20as Jornadas HITOS ONCOLÓGICOS: LO MEJOR DE 2025
MADRID 19 - 20 NOVIEMBRE 2025
20 ANIVERSARIO

Cáncer de endometrio avanzado: Redefiniendo estándares

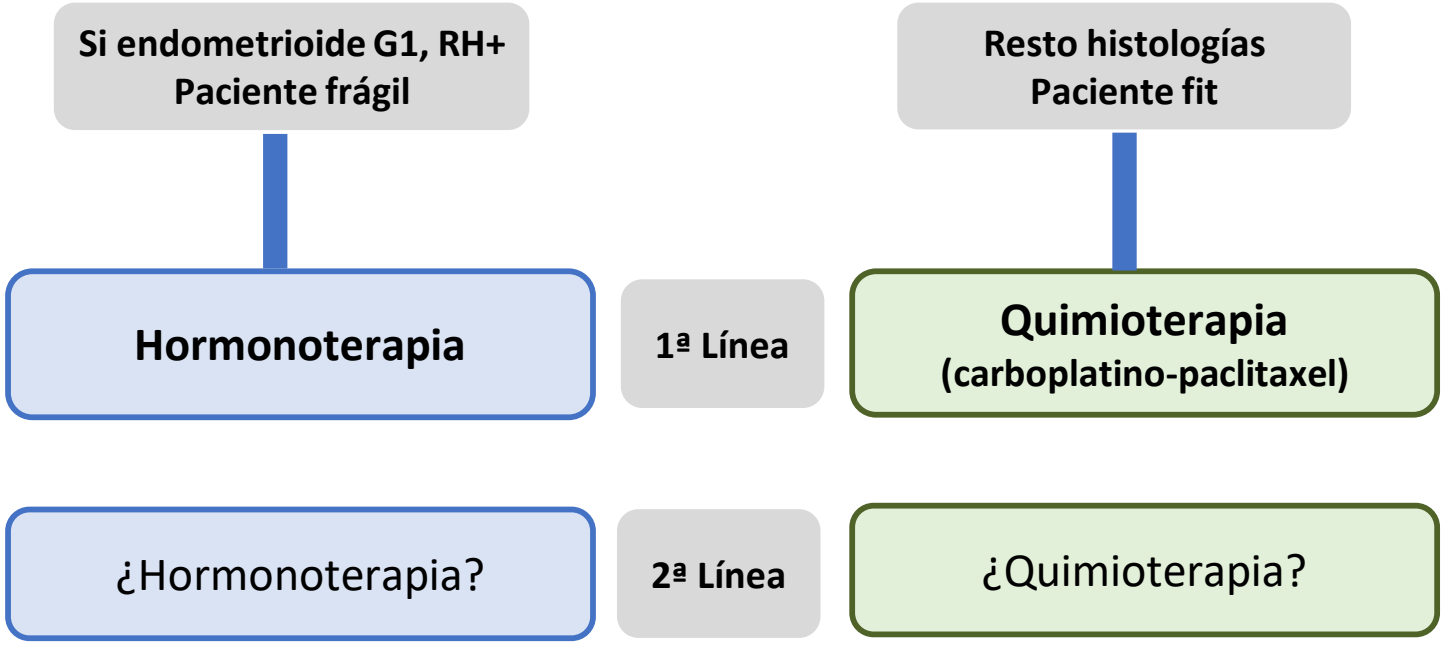
Andrés Redondo
Hospital Universitario La Paz

Conflictos de interés

- **Asesoramiento y formación:** GSK, AstraZeneca, MSD, Pharma&, AbbVie
- **Ponencias:** GSK, AstraZeneca, MSD, Pharma&, AbbVie
- **Asistencia a congresos:** AstraZeneca, GSK

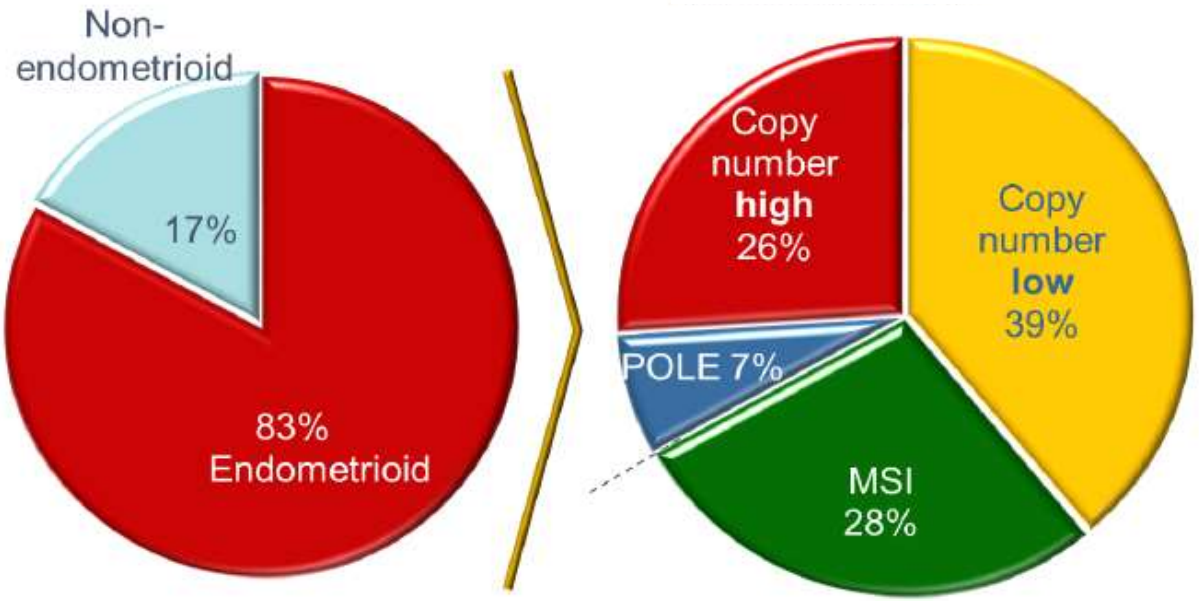
Cáncer de endometrio diseminado

Era pre-inmunoterapia: Algoritmo terapéutico



Cáncer de endometrio

Clasificación molecular: estudio del TCGA



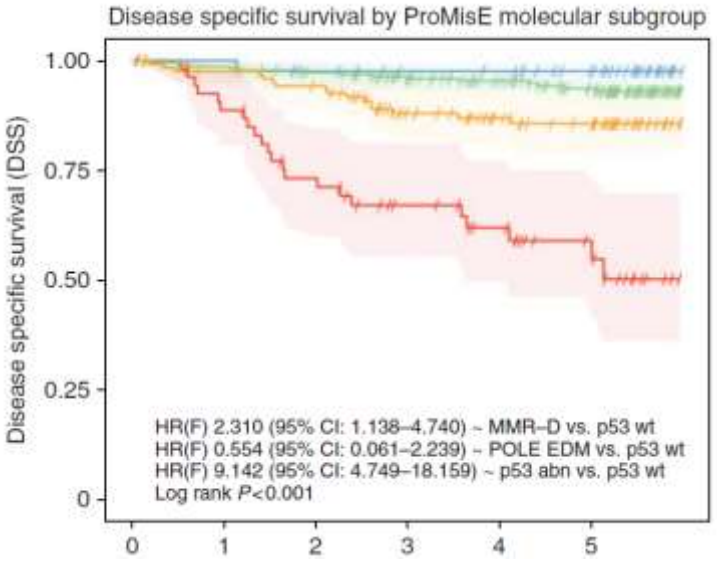
TCGA Nature 2013

Cáncer de endometrio

Clasificación molecular adaptada a la clínica: ProMiSe

	POLE mutado	5-10 %
	dMMR (MSI-H)	25-30 %
pMMR	NSMP (p53wt)	35-40 %
pMMR	p53 abnormal (mutado)	25-30 %

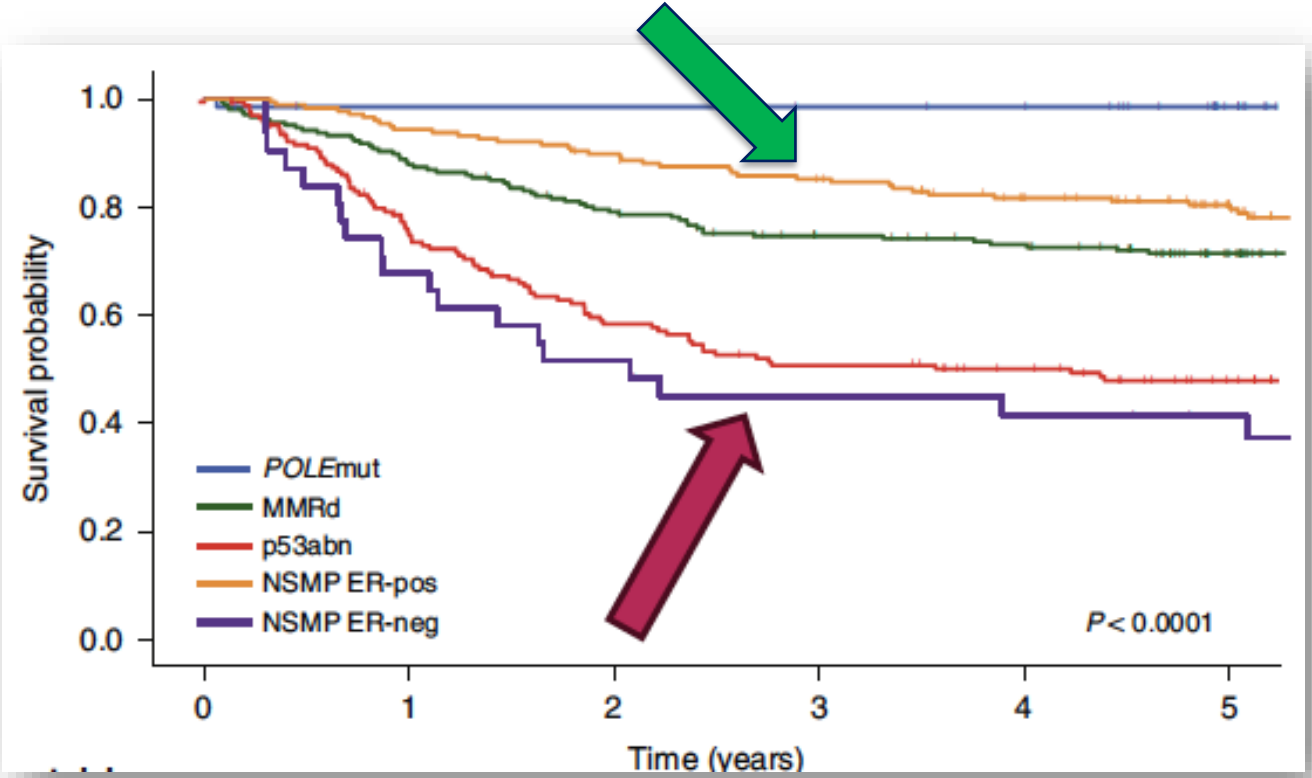
Influencia en el pronóstico



Talhouk et al. Cancer 2017
Kommoss et al. Ann Oncol 2018

Cáncer de endometrio

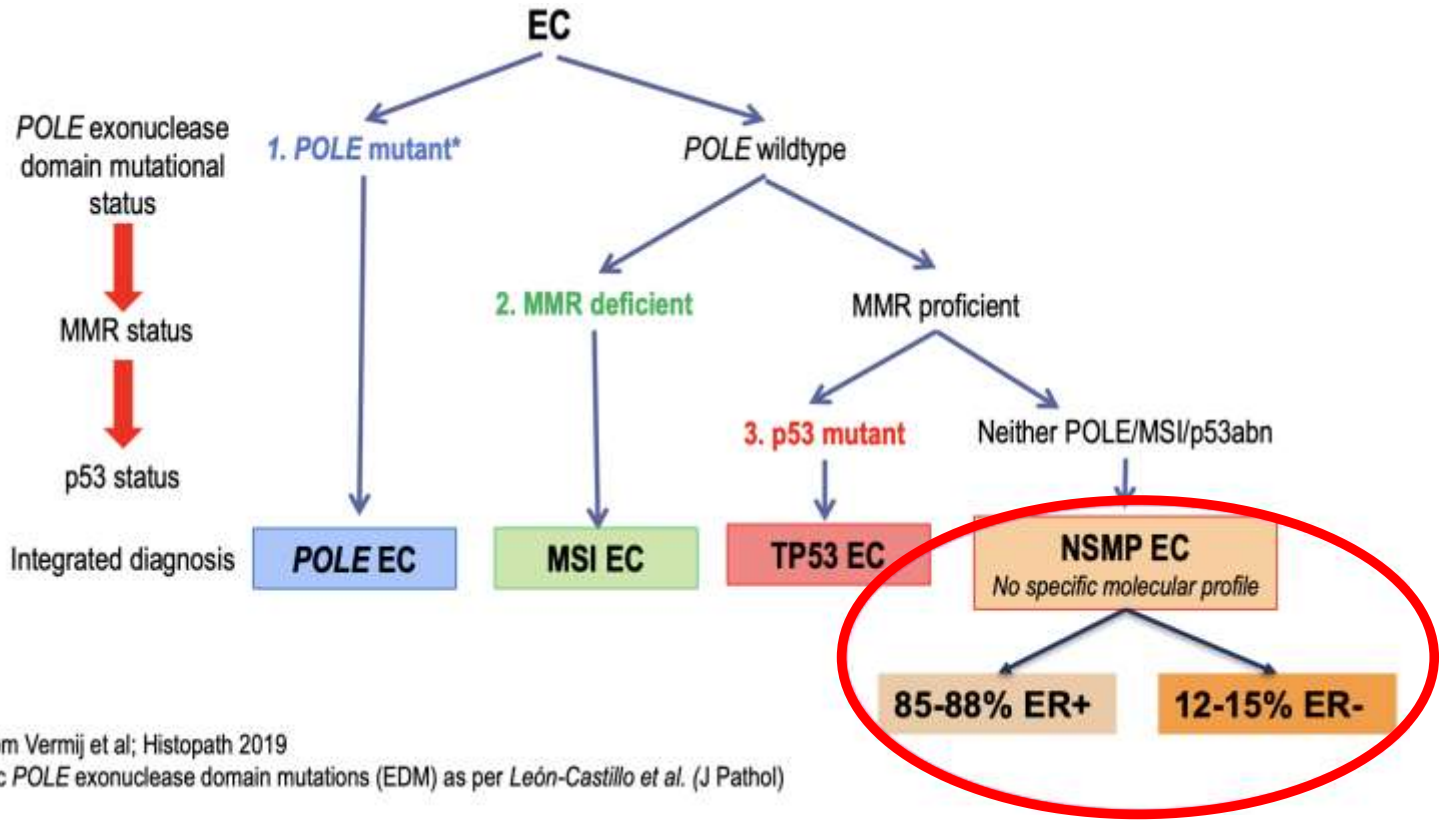
Clasificación molecular: Impacto del RE en el subtipo NSMP



Vermij et al. Br J Cancer 2023

Cáncer de endometrio

Clasificación molecular: Impacto del RE en el subtipo NSMP

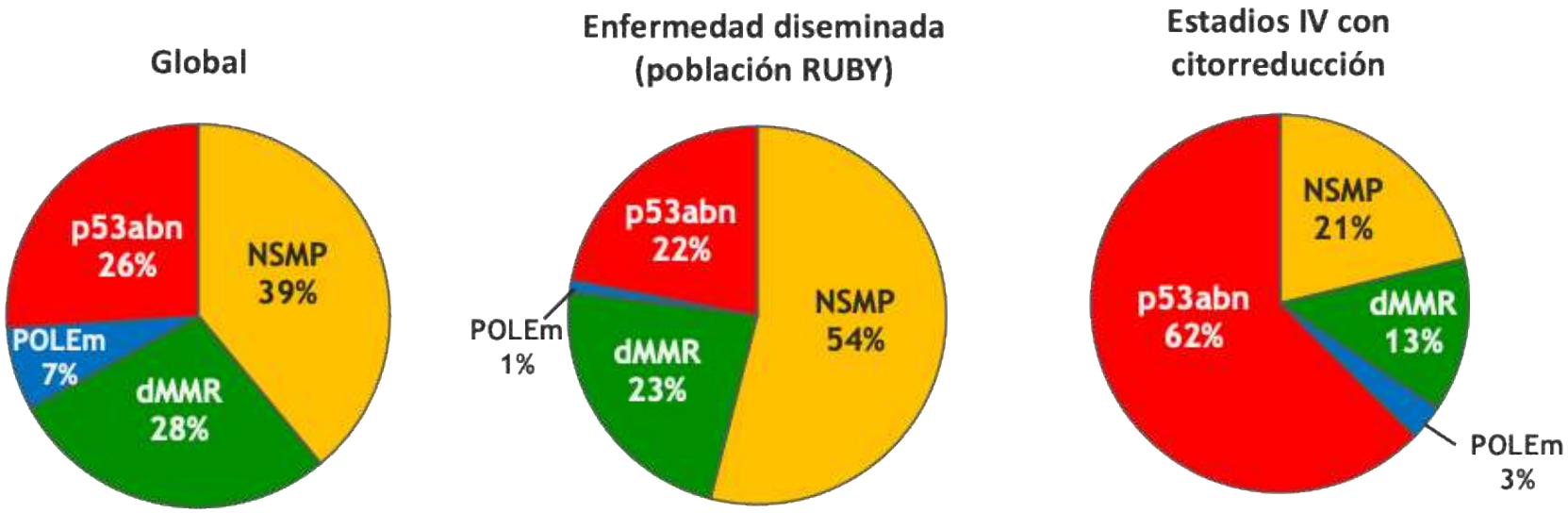


Adapted from Vermij et al; Histopath 2019

*Pathogenic *POLE* exonuclease domain mutations (EDM) as per *León-Castillo et al.* (J Pathol)

Cáncer de endometrio

Subtipos moleculares en la enfermedad diseminada



TCGA Nature 2013; Mirza et al. ESMO 2023; Uijterwaal et al. Int J Gynecol Cancer 2024

Cáncer de endometrio

Importancia de la clasificación molecular

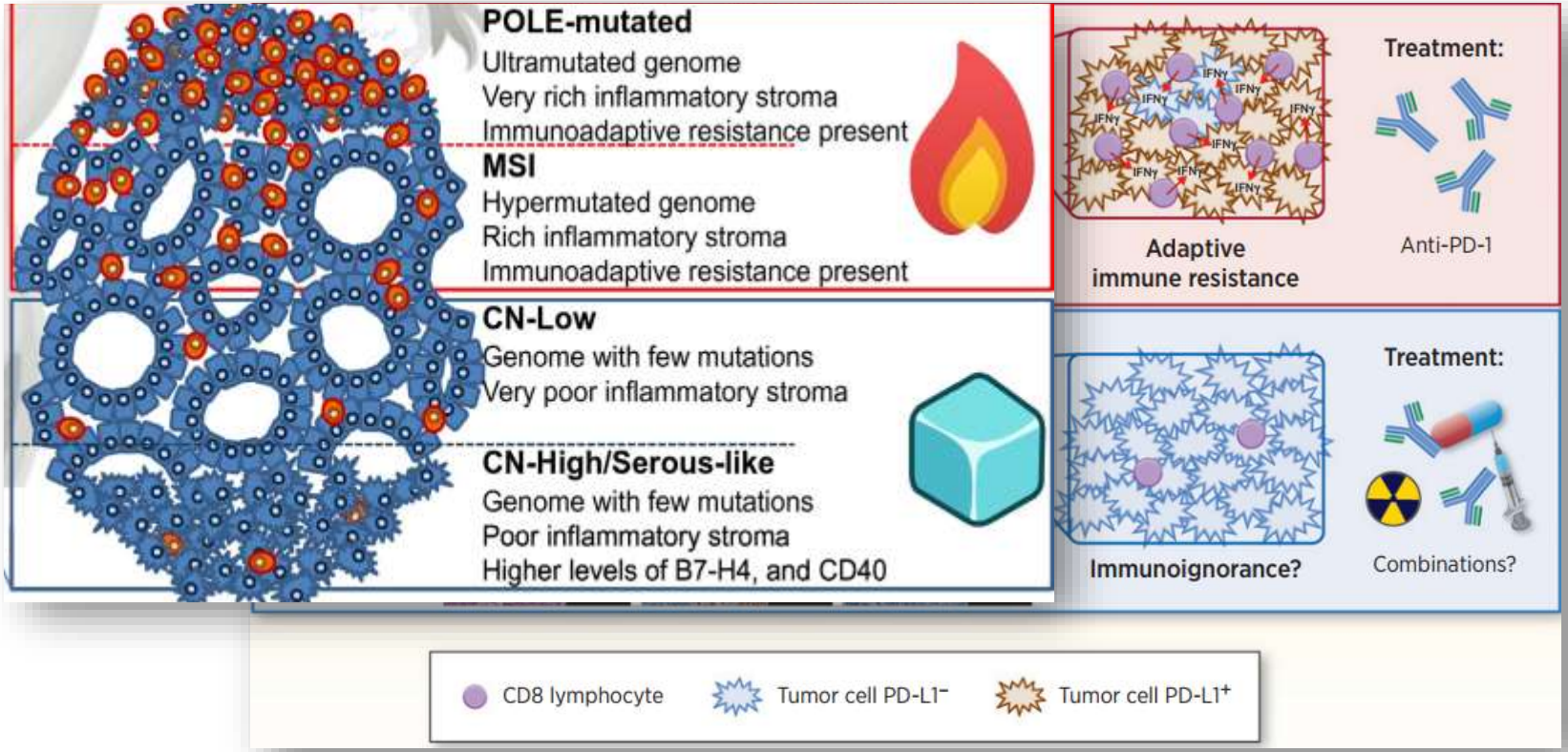
Pronóstico

Pre-screening del Síndrome de Lynch

Indicación de adyuvancia

Selección tratamiento en la enfermedad diseminada

Cáncer de endometrio
Características de los subtipos moleculares



Piulats JM et al. Clin Cancer Res 2016

Cáncer de endometrio diseminado

Ensayos fase III en 1ª línea con inmunoterapia

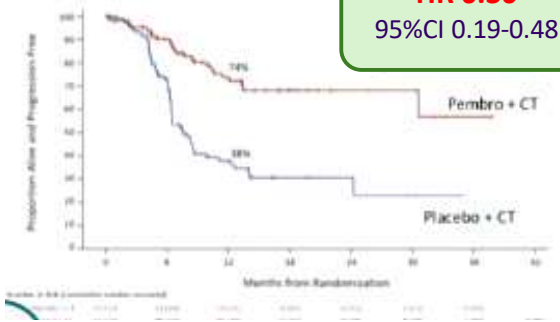
Concepto	Ensayo	Población	Brazo Experimental	
IO + QT	RUBY Parte 1	All comers	Carbo-Taxol + Dostarlimab	✓
IO + QT	NRG-GY018	All comers	Carbo-Taxol + Pembrolizumab	✓
IO + QT	AtTEnd	All comers	Carbo-Taxol + Atezolizumab	✓
IO + QT + iPARP	DUO-E	All comers	CT +/- Durvalumab +/- Olaparib	✓
IO + QT + iPARP	RUBY Parte 2	All comers	CT +/- Dostarlimab-Niraparib	✓
IO + TKI	LEAP-001	All comers	Pembrolizumab-Lenvatinib	✗
IO monoterapia	DOMENICA	dMMR	Dostarlimab	
IO monoterapia	ENGOT En15	dMMR	Pembrolizumab	

Cáncer de endometrio diseminado

Inmunoterapia + QT en 1ª línea: PFS en población dMMR

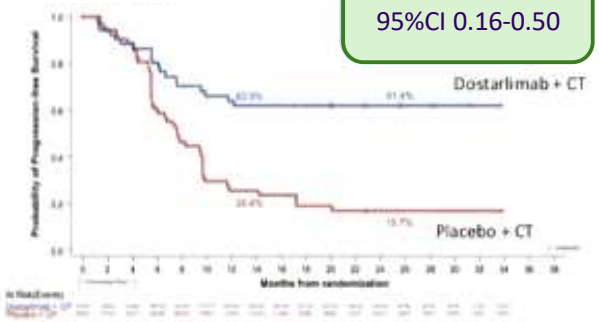
GY018: Pembro

HR 0.30
95%CI 0.19-0.48



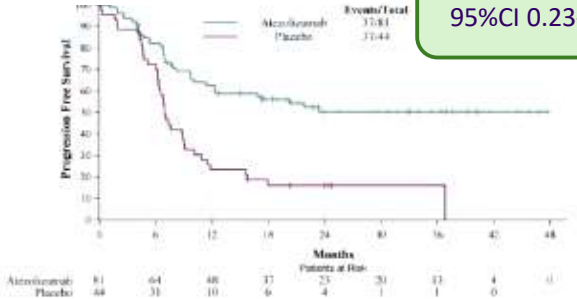
RUBY: Dostar

HR 0.28
95%CI 0.16-0.50



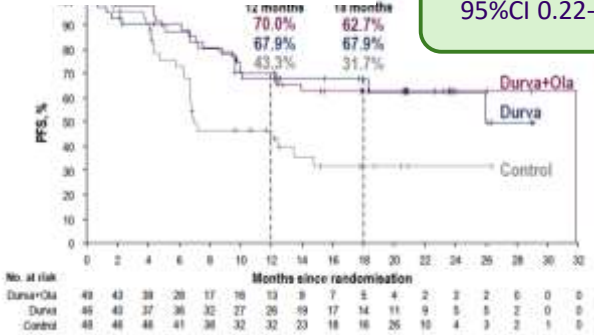
AtTEnd: Atezo

HR 0.36
95%CI 0.23-0.57



DUO-E: Durva

HR 0.42
95%CI 0.22-0.80

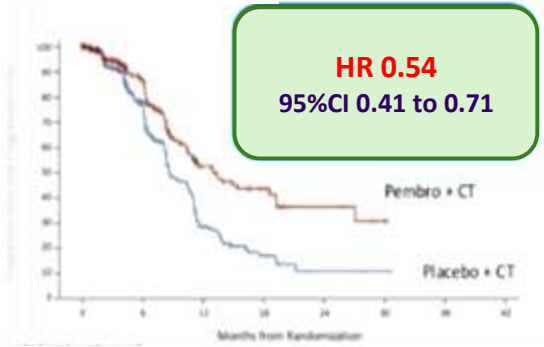


Mirza et al. ESMO virtual, SGO y NEJM 2023; Eskander SGO y NEJM 2023; Colombo et al. ESMO 2023; Westin et al. ESMO y JCO 2023

Cáncer de endometrio diseminado

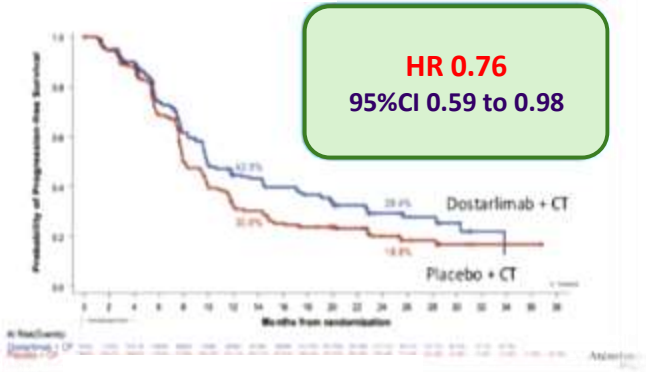
Inmunoterapia + QT en 1ª línea: PFS en población pMMR

GY018: Pembro



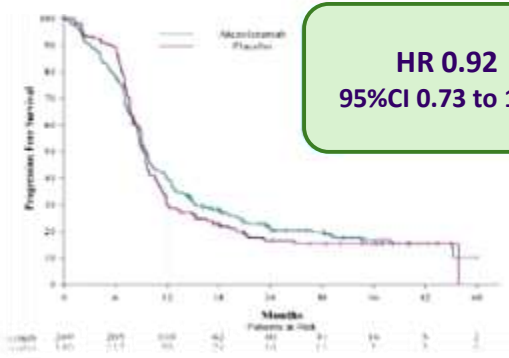
HR 0.54
95%CI 0.41 to 0.71

RUBY: Dostar



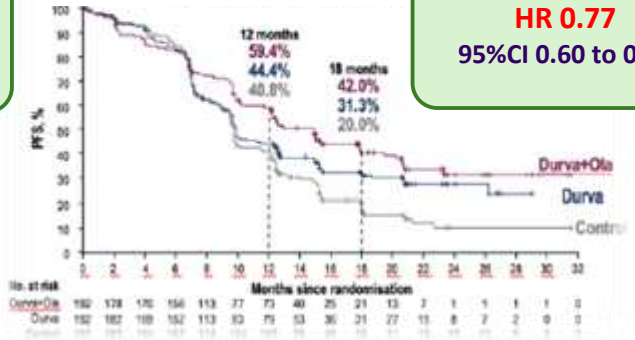
HR 0.76
95%CI 0.59 to 0.98

AtTEnd: Atezo



HR 0.92
95%CI 0.73 to 1.16

DUO-E: Durva

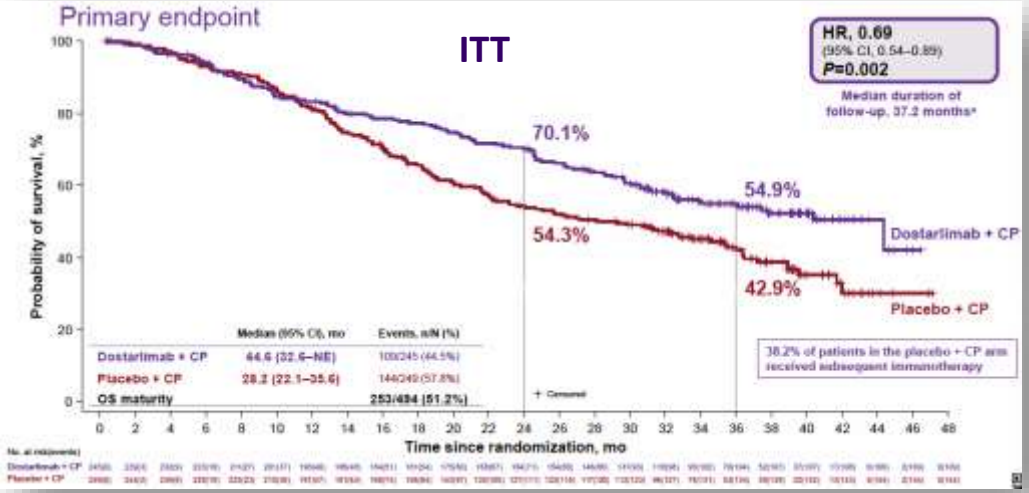


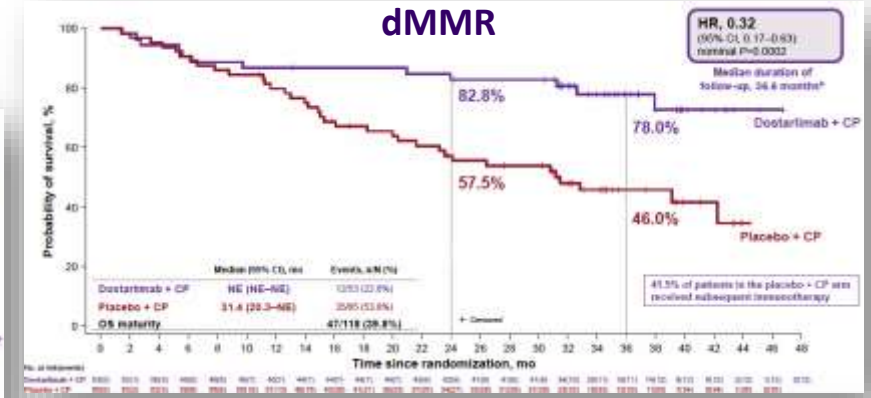
HR 0.77
95%CI 0.60 to 0.97

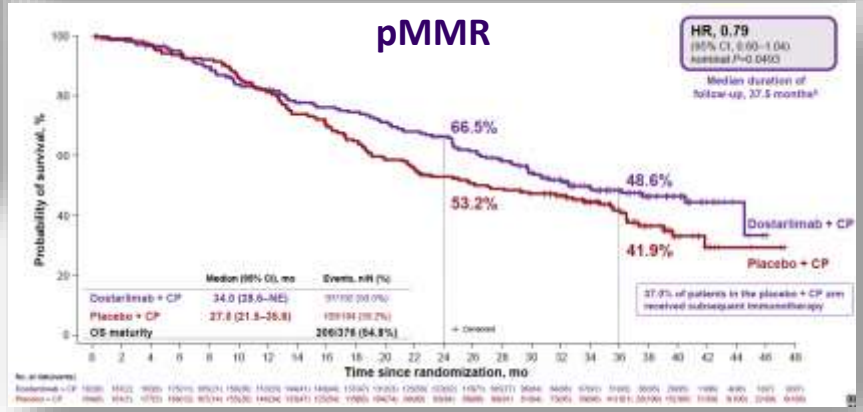
Mirza et al. ESMO virtual, SGO y NEJM 2023; Eskander SGO y NEJM 2023; Colombo et al. ESMO 2023; Westin et al. ESMO y JCO 2023

Cáncer de endometrio diseminado

Inmunoterapia + QT en 1ª línea: OS en RUBY (dostarlimab)







Powell et al. SGO 2024 y Ann Oncol 2024

Cáncer de endometrio diseminado

Incorporación de la inmunoterapia a la 1ª línea

		RUBY (Dostarlimab)	NRG GY018 (Pembrolizumab)	AtTEnd (Atezolizumab)	DUO-E (Durvalumab)
PFS	Población global	**0.64**	-	**0.74**	**0.71**
	dMMR	**0.28**	**0.30**	**0.36**	**0.42**
	pMMR	**0.76**	**0.54**	0.92	**0.77**
OS	Población global	**0.69**	-	0.82*	0.77*
	dMMR	**0.32**	NA	**0.41**	NA
	pMMR	0.79	NA	1	NA

*Datos no maduros

Cáncer de endometrio diseminado

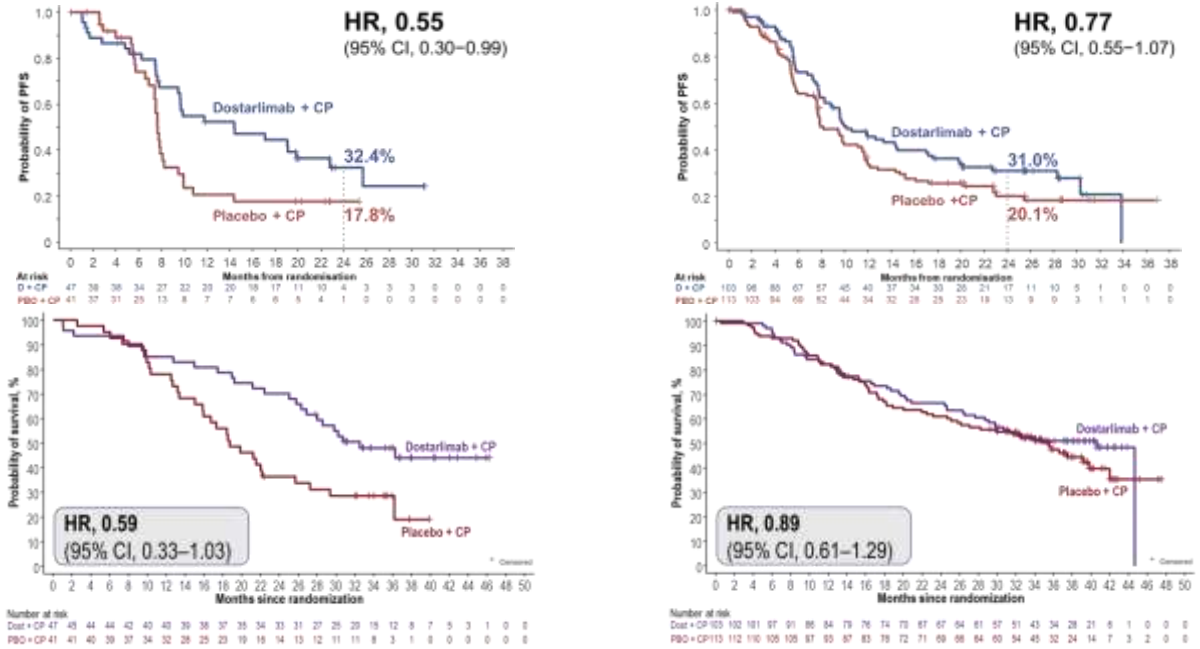
Inmunoterapia + QT en 1ª línea: pMMR (RUBY: dostarlimab)

¿Cómo seleccionar las pacientes pMMR que se pueden beneficiar de inmunoterapia?
PFS y OS según status de p53: p53abn vs p53wt (NSMP)

p53abn | p53wt (NSMP)

PFS

OS



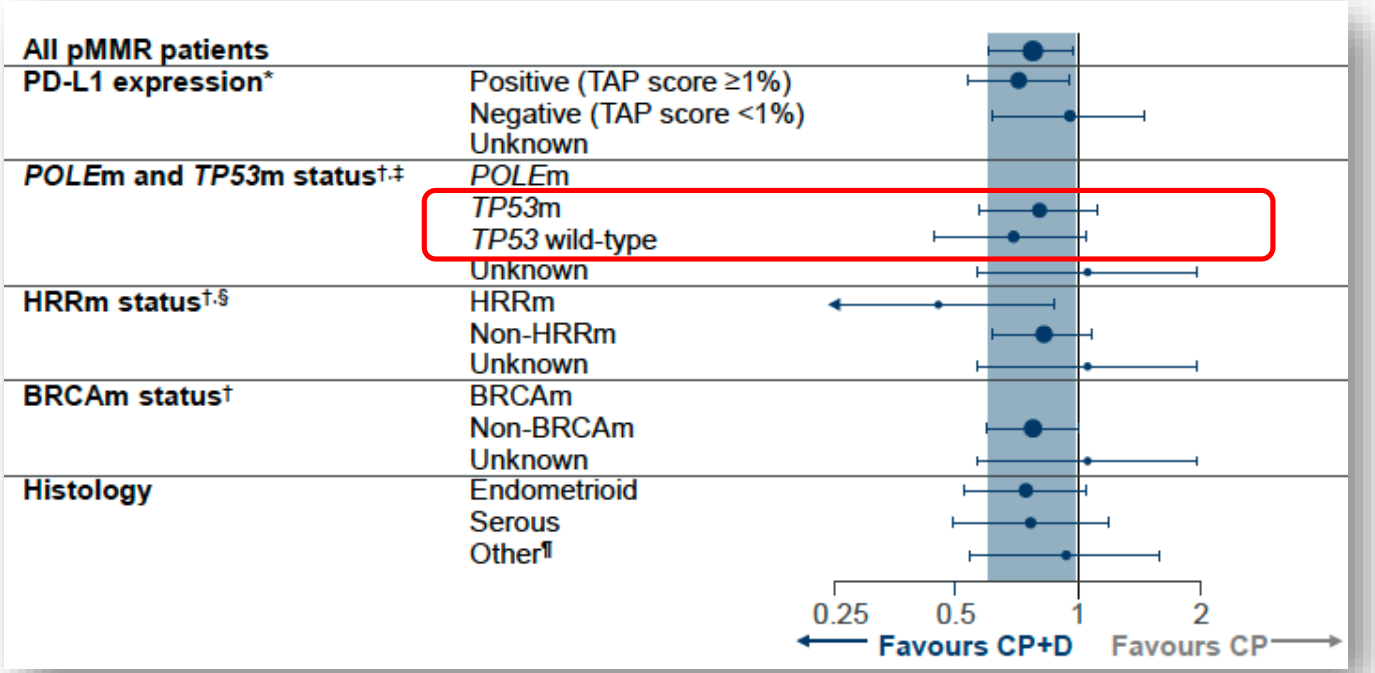
Mirza et al. ESMO 2023; Powell et al. ESMO Gyn 2024

Cáncer de endometrio diseminado

Inmunoterapia + QT en 1ª línea: pMMR (DUO-E: durvalumab)

¿Cómo seleccionar las pacientes pMMR que se pueden beneficiar de inmunoterapia?

PFS según biomarcadores (QT+durva vs QT)



Westin et al. IGCS 2024

Cáncer de endometrio diseminado

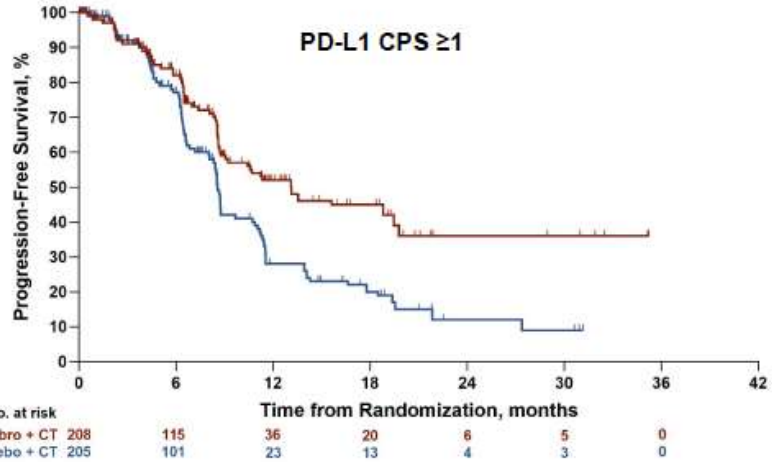
Inmunoterapia + QT en 1ª línea: pMMR (GY-018: pembrolizumab)

¿Cómo seleccionar las pacientes pMMR que se pueden beneficiar de inmunoterapia?

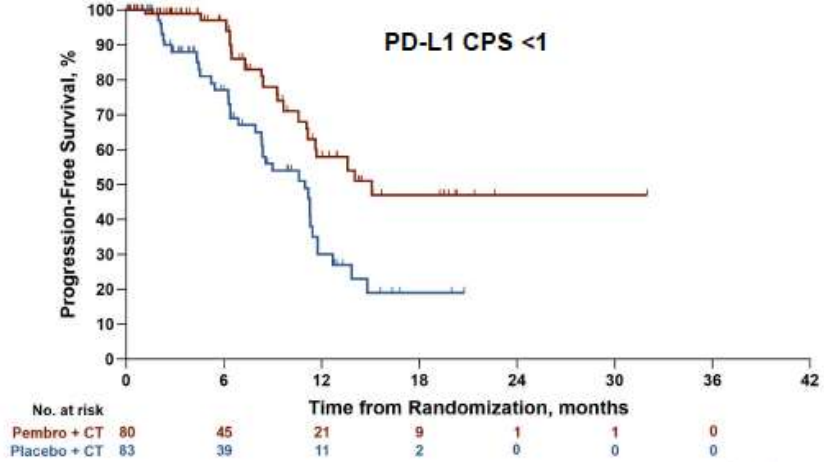
PFS según status de PD-L1

pMMR Population

	Events, n/N	Median PFS (95% CI), mo	HR (95% CI)
Pembro + CT	71/208	13.1 (9.1–19.8)	0.59 (0.43–0.80)
Placebo + CT	100/205	8.5 (8.0–10.7)	



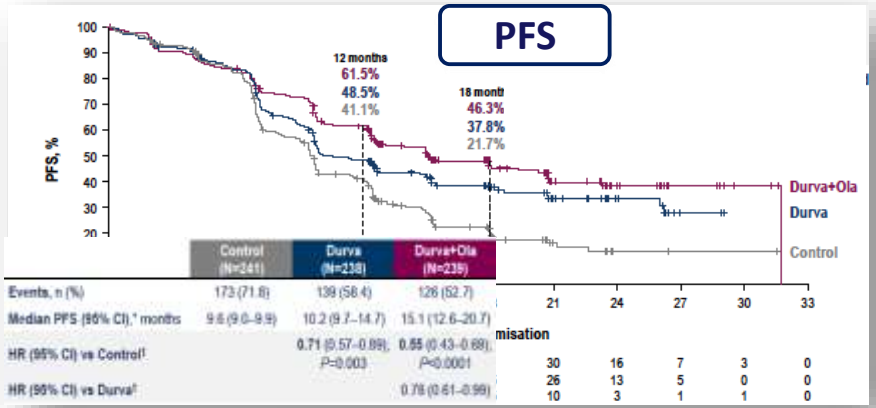
	Events, n/N	Median PFS (95% CI), mo	HR (95% CI)
Pembro + CT	21/80	15.1 (11.1–NR)	0.44 (0.26–0.75)
Placebo + CT	37/83	11.0 (8.3–11.4)	

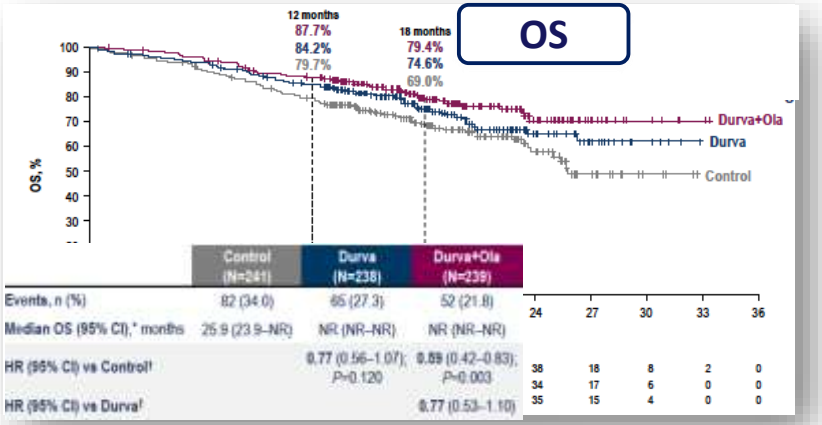


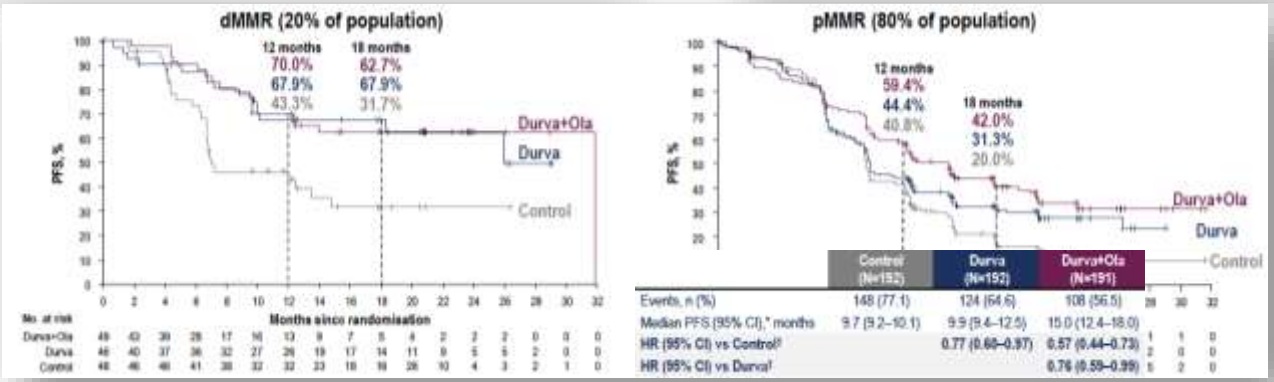
a et al. ESMO 2023; Powell et al. ESMO Gyn 2024

Cáncer de endometrio diseminado

IO + iPARP en 1ª línea: DUO-E (durva + olaparib)



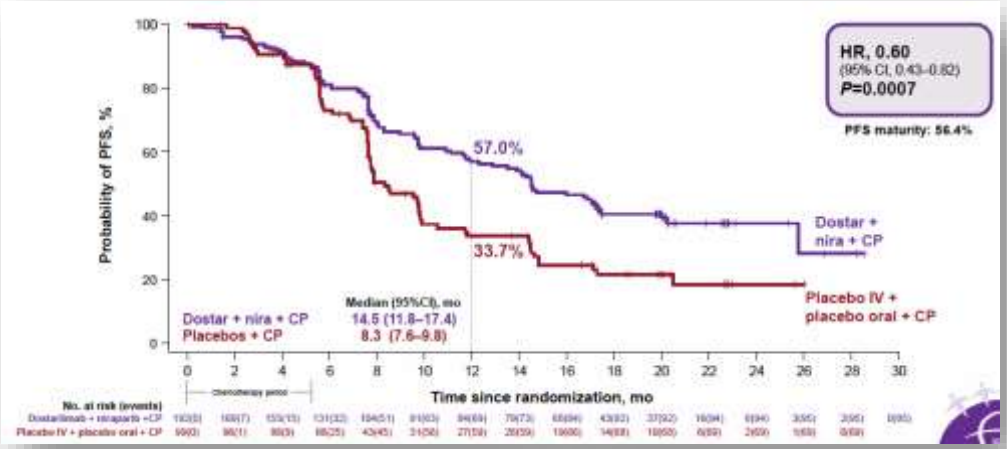


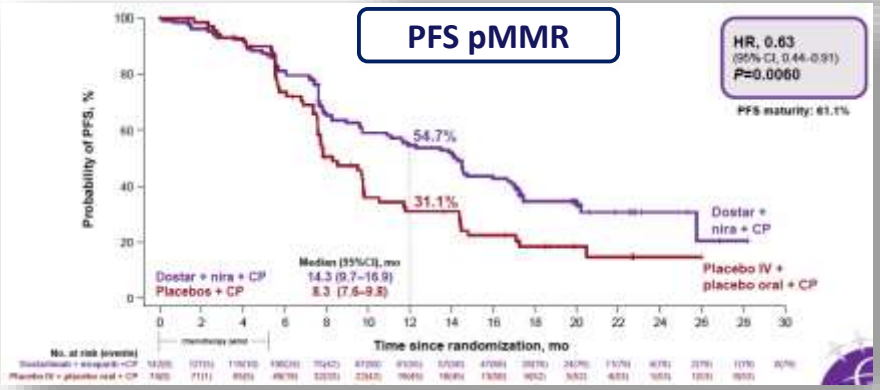


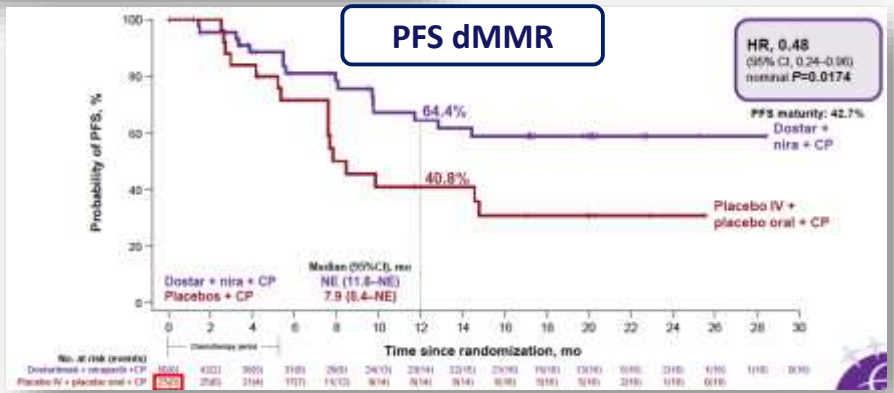
Westin et al. ESMO 2023 y J Clin Oncol 2024

Cáncer de endometrio diseminado

IO + iPARP en 1ª línea: RUBY-2 (dostar + niraparib)







Mirza et al. SGO 2024

Cáncer de endometrio diseminado

Situación regulatoria de IO e iPARPs en 1ª línea

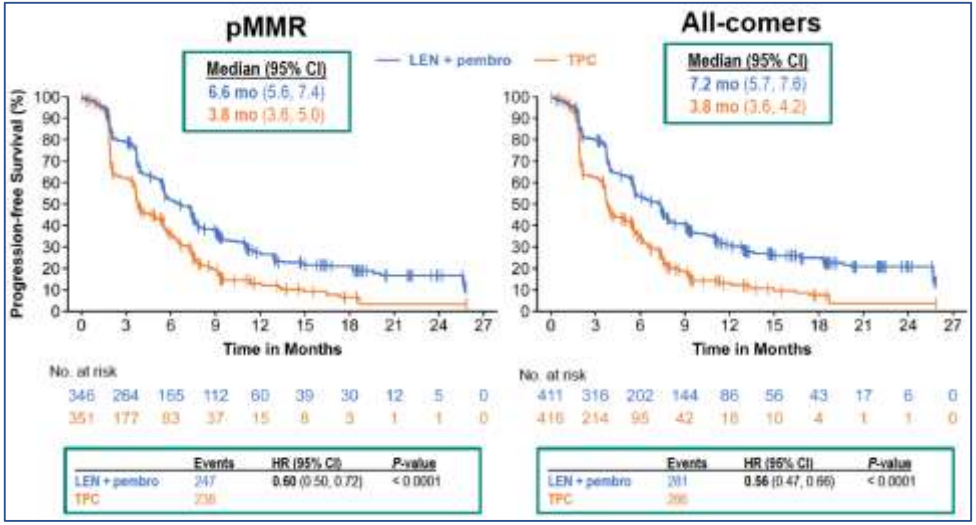
	Dostarlimab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab	Durva-Ola	Dostar-Nira
EMA	SI (all comers)	SI (all comers)	NO	SI (dMMR)	SI (pMMR)	NO
AEMPS	SI (all comers)	En evaluación	NO	NO	NO	NO
ESMO score	**4**	**4**	-	2	3	-

A día de hoy, el único fármaco con precio-reembolso en 1ª línea en España es dostarlimab (aprobado para all comers)

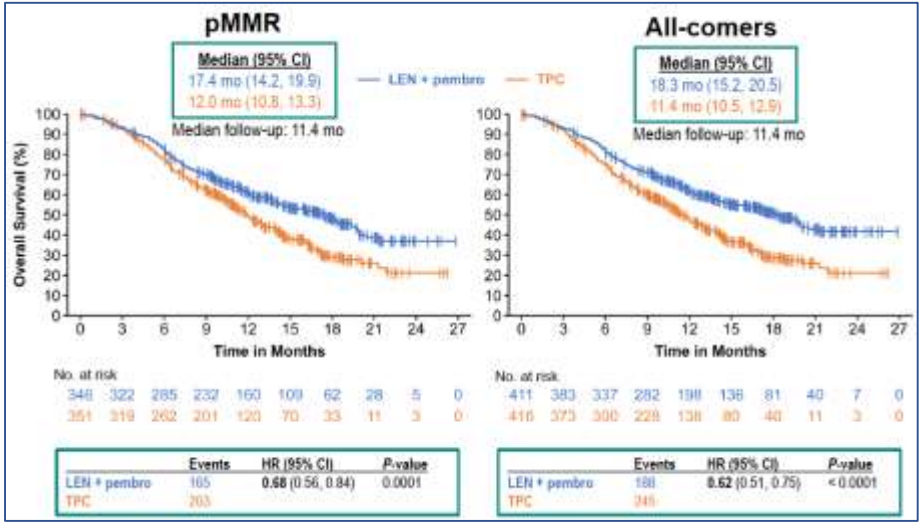
Cáncer de endometrio diseminado

IO + TKI (Pembro + lenva vs QT) en 2ªL: KEYNOTE 775

Supervivencia libre de progresión



Supervivencia global



Makker et al. N Engl J Med 2022

Cáncer de endometrio diseminado

IO en monoterapia en 2ªL en dMMR: GARNET (Dostarlimab)

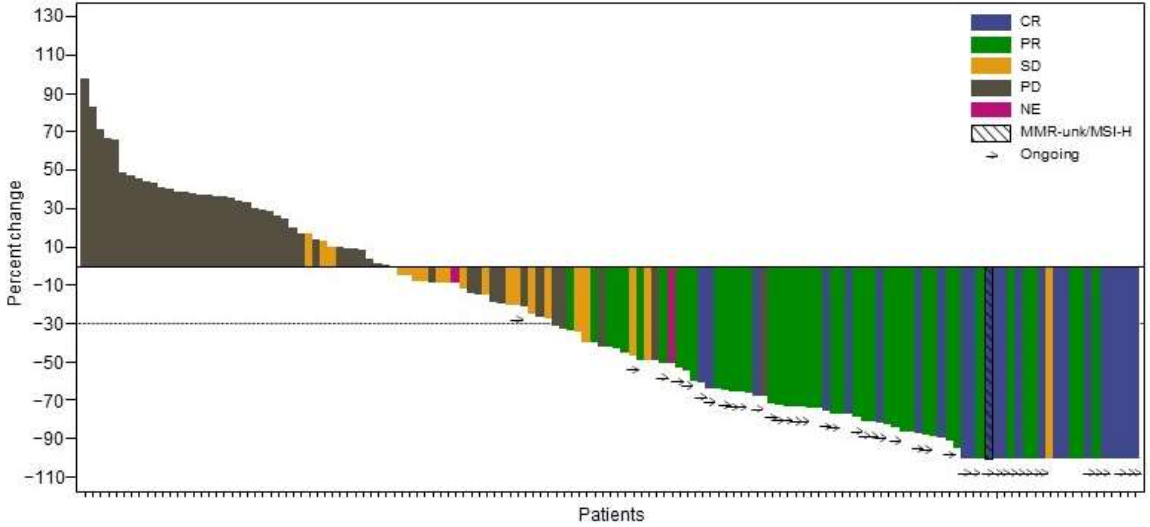
Cohorte A1 (dMMR)
n=143

Tasa de respuestas:

- **ORR: 45.5%**
- **RC: 16.1%**
- RP: 29.4%

Duración de respuesta:

- Mediana no alcanzada
- A los 24 meses: **83.7%**



Oaknin et al. ASCO 2022. Clin Cancer Res 2023

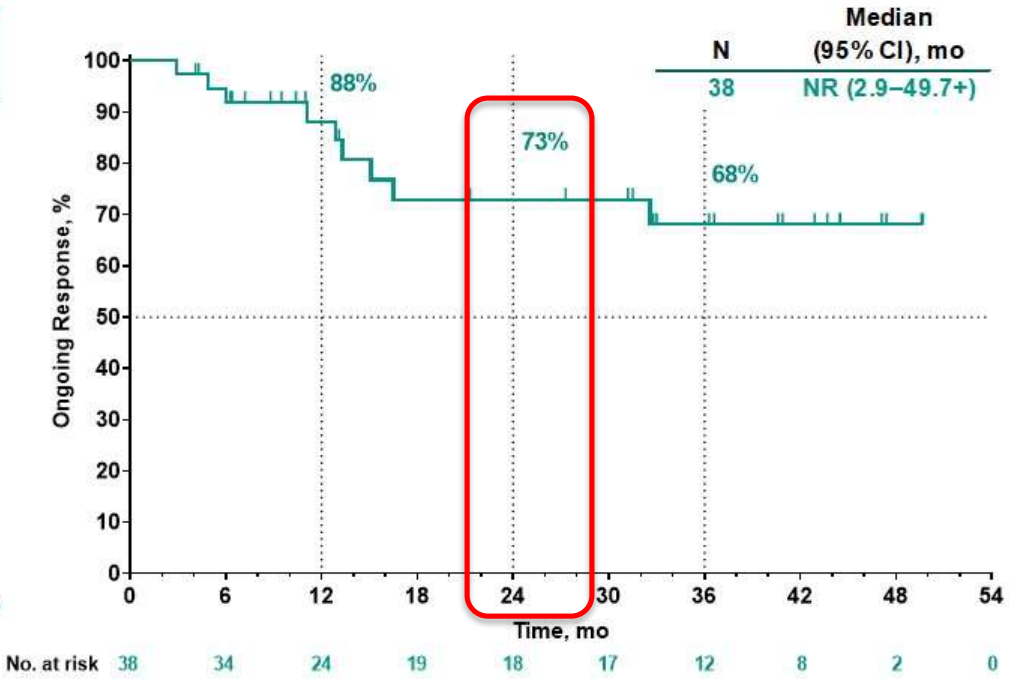
Cáncer de endometrio diseminado

IO en monoterapia en 2ªL en dMMR: KEYNOTE 158 (Pembrolizumab)

Respuestas

	Efficacy Population[a] N = 79
ORR, % (95% CI)	48 (37–60)
Best objective response	
CR	11 (14)
PR	27 (34)
SD	14 (18)
PD	23 (29)
Nonevaluable	1 (1)
No assessment[b]	3 (4)
Time to response, median (range), mo	2.3 (1.3–10.6)

Duración respuestas



O´Malley et al. J Clin Oncol 2022

Cáncer de endometrio diseminado

Tasa de respuestas (Pembro-lenva // Dostarlimab)

KEYNOTE 775

	dMMR		pMMR		All comers	
Brazo	P-L	QT	P-L	QT	P-L	QT
ORR	**40%**	12.3%	**30.3%**	15.1%	**31.9%**	14.7%

GARNET

	dMMR	pMMR
ORR	**45.5%**	**15.4%**

Makker et al. NEJM 2022
Oaknin et al. ASCO 2022

Cáncer de endometrio diseminado

Toxicidad (Pembro-lenva // Dostarlimab)

	Pembro-Lenva	Dostarlimab
% Pacientes con TRAE (cualquier grado)	96.8	70.6
% Pacientes con TRAE > G3	66.9	17.6
% Pacientes con discontinuación por AE	17.7	8.5

Makker et al. NEJM 2022
Oaknin et al. ASCO 2022

Cáncer de endometrio diseminado

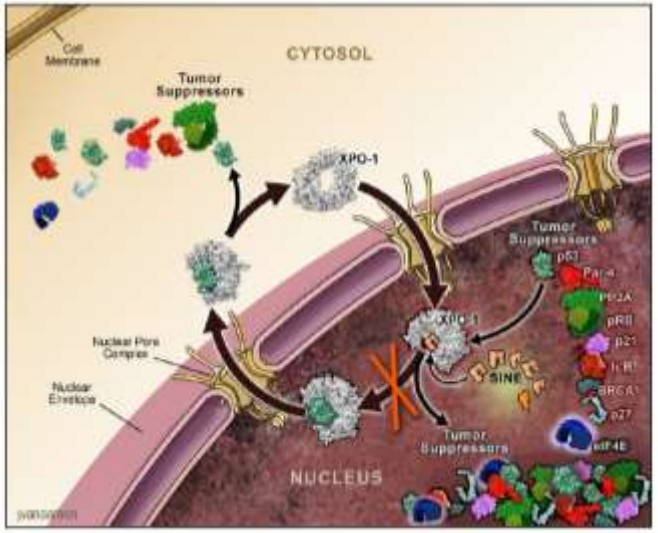
Situación regulatoria de opciones de 2ª línea

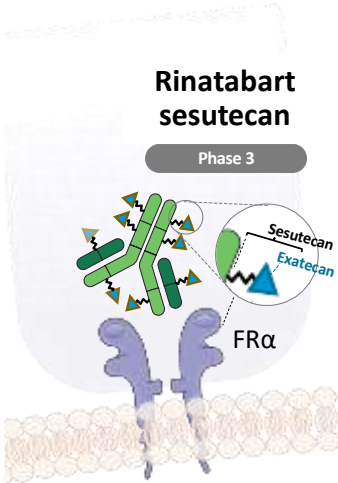
	Pembro-Lenva	Dostarlimab	Pembrolizumab
EMA	SI (all comers)	SI (dMMR)	SI (dMMR)
AEMPS	SI (all comers)	SI (dMMR)	SI (dMMR)
ESMO score	4	3	3

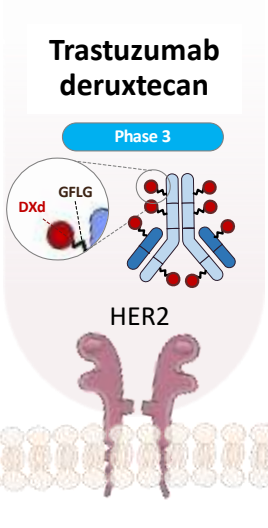
Cáncer de endometrio diseminado

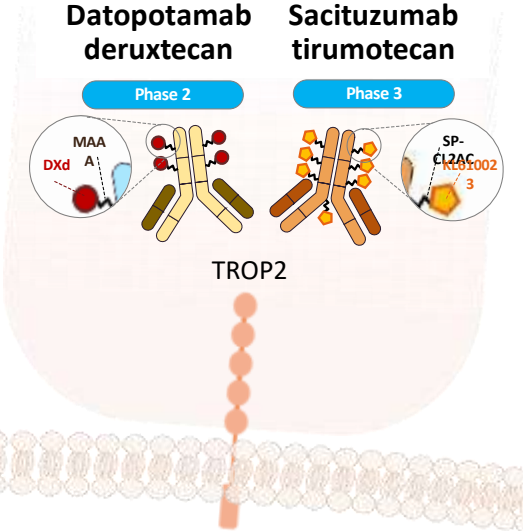
Lo que viene: Selinexor y ADCs

Selinexor



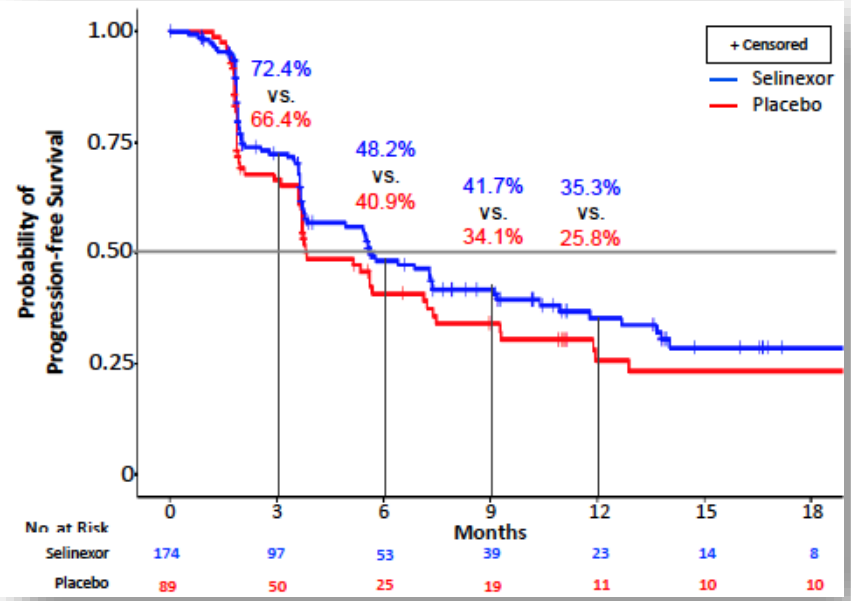






Cáncer de endometrio diseminado

Selinexor: Mantenimiento con selinexor vs placebo (Fase III SIENDO)



Median PFS (Investigator assessed)

Selinexor (n=174): 5.7 mo (95% CI 3.81-9.20)

Placebo (n=89): 3.8 mo (95% CI 3.68-7.39)

HR* = 0.705 (95% CI 0.499-0.996)

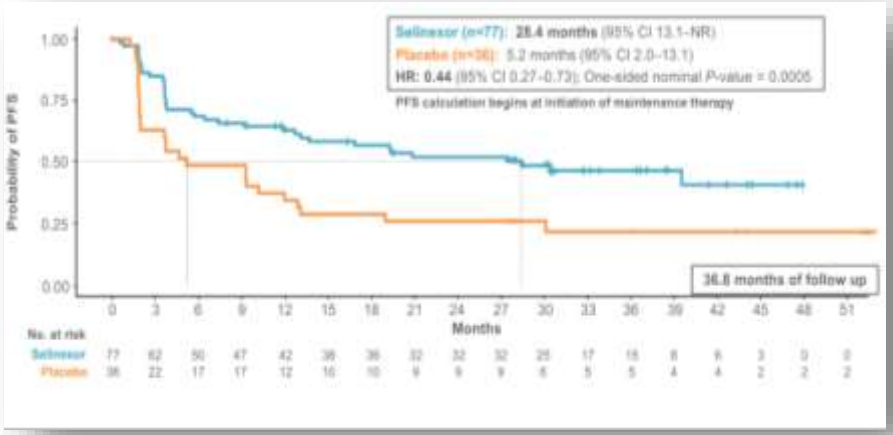
One-sided P value = 0.024

Makker et al. ASCO 2024

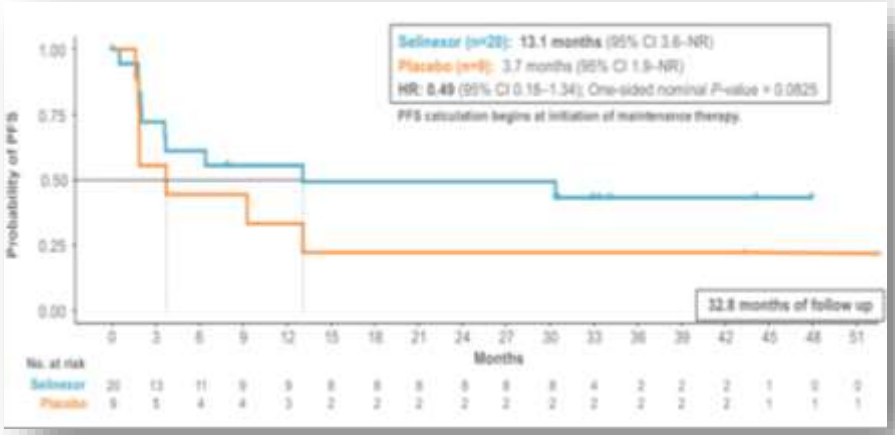
Cáncer de endometrio diseminado

Selinexor: Mantenimiento con selinexor vs placebo (Fase III SIENDO)

p53wt pMMR = NSMP



p53wt dMMR

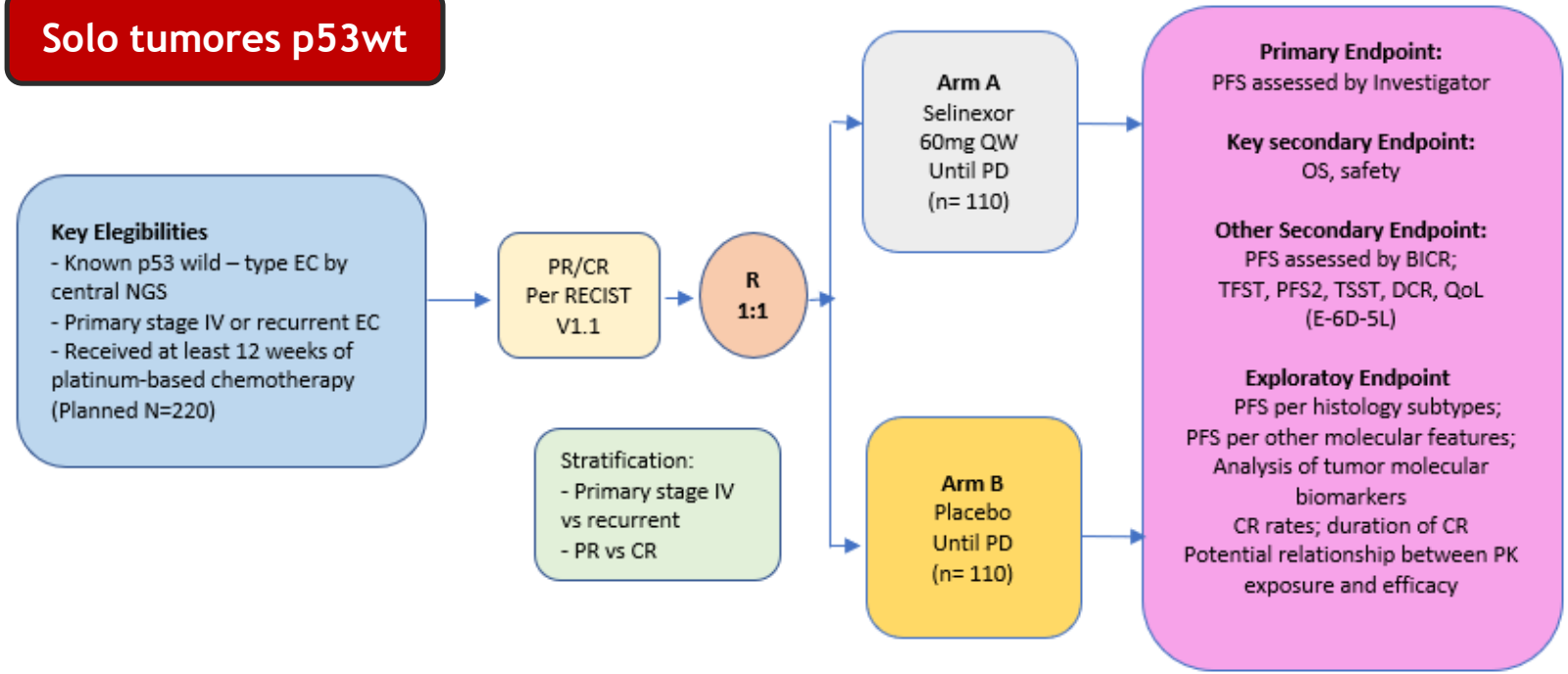


Makker et al. ASCO 2024

Cáncer de endometrio diseminado

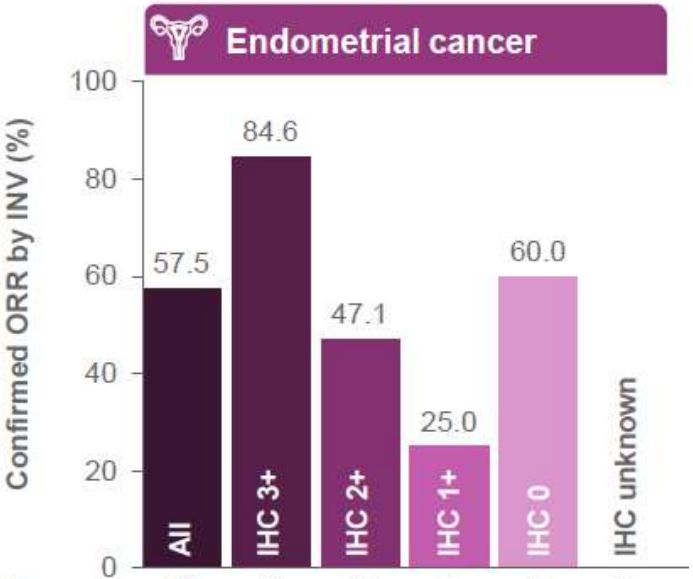
Selinexor: Mantenimiento con selinexor vs placebo (FIII XPORT)

Solo tumores p53wt



Cáncer de endometrio diseminado

Terapia anti-HER2: DESTINY Pantumor02 (trastuzumab-DXd en HER2+)

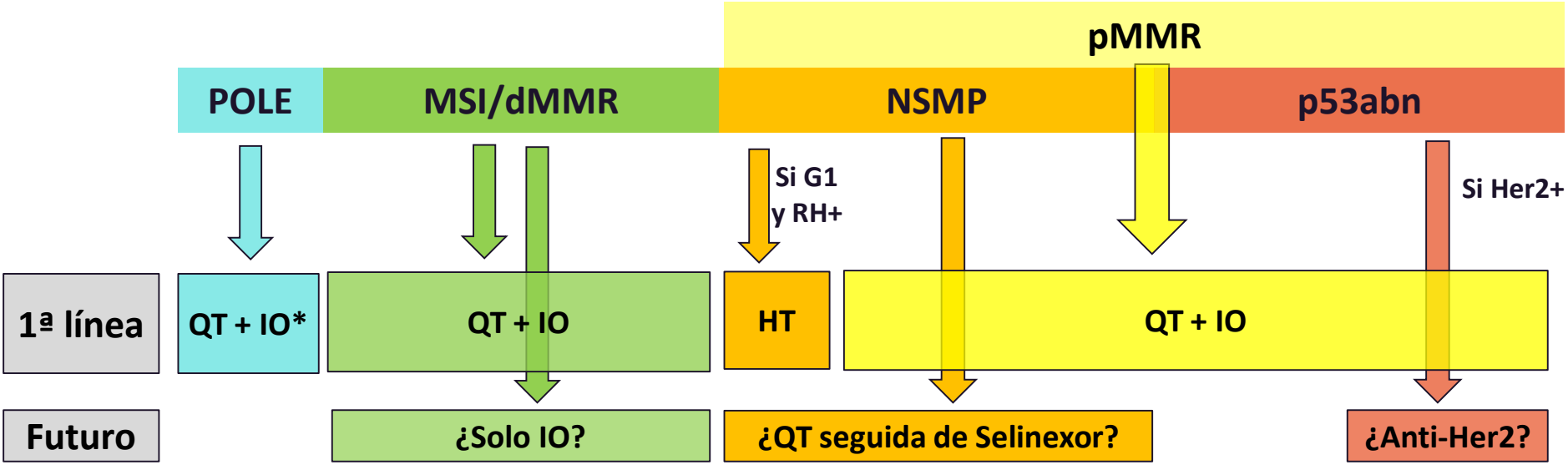


	All	IHC 3+	IHC 2+	IHC 1+	IHC 0	IHC unknown
Total n in subgroup	40	13	17	4	5	1
n of responders	23	11	8	1	3	0
Median DOR, months†	NR	NR	18.2	NR	9.9	-
95% CI‡	9.9, NE	9.6, NE	3.0, NE	-	2.8, NE	-

Lee et al. IGCS 2023

Cáncer de endometrio diseminado

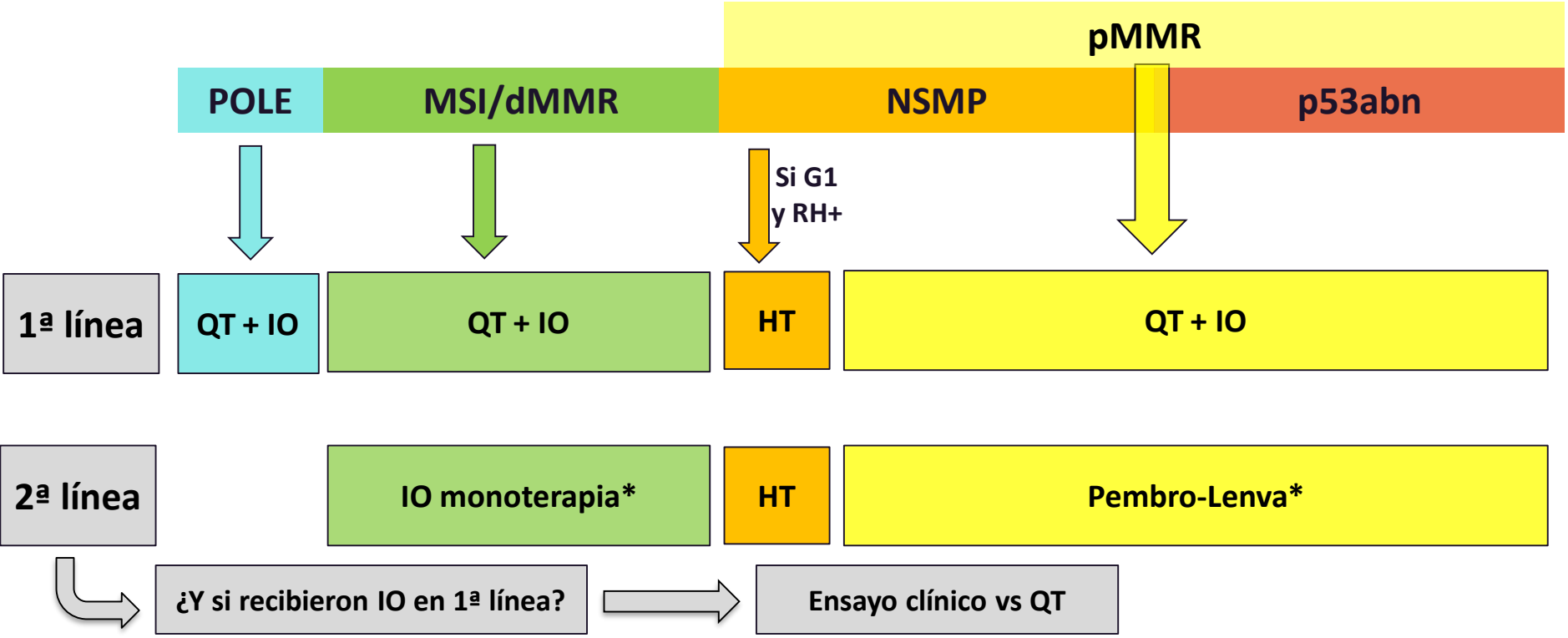
Algoritmo terapéutico actual



* Es excepcional que se diseminen

Cáncer de endometrio diseminado

Algoritmo terapéutico actual



* Si no han recibido IO en 1ª línea

Gracias