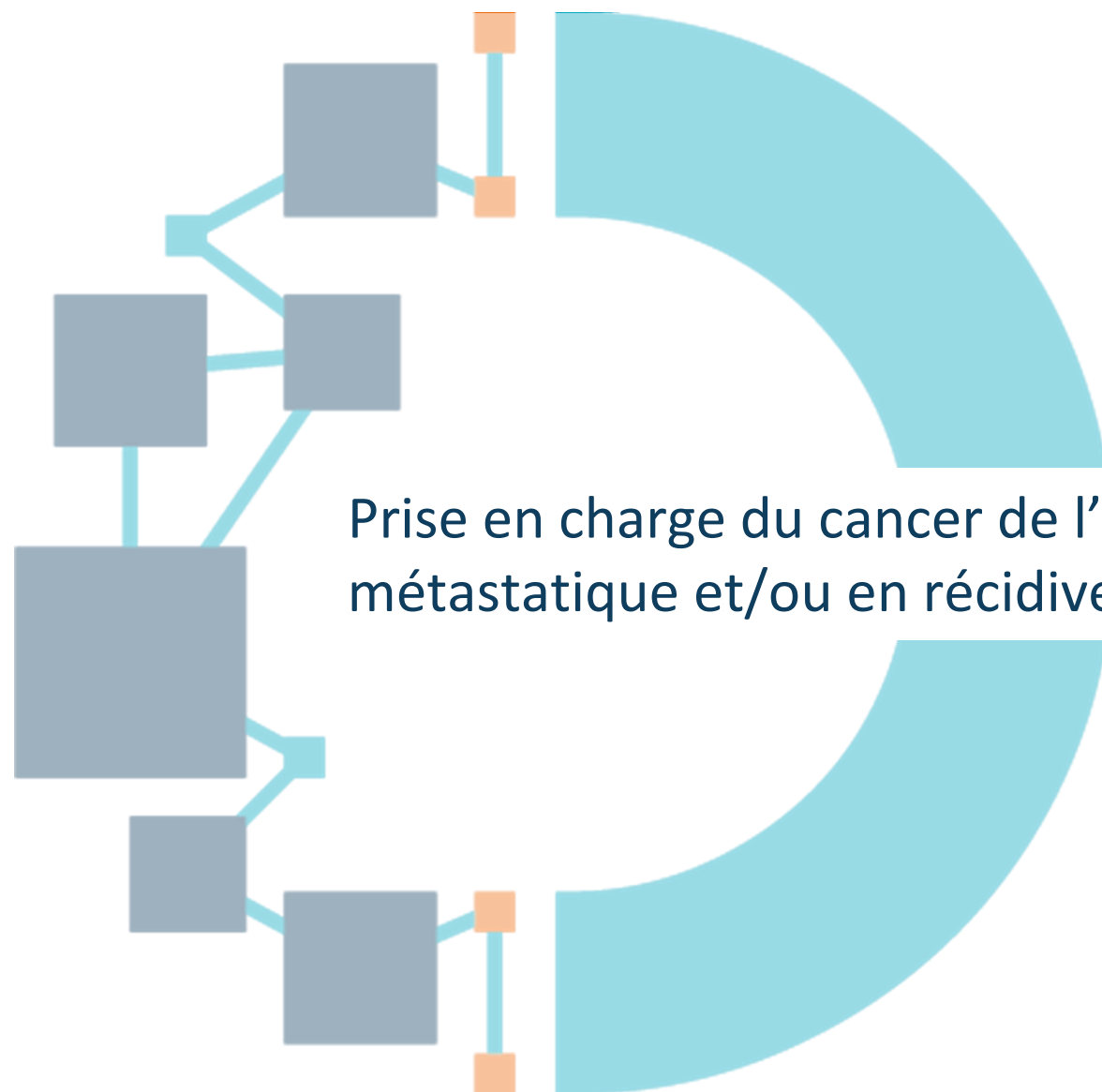




23 novembre 2021

Limoges

BAYLOT Camille

Actualités et mise en pratique des nouvelles recommandations
dans le cancer de l'endomètre

Hier ...

Classification épidémiologique, clinique et endocrine

Type I

- 80 %
- **HORMONODEPENDANT**
- Périménopause
- Obésité
- **Bon pronostic** (survie à 5 ans : 80 %)
- Type : ENDOMETRIOIDE
- **Bas Grade** (G1/ G2)
- Lésion précurseur : Hyperplasie glandulaire atypique

Type II

- 20 %
- **NON-HORMONODEPENDANT**
- Postménopause
- **Mauvais pronostic** (survie à 5 ans : 40 %)
- Types histologiques : SEREUX, À CELLULES CLAIRES
CARCINOSARCOME
- **Haut grade** (par définition)
- Lésion précurseur : carcinome séreux intraépithélial
sur atrophie

Marqueurs IHC nécessaires à la classification histologique :
au minimum **P53, RE et RP**

En 1ère ligne

Chimiothérapie

- En cas maladie rapidement évolutive
- Symptomatique
- Type II
- Absence de récepteurs hormonaux positifs
 - Facteurs prédictifs
 - Tumeurs indifférenciées : grade 3
 - Intervalle libre court sans maladie



Hormonothérapie

- En cas maladie lentement évolutive
- Indolente
- Récepteurs hormonaux positifs
 - Facteurs prédictifs
 - Tumeurs bien différenciées: grade 1
 - Histologie endométrioïde
 - Intervalle libre long sans maladie
 - Localisation extra-pelvienne (méta pulmonaire)

2- Chimiothérapie 1^{ère} ligne : quels protocoles ?

1. La combinaison **carboplatine (AUC 5) –paclitaxel (175 mg/m²) (J1=J21)** est un standard de fait, même si la seule phase III en faveur reste non publiée **Niveau 2, grade B**
2. Le doublet cisplatine (50 mg/m²) –doxorubicine (60 mg/m²) (J1=J21) ou le triplet cisplatine (50 mg/m²) –doxorubicine (45 mg/m²)- paclitaxel (160 mg/m²) (J1=J21) sont des options publiées mais la toxicité est plus importante **Niveau 1, grade A**
3. Chez une patiente fragile, une monothérapie est une option (doxorubicine 60 mg/m², ou cisplatine 60 mg/m², J1=J21) **Avis d'experts**
4. Absence d'argument pour adapter le protocole au type histologique

Quelle hormonothérapie ?

Pas de standard validé

1. Meilleur niveau de preuve avec une hormonothérapie par progestatifs (acétate de mégestrol 160 mg/jour) => réponse autour de 25-50%
2. Option: tamoxifène: 20 mg par jour => taux de réponse de 18%
3. Autres options (moins validées) : agonistes LH/RH, inhibiteurs de l'aromatase

Orientation du choix guidé sur le profil patiente (selon ses comorbidités)

Attention aux risques TV-EP surtout avec les progestatifs ou tamoxifène → discuter HBPM préventif

Et en 2ème ligne ?



2 - Chimiothérapie de 2^{ème} ligne M+

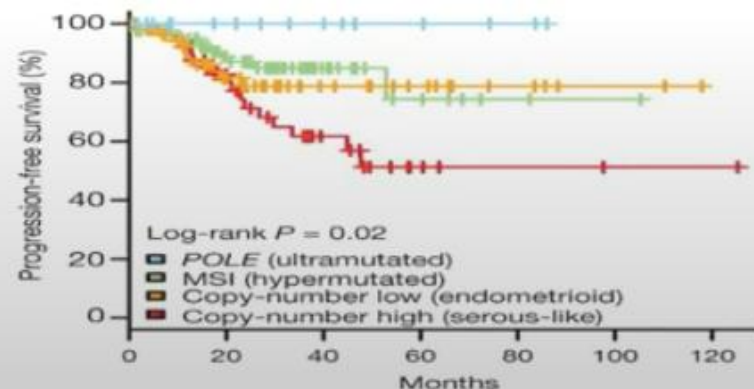
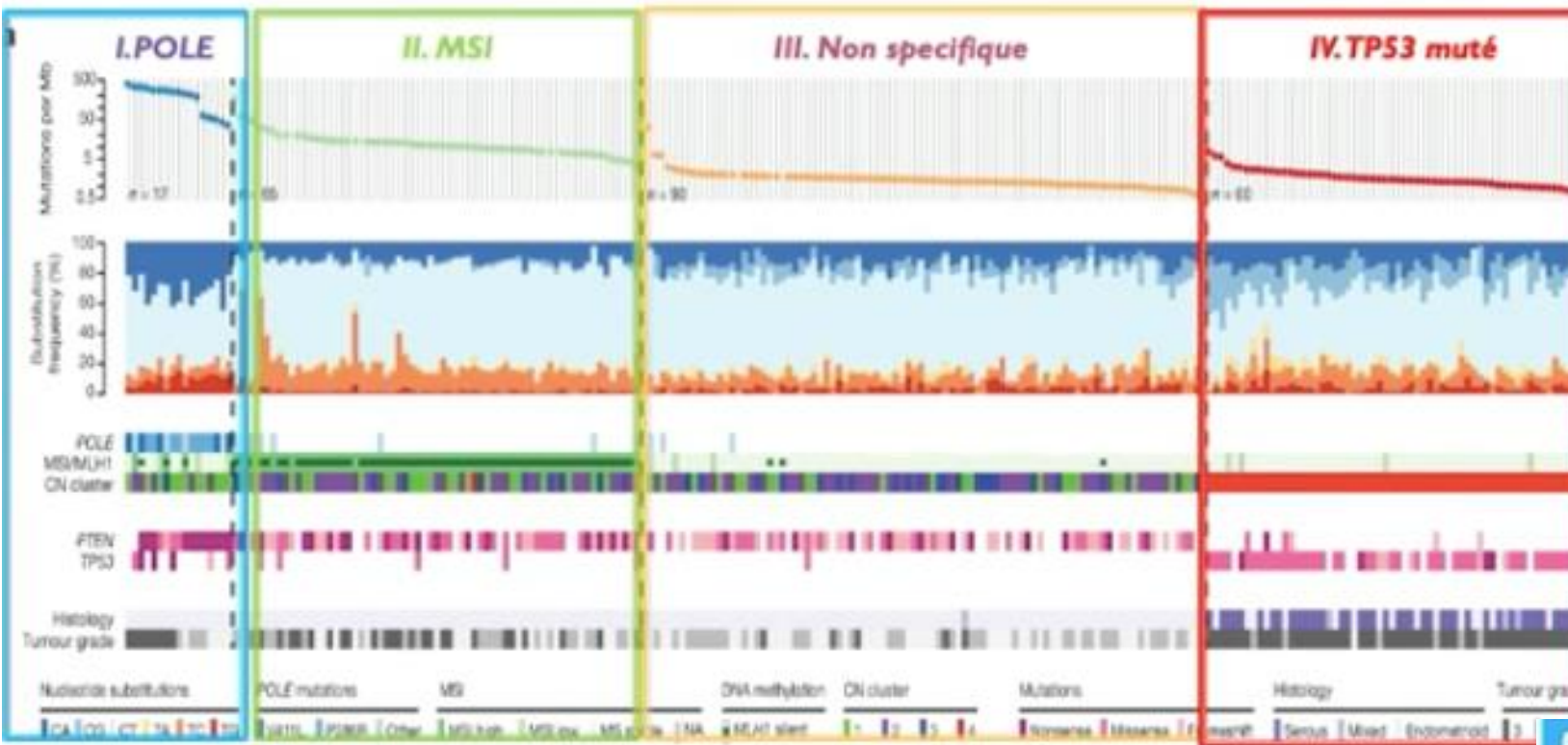
Niveau 3, grade B

- Aucun standard validé en 2^{ème} ligne et au-delà
- Le choix de traitement doit être basé sur les toxicités résiduelles, l'état général et les traitements déjà reçus
- Après 1^{ère} ligne à base de platine : plusieurs options
 - 1) si intervalle libre long (au moins 6 mois) : ré-introduction d'un sel de platine
 - 2) doxorubicine (60 mg/m² J1=J21) ou paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m² J1J8J15, J1=J28)
- Favoriser les inclusions dans les essais cliniques

En cas de progression après une 1^{ère} ligne d'HT, une 2^{ème} ligne peut être proposée chez des patientes ayant eu un bénéfice en 1^{ère} ligne (réponse objective ou stabilité tumorale) (IV,C)

Et aujourd'hui alors ???

Classification moléculaire TCGA



G Getz et al. Nature 497, 67-73 (2013)

POLE muté

- Ultramuté (7 %)
- Très bon pronostic

MSI (méthylation du promoteur MLH1)

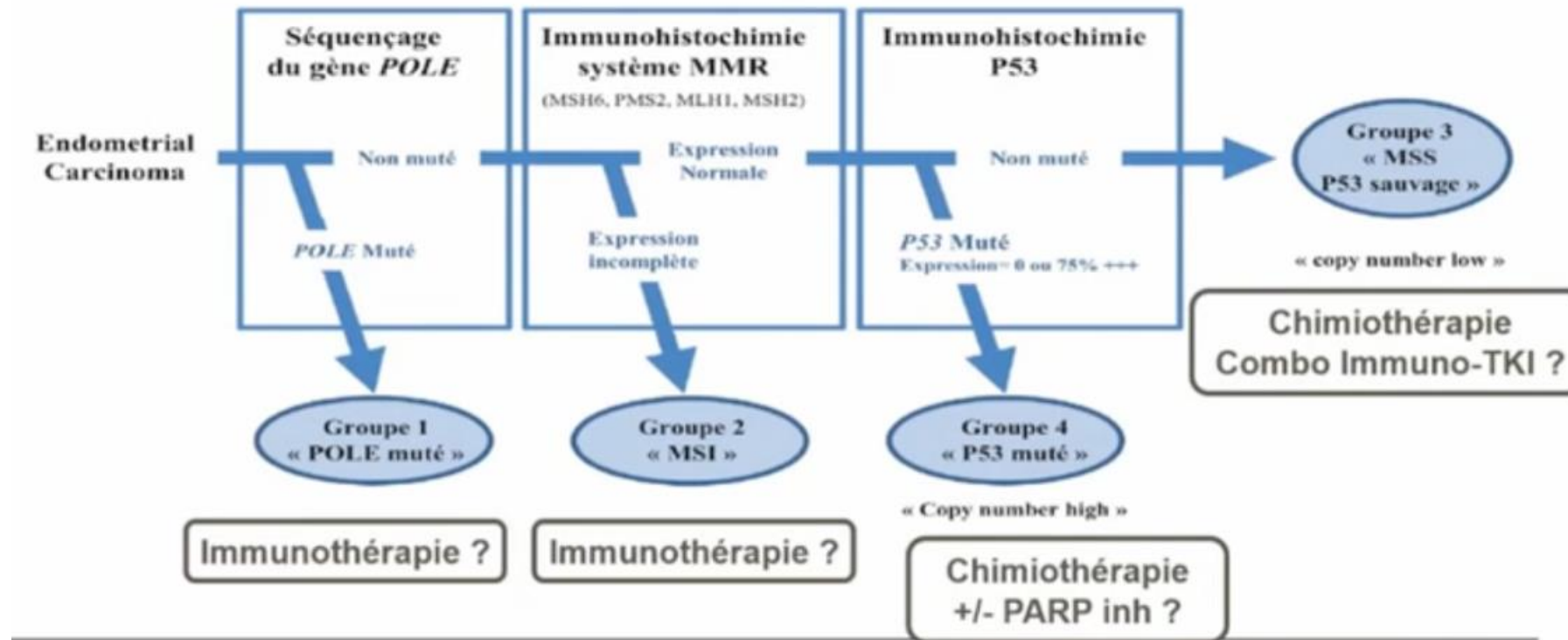
- Hypermuté (15-20 %)
- Bon pronostic

Non spécifique

Copy number low, faible charge mutationnelle, MSS, endométriode (39-40 %)

Copy-number high, peu de mutations (mais TP53), séreux et endométriode G3 (26 %)

Traitement à la carte en fonction du profil moléculaire en situation avancée?



Recherche systématique du statut MMR



3- Procédure pour rechercher un déficit MMR

Niveau 2, grade B

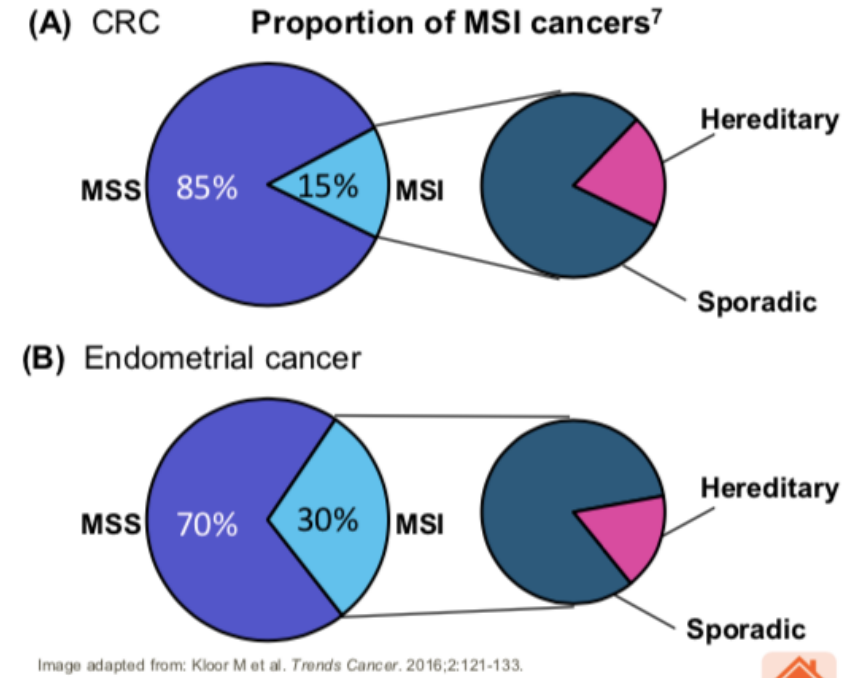
Analyse en IHC

1) Recommander de faire les 4 marqueurs en IHC (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

Perte totale d'expression d'au moins un marqueur

2) Faire une analyse complémentaire par biologie moléculaire (statut MSI par PCR)

- en cas de marquage ambigu (intensité faible ou hétérogène),
- de pré-analytique douteux (doute sur la qualité de l'échantillon),
- de perte clonale d'expression (au moins 10% des cellules tumorales)
- ou en cas de discordance avec la clinique (suspicion de syndrome de Lynch)



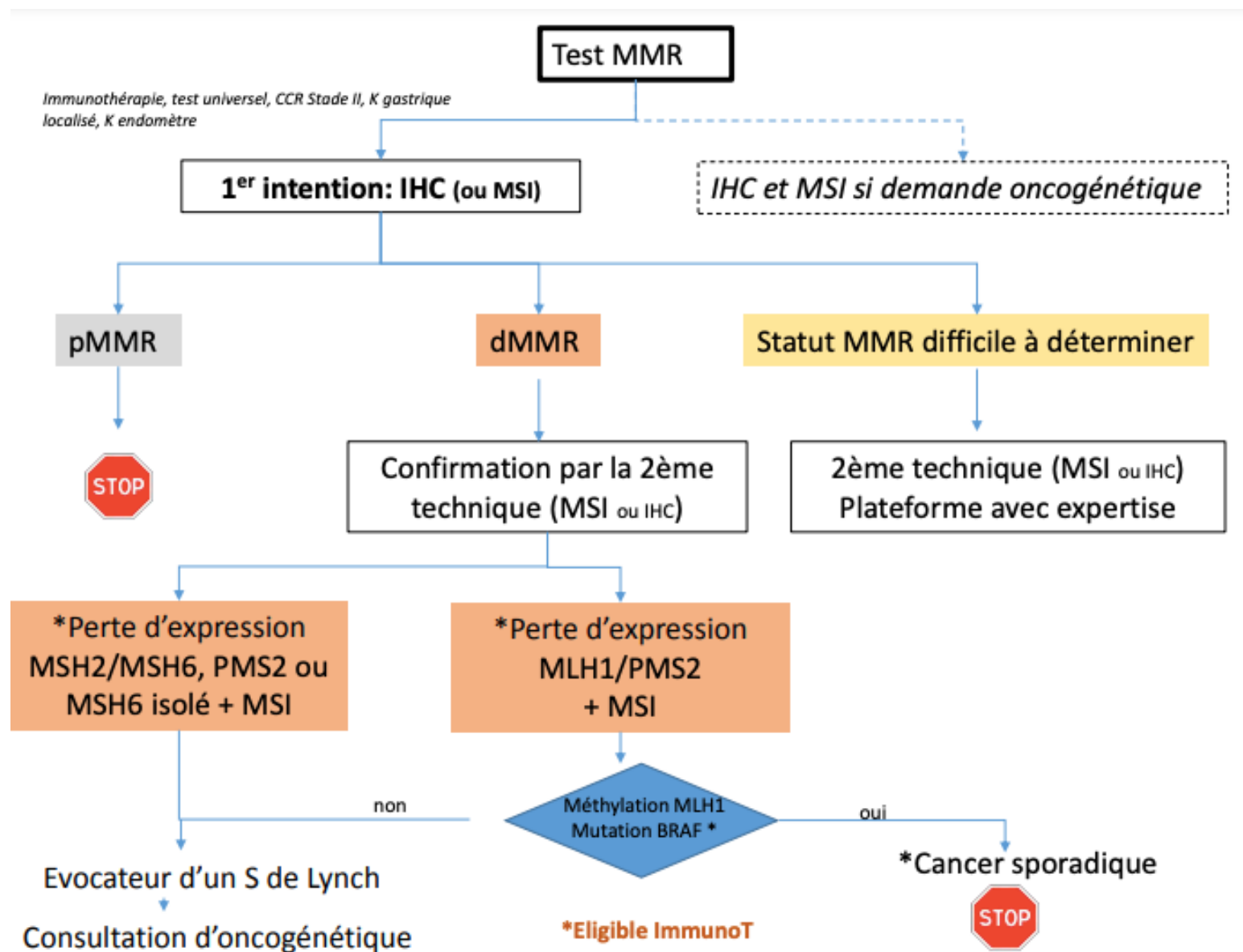
Immunohistochimie des protéines MMR: perte d'expression ?

Tumeur dMMR (déficient)

tumeur pMMR (proficient) : maintien expression des 4 protéines

Test MSI: instabilité microsatellitaire (génomique tumorale)

Tumeur MSI/MSS



KEYNOTE-158: Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer

Patients with unresectable or metastatic endometrial cancer with progression or intolerance to standard therapy; ECOG PS 0 or 1; evaluable tumor for biomarker assay; no autoimmune disease or noninfectious pneumonitis

Cohort D: endometrial cancer
Cohort K: non-CRC, MSI-H solid tumor

Pembrolizumab 200 mg IV Q3W

*Up to 35 cycles or until PD,
unacceptable toxicity,
consent withdrawal*

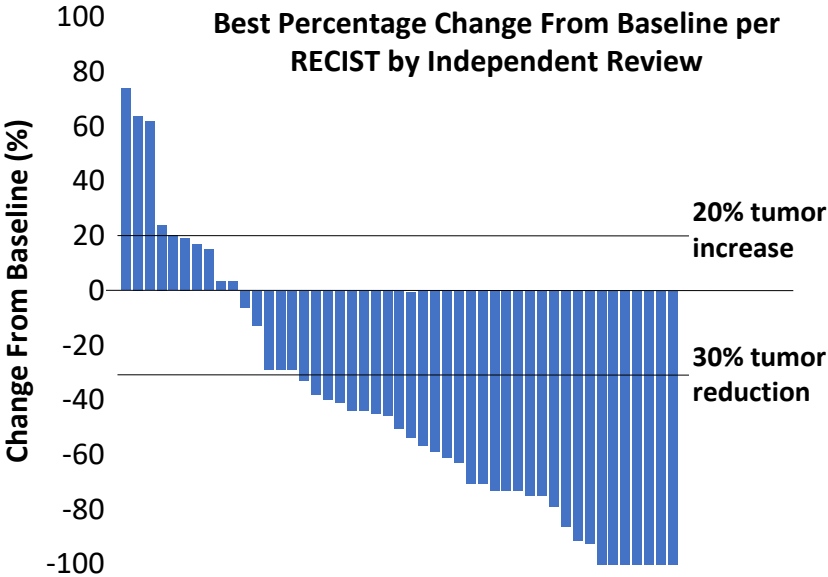
- Primary endpoint: ORR by central review using RECIST v1.1 criteria
 - Response assessed every 9 wks in Yr 1; every 12 wks thereafter
- Secondary endpoints: PFS, OS, DoR, safety

KEYNOTE-158: Antitumor Activity in Patients With MSI-H Advanced EC

Confirmed Objective Response per RECIST v1.1 by IRC	MSI-H EC, N = 49 (Cohorts D + K)	EC, N = 107 (Cohort D, biomarker unselected)
ORR, % (95% CI)	57.1 (42.2-71.2)*	11.2 (5.9-18.8)

Best overall response n (%)

CR	8 (16.3)	0
PR	20 (40.8)	12 (11.2)
Stable disease	8 (16.3)	26 (24.3)
Progressive disease	11 (22.4)	56 (52.3)

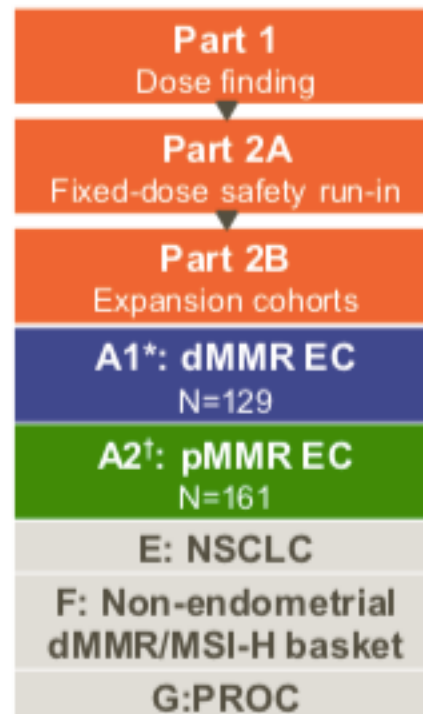


The US Food and Drug Administration has approved the immune checkpoint inhibitor (ICI), **pembrolizumab** for the treatment of MMRd or MSI **cancers**, including **endometrial cancer** that has progressed in the prior treatment for which there are no satisfactory alternative treatment options. 8 janv. 2021

ETUDE GARNET: ÉTUDE DE PHASE I, DOSTARLIMAB

GARNET (NCT02715284) is a phase 1, single-arm study of dostarlimab (TSR-042) monotherapy in multiple tumor types

- In part 2B, dostarlimab was dosed at the RTD determined from Part 1 and 2A
 - 500 mg IV Q3W for 4 cycles, then 1000 mg IV Q6W until disease progression
- MMR status was determined by local immunohistochemistry
- Primary endpoint: ORR and DOR



Key inclusion/exclusion criteria for cohorts A1 and A2:

- Patients must have progressed on or after platinum doublet therapy
- Patients must have received ≤ 2 prior lines of treatment for recurrent or advanced disease
- Patients must have measurable disease at baseline
- Patients must be anti-PD-(L)1 naïve
- Patients could be screened based on local MMR/MSI testing results using IHC, PCR, or NGS performed in a certified local laboratory, but patient eligibility needs to be confirmed by MMR IHC results

*Cohort enrollment includes 3 patients with MMRunk/MSI-H disease; †Cohort enrollment includes 16 patients with MMRunk/MSS disease

DOR, duration of response; IHC, immunohistochemistry; MMR, mismatch mutation repair; MSI, microsatellite instability; NGS, next generation sequencing; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; PCR, polymerase chain reaction; PD-(L)1, programmed cell death (ligand) 1; PROC, platinum-resistant ovarian cancer; Q3W, every 3 weeks; Q6W, every 6 weeks; RTD, recommended therapeutic dose.

Primary Endpoint Analysis

ORR was 44.7% in patients with dMMR EC, and 13.4% in patients with MMRp EC

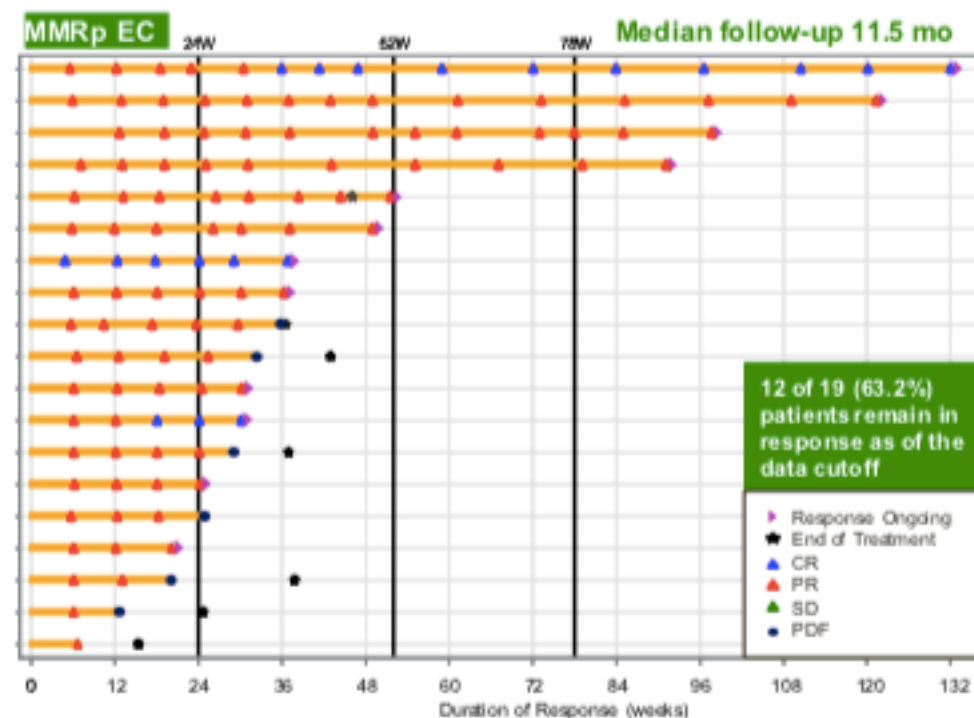
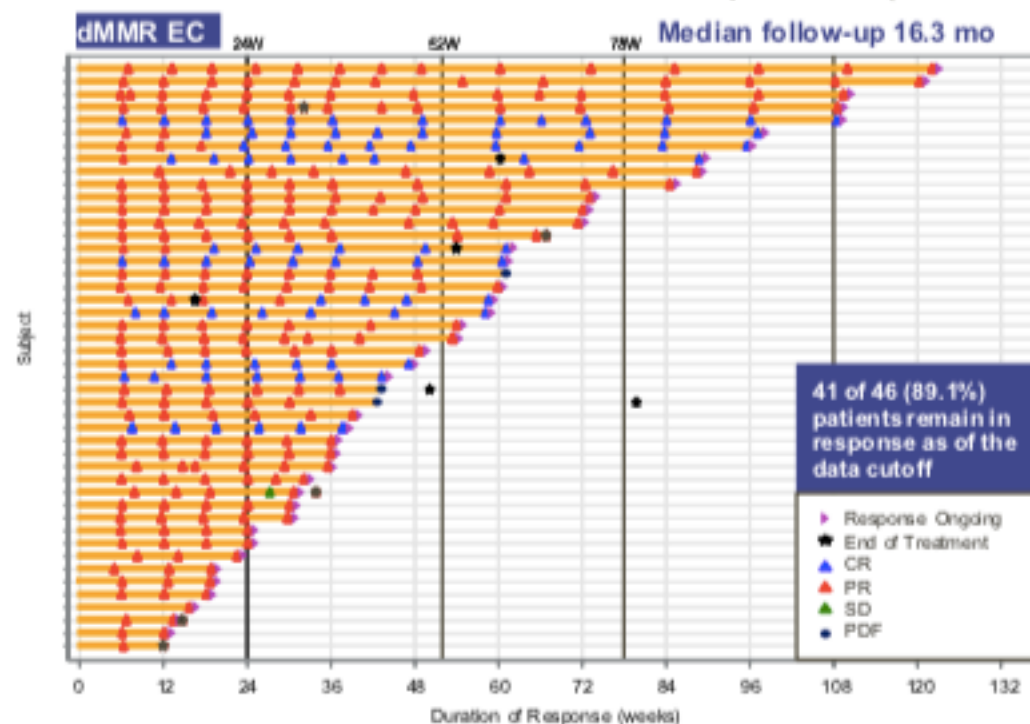
Variable	dMMR EC, n=103	MMRp EC, n=142
Median follow-up time, mo	16.3	11.5
Objective response rate*, n (%; 95% CI)	46 (44.7%, 34.9–54.8)	19 (13.4%, 8.3–20.1)
Complete response, n (%)	11 (10.7)	3 (2.1)
Partial response, n (%)	35 (34.0)	16 (11.3)
Stable disease, n (%)	13 (12.6)	31 (21.8)
Progressive disease, n (%)	39 (37.9)	77 (54.2)
Not evaluable, n (%)	3 (2.9)	0
Not done, n (%)	2 (1.9)	15 (10.6)
Disease control rate†, n (%; 95% CI)	59 (57.3%, 47.2–67.0)	50 (35.2%, 27.4–43.7)
Response ongoing, n (%)	41 (89.1)	12 (63.2)
Median duration of response, (range) mo	Not reached (2.63–28.09+)	Not reached (1.54+–30.36+)
Kaplan–Meier estimated probability of remaining in response		
at 6 mo, %	97.8	83.0
at 12 mo, %	90.6	61.3
at 18 mo, %	79.2	61.3

*Responses required confirmation at a subsequent scan; SD had to be observed at ≥12 weeks on study to qualify as SD; †Includes confirmed CR, PR or SD at ≥12 weeks.

CR, complete response; dMMR, mismatch mutation repair deficient; EC, endometrial cancer; MMRp, mismatch mutation repair proficient; ORR, objective response rate; PR, partial response; SD, stable disease.

Duration of Response

Measured from first observed response (PR or CR), this response is not shown on the figure



Data cut-off date March 1, 2020. CR, complete response; dMMR, mismatch mutation repair deficient; EC, endometrial cancer; MMRp, mismatch mutation repair proficient; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease

ATU DOSTARLIMAB (3/11/20)

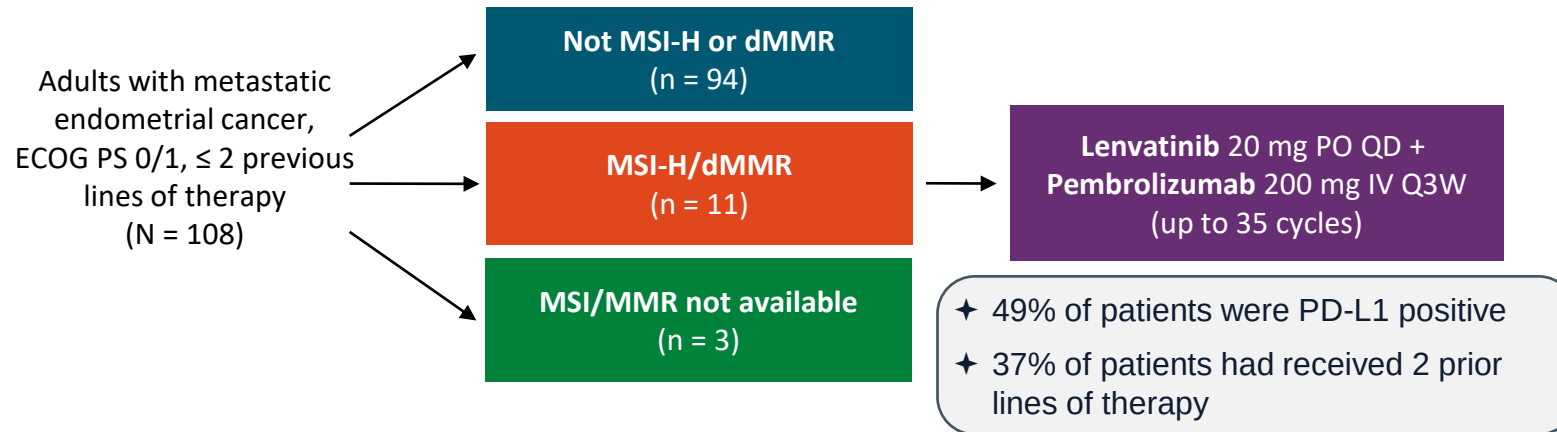
Indications:

Dostarlimab est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine, sans aucune autre option thérapeutique.

Quid des tumeurs MSS ?

KEYNOTE-146: Lenvatinib (LEN) and Pembrolizumab (PEMBRO) in Advanced Endometrial Cancer (EC)

Makker V., *et al.* - ESMO® 2019 – Abs.# 9940 : phase I-II



Objectif I : taux de réponse objective à 24 semaines

Objectifs II: durée de réponse, PFS, OS

Suivi médian: 18,7 mois

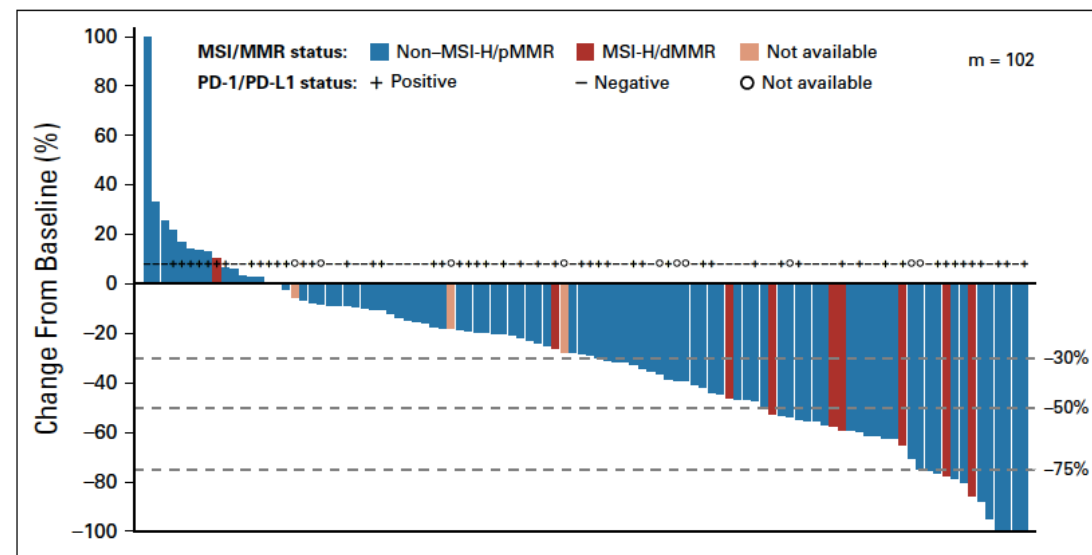
RESULTATS

Response Category	Previously Treated EC ^a			All EC (N = 124)
	MSS/pMMR (n = 94)	MSI-H/dMMR (n = 11)	Total (n = 108)	
Week 24				
Best overall response				
Complete response	2 (2.1)	1 (9.1)	3 (2.8)	3 (2.4)
Partial response	32 (34.0)	6 (54.5)	38 (35.2)	46 (37.1)
Stable disease	45 (47.9)	3 (27.3)	50 (46.3)	56 (45.2)
Progressive disease	10 (10.6)	1 (9.1)	12 (11.1)	13 (10.5)
Not evaluable	5 (5.3)	0	5 (4.6)	6 (4.8)
Objective response rate (complete response + partial response)	34 (36.2)	7 (63.6)	41 (38.0)	49 (39.5)
95% CI	26.5 to 46.7	30.8 to 89.1	28.8 to 47.8	30.9 to 48.7

Durée de réponse médiane: 21.2 mois
(95% CI, 7.6 mois- NE)

PFS med: 7.4 mois (95% CI, 5.3- 8.7
mois)

OS med: 16,7 mois (95% CI, 15.0 mois -
NE)



Tolérance

- Grade 3-4 chez 69,4% des patientes (Hypertension : 32,4%)
- Les effets secondaires les plus fréquents :
 - ▶ hypertension, diarrhées, anorexie, fatigue, hypothyroïdie, nausées
- Interruptions du traitements
 - ▶ définitive : 20% des patientes,
 - ▶ Temporaire : 72,2%,
 - ▶ réduction de doses dans 65%

Conclusions

- **Confirmation d'une activité élevée de l'association Lenvatinib plus Pembrolizumab après 1^{ère} ligne de traitements**
- **Chez les patientes avec un cancer de l'endomètre avancé avec ou sous instabilité micro-satellitaire**
- **Mais attention au profil de tolérance** (notamment dans ce groupe de patientes ayant souvent des co-morbidités)

KEYNOTE 775: L2 PEMBROLIZUMAB LENVATINIB VS CHIMIOTHÉRAPIE

- Cancer de l'endomètre avancé, en rechute ou métastatique
- Après une première ligne de chimiothérapie à base de platine pour un stade avancé
- ECOG 0 ou 1

N= 827

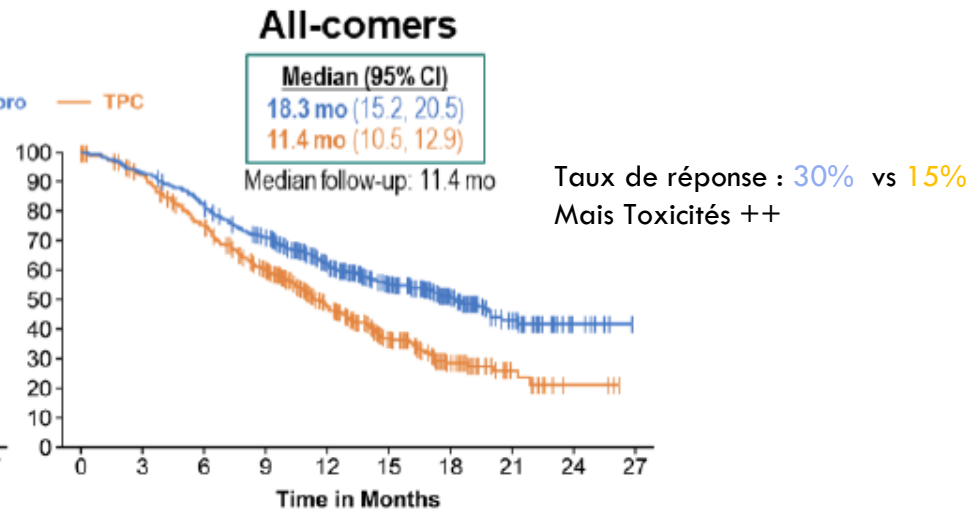
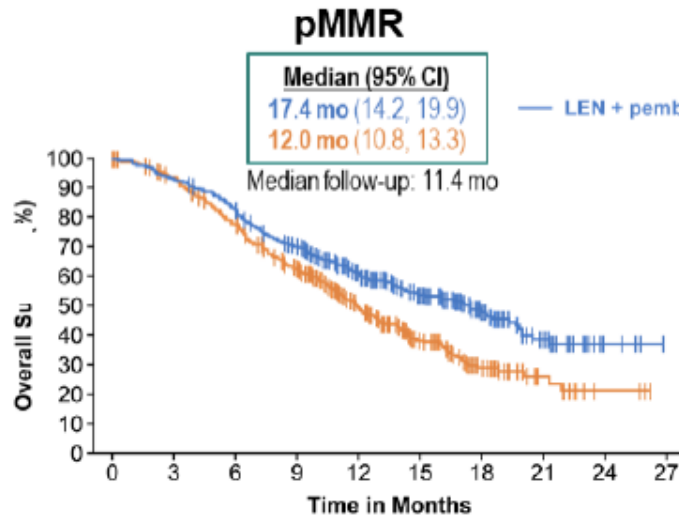
Pembrolizumab 200 mg/ 3 semaines
Lenvatinib 20mg par jour

Objectif I: PFS, OS

Objectif II: ORR, qualité de vie, tolérance , PK.

Chimiothérapie au choix du clinicien
Doxorubicine ou Paclitaxel

SG



Chimiothérapie VS immunothérapie en 2° ligne du cancer de l'endomètre

Résumé des données publiées

	Doxorubicin	Paclitaxel	Ixabepilone	Pembro MSI-H	Pembro- Lenva MSS	Dostar dMMR	Dostar pMMR
ORR (%)	12.2 – 15.71 ¹⁻²	~15 ²	15.2 ²	57.1 ³	36.2 ⁴	44.7 ⁵	13.4 ⁵

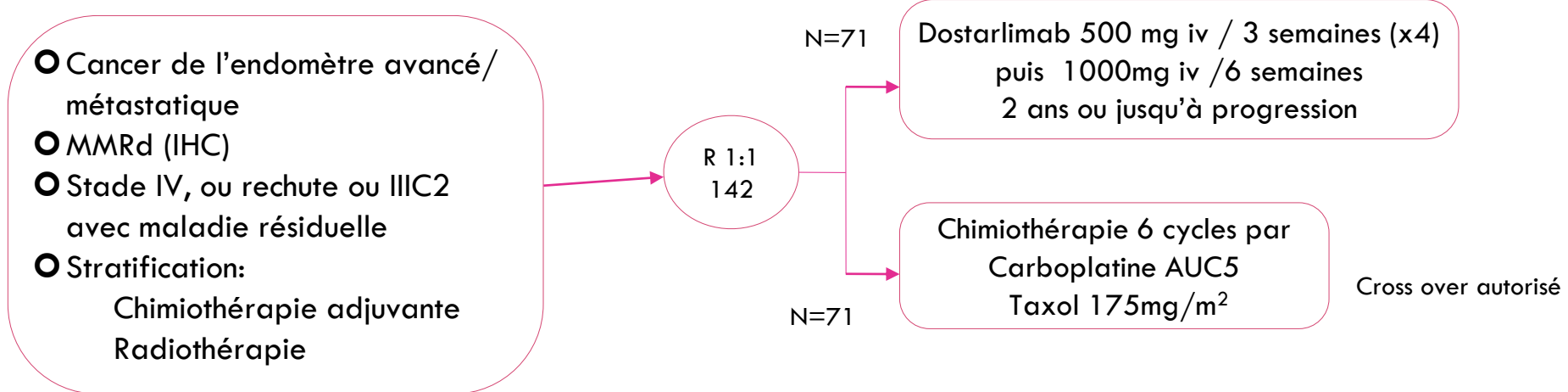
En Pratique

- AMM du Dorstalimab bientôt stoppée...
- ATU du Pembrolizumab + Lenvatinib en attente...
- Reco Nice 2019 : en cas de tumeur MSI (IHC MMR) ou mutée POLE, traitement par immunothérapie dans le cadre d'un essai thérapeutique ou d'un programme d'accès à la molécule



Les essais cliniques

ETUDE DOMENICA



Evaluation par scan toutes les 6 semaines
pendant 1 an puis toutes les 12 semaines

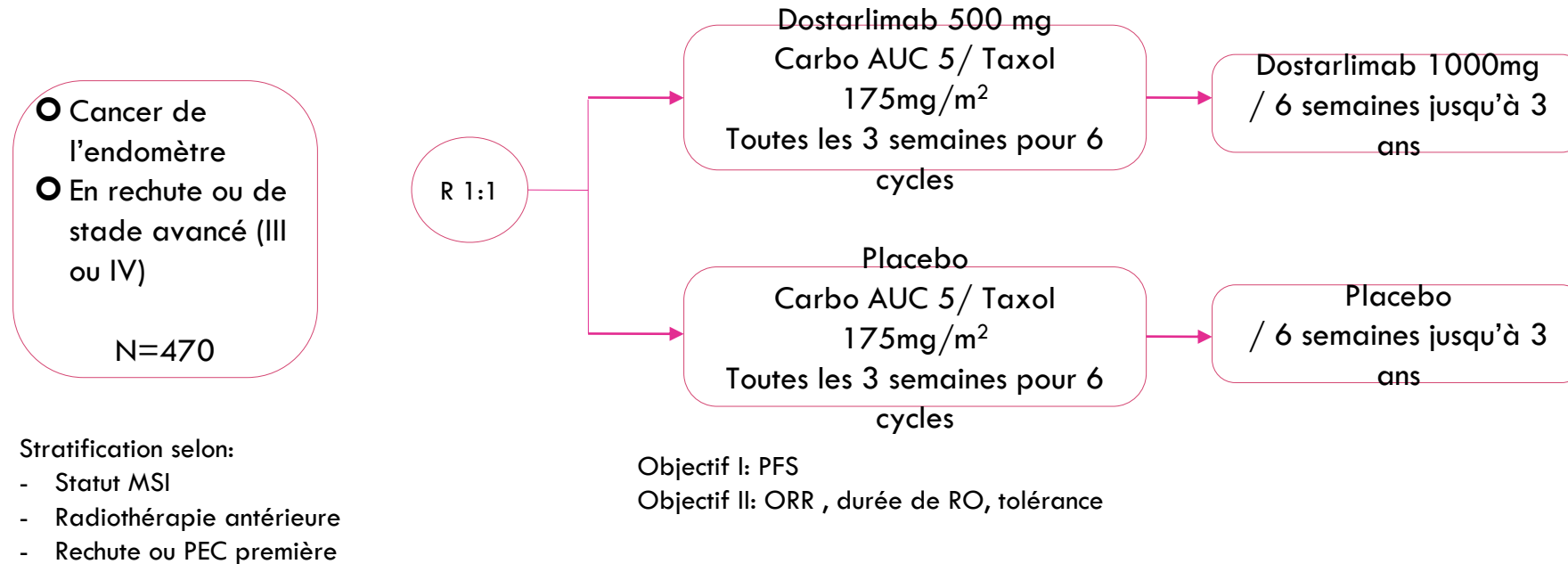
Objectif I: PFS

Objectif II: PFS 2, OS, tolérance
ORR, durée de réponse
Statut MMR

Recherche translationnelle: MSI, PD L1, signature
immune , PFS selon iRECIST

ETUDE RUBY

Phase III: Dostarlimab + Carbo Taxol vs Placebo + Carbo Taxol pour les cancers de l'endomètre en rechute ou de stade avancé



NRG-GY018^[5]:
**Pembrolizumab +
Paclitaxel/Carboplatin**

AtTEnd/ENGOT-en7^[6]:
**Atezolizumab +
Paclitaxel/Carboplatin**

ETUDE LEAP- 001

Phase III : en 1^{ère} ligne, Pembrolizumab Lenvatinib vs chimiothérapie dans les cancers de l'endomètre avancé ou en rechute.

- Cancer de l'endomètre nouvellement diagnostiqué
- Stade III ou IV ou en rechute
- PS 0 ou 1

N= 720

Pembrolizumab 200 mg/ 3 semaines
Lenvatinib 20mg par jour

Paclitaxel 175mg/m²
Carboplatine AUC 6 / 3 semaines

Stratification selon:

- Statut MMR: dMMR ou pMMR
- ECOG 0 ou 1
- Maladie mesurable
- Chimio radio antérieure

Objectif I: PFS, OS

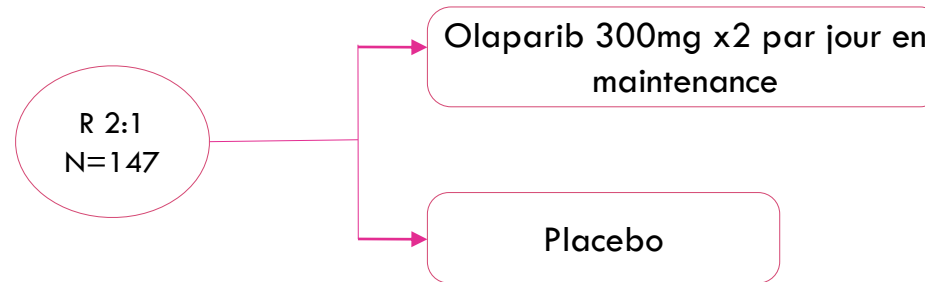
Objectif II: ORR, Qualité de vie, tolérance

UTOLA: PHASE IIB RANDOMISÉE EN DOUBLE AVEUGLE

- Cancer de l'endomètre avancé ou métastatique
- Après une chimiothérapie à base de platine (4 à 6 cycles de CARBO TAXOL)
- En réponse partielle ou complète ou stable
- Traitement à débiter dans les 3 à 9 semaines post chimio

Stratification selon:

- Statut p53 et MMR
- Réponse à la chimiothérapie: réponse objectivée ou stabilité
- Centre



Objectif I: PFS

Objectif II:

- Taux de réponse selon IHC P53, MMR, NGS BRCA/HRD, MSI
- ORR, PFS2....

Conclusion

- statut MMR indispensable
- immunothérapie pour les patients dMMR/MSI
- combo lenvatinib + pembrolizumab pour les pMMR/MSS en attente
- combo chimio/immuno/anti-angiogénique en cours d'essai en 1ère ligne
- intérêt des screening moléculaires

