

Pautado Gine-oncología 2026

18 de setiembre 2026

Dras Castillo, Reyes, Insagaray, Muñoz, Tarde.



Nota de confidencialidad

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio. Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.



Presentación sujeta a normas de confidencialidad.

Índice

18 de setiembre:

Cáncer de ovario platino resistente

- Keynote B-96

Cáncer de ovario líneas posteriores

- ARIEL 4

Cáncer de endometrio : tratamiento adyuvante

- PORTEC-4a

13 de noviembre

Recaída platino sensible - Mantenimiento

- ARIEL 3 (Actualización)

Recaída platino resistente

- ROSELLA (Actualización)

Endometrio metastásico

- RUBY (Actualización)



Pembrolizumab plus weekly paclitaxel in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study

Nicoletta Colombo, Emese Zsiros*, Gabriella Parma, Eliana Rulli, Alexandra Sebastianelli, Mariusz Bidzinski, Carlos Gallardo, Emad Matanes, Kosei Hasegawa, Fatih Kose, Manuel Magallanes-Maciel, Rebecca A Herbertson, Sumitra Ananda, Judith R Kroep, Andreia Cristina de Melo, Philip R Debruyne, Jae-Weon Kim, Jalid Sehouli, Marc-Edy Pierre, Sakari Hietanen, Claudio Zamagni, Xin Lu, Bradley J Monk, Robert L Coleman, Xuan Peng, Karin Yamada, Agata M Bogusz, Thibault De La Motte Rouge, Xiaohua Wu, on behalf of the ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 investigators†*

Estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.

DISEÑO DEL ESTUDIO

ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 Study Design (NCT05116189)

Key Eligibility Criteria

- Histologically confirmed epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma
- 1 or 2 prior lines of therapy; at least 1 platinum-based chemotherapy
 - Prior anti-PD-1 or anti-PD-L1, PARPi and bevacizumab permitted
- Radiographic progression within 6 months after the last dose of platinum-based chemotherapy
- ECOG PS 0 or 1

Stratification Factors

- Planned bevacizumab use (yes vs no)
- Region (US vs EU vs ROW)
- PD-L1 CPS (<1 vs 1 to <10 vs ≥10)^b

R 1:1
N = 643

Pembrolizumab 400 mg
(Q6W, 18 cycles) +
Paclitaxel^a 80 mg/m² Days 1, 8, 15
of each Q3W cycle
(± bevacizumab 10 mg/kg Q2W)

Placebo
(Q6W, 18 cycles) +
Paclitaxel^a 80 mg/m² Days 1, 8, 15
of each Q3W cycle
(± bevacizumab 10 mg/kg Q2W)

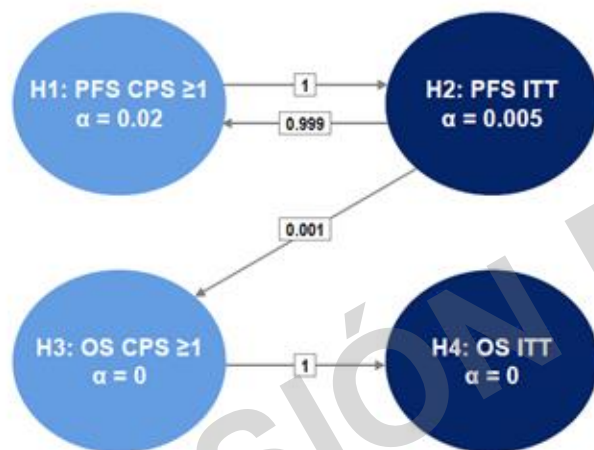
Primary Endpoint: PFS per RECIST v1.1 by investigator

Key Secondary: OS

^aDocetaxel (75 mg/m² Q3W) may be considered in participants with severe hypersensitivity reaction to paclitaxel or an adverse event requiring discontinuation of paclitaxel after consultation with the Sponsor. ^bThe combined positive score (CPS) was assessed at a central laboratory using PD-L1 IHC 22C3 pharmDx and defined as the number of PD-L1 CPS ≥1 cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages) divided by the total number of tumor cells × 100.

Análisis estadístico

Statistical Considerations and Milestones



Population:

- Participants with CPS ≥ 1
- ITT population

Milestone	Date
First participant randomized	03 Jan 2022
Last participant randomized	03 Jul 2023
First interim analysis (IA1)	03 Apr 2024
Second interim analysis (IA2)	05 Mar 2025

- Initial α assigned to test PFS superiority in participants with CPS ≥ 1 and ITT population
- Prespecified analysis plan allows α from successful hypotheses to be passed to other hypotheses
- Study considered positive if PFS superiority demonstrated in CPS ≥ 1 and/or ITT populations

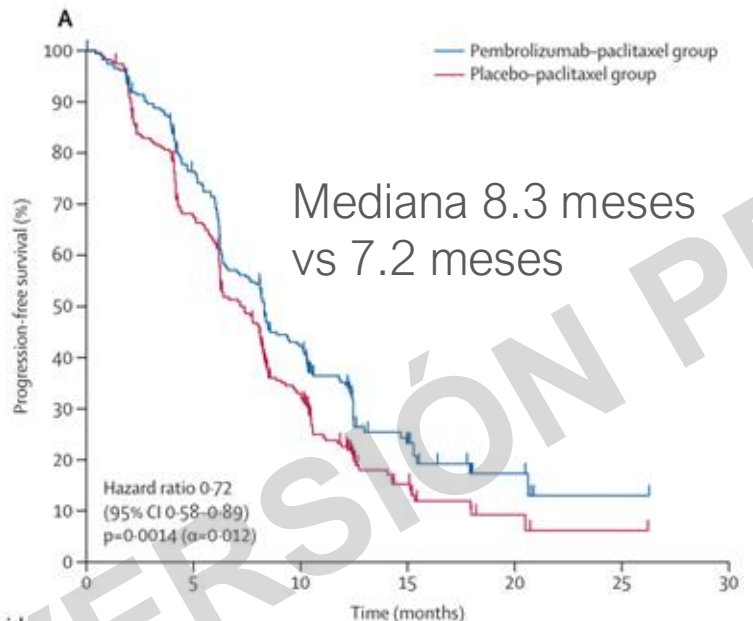
Características de la población

	Pembrolizumab plus paclitaxel (n=322)	Placebo plus paclitaxel (n=321)
Age, years		
Median (IQR)	62 (53-69)	61 (53-68)
≥65	122 (38%)	114 (36%)
Race		
Asian	72 (22%)	58 (18%)
Black or African American	8 (2%)	6 (2%)
Multiple	12 (4%)	17 (5%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1%)	1 (<1%)
White	207 (64%)	217 (68%)
Missing	22 (7%)	22 (7%)
ECOG performance status score*		
0	179 (56%)	175 (55%)
1	142 (44%)	144 (45%)
Missing	1 (<1%)	2 (1%)
Bevacizumab use		
Planned	235 (73%)	236 (74%)
Actual	235 (73%)	236 (74%)
PD-L1 combined positive score		
<1	88 (27%)	89 (28%)
1 to <10	133 (41%)	132 (41%)
≥10	101 (31%)	100 (31%)
FIGO 2014 stage at diagnosis		
IA to IIB	24 (7%)	26 (8%)
IIIA to IIIC	183 (57%)	189 (59%)
IVA to IVB	115 (36%)	106 (33%)

Histology		
High-grade serous	278 (86%)	275 (86%)
Clear cell	24 (7%)	26 (8%)
Endometrioid	9 (3%)	4 (1%)
Low-grade serous	6 (2%)	10 (3%)
Carcinosarcoma	3 (1%)	5 (2%)
Other	2 (1%)	1 (<1%)
Prior lines of therapy		
One line	121 (38%)	113 (35%)
Two lines	200 (62%)	207 (64%)
Three lines	1 (<1%)	1 (<1%)
Prior exposure		
Anti-PD-1 or PD-L1	7 (2%)	7 (2%)
Bevacizumab	149 (46%)	146 (45%)
PARP inhibitor	112 (35%)	123 (38%)
Platinum-free interval, months		
<3	137 (43%)	161 (50%)
3 to 6	183 (57%)	155 (48%)
>6	2 (1%)	5 (2%)

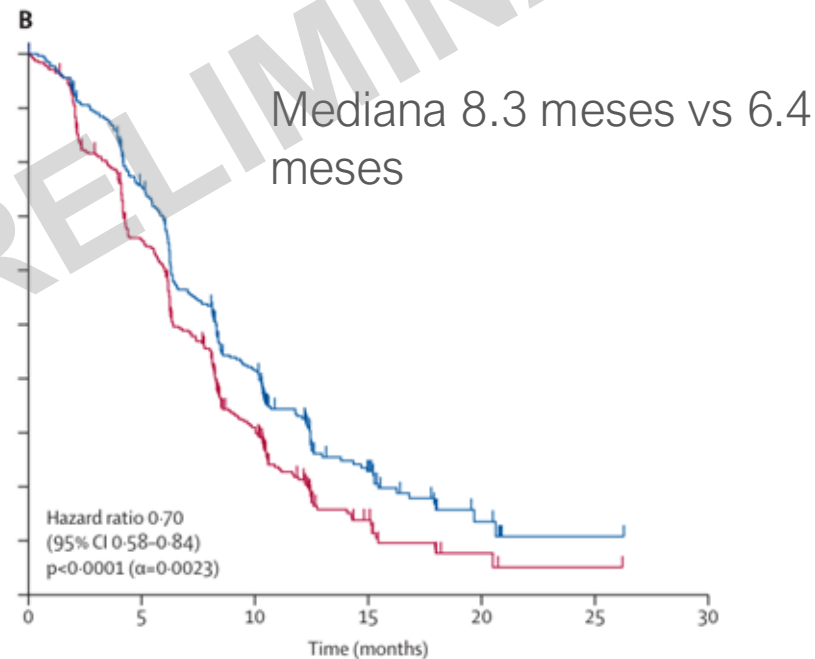
Resultados: Sobrevida libre de progresión

PDL1 CPS ≥ 1



Number at risk (censored)	0	5	10	15	20	25	30
Pembrolizumab-paclitaxel group	234 (0)	170 (10)	87 (18)	21 (56)	5 (68)	1 (71)	0 (72)
Placebo-paclitaxel group	232 (0)	150 (9)	64 (21)	16 (42)	3 (50)	1 (51)	0 (52)

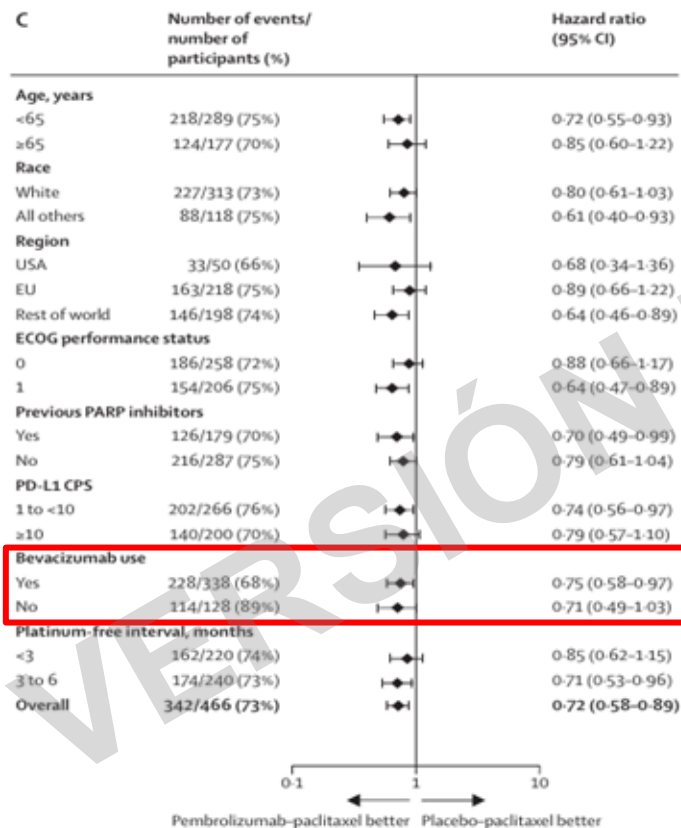
Población global



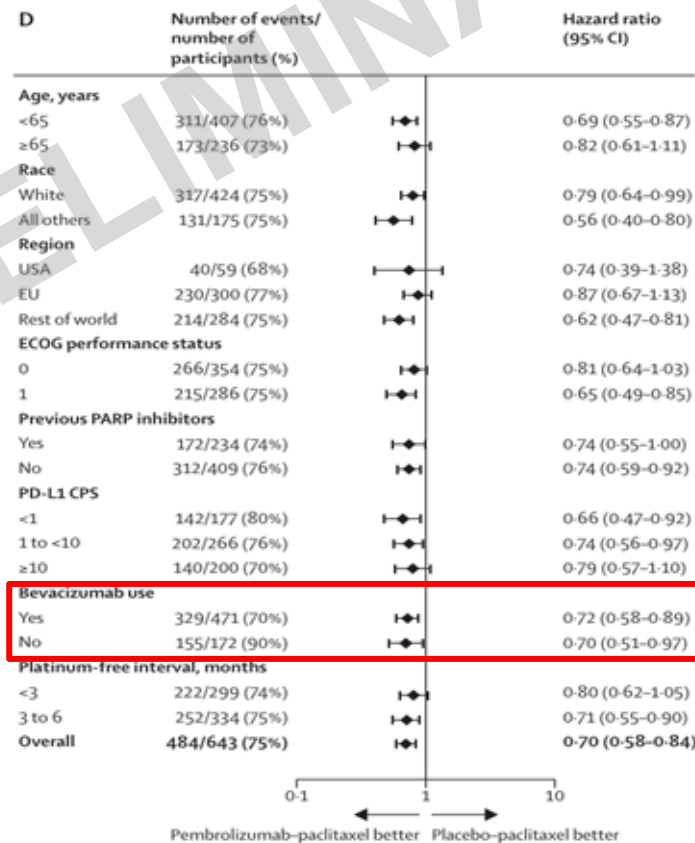
0	5	10	15	20	25	30
322 (0)	233 (11)	119 (23)	34 (67)	6 (86)	1 (90)	0 (91)
321 (0)	200 (14)	84 (28)	19 (57)	3 (66)	1 (67)	0 (68)

Resultados: Sobrevida libre de progresión

PD-L1 CPS ≥ 1

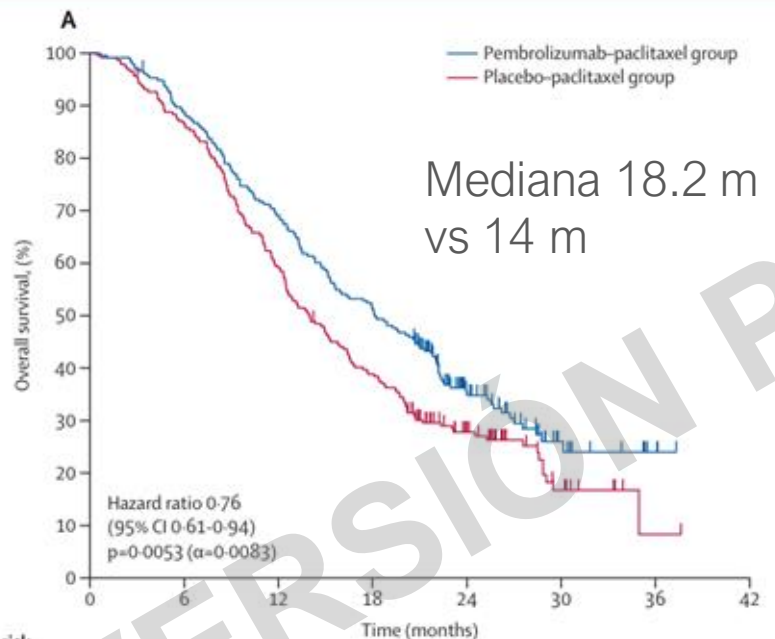


Población global



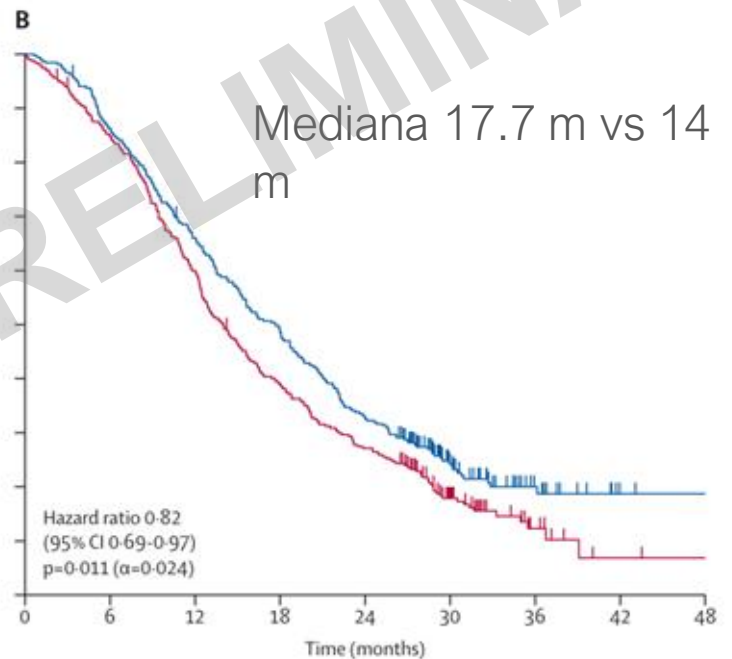
Resultados: Sobrevida global

PDL1 CPS ≥ 1



Number at risk (censored)	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab-paclitaxel group	234 (0)	207 (1)	161 (1)	120 (1)	49 (39)	13 (65)	3 (74)	0 (77)
Placebo-paclitaxel group	232 (0)	200 (1)	137 (1)	89 (2)	41 (26)	10 (48)	1 (56)	0 (57)

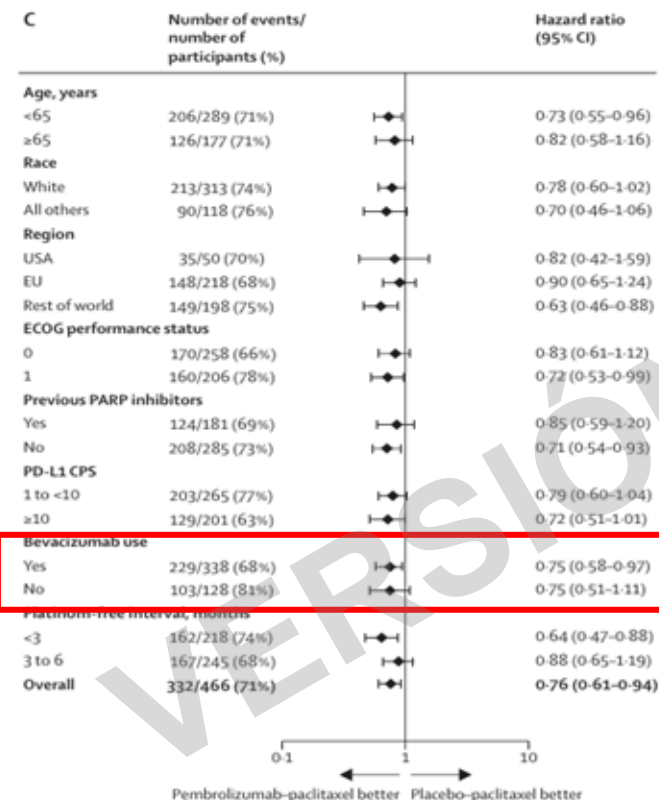
Población global



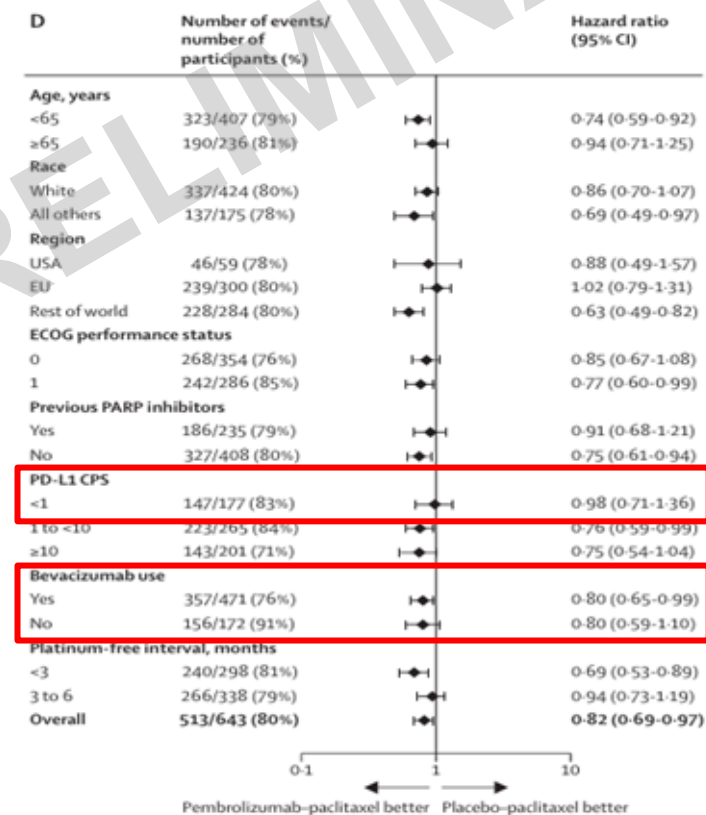
322 (0)	277 (1)	211 (2)	157 (2)	105 (2)	46 (37)	15 (61)	1 (74)	0 (75)
321 (0)	271 (2)	191 (2)	124 (3)	86 (3)	36 (28)	8 (49)	1 (54)	0 (55)

Resultados: Sobrevida global

PDL1 CPS ≥ 1



Población global



Resultados: Tasa y duración de respuesta

Response	PD-L1 CPS ≥ 1 population		Overall population	
	Pembrolizumab– paclitaxel (N=202)	Placebo– paclitaxel (N=204)	Pembrolizumab– paclitaxel (N=276)	Placebo– paclitaxel (N=282)
Objective response, % (95% CI)*	53.0 (45.8-60.0)	46.6 (39.6-53.7)	50.4 (44.3-56.4)	41.1 (35.3-47.1)
Complete response, n (%)	20 (9.9)	15 (7.4)	24 (8.7)	16 (5.7)
Partial response, n (%)	87 (43.1)	80 (39.2)	115 (41.7)	100 (35.5)
Stable disease, n (%)	76 (37.6)	72 (35.3)	108 (39.1)	110 (39.0)
Progressive disease, n (%)	17 (8.4)	29 (14.2)	23 (8.3)	42 (14.9)
No assessment, n (%)	2 (1.0)	8 (3.9)	6 (2.2)	14 (5.0)
Median duration of response, mo (95% CI)†	10.4 (8.3-13.0)	8.1 (6.5-9.4)	10.4 (8.3-12.9)	7.9 (6.5-8.6)

Seguridad

	Pembrolizumab plus pachitaxel (n=320)		Placebo plus pachitaxel (n=318)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Any adverse event*	319 (100%)	265 (83%)	316 (99%)	225 (71%)
Any treatment-related adverse event†	313 (98%)	217 (68%)	303 (95%)	176 (55%)
Serious adverse event‡	180 (56%)	...	123 (39%)	...
Serious treatment-related adverse event†	107 (33%)	...	63 (20%)	...
Adverse event leading to discontinuation	136 (43%)	...	109 (34%)	...
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	120 (38%)	...	90 (28%)	...
Adverse event leading to death	16 (5%)	...	14 (4%)	...
Treatment-related adverse event leading to death	4 (1%)	...	5 (2%)	...
Treatment-related adverse events occurring in ≥20% of participants in a trial group				
Anaemia	159 (50%)	38 (12%)	134 (42%)	25 (8%)
Peripheral neuropathy	124 (39%)	17 (5%)	99 (31%)	19 (6%)
Alopecia	121 (38%)	0	108 (34%)	0
Fatigue	113 (35%)	17 (5%)	105 (33%)	19 (6%)
Nausea	100 (31%)	4 (1%)	87 (27%)	4 (1%)
Epistaxis	94 (29%)	1 (<1%)	69 (22%)	0
Diarrhoea	93 (29%)	10 (3%)	79 (25%)	3 (1%)
Neutrophil count decreased	92 (29%)	59 (18%)	71 (22%)	43 (14%)
White blood cell count decreased	75 (23%)	38 (12%)	57 (18%)	28 (9%)
Neutropenia	73 (23%)	45 (14%)	78 (25%)	44 (14%)
Immune-mediated adverse event§	126 (39%)	38 (12%)	60 (19%)	11 (3%)
Hypothyroidism	58 (18%)	0	19 (1%)	0
Infusion reaction	19 (6%)	6 (2%)	15 (5%)	2 (1%)
Hyperthyroidism	16 (5%)	0	2 (1%)	0
Adrenal insufficiency	15 (5%)	7 (2%)	0	0
Pneumonitis	15 (5%)	2 (1%)	6 (2%)	3 (1%)

Conclusión de los autores

Pembrolizumab más paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platinos que habían recibido uno a dos tratamientos sistémicos previos, respaldando este esquema como una nueva opción terapéutica para esta población.

Propuesta de redacción:



PROPUESTA DE REDACCIÓN:

El estudio ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 es un estudio fase III, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó el agregado de pembrolizumab al paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, en pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platinos. Se incluyeron 643 pacientes con carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, que habían recibido una o dos líneas previas de tratamiento sistémico, incluyendo al menos una línea basada en platinos, y que presentaban progresión dentro de los 6 meses de la última dosis de platino. Se excluyeron las pacientes con enfermedad refractaria a platinos (Menor a un mes). El 86% de las pacientes presentaba carcinoma seroso de alto grado y el 72% tenía expresión de PDL1 con CPS ≥ 1 .

Las pacientes fueron randomizadas a recibir pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas por un máximo de 18 ciclos, asociado a paclitaxel 80 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 21 días hasta progresión o intolerancia; o placebo asociado al mismo esquema de paclitaxel. El uso de bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o intolerancia fue permitido a criterio del investigador ;73% de la población recibió bevacizumab.

El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP). La sobrevida global (SVG) fue un objetivo secundario.

En el primer análisis interino se observó un beneficio estadísticamente significativo en SLP tanto en las pacientes con PDL1 CPS ≥ 1 como en la población global. En las pacientes con CPS ≥ 1 , la SLP fue de 8,3 vs. 7,2 meses, con HR 0,72 (IC 95% 0,58-0,89; p=0,0014), mientras que en la población global fue de 8,3 vs. 6,4 meses, con HR 0,70 (IC 95% 0,58-0,84; p<0,0001).

En cuanto a la SVG, en el segundo análisis interino se observó un beneficio significativo en las pacientes con PDL1 CPS ≥ 1 , con una mediana de 18,2 vs. 14,0 meses y HR 0,76 (IC 95% 0,61-0,94; p=0,0053). En el análisis final, realizado en la población global, la SVG fue de 17,7 vs. 14,0 meses, con HR 0,82 (IC 95% 0,69-0,97; p=0,011), pero hay que considerar que en el subgrupo PDL1 CPS < 1, no se observó beneficio en SVG. El beneficio en SLP y SVG se mantuvo en los principales subgrupos clínicos, incluyendo pacientes añosas, previamente tratadas con inhibidores de PARP y aquellas con intervalos libres de platino < 3 meses.

El bevacizumab fue utilizado a criterio del investigador, por lo que el estudio no fue diseñado ni tuvo poder estadístico suficiente para establecer cuál es la contribución independiente del bevacizumab al beneficio observado. Si bien los resultados fueron consistentes en las pacientes tratadas o no con bevacizumab, estos datos no permiten concluir que la triple combinación sea superior a pembrolizumab más paclitaxel sin bevacizumab.

La tasa de respuesta objetiva fue de 53% vs. 47% en las pacientes con CPS ≥ 1 y de 50% vs. 41% en la población global.

En cuanto al perfil de toxicidad, se presentaron eventos adversos grado ≥ 3 relacionados al tratamiento en 68% de las pacientes que recibieron pembrolizumab frente a 55% en el grupo control. Los eventos más frecuentes de cualquier grado fueron anemia, neuropatía periférica, alopecia, fatiga y náuseas.

En conclusión, el estudio KEYNOTE-B96 demuestra un beneficio en SVG con un esquema basado en inmunoterapia en cáncer de ovario resistente a platinos. Ante estos resultados, consideramos que la asociación de pembrolizumab con paclitaxel semanal, con o sin bevacizumab, constituye una nueva opción terapéutica para pacientes con enfermedad resistente a platinos que hayan recibido una o dos líneas previas de tratamiento sistémico, y con expresión de PDL1 CPS ≥ 1 .

En ausencia de estudios comparativos directos, estos resultados no permiten establecer la superioridad de este esquema frente a otras alternativas terapéuticas disponibles con demostrado beneficio en SG (mirevetuximab soravatnsine o relacorilant con nab-paclitaxel) para la enfermedad resistente a platinos. La selección del tratamiento deberá individualizarse de acuerdo con la expresión de PDL1, del receptor de folato alfa, tratamientos previos, exposición previa a bevacizumab, a inhibidores de PARP y perfil de toxicidad

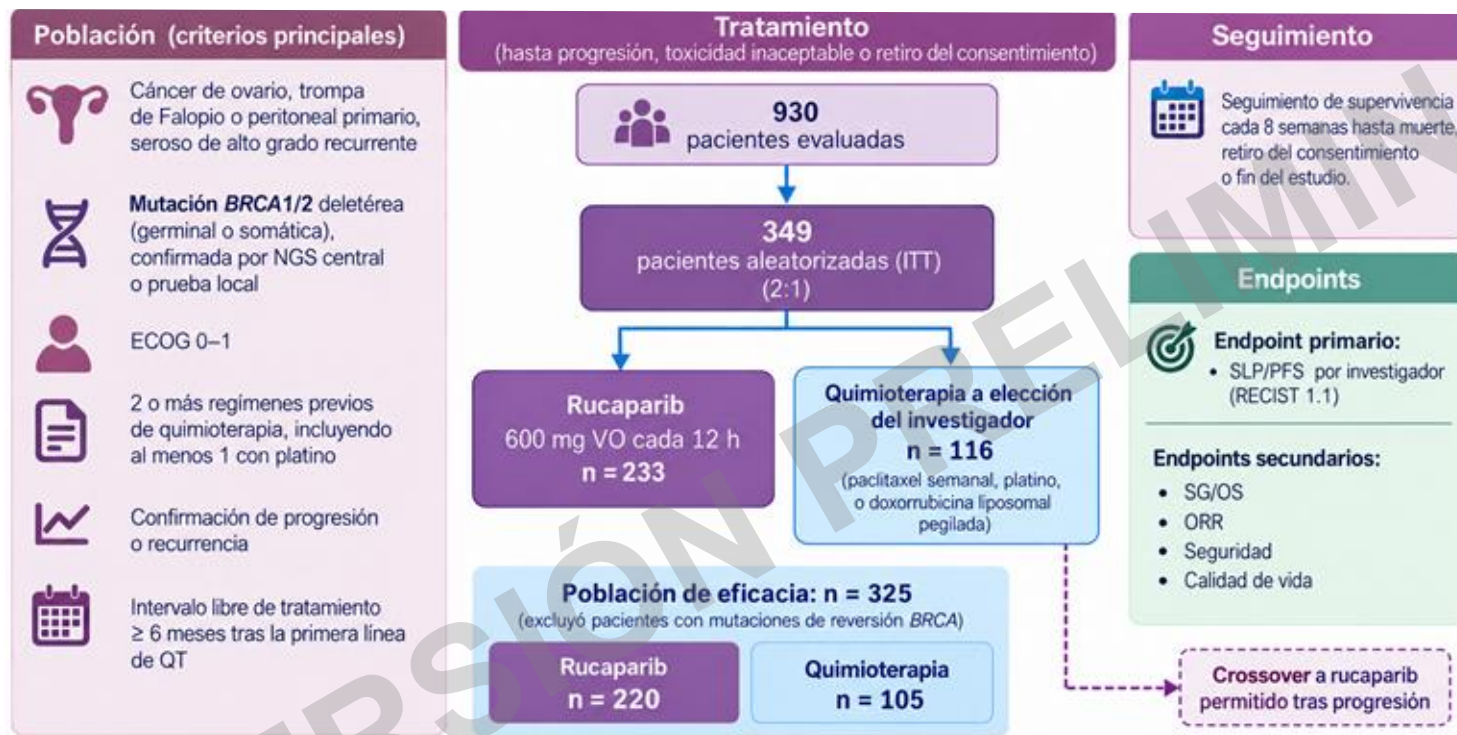


Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious *BRCA1* or *BRCA2* mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial



Rebecca Kristeleit, Alla Lisyanskaya, Alexander Fedenko, Mikhail Dvorkin, Andreia Cristina de Melo, Yaroslav Shparyk, Irina Rakhmatullina, Igor Bondarenko, Nicoletta Colombo, Valentyn Svintsitskiy, Luciano Biela, Marina Nechaeva, Domenica Lorusso, Giovanni Scambia, David Cibula, Róbert Póka, Ana Oaknin, Tamar Safra, Beata Mackowiak-Matejczyk, Ling Ma, Daleen Thomas, Kevin K Lin, Karen McLachlan, Sandra Goble, Amit M Oza

ARIEL4 – Diseño del estudio



Criterios de exclusión:

- Tto previo con IPARP
- Tto previo con paclitaxel monoterapia
- Enfermedad refractaria a platinos

QT según estatus de platino:

Resistentes y parcialmente sensibles: Paclitaxel semanal 60–80 mg/m² (D1, 8, 15 c28d).

- Totalmente sensibles: Monoterapia o doblete con platino (carboplatino/cisplatino).

BRCA

Antes de iniciar el tratamiento, se tomó una muestra de sangre para analizar ctDNA mediante el panel NGS Guardant 360, con el fin de detectar mutaciones de reversión de BRCA de forma prospectiva.

Se busco, dado que biológicamente ya se sabía que podía ser un mecanismo de resistencia a los inhibidores de PARP.

El tumor inicialmente tiene una mutación patogénica de BRCA que genera pérdida de función y deficiencia de recombinación homóloga. Una mutación secundaria puede restaurar el marco de lectura o la función de BRCA, recuperando parcial o totalmente la recombinación homóloga. Por lo tanto, disminuye la dependencia de PARP y aparece resistencia al PARPi.

Características de la población:

	Efficacy population		ITT population	
	Rucaparib group (n=220)	Chemotherapy group (n=105)	Rucaparib group (n=233)	Chemotherapy group (n=116)
Age, years	58 (50-63)	58 (52-65)	58 (50-63)	59 (52-64)
Race				
White	206 (94%)	102 (97%)	219 (94%)	113 (97%)
Other or unknown*	14 (6%)	3 (3%)	14 (6%)	3 (3%)
Geographical region				
Central and eastern Europe	130 (59%)	62 (59%)	135 (58%)	67 (58%)
Northern and southern Europe	53 (24%)	31 (30%)	59 (25%)	35 (30%)
North and South America	37 (17%)	12 (11%)	39 (17%)	14 (12%)
ECOG performance status				
0	119 (54%)	66 (63%)	125 (54%)	72 (62%)
1	101 (46%)	39 (37%)	108 (46%)	44 (38%)
Diagnosis				
Epithelial ovarian cancer	209 (95%)	101 (96%)	220 (94%)	111 (96%)
Primary peritoneal cancer	4 (2%)	1 (1%)	6 (3%)	2 (2%)
Fallopian tube cancer	7 (3%)	3 (3%)	7 (3%)	3 (3%)
Histology				
Serous	195 (89%)	95 (90%)	208 (89%)	105 (91%)
Endometrioid	18 (8%)	5 (5%)	18 (8%)	6 (5%)
Mixed	2 (1%)	2 (2%)	2 (1%)	2 (2%)
Other	5 (2%)	3 (3%)	5 (2%)	3 (3%)
BRCA mutation				
BRCA1†	173 (79%)	74 (70%)	181 (78%)	79 (68%)
BRCA2†	47 (21%)	31 (30%)	52 (22%)	36 (31%)
Non-BRCA1	0	0	0	1 (1%)
Germline	187 (85%)	88 (84%)	198 (85%)	95 (82%)
Somatic	33 (15%)	16 (15%)	35 (15%)	19 (16%)
Germline or somatic status not available	0	1 (1%)	0	2 (2%)
BRCA reversion mutation	0	0	13 (6%)	10 (9%)
Number of previous chemotherapy regimens	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)
2	130 (59%)	62 (59%)	134 (58%)	68 (59%)
3-5	80 (36%)	41 (39%)	88 (38%)	44 (38%)
≥6	10 (5%)	2 (2%)	11 (5%)	4 (3%)
Number of previous non-platinum regimens without intervening platinum before randomisation	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
0	170 (77%)	84 (80%)	179 (77%)	92 (79%)
≥1	50 (23%)	21 (20%)	54 (23%)	24 (21%)
Previously received bevacizumab	63 (29%)	32 (30%)	66 (28%)	35 (30%)
Time to progression with last platinum-based regimen				
≤1 to <6 months	113 (51%)	51 (49%)	123 (53%)	59 (51%)
≥6 to <12 months	63 (29%)	29 (28%)	66 (28%)	32 (28%)
≥12 months	44 (20%)	25 (24%)	44 (19%)	25 (22%)

(Table 1 continues on next page)

	Efficacy population		ITT population	
	Rucaparib group (n=220)	Chemotherapy group (n=105)	Rucaparib group (n=233)	Chemotherapy group (n=116)
(Continued from previous page)				
Platinum status‡				
Platinum resistant	110 (50%)	51 (49%)	120 (52%)	59 (51%)
Partially platinum sensitive	62 (28%)	28 (27%)	65 (28%)	31 (27%)
Fully platinum sensitive	48 (22%)	26 (25%)	48 (21%)	26 (22%)
Measurable disease	211 (96%)	96 (91%)	224 (96%)	106 (91%)
Data are median (IQR) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ITT=intention-to-treat. *Includes Native American or Alaska native, Black or African American, and patients of multiple or unknown races. †Combined local and central laboratory BRCA mutation results. ‡Derived from records of the patients' previous anticancer treatment submitted during screening. §Randomisation stratification factor.				
Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics in the intention-to-treat and efficacy populations				

Sobrevida libre de progresión:

Análisis de subgrupo:

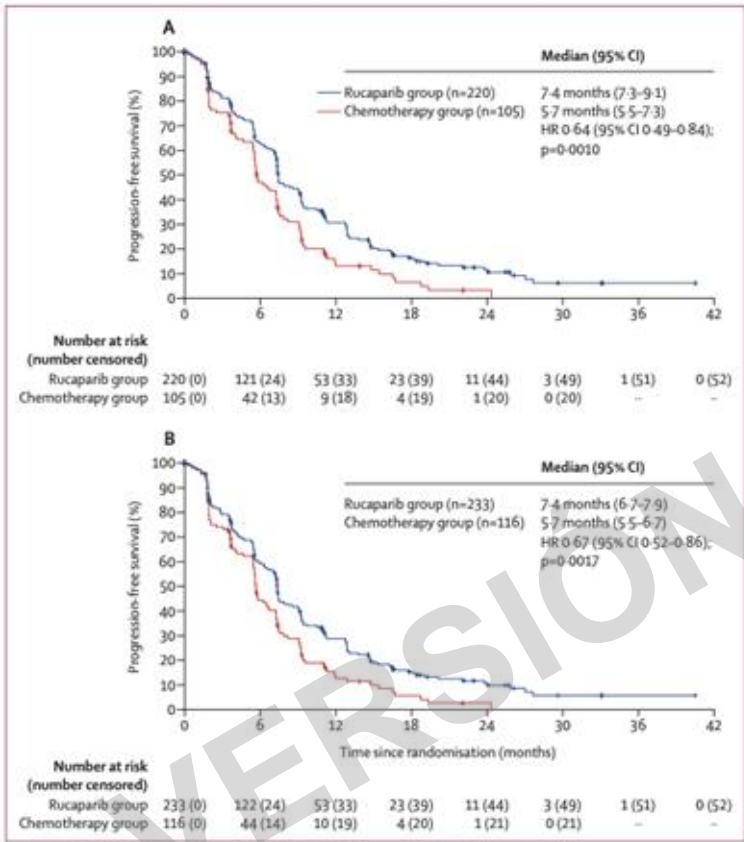


Figure 2: Investigator-assessed progression-free survival in the efficacy (A) and intention-to-treat (B) populations
Hazard ratios (HRs) and p values were calculated using a stratified Cox proportional hazards model.

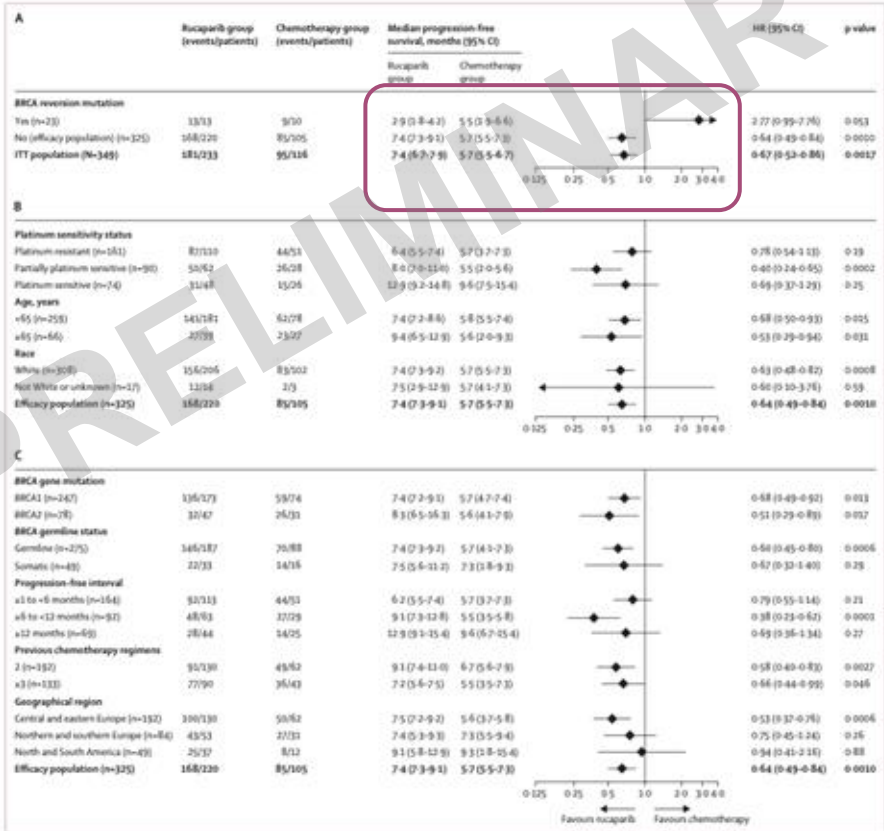
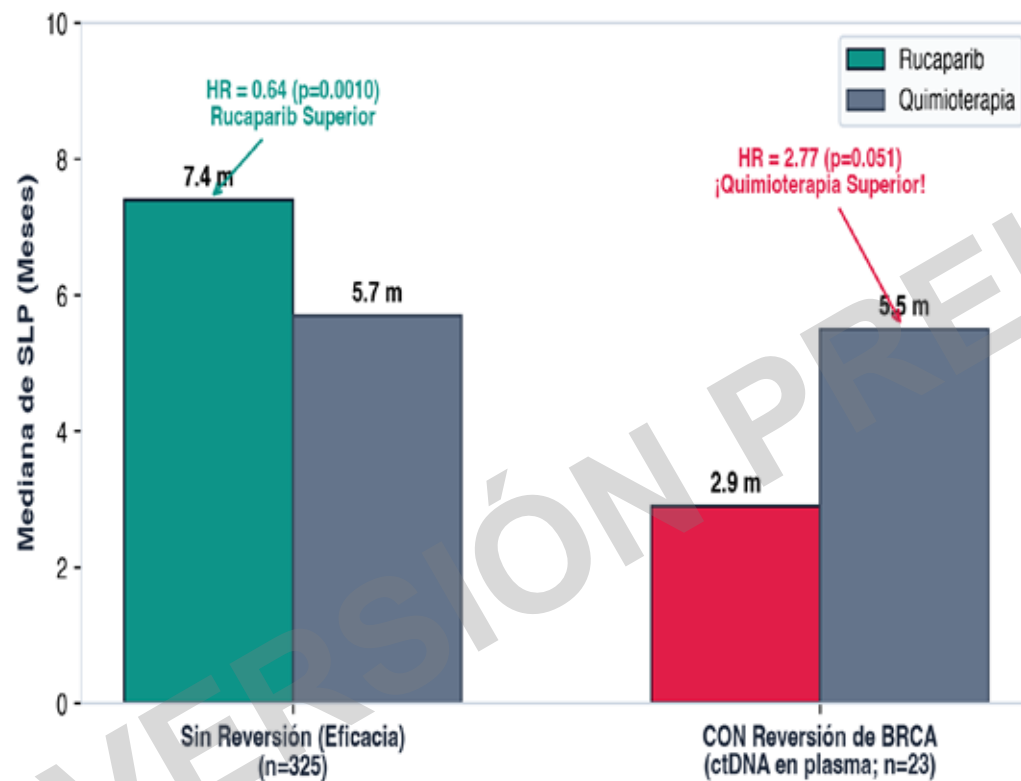
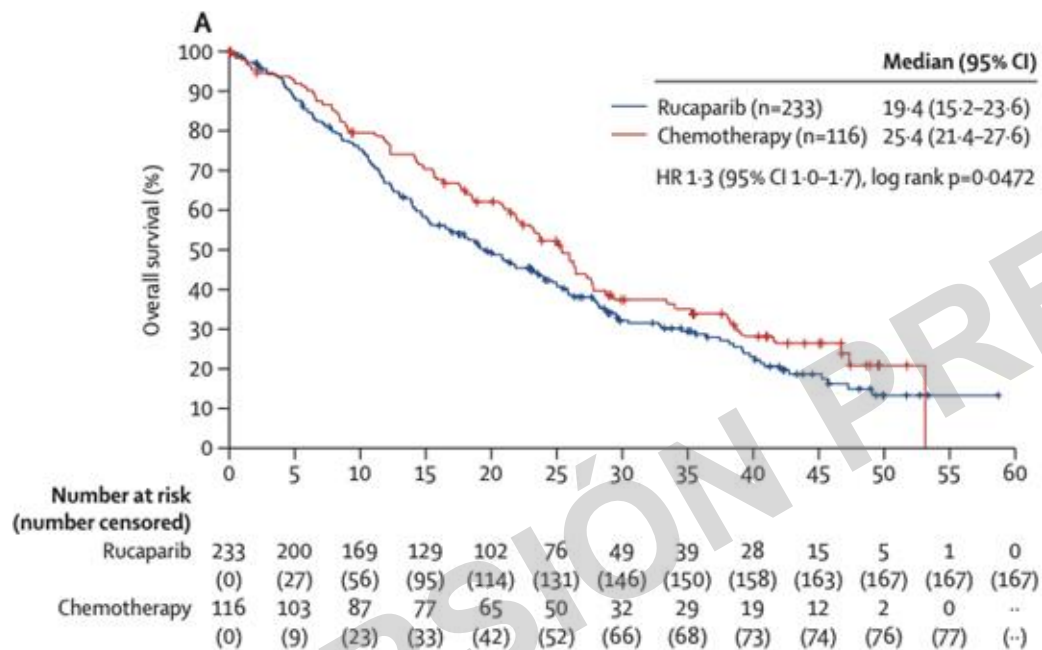


Figure 3: Investigator-assessed progression-free survival in subgroups of the intention-to-treat population (A) and in prespecified (B) and non-prespecified (C) subgroups of the efficacy population
HRs and p values were calculated using a stratified Cox proportional hazards model. BRCA germline status was not available for one patient assigned to the chemotherapy group. HR=hazard ratio. ITT=intention-to-treat.

Impacto de las Mutaciones de Reversión de BRCA en ARIEL4 (SLP)

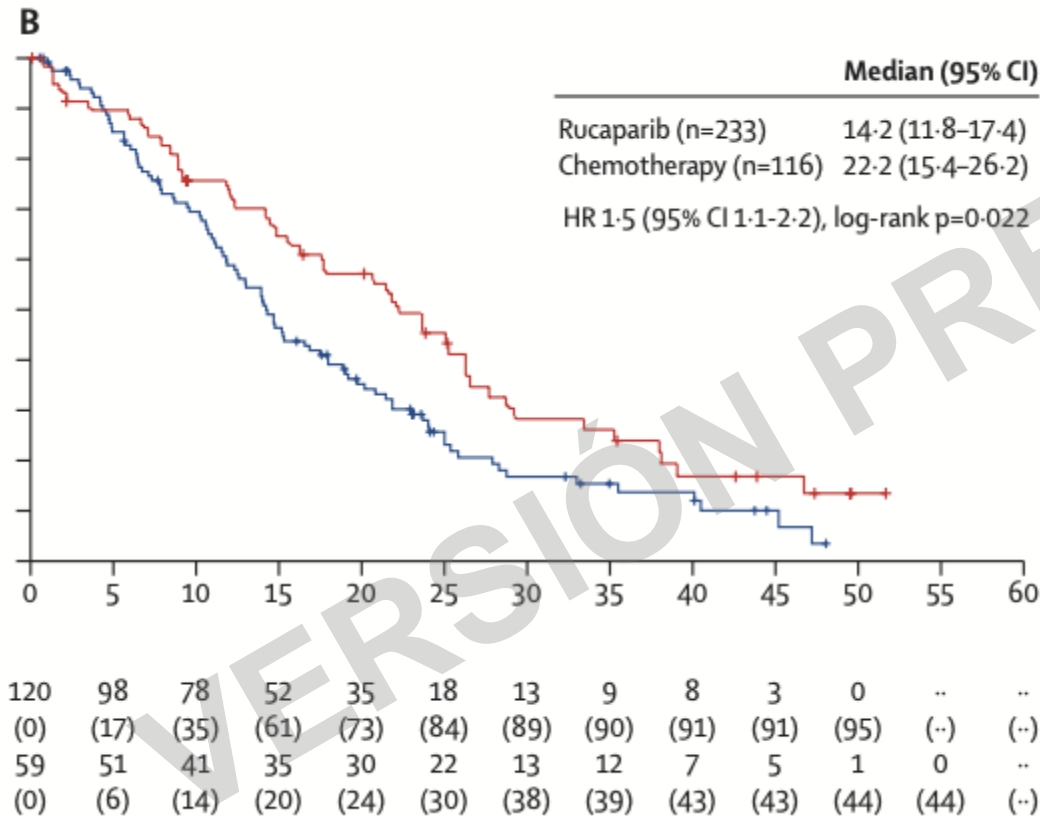


Sobrevida global ITT:

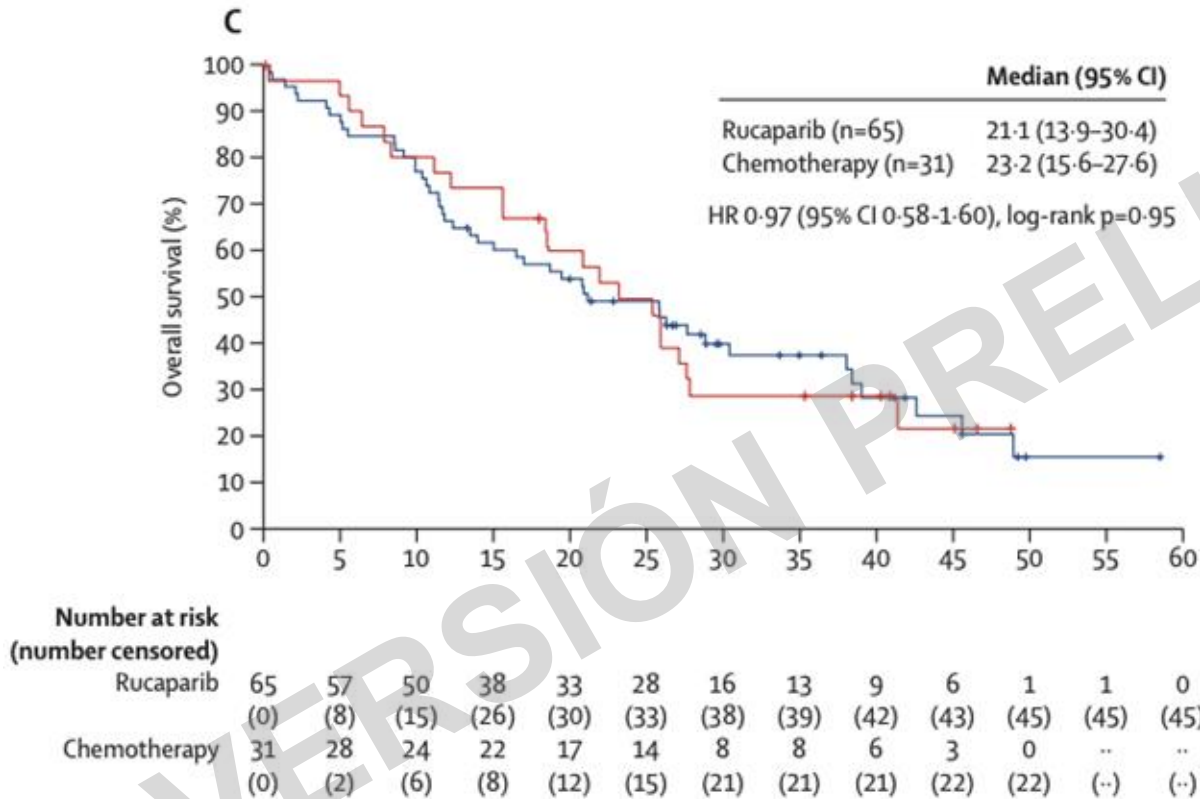


70 % madurez (244 muerte = 167 rucaparib y 77 para QT), con una mediana de seguimiento de 41.2 meses

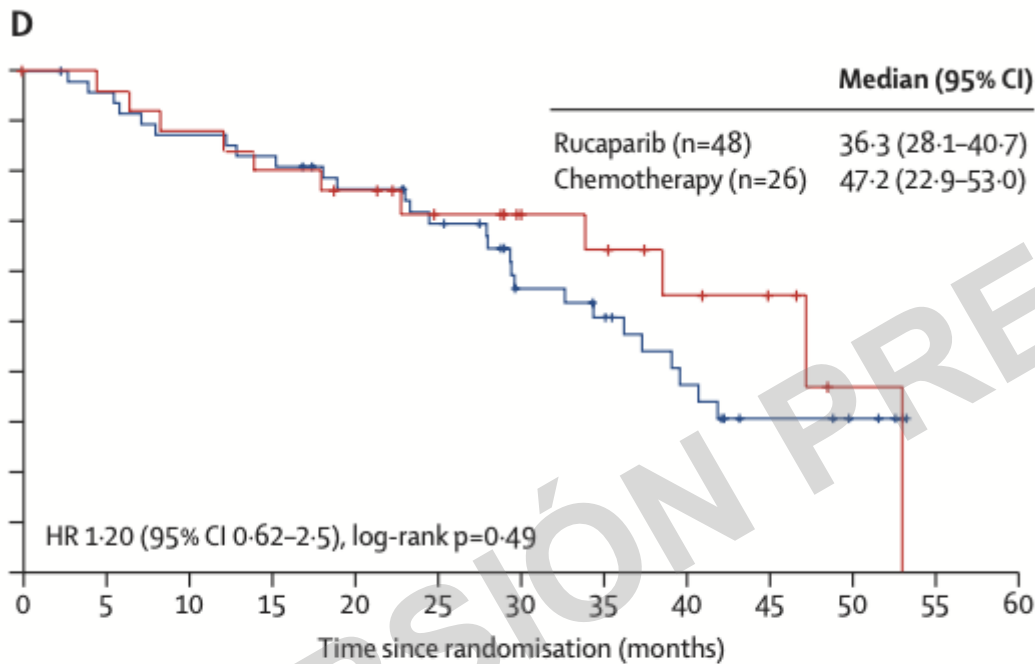
Sobrevida global resistente a platino:



Sobrevida global parcialmente sensible a platino:

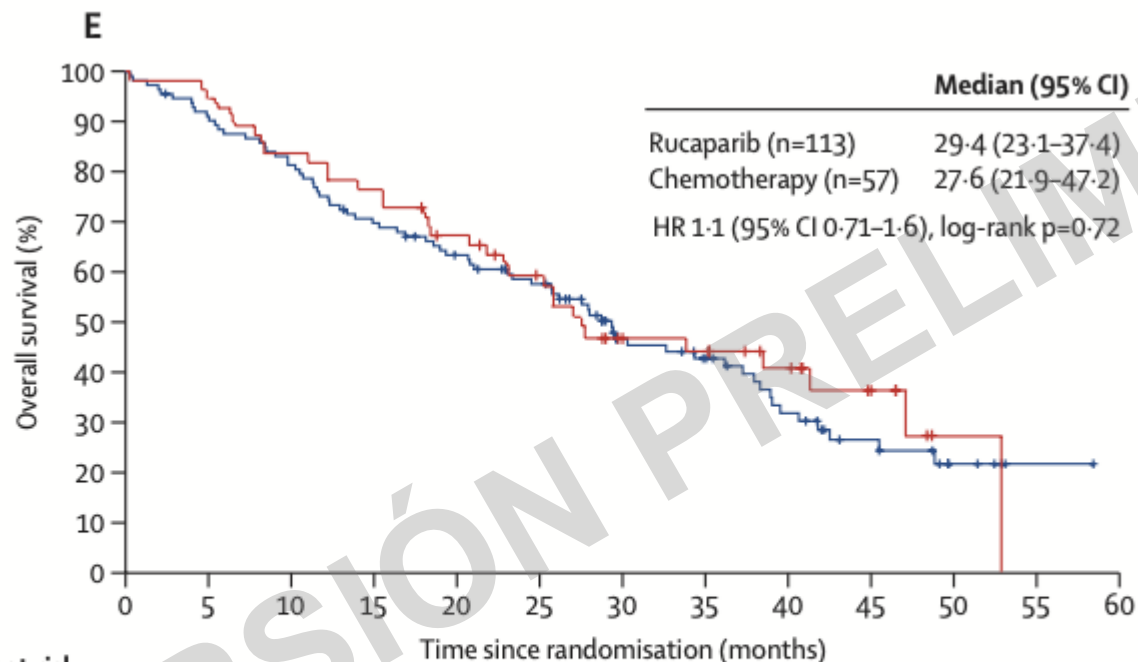


Sobrevida global totalmente sensible a platino:



48	45	41	39	34	30	20	17	11	6	4	0	..
(0)	(2)	(6)	(8)	(11)	(14)	(19)	(21)	(25)	(27)	(27)	(27)	(..)
26	24	22	20	18	14	11	9	6	4	1	0	..
(0)	(1)	(3)	(5)	(6)	(7)	(7)	(8)	(9)	(9)	(10)	(11)	(..)

Sobrevida global sensible a platino combinados:



**Number at risk
(number censored)**

Rucaparib	113	102	91	77	67	58	36	30	20	12	5	1	0
	(0)	(10)	(21)	(34)	(41)	(47)	(57)	(60)	(67)	(70)	(72)	(72)	(72)
Chemotherapy	57	52	46	42	35	28	19	17	12	7	1	0	..
	(0)	(3)	(9)	(13)	(18)	(22)	(28)	(29)	(30)	(31)	(32)	(33)	(..)

Modelo de ajuste por Crossover

El diseño de ARIEL4 contemplaba un cruce (*crossover*) estructurado: tras progresar a quimioterapia, las pacientes podían recibir rucaparib dentro del ensayo con aprobación central. El 69% de las pacientes de quimioterapia (80/116) cruzaron a rucaparib. Esto significa que el 90% de todas las pacientes del ensayo (314/349) recibieron rucaparib en algún momento.

Para intentar aislar el verdadero efecto de la quimioterapia pura, los autores realizaron dos análisis de sensibilidad:

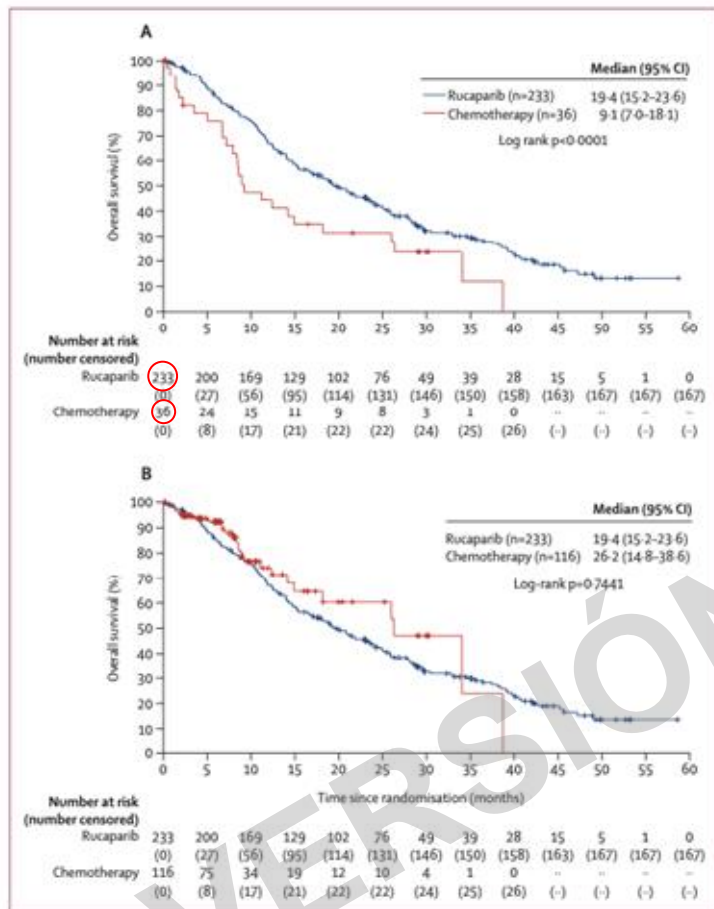


Figure 2: Supportive overall survival analyses adjusting for crossover

(A) Overall survival analysis in which patients who crossed over from chemotherapy to rucaparib were excluded.

(B) Overall survival analysis in which patients were censored at crossover (B). HRs were estimated with a Cox

proportional hazards model. Crosses indicate censored patients. HR=hazard ratio. OS=overall survival.

- A. **Exclusión de pacientes que cruzaron:** Al eliminar a las 80 pacientes que cruzaron, la mediana de SG de quimioterapia cayó a 9.1 meses, frente a 19.4 meses con rucaparib (**HR 0.42; p < 0.0001**). Este análisis tiene un sesgo de selección severo, ya que las pacientes que no cruzaron fueron las que murieron rápidamente por deterioro fulminante o progresión acelerada. Al excluirlas del análisis, se comparó a todo el brazo de rucaparib contra las pacientes más graves y de peor pronóstico del ensayo. Rompe la randomización y genera importante sesgo de selección.
- A. **Censura en el momento del cruce:** Al censurar a las pacientes en la fecha en que iniciaron el crossover, la SG fue equivalente (**19.4 meses rucaparib vs 26.2 meses quimioterapia; HR 1.05; IC 95%: 0.69–1.60; p = 0.74**). No se demuestra ningún beneficio de supervivencia con rucaparib.

Efectos adversos:

	Rucaparib group (n=232)				Chemotherapy group (n=113)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
At least one treatment-emergent adverse event	86 (37%)	104 (45%)	17 (7%)	15 (6%)	63 (56%)	33 (29%)	7 (6%)	3 (3%)
Anaemia or decreased haemoglobin	73 (31%)	46 (20%)	6 (3%)	0	30 (27%)	6 (5%)	0	0
Nausea	118 (51%)	6 (3%)	0	0	36 (32%)	0	0	0
Asthenia or fatigue	96 (41%)	19 (8%)	0	0	47 (42%)	3 (3%)	0	0
Increased ALT or AST	62 (27%)	18 (8%)	0	0	13 (12%)	0	0	0
Vomiting	68 (29%)	11 (5%)	0	0	19 (17%)	0	0	0
Abdominal pain	45 (19%)	9 (4%)	0	0	18 (16%)	0	0	0
Thrombocytopenia or platelet count decreased	35 (15%)	15 (6%)	4 (2%)	0	13 (12%)	0	0	0
Neutropenia or decreased neutrophil count	28 (12%)	16 (7%)	7 (3%)	1 (<1%)	15 (13%)	14 (12%)	3 (3%)	0
Diarrhoea	43 (19%)	4 (2%)	0	0	23 (20%)	1 (1%)	0	0
Decreased appetite	42 (18%)	2 (1%)	0	0	20 (18%)	0	0	0
Dysgeusia	39 (17%)	0	0	0	8 (7%)	0	0	0
Constipation	36 (16%)	1 (<1%)	0	0	19 (17%)	0	0	0
Blood creatinine increased	28 (12%)	5 (2%)	0	0	9 (8%)	0	0	0
Dyspnoea	22 (9%)	3 (1%)	0	0	7 (6%)	2 (2%)	0	0
Weight loss	23 (10%)	2 (1%)	0	0	3 (3%)	0	0	0
Pyrexia	22 (9%)	1 (<1%)	0	0	7 (6%)	0	0	0
Leukopenia	16 (7%)	4 (2%)	1 (<1%)	0	15 (13%)	3 (3%)	0	0
Hyperglycaemia	14 (6%)	2 (1%)	0	0	12 (11%)	3 (3%)	0	0
Ascites	7 (3%)	6 (3%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Alopecia	12 (5%)	0	0	0	37 (33%)	1 (1%)	0	0
Intestinal obstruction	2 (1%)	8 (3%)	0	0	0	0	0	0
Neuropathy	10 (4%)	0	0	0	41 (36%)	0	0	0
Pneumonia	6 (3%)	3 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	6 (3%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	5 (4%)	2 (2%)	0	0
Hyponatraemia	7 (3%)	0	1 (<1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0
Malignant neoplasm progression	0	3 (1%)	0	5 (2%)	0	0	1 (1%)	2 (2%)
Hypoalbuminaemia	2 (1%)	0	0	0	3 (3%)	2 (2%)	0	0
Pulmonary embolism	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Nail disorder	0	0	0	0	3 (3%)	2 (2%)	0	0
Seizure	0	0	0	0	0	2 (2%)	0	0

Data are n (%) and sorted by decreasing incidence in the rucaparib group. Data presented are grade 1 or 2 events occurring in ≥10% (rounded) of patients, and grade 3 or 4 events occurring in ≥2% (rounded) of patients. MedDRA (version 23.0) preferred terms are combined for the following adverse events: anaemia or decreased haemoglobin, asthenia or fatigue, increased ALT or AST, neuropathy, neutropenia or decreased neutrophil count, and thrombocytopenia or platelet count decreased. Neuropathy includes neurotoxicity, paraesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, and toxic neuropathy. ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. MedDRA=Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities.

Table 3: Treatment-emergent adverse events in the safety population

Conclusión:

Los autores concluyen que, aunque rucaparib demostró una supervivencia libre de progresión significativamente superior frente a la quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario recurrente y mutación de BRCA (7.4 vs 5.7 meses), la supervivencia global final favoreció numéricamente a la quimioterapia (19.4 vs 25.4 meses, HR 1.31), impulsada principalmente por el subgrupo resistente a platino (14.2 vs 21.0 meses, HR 1.50); no obstante, discuten que este resultado en SG estuvo profundamente confundido por un cruce masivo (crossover) del 90% de las pacientes de quimioterapia hacia inhibidores de PARP. Asimismo, postulan biológicamente que iniciar con quimioterapia (como paclitaxel) podría resultar más beneficioso al depurar subclones con mutaciones de reversión de BRCA antes de exponer el tumor al iPARP, reconociendo finalmente que este desenlace motivó el retiro regulatorio de la indicación de rucaparib como monoterapia de tratamiento, restringiendo hoy a los inhibidores de PARP exclusivamente al escenario de mantenimiento tras respuesta a platino.

Propuesta de redacción:



El estudio ARIEL4 fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico, abierto y randomizado, que evaluó el tratamiento con rucaparib frente a quimioterapia en pacientes con carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario, avanzado y recurrente, portadoras de una mutación patogénica en BRCA1 o BRCA2 (germinal o somática). Se incluyeron pacientes que habían recibido al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico. El estudio incorporó pacientes con enfermedad platino-sensible y platino-resistente, lo que constituye una diferencia relevante respecto de otros estudios de inhibidores PARP desarrollados exclusivamente en recaída platino-sensible.

características de las pacientes

Las pacientes fueron randomizada 2:1 a rucaparib 600 mg cada 12 horas o quimioterapia a elección del investigador, de acuerdo con la sensibilidad al platino. El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP), evaluada por el investigador.

En las pacientes con cáncer de ovario recurrente y mutación BRCA, excluyendo aquellas con mutaciones de reversión de BRCA, la SLP mediana fue de 7,4 meses con rucaparib frente a 5,7 meses con quimioterapia, (HR 0,64; IC95% 0,49-0,84; $p=0,001$). En la población ITT, la SLP también fue superior con rucaparib, con un HR de 0,67. El beneficio en SLP se observó independientemente de la sensibilidad al platino, aunque el estudio no tenía potencia suficiente para establecer diferencias entre los distintos subgrupos.

SLP NO clínicamente significativa

El análisis final se realizó con una mediana de seguimiento de 41,2 meses.

En la población ITT, la mediana de sobrevida global fue de 19,4 meses con rucaparib frente a 25,4 meses con quimioterapia, con HR 1,30 (IC95% 1,00-1,70; $p=0,047$). Por lo tanto, a pesar de la mejoría observada en SLP, el tratamiento con rucaparib no se tradujo en una mejor sobrevida global y, en el análisis final, se observó una sobrevida global numéricamente superior en las pacientes asignadas inicialmente a quimioterapia.

En las pacientes con enfermedad platino-sensible, la sobrevida global fue similar entre rucaparib y quimioterapia. En cambio, en aquellas con enfermedad platino-resistente, la SVG fue superior en el grupo tratado con quimioterapia. Los autores consideran que este subgrupo contribuyó de manera importante al resultado desfavorable observado en la población global. La interpretación de la SVG debe realizarse teniendo en cuenta el elevado crossover: aproximadamente 69% de las pacientes inicialmente asignadas a quimioterapia posteriormente recibieron rucaparib, y cerca del 90% de las pacientes del estudio recibió rucaparib en algún momento. Los análisis exploratorios ajustados por crossover produjeron resultados diferentes al análisis ITT, por lo que no permiten establecer con certeza el efecto del tratamiento sobre la sobrevida global.

En cuanto a seguridad, no se identificaron nuevas señales de toxicidad en el análisis final. La anemia constituyó uno de los principales eventos adversos grado 3-4 y fue más frecuente con rucaparib. Los eventos adversos graves también fueron más frecuentes en el grupo de rucaparib.

ARIEL4 constituye evidencia de que rucaparib posee actividad antitumoral en pacientes con cáncer de ovario recurrente y mutación BRCA, incluyendo pacientes con enfermedad platino-sensible y platino-resistente. Sin embargo, el beneficio demostrado en SLP no se acompañó de una mejoría en SG en la población global. Por el contrario, el análisis final mostró una diferencia desfavorable en SG para las pacientes asignadas a rucaparib, en particular en el subgrupo con enfermedad platino-resistente.

En conclusión, el estudio ARIEL4 demostró que rucaparib mejora la SLP respecto a quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario avanzado recurrente y mutación BRCA, incluso en pacientes con enfermedad platino-sensible. Sin embargo, el análisis final no demostró beneficio en SG y mostró una SG inferior en la población ITT, en especial en pacientes con enfermedad platino resistente. El elevado crossover limita la interpretación de la SG.

Molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer (PORTEC-4a): results of a randomised, open-label, phase 3, multicentre, non-inferiority trial



Anne Sophie V M van den Heerik, Nanda Horeweg, Marie A D Haverkort, Nienke Kuijsters, Stefan Kommoss, Friederike L A Koppe, Marlies E Nowee, Henrike Westerveld, Maria A A De Jong, Filip Frühauf, Jeltsje S Cnossen, Jan Willem M Mens, Jannet C Beukema, Cyrus Chargari, Charles Gillham, Ina M Jurgenliemk-Schulz, Katrien Vandecasteele, Moritz Hamann, Mandy Kiderlen, Annette Staebler, Hans W Nijman, Bastiaan G Wortman, Elefteria Asteinidou, Stephanie M de Boer, Wilbert B van den Hout, Karen W Verhoeven-Adema, Remi A Nout, Hein Putter, Tjalling Bosse, Carien L Creutzberg

Estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, abierto de no inferioridad para individualización del tratamiento adyuvante basado en el perfil de riesgo molecular para pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto.

INTRODUCCIÓN

- Históricamente adyuvancia guiada por edad, estadio, histología, grado, invasión miometrial e ILV
- PORTEC-1 / GOG-99 → radioterapia limitada al riesgo intermedio-alto
- PORTEC-2 → braquiterapia vaginal como estándar: igual control local, menos toxicidad
- Se planteó la hipótesis de que muchos pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-alto seguían recibiendo un tratamiento excesivo, ya que existían tratamientos de rescate eficaces para la recurrencia locorregional disponibles para pacientes no irradiados.
- Esto dio lugar al inicio de PORTEC-4 cuyo objetivo era reducir el sobretratamiento y la morbilidad asociada al tratamiento

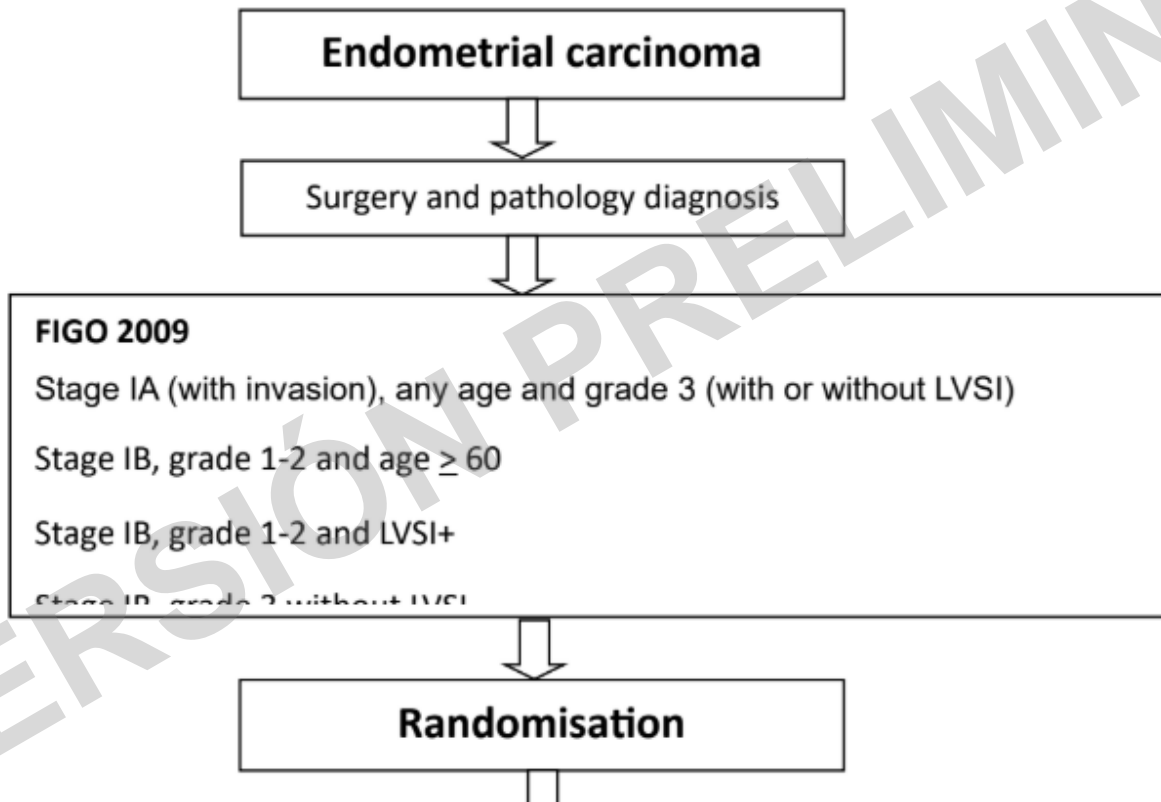
The cancer genome atlas 2013: Subgrupos moleculares

- Cuatro subgrupos: POLEmut, MMRd, NSMP (sin perfil molec.específico), p53abn — validados y aplicables en la práctica
- Análisis de biobancos PORTEC-1/-2: 3 perfiles según riesgo de recurrencia (Favorable - Intermedio - Desfavorable)
- La mayor significación estadística pronóstica se obtuvo al combinar los subgrupos moleculares con **ILV sustancial, sobreexpresión de la molécula de adhesión celular L1 (L1CAM)** y la presencia de **mutaciones en el exón 3 del gen CTNNB1**.

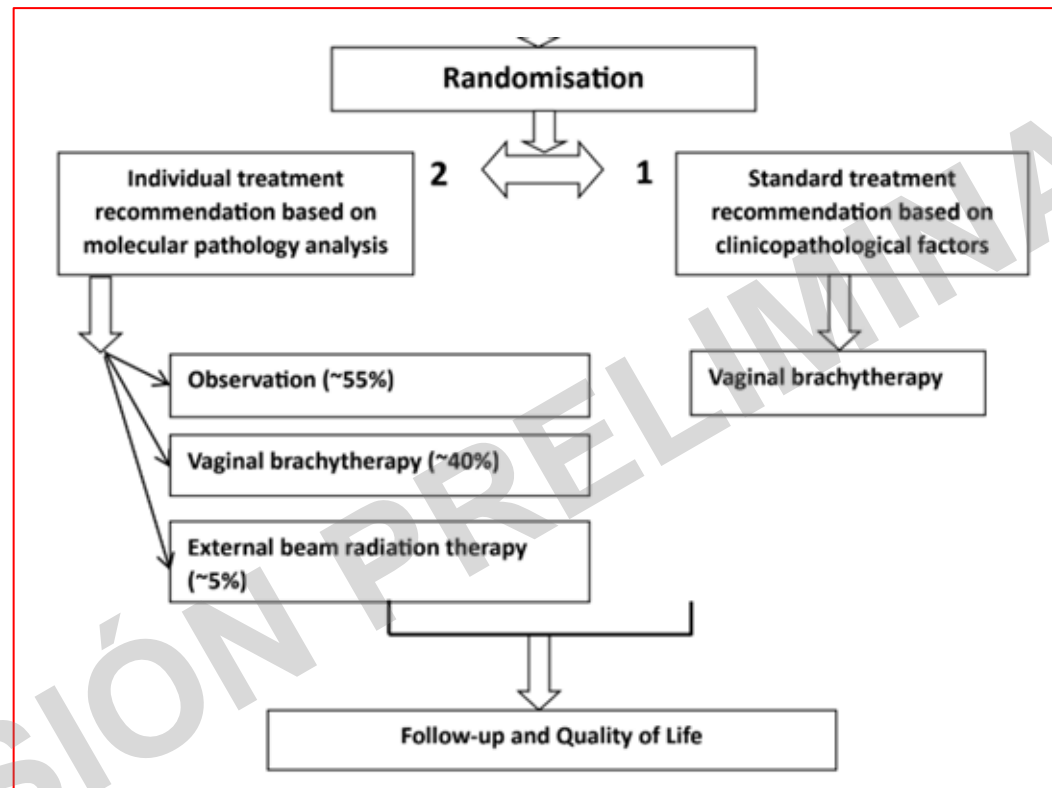
CRITERIOS DE INCLUSIÓN - EXCLUSIÓN

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Pacientes ≥ 18 años.	Otra neoplasia maligna en los 5 años previos (excepto cáncer de piel no melanoma)
Dg histológico de carcinoma endometroide de endometrio.	Radioterapia pélvica previa
Enfermedad de riesgo intermedio-alto (FIGO 2009): • IA con invasión, cualquier edad, G3 (con o sin ILV) • IB G1–2 y edad ≥ 60 años • IB G1–2 con ILV • IB G3 sin ILV • II microscópico G1	Intervalo esperado cirugía–inicio de adyuvancia ≥ 8 semanas

DISEÑO DEL ESTUDIO



DISEÑO DEL ESTUDIO



Pilot phase (N=50) endpoints:

- Logistics of molecular analysis (results < 2 weeks)
- Patient acceptance

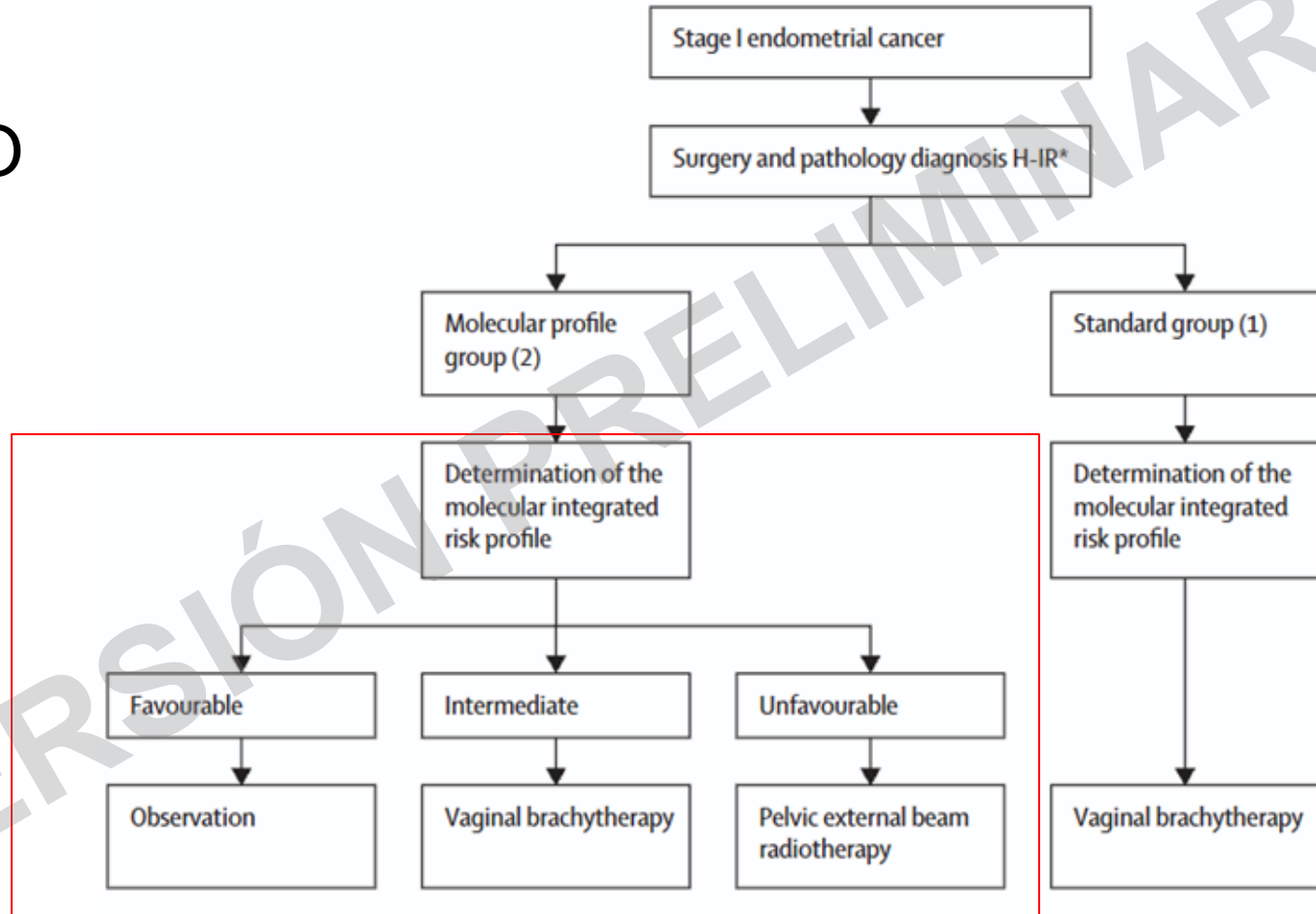


Trial endpoints:

1. Vaginal control and RFS
2. Pelvic and distant recurrence and OS
3. Quality of life and freedom from symptoms
4. Cost and use of health care resources

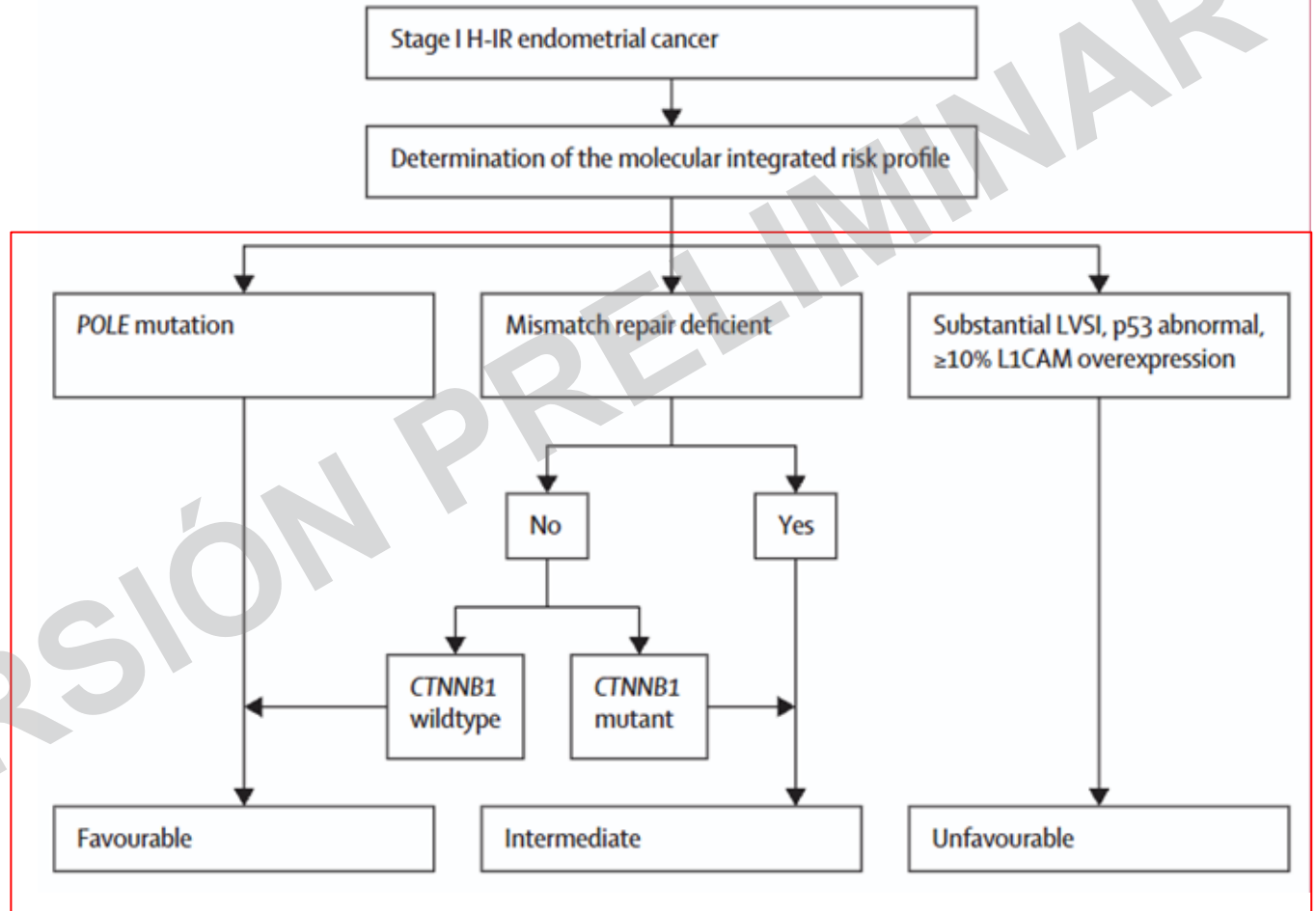
DISEÑO DEL ESTUDIO

A



DISEÑO DEL ESTUDIO

B



CTNNB1 se definía por
secuenciación - L1CAM por
IHQ

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Braquiterapia vaginal

- Mediante Cilindro vaginal; 21 Gy en 3 fracciones de 7 Gy
- Planificación por TC/RM, con límites de dosis a vejiga, recto e intestino

Radioterapia pélvica

- 45,0–48,6 Gy en fracciones de 1,8–2,0 Gy mediante IMRT

Seguimiento

- Ginecólogo/radioterapeuta alternado: cada 3 meses hasta 3 años, cada 6 meses hasta 5 años, y a los 7 años
- Imágenes solo ante sospecha clínica de recurrencia

Toxicidad

- CTCAE v4.0; la ausencia de formulario se interpretó como ausencia de toxicidad

OBJETIVOS

Objetivo primario:

-Incidencia acumulada de recurrencia vaginal a 5 años como primer evento. Se consideró recurrencia vaginal tanto si aparecía de forma aislada como si se asociaba a recurrencia pélvica o metastásica. El tiempo se contó desde la aleatorización y el análisis se ajustó por centro, grado tumoral y tipo de cirugía

Objetivos secundarios:

- Sobrevida libre de recaída y supervivencia global a 5 años
- Control tumoral vaginal
- Recaída pélvica, locorregional y a distancia
- Eventos adversos por grupo y por perfil molecular

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

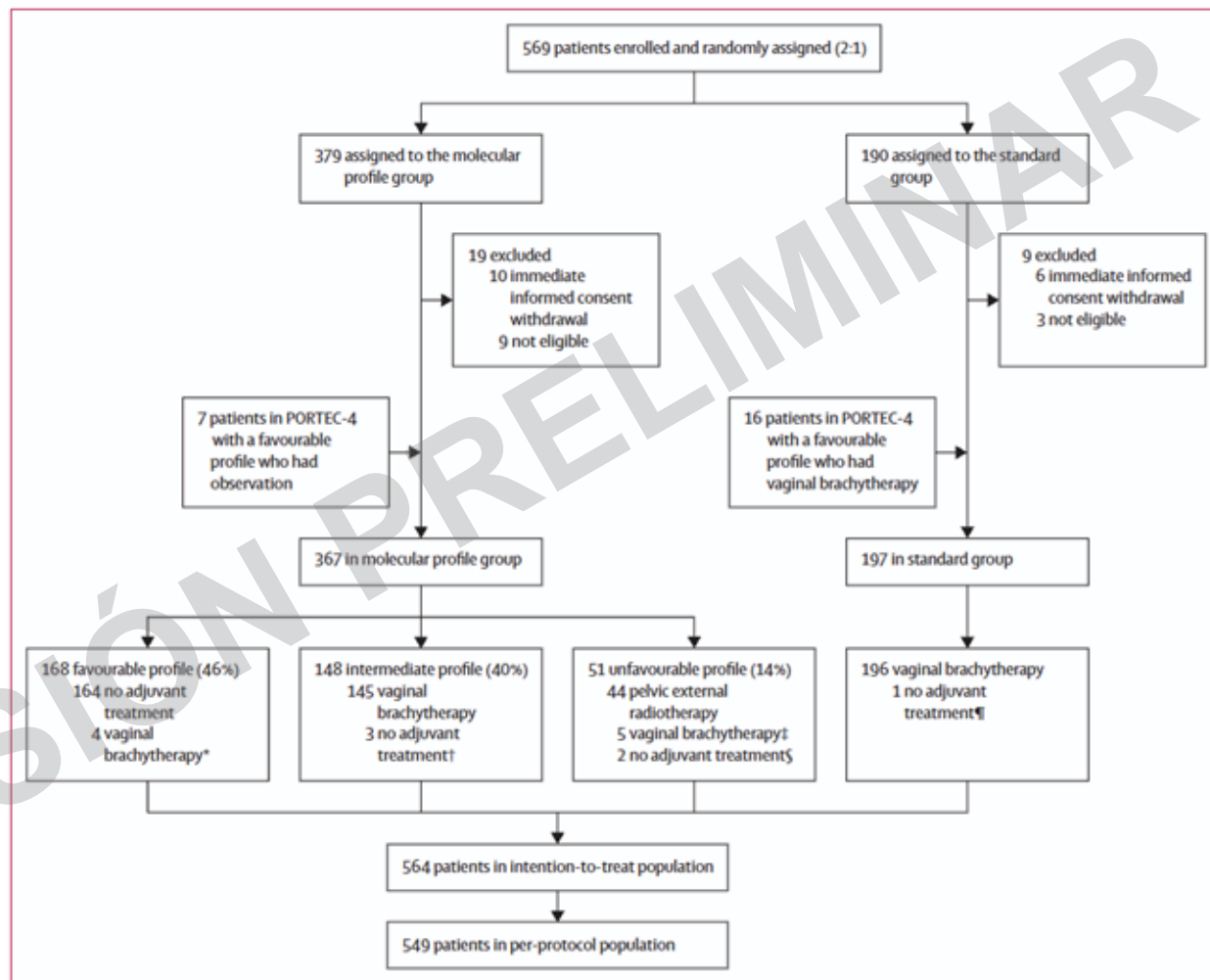
No inferioridad

- **Perfil molecular vs. braquiterapia:** margen 7,0% para recaída vaginal a 5 años
(se acepta hasta 7 puntos porcentuales más de recaídas)
- **Perfil favorable:** observación vs. braquiterapia, margen 8,5%
- **Perfil desfavorable:** análisis descriptivo por bajo número de pacientes

Métodos

- **Intención de tratar**
→ según grupo de aleatorización; toxicidad según tratamiento recibido
- **Riesgos competitivos:** Fine–Gray
→ para análisis de recurrencias
- **Sobrevida:** Kaplan–Meier
- **Toxicidad:** CTCAE v4.0, máximo grado por paciente
- **p unilateral <0,05.**

Resultados



Características de la población

	Molecular profile group (N=367)	Standard brachytherapy group (N=197)
Age in years, median (IQR)	69.4 (63.0-74.0)	69.1 (63.0-73.0)
WHO status		
0	275 (75%)	136 (69%)
1	85 (23%)	58 (29%)
2	7 (2%)	3 (2%)
Type of surgery		
TAH-BSO	42 (11%)	29 (15%)
TAH-BSO and lymphadenectomy	43 (12%)	22 (11%)
TLH-BSO	233 (63%)	120 (61%)
TLH-BSO and lymphadenectomy	49 (13%)	26 (13%)
Histology		
Endometrioid	362 (99%)	194 (98%)
Other*	5 (1%)	3 (2%)
FIGO 2009 stage		
IA	49 (13%)	25 (13%)
IB	300 (82%)	163 (83%)
II	18 (5%)	9 (5%)
Tumour grade		
1-2	310 (84%)	166 (84%)
3	57 (16%)	31 (16%)
Lymphovascular space invasion		
None or focal	335 (91%)	182 (92%)
Substantial	32 (9%)	15 (8%)
L1CAM		
<10% expression	334 (91%)	186 (94%)
≥10% overexpression	33 (9%)	11 (6%)

(Table 1 continues in next column)

	Molecular profile group (N=367)	Standard brachytherapy group (N=197)
(Continued from previous column)		
CTNNB1 exon 3		
Wildtype	290 (79%)	162 (82%)
Mutated	73 (20%)	32 (16%)
Unknown	4 (1%)	3 (2%)
ER and PR status		
ER+ and PR+	335 (91%)	179 (91%)
ER+ and PR-	13 (4%)	8 (4%)
ER- and PR-	17 (5%)	8 (4%)
Unknown	2 (1%)	2 (1%)
TCGA molecular class		
POLE ^{wt}	34 (9%)	17 (9%)
MMRd	115 (31%)	48 (24%)
NSMP	207 (56%)	124 (63%)
p53abn	11 (3%)	8 (4%)
Molecular profile		
Favourable	168 (46%)	109 (55%)
Intermediate	148 (40%)	65 (33%)
Unfavourable	51 (14%)	23 (12%)

Data are n (%) unless otherwise stated. *Other histology subtypes included mucinous, mesonephric, serous, clear cell carcinoma, or carcinosarcoma. ER=estrogen receptor. FIGO=International Federation of Gynaecology and Obstetrics. L1CAM=L1 cell adhesion molecule. MMRd=mismatch repair deficiency. NSMP=no specific molecular profile. p53abn=p53 abnormal. PR=progesterone receptor. TAH-BSO=total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. TCGA=The Cancer Genome Atlas. TLH-BSO=total laparoscopic hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy.

Table 1: Patient and tumour characteristics

Resultados Incidencia acumulada a 5 años de recaída vaginal:

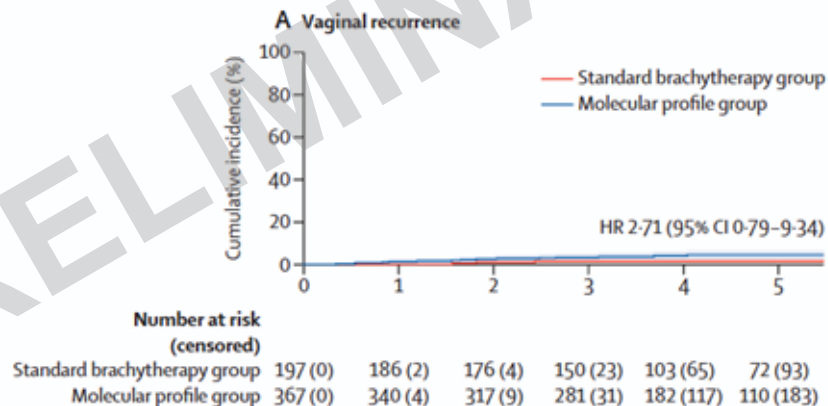
	Events/total number of patients	Estimated 5-year recurrence, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
Vaginal recurrence (first)			
All patients			
Molecular profile group	17/367	4.5% (2.23-6.76)	2.71 (0.79-9.34)
Standard brachytherapy group	4/197	1.6% (0.00-3.32)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	6/168	4.1% (0.81-7.37)	3.97 (0.48-32.95)
Standard brachytherapy group	1/109	0.9% (0.00-2.78)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	3/51	4.3% (0.00-10.09)	0.48 (0.07-3.30)
Standard brachytherapy group	3/23	8.7% (0.00-20.21)	Ref
Pelvic recurrence (first)			
All patients			
Molecular profile group	11/367	3.2% (1.33-5.11)	0.65 (0.27-1.56)
Standard brachytherapy group	9/197	5.2% (1.82-8.56)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	1/168	0.6% (0.00-1.78)	0.22 (0.02-2.08)
Standard brachytherapy group	3/109	3.2% (0.00-6.78)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	1/51	2.0% (0.00-5.88)	0.14 (0.02-1.37)
Standard brachytherapy group	3/23	15.7% (0.00-32.48)	Ref

Recaídas vaginales como primer evento:

- **14 (64%)** ocurrieron junto con una recaída pélvica, a distancia o ambas.
- **8 (36%)** fueron recaídas vaginales aisladas.

Resultados Incidencia acumulada a 5 años de recaída vaginal:

	Events/total number of patients	Estimated 5-year recurrence, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
Vaginal recurrence (first)			
All patients			
Molecular profile group	17/367	4.5% (2.23-6.76)	2.71 (0.79-9.34)
Standard brachytherapy group	4/197	1.6% (0.00-3.32)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	6/168	4.1% (0.81-7.37)	3.97 (0.48-32.95)
Standard brachytherapy group	1/109	0.9% (0.00-2.78)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	3/51	4.3% (0.00-10.09)	0.48 (0.07-3.30)
Standard brachytherapy group	3/23	8.7% (0.00-20.21)	Ref
Pelvic recurrence (first)			
All patients			
Molecular profile group	11/367	3.2% (1.33-5.11)	0.65 (0.27-1.56)
Standard brachytherapy group	9/197	5.2% (1.82-8.56)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	1/168	0.6% (0.00-1.78)	0.22 (0.02-2.08)
Standard brachytherapy group	3/109	3.2% (0.00-6.78)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	1/51	2.0% (0.00-5.88)	0.14 (0.02-1.37)
Standard brachytherapy group	3/23	15.7% (0.00-32.48)	Ref



Incidenia acumulada de recaída vaginal a 5 años fue de 4,5% con la estrategia basada en el perfil molecular frente a 1,6% con el tratamiento estándar. La diferencia observada fue de 3 puntos porcentuales y el límite superior del IC unilateral fue de 5,3%, (por debajo del margen de 7%).

Estrategia basada en el perfil molecular no fue inferior a la braquiterapia estándar

Resultados Incidencia acumulada a 5 años de recaída pélvicas:

	Events/total number of patients	Estimated 5-year recurrence, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
Vaginal recurrence (first)			
All patients			
Molecular profile group	17/367	4.5% (2.23-6.76)	2.71 (0.79-9.34)
Standard brachytherapy group	4/197	1.6% (0.00-3.32)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	6/168	4.1% (0.81-7.37)	3.97 (0.48-32.95)
Standard brachytherapy group	1/109	0.9% (0.00-2.78)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	3/51	4.3% (0.00-10.09)	0.48 (0.07-3.30)
Standard brachytherapy group	3/23	8.7% (0.00-20.21)	Ref
Pelvic recurrence (first)			
All patients			
Molecular profile group	11/367	3.2% (1.33-5.11)	0.65 (0.27-1.56)
Standard brachytherapy group	9/197	5.2% (1.82-8.56)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	1/168	0.6% (0.00-1.78)	0.22 (0.02-2.08)
Standard brachytherapy group	3/109	3.2% (0.00-6.78)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	1/51	2.0% (0.00-5.88)	0.14 (0.02-1.37)
Standard brachytherapy group	3/23	15.7% (0.00-32.48)	Ref

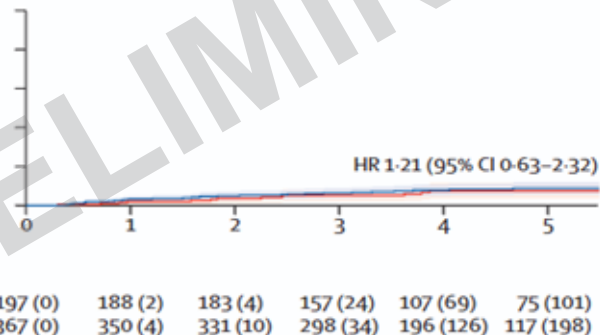
En cuanto a **la incidencia de recaída pélvica**. La incidencia acumulada a 5 años fue de **3,2% vs. 5,2%** en los grupos molecular y estándar, respectivamente (**HR 0,65; IC 95% 0,27-1,56**), sin diferencias estadísticamente significativas.

Resultados Incidencia acumulada a 5 años de recaída locorregionales y a distancia:

Locoregional recurrence (first)			
All patients			
Molecular profile group	28/367	8.8% (5.67-11.94)	1.21 (0.63-2.32)
Standard brachytherapy group	13/197	7.5% (3.50-11.51)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	7/168	4.7% (1.22-8.15)	1.15 (0.34-3.92)
Standard brachytherapy group	4/109	4.1% (0.12-8.10)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	4/51	8.4% (0.51-16.27)	0.29 (0.08-1.01)
Standard brachytherapy group	6/23	30.5% (9.38-51.67)	Ref
Distant metastasis (first)			
All patients			
Molecular profile group	34/367	10.5% (6.97-13.92)	1.10 (0.61-1.95)
Standard brachytherapy group	16/197	10.5% (5.55-15.46)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	6/168	3.7% (0.08-6.67)	1.32 (0.33-5.25)
Standard brachytherapy group	3/109	2.8% (0.00-6.03)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	11/51	22.3% (9.88-34.70)	0.74 (0.30-1.85)
Standard brachytherapy group	7/23	41.8% (16.00-67.59)	Ref
Overall recurrence			
Molecular profile group	44/367	13.4% (9.62-17.17)	1.15 (0.69-1.93)
Standard brachytherapy group	21/197	12.6% (7.38-17.89)	Ref

Table 2: Recurrence outcomes by treatment group for all patients and by molecular integrated profile and group

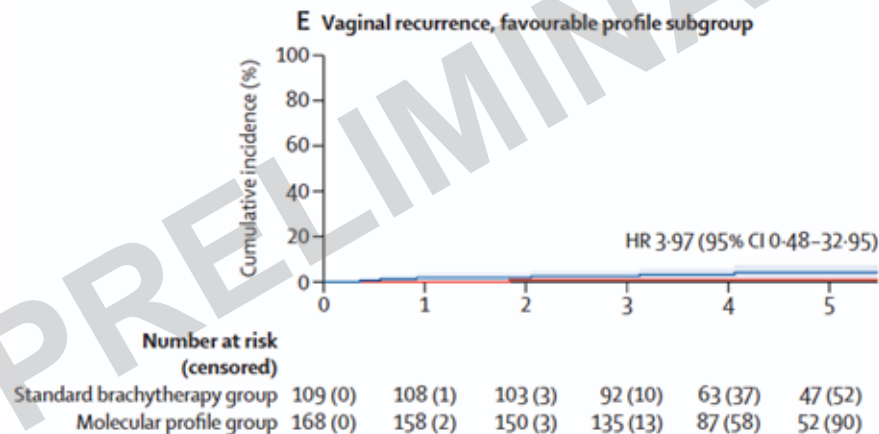
B Locoregional recurrence



Recaída locorregional y metástasis a distancia: La incidencia acumulada a 5 años fue de **8,8% vs. 7,5%** para recaída locorregional (HR 1,21; IC 95% 0,63–2,32) y de **10,5% vs. 10,5%** para metástasis a distancia (HR 1,10; IC 95% 0,61–1,95), respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas.

Resultados: Incidencia a 5 años de recaída vaginal perfil FAVORABLE

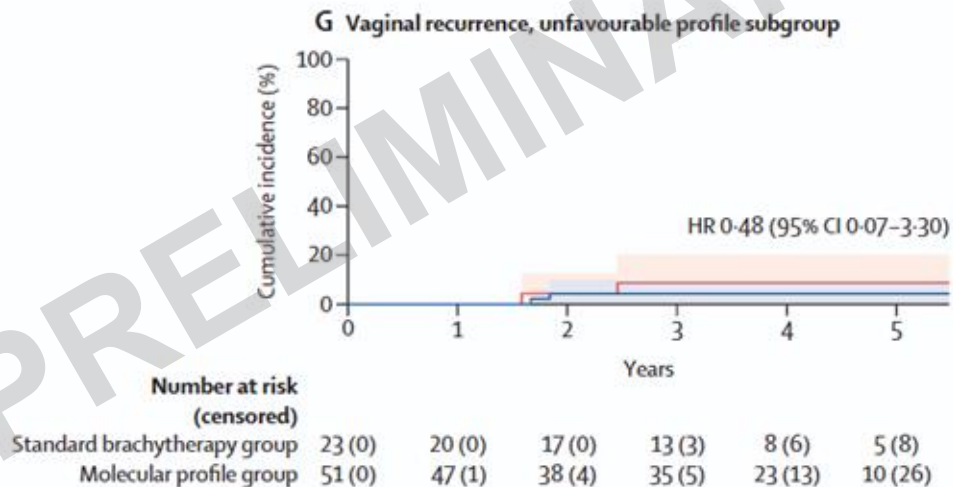
	Events/total number of patients	Estimated 5-year recurrence, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
Vaginal recurrence (first)			
All patients			
Molecular profile group	17/367	4.5% (2.23-6.76)	2.71 (0.79-9.34)
Standard brachytherapy group	4/197	1.6% (0.00-3.32)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	6/168	4.1% (0.81-7.37)	3.97 (0.48-32.95)
Standard brachytherapy group	1/109	0.9% (0.00-2.78)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	3/51	4.3% (0.00-10.09)	0.48 (0.07-3.30)
Standard brachytherapy group	3/23	8.7% (0.00-20.21)	Ref



Perfil favorable (observación vs. braquiterapia): Se registraron **7 recaídas vaginales** (6 vs. 1), con una incidencia acumulada a 5 años de **4,1% vs. 0,9%** (HR 3,97; IC 95% 0,48-32,95). El límite superior del IC unilateral fue **6,3%**, por debajo del margen de no inferioridad de **8,5%**, demostrando la **no inferioridad de la observación guiada por el perfil molecular**.

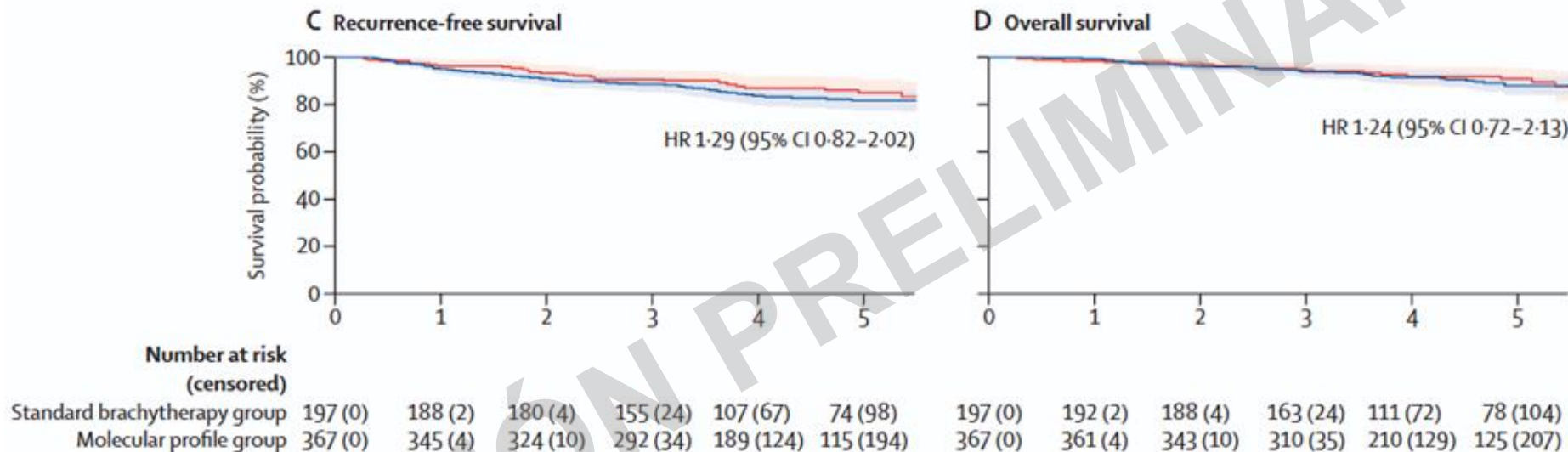
Resultados: Incidencia a 5 años de recaída vaginal perfil DESFAVORABLE

	Events/total number of patients	Estimated 5-year recurrence, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
Vaginal recurrence (first)			
All patients			
Molecular profile group	17/367	4.5% (2.23-6.76)	2.71 (0.79-9.34)
Standard brachytherapy group	4/197	1.6% (0.00-3.32)	Ref
Patients with a favourable risk profile			
Molecular profile group	6/168	4.1% (0.81-7.37)	3.97 (0.48-32.95)
Standard brachytherapy group	1/109	0.9% (0.00-2.78)	Ref
Patients with an unfavourable risk profile			
Molecular profile group	3/51	4.3% (0.00-10.09)	0.48 (0.07-3.30)
Standard brachytherapy group	3/23	8.7% (0.00-20.21)	Ref



Perfil desfavorable: En el análisis descriptivo, la incidencia acumulada de recaída vaginal a 5 años fue **4,3% vs. 8,7%** en los grupos molecular y estándar, respectivamente (**HR 0,48; IC 95% 0,07-3,30**).

Resultados: SVLR y SVG



Recurrencia global y supervivencia libre de recurrencia: La recurrencia a 5 años fue **13,4% vs. 12,6%** (HR 1,15; IC 95% 0,69–1,93), mientras que la supervivencia libre de recurrencia fue **81,7% vs. 85,1%** (HR 1,29; IC 95% 0,82–2,02) en los grupos molecular y estándar, respectivamente, **sin diferencias estadísticamente significativas**.

Seguridad

	Baseline						End of treatment					
	Grade 1-2		Grade 3		Grade 4		Grade 1-2		Grade 3		Grade 4	
	MPG (n=367)	SG (n=197)	MPG (n=367)	SG (n=197)	MPG (n=367)	SG (n=197)	MPG (n=367)	SG (n=197)	MPG (n=367)	SG (n=197)	MPG (n=367)	SG (n=197)
Any	134 (37%)	76 (39%)	5 (1%)	3 (2%)	1 (<1%)	1 (1%)	104 (28%)	89 (45%)	4 (1%)	1 (1%)	0	0
Any related to study-treatment grade $\geq 3^*$	NA	NA	0	0	0	0	NA	NA	0	0	0	0
Any gastrointestinal	47 (13%)	11 (6%)	0	0	0	0	55 (15%)	35 (18%)	0	0	0	0
Diarrhoea	8 (2%)	5 (3%)	0	0	0	0	31 (8%)	12 (6%)	0	0	0	0
Fecal incontinence	3 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	4 (1%)	0	0	0	0	0
Flatulence	10 (3%)	4 (2%)	0	0	0	0	14 (4%)	12 (6%)	0	0	0	0
Any genitourinary	69 (19%)	36 (18%)	0	0	0	0	59 (16%)	47 (24%)	0	1 (1%)	0	0
Urinary frequency	19 (5%)	10 (5%)	0	0	0	0	29 (8%)	17 (9%)	0	0	0	0
Urinary incontinence	37 (10%)	19 (10%)	0	0	0	0	16 (4%)	18 (9%)	0	0	0	0
Urinary urge	21 (6%)	9 (5%)	0	0	0	0	22 (6%)	21 (11%)	0	0	0	0
Urinary retention	5 (1%)	2 (1%)	0	0	0	0	4 (1%)	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
Urinary pain	4 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	8 (2%)	6 (3%)	0	0	0	0
Vaginal toxicity	19 (5%)	20 (10%)	2 (1%)	1 (1%)	0	0	16 (4%)	17 (9%)	1 (<1%)	1 (1%)	0	0
Dyspareunia	1 (<1%)	1 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	1 (<1%)	1 (1%)	0	0
Vaginal dryness	1 (<1%)	3 (2%)	0	0	0	0	2 (1%)	5 (3%)	0	0	0	0
Vaginal stricture	0	0	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	0
Fatigue	35 (10%)	20 (10%)	0	0	0	0	41 (11%)	39 (20%)	0	0	0	0
Oedema	7 (2%)	2 (1%)	0	0	0	0	10 (3%)	2 (1%)	0	0	0	0

MPG=molecular profile group. SG=standard group. *A more detailed overview of related and unrelated grade ≥ 3 toxicity can be found in the appendix (pp 7-10).

Table 3: Adverse events (worst ever by patient) reported at baseline, at the end of treatment, and during follow-up up to 3 years after random allocation

Seguridad

No se hallaron diferencias significativas en la toxicidad global entre los grupos en ninguno de los tiempos.

During follow-up up until 3 years (worst ever had by patient)					
Grade 1-2		Grade 3		Grade 4	
MPG (n=367)	SG (n=197)	MPG (n=367)	SG (n=197)	MPG (n=367)	SG (n=197)
240 (65%)	141 (72%)	19 (5%)	15 (8%)	3 (1%)	0
NA	NA	4 (1%)	4 (2%)	0	0
132 (36%)	64 (32%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
45 (12%)	15 (8%)	0	0	0	0
33 (9%)	10 (5%)	1 (<1%)	0	0	0
32 (9%)	11 (6%)	0	0	0	0
180 (49%)	94 (48%)	4 (1%)	2 (1%)	0	0
77 (21%)	31 (16%)	0	0	0	0
111 (30%)	55 (28%)	2 (1%)	2 (1%)	0	0
89 (24%)	47 (24%)	0	0	0	0
12 (3%)	5 (3%)	2 (1%)	0	0	0
12 (3%)	9 (5%)	1 (<1%)	0	0	0
93 (25%)	66 (34%)	3 (1%)	3 (2%)	0	0
17 (5%)	12 (6%)	2 (1%)	1 (1%)	0	0
47 (13%)	22 (11%)	1 (<1%)	0	0	0
23 (6%)	15 (8%)	2 (1%)	2 (1%)	0	0
100 (27%)	59 (30%)	1 (<1%)	1 (1%)	0	0
38 (10%)	18 (9%)	0	1 (1%)	0	0

Análisis descriptivo de factores de riesgo en perfil molecular según recurrencia

Appendix 5: Distribution of recurrences across molecular subgroups

	Events/Total	Substantial LVSI	L1CAM overexpression	Substantial LVSI and L1CAM overexpression	CTNNB1-mutation (for NSMP subgroup only)	Oestrogen-receptor negative (for NSMP subgroup only)
	65/564	11/38	9/35	1/9	8/79	3/7
POLEmut	1/51	1	0	0	-	-
POLEmut	0/35	0	0	0	-	-
POLEmut-MMRd	0/2	0	0	0	-	-
POLEmut-p53abn	1/10	1	0	0	-	-
POLEmut-MMRd-p53abn	0/4	0	0	0	-	-
MMRd	30/163	7	2	0	-	-
MMRd	30/156	7	2	0	-	-
MMRd-p53abn	0/7	0	0	0	-	-
NSMP	27/331	3 (1 with CTNNB1/mut)	2 (both with ER-)	0	8 (1 with substantial LVSI)	3 (2 with L1CAM overexpression)
p53abn	7/19	0	5	1	-	-

Abbreviations: L1CAM, L1-Cell Adhesion Molecule; LVSI, lymphovascular space invasion; MMRd, Mismatch Repair Deficiency; NSMP, no-specific-molecular-profile; TCGA, The Cancer Genome Atlas

En el grupo NSMP se observaron 27 recaídas entre 331 pacientes. Dentro de este grupo, 8 de 79 pacientes con mutación de CTNNB1 recayeron, mientras que entre las pacientes con RE negativos, 3 de 7 presentaron recaída; 2 de estas además presentaban sobreexpresión de L1CAM.

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES

- La estratificación molecular permite individualizar el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto.
- Perfil favorable: la omisión de braquiterapia fue no inferior para el control vaginal, permitiendo evitar tratamiento adyuvante en aproximadamente 46% de las pacientes, sin impacto en RFS ni OS.
- NSMP es un grupo heterogéneo: probablemente requiere una mayor estratificación, especialmente según estado del receptor de estrógeno.
- PORTEC-4a cuestiona el tratamiento adyuvante uniforme y apoya una estrategia de desescalada en pacientes seleccionadas, evitando tanto el sobretratamiento como el infratratamiento.
- Las toxicidades reportadas por el médico fueron similares entre grupos: casi todas de bajo grado, eventos grado 3 infrecuentes

Propuesta de redacción:



Propuesta de redacción:

El estudio PORTEC-4a es un ensayo fase III, randomizado, abierto y multicéntrico que evaluó si la utilización de un perfil de riesgo molecular integrado podía individualizar el tratamiento adyuvante radiante en pacientes con cáncer de endometrio endometroide en estadio temprano (IA con invasión, cualquier edad, G3 (con o sin ILV); IB G1–2 y edad ≥ 60 años; IB G1–2 con ILV; IB G3 sin ILV; II microscópico G1) considerado de riesgo intermedio-alto, reduciendo tanto el sobre como el infratratamiento. La braquiterapia vaginal constituye el tratamiento adyuvante estándar para este grupo de pacientes.

El perfil molecular integrado incorporó los cuatro subgrupos moleculares definidos por TCGA (POLE mutado, MMR deficiente, NSMP y p53 anormal) junto con la presencia de otros factores pronósticos identificados de los estudios PORTEC 1 y 2 : invasión linfovascular sustancial (LVSI), sobreexpresión de L1CAM (evaluado por IHQ) y mutación de CTNNB1 exón 3 (evaluado por secuenciación)

Los pacientes fueron asignados en una relación 2:1 a tratamiento basado en el perfil molecular integrado a estos factores pronósticos o a braquiterapia vaginal estándar. En el grupo molecular, los pacientes con perfil favorable (POLE mutado o NSMP-CTNNB1 wild type) fueron sometidos a observación; aquellos con perfil intermedio (MMRd o NSMP-CTNNB1 mutado) recibieron braquiterapia vaginal; y aquellos con perfil desfavorable (p53 anormal, LVSI sustancial o sobreexpresión de L1CAM) recibieron radioterapia pélvica externa.

Propuesta de redacción:

Se incluyeron 564 pacientes , con una mediana de edad de 69 años, de las cuales aproximadamente 80% presentaban un estadio IB . Respecto a los perfiles de riesgo, en el brazo molecular, el 46% de las pacientes presentó un perfil favorable, el 40% un perfil intermedio y el 14% un perfil desfavorable. En el brazo estándar, estos porcentajes fueron del 55%, 33% y 12%, respectivamente. El objetivo primario fue la incidencia acumulada de recaída vaginal a 5 años para el total de las pacientes. Con un seguimiento de 58 meses, la incidencia acumulada de recaída vaginal a 5 años fue de 4,5% para el brazo de estrategia molecular vs 1,6% para el brazo de braquiterapia (estándar) (HR 2,71; IC95% 0,79-9,34). La diferencia absoluta fue de 2,9 % y el límite superior del IC unilateral fue 5,3%, inferior al margen de no inferioridad de 7% preestablecido, por lo que se demostró la no inferioridad de la estrategia

En las pacientes con perfil favorable (168 pacientes), la incidencia de recaída vaginal a 5 años fue de 4,1% con observación vs 0,9% con braquiterapia (HR 3,97; IC95% 0,48-32,95). La diferencia absoluta fue de 3,2%, y el límite superior del IC unilateral fue de 6.3%, inferior a 8.5% que era el margen preestablecido demostrándose también la no inferioridad de la observación. Además, las recurrencias fueron susceptibles de tratamiento de rescate. Para el perfil desfavorable el análisis de las recaídas es descriptivo por el bajo N y no se pueden obtener conclusiones.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resto de los patrones de recaída:pélvica , locorregional y a distancia. La sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida global tampoco mostraron diferencias estadísticas significativas.

Propuesta de redacción:



La toxicidad temprana y tardía fue evaluada para los dos brazos globalmente (sin discriminar por subgrupo molecular) y no se registraron diferencias significativas .

PORTEC-4a constituye el primer ensayo randomizado que evalúa prospectivamente la utilización de un perfil molecular integrado para seleccionar la intensidad del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto. Los resultados muestran que una estrategia basada en la clasificación molecular permitiría evitar la braquiterapia en casi la mitad de las pacientes, manteniendo un bajo riesgo absoluto de recaída vaginal y sin evidencia de impacto negativo sobre la supervivencia libre de recurrencia o la sobrevida global.

Sin embargo, existen algunas consideraciones importantes para la interpretación de estos resultados. La definición de los grupos de riesgo evolucionó durante el desarrollo del estudio y varios de los factores utilizados en PORTEC-4a ya se encuentran incorporados en las clasificaciones moleculares y recomendaciones internacionales actuales. Además, el número de pacientes y eventos en el grupo desfavorable fue reducido, por lo que la superioridad de la radioterapia pelviana en este subgrupo no puede considerarse demostrada de manera definitiva.

Particularmente, el grupo NSMP es heterogéneo. En PORTEC-4a se utilizó la mutación de CTNNB1 exon 3 para subdividir este grupo, aunque el valor pronóstico de esta alteración continúa siendo discutido. Datos más recientes sugieren además que el estado de los receptores de estrógeno podría contribuir a identificar un subgrupo de NSMP de peor pronóstico.

Propuesta de redacción:



En conclusión, PORTEC-4a aporta evidencia prospectiva de que la integración de la clasificación molecular con factores clinicopatológicos permite individualizar el tratamiento adyuvante del cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto. La estrategia permite evitar tratamiento adyuvante en aproximadamente 46% de las pacientes con perfiles favorables, manteniendo un control vaginal elevado, mientras que identifica un grupo reducido de pacientes con características de alto riesgo locorregional en quienes la radioterapia pélvica podría proporcionar un mejor control. Estos resultados apoyan el pasaje de una estrategia basada exclusivamente en factores clinicopatológicos hacia una selección molecularmente integrada de la intensidad del tratamiento adyuvante.

van den Heerik ASVM, Horeweg N, Haverkort MAD, et al. Molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer (PORTEC-4a): results of a randomised, open-label, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2026;27:23–35.