

1. TÍTULO: Informe de evaluación SEOM de Lynparza (olaparib) e Imfinzi (durvalumab) en cáncer endometrio avanzado de nuevo diagnóstico o recurrente

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

El ensayo clínico DUO-E evaluó la eficacia y la seguridad de carboplatino/paclitaxel seguido de durvalumab +/- olaparib de mantenimiento en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente. Todas las pacientes en el estudio DUO-E debían ser "*naïve*" para el tratamiento sistémico de primera línea. La quimioterapia adyuvante se permitía si había un intervalo de ≥ 12 meses desde el último tratamiento hasta la recaída.

El esquema de tratamiento consiste en quimioterapia a base de platino (carboplatino: AUC 5 o 6 mg/mL/min una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos; paclitaxel: 175 mg/m² una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos) más durvalumab 1,120 mg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas durante seis ciclos, seguido por mantenimiento con durvalumab 1,500 mg por vía intravenosa una vez cada 4 semanas (cáncer de endometrio dMMR); o quimioterapia a base de platino más durvalumab 1,120 mg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas durante seis ciclos, seguido por mantenimiento con durvalumab 1,500 mg por vía intravenosa una vez cada 4 semanas, además de comprimidos de olaparib 300 mg dos veces al día (cáncer de endometrio pMMR).

Con la reciente aprobación de la EMA, el estudio DUO-E, durvalumab + olaparib representa la primera combinación de inmunoterapia e inhibidor de PARP aprobada para cáncer de endometrio avanzado o recurrente pMMR más allá del tratamiento estándar, carboplatino-paclitaxel, para este grupo de pacientes. Con una magnitud clínica de beneficio según la escala ESMO MCBS de 4, se pone de manifiesto el beneficio clínico sustancial de esta combinación en tumores pMMR.

En pacientes dMMR, la adición de durvalumab a la quimioterapia estándar seguida de durvalumab como mantenimiento se convierte en otra alternativa terapéutica disponible, con una magnitud clínica de beneficio según la escala ESMO MCBS de 3.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Noviembre 2024

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es el sexto cáncer más común en mujeres a nivel mundial. En España se estiman 7305 nuevos casos para el año 2024. Aproximadamente el 21-25% de las pacientes con CE son diagnosticadas en estadios III-IV. El CE avanzado como el recurrente están asociados con una morbilidad y mortalidad significativas, de hecho, solo el 17% de las pacientes con CE avanzado sobreviven más de 5 años.

Los síntomas del CE incluyen sangrado vaginal o uterino anormal, así como dolor durante la micción o las relaciones sexuales. Los síntomas de la enfermedad avanzada están peor definidos, y también pueden incluir dolor abdominal, distensión, fatiga, tos o cambios en el hábito intestinal. A medida que avanza el CE, es más probable que las pacientes experimenten síntomas graves y complicaciones.

Los factores de riesgo clave para el CE incluyen la obesidad (Figura 1), la edad (mayores de 55 años) y la mayor exposición a estrógenos (por ejemplo, la diabetes y las terapias hormonales posmenopáusicas). También se ha informado que varias alteraciones genómicas contribuyen a un mayor riesgo de CE. Por lo tanto, la clasificación molecular del CE ahora representa una parte clave del diagnóstico y de la toma de decisiones clínicas, incluida la determinación del estado de reparación de errores de emparejamiento o mismatch repair (MMR), que divide a las pacientes en CE con MMR competente (pMMR) y CE con MMR deficiente (dMMR), y actualmente se considera un factor pronóstico importante.

El tratamiento para las pacientes con CE avanzado o recurrente tiene como objetivo prolongar la supervivencia y retrasar la progresión de la enfermedad. Las opciones de tratamiento actuales incluyen la radioterapia (RT), terapias sistémicas, como la quimioterapia, la terapia hormonal en algunos casos o la inmunoterapia. La quimioterapia a base de platino con carboplatino en combinación con paclitaxel se considera actualmente el tratamiento de primera línea (1L) estándar para el CE avanzado y recurrente, basado en el ensayo GOG-209.

A pesar de la disponibilidad de la quimioterapia de primera línea, aproximadamente la mitad de las pacientes experimentan progresión durante el primer año tras la terapia con carboplatino y paclitaxel y, a menudo, solo se considera una quimioterapia adicional basada en platino para las pacientes que han respondido a la terapia previa (recaída después de al menos seis meses tras el último régimen a base de platino).

Los ensayos RUBY Parte I, NRG-GY018, ATTEND y DUO-E demostraron recientemente la eficacia de la inmunoterapia en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente. Los resultados de RUBY Parte I llevaron a la aprobación en España de dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de dostarlimab en pacientes dMMR.

En este contexto existe una necesidad no cubierta de nuevas terapias, especialmente en pacientes pMMR que comprenden aproximadamente el 75% de las pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente en primera línea, donde el tratamiento que actualmente se utiliza para estas pacientes es el carboplatino-paclitaxel.

Durvalumab (Imfinzi) es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G1 κ (IgG1 κ), que bloquea de manera selectiva la interacción de PD-L1 con PD1 y CD80 (B7.1). Durvalumab no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). El bloqueo selectivo de las interacciones de PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T. Según el último resumen de la EMA de agosto 2024, durvalumab está indicado en Europa para el cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de vías biliares y carcinoma hepatocelular.

Olaparib (Lynparza) es un inhibidor de las enzimas poli (ADPribosa) polimerasa (PARP1, PARP2, y PARP3) humanas. Las enzimas PARPs son necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida por PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando olaparib se une al sitio activo de PARP asociado al ADN, evita la disociación de PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Según el último resumen de la EMA de agosto 2024, olaparib está indicado en Europa para el cáncer de ovario, cáncer de mama, adenocarcinoma de páncreas y cáncer de próstata.

5. EFICACIA

Diseño del estudio DUO-E

El ensayo clínico DUO-E evaluó la eficacia y la seguridad de carboplatino/paclitaxel seguido de durvalumab +/- olaparib de mantenimiento en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente.

En este ensayo de fase III, global, doble ciego y controlado con placebo, se asignó aleatoriamente a pacientes elegibles con cáncer de endometrio recién diagnosticado avanzado o recurrente en una proporción de 1:1:1 a: carboplatino/paclitaxel más placebo seguido de mantenimiento con placebo (grupo de control); carboplatino/paclitaxel más durvalumab seguido de mantenimiento con durvalumab más placebo (grupo de durvalumab); o carboplatino/paclitaxel más durvalumab seguido de mantenimiento con durvalumab más olaparib (grupo de durvalumab + olaparib).

El brazo comparador del estudio DUO-E (carboplatino/paclitaxel más placebo) resulta subóptimo en la actualidad, especialmente con los datos de eficacia de la quimio-inmunoterapia en pacientes con cáncer de endometrio dMMR, pero era el estándar cuando se diseñó el estudio.

Todas las pacientes en el estudio DUO-E debían ser "*naïve*" para el tratamiento sistémico de primera línea. La quimioterapia adyuvante se permitía si había un intervalo de ≥ 12 meses desde el último tratamiento hasta la recaída. Las pacientes debían tener un estado de MMR conocido (determinado antes de la aleatorización).

Se realizaron análisis en función de posibles biomarcadores predictivos para los inhibidores de PD-1/PD-L1 y/o los inhibidores de PARP (por ejemplo, PD-L1 y HRRm). En otros tumores, la alta expresión de PD-L1 se ha asociado con mejores resultados después del tratamiento con terapias anti-PD-L1 y BRCaM/HRRm se ha asociado con mejores resultados después del tratamiento con terapias iPARP.

Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a los tres brazos de tratamiento, estratificados por estado de MMR (competente vs. deficiente), estado de la enfermedad (recién diagnosticado vs. recurrente) y región geográfica (Asia vs. no Asia).

Las pacientes recibieron quimioterapia a base de platino (carboplatino: AUC 5 o 6 mg/mL/min una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos; paclitaxel: 175 mg/m² una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos) más placebo de durvalumab por vía intravenosa una vez cada 3 semanas durante seis ciclos, seguido por mantenimiento con placebo de durvalumab por vía intravenosa una vez cada 4 semanas, además de comprimidos de placebo de olaparib dos veces al día (brazo control); quimioterapia a base de platino más durvalumab 1,120 mg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas durante seis ciclos, seguido por mantenimiento con durvalumab 1,500 mg por vía intravenosa una vez cada 4 semanas, además de comprimidos de placebo de olaparib dos veces al día (brazo de durvalumab); o quimioterapia a base de platino más durvalumab 1,120 mg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas durante seis ciclos, seguido por mantenimiento con durvalumab 1,500 mg por vía intravenosa una vez cada 4 semanas, además de comprimidos de olaparib 300 mg dos veces al día (brazo de durvalumab + olaparib). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad radiológicamente comprobada (RECIST v1.1, evaluada por el investigador), toxicidad inaceptable u otros criterios de interrupción de tratamiento.

Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) dual evaluada por el investigador, definida como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta la progresión objetiva de la enfermedad (RECIST v1.1) o la muerte, tanto para el brazo de durvalumab versus control como para el brazo de durvalumab + olaparib versus control. Se realizaron análisis preespecificados de subgrupos y análisis de sensibilidad de la SLP. Se realizó un análisis exploratorio preespecificado de la SLP en los brazos de durvalumab + olaparib versus durvalumab.

Los objetivos secundarios incluyeron:

- Supervivencia global (SG)
- Resultados de calidad de vida (QoL)
- Seguridad

Tamaño muestral y población a estudio

En el estudio DUO-E, se asignaron al azar 718 pacientes: 241, 238 y 239 al brazo de control, durvalumab y durvalumab + olaparib, respectivamente. De los asignados al azar, 236 pacientes (97.9%) en el brazo de control, 235 (98.7%) en el brazo de durvalumab, y 238 (99.6%) en el brazo de durvalumab + olaparib recibieron algún tratamiento del estudio, y 169 (70.1%), 183 (76.9%) y 192 (80.3%), respectivamente, recibieron mantenimiento con olaparib/placebo.

Las características basales (**Tabla 1**) estuvieron bien balanceadas en todos los brazos de tratamiento y fueron representativas de las pacientes con cáncer de endometrio recién diagnosticado avanzado o recurrente. La mediana global de edad de las pacientes fue de 64 años.

A diferencia de otros estudios en cáncer de endometrio avanzado o recurrente el ensayo DUO-E reclutó pacientes a nivel mundial, incluyendo aproximadamente el 28% de pacientes asiáticas. En DUO-E, la pequeña proporción de pacientes con enfermedad en estadio III

incluidas probablemente se explica por el requisito de inclusión de pacientes con enfermedad medible.

Principales criterios de inclusión y exclusión del estudio DUO-E:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado histológicamente de carcinoma de endometrio. Se permitirán todas las histologías, incluidos los carcinosarcomas. No se permitían los sarcomas.
- Las pacientes debían tener cáncer de endometrio en una de las siguientes categorías:
 - Enfermedad en estadio III recién diagnosticada (enfermedad medible según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST] versión 1.1 después de cirugía o biopsia diagnóstica)
 - Enfermedad en estadio IV recién diagnosticada (con o sin enfermedad después de cirugía o biopsia diagnóstica)
 - Recurrencia de la enfermedad (enfermedad medible o no medible según RECIST v1.1) en la que la posibilidad de curación solo con cirugía o en combinación es baja.
- No haber recibido tratamiento sistémico contra el cáncer en primera línea. Para pacientes con enfermedad recurrente solamente, se permitía tratamiento sistémico previo en el entorno adyuvante.
- Disponibilidad de una muestra tumoral fijada en formol incluida en parafina (FFPE) del sitio locorregional o de un sitio metastásico adecuada para la evaluación del estatus de MMR mediante el panel de inmunohistoquímica Ventana MMR.
- ECOG 0 o 1 dentro de los 7 días de comenzar el tratamiento del estudio.
- Esperanza de vida de al menos 16 semanas.

Criterios de exclusión

- Haber recibido tratamiento previo con inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP).
- Cualquier exposición previa a terapia inmunomediada, incluyendo (pero no limitado a) otros anticuerpos: anti-CTLA-4, anti-PD-L1 o anti-PD-L2, excluyendo vacunas terapéuticas contra el cáncer.
- Haber recibido tratamiento de radioterapia en más del 30% de la médula ósea o con un campo amplio de radiación dentro de las 4 semanas de la primera dosis del fármaco del estudio.
- Cualquier toxicidad no resuelta de grado ≥ 2 según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE versión 5.0) relacionada con tratamientos previos contra el cáncer, con excepción de la alopecia, el vitíligo y los valores de laboratorio definidos en los criterios de inclusión.
- Procedimiento quirúrgico importante durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio y las pacientes deben haberse recuperado de cualquier efecto de cualquier cirugía importante.
- Metástasis cerebrales o compresión en médula ósea.
- Historia de carcinomatosis meníngea

Tabla 1: Características basales de los pacientes del estudio DUO-E (Baurain et al. SGO 2024)

Patient characteristics

Characteristic		dMMR			pMMR		
		CP arm (n=49)	CP+D arm (n=46)	CP+D+O arm (n=48)	CP arm (n=192)	CP+D arm (n=192)	CP+D+O arm (n=191)
Age, years	Median (range)	63 (34–85)	63 (45–84)	61 (40–80)	64 (31–82)	64 (22–83)	64 (27–86)
Geographic region,* %	Asia	29	30	27	28	28	28
	Non-Asia	71	70	73	72	72	72
Race, %	White	61	63	60	59	56	54
	Asian	31	30	27	30	30	30
	Black/African American	4	0	2	4	6	7
	American Indian/Alaska Native	0	2	0	0	3	3
	Other or not reported	4	4	10	7	6	6
Ethnicity, %	Not Hispanic or Latino	92	89	83	90	87	87
	Hispanic or Latino	6	9	17	9	13	13
Disease status,* %	Newly diagnosed	49	43	46	47	48	47
	FIGO Stage III	6	13	4	5	6	5
	FIGO stage IV	43	30	40	42	43	42
	Recurrent	51	57	54	53	52	53
ECOG PS, %	(0) Normal activity	59	50	65	66	69	71
	(1) Restricted activity	41	50	35	34	30	29
Measurable disease at baseline, %		86	91	77	81	83	77

Patient characteristics

Characteristic		dMMR			pMMR		
		CP arm (n=49)	CP+D arm (n=46)	CP+D+O arm (n=48)	CP arm (n=192)	CP+D arm (n=192)	CP+D+O arm (n=191)
MMR status,*† %	Proficient	0	0	0	100	100	100
	Deficient	100	100	100	0	0	0
PD-L1 status,* %	Positive (TAP score ≥1%)	80	80	79	65	69	59
	Negative (TAP score <1%)	16	17	19	35	28	38
	Unknown	4	2	2	<1	3	3
HRRm status,‡ %	HRRm	31	26	38	9	7	11
	Non-HRRm	43	37	48	58	63	62
	Unknown	27	37	15	33	30	27
Histology type at diagnosis, %	Endometrioid	84	72	94	51	56	56
	Serous	4	4	0	27	29	22
	Carcinosarcoma	4	7	0	10	5	9
	Mixed, epithelial	6	7	2	4	3	4
	Clear cell	0	0	0	4	2	4
	Undifferentiated	0	2	4	2	2	2
	Mucinous or other	2	9	0	3	3	3
Previous chemotherapy, %		10	13	8	24	23	26
Previous radiotherapy, %		37	37	38	28	29	35
Prior debulking surgery, %		78	91	83	85	85	87

Resultados de SLP y SG

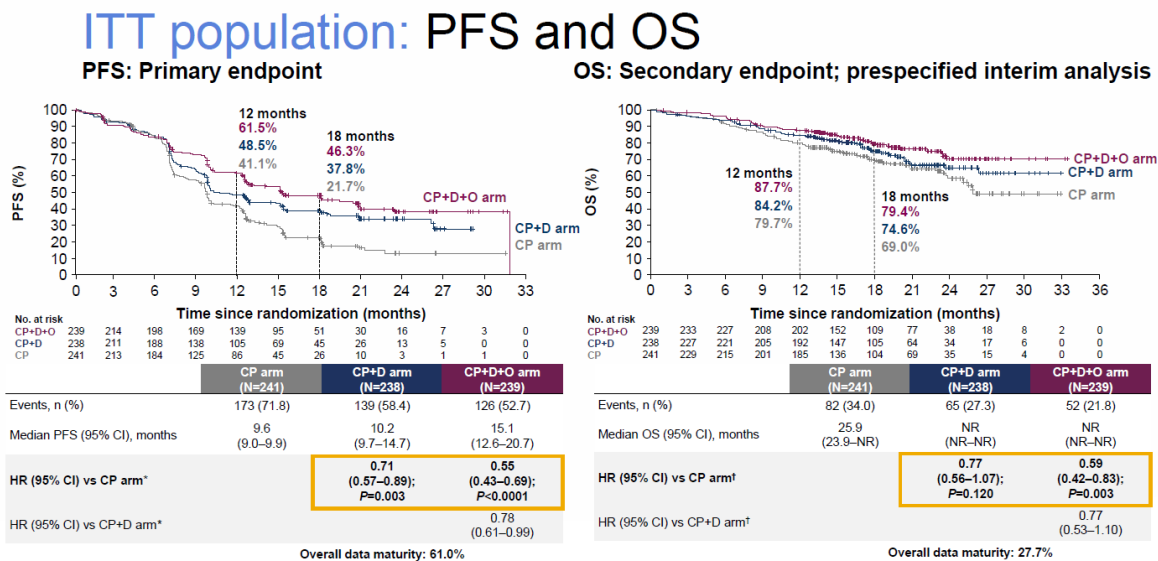
El estudio cumplió con el objetivo primario al demostrar una mejora estadísticamente significativa en el riesgo de progresión radiológica de la enfermedad o muerte para la población por intención de tratar (Figura 2). El brazo de durvalumab redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 29% en comparación con el control (HR, 0.71 [IC del 95%, 0.57 a 0.89]; P = .003; mediana de la PFS 10.2 vs. 9.6 meses). El brazo de durvalumab + olaparib redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte de forma estadísticamente significativa en un 45% en

comparación con el control (HR, 0.55 [IC del 95%, 0.43 a 0.69]; $P < .0001$; mediana de la PFS 15.1 vs. 9.6 meses).

La evaluación de la SLP a criterio del investigador fue complementada con un análisis de sensibilidad de la SLP mediante una revisión centralizada, ciega e independiente. Los resultados fueron consistentes con la evaluación del investigador tanto para la comparación de durvalumab vs. control (HR, 0.74 [IC del 95%, 0.58 a 0.94]) como para la comparación de durvalumab + olaparib vs. control (HR, 0.55 [IC del 95%, 0.42 a 0.70]).

El primer análisis intermedio de la SG se realizó en el momento del análisis primario de la SLP, momento en el cual se habían producido 199 (28%) muertes en la población por intención de tratar. La mediana de duración (rango) del seguimiento en pacientes censuradas para la SG fue de 18.6 meses (0.5-32.9) en el brazo de control, 18.4 meses (2.1-33.0) en el brazo de durvalumab, y 18.7 meses (1.1-33.4) en el brazo de durvalumab + olaparib. Reflejando una tendencia positiva teniendo en cuenta la inmadurez de los datos (Figura 2)

Figura 2 Objetivo primario SLP por ITT. Objetivo secundario SG análisis intermedio (Baurain et al. SGO 2024)



Para entender el efecto del tratamiento en los subgrupos de pacientes por estado de MMR en la población por intención de tratar, se planificaron análisis de subgrupos exploratorios de la SLP por estado de MMR en el momento del análisis primario de la SLP. Dada la importancia e interés en la eficacia y la seguridad por estado de MMR, también se han realizado análisis de subgrupos *post-hoc* de otras variables (por ejemplo, SG y seguridad) por estado de MMR.

Tanto la adición de durvalumab en el subgrupo dMMR como la adición de durvalumab + olaparib en el subgrupo pMMR han demostrado de forma consistente beneficio en SLP, tasa de respuesta objetiva (ORR) y duración de respuesta (DoR) en comparación con carboplatino-paclitaxel solo.

En el subgrupo pMMR:

La adición de durvalumab a CP mejoró la SLP y extendió la mediana de la DoR en 3.0 meses en comparación con CP solo, alcanzando 10.6 meses.

La adición de olaparib y durvalumab a CP mejoró aún más la SLP (mediana 15 meses vs 9,7 meses HR:0.57) (**Figura 3**) y extendió la mediana de la DoR en 8.1 meses en comparación con CP+D, alcanzando 18.7 meses. (**Figura 4**)

Figura 3. SLP en pacientes pMMR (Ficha Técnica IMFINZI)

Figura 17. Curva de Kaplan-Meier de la SLP en DUO-E (Pacientes pMMR)

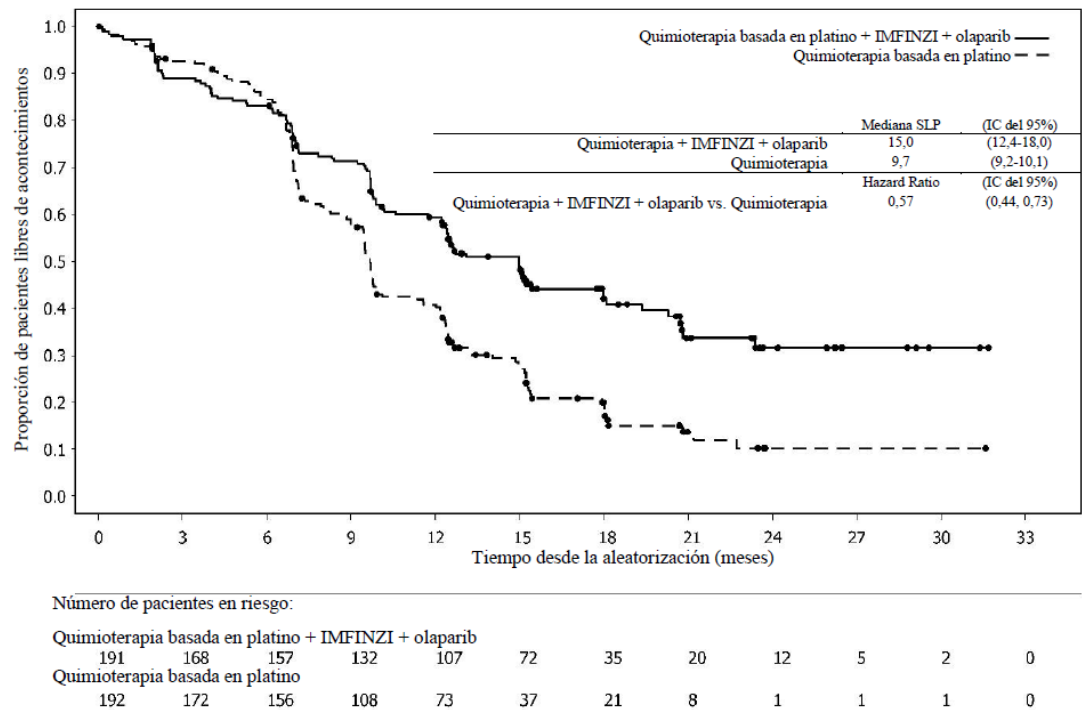
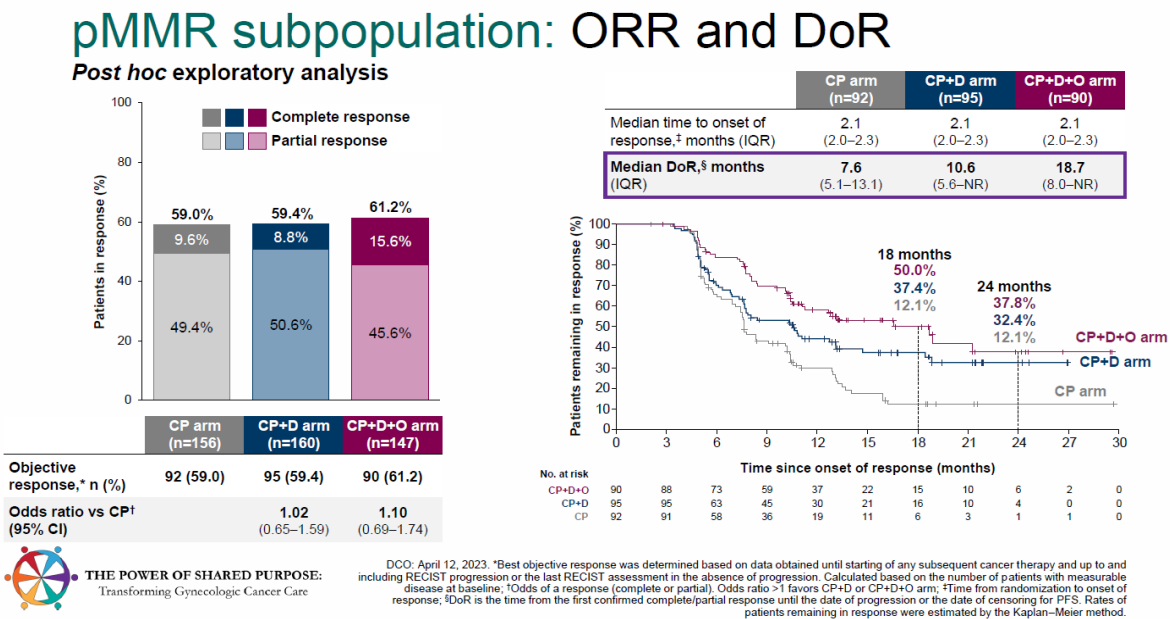


Figura 4. ORR y DoR en población pMMR. Chon H et al. SGO 2024



En el subgrupo dMMR:

En el subgrupo dMMR, las HR para la SLP fueron 0,42 (IC del 95 %, 0,22 a 0,80, mediana de SLP no alcanzada [NA] vs. 7,0 meses) para durvalumab versus control (**Figura 5**) y 0,41 (IC del 95 %, 0,21 a 0,75, mediana de SLP 31,8 vs. 7,0 meses) para durvalumab + olaparib versus control.

La adición de durvalumab a carboplatino-paclitaxel demostró un beneficio consistente en SLP (NA vs 7 meses), ORR (71,4% vs 40,5%) y DoR (NA vs 10,5 meses) en comparación con carboplatino-paclitaxel (**Figura 6**).

Figura 5. SLP en pacientes dMMR (Ficha Técnica IMFINZI)

Figura 16. Curva de Kaplan-Meier de la SLP en DUO-E (Pacientes dMMR)

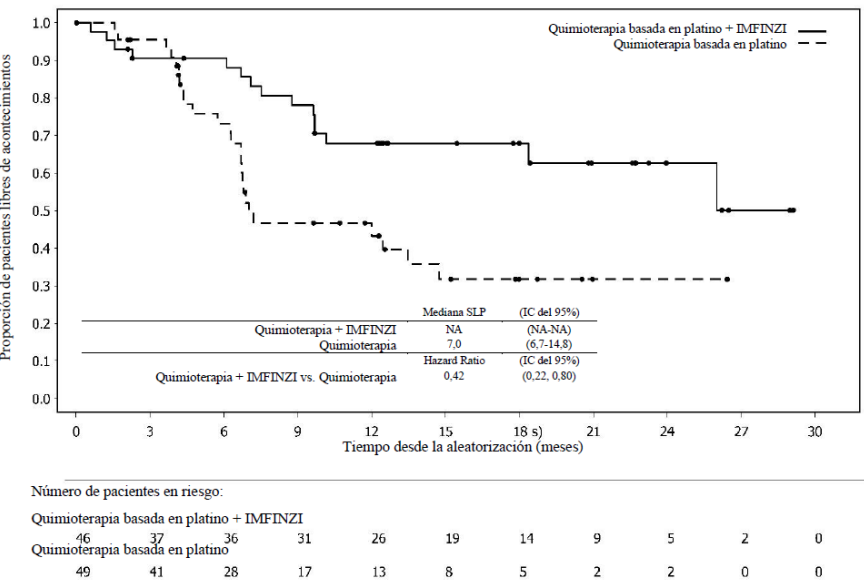
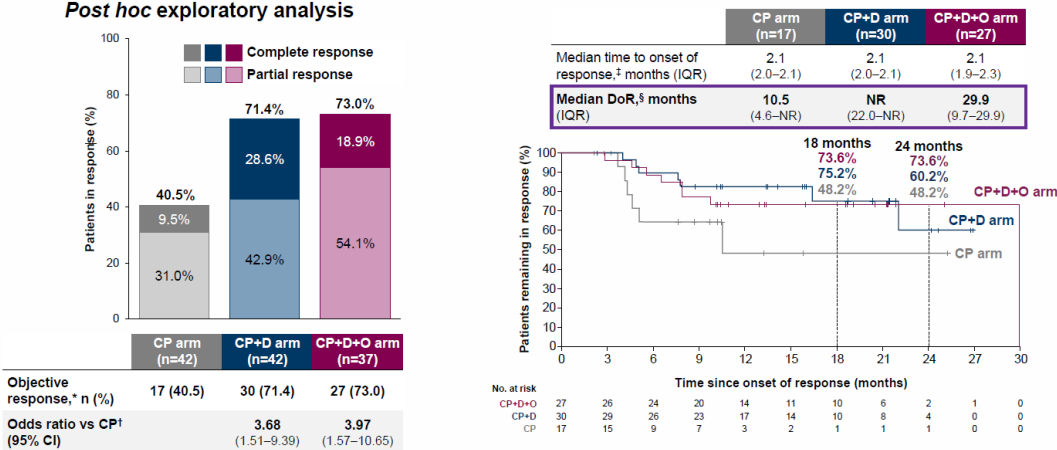


Figura 6. ORR y DoR en población dMMR. Chon H et al. SGO 2024

dMMR subpopulation: ORR and DoR

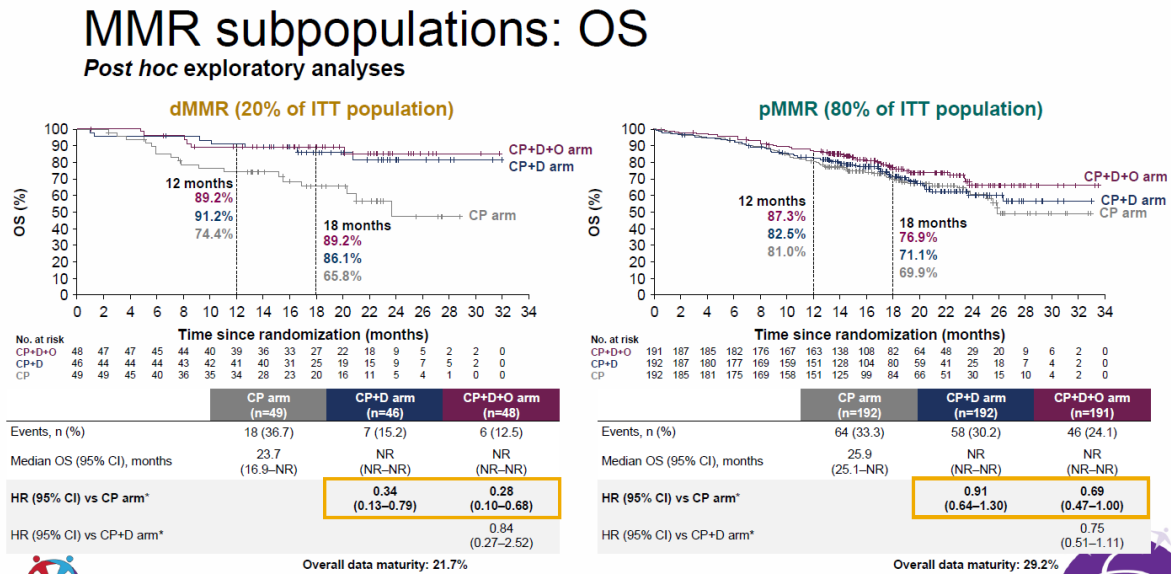
Post hoc exploratory analysis



DOO: April 12, 2023. ¹Best objective response was determined based on data obtained until starting of any subsequent cancer therapy and up to and including RECIST progression or the last RECIST assessment in the absence of progression. Calculated based on the number of patients with measurable disease at baseline. ²Odds of a response (complete or partial). Odds ratio >1 favors CP+D or CP+D+O arm; ³Time from randomization to onset of response; ⁴DoR is the time from the first confirmed complete/partial response until the date of progression or the date of censoring for PFS. Rates of patients remaining in response were estimated by the Kaplan-Meier method.

Con relación a la supervivencia global por estado MMR, se comunicaron datos en SGO 2024 con una madurez de 21, 7% para la población dMMR y del 29,2% para la población pMMR. En ambos subgrupos se observó una tendencia positiva a pesar de la inmadurez de los datos. En la población dMMR, la adición de durvalumab a carboplatino-paclitaxel mostró una tendencia a mejorar la supervivencia global. En la población pMMR, la adición de durvalumab + olaparib también mostró una tendencia favorable sobre la supervivencia global (Figura 7).

Figura 7. Supervivencia Global por estado MMR. (Baurain et al SGO 2024)



Evaluación de los resultados de calidad de vida

La calidad de vida se incluyó como objetivo secundario en el estudio DUO-E. Los cuestionarios de calidad de vida utilizados son los de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) (EORTC QLQ-C30) y fueron autoadministrados por las pacientes utilizando ePRO (resultados comunicados por la paciente de forma electrónica).

Los datos de calidad de vida están pendientes de análisis y comunicación.

6. SEGURIDAD

De las 718 pacientes aleatorizadas en el estudio DUO-E, 709 recibieron tratamiento y fueron incluidas en el análisis de seguridad (brazo carbo/paclitaxel: n=236; brazo carbo/paclitaxel /durvalumab: n=235; brazo carbo/ paclitaxel /durvalumab/olaparib: n= 238). Un total de 544 pacientes comenzaron la fase de mantenimiento (brazo carbo/ paclitaxel: n=169; brazo carbo/ paclitaxel /durvalumab: n=183; brazo carbo/ paclitaxel /durvalumab/olaparib: n=192).

La mediana de ciclos de tratamiento en los 3 brazos del estudio fue de 6 ciclos de carbo/taxol, con duración mediana de tratamiento de durvalumab/placebo de 9.0, 9.9, y 13.1 meses, y de olaparib/placebo de 5.7, 7.6, y 9.2 meses (en los brazos de carbo/taxol, carbo/taxol/durvalumab y carbo/taxol/durvalumab/olaparib, respectivamente).

Los eventos adversos más comúnmente reportados de cualquier grado incluyeron anemia, náuseas, fatiga o astenia, y alopecia durante todo el período del estudio, y náuseas, anemia, y fatiga o astenia durante la fase de mantenimiento solamente (**Tabla 3**).

Tabla 3. Eventos Adversos DUO-E. Westin et al JCO 2024

AE, No. (%)	Overall (chemotherapy phase + maintenance phase)			Maintenance Phase		
	Durvalumab + Olaparib Arm (n = 238)	Durvalumab Arm (n = 235)	Control Arm (n = 236)	Durvalumab + Olaparib Arm (n = 192)	Durvalumab Arm (n = 183)	Control Arm (n = 169)
Any-grade AE ^a	237 (99.6)	232 (98.7)	236 (100)	184 (95.8)	158 (86.3)	143 (84.6)
Anemia ^b	147 (61.8)	112 (47.7)	128 (54.2)	70 (36.5)	16 (8.7)	17 (10.1)
Nausea	130 (54.6)	95 (40.9)	105 (44.5)	79 (41.1)	22 (12.0)	25 (14.8)
Fatigue or asthenia	129 (54.2)	101 (43.0)	105 (44.5)	62 (32.3)	19 (10.4)	21 (12.4)
Alopecia	121 (50.8)	118 (50.2)	118 (50.0)	5 (2.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
Neutropenia ^c	99 (41.6)	84 (35.7)	98 (41.5)	34 (17.7)	13 (7.1)	7 (4.1)
Constipation	78 (32.8)	64 (27.2)	81 (34.3)	13 (6.8)	13 (7.1)	9 (5.3)
Thrombocytopenia ^d	71 (29.8)	66 (28.1)	52 (22.0)	27 (14.1)	6 (3.3)	9 (5.3)
Diarrhea	67 (28.2)	74 (31.5)	66 (28.0)	34 (17.7)	28 (15.3)	20 (11.8)
Vomiting	61 (25.6)	49 (20.9)	43 (18.2)	39 (20.3)	13 (7.1)	16 (9.5)
Neuropathy peripheral	60 (25.2)	61 (26.0)	66 (28.0)	12 (6.3)	5 (2.7)	5 (3.0)
Peripheral sensory neuropathy	60 (25.2)	60 (25.5)	66 (28.0)	3 (1.6)	6 (3.3)	2 (1.2)
Arthralgia	58 (24.4)	71 (30.2)	58 (24.6)	22 (11.5)	34 (18.6)	16 (9.5)
Decreased appetite	55 (23.1)	42 (17.9)	46 (19.5)	28 (14.6)	9 (4.9)	6 (3.6)
Leukopenia ^e	48 (20.2)	40 (17.0)	45 (19.1)	19 (9.9)	7 (3.8)	9 (5.3)
Urinary tract infection	48 (20.2)	33 (14.0)	50 (21.2)	25 (13.0)	14 (7.7)	23 (13.6)
Any grade ≥3 AE ^f	160 (67.2)	129 (54.9)	133 (56.4)	79 (41.1)	30 (16.4)	28 (16.6)
Neutropenia ^c	64 (26.9)	51 (21.7)	55 (23.3)	12 (6.3)	1 (0.5)	1 (0.6)
Anemia ^b	56 (23.5)	37 (15.7)	34 (14.4)	36 (18.8)	0	1 (0.6)
Leukopenia ^e	15 (6.3)	11 (4.7)	13 (5.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
Thrombocytopenia ^d	14 (5.9)	16 (6.8)	11 (4.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Fatigue or asthenia	12 (5.0)	8 (3.4)	7 (3.0)	4 (2.1)	1 (0.5)	0
AEs of special interest to olaparib	14 (5.9)	5 (2.1)	4 (1.7)	9 (4.7)	5 (2.7)	2 (1.2)
MDS/AML ^g	0	0	0	0	0	0
New primary malignancies ^h	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.2)
Pneumonitis ⁱ	12 (5.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	8 (4.2)	3 (1.6)	0
Immune-mediated AEs ^j	56 (23.5)	66 (28.1)	16 (6.8)	27 (14.1)	27 (14.8)	6 (3.6)
AEs leading to discontinuation of any study treatment	58 (24.4)	49 (20.9)	44 (18.6)	27 (14.1)	11 (6.0)	7 (4.1)
Durvalumab/placebo	22 (9.2)	26 (11.1)	19 (8.1)	16 (8.3)	9 (4.9)	4 (2.4)
Olaparib/placebo	21 (8.8)	11 (4.7)	5 (2.1)	21 (10.9)	10 (5.5)	5 (3.0)
Chemotherapy	31 (13.0)	31 (13.2)	32 (13.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)

(continued on following page)

AE, No. (%)	Overall (chemotherapy phase + maintenance phase)			Maintenance Phase		
	Durvalumab + Olaparib Arm (n = 238)	Durvalumab Arm (n = 235)	Control Arm (n = 236)	Durvalumab + Olaparib Arm (n = 192)	Durvalumab Arm (n = 183)	Control Arm (n = 169)
AEs leading to dose interruption/delay of any study treatment ^k	164 (68.9)	128 (54.5)	118 (50.0)	113 (58.9)	52 (28.4)	37 (21.9)
AEs leading to dose reduction of olaparib/placebo	65 (27.3)	14 (6.0)	5 (2.1)	63 (32.8)	13 (7.1)	4 (2.4)

La mayoría de los AEs que ocurrieron durante la fase de mantenimiento fueron de bajo grado. En los brazos de control, durvalumab y durvalumab+olaparib, la incidencia general de AEs emergentes del tratamiento de grado 3 o superior fue del 56.4%, 54.9% y 67.2%, respectivamente, y la incidencia en la fase de mantenimiento fue del 16.6%, 16.4% y 41.1%, respectivamente.

La incidencia general de neutropenia de grado 3 o superior fue del 23.3%, 21.7% y 26.0%, respectivamente, y la incidencia general de anemia de grado 3 o superior fue del 14.4%, 15.7% y 23.5%, respectivamente.

Los EAs graves ocurrieron en general en el 30.9%, 31.1% y 35.7% de las pacientes en los brazos de control, durvalumab y durvalumab + olaparib, respectivamente y los eventos fatales ocurrieron en el 3.4%, 1.7% y 2.1%, respectivamente.

No hubo casos de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA). Nuevas neoplasias malignas primarias ocurrieron en tres (1.3%), una (<1%) y dos (<1%) pacientes y neumonitis de cualquier grado en uno (<1%), cuatro (1.7%) y 12 (5.0%) pacientes en los brazos de control, durvalumab y durvalumab + olaparib, respectivamente; la mayoría de los eventos de neumonitis ocurrieron durante la fase de mantenimiento.

Se reportaron tres (1.6%) casos de aplasia pura de células rojas en el brazo de durvalumab + olaparib durante la fase de mantenimiento o en el período de seguimiento, todos de grado 3 según los criterios CTCAE, con uno que llevó a la interrupción del tratamiento del estudio; no se reportaron casos en los brazos de durvalumab o control.

Hubo tres casos de anemia hemolítica autoinmune (uno [<1%] en el brazo de durvalumab y dos [<1%] en el brazo de durvalumab + olaparib); todos fueron de grado 3.

A lo largo del período del estudio, los AEs inmunomediados (**Tabla 4**) ocurrieron en el 6.8%, 28.1% y 23.5% de los pacientes en los brazos de control, durvalumab y durvalumab + olaparib, respectivamente.

Tabla 4. Eventos adversos inmunomediados. Westin et al JCO 2024 Supplementary Appendix

Category, n (%)	Overall (Chemotherapy Phase + Maintenance Phase)			Maintenance Phase		
	Durvalumab + Olaparib Arm (N = 238)	Durvalumab Arm (N = 235)	Control Arm (N = 236)	Durvalumab + Olaparib Arm (N = 192)	Durvalumab Arm (N = 183)	Control Arm (N = 169)
Any immune-mediated AEs	56 (23.5)	66 (28.1)	16 (6.8)	27 (14.1)	27 (14.8)	6 (3.6)
Hypothyroid events	28 (11.8)	34 (14.5)	6 (2.5)	15 (7.8)	15 (8.2)	4 (2.4)
Dermatitis/rash	15 (6.3)	15 (6.4)	8 (3.4)	5 (2.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
Hepatic events	5 (2.1)	6 (2.6)	1 (0.4)	4 (2.1)	3 (1.6)	1 (0.6)
Pneumonitis	5 (2.1)	2 (0.9)	0	2 (1.0)	2 (1.1)	0
Hyperthyroid events	4 (1.7)	5 (2.1)	2 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.6)
Other rare/miscellaneous	4 (1.7)	5 (2.1)	1 (0.4)	3 (1.6)	0	1 (0.6)
Diarrhea/colitis	4 (1.7)	4 (1.7)	0	0	4 (2.2)	0
Thyroiditis	3 (1.3)	0	0	1 (0.5)	0	0
Myositis	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	0
Adrenal insufficiency	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0
Myasthenia gravis	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0
Type 1 diabetes mellitus	0	1 (0.4)	0	0	0	0

Los AEs generalmente se manejaron mediante modificación de dosis en lugar de interrupción. Los AEs que llevaron a la interrupción de cualquier tratamiento del estudio durante las fases de quimioterapia y mantenimiento ocurrieron en 44 (18.6%), 49 (20.9%) y 58 (24.4%) pacientes en general en los brazos de control, durvalumab y durvalumab + olaparib, respectivamente.

Los perfiles de seguridad de cada brazo fueron generalmente consistentes con los perfiles conocidos de los componentes individuales de cada régimen. En resumen, durvalumab +/- olaparib perfil de seguridad conocido y manejable, lo que permite que las pacientes obtengan un beneficio clínico al continuar con la terapia hasta la progresión.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Escala de magnitud de beneficio clínico ESMO (ESMO MCBS)

El estudio DUO-E presenta un objetivo primario de SLP dual para ITT ya que incluye dos brazos experimentales durvalumab +/- olaparib, por lo que se ha aplicado el formulario de evaluación correspondiente a cada uno. Se ha utilizado el formulario 2b de la ESMO MCBS teniendo en cuenta una mediana de SLP SoC >6 meses en ambos brazos experimentales de acuerdo con los resultados por ITT.

En el estudio DUO-E la HR de la SLP para el brazo de durvalumab + olaparib de mantenimiento en ITT fue 0.55 (0.43-0.69); $p < .0001$ y la ganancia en la mediana de SLP en el grupo de tratamiento con durvalumab + olaparib de mantenimiento vs brazo control con placebo fue de 5,5 meses (15,1 meses versus 9,6 meses). En este contexto, aplicando el formulario 2b, la magnitud preliminar del *beneficio clínico es grado 3*, basada en que la HR fue ≤ 0.65 y la ganancia en SLP ≥ 3 meses.

En el contexto no curativo, el informe debe ser ajustado teniendo en cuenta la toxicidad, el aumento de la supervivencia global (SG) (pendiente), la magnitud del efecto y la calidad de vida, o la presencia de una meseta a largo plazo en la curva de SLP y si hay una mejora >10 % en la SLP en 2 años según aplique. Esto se actualiza a una puntuación de 4 debido a un plateau a largo plazo (hay una mejora >10% en la SLP a los 2 años) representado un beneficio sustancial de la combinación.

Para el brazo de durvalumab de mantenimiento, la HR para SLP en ITT 0.71 (0.57-0.89); $p = .003$ y la ganancia en mediana de SLP vs el brazo control fue de 0,6 meses vs brazo control con placebo (10,2 meses versus 9,6 meses). Para durvalumab en ITT, la magnitud preliminar de beneficio clínico es grado 2, basada en que la HR fue ≤ 0.65 y la ganancia en SLP <3 meses. Esto se actualiza a una puntuación de 3 debido a un plateau a largo plazo (hay una mejora >10% en la SLP a los 2 años).

Los datos de supervivencia global son inmaduros, aún pendientes del análisis final. En lo que respecta a calidad de vida, los datos están pendientes de análisis.

En consecuencia, la magnitud de beneficio clínico se ha clasificado como ESMO MCBS-4 (beneficio sustancial) para la combinación de quimioterapia, durvalumab y olaparib en pacientes con cáncer de endometrio pMMR, y ESMO MCBS-3 para la combinación de quimioterapia y durvalumab para pacientes con cáncer de endometrio dMMR.

El formulario de evaluación de ESMO MCBS empleado para el estudio DUO-E ha sido el 2b (para terapias no curativas cuando el objetivo principal del estudio es supervivencia libre de progresión). El beneficio de DUO-E no será evaluado por el formulario 2a hasta que su endpoint secundario clave (supervivencia global) no resulte significativo, ya que este formulario sí se encuentra ajustado por multiplicidad.

Aprobación EMA

La aprobación de la EMA se formalizó el 27 de junio de 2024, ampliando las indicaciones terapéuticas de durvalumab para incluir el cáncer de endometrio avanzado o recurrente en primera línea en mujeres adultas que son candidatas a terapia sistémica. El régimen de tratamiento aprobado es el siguiente:

- **Para pacientes con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR):** Durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de mantenimiento con durvalumab en monoterapia.
- **Para pacientes con competencia en la reparación de errores de emparejamiento (pMMR):** Durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de mantenimiento con durvalumab en combinación con olaparib.

Aprobación FDA

La FDA aprobó el 14 de junio de 2024 el uso de durvalumab (Imfinzi) en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de durvalumab en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente que presenta deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR).

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En base a los resultados del estudio en el contexto del tratamiento de primera línea del cáncer de endometrio avanzado o recurrente, durvalumab + olaparib representa una nueva oportunidad terapéutica para las pacientes pMMR y durvalumab representa una nueva alternativa terapéutica para las pacientes dMMR.

El ensayo clínico de fase III DUO-E demostró que, durvalumab en combinación con carboplatino y paclitaxel en primera línea seguido de durvalumab de mantenimiento, con o sin olaparib, redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en comparación con la quimioterapia sola (con una reducción del riesgo del 45% en el brazo de durvalumab + olaparib y del 29% en el brazo de durvalumab en comparación con el control) para pacientes con cáncer de endometrio recién diagnosticado avanzado o recurrente.

Estos datos confirman el beneficio clínico de integrar la inmunoterapia en la quimioterapia de primera línea para las pacientes dMMR y, es el primero en indicar que la adición de un inhibidor de PARP en combinación con la inmunoterapia en la fase de mantenimiento ofrece un beneficio adicional para las pacientes pMMR.

En análisis de subgrupos preespecificados y exploratorios de la SLP, todas las estimaciones de la HR favorecieron a los brazos de durvalumab y durvalumab + olaparib versus control.

El primer análisis intermedio de la supervivencia global favoreció a los brazos de durvalumab y durvalumab + olaparib en comparación con el control, con mejoras generalmente consistentes en la SLP y la supervivencia global observadas en la población por intención de tratar.

El perfil de seguridad de los brazos experimentales fue generalmente consistente con los perfiles conocidos de durvalumab y olaparib respectivamente.

Estudios de combinación de quimioterapia e inmunoterapia en primera línea de cáncer de endometrio avanzado o recurrente

Los estudios DUO-E (durvalumab +/- olaparib; N=718), NRG-GY018 (pembrolizumab; N=816) y RUBY-1 (dostarlimab; N=494) exploraron el beneficio de añadir inmunoterapia en

combinación con carboplatino y paclitaxel en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente candidatas a terapia sistémica. En los tres ensayos, las pacientes continuaron con la inmunoterapia como terapia de mantenimiento (+/- olaparib en el DUO-E): hasta por 2 años en NRG-GY018, hasta 3 años en RUBY y hasta progresión en DUO-E. El estudio RUBY-1 fue el único en el que se permitían pacientes con recaída desde 6 meses de la finalización de tratamiento adyuvante, siendo esta ventana de 12 meses para los estudios NRG-GY018 y DUO-E.

Cáncer de endometrio pMMR

En pacientes con cáncer de endometrio avanzado recurrente con estatus pMMR carboplatino-paclitaxel + durvalumab seguido de mantenimiento con durvalumab + olaparib representa una nueva opción de tratamiento más allá del carboplatino-paclitaxel para estas pacientes, habiendo demostrado un beneficio clínicamente sustancial (ESMO MCBS-4).

Pembrolizumab y dostarlimab cuentan con aprobación por FDA para pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente en tratamiento de combinación con quimioterapia, independiente del estado MMR, basado en los resultados de los estudios NRG-GY018 y RUBY-1.

El estudio NRG-GY018 (pembrolizumab más quimioterapia) tenía como objetivo primario la SLP en población dMMR y pMMR de manera separada e independiente. La mediana de SLP fue de 13.1 meses en el brazo experimental frente a 8.7 (quimioterapia más placebo), diferencia estadísticamente significativa (HR=0.54, IC95% 0.41-0.71). La supervivencia global es inmadura todavía. El estudio RUBY-1 tenía la SLP para ITT como uno de los objetivos principales (junto con la SLP para dMMR y la SG para ITT). Para pacientes pMMR la SLP a 24 meses fue del 28.4% (quimioterapia mas dostarlimab) frente al 18.8% (quimioterapia más placebo), con una HR=0.76 (IC95% 0.59-0.98). Para supervivencia global el estudio RUBY-1 en pacientes pMMR mostró una diferencia de 34 frente a 27 meses, con una HR=0.79 (IC95% 0.60-1.04).

El estudio RUBY-2 explora también la adición de un iPARP (en este caso niraparib) en combinación con dostarlimab en pacientes con cáncer de endometrio avanzado, con objetivo principal SLP en ITT y también en pMRR/MSS. Los primeros resultados presentados en SGO2024 mostraron un resultado positivo en SLP para la combinación de dostarlimab y niraparib para ITT (mediana 14.5 meses vs 8.3 meses para el brazo de quimioterapia mas placebo, HR=0.60, IC95% 0.43-0.82) y para pMMR (mediana 14.3 meses vs 8.3 meses brazo control, HR=0.63, IC95% 0.44-0.91). Resultados inmaduros para supervivencia global.

Cáncer de endometrio dMMR

En pacientes dMMR la adición de durvalumab a la quimioterapia estándar seguida de durvalumab como mantenimiento (ESMO MCBS-3) representa una alternativa terapéutica adicional a la ya existente.

En nuestro país, desde el 1 de junio de 2024, dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel está financiado para el tratamiento de pacientes adultas con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con dMMR/MSI-H y que son candidatas a terapia sistémica. Dostarlimab en esta indicación cuenta con una puntuación ESMO-MCBS de 4 (beneficio sustancial).

Pembrolizumab ya tiene indicación en Europa en cáncer de endometrio avanzado o recurrente dMMR y MMRp desde 24 octubre de 2024. En el caso de dostarlimab, está actualmente aprobado para todas las pacientes con cáncer de endometrio avanzado o en recaída (incluyendo tanto la población dMMR como pMMR).

Propuesta de indicación

Se propone la incorporación de Imfinzi (durvalumab) para la indicación en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de Imfinzi (durvalumab) y Lynparza (olaparib) durante la fase de mantenimiento, para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado pMMR/MSS de nuevo diagnóstico o en recaída candidatas a terapia sistémica.

Se propone la incorporación de Imfinzi (durvalumab) para la indicación en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de Imfinzi (durvalumab) durante la fase de mantenimiento, para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado dMMR/MSI-H de nuevo diagnóstico o en recaída candidatas a terapia sistémica.

9. BIBLIOGRAFÍA

Shannon N. Westin et al., Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. JCO 42, 283-299(2024). DOI:10.1200/JCO.23.02132

Shannon N. Westin et al. Durvalumab (durva) plus carboplatin/paclitaxel (CP) followed by maintenance (mtx) durva ± olaparib (ola) as a first line (1L) treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC): Results from the phase III DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 trial Annals of Oncology (2023) 34 (suppl_2): S1254-S1335. 10.1016/S0923-7534(23)04149-2

Sook Chon et al Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for endometrial cancer (DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10): Objective response rate and duration of response by mismatch repair status. LBA. SGO March 2024

Baurian et al Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as a first-line treatment for endometrial cancer: Overall survival and additional secondary efficacy endpoints by mismatch repair status in the DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 Trial. LBA.SGO March 2024

Van Nieuwenhuysen E. et al Durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib as first-line treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC) in DUO-E: Results by BRCA1/BRCA2 mutation (BRCAm) status. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 5595) DOI 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5595

Pepin J. et al Safety and tolerability of durvalumab + carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab ± olaparib in patients with newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC) in the DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 trial. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 5599) DOI 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5599

Van Nieuwenhuysen E. et al First line (1L) durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib for endometrial cancer (EC) (DUO-E): Objective response rate (ORR), duration of response (DoR) and time to treatment discontinuation or death (TDT) by mismatch repair (MMR) status Annals of Oncology (2024) 9 (suppl_5): 1-8. 10.1016/esmoop/esmoop103499

ESMO-MCBS-<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-451-1>. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022; 24: 625–634.

Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860–77.

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33397713.

SEOM.org. Las cifras del cáncer en España 2024. [Internet] Disponible en: [Informe_Cifras_Cancer_2024.pdf](#) [Último acceso: Agosto2024].

Stewart et al. Development of PARP and Immune-Checkpoint Inhibitor Combinations *Cancer Res* (2018) 78 (24): 6717–6725. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2652>

The Cancer Genome Atlas Research Network. Corrigendum: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2013 Feb 6;494(7438):506. doi: 10.1038/nature11903.

Amy Jamieson et al. Harmonized molecular classification; assessment of a single-test ProMisE NGS tool. *Gynecol Oncol*. 2023 Aug;175:45-52. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.05.073

Philippe Morice et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0.

A Oaknin et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.

Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.

Amanda S Bruegl et al. Clinical Challenges Associated with Universal Screening for Lynch Syndrome-Associated Endometrial Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017 Feb;10(2):108-115. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0219.

Marabelle A, Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1353-1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.

Stelloo E. et al., Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2017 Jan 1;28(1):96-102. doi: 10.1093/annonc/mdw542.

McConechy MK. et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015 May;137(2):306-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.541.

Tomoko Haruma et al. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, POLE mutation, and microsatellite instability. *PLoS One*. 2018 Apr 16;13(4):e0195655. doi: 10.1371/journal.pone.0195655.

Sonia Gatus et al. Comparison of the Idylla™ MSI assay with the Promega™ MSI Analysis System and immunohistochemistry on formalin-fixed paraffin-embedded tissue of endometrial carcinoma: results from an international, multicenter study. *Virchows Arch*. 2022 May;480(5):1031-1039. doi: 10.1007/s00428-022-03291-x.

Fei Dong et al. Targeted next-generation sequencing in the detection of mismatch repair deficiency in endometrial cancers. *Mod Pathol.* 2019 Feb;32(2):252-257. doi: 10.1038/s41379-018-0125-4.

Amy Jamieson et al. Harmonized molecular classification; assessment of a single-test ProMisE NGS tool. *Gynecol Oncol.* 2023 Aug;175:45-52. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.05.073.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Declaro haber recibido:

-Honorarios como ponente: Novartis, AstraZeneca, MSD, Lilly, GSK, Clovis, Seagen, Pfizer, Roche, Eisai.

-Honorarios por asesoría: Novartis, Lilly, GSK, Seagen, Roche, AstraZeneca.