

.cáncer. XII FORO
DE **ovario**
Y OTROS TUMORES
GINECOLÓGICOS

¿ Deberíamos definir un nuevo subgrupo molecular en base a la causa de pérdida de MMR en cáncer de endometrio en cuánto a respuesta a IO?

Dra. Eva M^a Guerra Alía

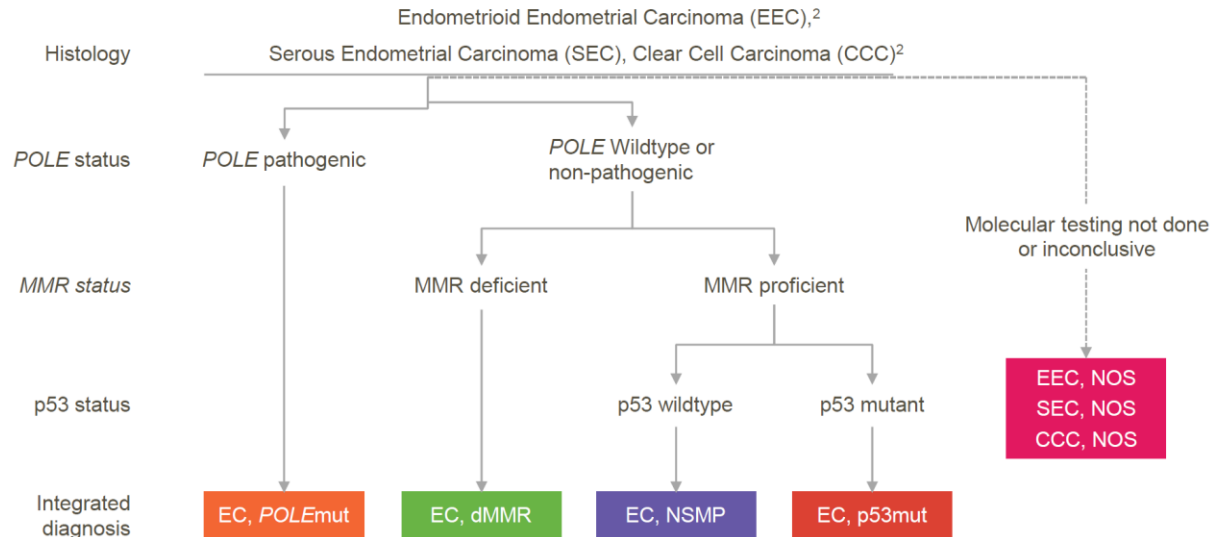
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Unidad de tumores de mama y ginecológico
11 de mayo de 2023



DISCLOSURES

- Advisory/consultancy honorarium from AstraZeneca-MSD, Clovis Oncology, GSK-Tesaro, PharmaMar, Roche
- Speaker bureau/expert testimony honorarium from AstraZeneca-MSD, PharmaMar, Roche, GSK-Tesaro, Clovis
- Travel/accommodation/expenses from Roche, GSK-Tesaro and Baxter.

ESGO/ESTRO/ESP(2020) recomienda utilizar los subtipos subrogados de la clasificación molecular del TCGA¹



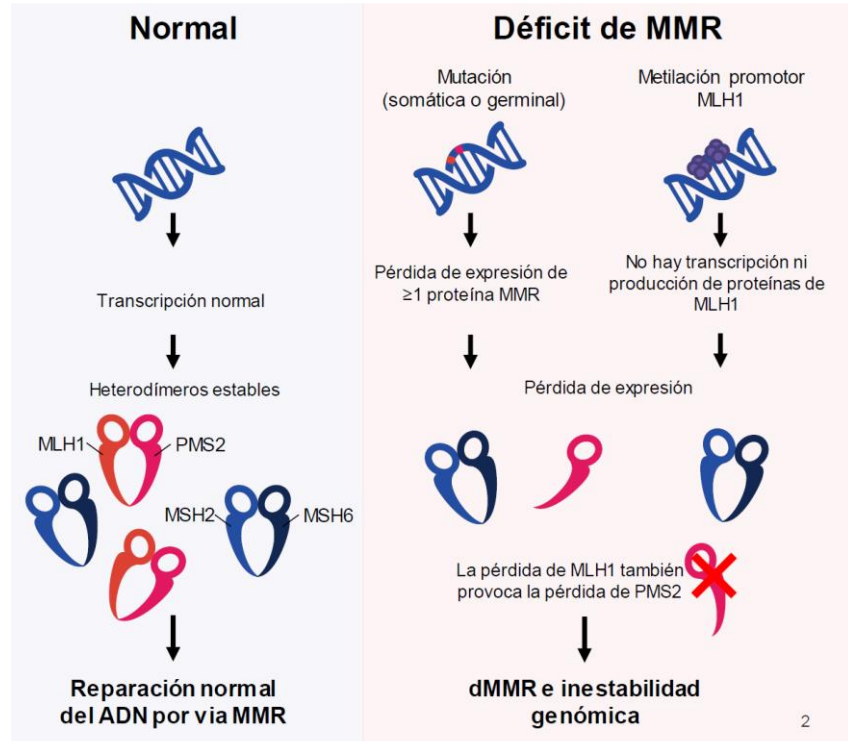
2020 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA Y MOLECULAR

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1):12-29. 2. Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76:52-63.

VIA MMR

- **DNA MMR:** Highly conserved mechanism used to restore DNA integrity after the occurrence of mismatching errors, including single-base mismatches or short insertions and deletions
 - 4 genes that play a critical role in this process include: MLH1 ,MSH2, MSH6 and PMS2
- **MSI:** Condition of genetic hypermutability resulting from defective DNA MMR
- **MSI/dMMR tumor:** A tumor that accumulates thousands of mutations, particularly clustered in microsatellites and consisting in repeat length alterations, resulting in MSI

Luchini. Annals Oncol. 2019;30:1232. Cortes-Ciriano. Nat Commun. 2017;8:15180.



dMMR-MSI-H EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

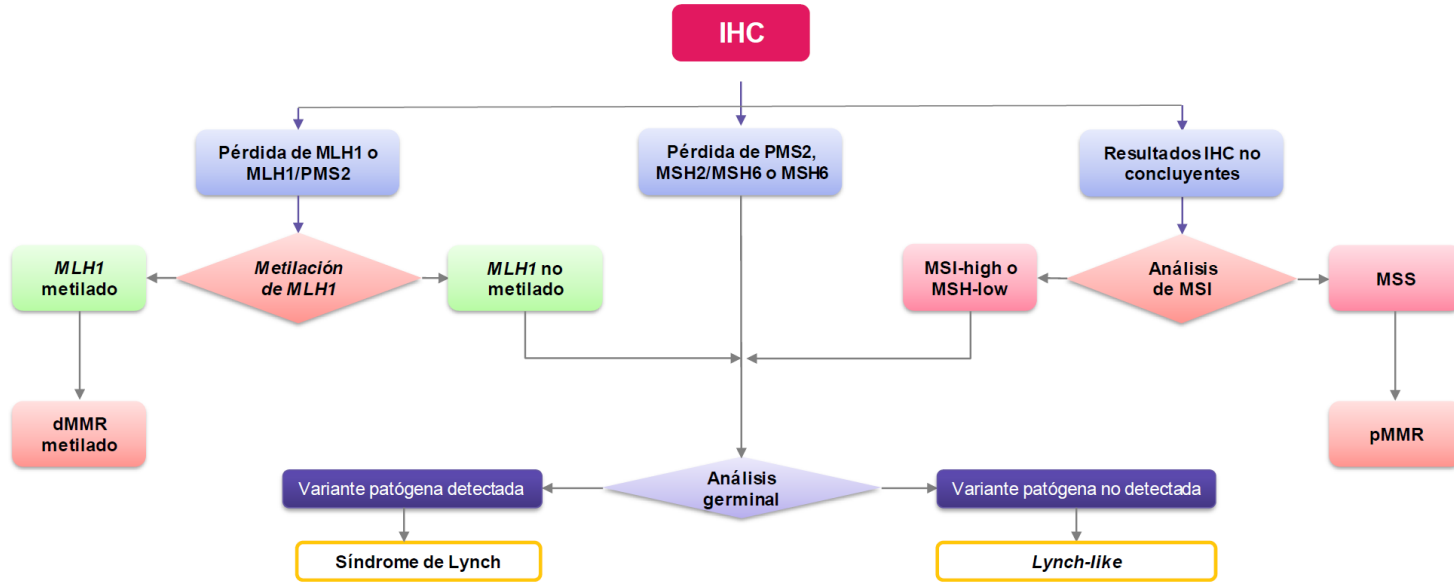
25-30% de los casos de cáncer de endometrio presentan dMMR/MSI-H




dMMR, pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases; MSI-H, inestabilidad de microsatélites alta; pMMR, reparación correcta de los errores de apareamiento de bases; MMR, mecanismo de reparación de apareamiento de bases

1. Bonneville R, et al. Landscape of Microsatellite Instability across 39 Cancer Types. JCO Precis Oncolo 2017; (1):1-15. 2. Hause RJ, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. Nat Med 2016; 22(11):1342-1350. 3. Oaknin A, et al. Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2022. 4. Pasanen A, et al. Mod Pathol 2020; 33: 1443-1452. 5. Kurpiel B, et al. Int J Gyn Path 2022;41:1-11. 6. Buchann DD, et al. J Clin Oncol 2014; 32:90-100. 7. Khan RM et al. Cancer 2019; 125: 3172-3183.

Algoritmo para determinar el estatus de MMR/MSI en cáncer de endometrio e identificar a las pacientes con Síndrome de Lynch



1. Mais V, et al. Cancers 2021; 12(3):505. 2. Stelloo E, et al. Ann Oncol 2017; 28(1):96-102. 3. Rosa RCA, et al. Gynecol Oncol 2020; 159(1):229-238. 4. Concin N, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer and its relationship with PD-1/PDL.1 expresión and tumor mutational burden: a systematic review-based approach. Annals of Oncology 2019; 30:1232-1243.



¿Podría el cáncer de endometrio con d-MMR por hipermetilación de MLH-1 tener diferencias en cuanto a perfiles moleculares y clínicos frente a otros cánceres de endometrio d-MMR causados por otros mecanismos?

Caracterización molecular y clínica en función del mecanismo MMR-D

CLINICAL CANCER RESEARCH | TRANSLATIONAL CANCER MECHANISMS AND THERAPY

Microsatellite Instability–High Endometrial Cancers with *MLH1* Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles



- >1000 pacientes con CE del MSK a los que se realizó secuenciación tumoral-tejido normal: MSK-IMPACT
- 184 pacientes con mutaciones patogénicas en *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6* ó MSI-H
- Objetivos:
 - Caracterizar hallazgos clínicos y genéticos en función del mecanismo MMR-D:
 - Mutaciones germinales
 - Mutaciones somáticas
 - Hipermetilación *MLH1*
- MMR status:
 - IHQ *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*
 - *MLH1* y/o *PMS2* -: *MLH1*ph test

Patrón clínico-patológico según mecanismo d-MMR



Microsatellite Instability–High Endometrial Cancers with *MLH1* Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles

Characteristics	Germline (n = 25)	Somatic (n = 39)	<i>MLH1</i> ph (n = 120)	P value
Altered gene				<0.001
<i>MLH1</i>	3 (12%)	10 (26%)	120 (100%)	
<i>MSH2</i>	8 (32%)	19 (49%)	0 (0%)	
<i>MSH6</i>	12 (48%)	7 (18%)	0 (0%)	
<i>PMS2</i>	2 (8.0%)	3 (7.7%)	0 (0%)	
Age at diagnosis (median, range)	54 (31–69)	54 (40–83)	64 (35–93)	0.001
BMI at diagnosis ^a				0.001
Normal (<25)	8 (33%)	18 (53%)	18 (17%)	
Overweight (25–<30)	6 (25%)	7 (21%)	25 (24%)	
Obese (≥30)	10 (42%)	9 (26%)	60 (58%)	
Stage (FIGO 2014)				0.025
I	15 (60%)	25 (64%)	67 (56%)	
II	4 (16%)	3 (7.7%)	3 (2.5%)	
III	5 (20%)	10 (26%)	30 (25%)	
IV	1 (4.0%)	1 (2.6%)	20 (17%)	
Histology				0.67 ^b
Endometrioid	23 (92%)	32 (82%)	101 (84%)	
G1	14 (56%)	12 (32%)	30 (25%)	
G2	6 (24%)	10 (25%)	47 (39%)	
G3	3 (12%)	10 (25%)	24 (20%)	
Clear cell	0	1 (2%)	0 (0%)	
Mixed	0	3 (8%)	1 (1%)	
Carcinosarcoma	1 (4.0%)	0 (0%)	7 (6%)	
Undifferentiated/dedifferentiated	1 (4.0%)	3 (8%)	11 (9%)	
MELF pattern				0.17
No	20 (80%)	30 (77%)	106 (88%)	
Yes	5 (20%)	9 (23%)	14 (12%)	
LVSI				0.033
No	17 (68%)	17 (44%)	47 (39%)	
Yes	8 (32%)	22 (56%)	73 (61%)	
Dominant mutational signature				<0.001
Aging	15 (62%)	20 (54%)	27 (23%)	
MMR (signatures 6, 15, 20, 260)	9 (38%)	17 (46%)	88 (77%)	
Primary treatment after surgery				0.34
None	9 (41%)	10 (26%)	23 (20%)	
Chemotherapy	9 (41%)	21 (54%)	62 (53%)	
IVRT/EBRT	4 (18%)	8 (21%)	31 (27%)	

Pacientes con cáncer de endometrio con hipermetilación de *MLH1* tenían más edad, más obesidad, estadio más avanzado al diagnóstico e LVSI

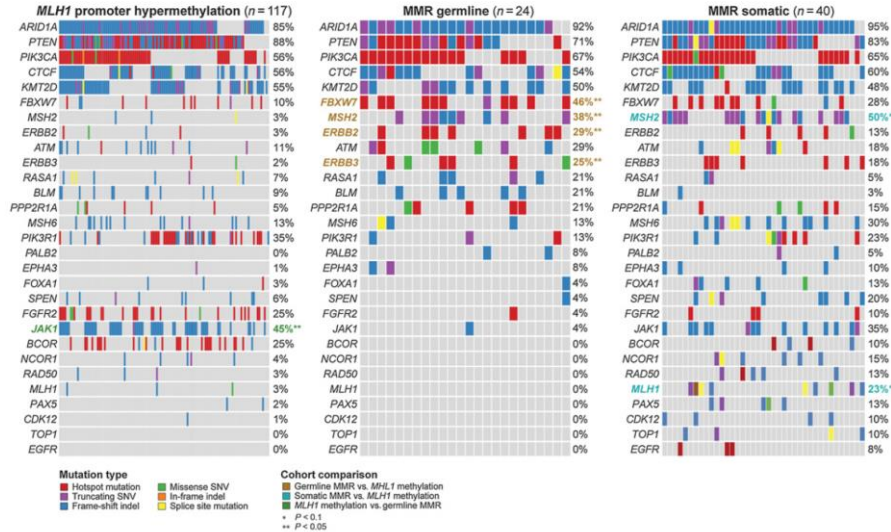
Patrón molecular según mecanismo d-MMR

Microsatellite Instability–High Endometrial Cancers with *MLH1* Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles

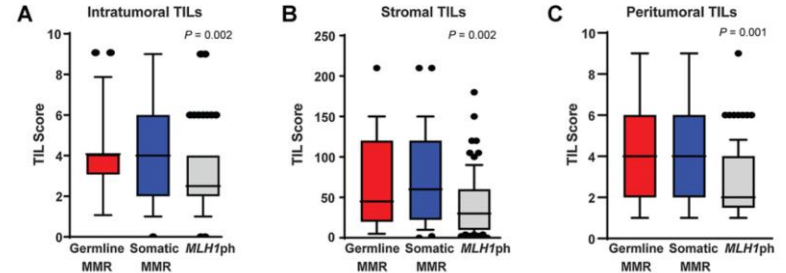


Mutaciones somáticas por mecanismo MMR


Infiltración TILs



MMR germinal: ERBB2, ERBB3, FBXW7
 MLH1ph: JAK1



TIL score significativamente más bajo en MLH1ph frente a germinal y somático



¿Podría el mecanismo causante de pérdida de MMR predecir respuesta a inmunoterapia?

Estudio fase II de pembrolizumab para CE con inestabilidad de microsatélites en recaída Lynch-like vs esporádico

A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability

Stefania Bellone, PhD¹; Dana M. Roque, MD²; Eric R. Siegel, MS³; Natalia Buza, MD¹; Pei Hui, MD¹; Elena Bonazzoli, MS¹; Adele Guglielmi, PhD¹; Luca Zammataro, MD¹; Nupur Nagarkatti, MD¹; Samir Zaidi, MD, PhD⁴; Jungsoo Lee, MS⁵; Dan-Arin Silasi, MD⁶; Gloria S. Huang, MD ; Vaagn Andikyan, MD¹; Shari Damast, MD¹; Mitchell Clark, MD¹; Masoud Azodi, MD¹; Peter E. Schwartz, MD¹; Joan R. Tymon-Rosario, MD¹; Justin A. Harold, MD¹; Dennis Mauricio, MD¹; Burak Zeybek, MD¹; Gulden Menderes, MD¹; Gary Altwerger, MD¹; Elena Ratner, MD¹; Ludmil B. Alexandrov, PhD⁷; Akiko Iwasaki, PhD¹; Yong Kong, PhD¹; Eric Song, MS¹; Weilai Dong, PhD⁸; Julia A. Elvin, MD⁹; Jungmin Choi, PhD⁵; and Alessandro D. Santin, MD ¹

- **Métodos:**

- dMMR y/o MSI-H → IHC convencional ó PCR
- TMB y perfil genético → FoundationOne/WES

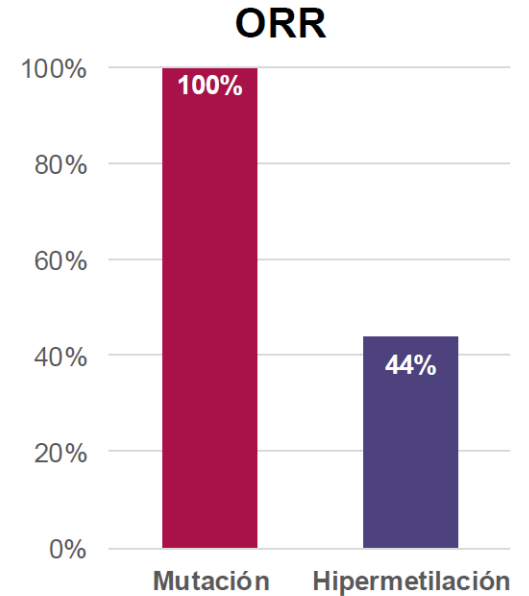
- **Objetivos:**

- Primario: ORR según RECIST v1.1
- Secundario: SLP y SG

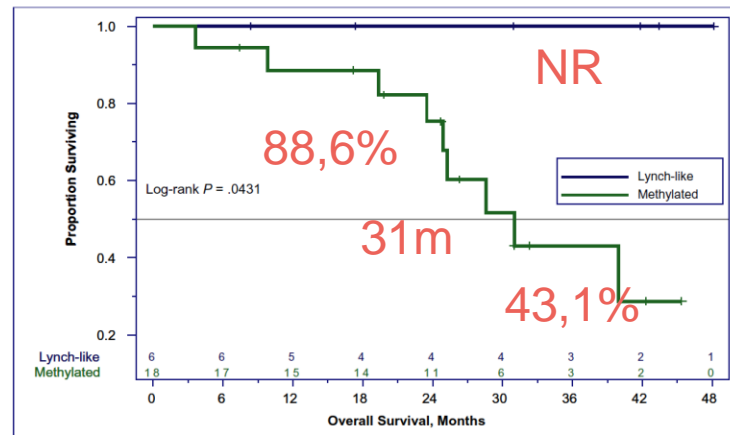
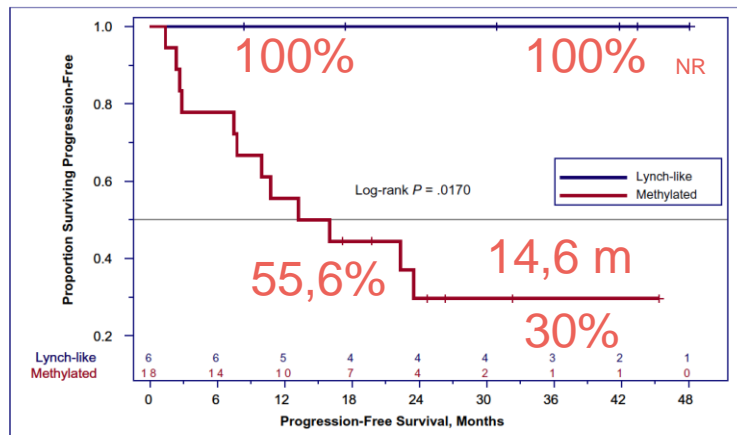
- **Mediana de seguimiento:** 25,8 meses

Estudio fase II de pembrolizumab para CE con inestabilidad de microsatélites en recaída Lynch-like vs esporádico

	n	ORR
Total pacientes CE d MMR/MSI-H evaluables	24	58,3% (14/24)(95%ci36,6-77,9)
Hipermetilación del promotor de MLH1	18	44%
Mutación somática en los genes MMR-LS-Like	6	100%
Mutación germinal en los genes MMR-(Lynch)	0	n/a



Estudio fase II de pembrolizumab para CE con inestabilidad de microsatélites en recaída Lynch-like vs esporádico



Este estudio sugiere diferente respuesta a Pembrolizumab según el mecanismo causante de dMMR: mejor ORR, PFS Y OS en Lynch-Like vs esporádico

Estudio retrospectivo: Pembrolizumab en recaída de carcinoma de endometrio

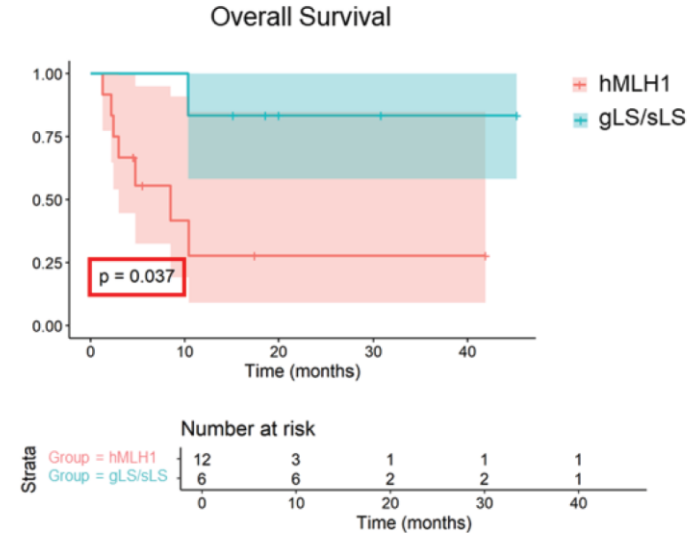
MLH1 hypermethylation predicts poor outcomes with pembrolizumab in recurrent endometrial cancer

Lindsay Borden, MD¹, Justin Dvorak, PhD², Zachary Barrett², Kai Ding, PhD², Ana Valente, MD³, Kathleen Essel, MD⁴, Kathleen Moore, MD¹
¹The University of Oklahoma, Norman, OK, USA, ²The University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA, ³OU Health Stephenson Cancer Center, Oklahoma City, OK, USA, ⁴Tennessee Oncology, Nashville, TN, USA

- **Métodos:**
 - Estudio retrospectivo 2017-2021, unicéntrico
 - Pacientes con CE d MMR tratadas con Pembrolizumab tras recaída ó progresión de la enfermedad
 - Estratificación de las pacientes basada en el mecanismo de d-MMR
- **Objetivos:** ORR, SLP Y SG
- **Mediana de seguimiento:** 9,5 meses

Estudio retrospectivo: Pembrolizumab en recaída de carcinoma de endometrio

	n	ORR
Total pacientes d-MMR/MSI-H	18	38,%
Hipermetilación del promotor de MLH-1	12	25%
Mutación somática en los genes MMR-LS like	2	66,7%
Mutación germinal en los genes MMR – (Lynch)	4	



Los tumores con hipermetilación del promotor de MLH1 podrían no responder de forma tan robusta a los ICIs

Subanálisis del estudio GARNET: Análisis de ORR según el estado de pérdida/mutación de MMR en pacientes con CE d MMR tratadas con Dostarlimab

Post Hoc Analysis of Objective Response Rate by Mismatch Repair Protein Dimer Loss/Mutation Status in Patients with Mismatch Repair Deficient Endometrial Cancer Treated with Dostarlimab



Anna V. Tinker,¹ Renaud Sabatier,² Adriano Gravina,³ Lucy Gilbert,⁴ Jubilee Brown,⁵ Vanessa Samouëlian,⁶ Clare J. Reade,⁷ Cara Mathews,⁸ Susan Ellard,⁹ Susana Banerjee,¹⁰ Maria Pilar Barretina-Ginesta,¹¹ Rowan Miller,¹² Charles Leath,¹³ Bhavana Pothuri,¹⁴ Tao Duan,^{15*} Xinwei Han,^{16*} Ninad Dewal,¹⁶ Matthew Grimshaw,¹⁶ Ken Edwards,¹⁶ Eleftherios Zografos,¹⁷ Jennifer Veneris,¹⁶ Ana Oaknin¹⁸

-Objetivos: Análisis post hoc de ORR en pacientes con CE d-MMR avanzado o en recaída tratadas con Dostarlimab según los siguientes subgrupos:

- Patrón de pérdida del heterodímero MMR
- Estado de la mutación del gen MLH1

-Métodos:

Estado de proteínas MMR → IHC local ó central
Estado mutaciones genes MMR: Foundation One

Subanálisis del estudio GARNET: Análisis de ORR según el estado de pérdida/mutación de MMR en pacientes con CE d MMR tratadas con Dostarlimab

	Patients, N	Responders, n	ORR, % (95% exact CI)	DOR median (95% CI), mo
Cohort A1 (dMMR/MSI-H EC)	143	65	45.5 (37.1–54.0)	NR (38.9–NR)
Cohort A1 patients with available mutation data	101	—	—	—
MLH1 loss by IHC (any pattern) ^a	78	31	39.7 (28.8–51.5)	NR (38.9–NR)
MLH1 loss by IHC (any pattern) and mutation in <i>MLH1</i> or <i>PMS2</i> genes	7 (9%)	3	42.9 (9.9–81.6)	NR (NR–NR)
MLH1 loss by IHC (any pattern) and no mutation in <i>MLH1</i> or <i>PMS2</i> genes	71 (91%)	28	39.4 (28.0–51.7)	NR (38.9–NR)

Los datos sugieren que el mecanismo que lleva a la deficiencia en MMR no influye en la respuesta a Dostarlimab

Es probable que los tumores con pérdida de MLH1 y sin mutación identificada en MLH1 ó PMS2 tengan metilación del promotor de MLH1; sin embargo, el análisis directo de la metilación sería el medio más preciso para identificar a estas pacientes

CONCLUSIONES

- Un 75-80% de las pacientes con cáncer de endometrio con pérdida de MMR debido a causa esporádica presentan hipermetilación del promotor de MLH-1
 - Identificación adecuada de estas pacientes y conocer mecanismo real subyacente de pérdida de MMR
- Las pacientes con hipermetilación de MLH-1 presentan características clínicas y moleculares diferentes al resto de cánceres de endometrio con pérdida de MMR por otros mecanismos.
- El cáncer de endometrio en recaída ó avanzado con pérdida de MMR se trata actualmente como una sola entidad.
- Los tumores con hipermetilación de MLH1 pueden no responder de forma tan robusta a los ICIs
 - Sugiere un área de gran necesidad no cubierta
- Son necesarios estudios confirmatorios más amplios en cáncer de endometrio y otros tumores MMRd-MSI-H
- El mecanismo de pérdida de MMR debería considerarse como un factor de estratificación para futuros ensayos clínicos