmente a disposizione un farmaco immunoterapeutico anti PD-1 anche per il carcinoma endometriale avanzato o ricorrente in seguito a chemioterapia. Per il suo impiego è necessario identificare nel tumore un'elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o un'alterata espressione delle proteine del mismatch repair system (MMRd), nonostante questi due test non siano completamente sovrapponibili come selezione dei pazienti.

Alla luce della nuova classificazione molecolare dei carcinomi dell'endometrio in 4 classi prognostiche differenti (POLE, MSI-H, MSS, p53), è ormai chiaro come non si possa fare a meno di una caratterizzazione molecolare a scopo prognostico e predittivo di risposta alle terapie.

In questo contesto diventa fondamentale l'identificazione di laboratori che siano in grado di offrire l'analisi di tutti i marcatori molecolari al momento richiesti per il carcinoma endometriale, al fine di offrire la miglior opzione terapeutica a ciascuna paziente. Però molti sistemi sanitari regionali non sono perfettamente preparati all'implementazione di tutta una serie di test diagnostici dove c'è invece un sistema di somministrazione ed erogazione delle nuove terapie molto solida.

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.
6. Alla luce delle nuove terapie è importante riuscire a centralizzare i trattamenti per il tumore dell'endometrio.

PANELIST

Vincenzo Adamo, Direzione Scientifica Oncologia A.O. Papardo - Messina e Coordinatore Rete Oncologica Siciliana - Re.O.S.

Livio Blasi, Direttore UOC Oncologia Medica ARNAS Civico Palermo

Alfredo Budillon, Direttore Scientifico, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G Pascale, Napoli

Pasquale Cananzi, Dirigente Farmacista Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza, Sicilia

Antonella Caroli, Responsabile Servizio Strategie e Governo Assistenza Ospedaliera - Gestione Rapporti Convenzionali, Regione Puglia

Francesco Colasuonno, Responsabile PO Registri di Monitoraggio AIFA e Centri Prescrittori Sezione Farmaci,Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa, Regione Puglia

Sabino De Placido, Professore di Oncologia Medica, Università degli Studi di Napoli Federico II

Fabrizio Gianfrate, Health Economics and Outcome Research

Francesco Legge, Direttore della Unità Complessa di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Generale Regionale "F. Miulli" in Acquaviva delle Fonti (BA)

Piera Maiolino, Responsabile SC Farmacia Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione "G. Pascale" Napoli e Segretario Regionale SIFO Campania

Umberto Malapelle, Professore Associato, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II

Liliana Mereu, Unità operativa di Ginecologia e Ostetricia Azienda Ospedaliera Cannizzaro

Emanuele Naglieri, Dirigente U.O. Oncologia Medica, IRCCS Oncologico Bari

Carmela Pisano, Responsabile U.O.S. Trattamenti Innovativi dell’utero Istituto Nazionale Tumori IRCCS, Fondazione Pascale Napoli

Graziana Ronzino, U.O. Oncologia Medica Ospedale “Vito Fazzi”, ASL Lecce

Giammarco Surico, Presidente ROP - Rete Oncologica Pugliese

Ugo Trama, Responsabile Farmaceutica e Protesica della Regione Campania

Giancarlo Troncone, Professore Ordinario di Anatomia Patologica, Direttore del Dipartimento di Sanità Pubblica Università degli Studi di Napoli Federico II

Giovanni Gerosolima, Presidente Acto Campania

Francesco Borrelli, Componente V Commissione Sanità e Sicurezza Sociale Consiglio Regionale Campania

Maria Muscarà, Componente V Commissione Sanità e Sicurezza Sociale Consiglio Regionale Campania

Giovanni Porcelli, Componente V Commissione Sanità e Sicurezza Sociale Consiglio Regionale Campania

Valerio Biglione, Direzione Scientifica Motore Sanità

Con il contributo incondizionato di

GSK

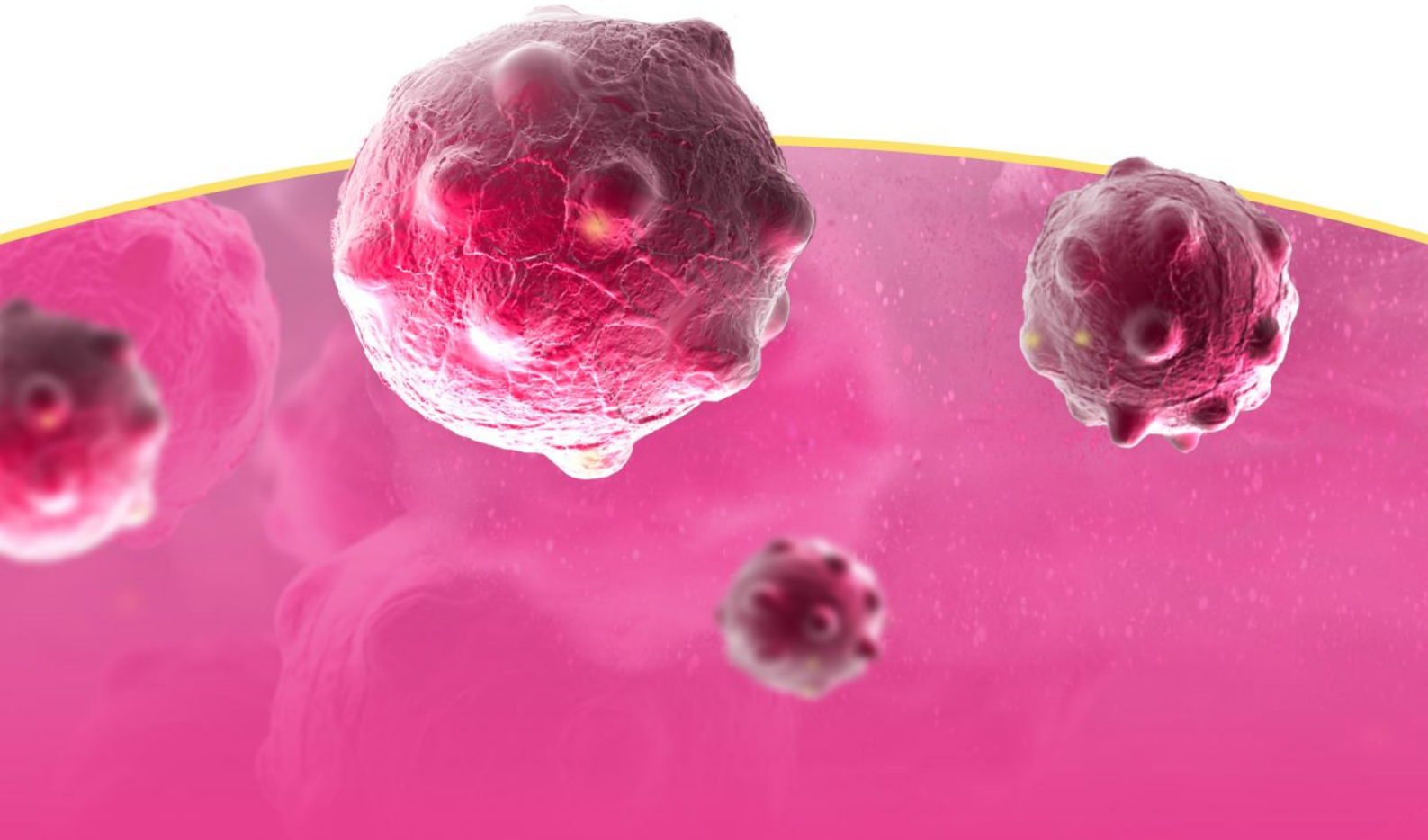
ORGANIZZAZIONE

Clara Nebiolo
324 6327587

Cristiana Arione
328 8443678

MOTORE SANITÀ

panacea



www.motoresanita.it