

CANCER DE L'ENDOMÈTRE LOCALEMENT AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE EN 2025 : QUELLES STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE SYSTÉMIQUE AU-DELÀ DE LA PREMIÈRE LIGNE ?

LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC ENDOMETRIAL CANCER IN 2025: WHAT SYSTEMIC MANAGEMENT STRATEGIES BEYOND FIRST-LINE?

Dr. Jean-David FUMET

M.D, PhD, Maître de conférence universitaire MCU-PH, oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, 21000 Dijon.
jdfumet@cgfl.fr

RÉSUMÉ

Le cancer de l'endomètre est l'un des cancers gynécologiques les plus fréquents et touche principalement les femmes post-ménopausées. Si la majorité des patientes sont diagnostiquées à un stade précoce, environ 10 à 15 % développent une maladie métastatique ou récidivante, associée à un pronostic défavorable. Depuis 2023, l'association chimio-immunothérapie est devenue le standard en première ligne, notamment avec l'ajout d'inhibiteurs de PD-1/PD-L1 à la chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel. Toutefois, les stratégies thérapeutiques en seconde ligne et au-delà restent déterminantes pour améliorer la survie des patientes.

En deuxième ligne, l'association lenvatinib-pembrolizumab a montré un bénéfice significatif en survie sans progression et en survie globale par rapport à la chimiothérapie standard, bien que son efficacité après une première ligne d'immunothérapie reste à évaluer. La doxorubicine et l'hormonothérapie demeurent des options, bien que leur efficacité soit limitée.

Les nouvelles approches thérapeutiques incluent les conjugués anticorps-médicament (ADC) ciblant HER2, Trop2 et FR α , qui ont montré des résultats encourageants en termes de taux de réponse objective et de contrôle de la maladie. De plus, des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire émergents ciblant LAG-3, TIGIT et TIM-3, ainsi que de nouvelles combinaisons incluant la thérapie cellulaire et les vaccins thérapeutiques, sont en cours d'évaluation clinique.

L'avenir du traitement du cancer de l'endomètre avancé repose sur l'optimisation des séquences thérapeutiques et l'identification de biomarqueurs prédictifs afin de personnaliser les stratégies de prise en charge systémique.

MOTS-CLÉS

Cancer de l'endomètre, Immunothérapie, Biomarqueurs prédictifs, Thérapie ciblée, Conjugués anticorps-médicament (ADC).

ABSTRACT

Endometrial cancer is one of the most common gynecologic malignancies, primarily affecting postmenopausal women. While most cases are diagnosed at an early stage, approximately 10- 15% progress to metastatic or recurrent disease, associated with a poor prognosis. Since 2023, chemoimmunotherapy has become the standard first-line treatment, particularly with the addition of PD-1/PD-L1 inhibitors to carboplatin-paclitaxel chemotherapy. However, second line and beyond therapeutic strategies remain crucial for improving patient survival.

In the second-line setting, the lenvatinib-pembrolizumab combination has demonstrated significant benefits in progression-free and overall survival compared to standard chemotherapy, although its efficacy after first-line immunotherapy remains to be determined. Doxorubicin and hormone therapy remain options, though with limited efficacy.

Emerging therapeutic approaches include antibody-drug conjugates (ADCs) targeting HER2, Trop2, and FR α , which have shown promising objective response and disease control rates. Additionally, novel immune checkpoint inhibitors targeting LAG-3, TIGIT, and TIM-3, as well as innovative combinations involving cellular therapy and therapeutic vaccines, are currently under clinical investigation. The future of advanced endometrial cancer treatment relies on optimizing therapeutic sequencing and identifying predictive biomarkers to personalize systemic management strategies.

KEYWORDS

Endometrial cancer, Immunotherapy, Predictive biomarkers, Targeted therapy, Antibody-drug conjugates (ADC).

* * *

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est l'un des cancers gynécologiques les plus fréquents chez la femme. Il touche principalement les femmes post-ménopausées et est diagnostiqué dans la grande majorité des cas au stade précoce, permettant ainsi une prise en charge chirurgicale curative. Cependant, environ 10 à 15% des

patientes développeront des formes métastatiques ou récidivantes, associées à un pronostic sombre. Après des années sans modification majeure, le standard de traitement des cancers de l'endomètre métastatiques/récidivants en première ligne est devenu en 2023 l'association chimio-immunothérapie. Cinq études de phase III [1–4] ont étudié l'ajout d'une immunothérapie par anti PD-1/PD-L1 à la chimiothérapie standard par carboplatine paclitaxel. Les résultats de ces études

confirment un bénéfice en survie sans progression à l'ajout d'un anti PD-1/PD-L1 à la chimiothérapie. Le bénéfice est d'autant plus important que les tumeurs sont dMMR/MSI. En 2024, un accès précoce est disponible pour le dostarlimab (anti PD-1) en association avec la chimiothérapie.

Dans cet article, nous allons explorer les stratégies thérapeutiques systémiques disponibles et à venir au-delà de la première ligne dans les cancers de l'endomètre métastatiques.

I. TRAITEMENTS DISPONIBLES EN DEUXIÈME LIGNE

A. Lenvatinib et Pembrolizumab

Le lenvatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs VEGFR, FGFR, PDGFR et KIT, associé au pembrolizumab, un anticorps anti-PD-1, est devenu une option thérapeutique prometteuse en deuxième ligne pour les patientes atteintes de cancer de l'endomètre avancé ou métastatique. Cette combinaison est particulièrement efficace chez les patientes dont les tumeurs sont dMMR/MSI-H.

L'approbation de cette combinaison fait suite à l'étude de phase III KEYNOTE-775 [5]. Cette étude a inclus des patientes atteintes de cancer de l'endomètre avancé ou récurrent, après une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Le design de cette étude randomisée comprenait deux bras : un bras recevant la combinaison lenvatinib-pembrolizumab et un bras contrôle recevant une chimiothérapie au choix de l'investigateur (soit de la doxorubicine, soit du paclitaxel). Les deux principaux objectifs étaient la survie sans progression de la maladie, évaluée de manière indépendante selon les critères RECIST 1.1, et la survie globale. Ces critères ont été analysés chez les patientes ayant un cancer avec réparation des mésappariements fonctionnelle (pMMR) et chez l'ensemble des patientes. Au total, 827 patientes (697 avec un profil pMMR et 130 avec un profil déficient) ont été réparties entre le groupe lenvatinib-pembrolizumab (411 patientes) et le groupe chimiothérapie (416 patientes). La survie sans progression médiane a été

plus longue dans le groupe lenvatinib-pembrolizumab que dans le groupe chimiothérapie (6,6 contre 3,8 mois pour les patientes pMMR, et 7,2 contre 3,8 mois pour l'ensemble des patientes, HR = 0.60). La survie globale médiane a également été plus longue dans le groupe lenvatinib-pembrolizumab (17,4 contre 12,0 mois pour les patientes pMMR, et 18,3 contre 11,4 mois pour l'ensemble des patientes, HR = 0.68 et 0.62 respectivement). En conclusion, la combinaison lenvatinib et pembrolizumab a significativement amélioré la survie sans progression et la survie globale par rapport à la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé. Il est important de noter que dans cette étude, aucune patiente n'avait été préalablement exposée à une immunothérapie par anti PD-1/PD-L1, ce qui ne permet pas de présumer de l'efficacité de ce traitement après la première ligne standard actuelle de chimio-immunothérapie.

B. Doxorubicine

La doxorubicine, un agent chimiothérapeutique de la famille des anthracyclines, reste une option classique en deuxième ligne [6]. Bien que son efficacité soit modeste comparée aux nouvelles combinaisons thérapeutiques, elle est encore recommandée, notamment chez les patientes traitées par chimio-immunothérapie en première ligne ou inéligibles aux thérapies ciblées ou immunothérapies. Les taux de réponse avec la doxorubicine en monothérapie dans les cancers de l'endomètre avancés sont inférieurs à 15%, avec une toxicité notable, en particulier la cardiotoxicité cumulative.

C. Hormonothérapie

L'hormonothérapie garde une place importante dans le traitement des cancers de l'endomètre métastatiques, notamment pour les patientes dont les tumeurs lentement évolutives expriment des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone [6]. En ciblant ces récepteurs, l'hormonothérapie, comme le tamoxifène, le létrozole, le mégestrol ou le fulvestrant, visent à bloquer les signaux de croissance hormonale qui favorisent la prolifération tumorale. Toutefois, en monothérapie, ces traitements ont une efficacité limitée et des réponses

sont souvent de courte durée, en raison de mécanismes de résistance acquis ou intrinsèques.

II. NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

A. Les ADC

ADCs ciblant le récepteur HER2

HER2, une protéine kinase transmembranaire codée par le gène ERBB2, constitue un autre axe thérapeutique potentiel pour le cancer de l'endomètre. Des études d'immunohistochimie montrent une surexpression de HER2 chez environ 35% des patientes atteintes de carcinome séreux utérin. Le Trastuzumab Deruxtec (T-DXd) est un ADC combinant l'anticorps anti-HER2 trastuzumab avec un inhibiteur de la topoisomérase I, relié par un lien peptidique clivable. Ce médicament a actuellement une AMM dans le cancer du sein métastatique HER2 amplifié, mais également une indication dans le cancer du sein RH+ HER2 dit « low » (1+ ou 2+ sans amplification génique). Bien qu'il n'existe pas de système standardisé pour évaluer l'expression de HER2 dans le cancer de l'endomètre, l'utilisation d'ADCs comme le T-DXd pourrait être largement bénéfique. L'étude DESTINY PanTumor-02 est une étude de phase II qui a évalué le T-DXd (5,4 mg/kg une fois toutes les 3 semaines) pour les maladies localement avancées ou métastatiques, dont des cancers de l'endomètre, exprimant HER2 (immunohistochimie [IHC] 3+/2+ par test local ou central) après ≥1 traitement systémique ou sans traitement alternatif [7]. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective confirmé et évalué par l'investigateur. Les résultats sur les 40 patientes incluses avec un cancer de l'endomètre (40% HER2 3+ et 60% HER2 2+ FISH amplifiée) ont présenté un taux de réponse objective de 84,6% et 47,1%, respectivement. Par ailleurs, les résultats de l'essai STATICE [8], qui évaluait l'efficacité du T-DXd chez les patientes atteintes de carcinosarcome utérin HER2-positif, ont montré un taux de réponse de 68% et une survie sans progression de 6,2 mois chez les patientes HER2 amplifiée. De façon intéressante, des

résultats similaires ont été retrouvés chez les patientes dites « HER2-low » montrant l'efficacité du traitement indépendamment de l'expression d'HER2. Enfin, la FDA a octroyé une désignation accélérée au DB-1303, un ADC combinant un anticorps monoclonal anti-HER2, un lien peptidique clivable, et un inhibiteur de la topoisomérase I. Ce médicament a montré une activité antitumorale favorable dans les modèles HER2-positifs et HER2-faibles, ainsi que dans un essai de phase I/IIa pour des patientes atteintes de cancer de l'endomètre avancé, récurrent ou métastatique [9].

ADCs ciblant l'antigène Trop2

L'antigène de surface des cellules trophoblastiques-2 (Trop2) est un transducteur de signal calcique associé aux tumeurs. La surexpression de la protéine TROP2 est associée à une croissance tumorale accélérée et à un mauvais pronostic dans plusieurs tumeurs solides, notamment les cancers du sein, de l'estomac, du poumon et les cancers gynécologiques. Les ADCs ciblant Trop2 ont principalement été étudiés dans le cancer du sein, mais des résultats préliminaires suggèrent une efficacité potentielle en oncologie gynécologique, avec une surexpression observée dans plus de 80% des cancers de l'ovaire et du col de l'utérus, et dans plus de 90% des cancers de l'endomètre. Le sacituzumab govitécan (SG) est un ADC composé d'un anticorps monoclonal anti-Trop2 lié à la SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan, un inhibiteur de la topoisomérase I. Il est actuellement recommandé dans le cancer du sein métastatique (triple négatif et luminal non HER2). Dans l'essai de phase II TROPiCS-03, 41 patientes avec un cancer de l'endomètre métastatique ont été traitées par SG en monothérapie. Le taux de réponse objective était de 22,2% chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre à une dose de 10 mg/kg administrée les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. La PFS médiane était de 3,2 mois, et la survie globale médiane de 11,9 mois. Le profil de sécurité était cohérent avec l'ensemble des études, les effets indésirables les plus courants étant les nausées, la diarrhée, la fatigue, les vomissements, la perte d'appétit et la neutropénie [10]. Lors du congrès de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), qui s'est tenu du 13 au 17 septembre 2024, de nouvelles données de l'essai de

phase II TROPION-PanTumor03 ont été présentées [11]. Cet essai a évalué le datopotamab deruxitecan (Dato-DXd), un anticorps monoclonal dirigé contre Trop2 lié à un inhibiteur de la topoisomérase I à base de deruxitecan par l'intermédiaire d'un lien tétra-peptidique hautement sélectif, en monothérapie chez des patients atteints de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire. Les données préliminaires ont montré chez les patientes avec un cancer de l'endomètre en 2^e et 3^e lignes métastatique sans sélection sur l'expression de TROP2, un taux de réponse objective de 27,5% et un taux de contrôle de la maladie de 85%. La durée médiane de la réponse était de 16,4 mois et la survie médiane sans progression était de 6,3 mois (IC 95% : 2,8-non encore atteint). Également présenté à l'ESMO 2024, le Sacituzumab tirumotecan (sac-TMT) est aussi un ADC dirigé contre TROP2 qui a été évalué dans les cancers de l'endomètre et de l'ovaire. Dans la cohorte des cancers de l'endomètre, 44 patientes ont été incluses, sans sélection sur l'expression de TROP2, en progression après sels de platine +/- immunothérapie. Le taux de réponse objective est de 34.1% et le taux de contrôle de la maladie est de 75%. La médiane de survie sans progression est de 5.7 mois [12].

Ces études montrent des résultats encourageants dans cette pathologie. Ces ADC sont actuellement testés en phase III contre chimiothérapie au choix de l'investigateur et devraient rejoindre notre arsenal thérapeutique dans les années à venir.

B. Immunothérapie

Outre les inhibiteurs de PD-1 et PD-L1, l'émergence de nouvelles cibles immunologiques offre de nouvelles perspectives pour le traitement des cancers de l'endomètre métastatiques. Ces molécules visent à surmonter la résistance aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et à améliorer l'activation des lymphocytes T contre les cellules tumorales.

L'essai de phase I/II GYNET (NCT04652076) vise à recruter plus de 240 patients atteints de cancer du col de l'utérus (CC) et de cancer de l'endomètre pour évaluer l'efficacité de la restauration de l'apoptose dans les cellules tumorales [13]. Cette approche utilise le NP137, un anticorps monoclonal humanisé innovant qui cible et inhibe la Nértrine-1, administré en monothérapie ou en

combinaison avec un agent anti-PD-1. La Nértrine-1 est une molécule de guidage impliquée dans des processus tels que l'orientation axonale, le remodelage osseux et la régulation métabolique. Hautement surexprimée dans plusieurs cancers, en particulier dans les sous-types agressifs, la Nértrine-1 sert de biomarqueur tumoral. Son expression est associée au processus de tumorigénèse et favorise la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) [14].

L'essai de phase II PODIUM-204 (NCT04463771) est conçu comme une étude « umbrella » et explore le retifanlimab, un anticorps anti-PD-1, chez les patients atteints de cancer de l'endomètre avancé ou métastatique ayant progressé après une chimiothérapie à base de platine et de taxane [15]. Cet essai évalue le retifanlimab en monothérapie chez les patients avec un cancer de l'endomètre PD-L1-négatif, MSI-élevé, ou dMMR/POLE-muté. En outre, le retifanlimab combiné à une thérapie anti-FGFR2 sera évalué chez les patients ayant un cancer de l'endomètre porteur de mutations FGFR2, et en combinaison avec un agent anti-IDO1 chez les patients avec un cancer de l'endomètre MSS et PD-L1-positif. Le rôle d'IDO-1 dans la pathologie du cancer de l'endomètre est établi, et les mutations du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), observées dans environ 15% des cas de cancer de l'endomètre, entraîne une surexpression de FGFR qui favorise la prolifération des cellules tumorales et les métastases. Les patients atteints de cancer de l'endomètre muté FGFR2 présentent généralement une survie sans progression et une survie globale réduites, notamment à des stades précoces, en raison d'un manque d'options thérapeutiques. PODIUM-204 vise à affiner la prise en charge du cancer de l'endomètre en identifiant les patients susceptibles de répondre à la thérapie anti-FGFR2 et en évaluant le bénéfice potentiel de l'inhibition d'IDO-1 dans le cancer de l'endomètre non MSI-H. Chez les patients MSI-H en progression après un traitement anti-PD-1, un traitement additionnel avec anti-TIM3/LAG-3 est proposé. La survie globale et la survie sans progression seront évaluées dans tous les groupes de patients.

D'autres combinaisons d'immunothérapie sont en cours d'étude, incluant un essai de phase II (NCT05112601) évaluant le nivolumab avec ou sans ipilimumab chez un sous-groupe de patients avec un cancer de l'endomètre récidivant dMMR [16]. D'autres combinaisons

thérapeutiques, telles que les vaccins thérapeutiques ou le transfert de lymphocytes T modifiés, associés à la chimiothérapie ou la radiothérapie, montrent également des résultats prometteurs. À cet égard, une étude de phase I/II (NCT05194735) évalue l'administration de cellules T autologues modifiées exprimant un TCR réactif aux néo-antigènes chez des patientes avec des tumeurs solides réfractaires ou en rechute, incluant le cancer de l'endomètre. Les cancers hématologiques bénéficient fortement de la technologie CAR, et cette approche est désormais explorée chez les patientes atteintes de cancers gynécologiques.

Parallèlement, des anticorps bispécifiques ciblant deux « checkpoints » immunitaires, tels que PD-1 et CTLA-4, sont en développement et seront testés dans des essais cliniques incluant des patientes atteintes de cancer de l'endomètre (NCT03517488). Une autre approche innovante consiste en l'utilisation de traitement bifonctionnel, M7824, qui combine le domaine extracellulaire de TGF- β RII avec un anticorps anti-PD-L1 humain [17]. Des études *in vivo* ont montré que l'anti-PD-L1 réduit la signalisation TGF- β dans le microenvironnement tumoral, diminue la croissance tumorale et favorise l'activation des cellules T CD8+ et des cellules NK.

C. Thérapies ciblées

Les recherches récentes sur les thérapies ciblées pour le cancer de l'endomètre métastatique mettent en lumière de nouvelles associations thérapeutiques prometteuses, actuellement en cours d'évaluation clinique.

Dans les études précliniques, l'inhibition concomitante de la voie PI3K/AKT et de la réparation par recombinaison homologue par inhibition de PARP présente une activité antitumorale dans des modèles de cancers de l'ovaire et de cancers du sein triple négatifs. Une étude de phase I, ComPAKT, a démontré la faisabilité clinique de cette combinaison [18]. 38 patientes ont été incluses : 16 atteintes de cancers de l'ovaire, 11 de cancers de l'endomètre et 11 de cancers du sein triple négatifs. En termes d'efficacité, 31 patientes étaient évaluable et le taux de réponse était de 23%, indépendamment de la présence de mutation *BRCA*. À noter que la plupart des réponses ont été observées chez les patientes atteintes de cancers de l'endomètre, avec un taux de réponse de 50% dans cette cohorte.

Par ailleurs, l'hormonothérapie est une option validée pour les cancers de l'endomètre métastatique, en particulier dans les tumeurs de bas grade lentement évolutives [6]. L'inhibition de la voie Cycline D-CDK4/6-INK4-RB peut surmonter la résistance aux traitements endocriniens dans les cancers de l'endomètre avancés ou récurrents, où l'expression de CDK4 est élevée dans 34 à 77% des cas. Une étude de phase II a évalué l'efficacité d'une combinaison d'abemaciclib (inhibiteur de CDK4/6) et de fulvestrant chez 27 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent, principalement endométrioïde [19]. Parmi les 25 patientes éligibles, un taux de réponse objective (ORR) de 44% a été observé, avec une durée médiane de réponse de 15,6 mois. La survie sans progression (PFS) médiane était de 9,0 mois, et la survie globale (OS) médiane de 37,8 mois. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus courants étaient la neutropénie (22%) et l'anémie (19%). Ces résultats encourageants devront être confirmés en phase III.

CONCLUSION

Le traitement des cancers de l'endomètre métastatiques a considérablement évolué au-delà de la première ligne grâce à l'avènement des ADC, des thérapies ciblées et des immunothérapies. Les résultats de l'étude KEYNOTE-775 ont solidifié la place de la combinaison lenvatinib-pembrolizumab comme option standard en deuxième ligne, même si l'arrivée de l'immunothérapie en première ligne bouscule les indications. La doxorubicine et l'hormonothérapie restent des standards validés. Les nombreux résultats préliminaires encourageant des ADC, des nouvelles immunothérapies et des thérapies ciblées offrent de nouvelles perspectives pour les patientes réfractaires aux traitements conventionnels.

RÉFÉRENCES

- [1] Eskander RN, Sill MW, Beffa L *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine* 388(23), 2159–2170 (2023).
- [2] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM *et al.* Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial

- Cancer. *New England Journal of Medicine* 388(23), 2145–2158 (2023).
- [3] Colombo N, Biagioli E, Harano K *et al.* Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEND): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 25(9), 1135–1146 (2024).
 - [4] Westin SN, Moore K, Chon HS *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(3), 283–299 (2024).
 - [5] Makker V, Colombo N, Casado Herráez A *et al.* Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine* 0(0), null (2022).
 - [6] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I *et al.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31(1), 12–39 (2021).
 - [7] Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A *et al.* Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 42(1), 47–58 (2024).
 - [8] Nishikawa T, Hasegawa K, Matsumoto K *et al.* Trastuzumab Deruxtecan for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Expressing Advanced or Recurrent Uterine Carcinosarcoma (NCCH1615): The STATICE Trial. *JCO* 41(15), 2789–2799 (2023).
 - [9] Moore KN, Sabanathan D, Du Y *et al.* Safety and efficacy of DB-1303 in patients with advanced/metastatic solid tumors: A multicenter, open-label, first-in-human, phase 1/2a study. *JCO* 41(16_suppl), 3023–3023 (2023).
 - [10] Santin AD, Corr BR, Spira A *et al.* Efficacy and Safety of Sacituzumab Govitecan in Patients With Advanced Solid Tumors (TROPiCS-03): Analysis in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *JCO* 42(29), 3421–3429 (2024).
 - [11] Janjigian YY, Oaknin A, Lang JM *et al.* TROPION-Pan-Tumor03: Phase 2, multicenter study of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) as monotherapy and in combination with anticancer agents in patients (pts) with advanced/metastatic solid tumors. *JCO* 41(16_suppl), TPS3153–TPS3153 (2023).
 - [12] Lorusso D, Mirza MR, Martin-Babau J *et al.* 793TiP A phase III, randomized, open-label, multicenter study of sacituzumab tirumotecan (sac-TMT) monotherapy vs treatment of physician's choice chemotherapy in patients with endometrial cancer who have received prior chemotherapy and immunotherapy: ENGOT-en23/GOG-3095/MK-2870-005. *Annals of Oncology* 35, S592 (2024).
 - [13] Ray-Coquard I, Cassier P, Chabaud S *et al.* 817TiP GYNET study - Safety and efficacy of anti-netrin 1 (NP137) in combination with chemotherapy and/or pembrolizumab in patients (pts) with pretreated locally advanced/metastatic endometrial carcinoma or cervix carcinoma: An adaptive multi-arms randomized phase I/II trial. *Annals of Oncology* 32, S769 (2021).
 - [14] Cassier PA, Navaridas R, Bellina M *et al.* Netrin-1 blockade inhibits tumour growth and EMT features in endometrial cancer. *Nature* 620(7973), 409–416 (2023).
 - [15] Slomovitz B, Monk B, Moxley K *et al.* 348 A phase 2 umbrella study of retifanlimab (INCMGA00012) alone or in combination with other therapies in patients with advanced or metastatic endometrial cancer (POD1UM-204, GOG 3038, ENGOT-en12/NOGGO). *J Immunother Cancer* 8(Suppl 3) (2020).
 - [16] Mahdi H, Chelariu-Raicu A, Slomovitz BM. Immunotherapy in endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 33(3), 351 (2023).
 - [17] Knudson KM, Hicks KC, Luo X, Chen J-Q, Schlom J, Gameiro SR. M7824, a novel bifunctional anti-PD-L1/TGFβ Trap fusion protein, promotes anti-tumor efficacy as monotherapy and in combination with vaccine. *Oncoimmunology* 7(5), e1426519 (2018).
 - [18] Yap TA, Kristeleit R, Michalarea V *et al.* Phase I Trial of the PARP Inhibitor Olaparib and AKT Inhibitor Capivasertib in Patients with BRCA1/2- and Non-BRCA1/2-Mutant Cancers. *Cancer Discov* 10(10), 1528–1543 (2020).
 - [19] Green A, Zhou Q, Iasonos A *et al.* A phase II study of fulvestrant and abemaciclib in hormone receptor positive advanced or recurrent endometrial cancer. *JCO* 42(16_suppl), 5511–5511 (2024).