TRATAMENTO ADJUVANTE E PALIATIVO DE QT ASSOCIADO À INTERPRETRAÇÃO GENÉTICA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

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

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Declaro não haver conflito de interesses para esta apresentação.

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Epidemiologia

Females

Breast	268,600	30%
Lung & bronchus	111,710	13%
Colon & rectum	67,100	8%
Uterine corpus	61,880	7%
Melanoma of the skin	39,260	4%
Thyroid	37,810	4%
Non-Hodgkin lymphoma	33,110	4%
Kidney & renal pelvis	29,700	3%
Pancreas	26,830	3%
Leukemia	25,860	3%
All Sites	**891,480**	**100%**

GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Siegel R., *et al. CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.

Desafios do tratamento adjuvante

- ✓ **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).**

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Desafios

Statement of the Uterus Committee of the Gynaecological Oncology Working Group (AGO) on the PORTEC-3 study

Stellungnahme der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur PORTEC-3 Studie

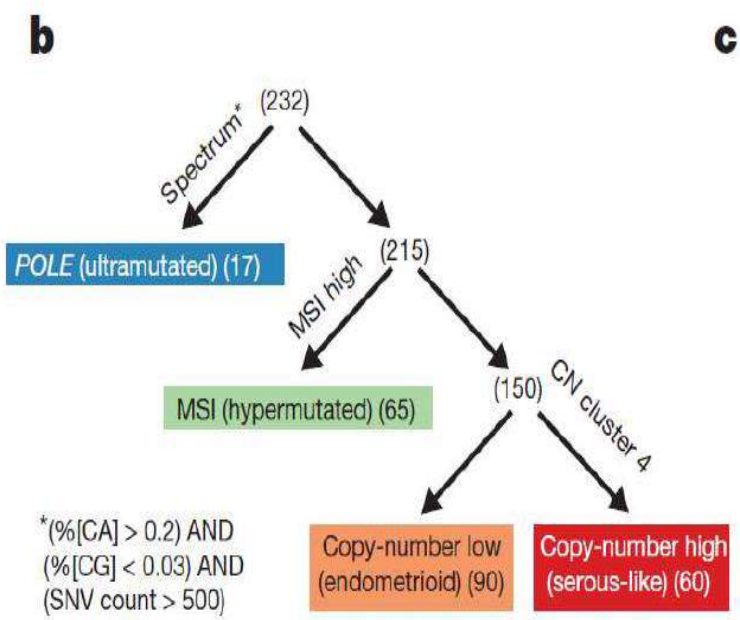
ABSTRACT

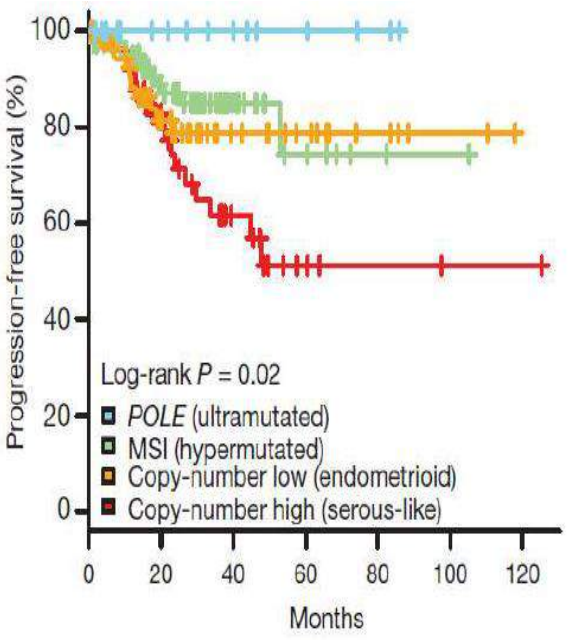
The data on the adjuvant therapy of endometrial cancer (EC) are inconsistent. Recent studies of this topic such as PORTEC-3, GOG-258 and GOG-249 investigated the value of adjuvant ra-
diothe
chemo
with e
With this statement, the Uterus Committee of the Gynaeco-
logical Oncology Working Group (AGO) wishes therefore to interpret the new data and discuss them against the back-
ground of the new S3 guideline "Diagnosis, treatment and follow-up of patients with endometrial cancer".

The data on the adjuvant therapy of endometrial cancer (EC) are inconsistent.

Emons G., *et al*. *Geburtsh Frauenheilk* 2018;78(10):923-6.

TCGA





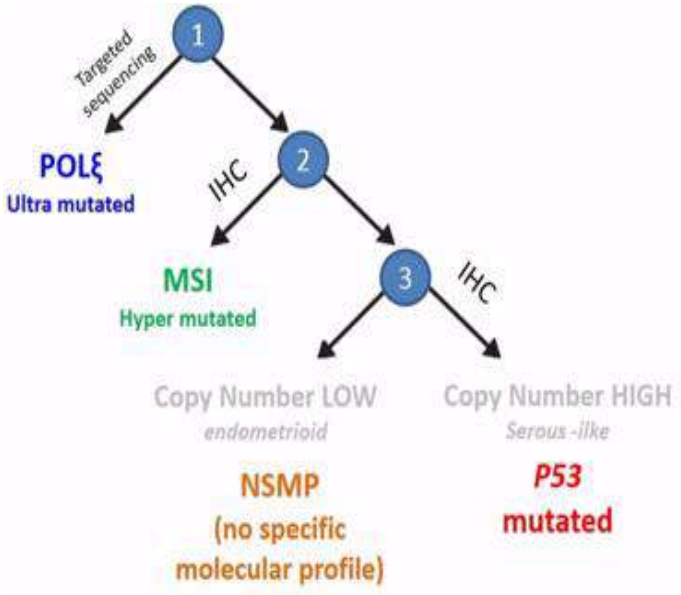
EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

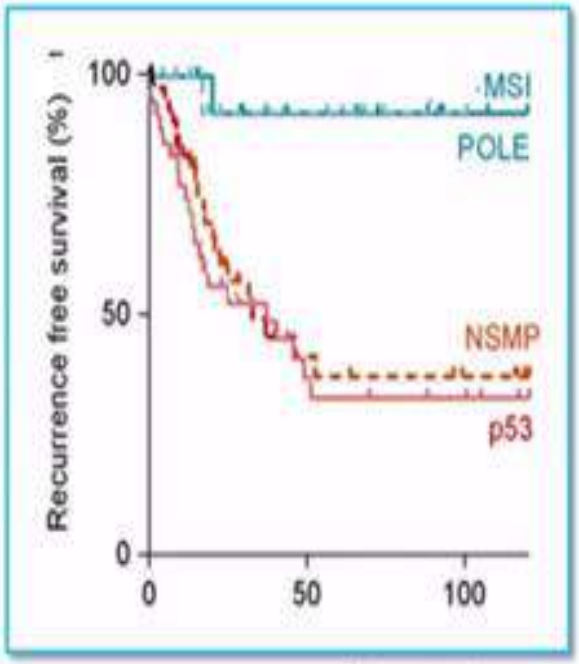
Kandooth C., *et al*. *Nature* 2013;497(7447):67-73.

Welcome to the TransPORTEC website

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

TRANSPORTEC





EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Stelloo E., *et al*. *Mod Pathol* 2015;28(6):836-44.

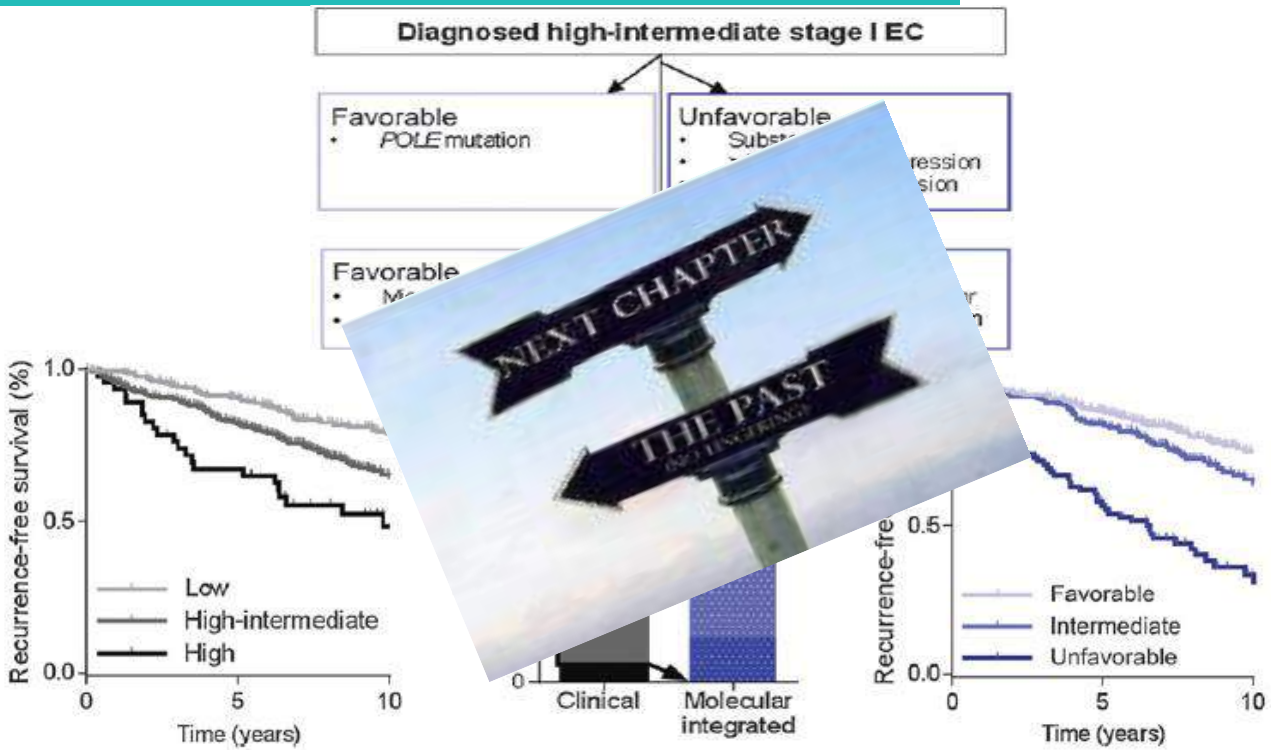
TRANSPORTEC/ProMisE

Clinicopathological features Age, stage, grade, LVSI	Mol Class 1 *POLE* mutant (i.e. *POLE* EDM)	Mol Class 2 MMRd (i.e. MSI)	Mol Class 3 NSMP (i.e. p53 wt)	Mol Class 4 p53 aberrant (i.e. p53 abn, p53-mutant)
Preoperative Low grade High grade	Surgery		Urgency and extent	
Stage I-II Low risk Intermediate risk High risk Stage III-IV	Adjuvant treatment		VBT/ EBT/ chemotherapy/ none	
	Surveillance		3 months/ 6 months/ annual/discharge	
Recurrent disease	Targeted therapy		Checkpoint inhibitors/ small molecules/ PARPi/ hormonal treatment/ mTOR inhibition	

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

McAlpine J., *et al. J Pathol* 2018;244(5):538-49.

PORTEC-1/PORTEC-2



EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

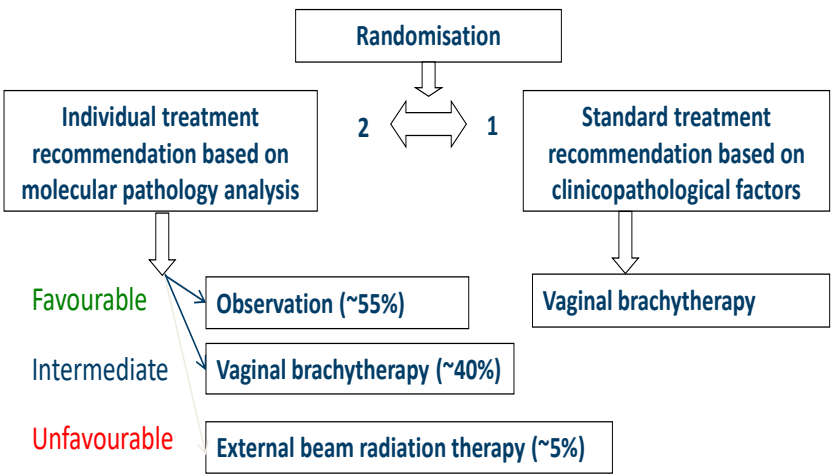
Stelloo E., *et al. Clin Cancer Res* 2016;22(16):4215-24.

PORTEC-4a

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 LVSI+
- Stage IB, grade 3 without LVSI
- Stage II (microscopic), grade 1



Favorável:

- ***POLE***
- **MMRd – ; *CTNNB1* wt**

Intermediário:

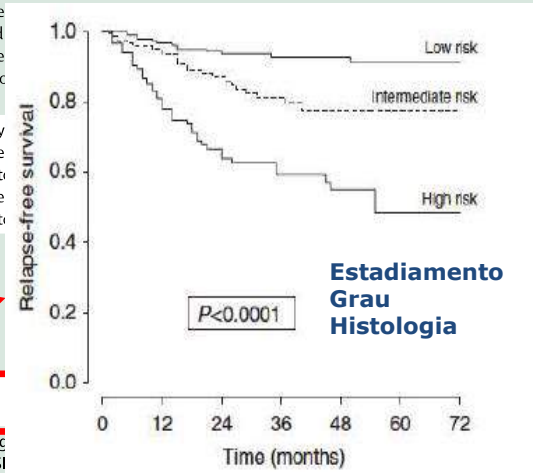
- **MMRd +**
- **MMRd – ; *CTNNB1* mut**

Desfavorável:

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

Estratificação de Risco

	Low risk	Intermediate risk	High intermediate risk	High risk
PORTEC 1	Grade 1 endometrial adenocarcinoma Stage IA	Endometrial adenocarcinoma Stage I based on uterine factors Grade 1 histology and myometrial invasion of ≥50% Grade 2 histology with any myometrial invasion Grade 3 histology with myometrial invasion <50%	Age and Age myo	
GOG-99	Grade 1 or 2 endometrioid cancers confined to the endometrium Stage IA	Age ≤50 years and ≤2 pathological risk factors* Age 50–69 years and ≤1 pathological risk factors* Age ≥70 years and no pathological risk factors*	Any Age fact Age fact	
SEPAL	Stage IA or IB endometrioid type cancers with no LVSI	Stage IA grade 3 endometrioid adenocarcinoma with any grade of non-endometrioid carcinoma† or any LVSI Stage IB, grade 1–2 endometrioid adenocarcinoma with LVSI Stage IB, grade 3 endometrioid adenocarcinoma with any grade of non-endometrioid carcinoma or any LVSI Stage IC, stage II, any grade, any LVSI	..	
ESMO	Stage IA grade 1 and grade 2 endometrioid type	Stage IA grade 3 endometrioid type Stage IB grade 1 and grade 2 endometrioid type	..	
ESMO modified	Stage IA grade 1 and grade 2 endometrioid type with no LVSI	Stage IA grade 1 and grade 2 endometrioid type with LVSI Stage IA grade 3 endometrioid type with no LVSI Stage IB grade 1 and grade 2 endometrioid type with no LVSI	Stag LVSI Stage IB grade 1 and grade 2 endometrioid type with LVSI Stage IB grade 3 endometrioid type with no LVSI	Non-endometrioid disease of all stages



PORTEC 1=Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. GOG=Gynaecologic Oncology Group adjuvant radiation for intermediate-risk endometrial cancers. LVSI=lymphovascular space invasion. SEPAL=Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer. ESMO=European Society for Medical Oncology. *Risk factors: grade 2 or 3 histology, positive LVSI, myometrial invasion to outer third. †Serous adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma, or other type of carcinoma.

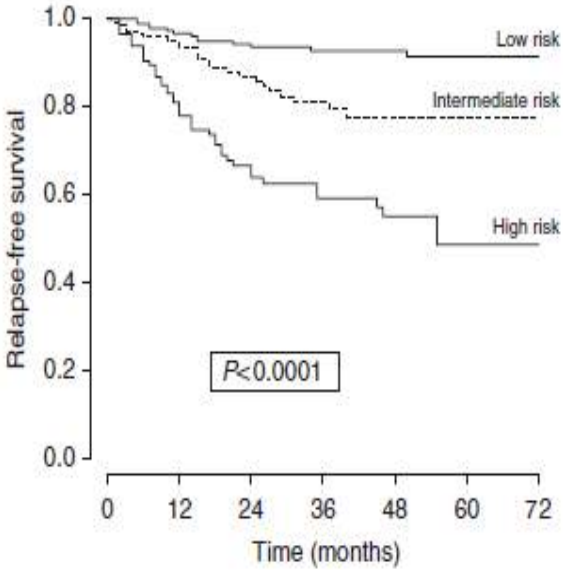
Table 4: **Variation in classifications of risk factors according to trials or society guidelines**

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

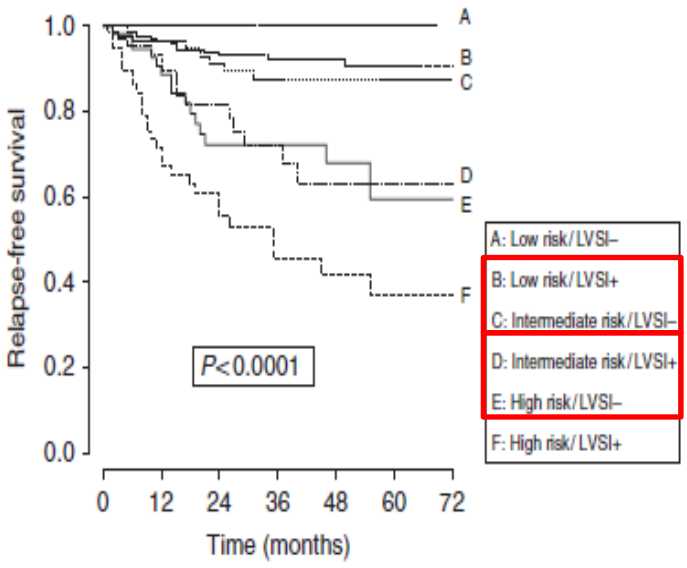
Colombo N., *et al. Ann Oncol* 2013;Suppl 6:vi33-8.
Keys H.M., *et al. Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.

Estratificação de Risco – ILV

RFS – ESMO



RFS – ESMO modified



EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Bendifallah S., *et al*. *Br J Cancer* 2014;110(11):2640-6.

Estratificação de Risco – ILV

Risco	Grupos
Baixo	Estádio IA endometrióide grau 1-2; ILV negativa
Intermediário	Estádio IB endometrióide grau 1-2; ILV negativa
Intermediário Alto	Estádio IA endometrióide grau 1-2; ILV positiva Estádio IA grau 3; ILV negativa ou positiva Estádio IB endometrióide grau 1-2; ILV positiva
Alto	Estádio IB endometrióide grau 3; ILV negativa ou positiva Estádio II Estádio III sem doença residual Tumores não endometrióides (seroso, células claras, indiferenciado ou carcinossarcoma)

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Bendifallah S., *et al*. *Br J Cancer* 2014;110(11):2640-6.

NCCN 2019 – Estádio I Endometrioide

G1	G2	G3
Estádio IA e fatores de risco ausentes		
Observação	**Observação**	**Braquiterapia Vaginal** ou Observação
Estádio IA e fatores de risco presentes		
Braquiterapia Vaginal ou Observação	**Braquiterapia Vaginal** ou Observação	**Braquiterapia Vaginal**
Estádio IB e fatores de risco ausentes		
Braquiterapia Vaginal ou Observação	**Braquiterapia Vaginal** ou Observação	**Braquiterapia Vaginal e/ou EBRT ±** terapia sistêmica (2B)
Estádio IB e fatores de risco presentes		
Braquiterapia Vaginal	**Braquiterapia Vaginal**	**Braquiterapia Vaginal e/ou EBRT ±** terapia sistêmica (2A)

Fatores de risco: idade ≥ 60 anos; profundidade de invasão miometrial; invasão linfovascular positiva.

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

***NCCN Guidelines version* 3.2019 – Endometrial Carcinoma.**

NCCN 2019 – Estádio II Endometrioide

G1	G2	G3
Braquiterapia Vaginal e/ou EBRT	**Braquiterapia Vaginal e/ou EBRT**	**EBRT ± Braquiterapia Vaginal ±** terapia sistêmica **(categoria 2B)**

GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

***NCCN Guidelines version* 3.2019 – Endometrial Carcinoma.**

NCCN 2019 – Estádio III-IV

Estádio	Tratamento
IIIA-IVA	EBRT ± Braquiterapia Vaginal ± terapia sistêmica ou Terapia sistêmica ± Braquiterapia Vaginal
IVB	Terapia sistêmica ± EBRT ± Braquiterapia Vaginal

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

***NCCN Guidelines version* 3.2019 – Endometrial Carcinoma.**

NCCN 2019 – Outras histologias

Estádio	Tratamento
IA	**Terapia sistêmica ± Braquiterapia Vaginal** **ou** EBRT ± Braquiterapia Vaginal (categoria 2B) ou Braquiterapia Vaginal (casos selecionados) Ou Observação (exceção)
IB, II-IV	**Terapia sistêmica ± EBRT ± Braquiterapia Vaginal**

Guideline ESMO 2017 – EEC I

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

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Colombo N., *et al. Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv153-iv156.

Guideline ESMO 2017 – EEC II/III

InORP Instituto Oncológico

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 extendido

EVA Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos

Colombo N., *et al. Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv153-iv156.

Guideline ESMO 2017 – Outras histologias

Seroso, células claras, indiferenciado, carcinossarcoma

Seroso ou células claras (estadiamento completo):

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

Carcinossarcoma/indiferenciado:

- Quimioterapia
- Considerar EBRT (clinical trials incentiva)

Colombo N., *et al. Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv153-iv156.

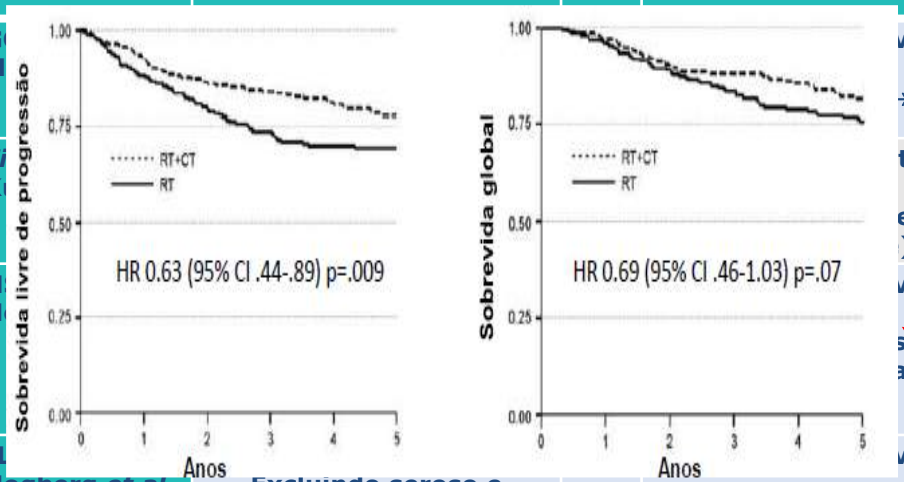
QT isolada *vs* Rxt isolada

Autor	Inclusão	N	Tratamentos	SLP 5a	SG 5a	Comentários
GOG 122[1] Randal *et al*	Estádio III-IV Qualquer histologia Doença residual < 2 cm	202 194	Rxt abdômen total (WAI) AP x8	38% 50% P<0,01	42% 55% P<0,01	QT superior às custas de toxicidade WAI melhor Rxt?
Estudo italiano[2] Maggi *et al*	IC-III (Figo 1988) Excluiu seroso ou células claras	166 174	Rxt pelve CAP x5	63% 63%	66% 69%	Tendências: QT ↓ recidiva distância Rxt ↓ recidiva pélvica
JCOG 2033[3] Susumu *et al*	IC-IIIC (Figo 1988) Endometrióide > 50% invasão miométrio	193 192	Rxt pelve CAP x3	83% 81%	85,3% 86,7%	Possível benefício em grupos de maior risco Ic > 70 anos; G3 II ou IIIa

1. Randal M.E., *et al. J Clin Oncol* 2006;24:36–44.
2. Maggi R., *et al. Br J Cancer* 2006;95:266–71.
3. Susumu N., *et al. Gynecol Oncol* 2008;108:226–33.

QT+Rxt *vs* Rxt isolada

Autor	Inclusão	N	Tratamentos	SLP 5a	SG 5a
G… M…			…ve		61%
			… → Ax6		66%
Fi… K…			…t course)		84,7%
			…elve (split …)		82,1%
N… H…			…ve	72%	76%
			…s variadas …após	79%	83%
				P 0,04	
Il… Hogberg *et al*	Excluindo seroso e células claras	80	…ve	61%	73%
			AP x3 → Rxt pelve	74%	78%



EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

1. Morrow C.P., *et al. Gynecol Oncol* 1990;36(2):166–71.
2. Kuoppala T., *et al. Gynecol Oncol* 2008;110(2):190–5.
3. Hogberg T., *et al. Eur J Cancer* 2010;46:2422–31.

GOG 249 (QT+Rxt *vs* Rxt)

- **Endometrioide, E I (risco GOG33):**
  - **≥ 18 anos, 3 fatores risco**
  - **≥ 50 anos, ≥ 2 fatores risco**
  - **≥ 70 anos, 1 fator risco**
  - **E II**
  - **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**

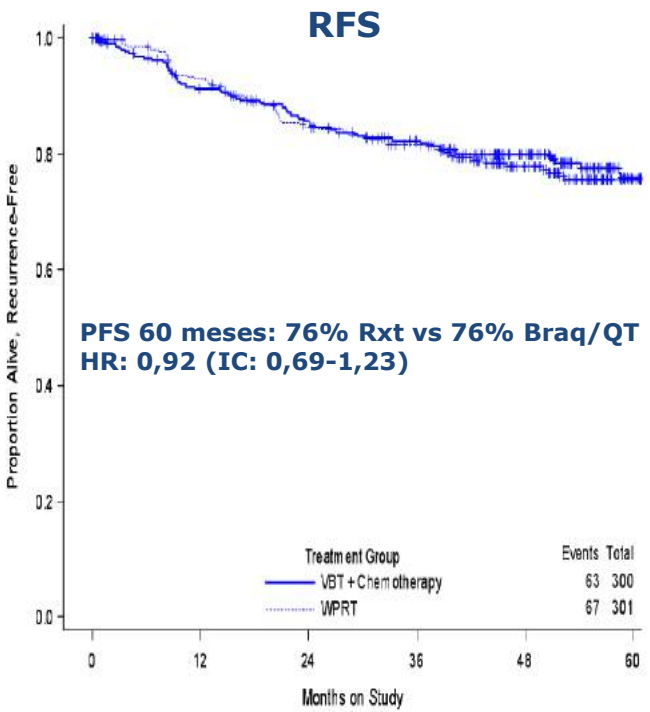
End-point 1ário: RFS

~ 75% Estádio I,
~ 74% Endometrióide

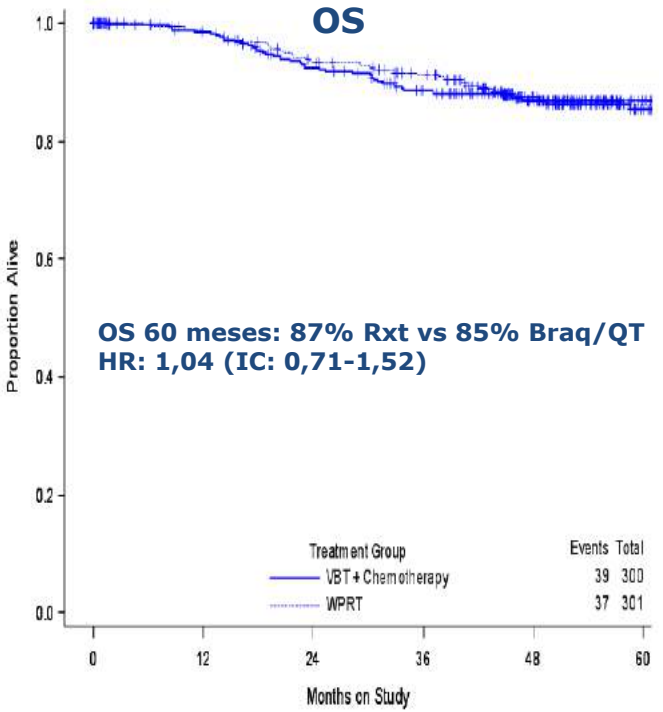
EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Randal N.E., *et al. J Clin Oncol* 2019 Apr 17:JCO1801575.

GOG 249 (QT+Rxt *vs* Rxt)



PFS 60 meses: 76% Rxt vs 76% Braq/QT
HR: 0,92 (IC: 0,69-1,23)



OS 60 meses: 87% Rxt vs 85% Braq/QT
HR: 1,04 (IC: 0,71-1,52)

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Randal N.E., *et al. J Clin Oncol* 2019 Apr 17:JCO1801575.

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=331 → **Rxt pélvica 4860 cGy + Cisplatina 50 mg/m² x2 (Braquiterapia (E II)) → Carboplatina AUC5 + Paclitaxel 175 mg/m²x4**

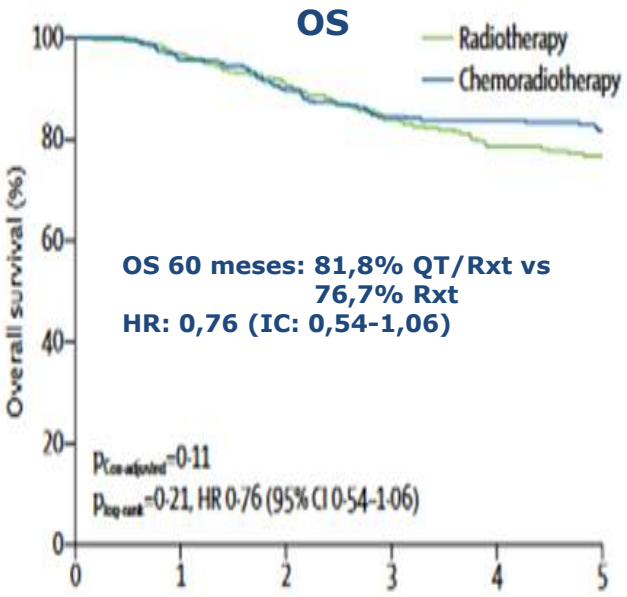
End-point 1ário: RFS e OS

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

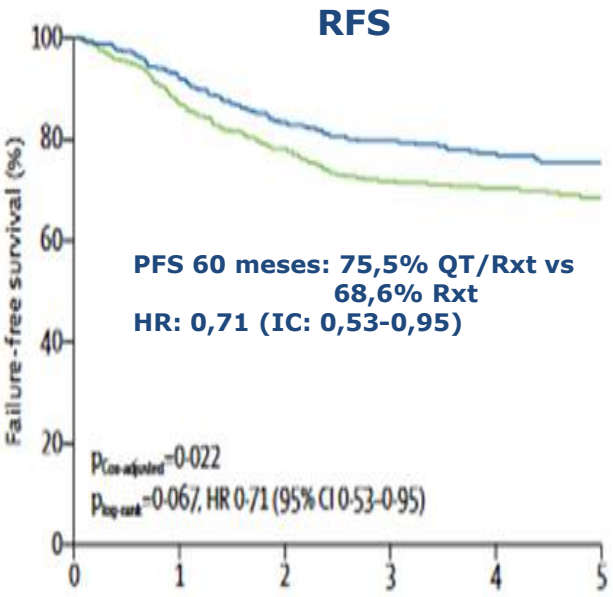
E V A GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

de Boer S.M., *et al. Lancet Oncol* 2018;19:295-309.

PORTEC-3 (QT+Rxt→QT *vs* Rxt)



OS 60 meses: 81,8% QT/Rxt vs 76,7% Rxt
HR: 0,76 (IC: 0,54-1,06)



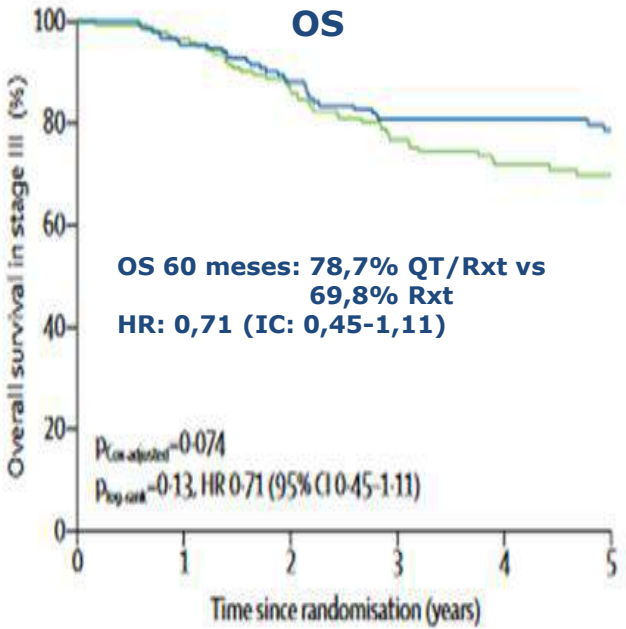
PFS 60 meses: 75,5% QT/Rxt vs 68,6% Rxt
HR: 0,71 (IC: 0,53-0,95)

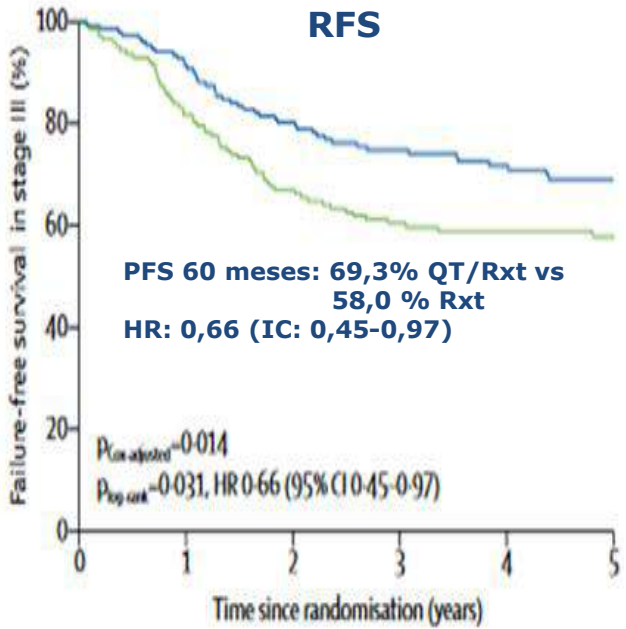
EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

de Boer S.M., *et al. Lancet Oncol* 2018;19:295-309.

PORTEC-3 (QT+Rxt→QT *vs* Rxt)

EC III

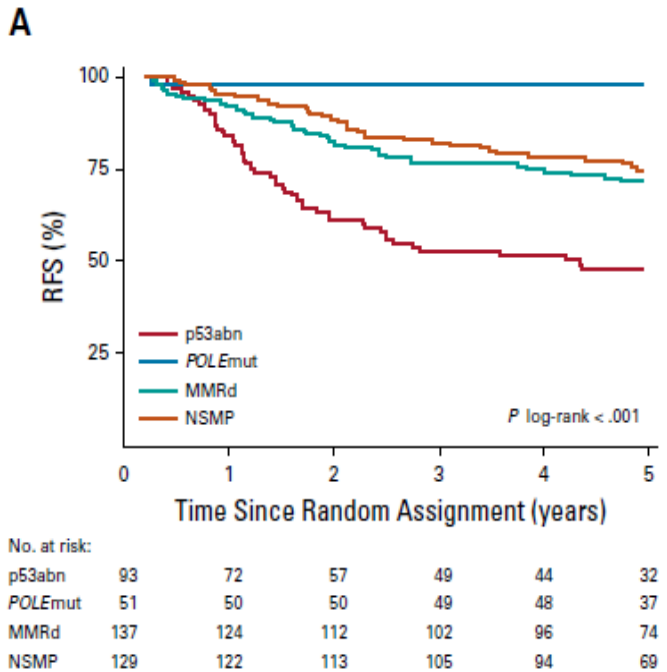




GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

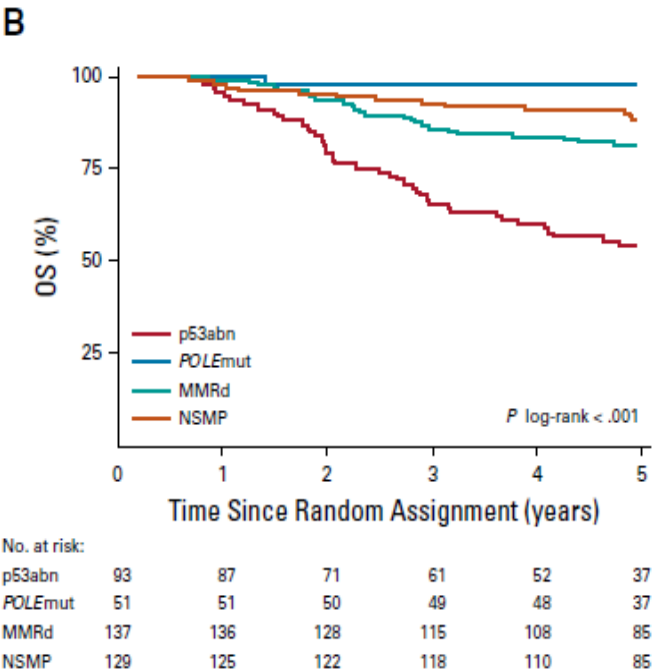
de Boer S.M., *et al. Lancet Oncol* 2018;19:295-309.

PORTEC-3 e ProMisE



No. at risk:

p53abn	93	72	57	49	44	32
*POLE*mut	51	50	50	49	48	37
MMRd	137	124	112	102	96	74
NSMP	129	122	113	105	94	69

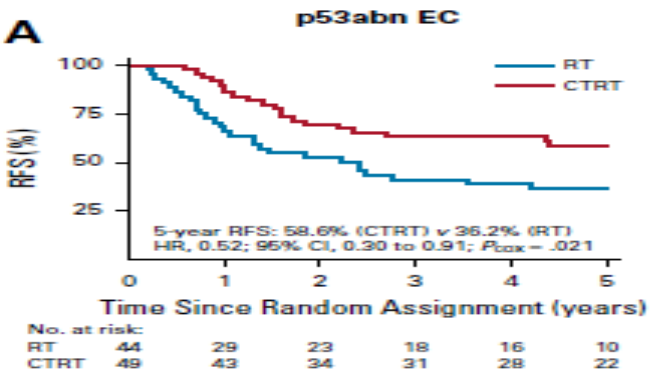


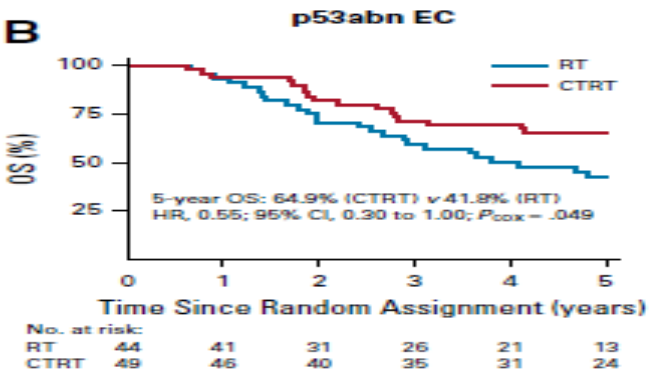
No. at risk:

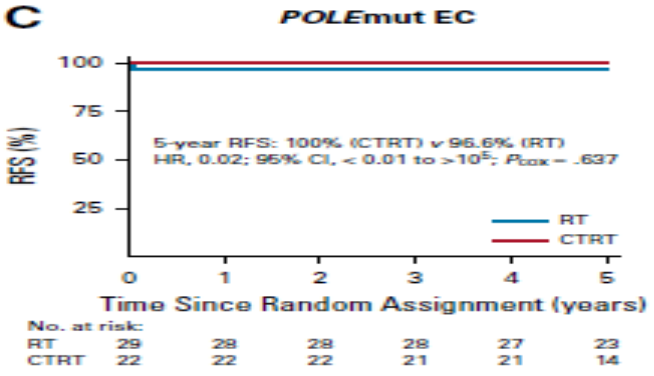
p53abn	93	87	71	61	52	37
*POLE*mut	51	51	50	49	48	37
MMRd	137	136	128	115	108	85
NSMP	129	125	122	118	110	85

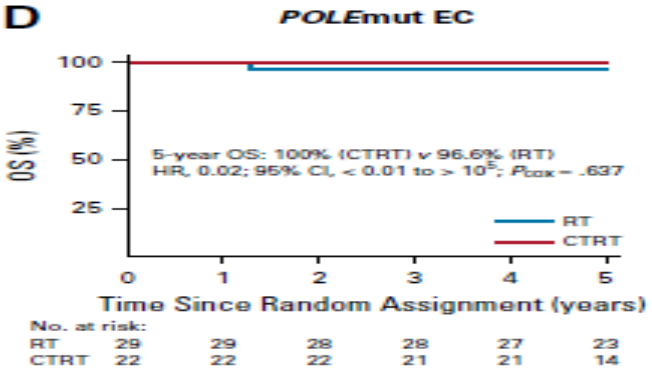
Léon-Castillo A., *et al. J Clin Oncol* 2020 Aug 4;JCO2000549.

PORTEC-3 e ProMisE



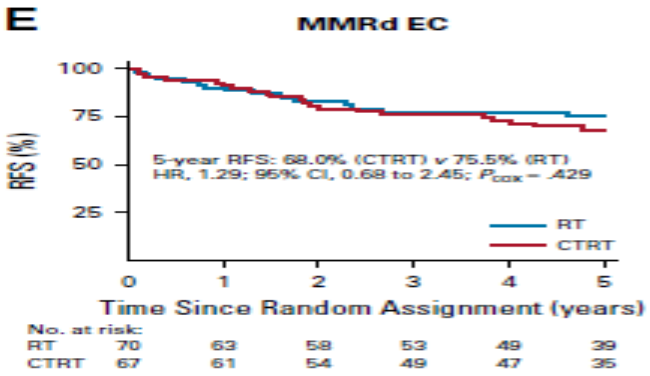


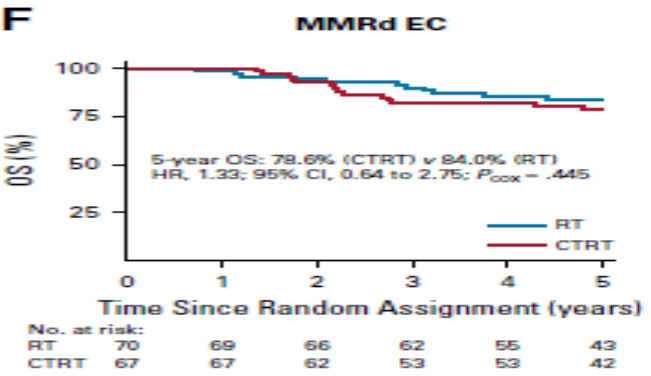


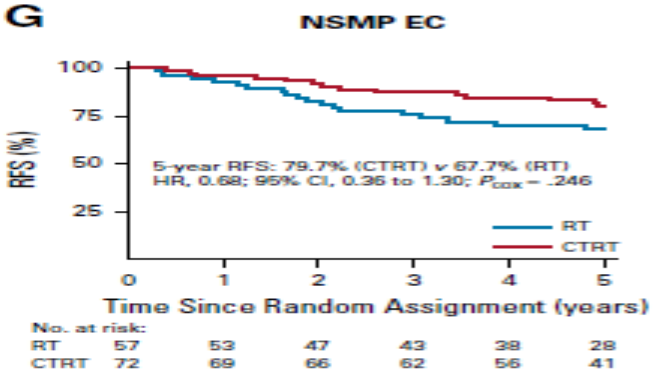


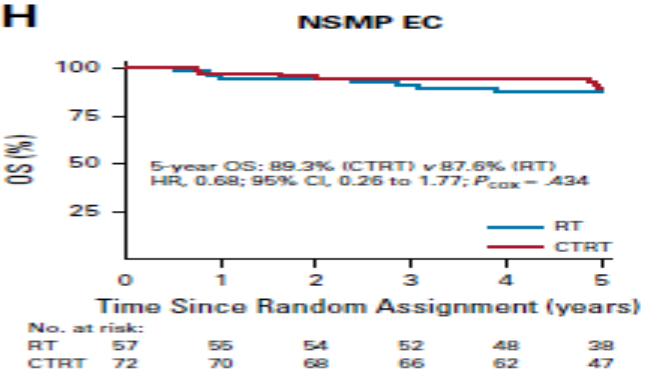
Léon-Castillo A., *et al. J Clin Oncol* 2020 Aug 4;JCO2000549.

PORTEC-3 e ProMisE









Léon-Castillo A., *et al. J Clin Oncol* 2020 Aug 4;JCO2000549.

GOG 258 (QT+Rxt→QT *vs* QT)

- **Estádio III ou IVA:**
  - **Doença residual ≤ 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

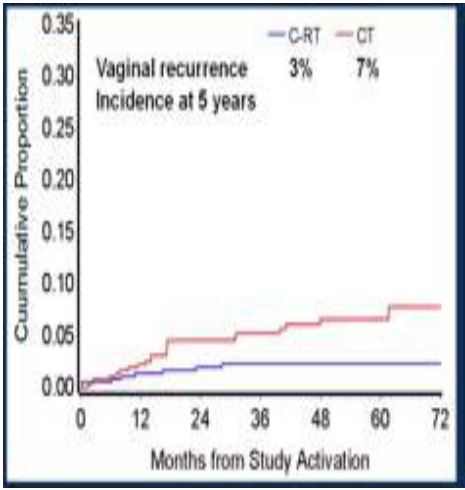
End-point 1ário: RFS

~ 98% Estádio III,
~ 80% Endometrióide

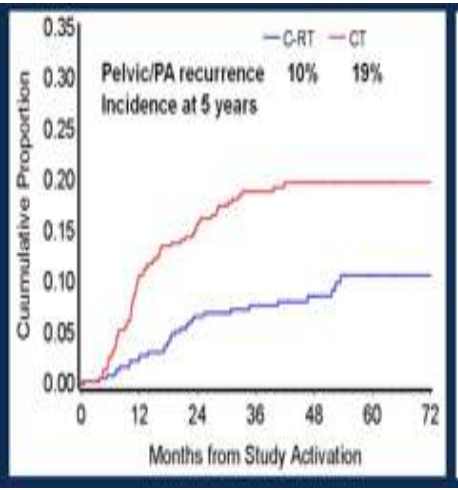
EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Matei D., *et al. ASCO 2017.*

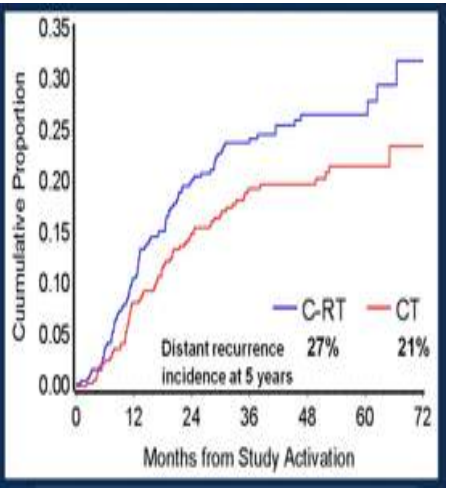
GOG 258 (QT+Rxt→QT *vs* QT)



QT/Rxt vs QT HR: 0,36 (IC: 0,16-0,82)



QT/Rxt vs QT HR: 0,43 (IC: 0,28-0,66)

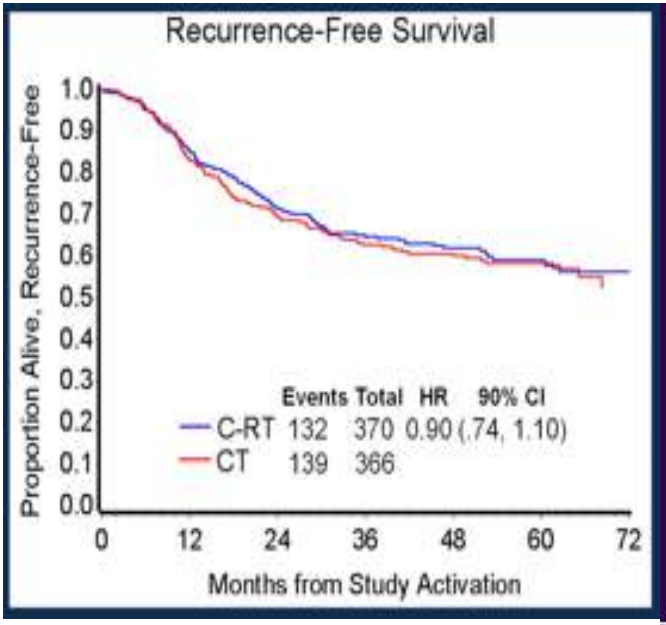


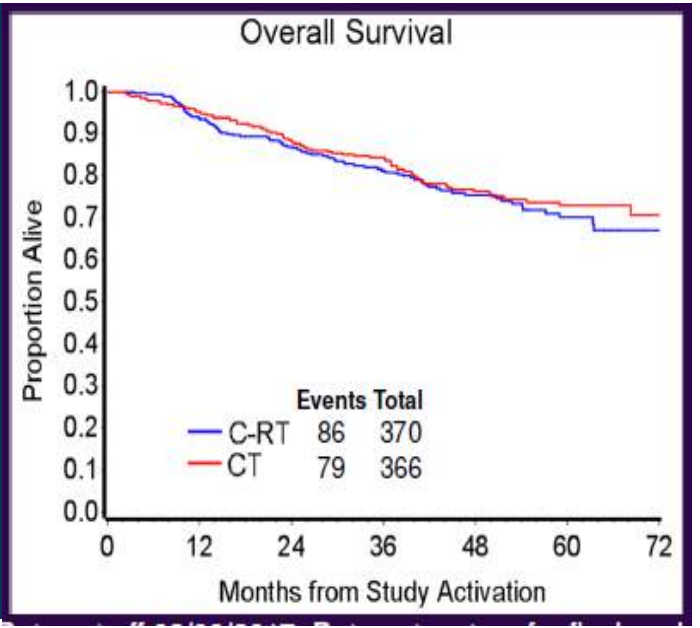
QT/Rxt vs QT HR: 1,36 (IC: 1,00-1,86)

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Matei D., *et al. ASCO 2017.*

GOG 258 (QT+Rxt→QT *vs* QT)





Matei D., *et al. ASCO 2017.*

Estudos Fase III – Tipos de QT

BRAÇOS EXPERIMENTAIS

BRAÇOS CONTROLES	AC	AP	AT	TAP	TC
A	GOG 48[1]	GOG 107[2]			
AC					
AP		GOG 139[3]	GOG 163[4]	GOG 177[5]	
TAP					GOG 209

A – Doxorrubicina; AP – Doxorrubicina/Cisplatina;
AC – Doxorrubicina/Ciclofosfamida;
AT – Doxorrubicina/Paclitaxel
TAP – Paclitaxel/Doxorrubicina/Cisplatina;
TC – Paclitaxel/Carboplatina

1. Thigpen J.T., *et al. J Clin Oncol* 1994;12:1408–14.
2. Thigpen J.T., *et al. J Clin Oncol* 2004;22:3902–08.
3. Gallion H.H., et al. *J Clin Oncol* 2003;21:3808-13.
4. Fleming G.F., et al. *Ann Oncol* 2004;15:1173-78.
5. Fleming G.F., *et al. J Clin Oncol* 2004;22:2159–66.
6. Miller D., et al. LBA1. *Gynecol Oncol* 2012;125:771-3.

GOG 177

Critérios de inclusão

- Carcinoma de endométrio
- 1ª linha de QT
- EC III ou IV ou recorrente
- Qualquer histologia
- PS 0-2

N=129

Doxorrubicin 60 mg/m2
Cisplatin 50 mg/m2

N=134

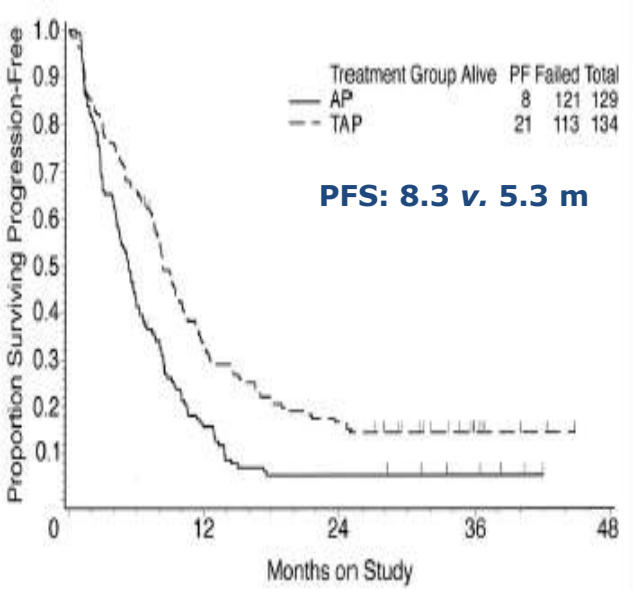
Doxorrubicin 45 mg/m2 – D1
Cisplatin 50 mg/m2 – D1
Paclitaxel 160 mg/m2 – D2
Filgrastim

End-point 1ário: OS
End-point 2ário: PFS; RR; toxicidade

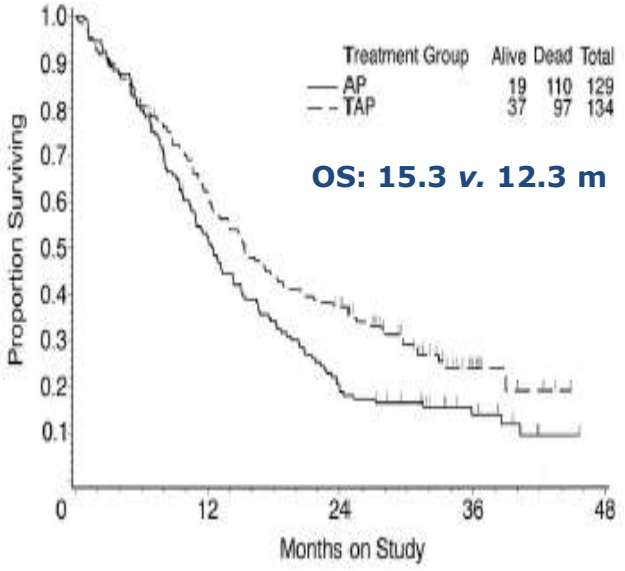
GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Fleming G.F., *et al. J Clin Oncol* 2004;22:2159–66.

GOG 177



PFS: 8.3 *v.* 5.3 m



OS: 15.3 *v.* 12.3 m

ORR: 57% *v.* 34%

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Fleming G.F., *et al. J Clin Oncol* 2004;22:2159–66.

GOG 209

Critérios de inclusão

- **Carcinoma de endométrio**
- **1ª linha de QT**
- **EC III ou IV ou recorrente**
- **PS 0-2**

N=1312

Carboplatin AUC 6 – D1
Paclitaxel 175 mg/m2 – D1
Q 21 days x 7

Doxorrubicin 45 mg/m2 – D1
Cisplatin 50 mg/m2 – D1
Paclitaxel 160 mg/m2 – D2
Filgrastim
Q 21 days x 7

End-point 1ário: não inferioridade OS
End-point 2ário: não inferioridade PFS

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Miller D., et al. LBA1. *Gynecol Oncol* 2012;125:771-3.

GOG 209

Evento	TAP (%)	TC (%)	*p*
Neutropenia	52	79	<0.01
Neutropenia febril	7	6	NS
Trombocitopenia (gr 3/4)	23	12	<0.01
Outras hematológicas	30	22	<0.01
Neurológicas (gr > 2)	26	19	<0.01
Vômitos	7	4	<0.01
Diarreia	6	2	<0.01
Metabólica	14	8	<0.01
Descontinuação toxicidade	18	12	0.01
Completou 7 ciclos	62	69	0.01

Resultados	TAP (m)	TC (m)	HR
Mediana PFS	14	14	1.03
Mediana OS	38	32	1.01
OS (90% CI – não inferioridade)		1.16	*p*>0.1

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

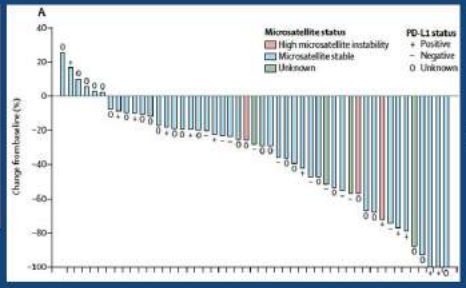
Miller D., et al. LBA1. *Gynecol Oncol* 2012;125:771-3.

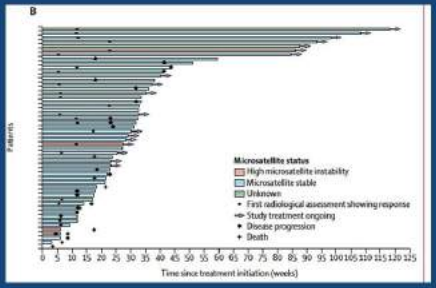
ASCO 2020

Combinatorial IO approach: Lenvatinib + Pembrolizumab (Keynote 146)

- Open-label, single-arm, phase 2 study done at 11 centers in the USA (N = 53)
- 20 mg oral lenvatinib daily plus 200 mg IV pembrolizumab every 3 weeks
- 21 (39·6% [95% CI 26·5–54·0]) patients had an objective response at week 24

Histological subtypes	
Endometrioid adenocarcinoma	
FIGO grade 1	5 (9%)
FIGO grade 2	11 (21%)
FIGO grade 3	6 (11%)
Serous adenocarcinoma	20 (38%)
Clear cell adenocarcinoma	2 (4%)
Other adenocarcinomas or adenocarcinoma not otherwise specified	9 (17%)
Previous surgical tumour debulking	53 (100%)
Number of previous systemic therapies	
One	23 (43%)
Two	23 (43%)
Three or more	7 (13%)





Makker V et al. The Lancet 2019

Breakthrough designation granted by FDA Aug 6, 2018

Presented By Ramez Eskander at TBD

ASCO 2020

Combinatorial IO approach: Lenvatinib + Pembrolizumab

- **ESMO 2019: updated outcomes data on a total of 108 patients treated with the combination regimen**
- **In the not MSI-H or dMMR (n=94) cohort, the ORR rate was 38.3% (10.6% complete response and 27.7% partial response; 95% CI 29.7 -48.7).**
  - Although nearly half of the enrolled patients had received 2 or more prior treatment regimens, the median DOR was not reached (NR)
  - Toxicity remained an issue: (TRAEs) occurred in 105 (97%) of patients (90% ≤ grade 3, 7% ≥ grade 4).
- **Treatment-related adverse events led to study-drug interruption of one or both drugs in 78 (72%) patients and resulted in dose reductions of lenvatinib in 70 (65%) subjects on trial; 20 (19%) patients discontinued one or both drugs due to a treatment related adverse event.**

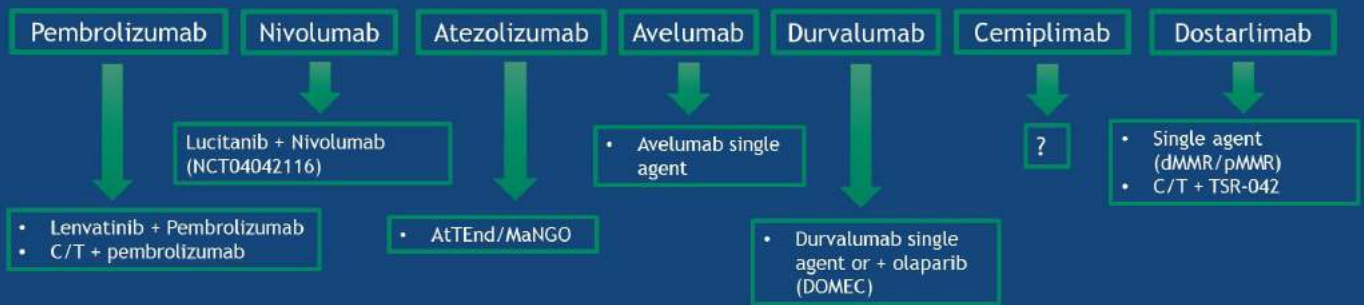
September 17, 2019, the US FDA granted accelerated approval of the combination

Makker V et al. Ann Oncol 2019

ASCO 2020

Conclusions…

- Dynamic & promising time in endometrial cancer therapeutics
- Multiple studies exploring the utility of various combinations
- Aside from MSI-H/dMMR (and TMB) and possibly HER2/neu no defined biomarkers



PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20 Slides are the property of the author, permission required for reuse. PRESENTED BY: UC San Diego School of Medicine

Conclusões

- ✓ **A inclusão de pacientes por estratificação de risco têm dificultado a definição dos tratamentos (PORTEC 3).**
- ✓ **CEE estádio I e II – sem indicação de QT (PORTEC 3; GOG 249) com linfadenectomia realizada.**
- ✓ **CEE estádio III e IV – indicação de QT (GOG 122; GOG 258) associado ou não à radioterapia (PORTEC 3).**

E V A GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

Conclusões

- ✓ **Subtipo seroso ou células claras estádio IA – sem indicação de QT.**
- ✓ **Subtipo seroso ou células claras estádio IB-II – indicação controversa (GOG 249; GOG 258; PORTEC 3).**
- ✓ **Seleção molecular poderá identificar com maior precisão os pacientes que necessitam de QT adjuvante.**

EVA GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS

OBRIGADO

diocesio@yahoo.com
drdiocesio.andrade@inorp.com.br