

Já estamos prontos para utilizar o perfil molecular na seleção do tratamento adjuvante?

Diocésio A. P. Andrade, MD
InORP - ONCOCLÍNICAS
Grupo EVA



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

NÃO



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

MAS ESTAMOS PRÓXIMOS



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

Declaro não haver conflito de interesses para esta apresentação.



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

Estratificação de Risco

	Baixo	Intermediário	Intermediário-Alto	Alto
PORTEC-1¹	Grau 1 IA	Grau 1 IB Grau 2 IA-IB Grau 3 IA	Idade > 60 anos; IB; grau 1-2 Idade > 60 anos; IA; grau 3	Grau 3 IB II-IV endometrióide Não endometrióide
GOG-99²	Grau 1-2 IA confinado ao endométrio	IA c/ IM, IB ou II: - ≥ 70 anos; s/ FR - 50-69 anos; 1 FR - ≤ 50 anos; 2 FR	IA c/ IM, IB ou II: - ≥ 70 anos; 1 FR - 50-69 anos; 2 FR - ≥ 18 anos; 3 FR	III-IV endometrióide Não endometrióide
ESMO 2016³	Grau 1-2; IA Sem ILV	Grau 1-2; IB s/ ILV	Grau 3; IA c/ ou s/ ILV Grau 1-2; IA ou IB c/ ILV	Grau 3; IB c/ ou s/ ILV II-III endometrióide Não endometrióide
ESMO modificada⁴	Grau 1-2; IA Sem ILV	Grau 1-2; IA c/ ILV Grau 3; IA s/ ILV Grau 1-2; IB s/ ILV	Grau 3; IA c/ ILV Grau 1-2; IB c/ ILV Grau 3; IB s/ ILV	Grau 3; IB c/ ILV II-III endometrióide Não endometrióide
Risco de Recidiva	< 6%	6-10%	20-27%	35-64%

Fatores de risco GOG-99: grau 2-3; invasão angiolinfática (ILV); invasão do terço externo do miométrio.

Estratificação de Risco

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
Low	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I–II POLEmut endometrial carcinoma, no residual disease ▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 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, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status ▶ Stage II 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III–IVA with residual disease ▶ Stage IVB 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III–IVA with residual disease of any molecular type ▶ Stage IVB of any molecular type



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

Estratificação de Risco

2016 Clinicopathologic Risk Groups

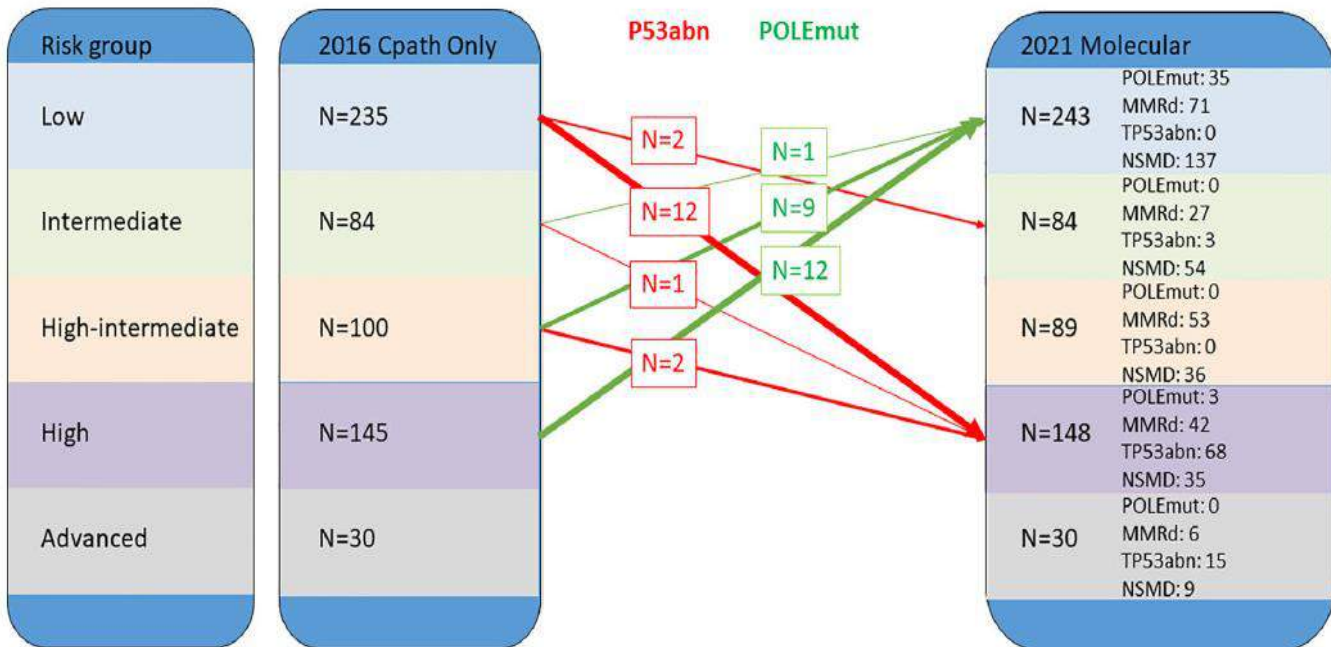
2021 ESGO/ESTRO/ESP Molecular Risk Groups	Low risk	Intermed risk	High-intermed risk	High risk	Advanced/metastatic	Total
Low risk	221	1	9	12	0	243
Intermed risk	2	82	0	0	0	84
High-intermed risk	0	0	89	0	0	89
High risk	12	1	2	133	0	148
Advanced/metastatic	0	0	0	0	30	30
Total	235	84	100	145	30	594



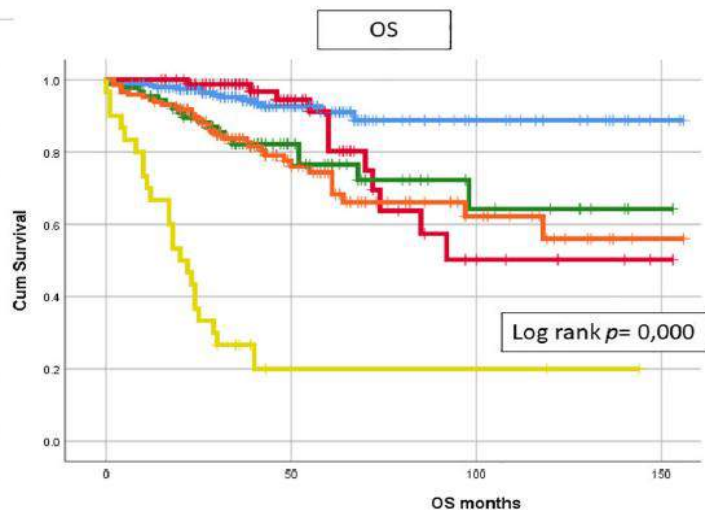
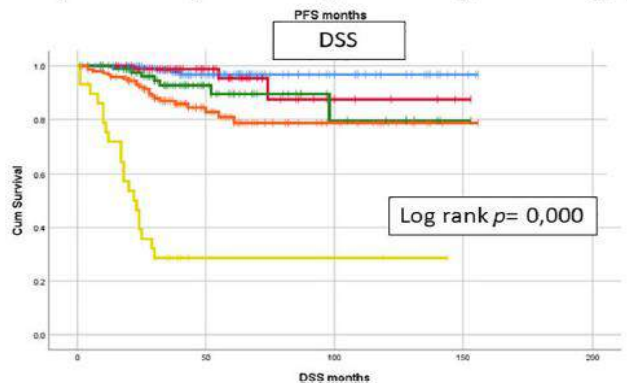
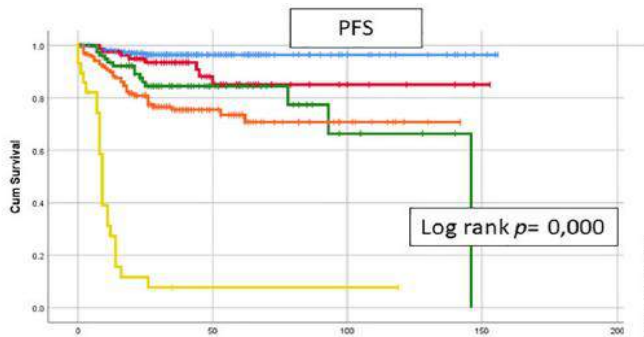
eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

Estratificação de Risco



Estratificação de Risco



- low risk
- intermediate risk
- high intermediate risk
- high risk
- advanced



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

Baixo Risco

- Nenhum tratamento adjuvante

Intermediário

- Braquiterapia adjuvante
- Nenhum tratamento (< 60 anos)

Intermediário Alto

Linfonodo negativo:

- Braquiterapia
- Nenhum tratamento (opção)

Linfonodo não avaliado:

- EBRT (LVSI positivo)
- Braquiterapia (G3; LVSI negativo)

Alto Risco

Linfonodo negativo:

- EBRT (campo limitado)
- Braquiterapia (opção)

Linfonodo não avaliado:

- EBRT
- QT combinada ou sequencial

Estádio II – EEC

Linfonodo negativo:

- Braquiterapia (G1-G2; LVSI negativo)
- EBRT ± braquiterapia (G3 ou LVSI positivo)

Linfonodo não avaliado:

- EBRT ± braquiterapia
- QT combinado ou sequencial (G3 ou LVSI positivo)

Estádio III – EEC

IIIA, IIIB, IIIC1:

- QT ± EBRT

IIIC2:

- QT ± EBRT campo estendido



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

Seroso, células claras,
carcinoma indiferenciado,
carcinossarcoma

Seroso ou células claras (estadiamento completo):

- QT (clinical trials)
- Estádio IA; ILV negativo: Braquiterapia
- Estádio \geq IB: EBRT + QT (doença N+)

Carcinossarcoma/indiferenciado:

- Quimioterapia
- Considerar EBRT (clinical trials)



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

- ✓ Estudos com diferentes estadiamentos.
- ✓ Tumores com estadiamentos idênticos e estratificações de risco diferentes.
- ✓ Tumores com diferentes estadiamentos e estratificações de risco similares.
- ✓ QT; QT+ Rxt; QT+Rxt → QT.
- ✓ Braços controles variados (Rxt; QT; Rxt+QT).

➤ **Endometrióide, E I (risco GOG33):**

- ≥ 18 anos, 3 fatores risco
- ≥ 50 anos, ≥ 2 fatores risco
- ≥ 70 anos, 1 fator risco
- E I
- E I-II seroso ou cel. Claras
- Linfadenect não mandatória (**89% fizeram**)

Fatores risco: G2-3, IB, ILV+

N=300

Rxt (4500-5040 cGy)

N=301

Braqui → Carboplatina AUC6 + Paclitaxel 175 mg/m² x3

End-point 1ário: RFS

**~ 75% Estádio I,
~ 74% Endometrióide**



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

PORTEC-3 (QT+Rxt→QT vs Rxt)

➤ Carcinoma endometrióide:

- Estádio IA; G3; ILV+
- Estádio IB; G3
- Estádio II
- Estádio III

➤ Carcinoma células claras/seroso:

- Estádio I-III (>25%)

➤ PS 0-2

➤ Sem doença residual

➤ Revisão patológica pré randomização

➤ Linfadenectomia (amostragem ou sistemática)

N=330

Rxt pélvica 4860 cGy ± Braquiterapia (E II)

N=330

Rxt pélvica 4860 cGy + Cisplatina 50 mg/m² x2
± Braquiterapia (E II)
Carboplatina AUC5 + Paclitaxel 175 mg/m² x4

End-point 1ário: RFS e OS

~ 45% Estádio III,
~ 72% Endometrióide
~ 58% ILV+
~ 42% sem linfadenectomia



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

GOG 258 (QT+Rxt→QT vs QT)

- **Estádio III ou IVA:**
 - Doença residual $\leq 2,0$ cm
- **Estádio I-II células claras/seroso:**
 - Lavado positivo
- **PS 0-2**
- **Cirurgia prévia: HTA + SOOB;**
amostragem linfonodal pélvico e
paraAo opcional

N=406

Carboplatina AUC6 + Paclitaxel 175 mg/m² x6

N=407

Rxt pélvica + Cisplatina 50 mg/ m² x2
Carboplatina AUC5 + Paclitaxel 175 mg/m² x4

End-point 1ário: RFS

~ 98% Estádio III,
~ 80% Endometrióide



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

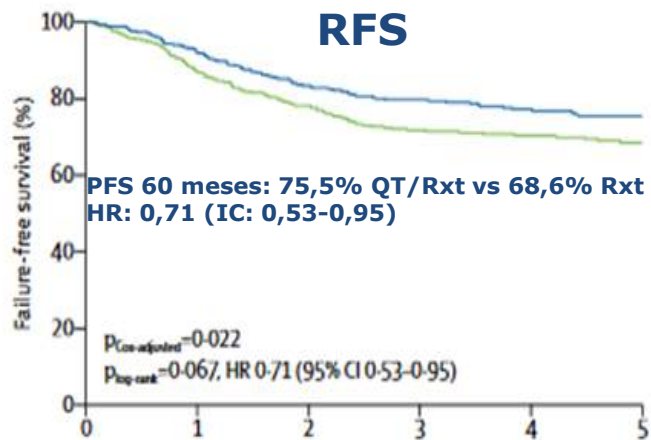
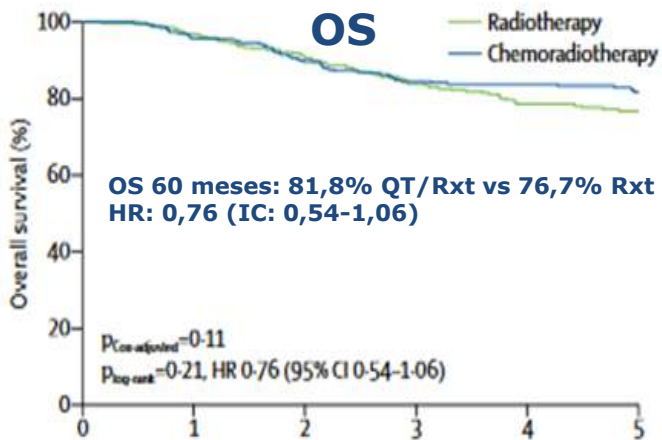
MAS POR QUE PRÓXIMOS?



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

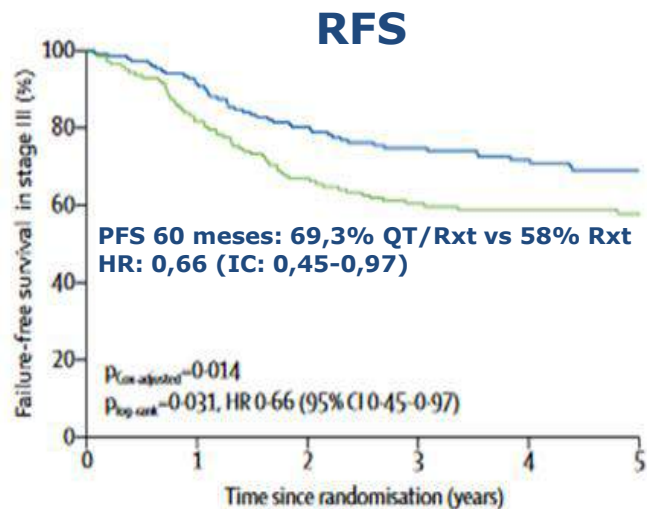
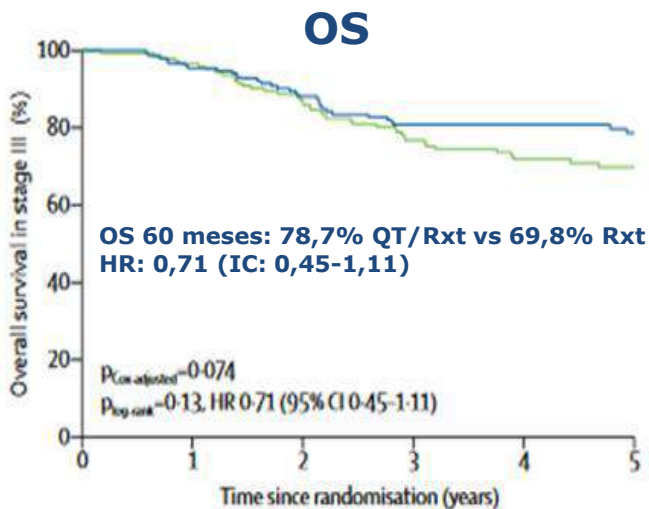
PORTEC-3 (QT+Rxt→QT vs Rxt)



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

PORTEC-3 (QT+Rxt→QT vs Rxt)

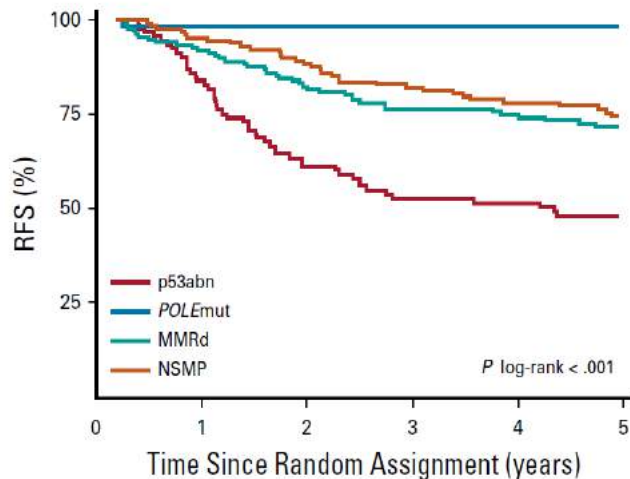


eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

PORTEC-3 – Análise Molecular

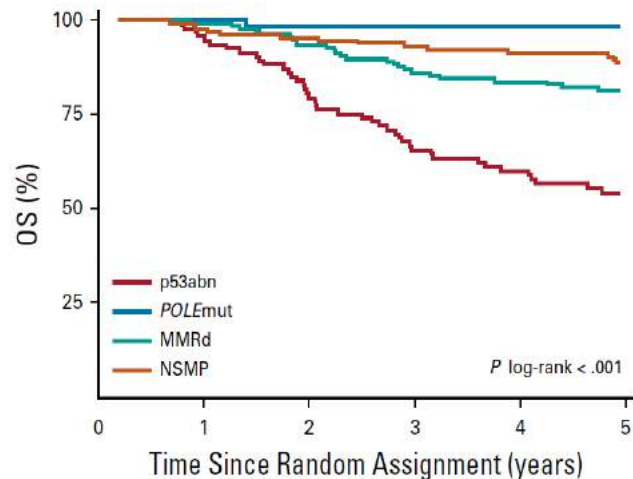
A



No. at risk:

	0	1	2	3	4	5
p53abn	93	72	57	49	44	32
POLEmut	51	50	50	49	48	37
MMRd	137	124	112	102	96	74
NSMP	129	122	113	105	94	69

B



No. at risk:

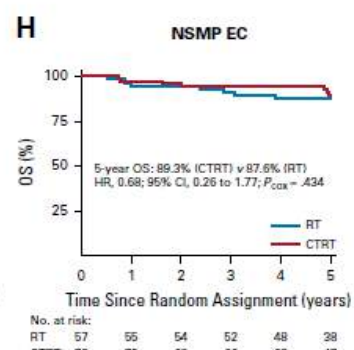
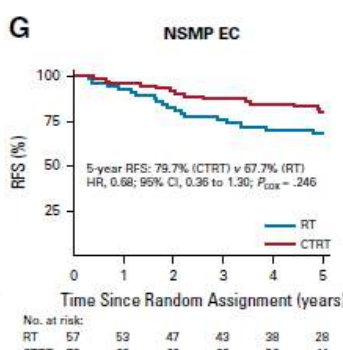
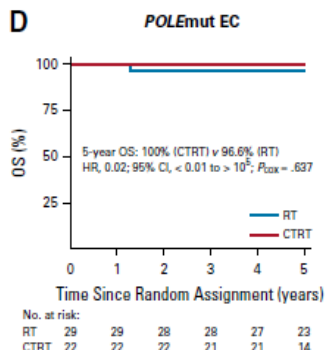
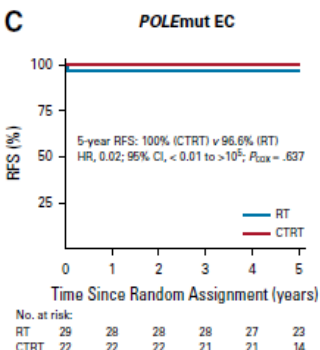
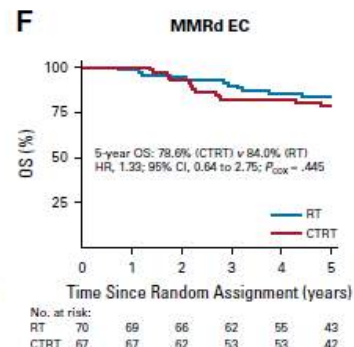
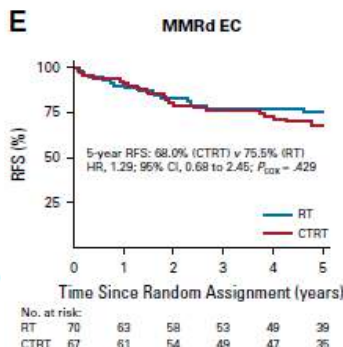
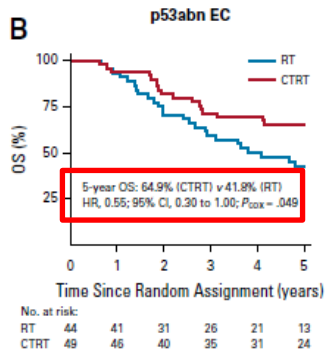
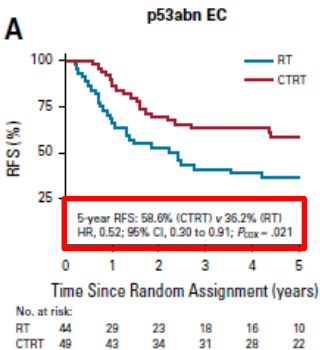
	0	1	2	3	4	5
p53abn	93	87	71	61	52	37
POLEmut	51	51	50	49	48	37
MMRd	137	136	128	115	108	85
NSMP	129	125	122	118	110	85



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

PORTEC-3 – Análise Molecular



PORTEC-4a



Inclusion criteria: FIGO 2009 – high intermediate risk

- Stage IA (with invasion), any age with grade 3
- Stage IB, grade 1-2 and age > 60
- Stage IB, grade 1-2 and LVI+
- Stage IB, grade 3 without LVI
- Stage II (microscopic), grade 1

Randomisation

2



1

Individual treatment recommendation based on molecular pathology analysis

Standard treatment recommendation based on clinicopathological factors

Favourable

Observation (~55%)

Intermediate

Vaginal brachytherapy (~40%)

Unfavourable

External beam radiation therapy (~5%)

Vaginal brachytherapy

Favorável:

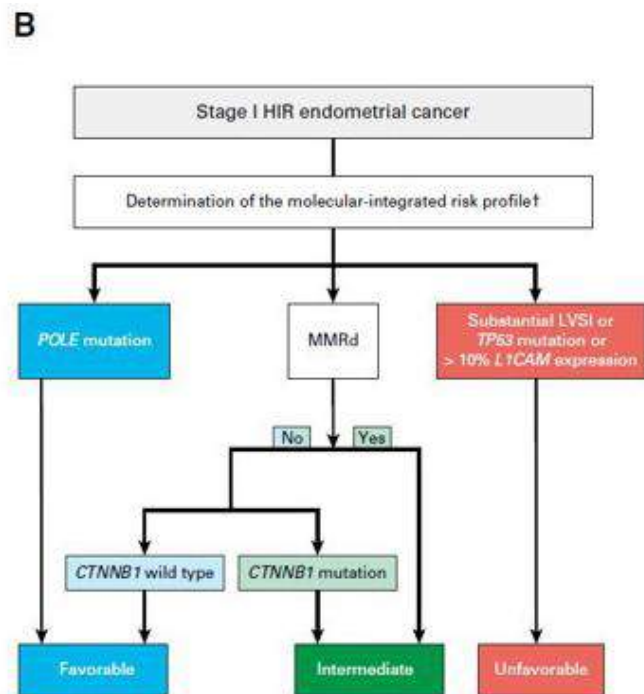
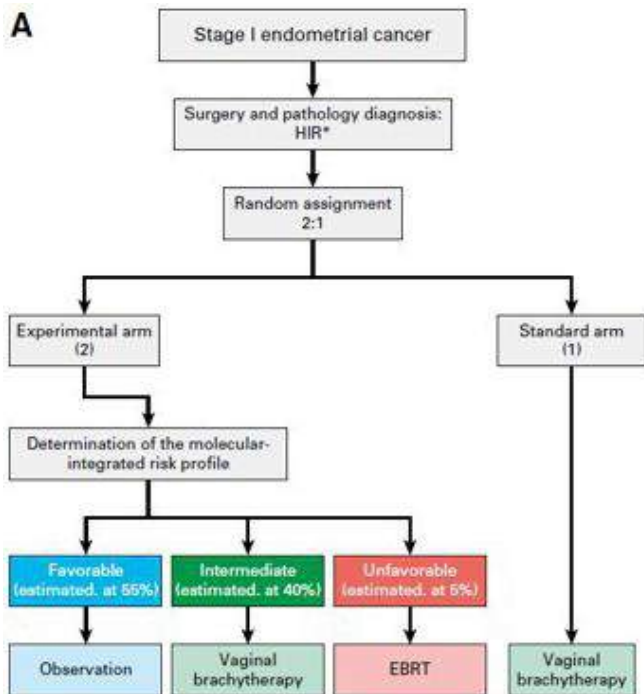
- **POLE**
- **MMRd – ; CTNNB1 wt**

Intermediário:

- **MMRd +**
- **MMRd – ; CTNNB1 mut**

Desfavorável:

- **ILV muito positiva;**
- **TP53 mut;**
- **> 10% L1CAM**



- ✓ A nova classificação do câncer de endométrio utilizando parâmetros clínico-patológicos e moleculares influencia o prognóstico das mesmas.
- ✓ Ainda não há dados prospectivos da definição do melhor tratamento adjuvante considerando a classificação de risco baseada em parâmetros moleculares. (**PORTEC-4a**)
- ✓ Dados retrospectivos demonstram diferença de PFS e OS baseados nos novos critérios moleculares. (**PORTEC-3**)

OBRIGADO



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

diocesio@yahoo.com
diocesio.andrade@medicos.oncoclinicas.com