



Nowotwory ginekologiczne

Anna Kowalczyk

Gdańsk 2025





TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in Advanced Ovarian Cancer (ENGOT ov33 / AGO-OVAR OP.7)



Sven Mahner¹, Florian Heitz², Sahar Salehi³, Alexander Reuss⁴, Frederic Guyon⁵, Andreas du Bois², Philipp Harter², Christina Fotopoulou⁶, Denis Querleu⁷, Berit Jul Mosgard⁸, Bernhard Krämer⁹, Francesco Raspagliesi¹⁰, Björn Lampe¹¹, Alexander Burges¹, Barbara Schmalfeldt¹², Pauline Wimberger¹³, Holger Bronger¹⁴, Dennis Chi¹⁵, Jalid Sehouli¹⁶, Giovanni Aletti¹⁷
and the TRUST investigators

¹AGO Study Group & Department of Obstetrics and Gynecology, LMU University Hospital, Munich, Germany; ²AGO Study Group & Department for Gynecology and Gynecologic Oncology; Kliniken Essen Mitte, Essen, Germany; ³NSGO & Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet and Department of Pelvic Cancer, Theme Cancer, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁴AGO Study Group & KKS Marburg, Marburg, Germany; ⁵GINECO & Institut Bergonié Bordeaux, Bordeaux, France; ⁶AGO Study Group & Division of Cancer, Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, London, UK; ⁷GINECO & UOC ginecologia oncologica, dipartimento di scienze della donna, del bambino e di sanità pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Rome, Italy; ⁸NSGO & Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁹AGO Study Group & University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany; ¹⁰MaNGO & Istituto Tumori di Milano, Milano, Italy; ¹¹AGO Study Group & Kaiserswerther Diakonie, Duesseldorf, current address: Staedische Kliniken, Moenchengladbach, Germany; ¹²AGO Study Group & University Medical Center Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany; ¹³AGO Study Group & Dresden University Hospital, Dresden, Germany; ¹⁴AGO Study Group & TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich (TUM), Munich, Germany; ¹⁵AGO Study Group & MSKCC, New York, USA; ¹⁶AGO Study Group & Charite University Hospital, Berlin, Germany; ¹⁷MaNGO & Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, Milano, Italy

Badanie TRUST

LBA5500

TRUST: Radykalne leczenie chirurgiczne „upfront”
w zaawansowanym raku jajnika (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7)



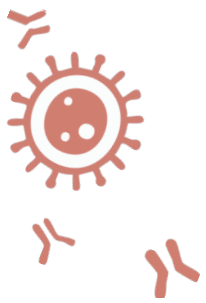
TRUST – Przestanki

- **Pierwotna cytoredukcyjna chirurgia (PCS)** z następczą chemioterapią stanowiła standard przez dekady.
- Celem chirurgii u chorych na zaawansowanego raka jajnika jest wydłużenie PFS i OS, przy zachowaniu QoL
- Całkowita resekcja wiąże się z lepszymi wynikami leczenia
- Alternatywną strategię stanowi **indukcyjna chemioterapia (NACT)** poprzedzająca **interwałową cytoredukcyjną chirurgię (ICS)** u wybranych chorych na podstawie badań klinicznych III fazy z losowym doбором chorych => ograniczenia (dobór chorych, wybór ośrodków oraz jakość chirurgii)

- **Optymalny czas przeprowadzenia zabiegu operacyjnego u resekcyjnych chorych na zaawansowanego raka jajnika pozostaje kontrowersyjny**

- **W badaniu TRUST:** ocena resekcyjności, ocena stanu ogólnego, leczenie w ośrodkach ginekologicznych spełniających kryteria jakości
- **Ocena jakości:** akredytacja, w tym ocena jakości przeprowadzona w ośrodku, kryteria jakości wg certyfikacji ESGO - ocena jakości w sali operacyjnej, ocena jakości chirurgicznej i infrastruktury, **udział całkowitych resekcji (≥50% dla FIGO IIIB-IVB), „surgical volume” (≥ 36 zabiegów cytoredukcji na rok)**





TRUST – Schemat badania

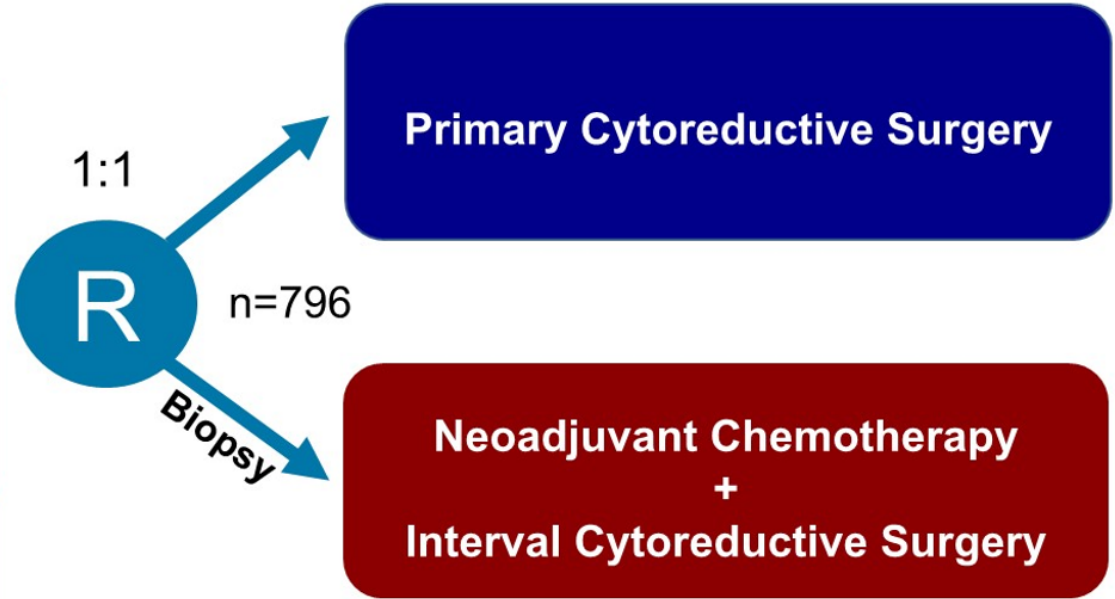
Main Inclusion Criteria

- Epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer
 - FIGO stage IIB/C, IVA/B
 - Considered resectable
- Fit enough to tolerate radical surgery

Stratification factors

- Center
- Age-ECOG-combination
ECOG0 and age ≤65y vs.
ECOG>0 or age >65y

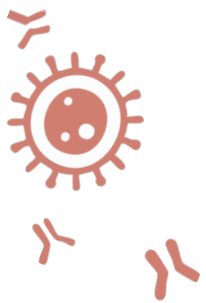
Qualification process for participating centers to ensure surgical quality



- Recommended systemic treatment:**
- Carboplatin AUC5, Paclitaxel 175mg/m² q3w
 - Bevacizumab 15mg/kg q3w as indicated
 - PARPi as indicated
 - Study participation or any other treatment as long as applicable for both study arms

- Primary endpoint**
- Overall survival
- Key secondary endpoints**
- Progression-free survival
 - Complete resection rate
 - Surgical procedures
 - Surgical morbidity
 - Quality of life
- Predefined exploratory and translational endpoints





TRUST – charakterystyka chorych

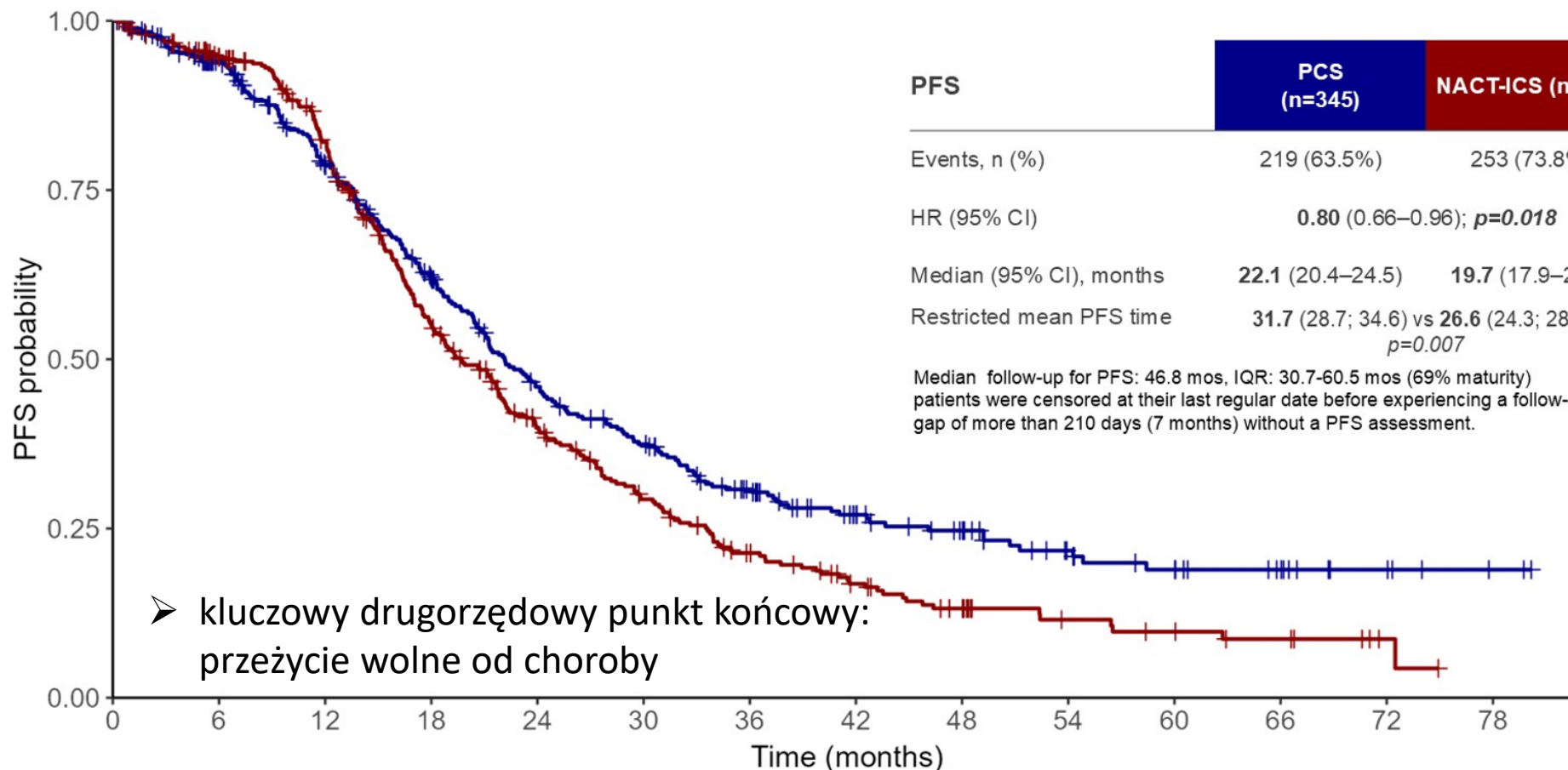
	PCS (n=345)	NACT-ICS (n=343)	Total (n=688)
Median age, years (range)	63 (34-83)	64 (32-83)	63.5 (32-83)
Median BMI, kg/m² (range)	24.6 (15.6-50.1)	24.9 (15.9-47.2)	24.8 (15.6-50.1)
ECOG, n (%)			
0	267 (77%)	263 (77%)	530 (77%)
1	78 (23%)	80 (23%)	158 (23%)
Confirmed FIGO stage (highest), n (%)			
IIIB	30 (8.7%)	18 (5.3%)	48 (7.0%)
IIIC	203 (59%)	217 (63%)	420 (61%)
IVA	31 (9.0%)	35 (10%)	66 (9.6%)
IVB	79 (23%)	68 (20%)	147 (21%)
Not reported	2 (0.6%)	5 (1.5%)	7 (1.0%)
Histological subtype, n (%)			
High grade serous	320 (93%)	312 (91%)	632 (92%)
Low grade serous	18 (5.2%)	23 (6.7%)	41 (6.0%)
Other*	4 (1.2%)	4 (1.2%)	8 (1.2%)
Not reported	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)

*Other: PCS: 3 endometrioid, 1 seromucinous; NACT-ICS: 2 clearcell, 1 seromucinous, 1 mucinous,





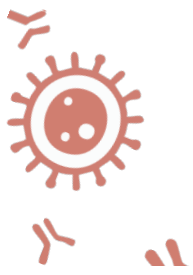
TRUST – PFS



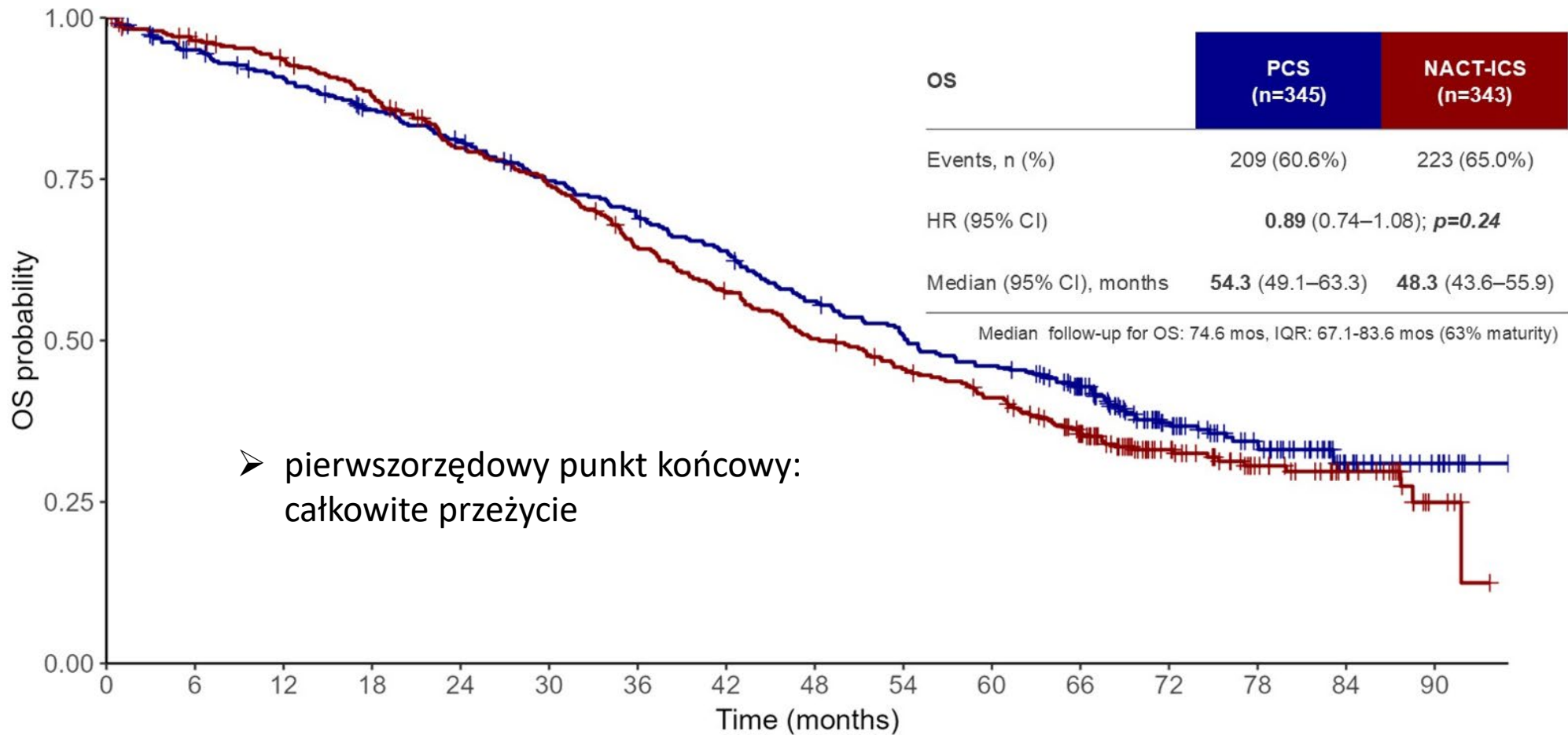
PFS	PCS (n=345)	NACT-ICS (n=343)
Events, n (%)	219 (63.5%)	253 (73.8%)
HR (95% CI)	0.80 (0.66–0.96); <i>p</i> =0.018	
Median (95% CI), months	22.1 (20.4–24.5)	19.7 (17.9–21.9)
Restricted mean PFS time	31.7 (28.7; 34.6) vs 26.6 (24.3; 28.9); <i>p</i> =0.007	
Median follow-up for PFS: 46.8 mos, IQR: 30.7-60.5 mos (69% maturity) patients were censored at their last regular date before experiencing a follow-up gap of more than 210 days (7 months) without a PFS assessment.		

Number at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
—	345	296	234	176	126	100	72	50	38	25	19	12	6	2	
—	343	306	252	165	109	76	50	34	23	13	10	7	2	0	





TRUST – OS

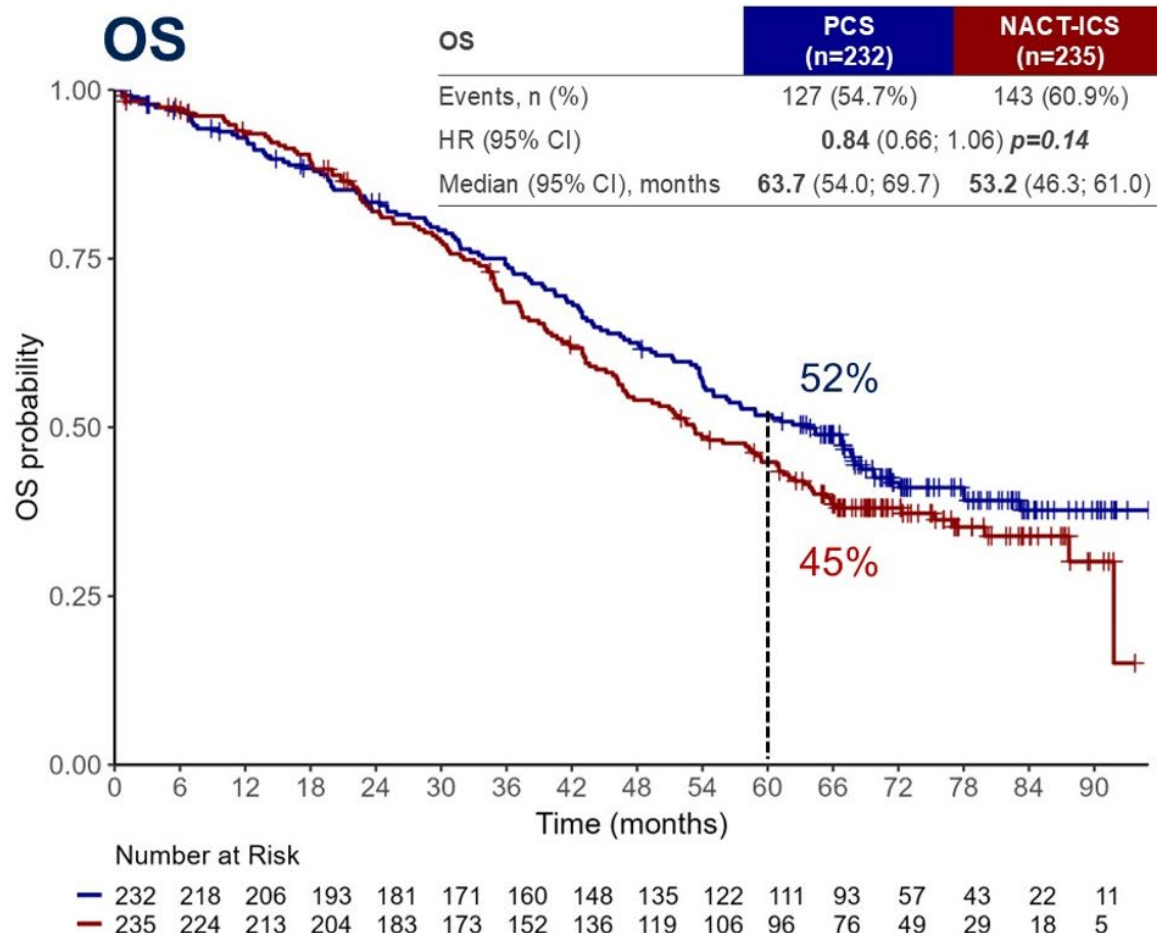
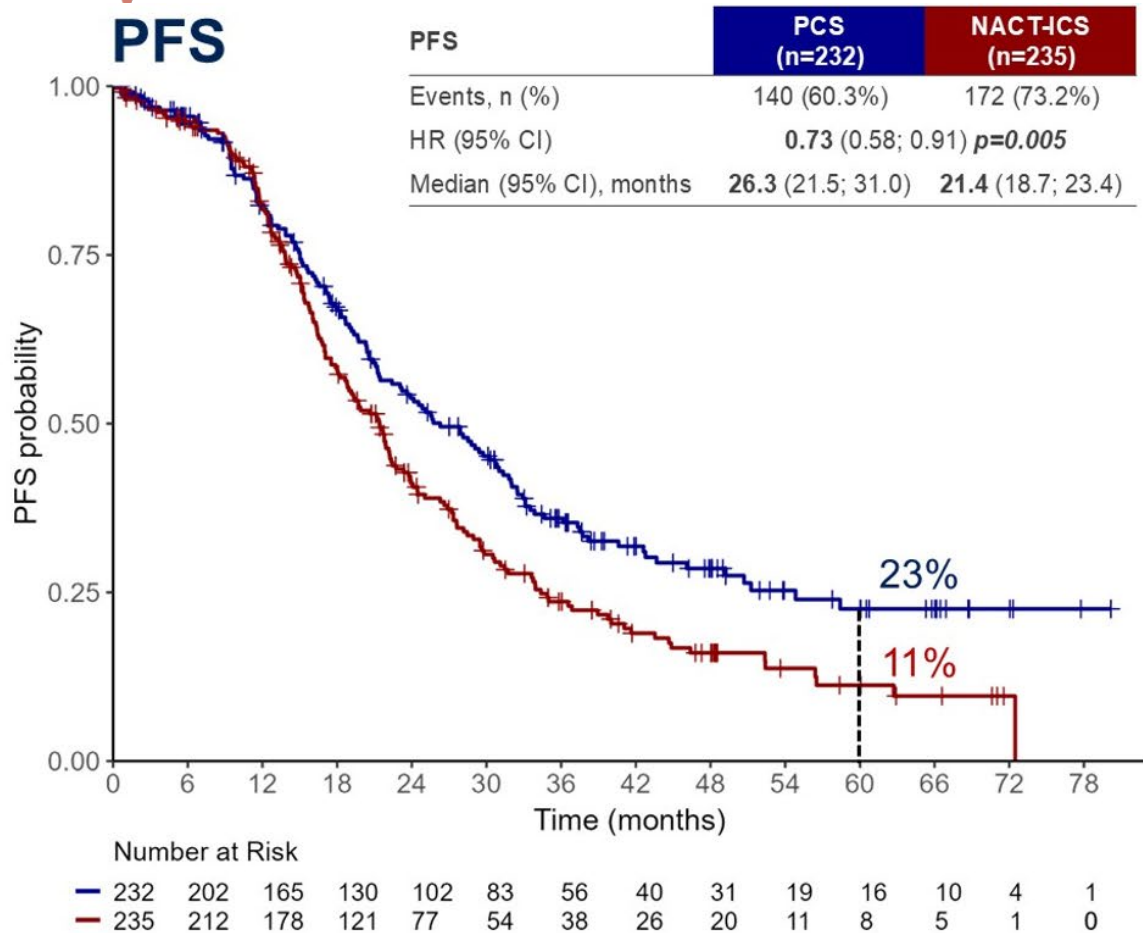


Number at Risk																
—	345	320	302	282	265	242	224	206	180	162	147	123	75	53	25	11
—	343	325	311	292	261	242	209	185	162	145	129	101	63	39	25	5



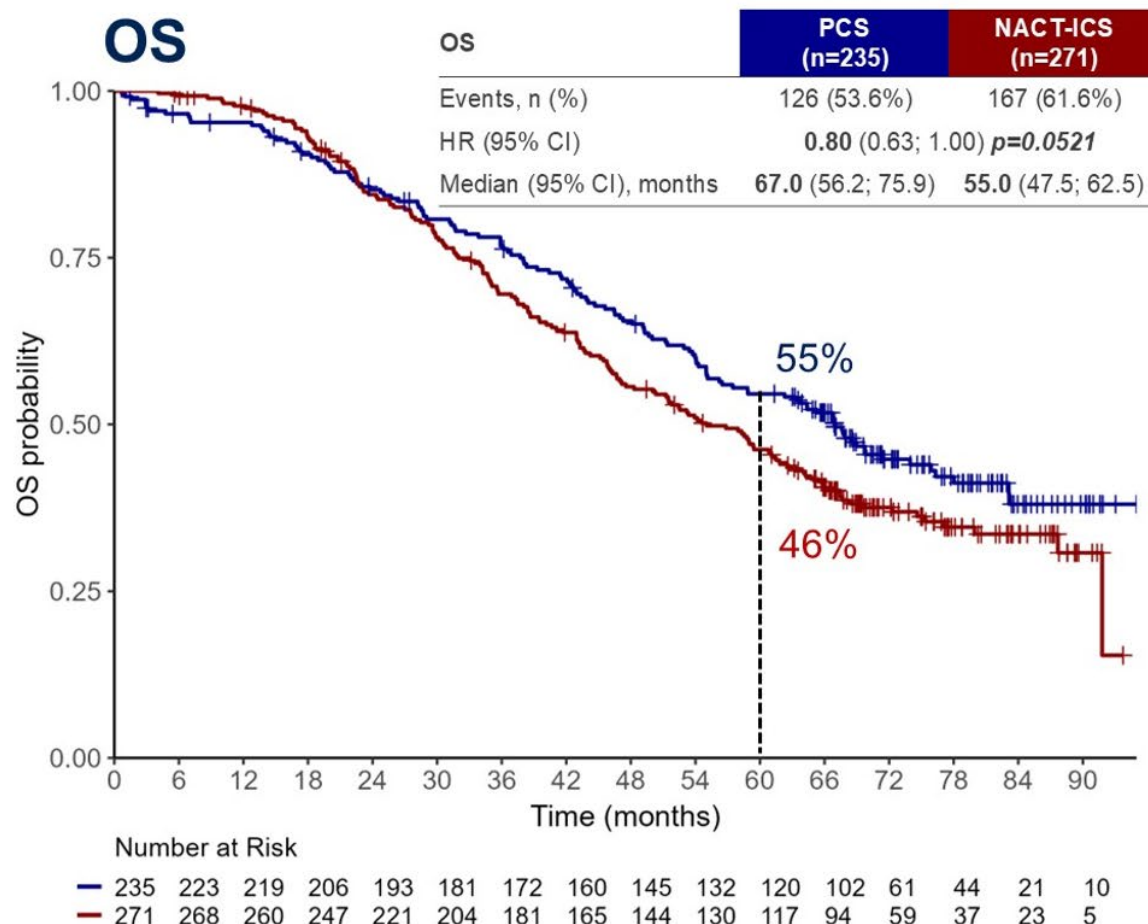
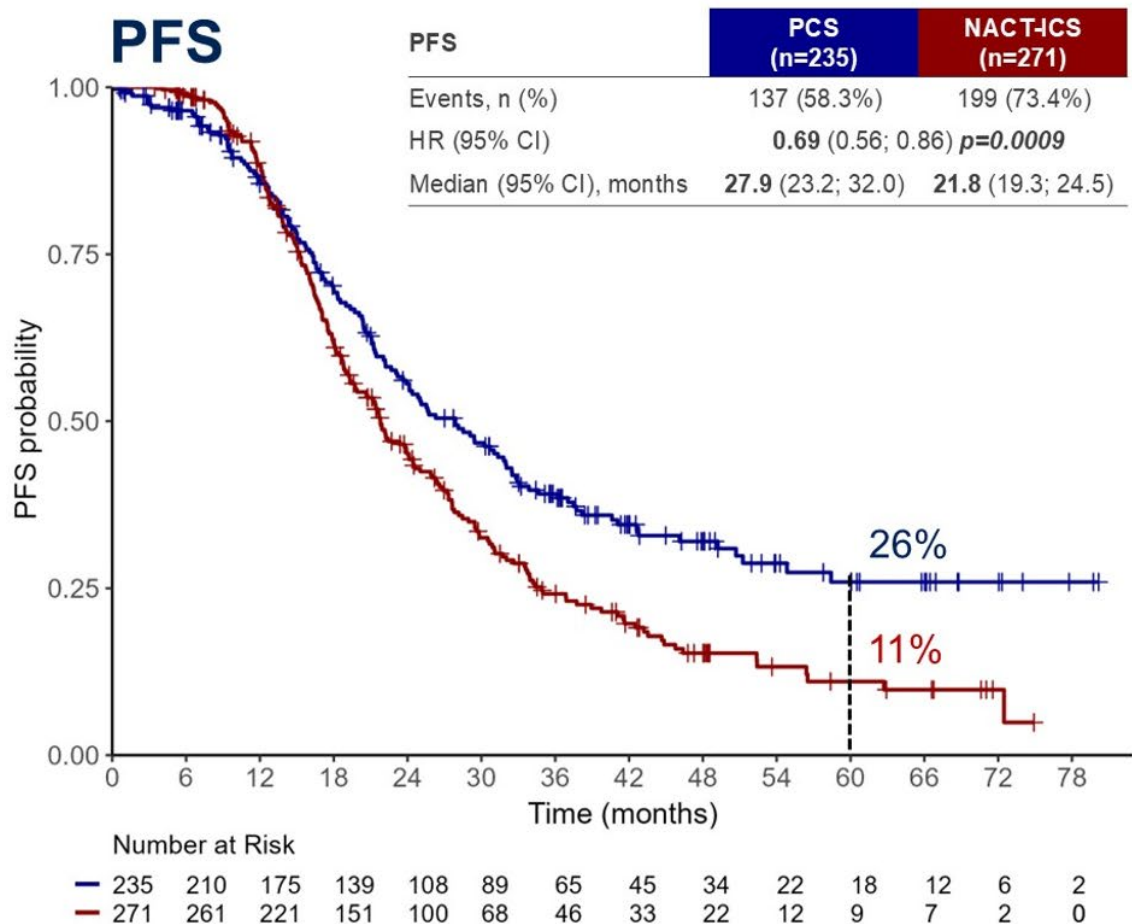


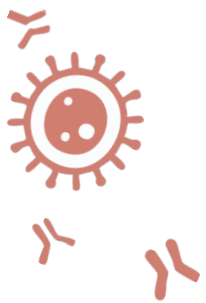
TRUST – analiza podgrup FIGO stopień III





TRUST – analiza podgrup „complete gross resection” – wszystkie stopnie FIGO





TRUST – Udział całkowitych resekcji

	PCS (n=345)	NACT-ICS (n=343)	Total (n=688)
Residual disease, n (%)			
complete gross resection	235 (68%)	271 (79%)	506 (74%)
macroscopic residual disease	99 (29%)	49 (14%)	148 (22%)
<i>0.1-0.5 cm</i>	39 (11%)	29 (8.5%)	68 (9.9%)
<i>0.6-1 cm</i>	25 (7.3%)	7 (2.0%)	32 (4.7%)
<i>> 1 cm</i>	35 (10%)	13 (3.8%)	48 (7.0%)
not operated / not reported	11 (3.2%)	23 (6.7%)	34 (4.9%)

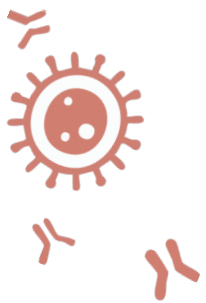
**Documented complete resections
in operated patients, n (%)**

235/334 (70%)

271/320 (85%)

506/654 (77%)





TRUST – Chorobowość pooperycyjna

Any 28-day complication

- 18.1% versus 11.9% (RR 1.5, $p=0.03$)

Stoma formation

- 19.9% versus 8.2% (RR 2.4, $p<0.001$)

No difference 28-day mortality

- 0.9% versus 0.6% ($p=1.0$)

No difference in EORTC QLQ-C30 Global Health Status

- Some variability in response rates especially at 3-month time point with lower survey return in the PDS patients





TRUST – Wnioski

- **Główny punkt końcowy** – znamienne wydłużenie OS po pierwotnej cytoredukcyjnej chirurgii (PCS) chirurgii vs **nie został spełniony**.
- Pierwsze randomizowane badanie III fazy wykazujące **wydłużenie mediany PFS po PCS** vs ICS, bez niekorzystnego wpływu na wczesną i długotrwałą jakość życia.
- Korzyści wiązały się z **wysokim udziałem całkowitych resekcji**.
- **PCS** może być stosowana w **wybranych** podgrupach chorych
- Wysoki udział całkowitych cytoredukcji przy niskiej chorobowości i umieralności wraz ze znakomitymi PFS i OS podkreślają znaczenie **programów oceny jakości chirurgii**.





Sentinel Lymph Node Biopsy versus Pelvic Lymphadenectomy in Early-stage Cervical Cancer: a Multicentre Randomized Phase III trial (the PHENIX Trial)

Jihong Liu, Hua Tu, He Huang, Yanfang Li, Xiaojun Chen, Chunyan Wang, Min Zheng, Yanna Zhang, Weidong Zhao, Yanling Feng, Ting Wan, Yongwen Huang, Aijun Yu, Weiguo Lu, Jing Xiao, Weiwei Shan, Ping Zhang, Changkun Zhu, Danbo Wang, Hu Zhou, Jibin Li, Beihua Kong, Weiwei Feng, Xipeng Wang, Rongzhen Luo, and Shuzhong Yao, for the PHENIX investigators

Badanie PHENIX

LBA5501

Biopsja węzła wartowniczego a limfadenektomia miednicy w raku szyjki macicy

PHENIX trial LYMPPH NODEE DISSECTIONN IN CERVIX CANCER



PHENIX – Przesłanki i cel

- Dane dotyczące przeżycia po biopsji węzła wartowniczego (SLNB) zamiast limfadenektomii miednicznej (PL) w raku szyjki macicy są ograniczone.
- PL jest wykonywana od ponad 100 lat
- **Ryzyko zajęcia LN** we wczesnym raku szyjki macicy jest względnie niskie (10-27%)
- **PL => „overtreatment” i zwiększona chorobowość**
- Potwierdzona wartość SLNB w licznych badaniach
- Dowody z badań z losowym doбором chorych potwierdzające ominięcie PL przy ujemnym SLN są niewystarczające
- **Cel:** prospektywne porównanie wyników przeżycia między dwoma podejściami do wycięcia węzłów chłonnych w raku szyjki macicy.

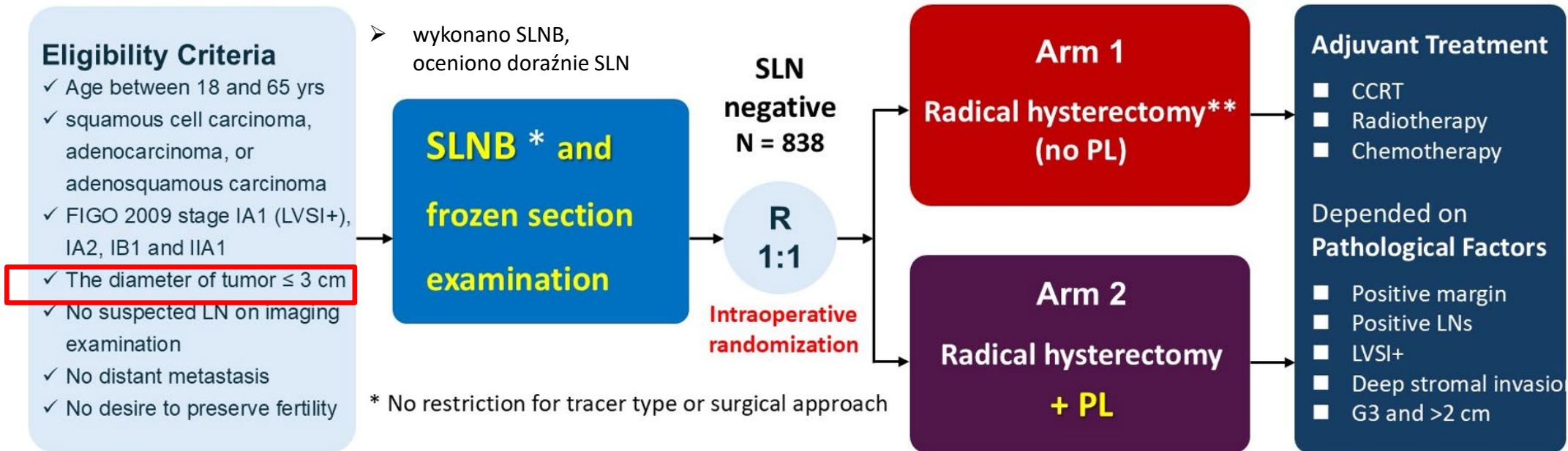
1. Dursun P, Gultekin M, Ayhan A. The history of radical hysterectomy. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15(3):235-45.
2. Mathevet P, Lecuru F, Magaud L, et al. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: results of a randomized prospective, multicenter study (Senticol 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only. *Gynecol Oncol* 2017;145:2-3.
3. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? *Gynecol Oncol* 2013;131(1):222-30.
4. Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCG and multicenter study. *Int J GynecolIncer* 2019;29:829-34.



Schemat badania PHENIX-I

- zależnie od stanu SLN, chore śródoperacyjnie przydzielono do grup: PHENIX-I (SLN-ujemny) lub PHENIX-II (SLN-dodatni), a następnie przydzielono losowo (1:1) do PL lub nie.
- jednostronny SLN => PL po stronie przeciwnej

- wieloośrodkowe, kontrolowane badanie typu *non-inferiority*

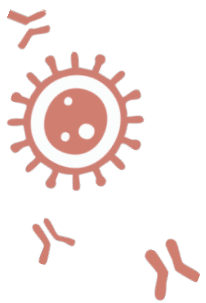


Primary Endpoint: Disease-free survival

Secondary Endpoints: Rate of retroperitoneal LN recurrence, Cancer-specific survival, Surgical outcomes and morbidity

- chore na raka szyjki macicy w stopniach: IA1 z inwazją naczyń limfatycznych, IA2, IB1 lub IIA1 według FIGO 2009
- chore z radiologicznymi przerzutami węzłowymi wykluczono



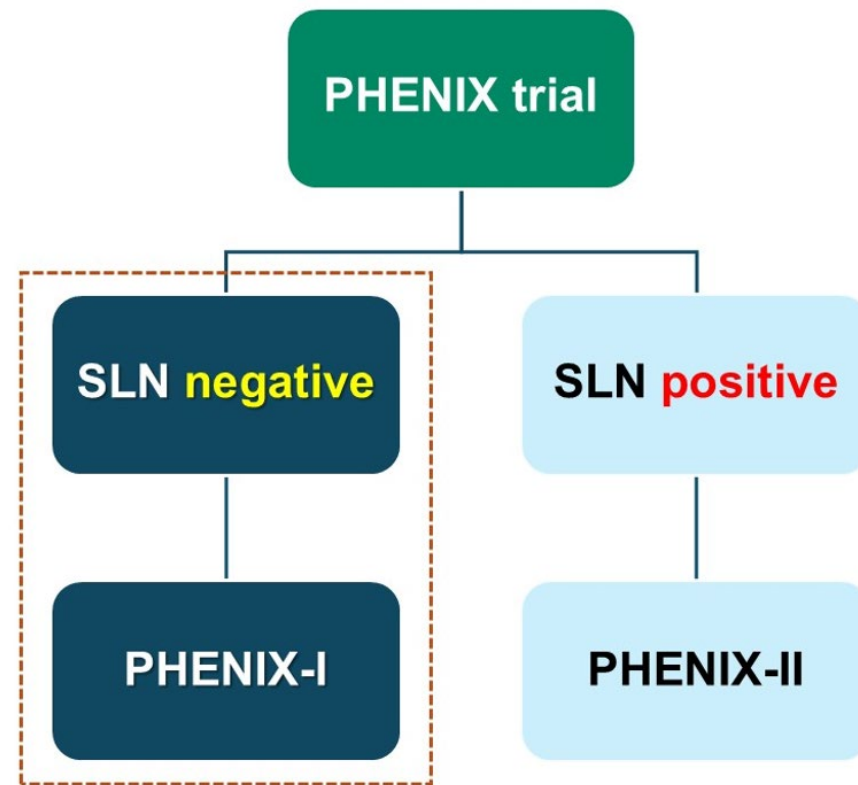


PHENIX I i PHENIX II

- **908 chorych z ≥ 1 wykrytym SLN** włączono do badania i poddano randomizacji śródoperacyjnej, w tym:

838 chorych z ujemnym SLN => badanie PHENIX-I

70 chorych z dodatnim SLN => badanie PHENIX-II



- wszystkie chore w badaniu PHENIX II otrzymywały pooperacyjną radioterapię
- badanie PHENIX II zamknięto wcześniej, oceniono jedynie wstępne dane dotyczące przeżycia, wyniki chirurgiczne i dotyczące chorobowości pooperacyjnej przedstawiono łącznie z grupą z badania PHENIX I





PHENIX I – Charakterystyka chorych

	Arm1 (no PL) N=420 (%)	Arm2 (PL) N=418 (%)
Age		
Median, yrs	48	49
< 50	224 (53.3)	226 (54.1)
≥ 50	196 (46.7)	192 (45.9)
ECOG performance status		
0	397 (94.5)	392 (93.8)
1	23 (5.5)	26 (6.2)
Body-mass index (mean ± SD)	23.4 ± 3.0	23.3 ± 3.2
Histological type		
Squamous cell carcinoma	307 (73.1)	303 (72.5)
Adenocarcinoma	99 (23.6)	102 (24.4)
Adenosquamous carcinoma	9 (2.1)	8 (1.9)
Others	5 (1.2)	5 (1.2)
Histological grade		
G1	34 (8.1)	40 (9.6)
G2	197 (46.9)	192 (45.9)
G3	124 (29.5)	121 (28.9)
Not assessable	65 (15.5)	65 (15.6)

	Arm1 (no PL) N=420 (%)	Arm2 (PL) N=418 (%)
FIGO 2009 stage		
IA1	2 (0.5)	3 (0.7)
IA2	18 (4.3)	24 (5.7)
IB1	355 (84.5)	346 (82.8)
IIA1	45 (10.7)	45 (10.8)
Tumor size		
< 2 cm	252 (60.0)	246 (58.9)
≥ 2 cm	168 (40.0)	172 (41.1)
Surgical approach		
Open	157 (37.4)	165 (39.5)
Minimally invasive	263 (62.6)	253 (60.5)
Pathological factors		
Deep stromal invasion	128 (30.5)	113 (27.0)
LVSI	141 (33.6)	131 (31.3)
Parametrial involvement	4 (1.0)	3 (0.7)
Positive surgical margin	7 (1.7)	9 (1.9)
Positive lymph node	8 (1.9)	16 (3.8)

The baselines were also balanced between groups in the PHENIX-II cohort

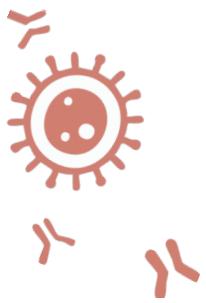




PHENIX - Wyniki

- Udział obustronnego wykrycia SLN **82,6%**
- **24 chore (2,86%) => +LN w poop badaniu h-p:**
 - 8 wykrytych w jednostronnej PL (meta LN w hemi-pelvis po stronie bez wykrytego SLN)
 - 10 ujemne we *frozen section*, dodatnie w parafinie (**false-negative FSE**)
 - 7 (1,67%) wykrytych w *non-SLNs* w Arm2 (**false-negative SLNB**)
- Mediana liczby SLNs wyciętych **w Arm 1 (no PL): 5 (1-22)**
14,8% chorych poddano jednostronnej PL mediana 12 (4-25)
- Mediana liczby SLNs wyciętych **w Arm 2 (PL): 27 (10-82)**
100% chorych poddano obustronnej PL zgodnie z przydziałem
- Stosowano tylko 1 typ znacznika:
błękit metylenowy 85%, zieleń indocyjanową 14% i nanocząsteczki węglowe 1%

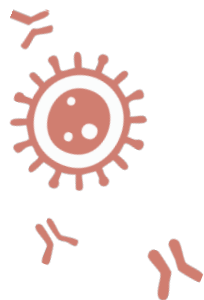




PHENIX I – leczenie uzupełniające po zabiegu

	Sentinel Lymph Node Biopsy (N = 420)	Lymphadenectomy (N = 418)	P-value
Adjuvant treatments*			
Chemoradiotherapy	100 (23.8)	88 (21.6)	0.34
EBRT+chemotherapy	79 (18.8)	69 (16.5)	
VBT+chemotherapy	6 (1.4)	5 (1.2)	
EBRT+VBT+chemotherapy	15 (3.6)	14 (3.3)	
Radiotherapy alone	46 (11.0)	49 (11.7)	0.73
EBRT	32 (7.6)	37 (8.9)	
VBT	9 (2.1)	7 (1.7)	
EBRT+VBT	5 (1.2)	5 (1.2)	
Chemotherapy alone	58 (13.8)	61 (14.6)	0.75
No adjuvant treatment	216 (51.4)	220 (52.6)	0.73
Median days to adjuvant treatment (range)	28 (6-139)	29 (5-93)	0.21



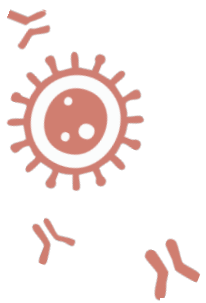


PHENIX – nawroty i zgony

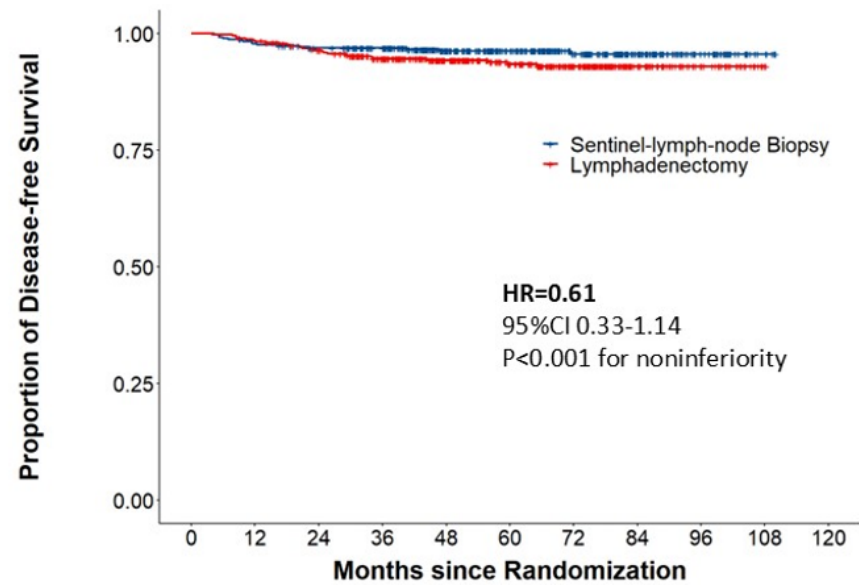
mediana czasu obserwacji 62,8 miesiąca

	PHENIX-I cohort (SLN-negative)		PHENIX-II cohort (SLN-positive)	
	Sentinel Node Biopsy (N = 420)	Lymphadenectomy (N = 418)	Sentinel Node Biopsy (N = 35)	Lymphadenectomy (N = 35)
Total case with recurrences	16 (3.8)	26 (6.2)	6 (17.1)	9 (25.7)
Location of recurrences				
Vaginal stump	7 (1.7)	4 (1.0)	1 (2.9)	2 (5.7)
Retroperitoneal nodes	0	9 (2.2)	2 (5.7)	3 (8.6)
Pelvic	0	3 (0.7)	1 (2.9)	1 (2.9)
Para-aortic	0	1 (0.2)	1 (2.9)	1 (2.9)
Both	0	5 (1.2)	0	1 (2.9)
Pelvis (non-vaginal stump)	0	10 (2.4)	0	5 (14.3)
Abdomen	0	3 (0.7)	0	3 (8.6)
Distant	9 (2.1)	17 (4.1)	4 (11.4)	3 (8.6)
Multiple	0	10 (2.4)	1 (2.9)	4 (11.4)
Undefined	0	1 (0.2)	0	1 (2.9)
Died from cervical cancer	6 (1.4)	16 (3.8)	2 (5.7)	9 (25.7)
Died from other causes	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0



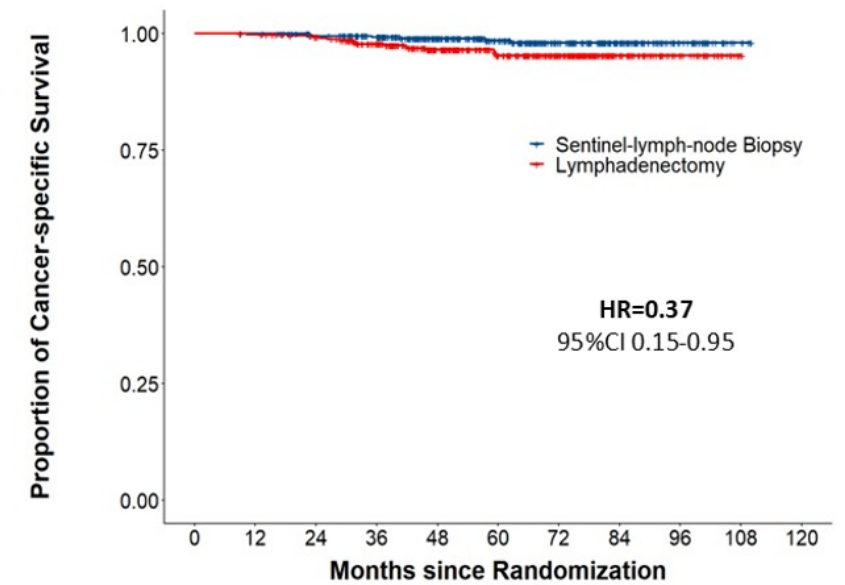


PHENIX – I: przeżycia w grupie ITT



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Sentinel-lymph-node Biopsy	420	410	396	363	284	219	145	85	34	5	0
Lymphadenectomy	418	411	394	353	276	212	149	67	28	2	0

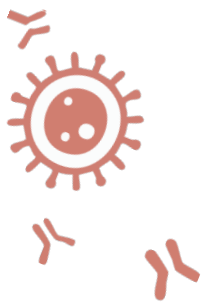
	DFS Events	3-year DFS rate	HR and P-value
Arm1	16	96.9%	HR=0.61 95%CI 0.33-1.14
Arm2	26	94.6%	P<0.001 for noninferiority



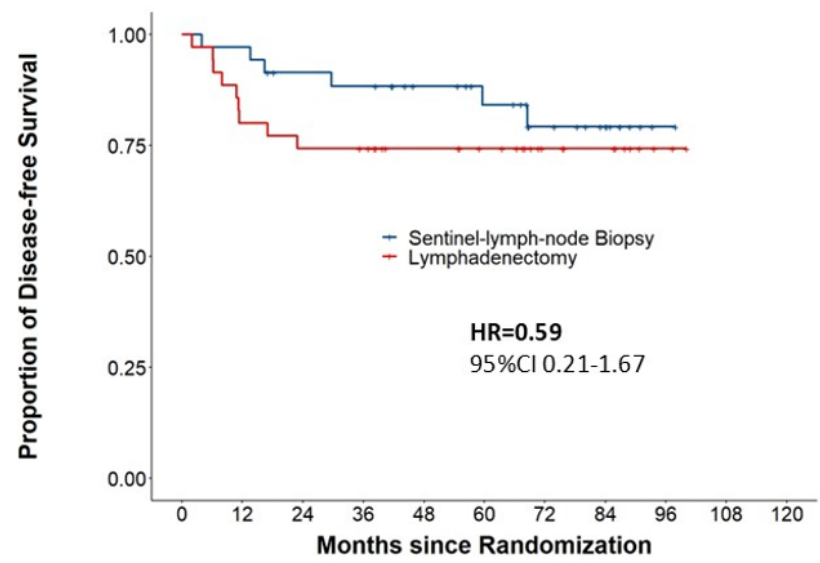
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Sentinel-lymph-node Biopsy	420	419	405	370	290	223	148	87	34	5	0
Lymphadenectomy	418	416	406	366	284	219	156	72	30	2	0

	CSS Events	3-year CSS rate	HR
Arm1	6	99.2%	HR=0.37 95%CI 0.15-0.95
Arm2	16	97.8%	



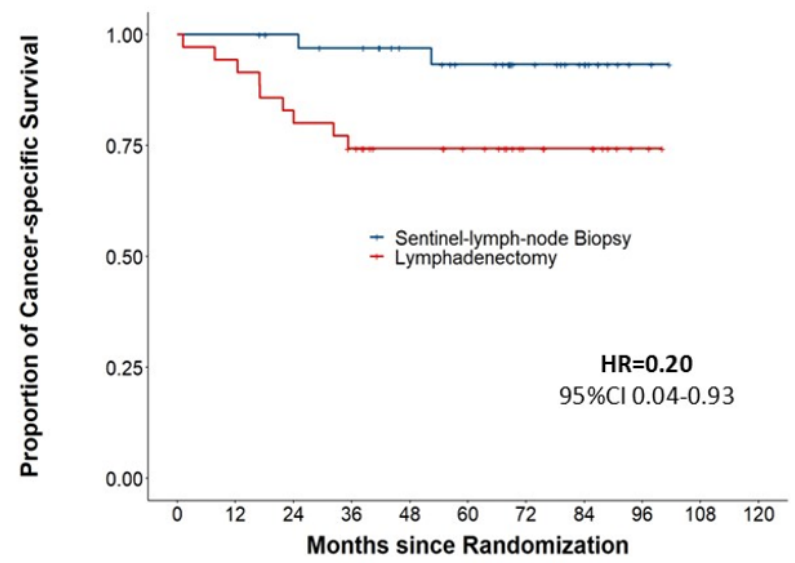


PHENIX – II: przeżycia w grupie ITT



	No. at risk										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Sentinel-lymph-node Biopsy	35	34	30	29	24	20	14	9	1	0	0
Lymphadenectomy	35	28	26	25	20	17	10	8	2	0	0

	DFS Events	3-year DFS rate	HR
Arm1	6	88.4%	HR=0.59
Arm2	9	74.3%	95%CI 0.21-1.67



	No. at risk										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Sentinel-lymph-node Biopsy	35	35	33	31	26	22	16	10	2	0	0
Lymphadenectomy	35	33	29	25	20	17	10	8	2	0	0

	CSS Events	3-year CSS rate	HR
Arm1	2	97.0%	HR=0.20
Arm2	9	74.3%	95%CI 0.04-0.93

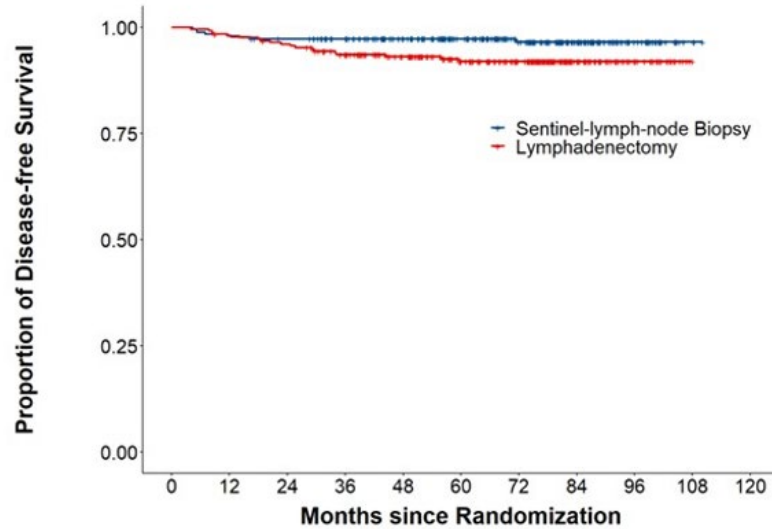
Due to the premature termination, the PHENIX-II part lacked sufficient statistical power. Nevertheless, preliminary analysis appeared to indicate trends consistent with those observed in PHENIX-I.





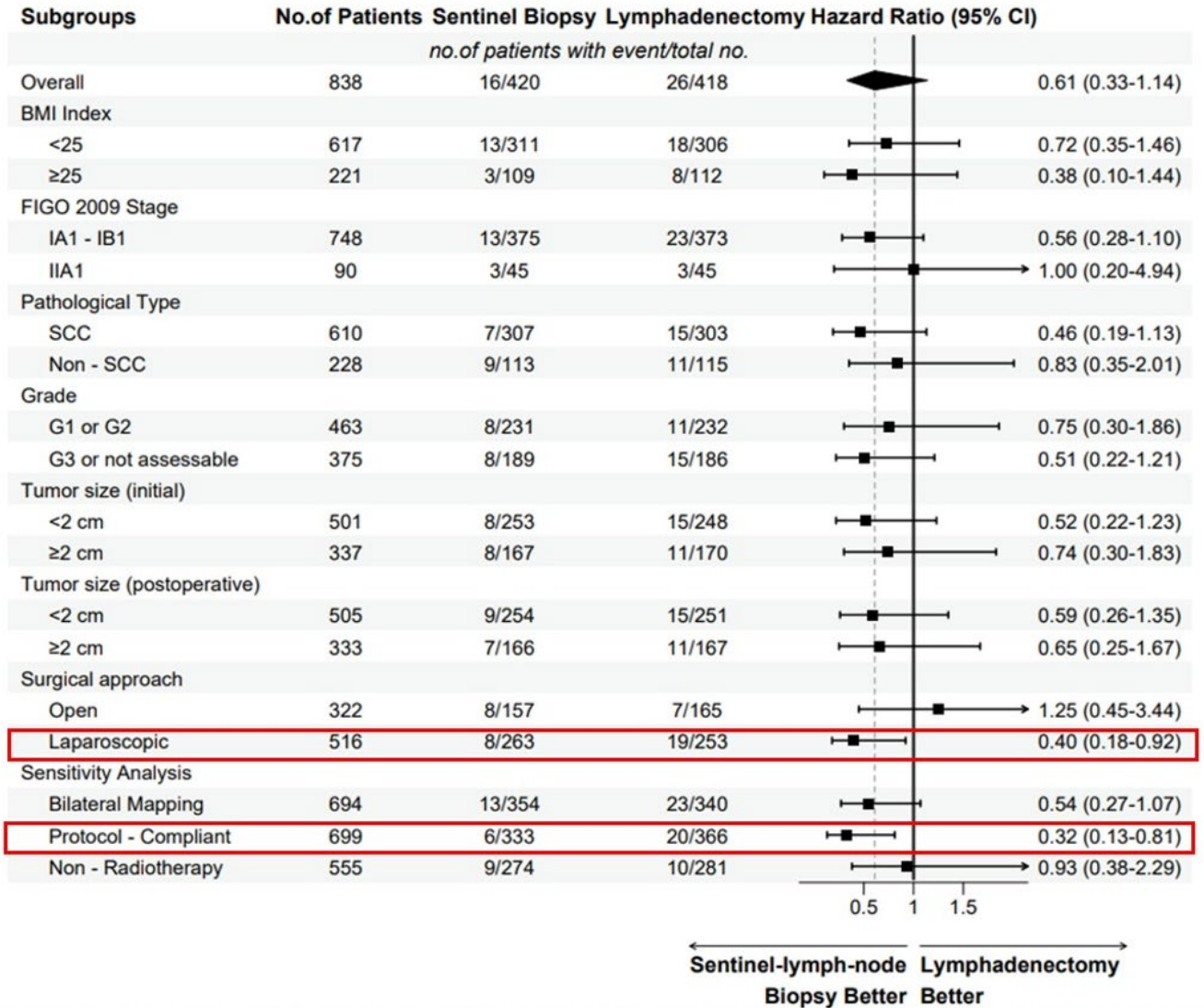
PHENIX – analiza podgrup

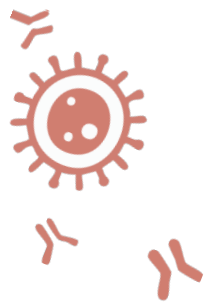
Laparoscopic Surgery



	No. at risk										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Sentinel-lymph-node Biopsy	263	258	253	242	214	174	129	79	29	3	0
Lymphadenectomy	253	247	241	225	195	158	126	59	24	1	0

	DFS Events	3-year DFS rate	HR
Arm1	8	97.3%	HR=0.40
Arm2	19	93.6%	95%CI 0.18-0.92



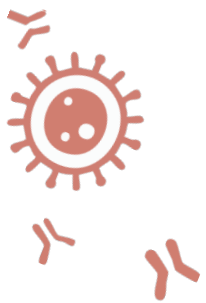


PHENIX – wyniki leczenia chirurgicznego

The data were analyzed in the combined population of **PHENIX-I** and **PHENIX-II**

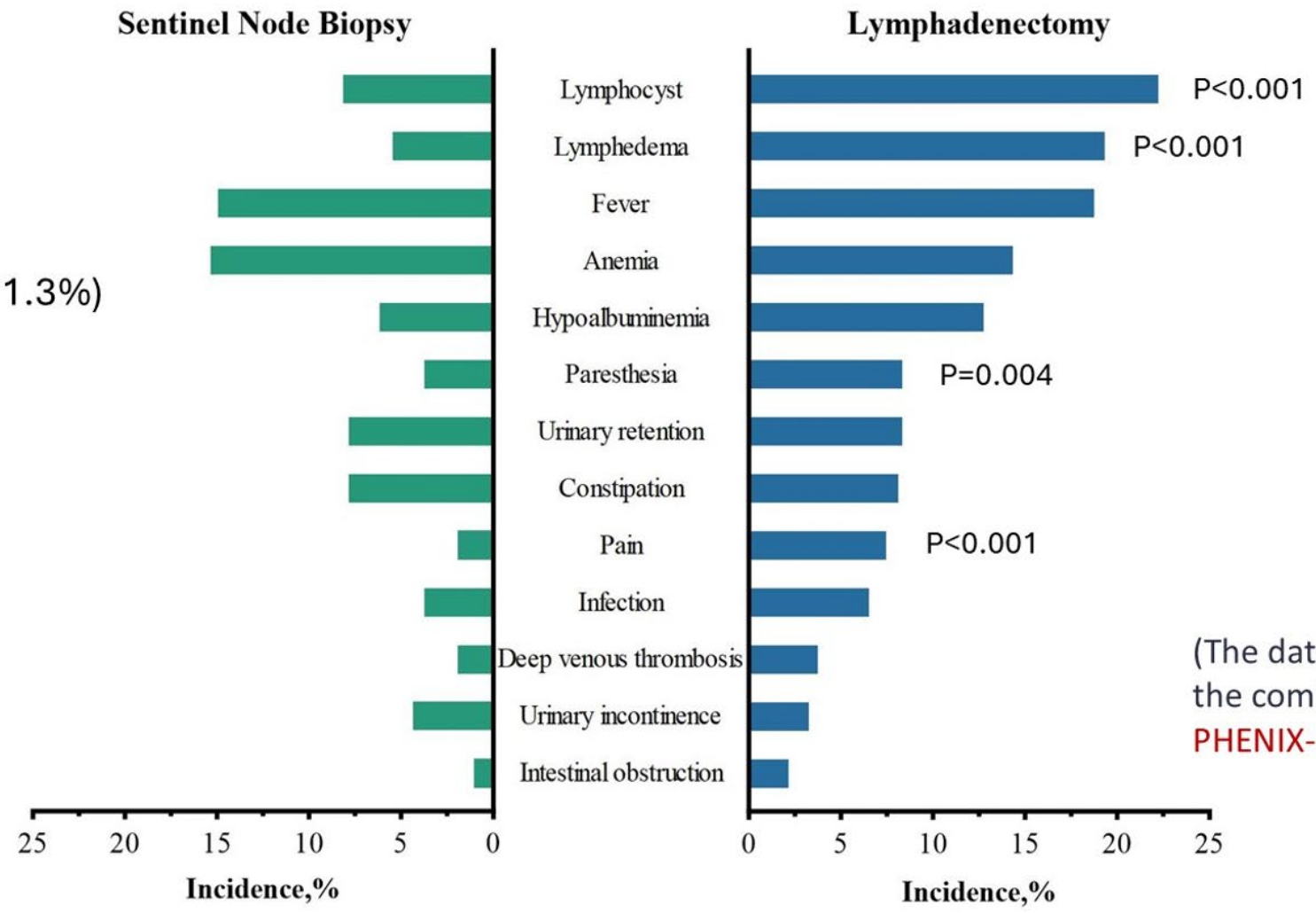
	Sentinel Lymph Node Biopsy (N = 455)	Lymphadenectomy (N = 453)	P-value
Operative duration (mean ± SD, ml)	190 ± 57	222 ± 60	< 0.001
Blood loss (mean ± SD, ml)	134 ± 106	161 ± 141	0.002
Blood loss ≥300 ml (%)	36 (7.9)	52 (11.5)	0.07
Blood loss ≥500 ml (%)	8 (1.8)	16 (3.5)	0.10
Blood loss ≥800 ml (%)	1 (0.2)	5 (1.1)	0.12
Blood transfusion (%)	19 (4.2)	20 (4.5)	0.86
Conversion to laparotomy (%)	4 (1.4)	11 (4.0)	0.06
Retention of drainage tube (%)	237 (52.1)	253 (55.8)	0.26
Mean time of drainage, days (range)	3.4 ± 2.8 (0-18)	3.9 ± 3.2 (0-20)	0.06
Mean time of antibiotic use, days (range)	3.4 ± 2.0 (0-12)	3.7 ± 2.1 (0-13)	0.02
Mean time of hospital stay, days (range)	6.3 ± 2.5 (2-21)	6.6 ± 2.6 (1-21)	0.02
Readmission for complications	5 (1.1)	10 (2.2)	0.19
Intraoperative complications	5 (1.1)	16 (3.5)	0.02





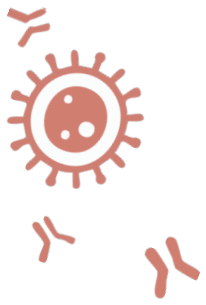
PHENIX – pooperacyjjne AE

Any Adverse Events:
263 (57.8%) vs 323 (71.3%)
p<0.001



(The data were analyzed in the combined population of PHENIX-I and PHENIX-II)





PHENIX – Wnioski

- Wykazano ***non-inferiority* SLNB** w porównaniu do **PL** w zakresie DFS u chorych na raka szyjki macicy
- SLND bez PL może zmniejszyć ryzyko nawrotu w ww chł zaotrzewnowych oraz zmniejszyć umieralność z powodu raka szyjki macicy ???
- W przypadku powodzenia **SLNB** w raku szyjki macicy **należy zrezygnować z PL**, ponieważ nie zapewnia ona korzyści w zakresie przeżycia i zwiększa chorobowość chirurgiczną (a jednocześnie może nieoczekiwanie korelować z podwyższonym ryzykiem nawrotu węzłowego i umieralności z powodu raka szyjki macicy???)





Pembrolizumab with Concurrent Chemoradiotherapy in Participants with High-Risk Locally Advanced Cervical Cancer: A Descriptive Analysis of Final Survival from the Phase 3, Randomized, Double-Blind ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 Study

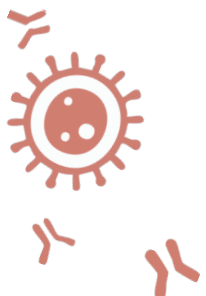
Linda R. Duska,¹ Yang Xiang,² Kosei Hasegawa,³ Pier Ramos-Elias,⁴ Paolo Rodolfo Valdez Barreto,⁵ Alejandro Acevedo,⁶ Felipe José Silva Melo Cruz,⁷ Valeriya Saevets,⁸ Rudolf Lampé,⁹ Limor Helpman,¹⁰ Jalid Sehouli,¹¹ Flora Zagouri,¹² Yong Man Kim,¹³ Peng Liu,¹⁴ Karin Yamada,¹⁴ Sarper Toker,¹⁴ Sandro Pignata,¹⁵ Domenica Lorusso,¹⁶ on behalf of the ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators

¹University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, USA; ²Department of Obstetrics and Gynecology, National Clinical Research Center for Obstetric & Gynecologic Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China; ³Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Saitama, Japan; ⁴Integra Cancer Institute, Edificio Integra Medical Center, Guatemala City, Guatemala; ⁵Hospital de Alta Complejidad de La Libertad Virgen de La Puerta, Trujillo, Peru; ⁶Oncocentro, Valparaiso, Chile; ⁷Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo, Brazil; ⁸Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia; ⁹University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Debrecen, Hungary; ¹⁰Sheba Medical Center, Tel Aviv University Faculty of Medical and Health Sciences, Ramat Gan, Israel; ¹¹Charite Universitaetsmedizin, Berlin, Germany and North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO); ¹²Alexandra Hospital, Athens, Greece; ¹³Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, South Korea; ¹⁴Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA; ¹⁵Department of Urology and Gynecology, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli, Italy; ¹⁶Gynaecology Oncology Unit, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS, Rome and Humanitas San Pio X, Milan, Italy

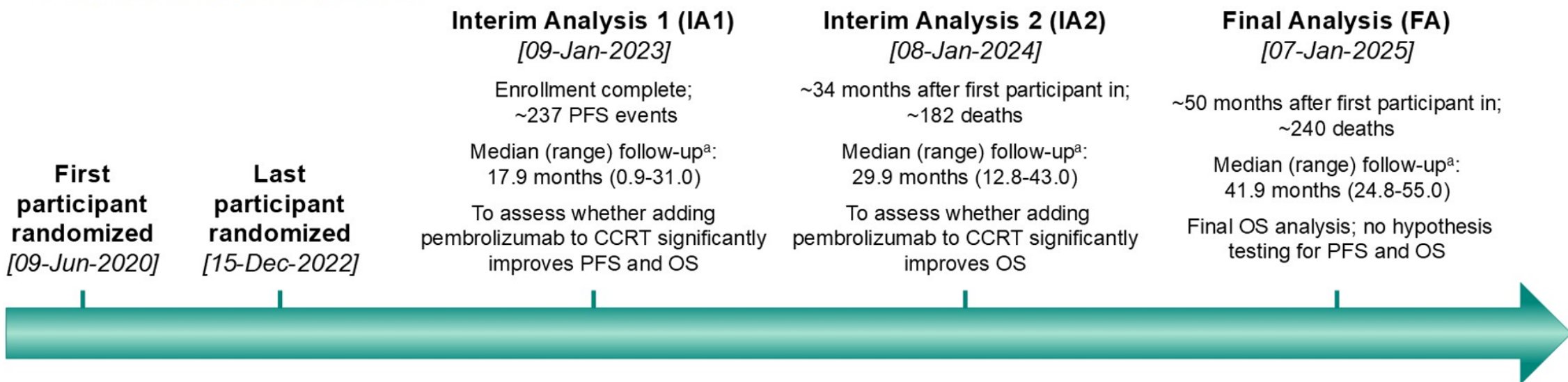
Badanie ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18

LBA5504

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka: wyniki końcowej analizy randomizowanego podwójnie zaślepionego badania III fazy ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18

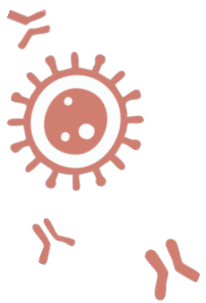


KEYNOTE-A18 – przebieg badania

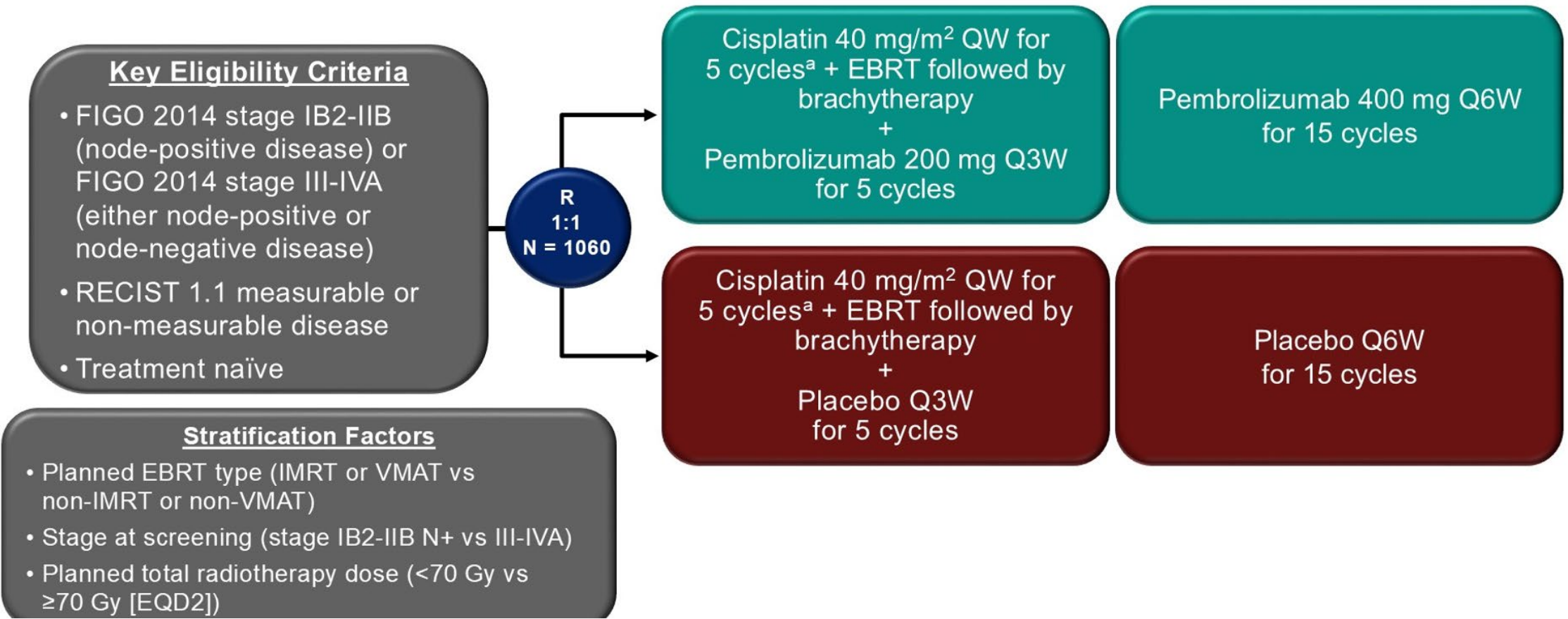


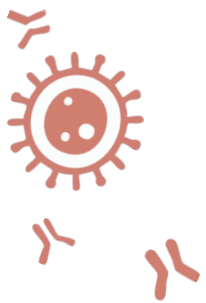
- Wcześniejsze wyniki badania ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18: pembro + CCRT, a następnie uzupełniający pembro => znaczne wydłużenie OS i PFS w porównaniu do wyłącznej CCRT u chorych na wcześniej nieleczonego LACC wysokiego ryzyka.
- Przedstawiono wyniki analizy końcowej (FA) z tego badania.





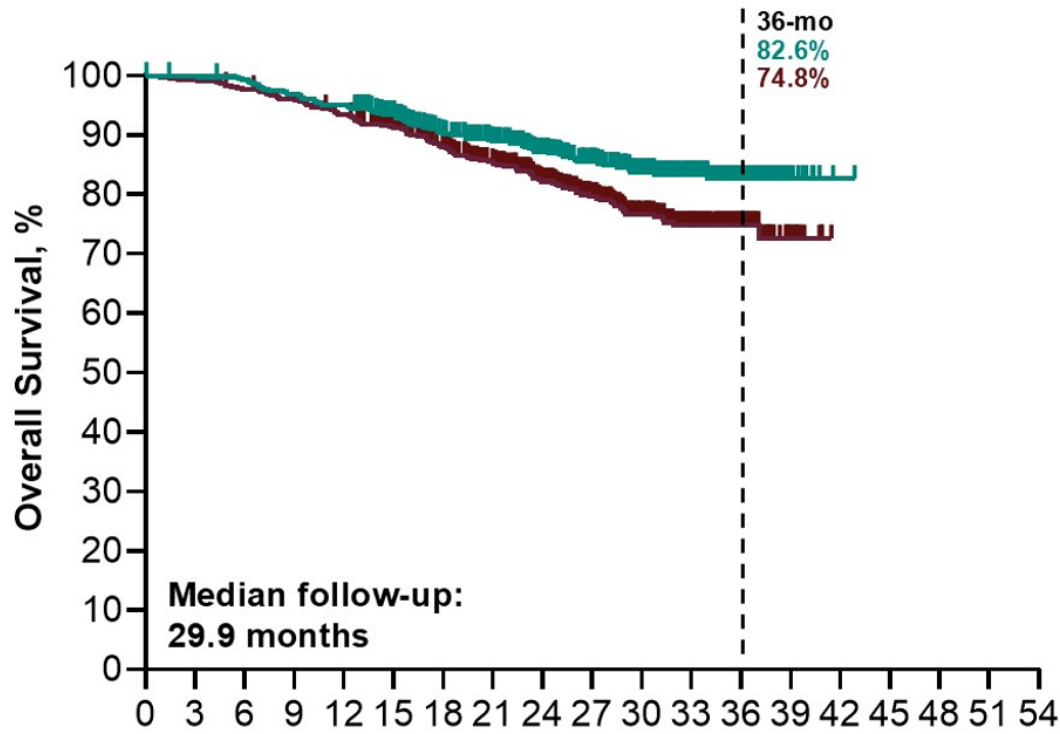
KEYNOTE A18 – schemat badania





KEYNOTE A18 - OS

Interim Analysis 2

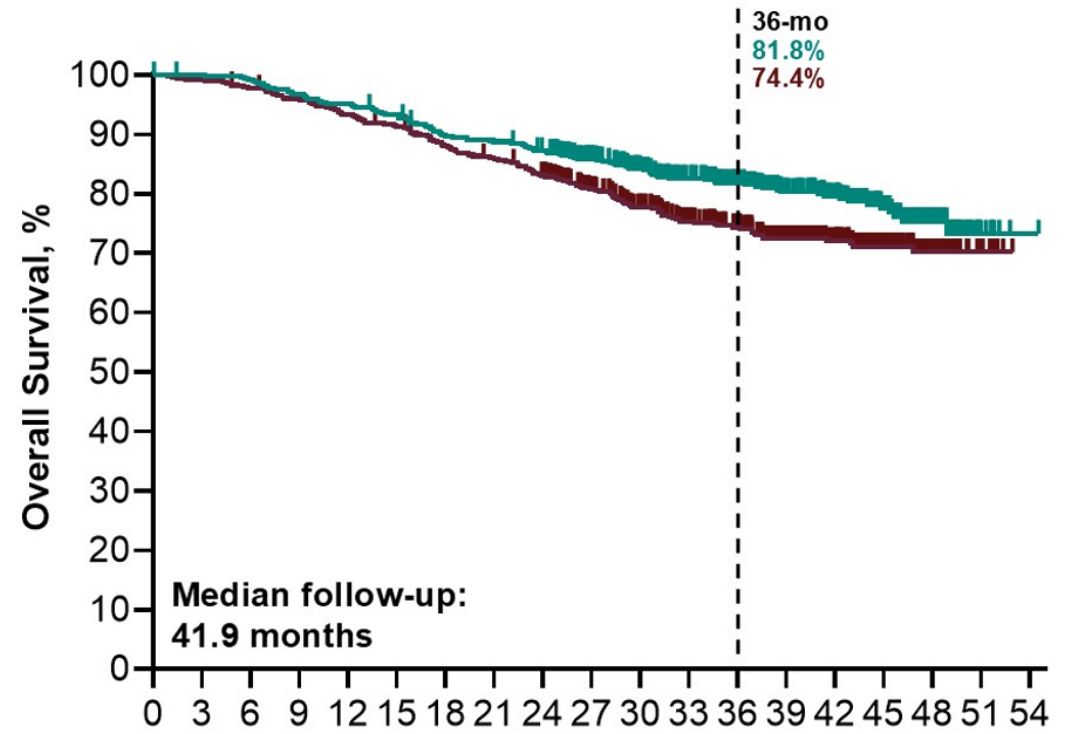


No. at risk

529	527	522	509	500	463	412	374	326	273	210	136	63	11	1	0	0	0	0
531	527	518	508	493	455	405	366	316	259	194	125	58	12	0	0	0	0	0

Data cutoff date: January 8, 2024.

Final Analysis

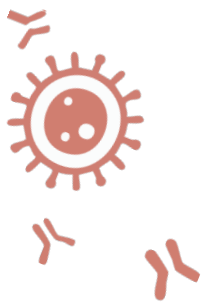


No. at risk

529	527	523	510	501	491	471	465	454	414	376	341	300	249	194	122	52	7	1
531	527	518	508	494	482	463	451	433	388	348	310	279	228	180	109	50	11	0

Data cutoff date: January 7, 2025.





KEYNOTE A18 – leczenie po progresji

Interim Analysis 2

Post-Progression Therapy ^a	Pembro Arm (N = 138)	Placebo Arm (N = 193)
Immunotherapy, n (%)	15 (10.9%)	51 (26.4%)
Pembrolizumab, n (%)	10 (7.2%)	41 (21.2%)
Antibody-drug conjugates ^b	3 (2.2%)	1 (0.5%)

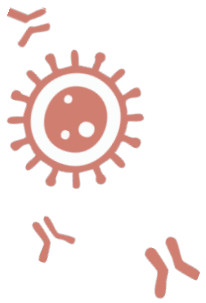
Data cutoff date: January 8, 2024.

Final Analysis

Post-Progression Therapy ^a	Pembro Arm (N = 154)	Placebo Arm (N = 204)
Immunotherapy, n (%)	18 (11.7%)	68 (33.3%)
Pembrolizumab, n (%)	12 (7.8%)	52 (25.5%)
Antibody-drug conjugates ^b	4 (2.6%)	5 (2.4%)

Data cutoff date: January 7, 2025.





ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 – Wnioski

- Po dodatkowej 12-miesięcznej medianie obserwacji, pembro + CCRT nadal **znamiennie wydłużył OS i PFS** w porównaniu do pbo + CCRT u chorych na LACC wysokiego ryzyka (FIGO 2014 IB2-IIB N+ v III-IVA niezależnie od N)
- Profil bezpieczeństwa był możliwy do opanowania
- Dane te są spójne z wcześniejszą analizą okresową
- **Pembro + CCRT** może stanowić **nowy standard leczenia** w tej grupie chorych





The Phase III FIRST/ENGOT-OV44 Trial: Dostarlimab and Niraparib in First-Line Advanced Ovarian Cancer Presentation LBA5506

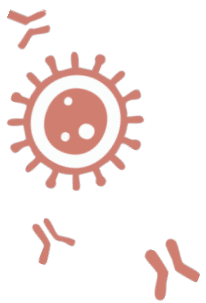
Anne-Claire Hardy-Bessard,¹ Eric Pujade-Lauraine,² Richard G. Moore,³ François Montestruc,⁴ Andrés Redondo,⁵ Mansoor R. Mirza,⁶ Nataliya Volodko,⁷ Tudor-Eliade Ciuleanu,⁸ Lucy Gilbert,⁹ Ram Eitan,¹⁰ Flora Zagouri,¹¹ Sandro Pignata,¹² Rosalind Glasspool,¹³ Jacobus Pfisterer,¹⁴ Rébecca Phaëton,¹⁵ Charles K. Anderson,¹⁶ Manuel Rodrigues,¹⁷ Fernanda B. Musa,¹⁸ Isabelle Ray-Coquard,¹⁹ Kathleen N. Moore²⁰

¹Centre Américain d'Oncologie, CARIO-HPCA and GINECO, Plérin, France; ²ARCAGY-GINECO, Paris, France; ³Wilmot Cancer Institute, University of Rochester, Rochester, NY, USA; ⁴Statistician GINECO Committee, Paris, France; ⁵Hospital Universitario La Paz and GEICO, Madrid, Spain; ⁶Rigshospitalet – Copenhagen University Hospital, Department of Cancer Treatment, Copenhagen, Denmark; ⁷Department of Oncology and Radiology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ⁸Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion Chiricuță, Cluj-Napoca, Romania; ⁹Division of Gynecologic Oncology, Research Institute, McGill University Health Centre, Gerald Bronfman Department of Oncology, McGill University, Montréal, Québec, Canada; ¹⁰Rabin Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ¹¹Alexandra Hospital, Athens, Greece; ¹²Istituto Nazionale Tumori di Napoli, IRCCS - Fondazione G. Pascale and MITO, Napoli, Italy; ¹³Beatson West of Scotland Cancer Centre and School of Cancer Sciences, University of Glasgow, Scottish Gynaecological Cancer Trials Group, Glasgow, UK; ¹⁴AGO Study Group, Wiesbaden, Germany & Gynecologic Oncology Center, Kiel, Germany; ¹⁵GSK, Collegeville, PA, USA; ¹⁶Willamette Valley Cancer Institute and Research Center, Eugene, OR, USA; ¹⁷Institut Curie and GINECO, Paris, France; ¹⁸Providence-Swedish Cancer Institute, Seattle, WA, USA; ¹⁹Centre Léon Bérard and GINECO, Lyon, France; ²⁰Stephenson Cancer Center at the University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA

Badanie FIRST/ENGOT-OV44

LBA5506

FIRST/ENGOT-OV44: Badanie kliniczne III fazy oceniające dostarlimabu i niraparyb w pierwszej linii zaawansowanego raka jajnika



FIRST/ENGOT-OV44 – Wstęp

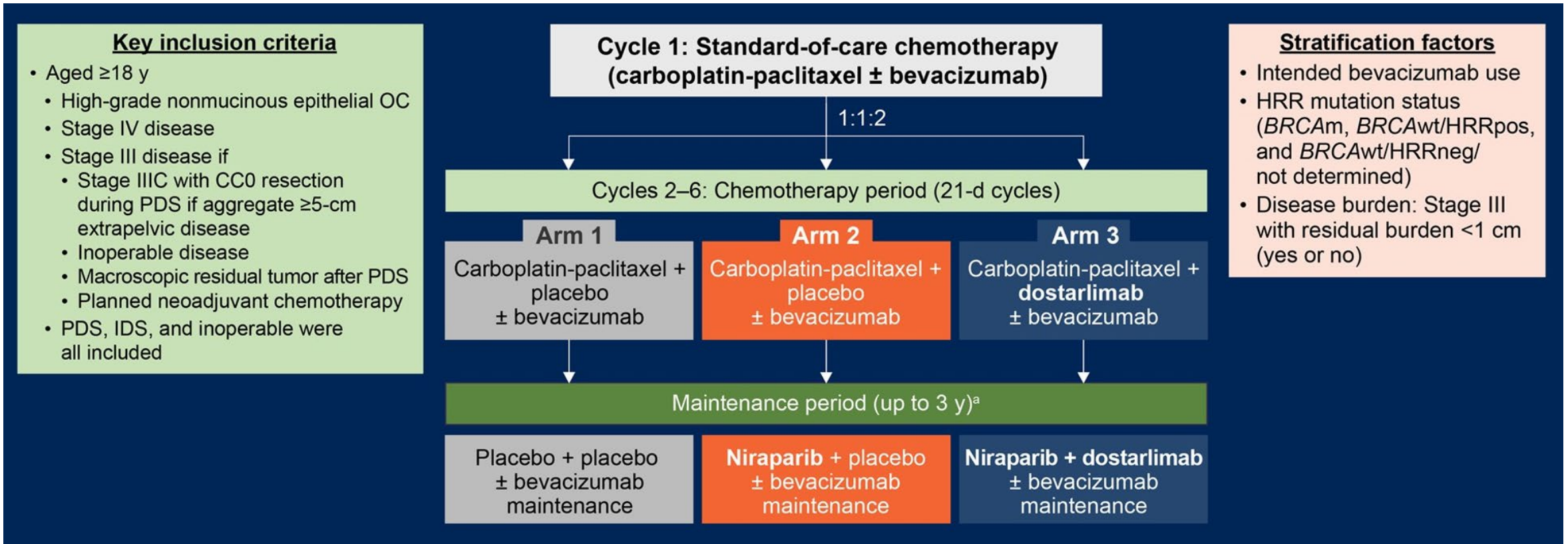
- **Inhibitory PD-L1** mogą mieć większą aktywność w połączeniu z **chemioterapią, bewacyzumabem** oraz **inhibitorami PARP**
- W badaniach wczesnych faz wykazano możliwy do opanowania profil bezpieczeństwa oraz zachęcającą skuteczność inhibitorów PD-L1 w połączeniu z inhibitorami PARP u chorych na zaawansowanego raka jajnika
- Oceniano **dodanie dostarlimabu**, inhibitora PD-L1, do chemioterapii zawierającej pochodną platyny (PBCT) i podtrzymującego niraparybu ± bewacyzumab u chorych na zaawansowanego raka jajnika w 1. linii





FIRST/ENGOT-OV44 – schemat badania

➤ podwójnie zaślepione badanie III fazy



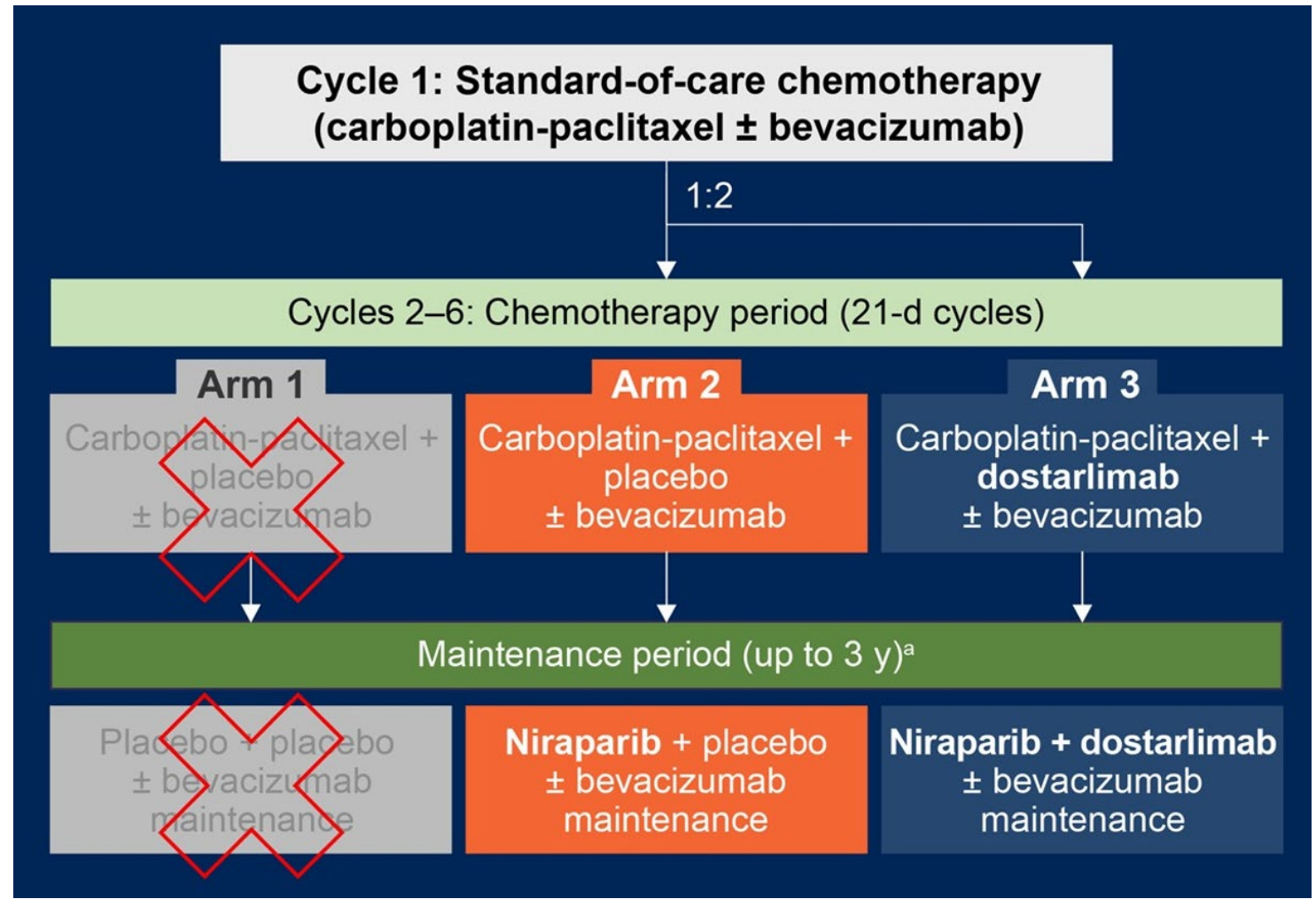
➤ chore na nieśluzowego G3 OC w stadium III-IV





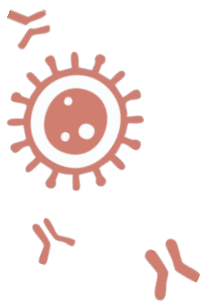
FIRST – schemat badania

- Given ongoing PARPi maintenance clinical trials during the design of FIRST, it was an *a priori* intention to amend the protocol to redefine the control arm if emerging evidence supported the incorporation of PARPis during the maintenance period
- Following approvals of olaparib and niraparib as first-line maintenance therapy,^{1,2} enrollment into arm 1 was terminated



➤ pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS według RECIST v1.1, oceniane w ramionach 2 i 3

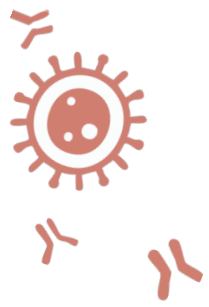




FIRST/ENGOT-OV44 - Charakterystyka chorych

Characteristic	ITT population	
	Niraparib (n=385)	Dostarlimab + niraparib (n=753)
Age, median (IQR), y	64.0 (56.0–70.0)	63.0 (54.0–70.0)
Race		
White	348 (90.4)	666 (88.4)
Black or African American/other/not reported	37 (9.6)	87 (11.6)
FIGO stage at initial diagnosis		
III	247 (64.2)	466 (61.9)
IV	138 (35.8)	287 (38.1)
Predominant histological subtype		
Serous	344 (89.4)	681 (90.4)
Nonserous ^a	43 (11.2)	69 (9.2)
Planned surgical status at time of screening		
PDS	132 (34.3)	273 (36.3)
IDS	217 (56.4)	404 (53.7)
Inoperable	36 (9.4)	76 (10.1)
Macroscopic residual disease after PDS ^b		
Yes	92 (23.9)	178 (23.6)
No	42 (10.9)	100 (13.3)
Not applicable ^c	251 (65.2)	475 (63.1)
Intended bevacizumab use		
Yes	198 (51.4)	397 (52.7)
No	187 (48.6)	356 (47.3)

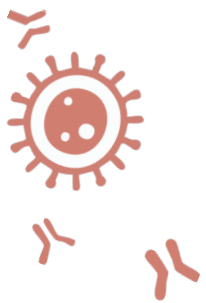




FIRST/ENGOT-OV44 - Biomarkery

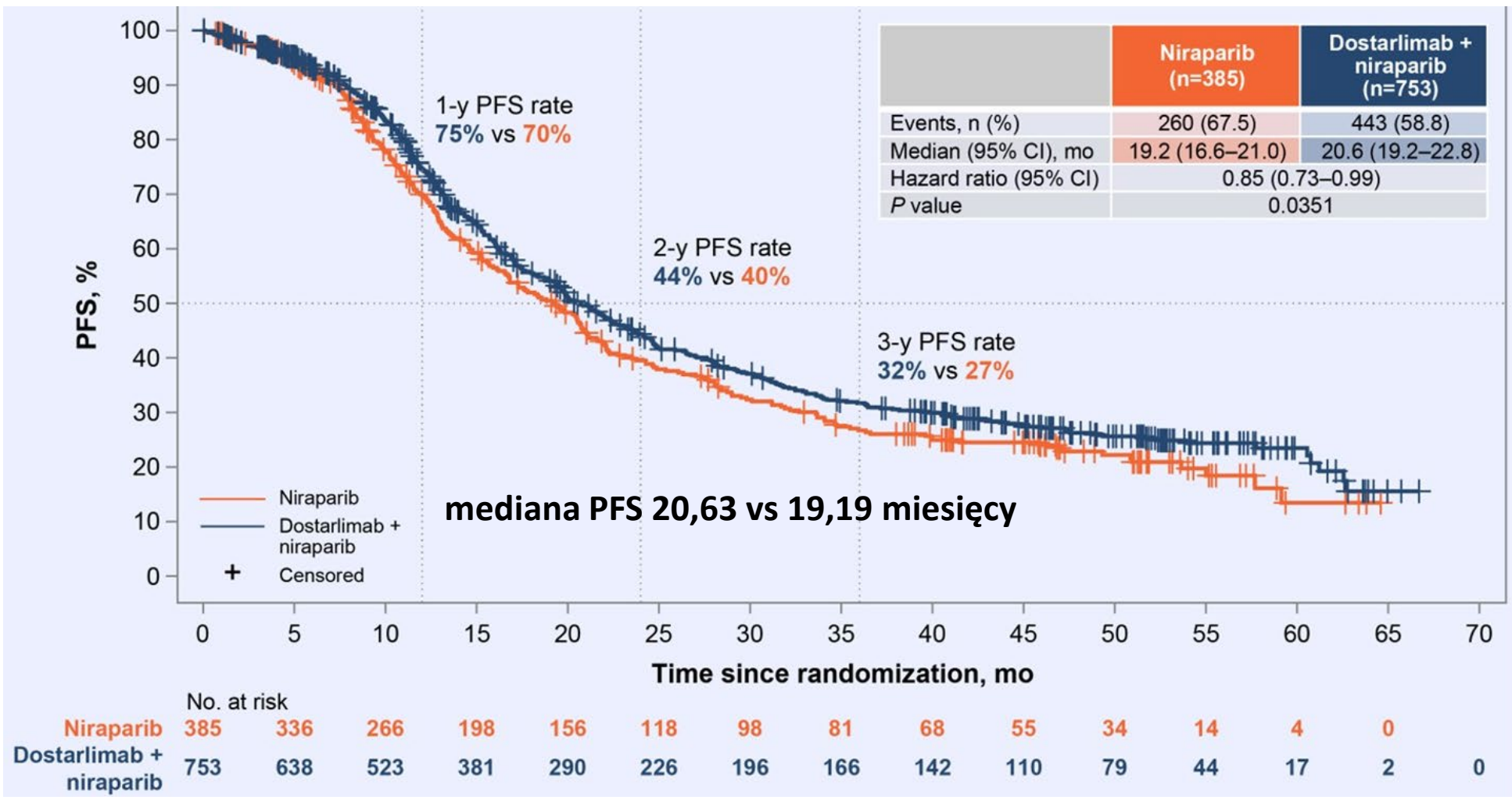
Characteristic, n (%)	ITT population	
	Niraparib (n=385)	Dostarlimab + niraparib (n=753)
<i>Tumor tissue</i> PD-L1 status ^a		
Positive (TAP ≥5%)	92 (23.9)	226 (30.0)
Negative (TAP <5%)	230 (59.7)	403 (53.5)
Unknown	63 (16.4)	124 (16.5)
<i>ctDNA</i> HRR status ^b (ResBio assay)		
<i>BRCAm</i>	74 (19.2)	143 (19.0)
<i>BRCAw</i> t/HRR-positive	26 (6.8)	45 (6.0)
<i>BRCAw</i> t/HRR-negative/not determined	282 (73.2)	560 (74.4)
Missing	3 (0.8)	5 (0.7)
<i>Tumor tissue</i> HRD status ^c (Myriad MyChoice [®] assay)		
HRd	146 (37.9)	298 (39.6)
HRp	164 (42.6)	312 (41.4)
Unknown	75 (19.5)	143 (19.0)
<i>BRCA</i> status ^c (Myriad MyChoice [®] assay)		
<i>BRCAm</i>	81 (21.0)	151 (20.1)
<i>BRCAw</i> t	253 (65.7)	513 (68.1)
<i>BRCAw</i> t HRd	65 (16.9)	147 (19.5)
Unknown	51 (13.2)	89 (11.8)

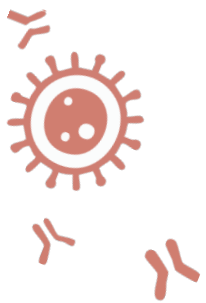




FIRST/ENGOT-OV44 - PFS w grupie ITT

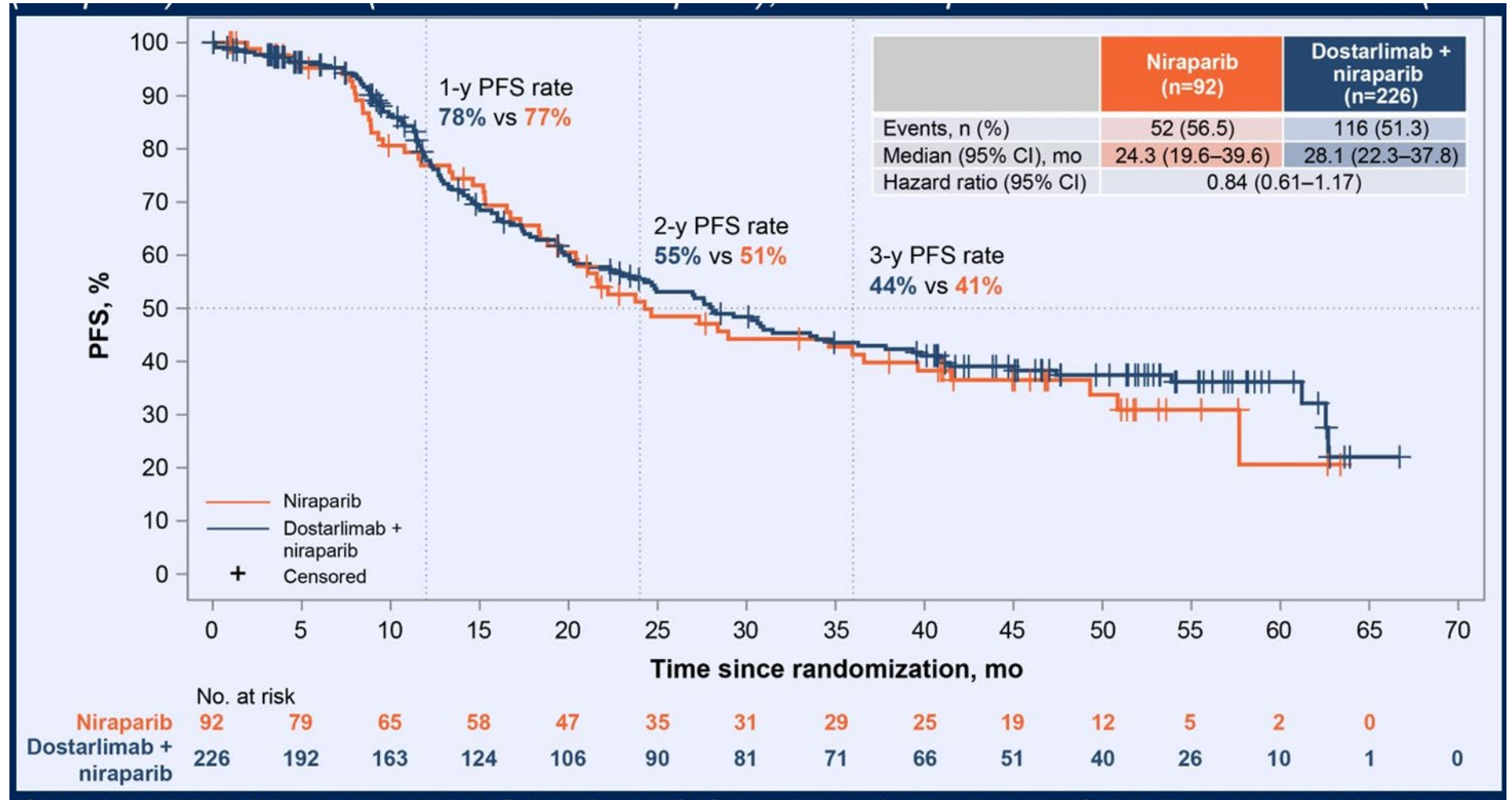
➤ Mediana czasu obserwacji 53,1 miesiący

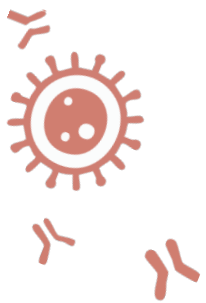




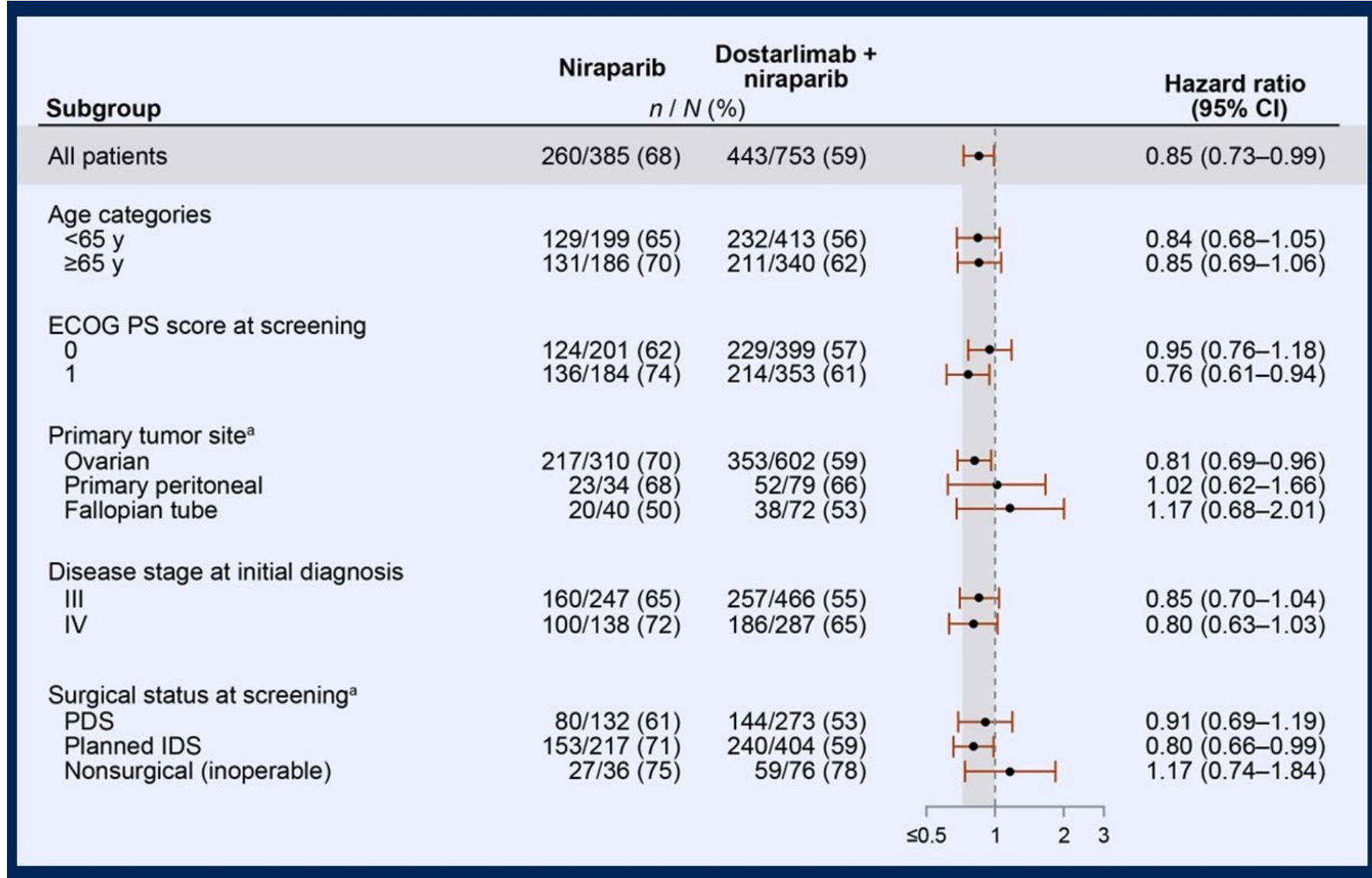
FIRST/ENGOT-OV44 - PFS w grupie PD-L1+

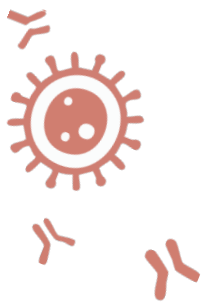
➤ W ramieniu 2 (niraparyb) i 3 (dostarlimab + niraparyb) => 27,9% chorych PD-L1+ (TAP≥5%)



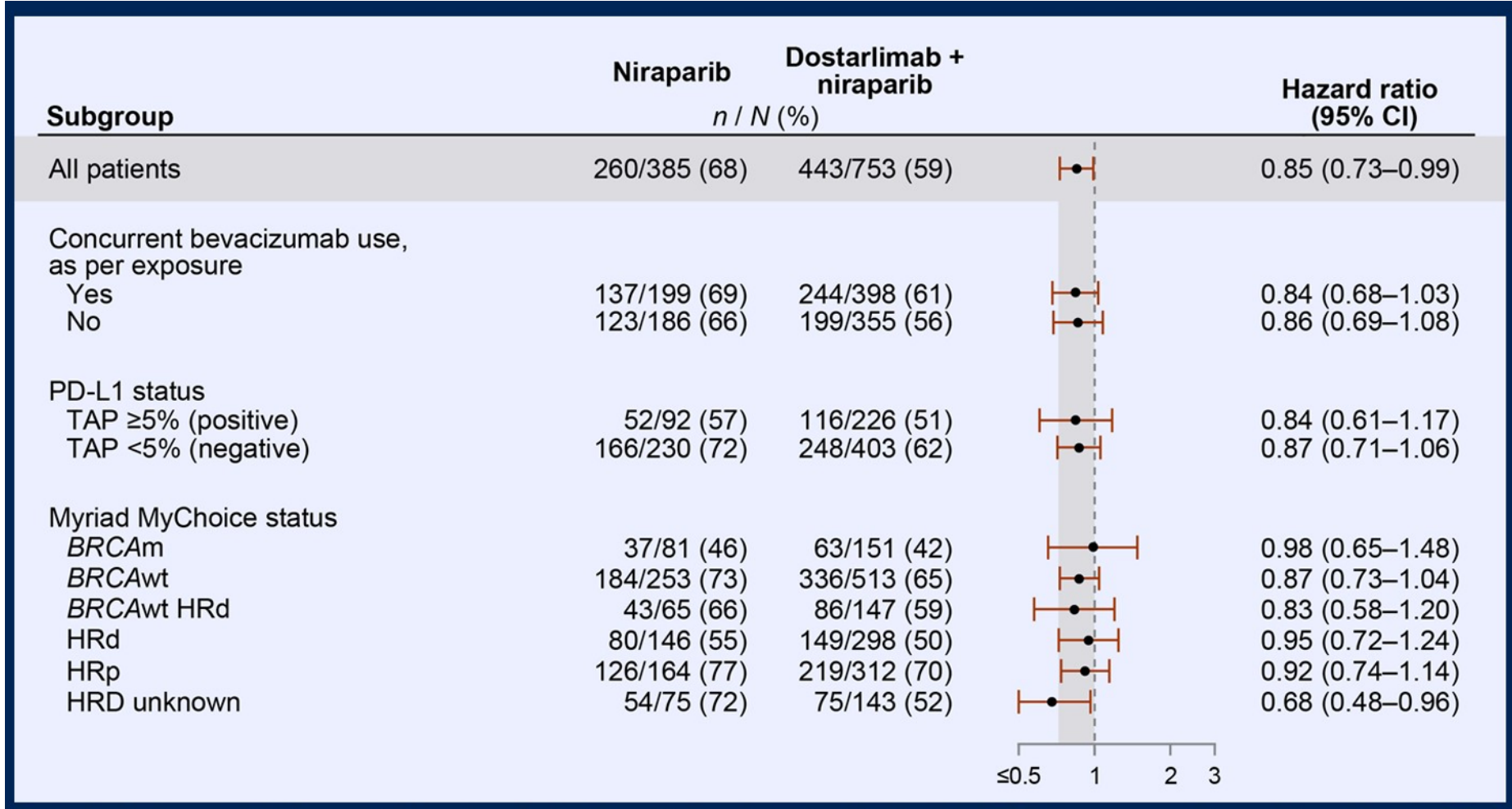


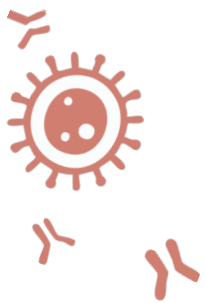
FIRST/ENGOT-OV44 - Analiza podgrup





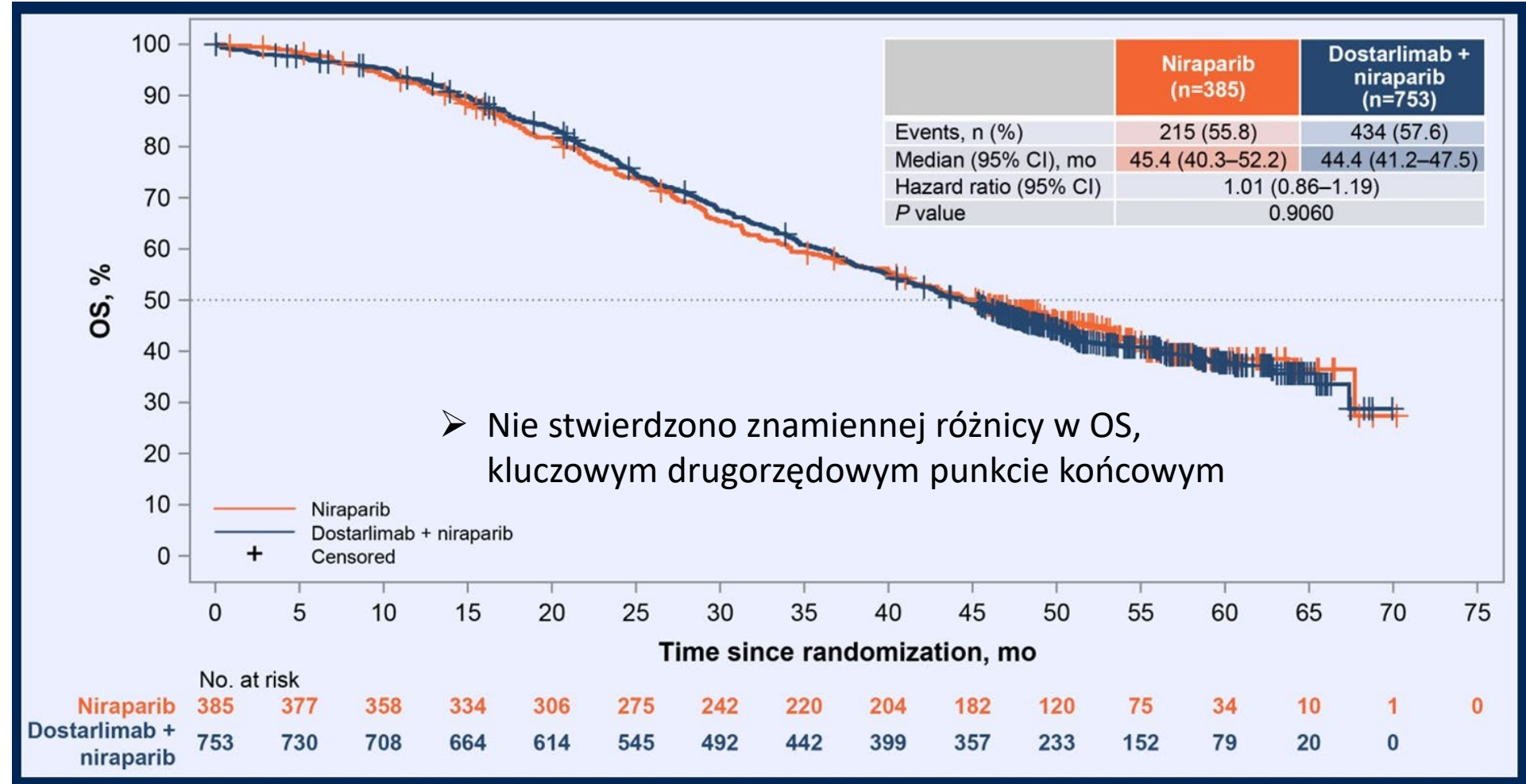
FIRST/ENGOT-OV44 - Analiza podgrup

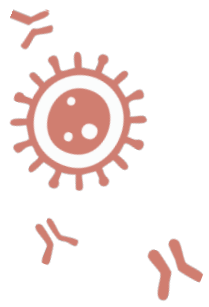




FIRST/ENGOT-OV44 - OS w grupie ITT

➤ Dojrzałość danych 57%



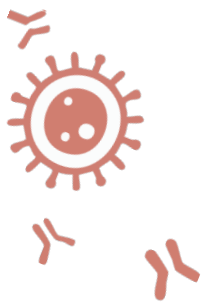


FIRST/ENGOT-OV44 – TRAEs w grupie bezpieczeństwa

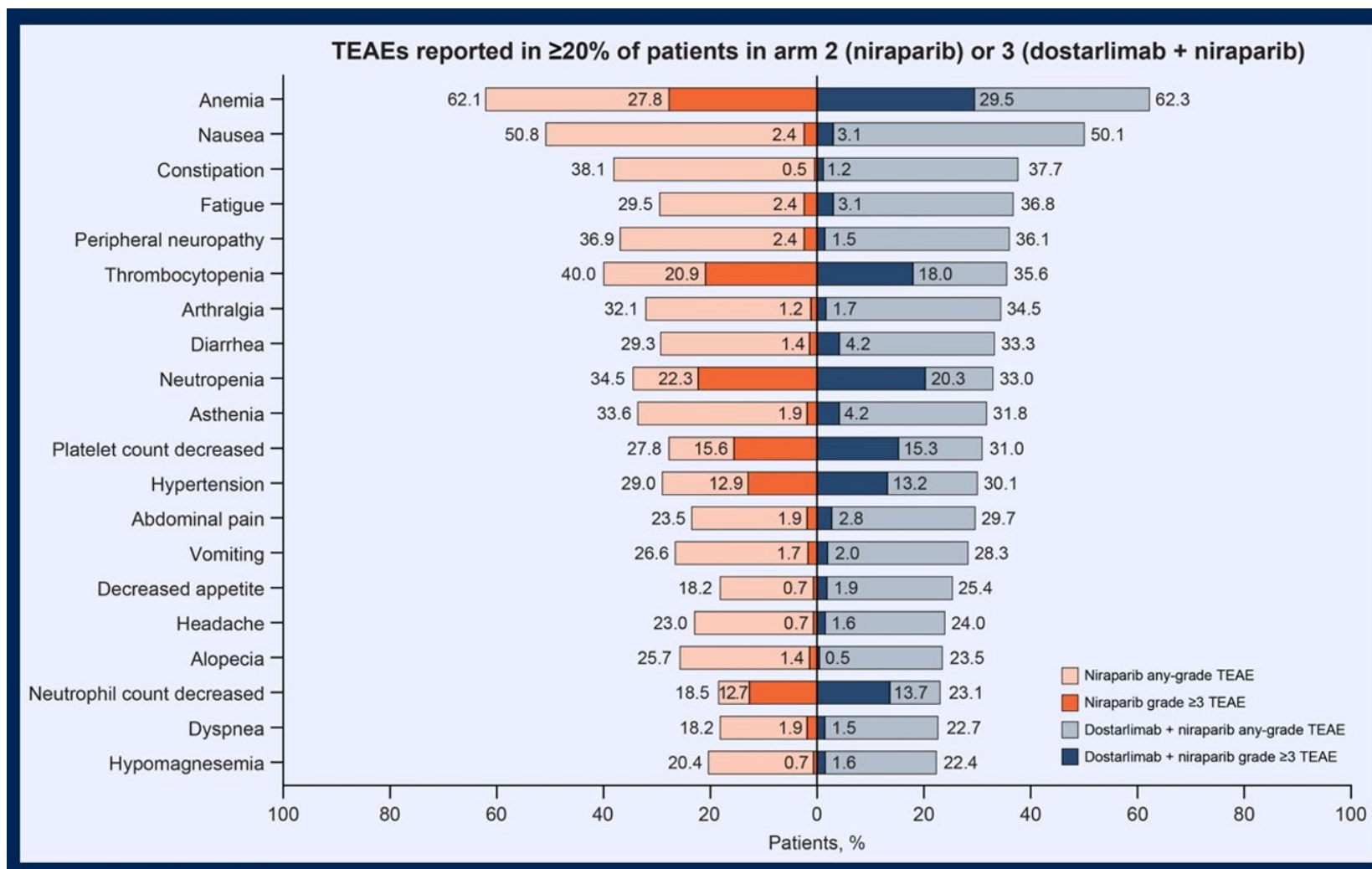
Chemotherapy period, n (%)	Niraparib ^a (n=417)	Dostarlimab + niraparib (n=745)
Any TRAE	386 (92.6)	703 (94.4)
Any grade ≥3 TRAE	155 (37.2)	306 (41.1)
TRAE related to dostarlimab leading to dostarlimab/placebo discontinuation ^b	8 (1.9)	37 (5.0)
Alanine aminotransferase increased	0	5 (0.7)
Hyponatremia	0	3 (0.4)

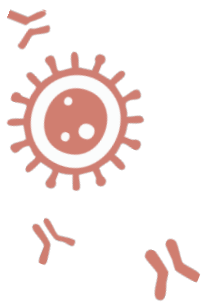
Maintenance period, n (%)	Niraparib ^a (n=371)	Dostarlimab + niraparib (n=645)
Any TRAE	351 (94.6)	626 (97.1)
Any grade ≥3 TRAE	240 (64.7)	453 (70.2)
TRAE related to dostarlimab leading to dostarlimab/placebo discontinuation ^b	20 (5.7)	114 (17.7)
Pneumonitis	3 (0.8)	15 (2.3)
Alanine aminotransferase increased	2 (0.5)	14 (2.2)
TRAE related to niraparib leading to niraparib discontinuation ^b	56 (15.1)	114 (17.7)
Thrombocytopenia	15 (4.0)	24 (3.7)
Anemia	14 (3.8)	14 (2.2)



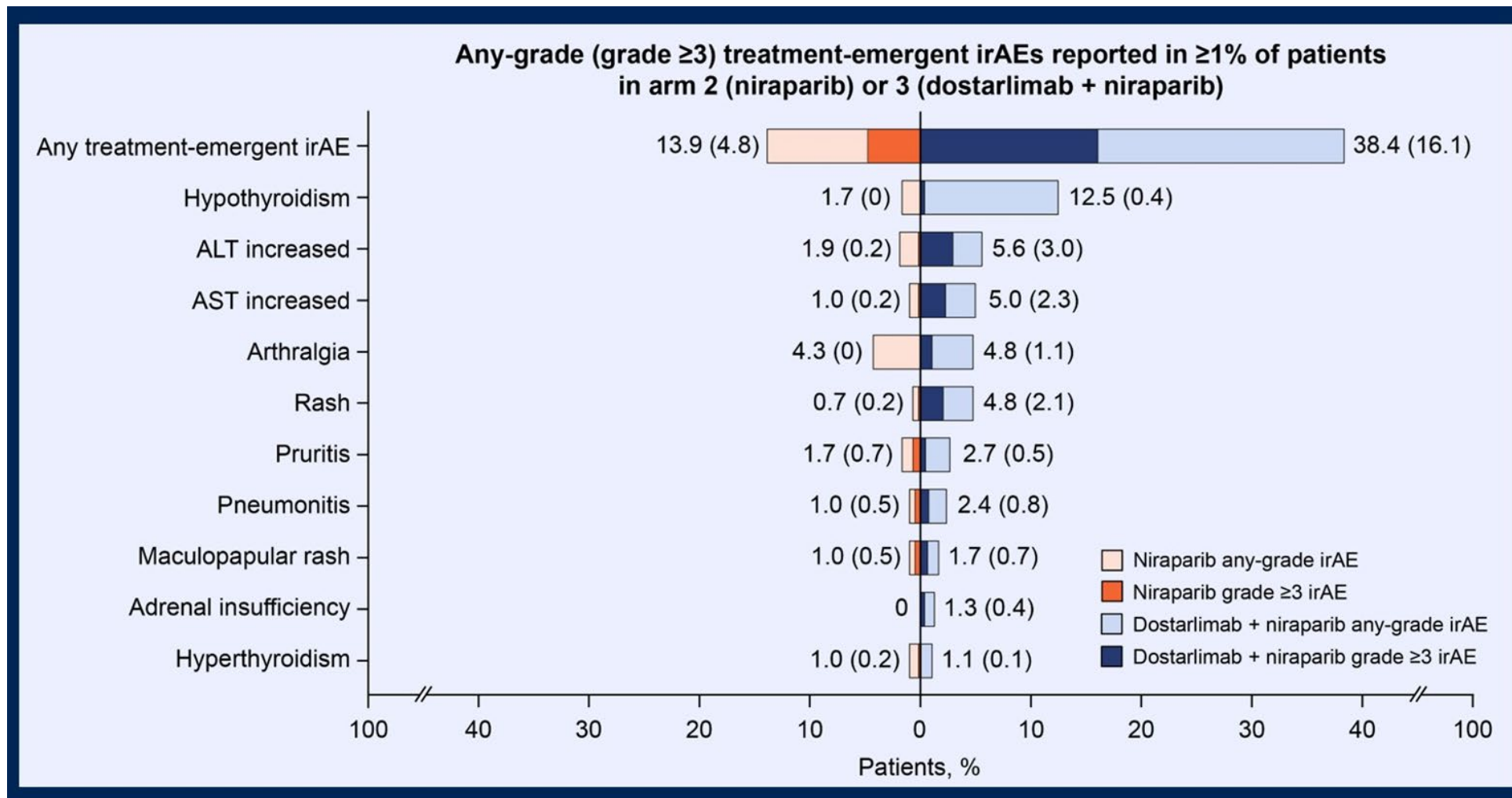


FIRST/ENGOT-OV44 – najczęstsze TRAEs w całej grupie





FIRST/ENGOT-OV44 - Najczęstsze irAEs





FIRST/ENGOT-OV44 – Wnioski

- Dodanie **dostarlimabu do PBCT i niraparybu ± bev 1L** **znamiennie wydłużyło PFS** (mediana PFS 20,63 vs 19,19 miesięcy!!!!) u chorych na zaawansowanego raka jajnika.
- Ekspresja PD-L1 (TAP \geq 5%) nie zmieniła efektu dostarlimabu.
- Nie zaobserwowano różnicy w OS.





ROSELLA: A Phase 3 Study of Relacorilant in Combination with Nab-Paclitaxel versus Nab-Paclitaxel Monotherapy in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer

(GOG-3073, ENGOT-ov72, APGOT-Ov10, LACOG-0223, and ANZGOG-2221/2023)

Alexander Olawaiye,¹ Laurence Gladieff, Lucy Gilbert, Jae-Weon Kim, Mariana Scaranti, Vanda Salutari, Elizabeth Hopp, Linda Mileskin, Alix Devaux, Michael McCollum, Ana Oaknin, Aliza L. Leiser, Nicoletta Colombo, Andrew Clamp, Boglárka Balázs, Giuseppa Scandurra, Emilie Kaczmarek, Hristina I. Pashova, Sachin G. Pai, and Domenica Lorusso

¹University of Pittsburgh School of Medicine and UPMC Magee-Women's Hospital, Gynecologic Oncology Group, Pittsburgh, PA, USA.

Badanie ROSELLA

LBA5507

ROSELLA: Badanie III fazy 3 relakorilant z nab-paklitakselem w porównaniu do nab-paklitakselu u chorych na raka jajnika opornego na platynę (GOG-3073, ENGOT-ov72)



THE LANCET

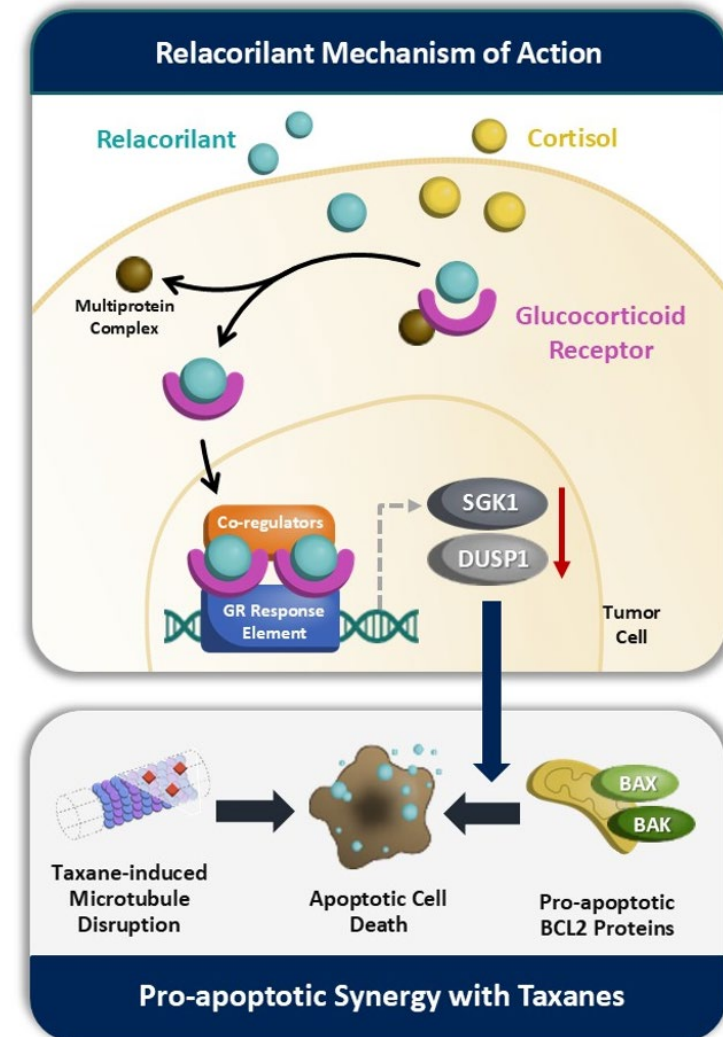
Relacorilant and nab-paclitaxel in patients with platinum-resistant ovarian cancer (ROSELLA): an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial

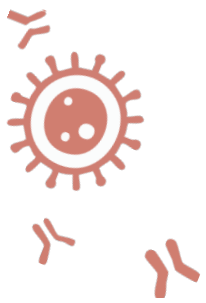
Alexander B Olawaiye, Laurence Gladieff, David M O'Malley, Jae-Weon Kim, Gabriel Garbaos, Vanda Salutari, Lucy Gilbert, Linda Mileskin, Alix Devaux, Elizabeth Hopp, Yong Jae Lee, Ana Oaknin, Mariana Scaranti, Byoung-Gie Kim, Nicoletta Colombo, Michael E McCollum, Connie Diakos, Andrew Clamp, Aliza L Leiser, Boglárka Balázs, Bradley J Monk, Giuseppa Scandurra, Emily McClung, Emilie Kaczmarek, Brian Slomovitz, Helena De La Cueva, Aknar Freire de Carvalho Calabrich, Chiara Cassani, Benoit You, Toon Van Gorp, Cristina Churruca, Giuseppe Caruso, Shibani Nicum, Andrea Bagaméri, Grazia Artioli, Lubomir Bodnar, Sokbom Kang, Ignace Vergote, Amanda Kesner-Hays, Hristina I Pashova, Sachin G Pai, Iulia Cristina Tudor, Adrian M Jubb, Domenica Lorusso



ROSELLA – Przestanki

- Przeżycie chorych na raka jajnika opornego na platyny (PROC) wynosi ok. roku, konieczne są nowe sposoby leczenia
- Ekspresja **receptora glikokortykoidowego (GR - glucocorticoid receptor)**
=> marker dobrego rokowania
- Przekazywanie sygnału przez GR zmniejsza wrażliwość na chemioterapię
- **Relacorilant**, selektywny antagonistą GR (SGRA) utrzymuje wrażliwość na chemioterapię



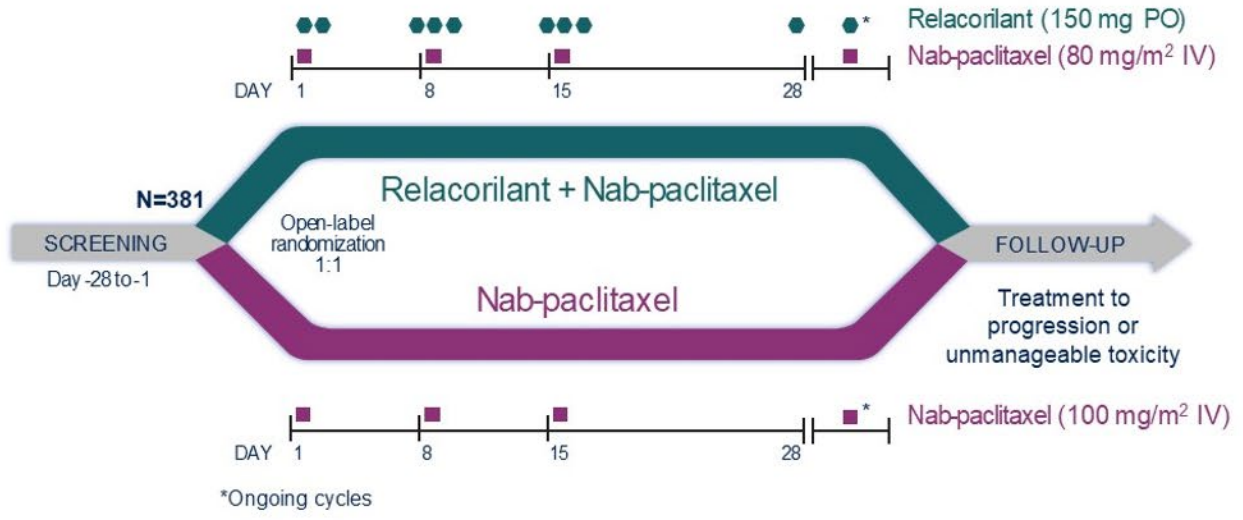


ROSELLA – schemat badania

Population

- Epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer
- ECOG performance status 0 or 1
- Progression <6 months after the last dose of platinum therapy (excluding no response to, or progression in <1 month of primary platinum)
- 1–3 prior lines of therapy
- Prior bevacizumab required

NCT05257408



Stratification Factors

- ▶ Prior lines of therapy (1 vs >1)
- ▶ Region (North America vs Europe vs Korea, Australia, & Latin America)

Dual Primary Endpoints

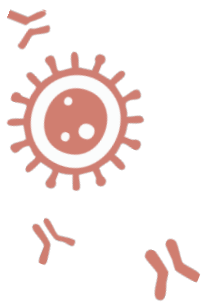
- Progression-free survival (PFS) by RECIST v1.1 per blinded independent central review
- Overall survival

Secondary Endpoints

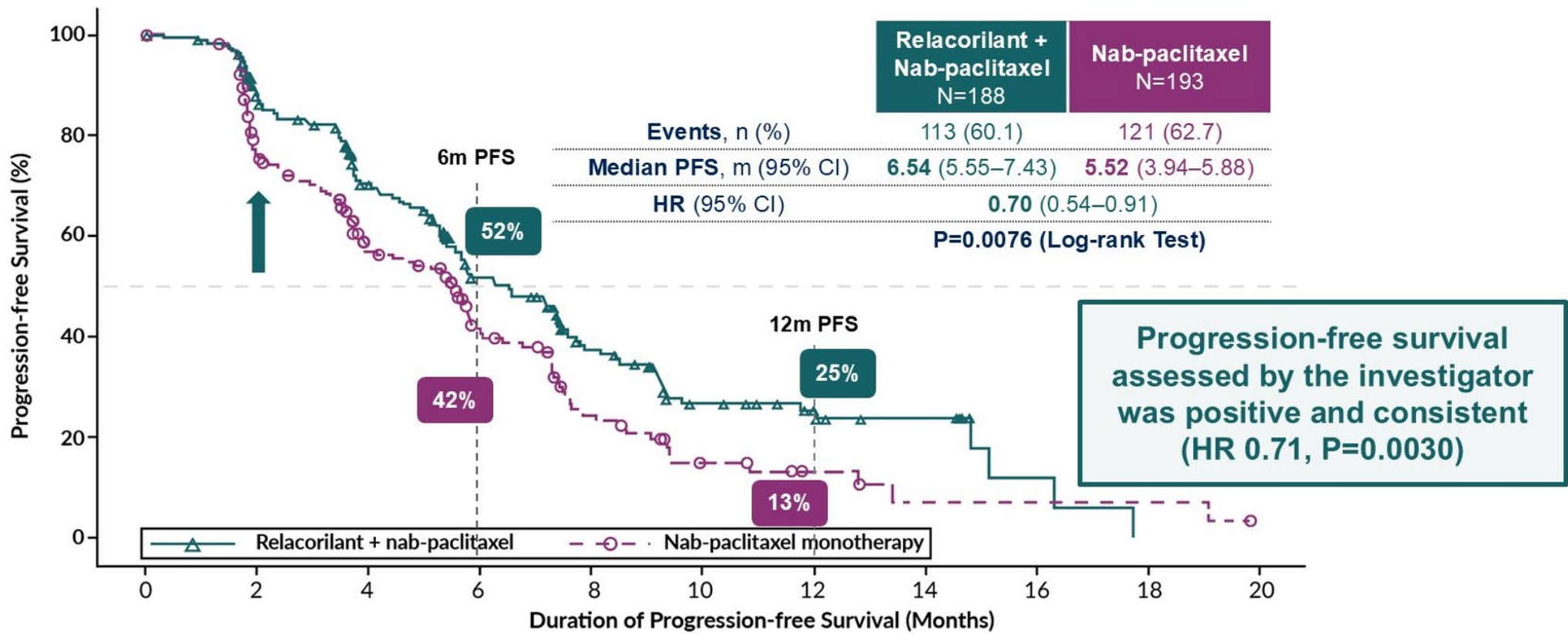
- PFS by RECIST v1.1 per Investigator
- ORR, DoR, CBR (RECIST v1.1)
- Response by CA-125 GCIG criteria
- Combined response (RECIST v1.1 and CA-125 GCIG criteria)
- Safety

First patient enrolled: 5th January 2023
 Last patient enrolled: 8th April 2024
 Data cutoff: 24th February 2025
 Conducted at 117 sites in 14 countries.



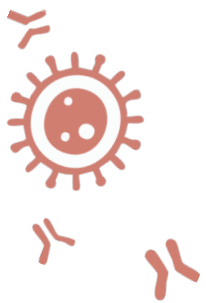


ROSELLA – PFS

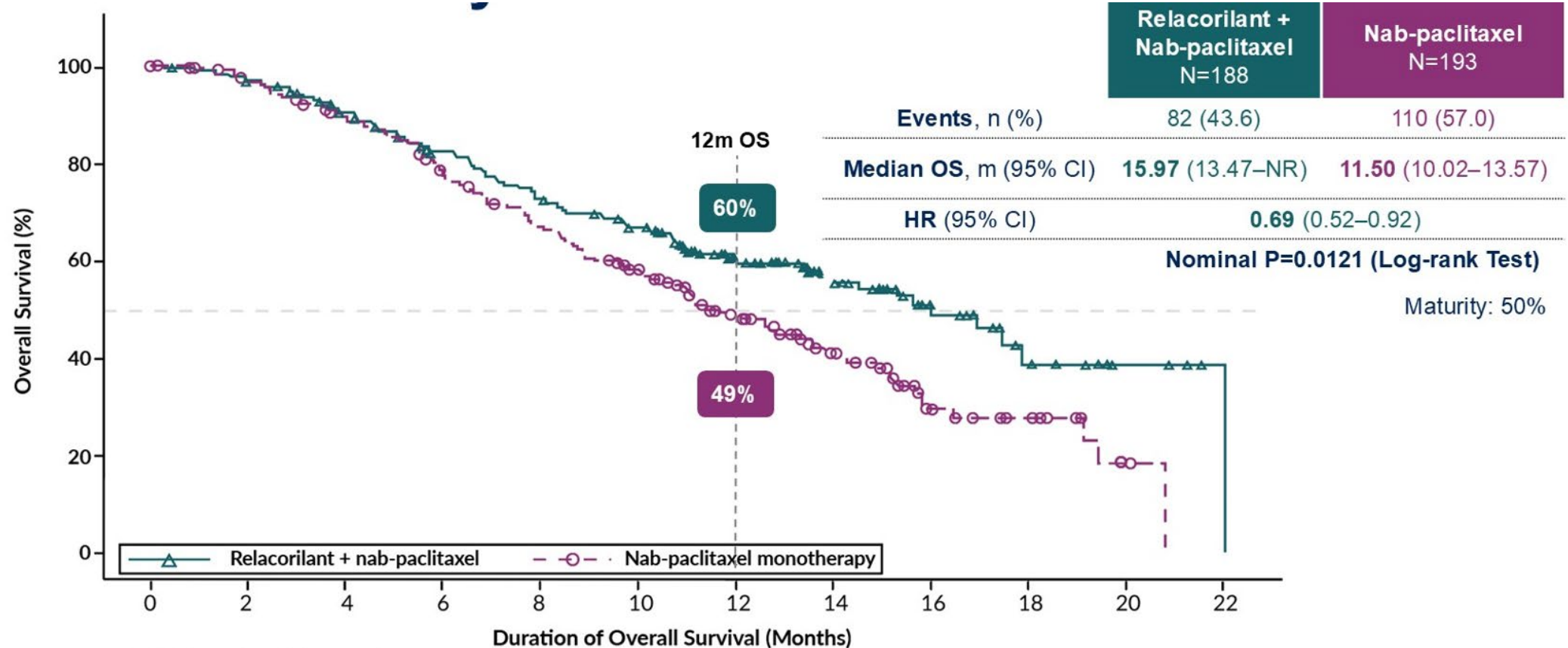


	No. at risk (events/cumulative events)										
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Relacorilant + nab-paclitaxel	188 (0/0)	151 (22/22)	109 (29/51)	70 (27/78)	43 (18/96)	24 (11/107)	16 (1/108)	11 (1/109)	2 (2/111)	0 (2/113)	
Nab-paclitaxel monotherapy	193 (0/0)	129 (42/42)	85 (31/73)	47 (20/93)	21 (17/110)	9 (7/117)	5 (1/118)	2 (2/120)	2 (0/120)	2 (0/120)	0 (1/121)





ROSELLA – OS



No. at risk (events/cumulative events)

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
Relacorilant + nab-paclitaxel	188 (0/0)	180 (6/6)	162 (12/18)	143 (14/32)	126 (17/49)	111 (10/59)	77 (10/69)	49 (5/74)	24 (4/78)	10 (3/81)	4 (0/81)	0 (1/82)
Nab-paclitaxel monotherapy	193 (0/0)	179 (6/6)	160 (13/19)	137 (20/39)	115 (20/59)	93 (15/74)	65 (14/88)	40 (9/97)	16 (9/106)	11 (1/107)	3 (2/109)	0 (1/110)





ROSELLA – Wnioski

- **Relakorilant + nab-paklitaksel** znamienne wydłuża **PFS** - główny punkt końcowy ($p=0,0076$; HR 0,70) u chorych na **platynoopornego raka jajnika** w porównaniu do cotygodniowego nab-paklitakselu, również u chorych z PD w ciągu 1-3 m-cy po 1. schemacie zawierającym platyny
- Znamienne wydłuża medianę OS o 4,5 miesiąca w zaplanowanej *interim analysis* ($p=0,0121$; HR 0,69; mediana 16 vs 11,5 miesiąca)
- Leczenie dobrze tolerowane
- **Relakorilant + nab-paklitaksel** może stanowić **nowy standard leczenia**, bez konieczności oznaczania biomarkerów





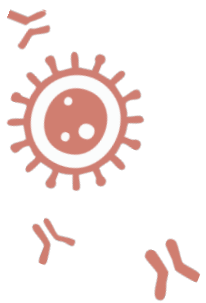
Primary results of a Phase 2 study of cisplatin-sensitized radiation therapy and pembrolizumab for unresectable vulvar cancer

Oladapo Yeku, Andrea Russo, Amy Bregar, Jeff Brower, Dinesh Atwal, Sara Bouberhan, Meghan Shea, Page Widick, Joanne W. Jang, Tina Colella, Jenny Filipi, Eric L. Eisenhauer, Chryssanthi S. Kournioti, Annekathryn Goodman, Richard Penson, Hang Lee, and Cesar Castro.

Badanie NCT04430699

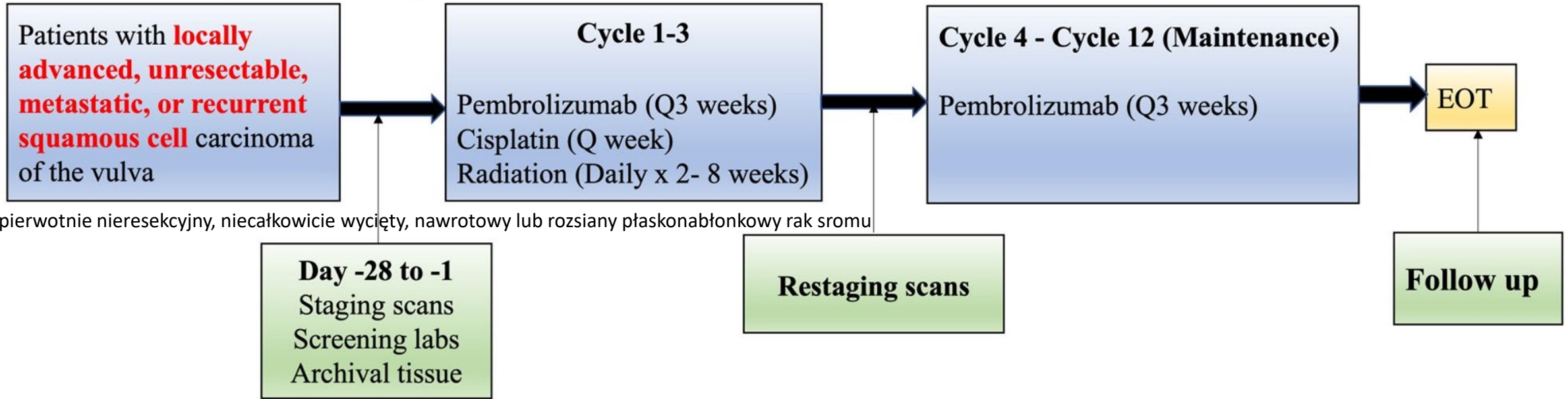
5511

Pierwotne wyniki badania II fazy z zastosowaniem radiochemioterapii i pembrolizumabu w leczeniu chorych na nieresekcyjnego raka sromu



Schemat badania

➤ jednoramienne badanie II fazy

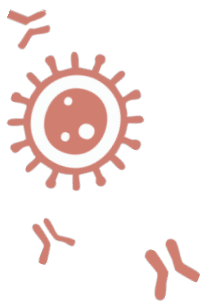


➤ pierwotnie nieresekcyjny, niecałkowicie wycięty, nawrotowy lub rozsiały płaskonabłonkowy rak sromu

- RT mediana dawki na obszar:
 - guza pierwotnego 68,4 Gy (zakres 26,2-70,2)
 - miednicy, pachwin i sromu 45 Gy (zakres 21,6-50,4)
- Cisplatyna 40 mg/m² tygodniowo jednocześnie z RT
- Pembrolizumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie, łącznie 12 cykli

- Pierwszorzędowy punkt końcowy: ogólny udział odpowiedzi (ORR)
- Drugorzędowy: 6-miesięczne przeżycie wolne od nawrotu (RFS)





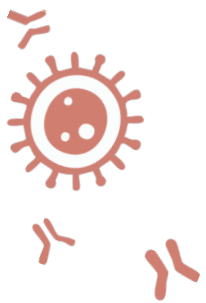
Charakterystyka chorych

- włączono 24 chore
- 22 chore (92%) => pierwotnie nieoperacyjne
- 2 chore (8%) => nawrót choroby

Characteristic	Pembrolizumab + Cisplatin/RT (N = 24)
Age	
Median (range) - yr	63 (49 – 88)
Ethnicity	
White non-Hispanic	22 (92)
Hispanic	2 (8)
FIGO stage no. (%)	
I	4 (17)
II/III	17 (71)
IV	3 (13)
HPV	
Positive no. (%)	5 (21)
Negative no. (%)	15 (63)
Unknown no. (%)	4 (17)
Mismatch repair status no. (%)	
MSS	18 (75)
MSI-H	0 (0)
Unknown	6 (24)

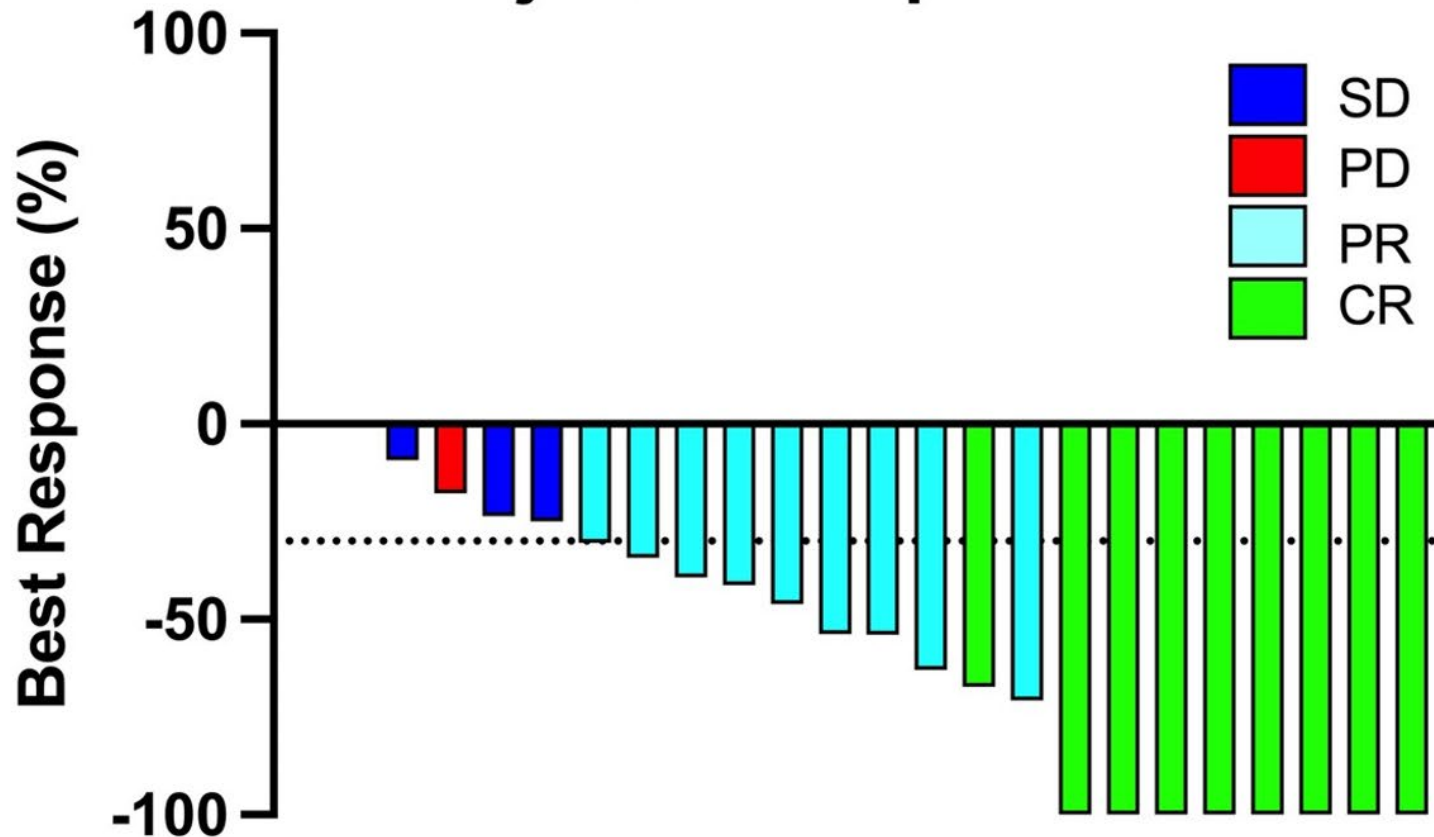
Characteristic	Pembrolizumab + Cisplatin/RT (N = 24)
p53 status no. (%)	
Wild type	6 (25)
Null/mutant	9 (38)
Unknown	9 (38)
PD-L1 CPS no. (%)	
> 10	15 (63)
1 - 10	9 (38)
< 1	0 (0)
Prior Therapy no. (%)	
None	17 (71)
Surgical resection	5 (21)
Cis-Radiation	2 (8)
Systemic chemotherapy	0 (0)
TMB no. (%)	
High	1 (4)
Low	13 (54)
Unknown	10 (42)





Wyniki - Udział i czas trwania odpowiedzi

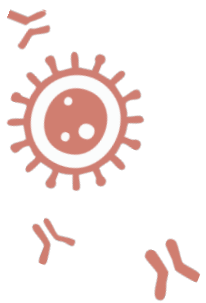
Objective Response Rate



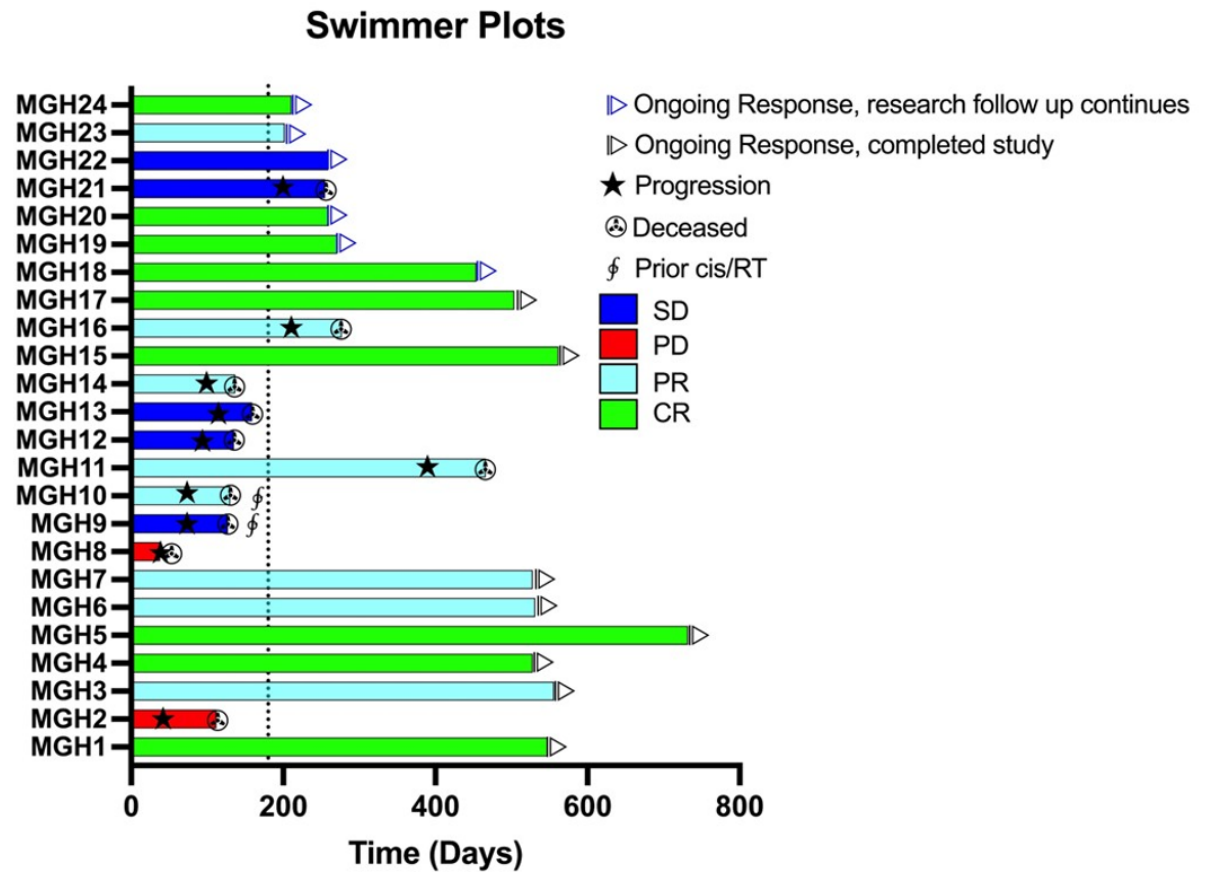
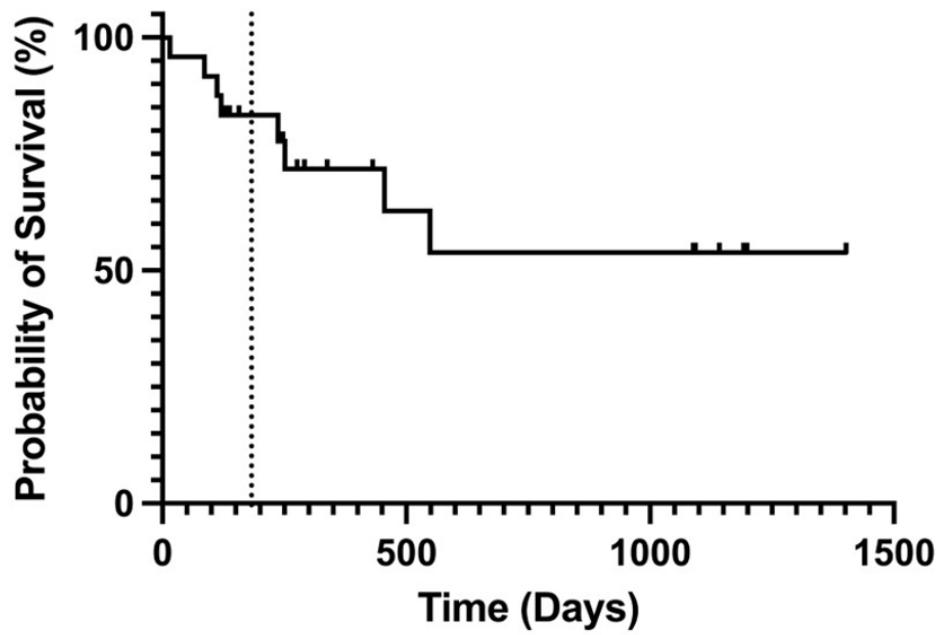
Best Response	
CR	9 (37.5%)
PR	9 (37.5%)
ORR	18 (75%)

ORR (CR+PR) = 75%



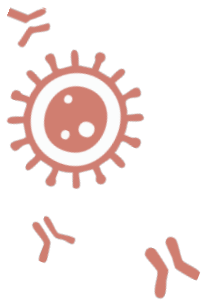


Wyniki - ORR i DoR



- 6-miesięczny RFS = 70% (95% CI: 48-85%).
- Mediana PFS nie została osiągnięta.





NCT04430699 – Wnioski

- Badanie spełniło swój pierwszorzędowy punkt końcowy. Jednoczesna radiochemioterapia (z cisplatyną) w połączeniu z pembrolizumabem **poprawiło ORR i 6-miesięczny RFS** u chorych na raku sromu.
- Dodanie pembrolizumabu nie spowodowało żadnych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych.
- **Radiochemioterapię (z cisplatyną) w połączeniu z pembrolizumabem** można rozważyć u chorych na **nieresekcyjnego raka sromu**.
- Mała i heterogenna grupa chorych, badanie jednoramienne





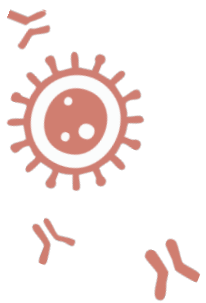
Phase 2 study of letrozole, abemaciclib and metformin in estrogen receptor (ER) positive, recurrent endometrial cancer (EC)

Panagiotis A. Konstantinopoulos, Ningxuan Zhou, Richard T. Penson, Susana Campos, Carolyn Krasner, Alexi A. Wright, Rebecca Porter, Neil Horowitz, Sara Bouberhan, Hannah Sawyer, Lani Koppermann, Martin Hayes, Madeline Polak, Meghan Shea, Page Widick, Su-Chun Cheng, Cesar Castro, Ursula A. Matulonis, Elizabeth K. Lee

Badanie NCT03675893

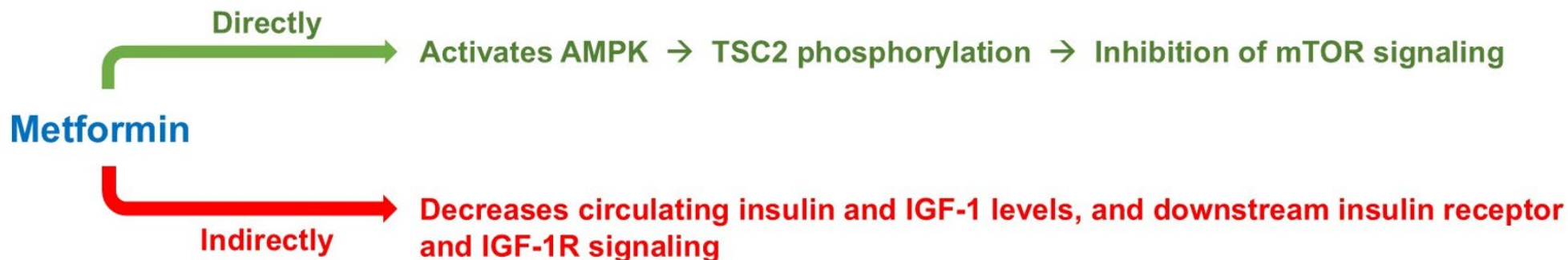
5513

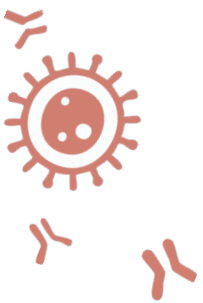
Badanie II fazy z zastosowaniem letrozolu, abemacyklibu i metforminy u chorych na nawracającego raka endometrium z dodatnim receptorem estrogenowym



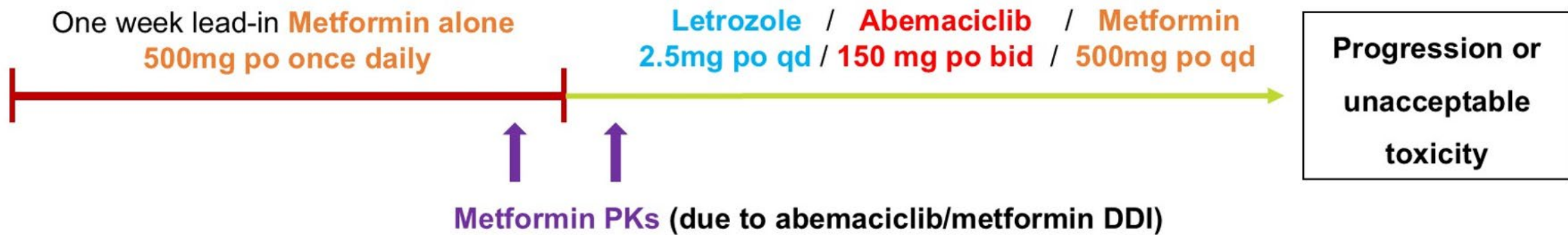
NCT03675893 – Wstęp

- Badania przedkliniczne wykazały synergizm z jednoczesnym hamowaniem szlaków receptora estrogenowego (ER), CDK4/6 i PI3K.
- **Metformina** hamuje sygnalizację **PI3K** bezpośrednio poprzez aktywację kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK) i pośrednio poprzez regulację szlaku sygnałowego insuliny/IGF-1.
- Przeprowadzono badanie II fazy letrozolu/abemacyklibu/metforminy w ER dodatnich EC.



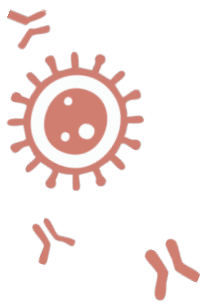


Schemat badania



Stężenie metforminy w osoczu było ~3x wyższe w połączeniu z letrozolem/abemacyklibem w porównaniu z wyłączonej metforminy





Charakterystyka chorych

Key Eligibility Criteria

Recurrent **ER+** EC defined as **≥1% of nuclei** immunohistochemistry (IHC)

Endometrioid Histology

No limit of prior therapies

Any Prior Hormonal Therapy Allowed

Measurable disease by RECIST 1.1

No prior CDK4/6 inhibitors

No current metformin use

PATIENT CHARACTERISTICS (n=25)	
AGE	
Median	64.2 (49.7 – 84.2) years
RACE	
Black or African American	2 (8%)
Other	3 (12%)
White	20 (80%)
GRADE	
1	13 (52%)
2	8 (32%)
3	4 (16%)
PRIOR HORMONAL THERAPY	
Yes	18 (72%)
No	7 (28%)
PRIOR SYSTEMIC THERAPIES	
Median	2 (0 – 8)

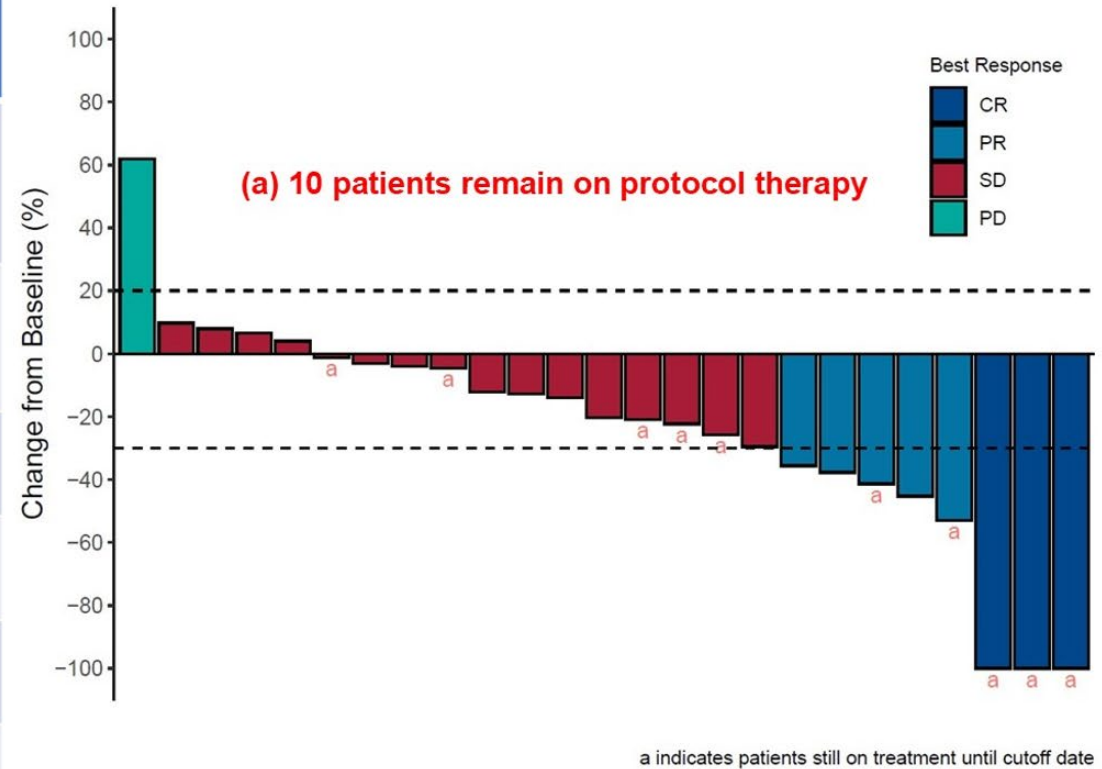


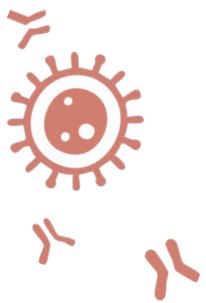


Wyniki - ORR

- Pierwszorzędowe punkty końcowe: udział obiektywnych odpowiedzi (ORR)
udział przeżycia wolnego od progresji (PFS) po 6 miesiącach (PFS6)

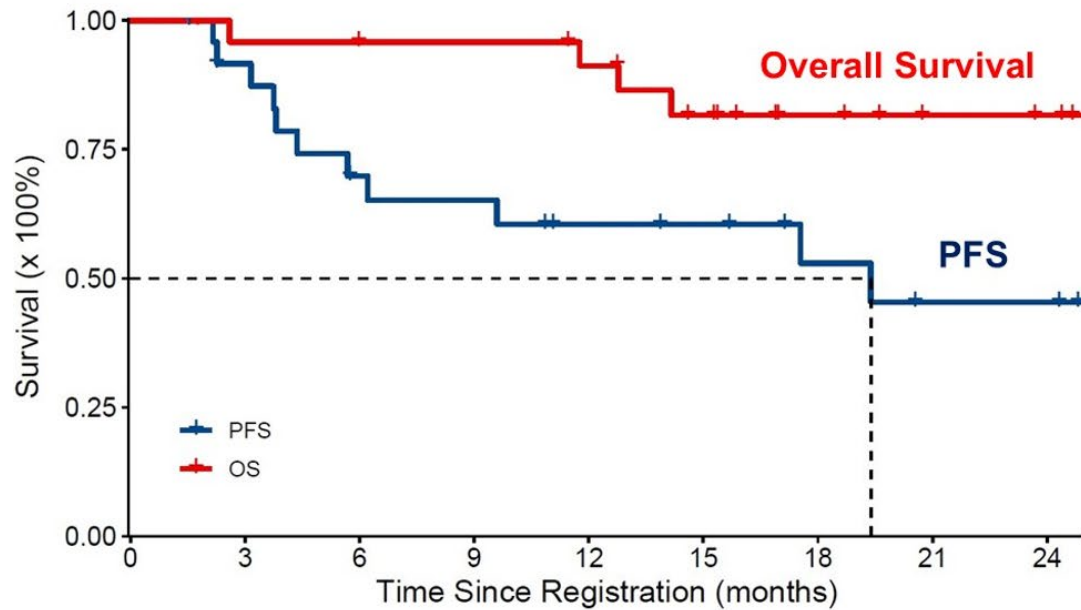
RESPONSE	Overall (N=25) n (%)
Complete Response (CR)	3 (12%) (1 unconfirmed CR but confirmed PR)
Partial Response (PR)	5 (20%) (1 unconfirmed)
Stable Disease (SD) ≥ 6 months	7 (28%)
SD < 6 months	9 (36%)
Progressive Disease	1 (4%)
ORR	8 (32%)



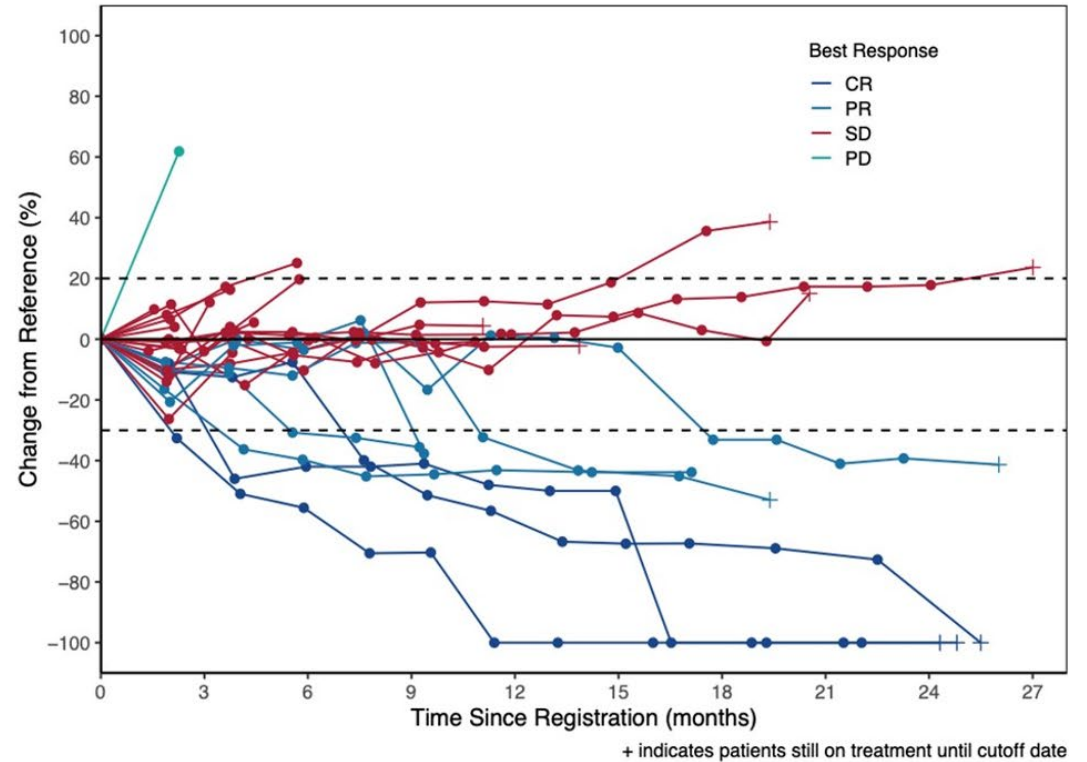


Wyniki - PFS

➤ PFS6 wyniosło 69,7%, a mediana PFS przekroczyła 19,3 miesiąca.

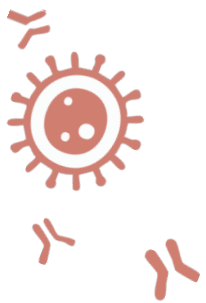


	No. at risk (No. censored)									
■ PFS	25 (0)	21 (2)	15 (3)	14 (3)	11 (5)	10 (6)	7 (8)	5 (9)	5 (9)	
■ OS	25 (0)	23 (1)	22 (2)	22 (2)	20 (3)	16 (5)	11 (10)	8 (13)	7 (14)	



Median PFS 19.4 months (median follow-up time 18.7 months)
Kaplan Meier estimate of PFS6: 69.8% (95% CI: 46.9% to 84.3%)





Profil molekularny

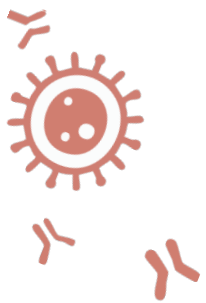
➤ brak ORR w ECs z mutacją *TP53* i NSMP (*RB1+* v *CCNE1+*)
mediana PFS - tylko 3,8 miesiąca

4 **TP53 mutated** and 21 **NSMP tumors**, (no MMRD, no *POLE* mutated)

Of the 21 **NSMP tumors**, 5 had **RB1 or CCNE1 alterations**; such alterations have been previously associated with *de novo* or acquired resistance to CDK4/6 inhibition as they facilitate G1->S phase transition without dependence on CDK4/6

	NSMP without <i>CCNE1</i> and <i>RB</i> alterations (N=16)	NSMP with <i>CCNE1</i> or <i>RB</i> alterations (N=5)	<i>TP53</i> -mutated (N=4)
Complete Response	3 (18.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Partial Response	5 (31.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Stable Disease >= 6 months	6 (37.5%)	0 (0%)	1 (25.0%)
Stable Disease < 6 months	2 (12.5%)	5 (100%)	2 (50.0%)
Progressive Disease	0 (0%)	0 (0%)	1 (25.0%)
Objective Response	8 (50%)	0 (0%)	0 (0%)



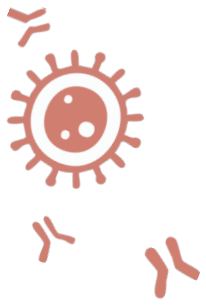


Wyniki - Profil molekularny

	Objective Response			Clinical Benefit*		
	Yes	No	p value**	Yes	No	p value**
Molecular Subtype			0.056			0.002
NSMP without <i>RB1/CCNE1</i> alterations	8 (50.0%)	8 (50.0%)		14 (87.5%)	2 (12.5%)	
NSMP with <i>RB1/CCNE1</i> alterations	0 (0.0%)	5 (100.0%)		0 (0.0%)	5 (100.0%)	
<i>TP53</i> mutated	0 (0.0%)	4 (100.0%)		1 (25.0%)	3 (75.0%)	
<i>CTNNB1</i> mutations			0.194			0.018
Present (n=10)	5 (50.0%)	5 (50.0%)		9 (90.0%)	1 (10.0%)	
Absent (n=15)	3 (20.0%)	12 (80.0%)		6 (40.0%)	9 (60.0%)	

* Objective response or being progression free ≥6 months after initiation of therapy





NCT03675893 – Wnioski

- Metformina w dawce 500 mg raz dziennie wystarcza do zahamowania szlaku PIK3.
- Dodanie **metforminy do letrozolu i abemacyklibu** jest wykonalne i bezpieczne.
Najczęstszymi działaniami toksycznymi związanymi z leczeniem G3+ były neutropenia G3 (24%) i zmęczenie G3 (16%).
Żadna chora nie przerwała leczenia z powodu toksyczności.
- Pozwala uzyskać głębsze odpowiedzi (w tym całkowite) i dłuższe PFS niż wyłącznie letrozol i abemacyklib.
- Profilowanie molekularne pozwala wyłonić chorych odnoszących korzyści.
Największa korzyść guzy **NSMP bez zaburzeń *RB1* i *CCNE1***:
ORR na poziomie 50% i PFS6 na poziomie 87,5%.





XXIV
SPOTKANIE
Po ASCO

Dziękuję
za uwagę

