RELAZIONE PROGETTO DI RICERCA

Titolo del progetto di ricerca: Analisi (R)etrospettiva di correlazione tra lo stato (M)SI-h/MMR e risposta a terapie mediche nel carcinoma dell'endometrio: studio RAME

Periodo e sede di svolgimento: dal 20/01/2023 al 30/06/2023, presso S.C.D.U. Oncologia direttore prof. Massimo Di Maio – Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino.

Incaricato: dr.ssa Quarà Virginia

Introduzione

Il carcinoma dell'endometrio (EC) è la neoplasia ginecologica più comune, caratterizzata negli ultimi anni da un crescente tasso di incidenza e mortalità correlata alla malattia.
Mentre gli stadi precoci sono associati ad una prognosi eccellente, la malattia in stadio avanzato/metastatico riporta un tasso di sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20%.
In aggiunta alla classificazione storica del EC in tipo I (endometrioide) e tipo II (non-endometrioide), nel 2013 è stata introdotta una classificazione che distingue 4 sottogruppi molecolari: MSI hypermutated, POLE ultramutated, p53-mutants (copy-number high), copy-number low.
In particolare la prima categoria identifica pazienti con status di elevata instabilità microsatellitare (MSI-h) ovvero presenza di deficit dei meccanismi del DNA mismatch repair (dMMR), considerate pertanto sospette per Sindrome di Lynch.
La chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel è attualmente lo standard di cura di prima linea nel setting metastatico, tuttavia i dati relativi alla risposta al trattamento chemioterapico nell'EC sono limitati.
Inoltre negli ultimi anni l'immunoterapia è emersa quale miglior opzione nel MSI-h/dMMR EC, sia in prima linea combinata con chemioterapia sia a fallimento di una linea chemioterapica.

Materiali e metodi

Lo studio RAME è un'analisi retrospettiva multicentrica volta a valutare la risposta alla chemioterapia nelle pazienti con MSI-h/dMMR EC.
Sono state selezionate 312 pazienti affette da EC con status MSI/MMR noto, consecutivamente trattate tra gennaio 2010 e gennaio 2022 in 4 centri ad alto volume (Ospedale Mauriziano=164 pz, IRCCS Candiolo= 61 pz, Ospedale di Bari=32 pz, Ospedale di Reggio Emilia=55 pz) afferenti al Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer and gynecological malignancies (MITO).
239 pazienti avevano un EC endometrioide (76,6%), 151 avevano uno stadio FIGO I alla diagnosi (48,9%) e 71 erano MSI-h/dMMR (22,8%). L'età media era di 65 anni (range 31-91).
Lo status MSI/MMR è stato valutato localmente, secondo pratiche standard: reazione polimerasica a catena (PCR) per ricerca di marcatori "quasi-monomorfici" mononucleotidici o analisi immunoistochimica di espressione delle proteine del MMR.

Gli endpoint primari erano: i) la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) nelle pazienti con malattia localizzata candidabili alla diagnosi a trattamento potenzialmente curativo e trattate con chirurgia, (ii) la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) nelle pazienti con malattia avanzata/recidiva e in particolare nel sottogruppo trattato con chemioterapia a base di platino.

RFS, PFS e OS sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier e la mediana è stata riportata con IC al 95%. Il data cut off per l'analisi dei dati era il 30 Aprile 2023.

Risultati

278 pazienti presentavano malattia localizzata, sottoposta a chirurgia. 171/278 (61,5%) hanno ricevuto trattamento adiuvante. La RFS mediana era di 100,0 mesi (95%CI 59,4-140,7) per il sottogruppo MSI-l/pMMR e di 120,9 mesi (60,0-181,8) per MSI-h/dMMR (p=0,39).

77 pazienti presentavano malattia avanzata/metastatica per la quale sono state sottoposte a chemioterapia di prima linea. 59/77 (76.6%) hanno ricevuto una chemioterapia a base di platino e 15/77 (19.5%) erano MSI-h/dMMR.

Ad un follow up mediano di 22.5 mesi la PFS mediana era di 10,3 mesi (95%CI 7,7-12,8) per MSI-l/pMMR e di 6,3 mesi (95%CI 2,0-10,6) per MSI-h/dMMR (HR1,53, 95%CI 0,79 - 2,97, p=0,21). La OS mediana era di 37,2 mesi (95%CI 28,0-46,4) per MSI-l/pMMR e di 14,0 mesi (95%CI 1,0-27,1) per MSI-h/dMMR, con una OS significativamente peggiore nei pazienti MSI-h/dMMR (HR 2,26, 95% CI 1,04 - 4,92, p=0,039).

Nel sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia a base di platino, non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nella PFS (p=0,21) e nella OS (p=0,057), ma la PFS e la OS erano numericamente più elevate nella popolazione MSI-l/pMMR.

Conclusioni

La nostra ampia casistica retrospettiva comprendeva pazienti con malattia localizzata trattata chirurgicamente e pazienti con malattia avanzata/metastatica trattate con chemioterapia di prima linea, prevalentemente a base di platino. In linea con i dati di letteratura, circa il 20% dei soggetti appartenevano alla categoria MSI-h/dMMR.

Nessuna delle pazienti in studio ha ricevuto trattamento immunoterapico, pertanto i dati di risposta alla chemioterapia non sono stati influenzati da precedente esposizione ad immunoterapia.

Nella coorte con malattia localizzata, non vi erano differenze statisticamente significative in termini di RFS tra MSI-h/dMMR e MSI-l/pMMR, sebbene questa risultasse numericamente maggiore nel primo sottogruppo (120 mesi vs 100 mesi).

Nella coorte con malattia avanzata/metastatica sottoposte a trattamento di prima linea la OS era significativamente peggiore nelle pazienti MSI-h/dMMR.

Limitatamente al sottogruppo trattato con chemioterapia a base di platino è emersa una peggior performance della chemioterapia carboplatino e paclitaxel nelle pazienti dMMR rispetto alle pazienti pMMR sia in termini di PFS che di OS, per quanto non vi fossero differenze statisticamente significative.

La nostra analisi si limita a descrivere una differenza prognostica tra i gruppi analizzati, non potendo identificare un ruolo predittivo dello stato MMR/MSI, poiché tutte le pazienti arruolate sono state trattate secondo pratica clinica e non disponevamo di un gruppo di controllo.

Con i limiti associati alla natura retrospettiva del lavoro e alla mancanza di una potenza statistica predefinita per l'analisi degli endpoint, i nostri dati real-world confermano che le pazienti con EC MSI-h/dMMR presentano outcomes peggiori quando trattate con chemioterapia nel contesto della recidiva. Per contro, le pazienti pMMR sembrano trarre un maggiore beneficio da carboplatino e paclitaxel.

In conclusione, il nostro studio sottolinea ulteriormente la necessità di incorporare l'immunoterapia nell'algoritmo terapeutico della popolazione con EC MSI-h/dMMR, in accordo con i dati degli studi clinici randomizzati di fase III.

Torino, 01/07/2023

dr.ssa Virginia Quarà

A.O. ORDINE MAURIZIANO
S.C.D.U. ONCOLOGIA
MEDICA
DIRETTORE
Prof. Massimo Di Maio