

XVII SIMPOSIUM **BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA**

MÁS DE 20 AÑOS A LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN
EN LA BIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

SALAMANCA, 22 Y 23 DE MAYO DE 2025

Cáncer de endometrio: implicaciones de la nueva clasificación molecular en el algoritmo terapéutico

Alejandro Gallego Martínez

Cancer Center Clínica Universidad de Navarra, Madrid



Conflictos de interés

- Receipt of honoraria or consultation fees: GSK, MSD, AstraZeneca, Clovis, Abbvie, Eisai and pharma&.
- Participation in a company sponsored speaker's bureau: Roche, AstraZeneca, MSD, Clovis and GSK
- Travel/accommodation/expenses: Roche, MSD, GSK, AstraZeneca and PharmaMar

Esquema de la sesión

- Introducción
- Enfermedad localizada/localmente avanzada
- 1ª línea enfermedad recurrente o metastásica
- 2ª línea enfermedad recurrente o metastásica

Introducción

Incidencia

7.428 nuevos casos de cáncer de endometrio en España (año 2024)

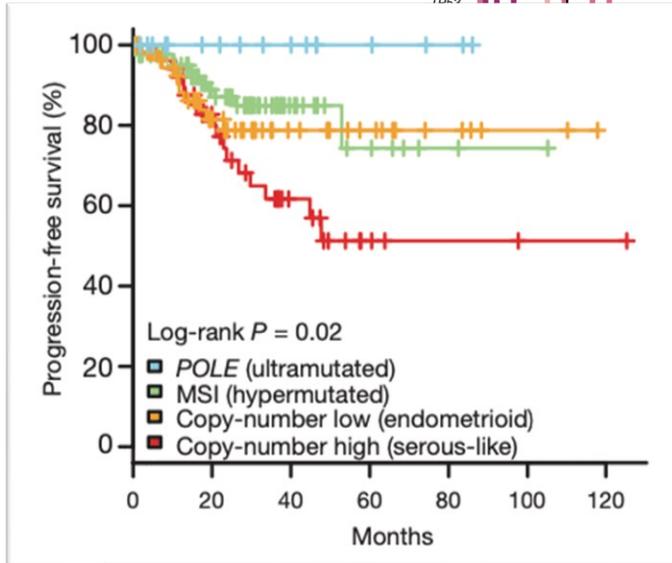
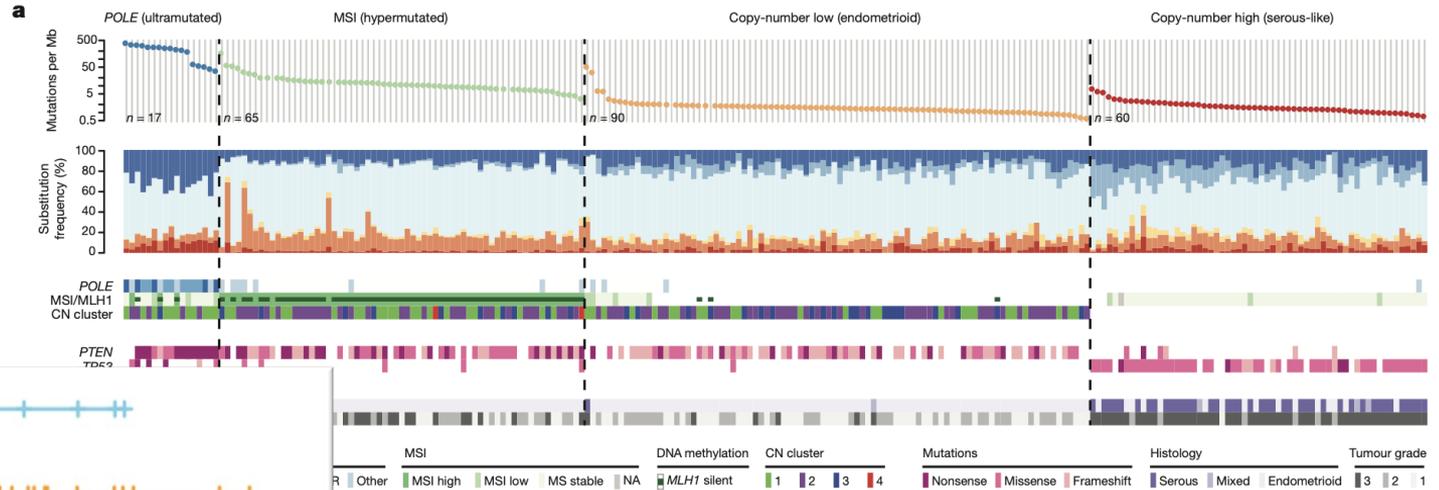
Claro aumento de la incidencia (> Tasa estimada de incidencia de 2014 → 2024)

Probable aumento de la mortalidad (>1700 pacientes)

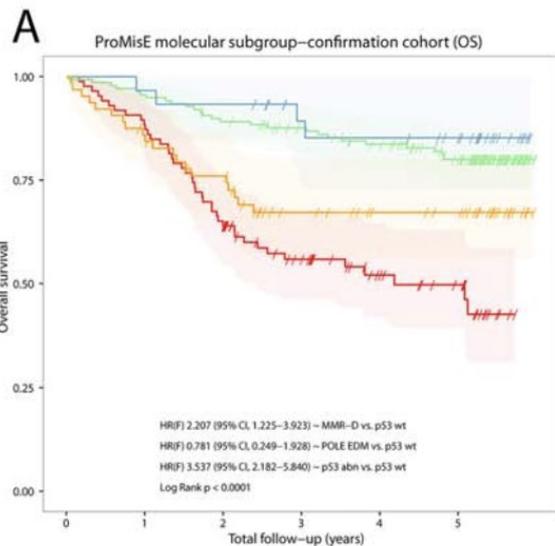
No obstante, el 80% dco en estadios localizados con una SG/5 años 74-91%.

Esto le convierte en el 3º tumor más prevalente en nuestro país (83.099 pacientes), por lo que la atención de las **supervivientes** de cáncer de endometrio es especialmente importante

Clasificación molecular TCGA

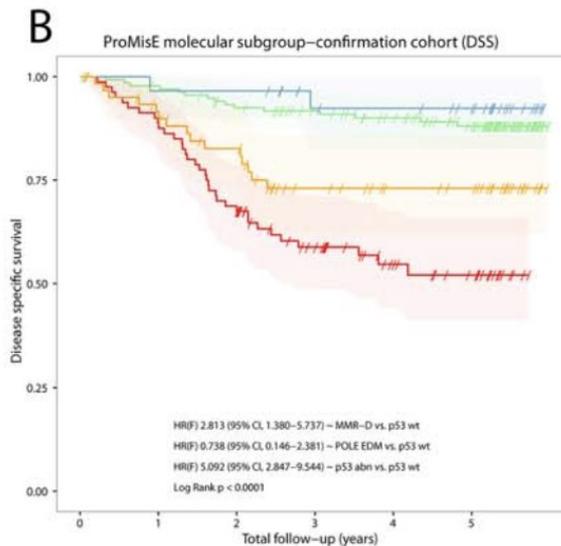


Clasificación molecular PROMISE



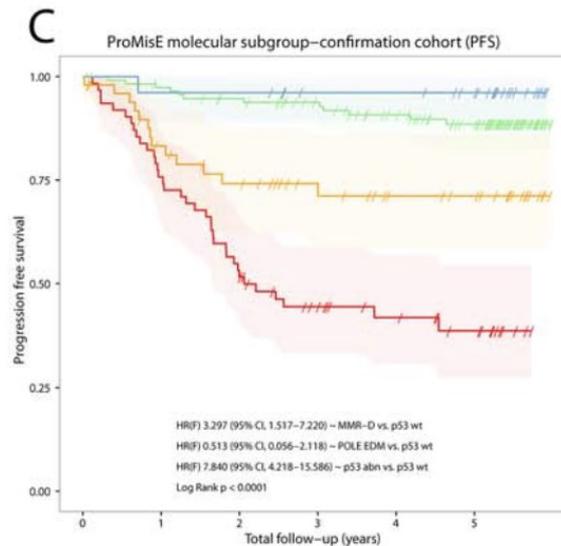
	0	1	2	3	4	5
MMR-D	64	54	45	30	24	22
POLE EDM	30	29	28	22	21	18
p53 wt	139	132	122	112	102	83
p53 abn	86	76	55	38	24	17

Numbers at risk



	0	1	2	3	4	5
MMR-D	62	53	45	30	24	22
POLE EDM	29	28	28	22	21	18
p53 wt	137	131	121	111	101	83
p53 abn	80	71	54	37	23	16

Numbers at risk



	0	1	2	3	4	5
MMR-D	50	38	32	25	19	17
POLE EDM	26	25	25	21	21	18
p53 wt	116	110	104	95	84	69
p53 abn	62	47	32	22	16	11

Numbers at risk

Clasificación molecular

POLE mut

TP53abn

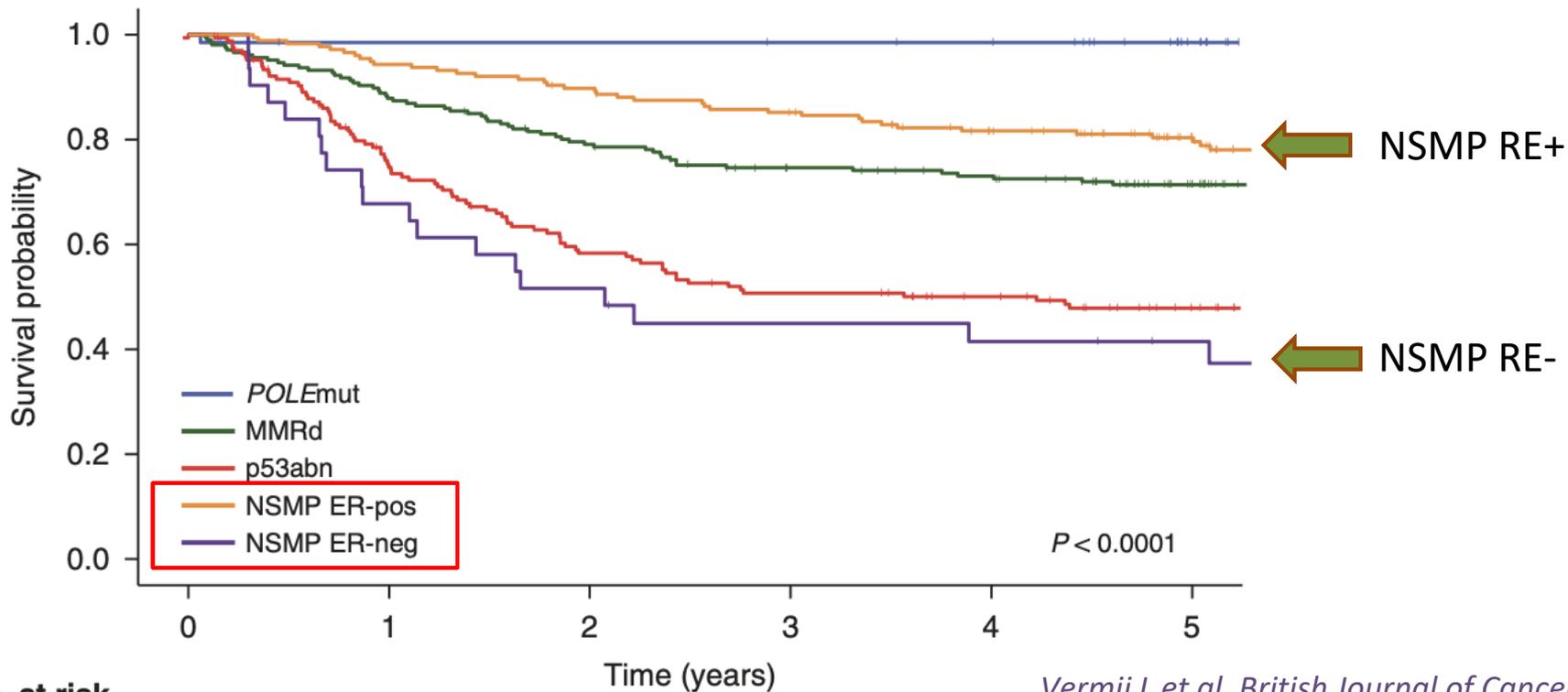
MMRd

NSMP*

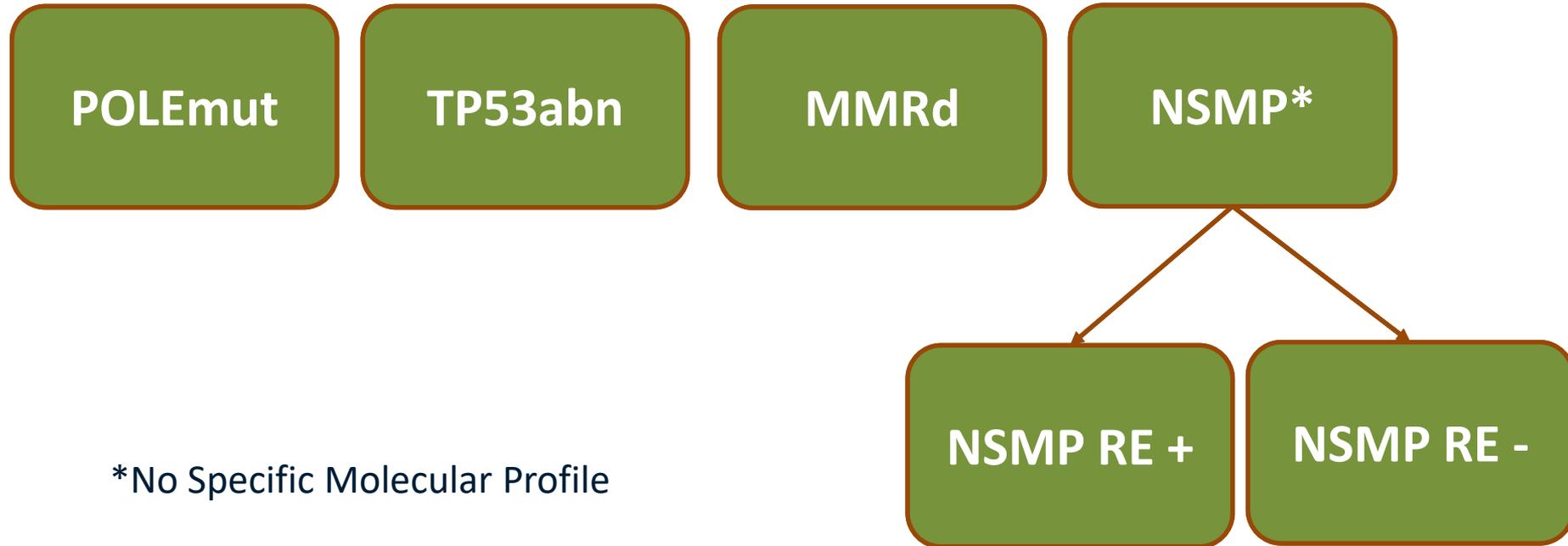
*No Specific Molecular Profile

Clasificación molecular

Receptores de estrógenos



Clasificación molecular



*No Specific Molecular Profile

Clasificación molecular

¿Dónde y que estudios realizar?

- ✓ Habitualmente el estudio se hace en la **biopsia**
- ✓ Si resultados equívocos u otro componente (tumor heterogéneo) → histerectomía

✓ POLE

- NGS (11 mutaciones)

✓ TP53

- IHQ
- NGS

✓ MMR

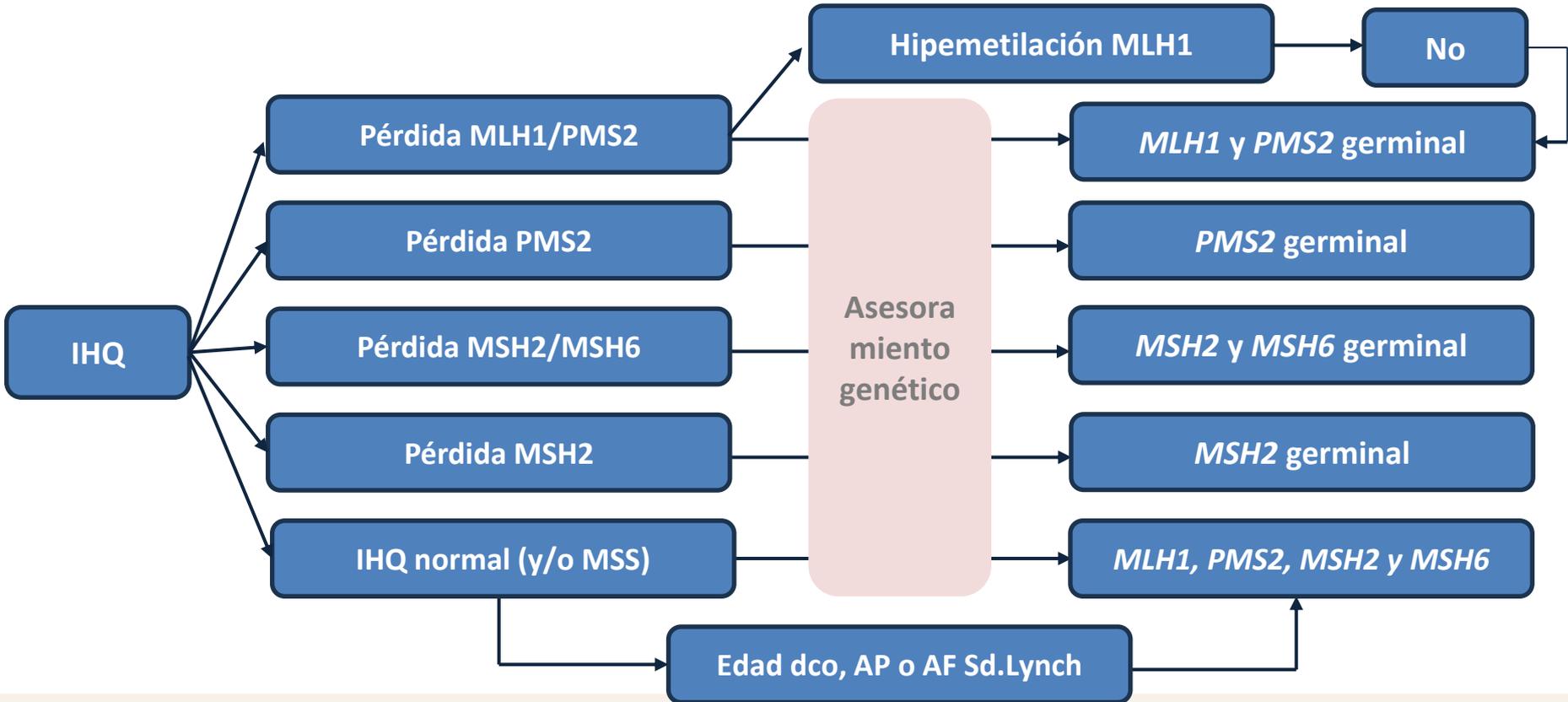
- IHQ (2 ó 4 proteínas)
- MSI
- NGS

✓ Receptores de estrógenos

- IHQ (10% punto de corte)

Síndrome de
Lynch

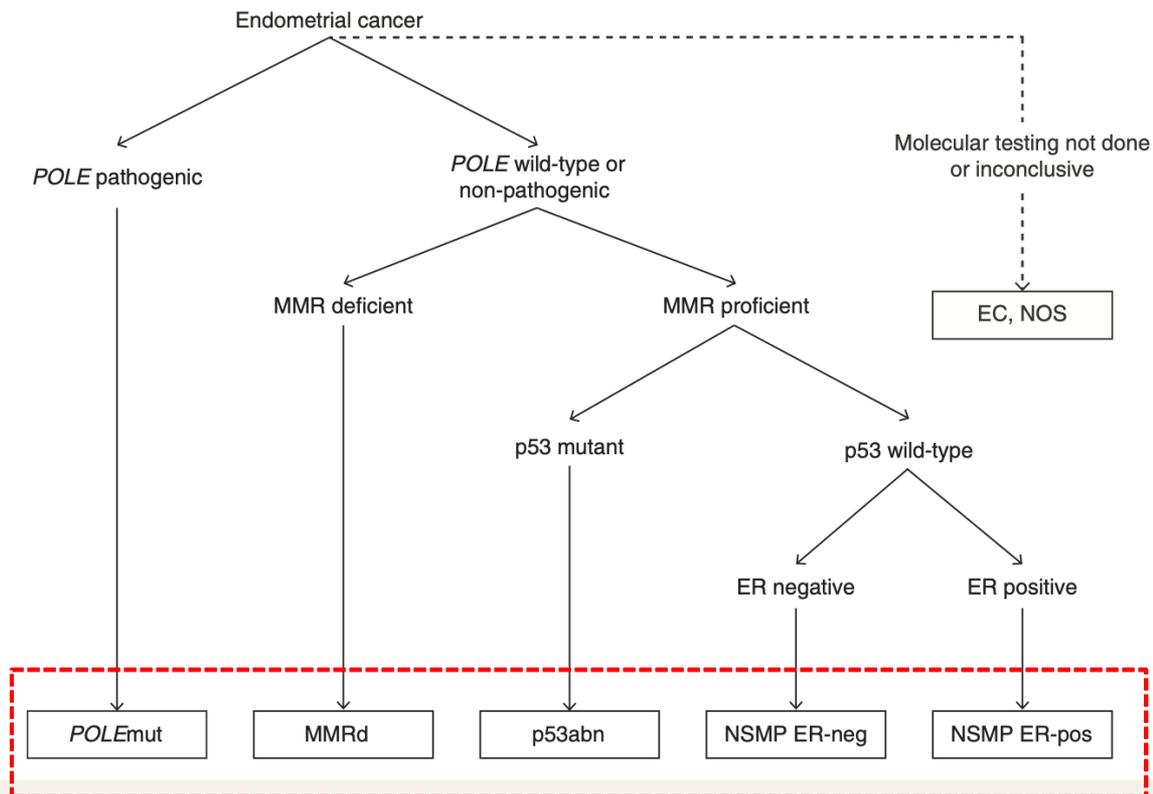
Un 3-5% de los ca. endometrio son de origen hereditario



Clasificación molecular

¿En qué pacientes y como realizarlo?

- ✓ **Todas las pacientes**
Especialmente alto grado
Por ejemplo, un EEC G3 estadio inicial podría ser clasificado en cualquiera de los subgrupos.
- ✓ Estudio podría ser secuencial o paralelo

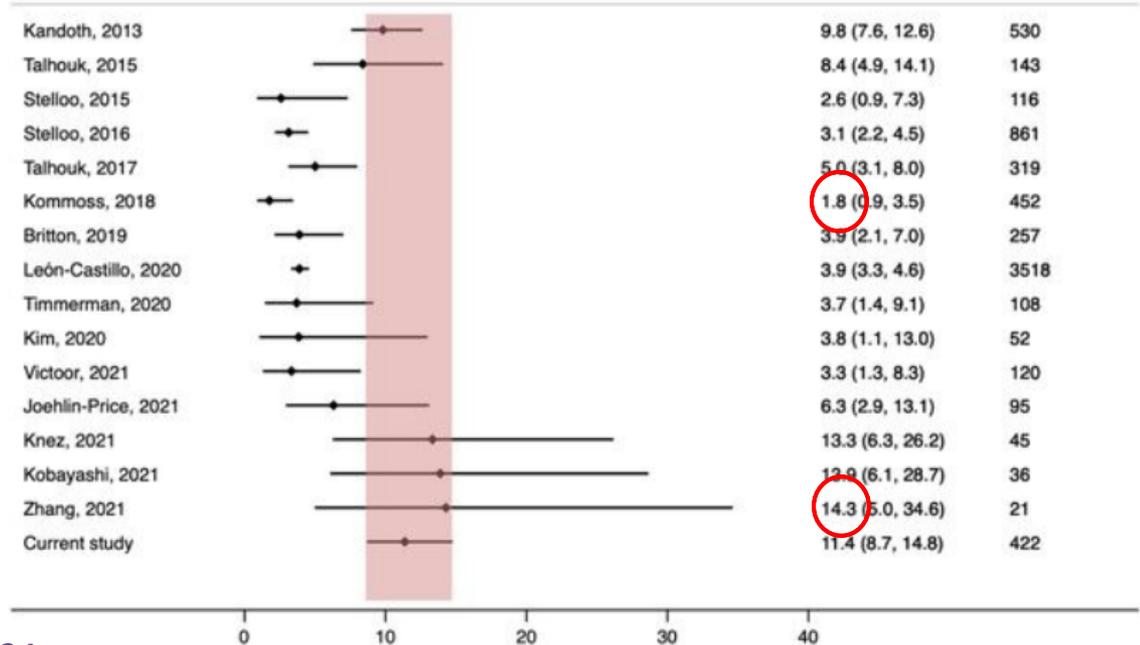


Clasificación molecular

'Multiple-classifier'

Los cánceres de endometrio con más de una característica molecular.

- ✓ Si POLEmut + p53 abn +/- MMRd → POLEmut
- ✓ Si MMRd + p53 abn → MMRD



Otras características importantes

Clasificación histológica (WHO)

- Carcinoma endometriode
- Carcinoma seroso
- Carcinoma de células claras
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma mixto
- Carcinosarcoma
- Otros

Invasión/Extensión

- Invasión linfovascular
 - No
 - Focal
 - Extensa
- Invasión estroma cervical
- Extensión tumoral

Clasificación FIGO cáncer de endometrio

Subtipos agresivos: endometrioides G3, seroso, células claras, carcinosarcomas, indiferenciados, mesoneurales y mucinoso tipo gástrico

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary ^c
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVI) OR good prognosis disease
	IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium
	IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVI
	IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary ^c
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVI ^d
IC	Aggressive histological types ^e limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVI ^d of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types ^e with any myometrial involvement
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype
IIIA	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis
	IIIA1 Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria) ^c
	IIIA2 Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
IIIB	Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum
	IIIB1 Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria
	IIIB2 Metastasis to the pelvic peritoneum
IIIC	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both ^f
	IIIC1 Metastasis to the pelvic lymph nodes
	IIIC1i Micrometastasis
	IIIC1ii Macrometastasis
	IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes
	IIIC2i Micrometastasis
	IIIC2ii Macrometastasis
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distant metastasis
IVA	Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa
IVB	Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVC	Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone

Clasificación FIGO cáncer de endometrio

Ejemplo

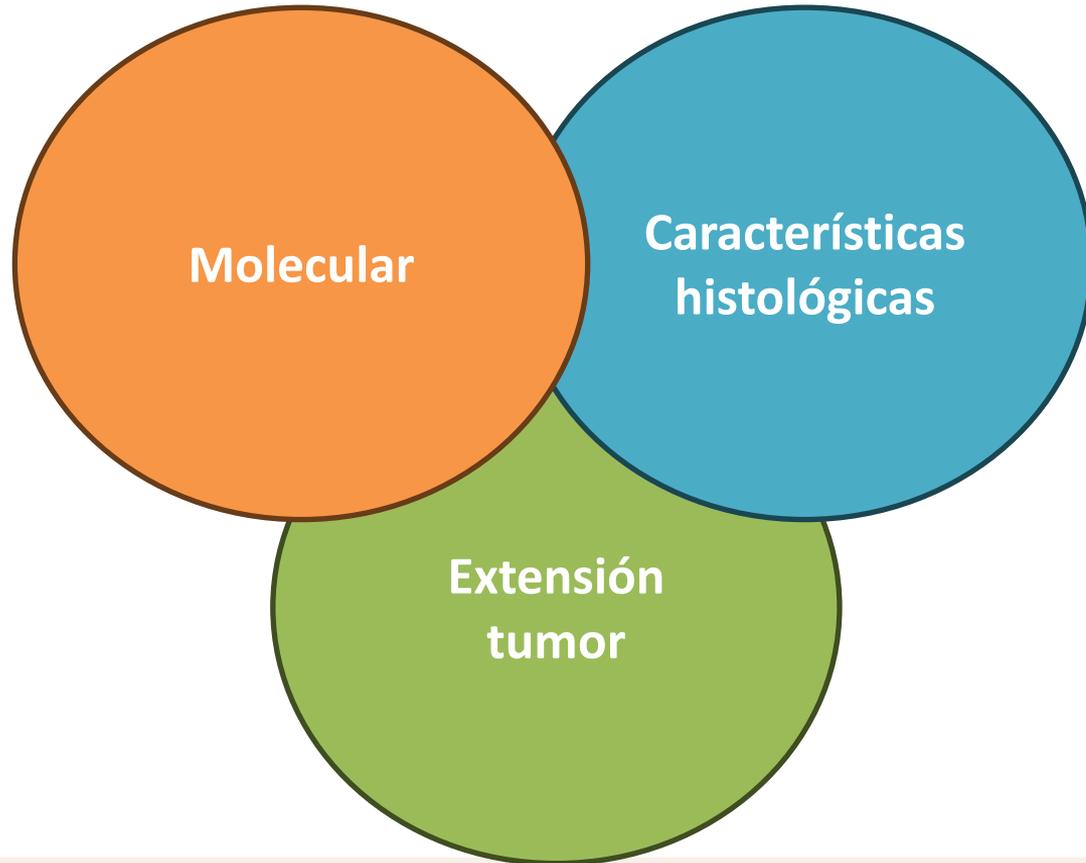
Stage designation	Molecular findings in patients with early endometrial cancer (Stages I and II after surgical staging)
Stage IA _m _{POLEmut}	<i>POLEmut</i> endometrial carcinoma, confined to the uterine corpus or with cervical extension, regardless of the degree of LVSI or histological type
Stage IIC _m _{p53abn}	<i>p53abn</i> endometrial carcinoma confined to the uterine corpus with any myometrial invasion, with or without cervical invasion, and regardless of the degree of LVSI or histological type

Enfermedad localizada/localamente avanzada

Cirugía

- A día de hoy no tiene implicación la clasificación molecular.
- Cirugía estándar estadios iniciales: HT + doble salpingooforectomía.
- Preservación de fertilidad: casos específicos endometrioides estadio IA.
- BSCG: riesgo bajo o intermedio se puede realizar una biopsia del ganglio centinela. Estadios I-II de riesgo intermedio-alto y alto podría ser una alternativa a la linfadenectomía pélvica.
- Omentectomía inframesocólica: seroso, carcinosarcoma e indiferenciado

¿Cómo decidir la adyuvancia?



Grupos de riesgo

Riesgo de recidiva

1. **Bajo riesgo:** riesgo menor al 8%.
2. **Riesgo intermedio:** riesgo entre el 8% y el 15%.
3. **Riesgo intermedio-alto:** riesgo entre el 15% y el 25%.
4. **Alto riesgo:** riesgo superior al 25%.

Bajo riesgo Pacientes

ESTADIO	SUBGRUPO MOLECULAR
IA1m, ICm	Todos los subgrupos
IA2-IA3m	dMMR, NSMP (bajo grado y RE positivos)
I-IIm	POLEm

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary ^c
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease
	 IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium
	 IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI
	IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary ^c
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI ^d
IC	 Aggressive histological types ^e limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI ^d of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types ^e with any myometrial involvement

Bajo riesgo

Tratamiento postquirúrgico

- No tratamiento adyuvante indicado

Moderado riesgo Pacientes

ESTADIO	SUBGRUPO MOLECULAR
IBm	dMMR, NSMP (bajo grado y RE positivos)
IIAm	NSMP (bajo grado y RE positivos)
IICm	dMMR sin invasion del estroma cervical y sin invasión LV extensa

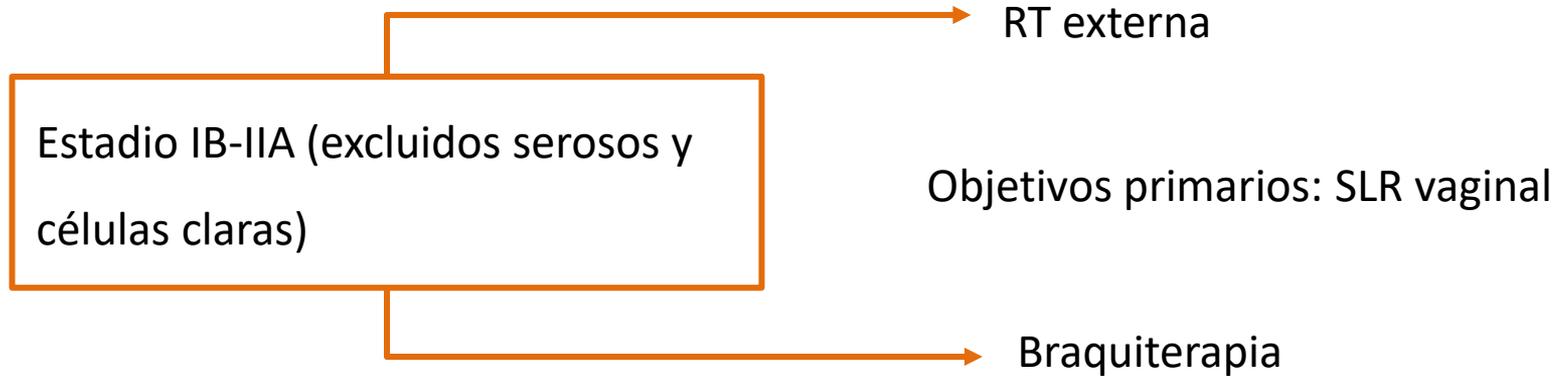
Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary ^c
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary ^c
IB	 Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI ^d
IC	Aggressive histological types ^e limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	 Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI ^d of non-aggressive histological types
IIC	 Aggressive histological types ^e with any myometrial involvement

Moderado riesgo

Tratamiento postquirúrgico

- Braquiterapia [I, A]
- No tratamiento adyuvante [III, C]

EC PORTEC2



- No diferencias en SLR, ni en SG.
- Perfil de efectos secundarios favorable a la braquiterapia

Moderado/alto riesgo Pacientes

ESTADIO	SUBGRUPO MOLECULAR
IIAm	dMMR
IIBm	dMMR, NSMP (bajo grado y RE positivos)
IICm	dMMR con invasión del estroma cervical y/o ILV extensa

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary ^c
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease
IA1	Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium
IA2	Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI
IA3	Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary ^c
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI ^d
IC	Aggressive histological types ^e limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI ^d OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI ^d of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types ^e with any myometrial involvement

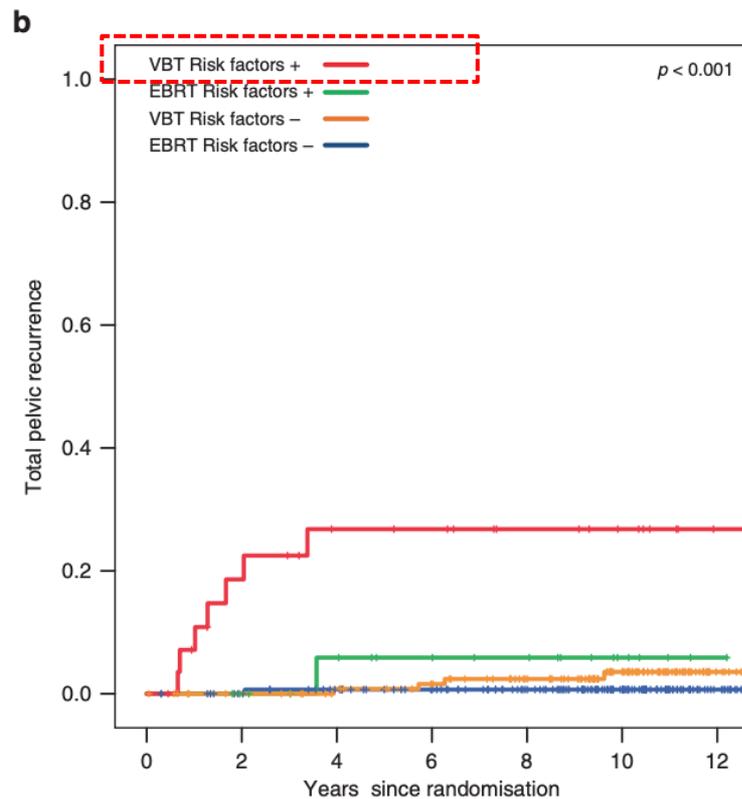
Moderado/alto riesgo

Tratamiento postquirúrgico

- RT externa adyuvante con EBRT [II, A]
- La braquiterapia puede considerarse en pacientes con estadificación ganglionar pN0 [II, B].

EC PORTEC2

Análisis a los 10 años



Alto riesgo Pacientes

ESTADIO	SUBGRUPO MOLECULAR
I-III _m excepto IA1 _m & IC _m	NSMP (alto grado y RE pos), p53abn
III-IVA	dMMR*, NSMP (bajo grado y RE pos)

Stage III	Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype
III _A	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis III _{A1} Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria) ^c III _{A2} Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
III _B	Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum III _{B1} Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria III _{B2} Metastasis to the pelvic peritoneum
III _C	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both ^f III _{C1} Metastasis to the pelvic lymph nodes III _{C1i} Micrometastasis III _{C1ii} Macrometastasis III _{C2} Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes III _{C2i} Micrometastasis III _{C2ii} Macrometastasis
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distance metastasis
IV _A	Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa

Alto riesgo

Tratamiento postquirúrgico

- **RT externa con quimioterapia concomitante** [I, A], o quimioterapia seguida de radioterapia secuencial [I, B].
- Quimioterapia seguida de braquiterapia (BT) puede ser una opción [I, B].
- La combinación de pembrolizumab con quimioterapia (con o sin EBRT), seguida de mantenimiento con pembrolizumab, podría considerarse en pacientes con cáncer de endometrio dMMR en estadio III–IVA [II, B].

PORTEC3

Diseño del estudio

Endometrioides IA G3 + ILV, IB G3, II-III
Serosos y CC IA-III
No enfermedad residual

RT (+/- BT)

Doble objetivo primario: SLP y OS

Cis 50 d 1 y 28 + RT →
C/T x 4 ciclos (+/- BT)

- Centro participante
- Linfadenectomía
- Estadio
- Subtipo histológico

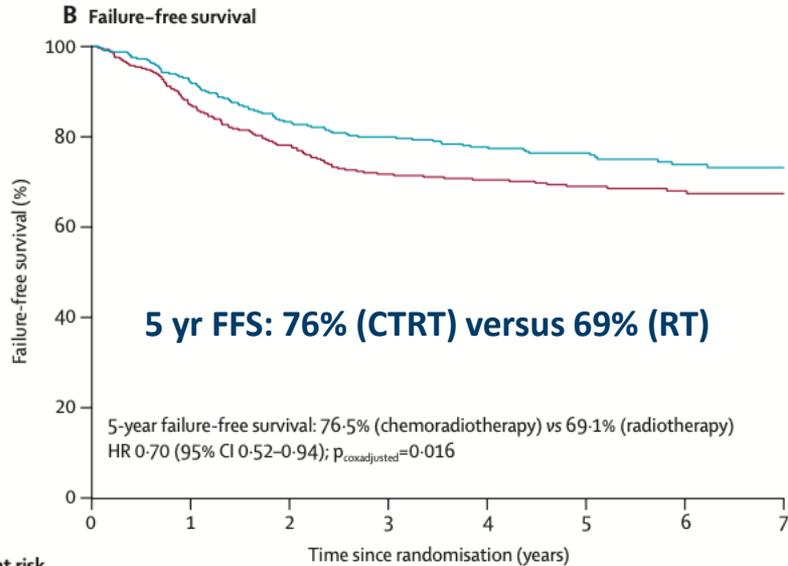
Pelvic RT 48.6 Gy +
2x Cisplatin 50mg/m²

4x Carboplatin AUC5
Paclitaxel 175mg/m²



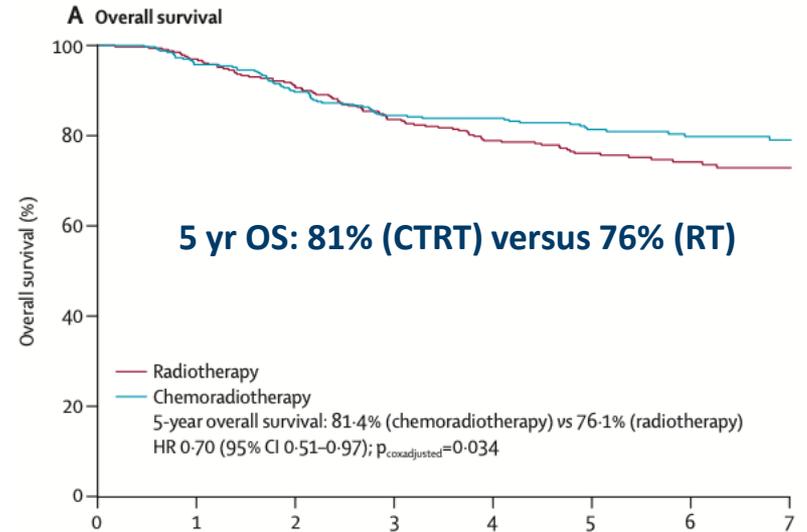
PORTEC3

Resultados SLP y SG



Number at risk (number censored)		0	1	2	3	4	5	6	7
Radiotherapy	330 (0)	286 (1)	257 (1)	230 (3)	215 (13)	163 (61)	116 (106)	75 (146)	
Chemoradiotherapy	330 (0)	304 (0)	275 (0)	256 (5)	237 (17)	182 (64)	120 (121)	78 (162)	

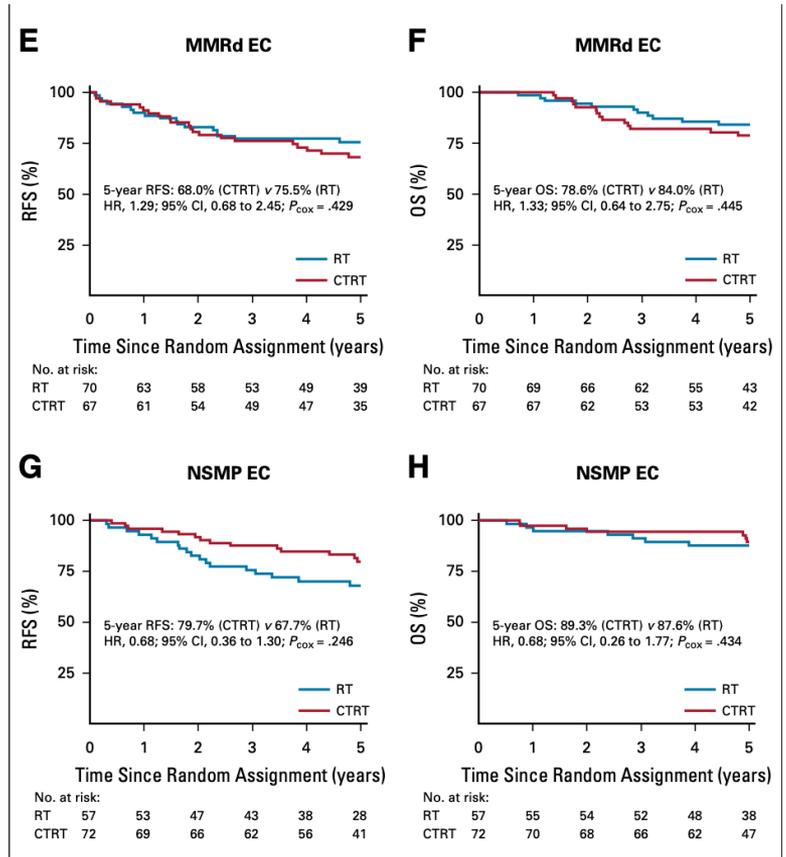
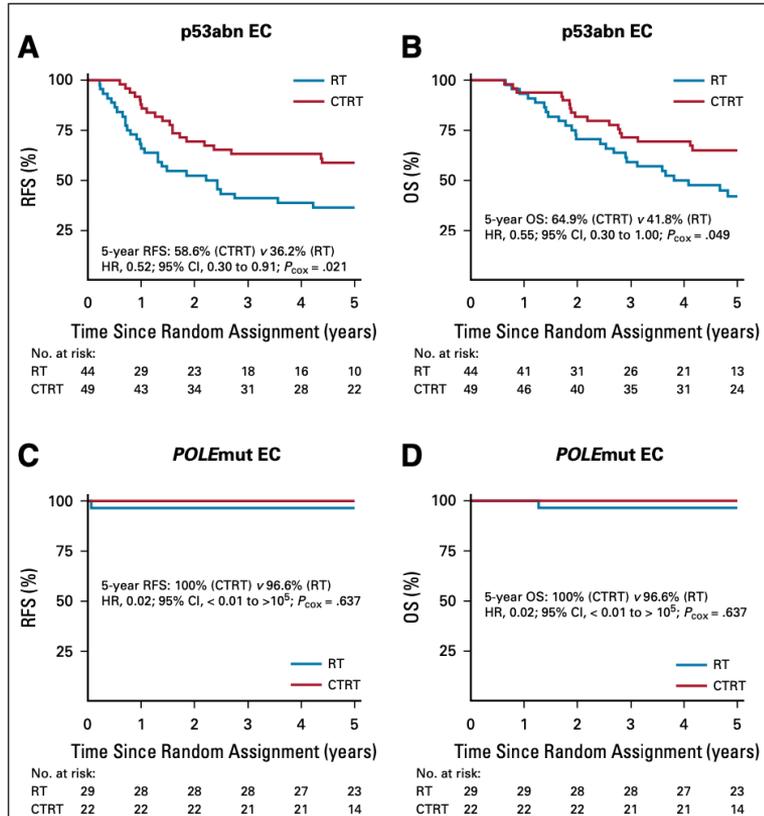
Figure 2: Kaplan-Meier survival curves for overall survival (A) and failure-free survival (B) in all patients
HR=hazard ratio.



Number at risk (number censored)		0	1	2	3	4	5	6	7
Radiotherapy	330 (0)	319 (1)	299 (1)	273 (3)	248 (13)	187 (66)	129 (120)	81 (166)	
Chemoradiotherapy	330 (0)	316 (0)	295 (1)	272 (7)	258 (19)	201 (69)	137 (130)	89 (177)	

PORTEC3

Análisis de subgrupos



Alto riesgo

Tratamiento postquirúrgico

- RT externa con quimioterapia concomitante [I, A], o quimioterapia seguida de radioterapia secuencial [I, B].
- Quimioterapia seguida de braquiterapia (BT) puede ser una opción [I, B].
- **La combinación de pembrolizumab con quimioterapia (con o sin EBRT), seguida de mantenimiento con pembrolizumab, podría considerarse en pacientes con cáncer de endometrio dMMR en estadio III–IVA [II, B].**

¿Podemos aumentar la efectividad de la adyuvancia?

ENGOT-EN11/GOG-3053/KEYNOTE-B21 Study Design

Key Eligibility Criteria

- Newly diagnosed EC or carcinosarcoma
- Curative surgery with no residual disease
- At high risk for recurrence:
 - FIGO (2009) surgical stage I/II, non-endometrioid with myometrial invasion
 - FIGO (2009) surgical stage I/II of any histology with known aberrant p53 expression or TP53 mutation with myometrial invasion
 - FIGO (2009) surgical stage III/IVA of any histology
- No prior radiation or systemic therapy (including neoadjuvant) for EC

Stratification Factors

- MMR status (pMMR vs dMMR), and within pMMR stratum:
 - Planned radiation (chemo-EBRT vs EBRT vs no EBRT)
 - Histology (endometrioid vs non-endometrioid)
 - FIGO (2009) surgical stage (I/II vs III/IVA)

R 1:1
N=1095

Stage 1

Carboplatin (AUC 5 or 6) +
paclitaxel 175 mg/m²
(Q3W, 4 or 6 cycles)^a

Pembrolizumab
200 mg Q3W (6 cycles)

Carboplatin (AUC 5 or 6) +
paclitaxel 175 mg/m²
(Q3W, 4 or 6 cycles)^a

Placebo
Q3W (6 cycles)

Stage 2

± radiotherapy
± cisplatin^b

Pembrolizumab
400 mg Q6W (6 cycles)

± radiotherapy
± cisplatin^b

Placebo
Q6W (6 cycles)

Dual primary endpoints

- DFS as assessed radiographically by the investigator or by histopathologic confirmation
- OS

KEYNOTE B21

Características pacientes

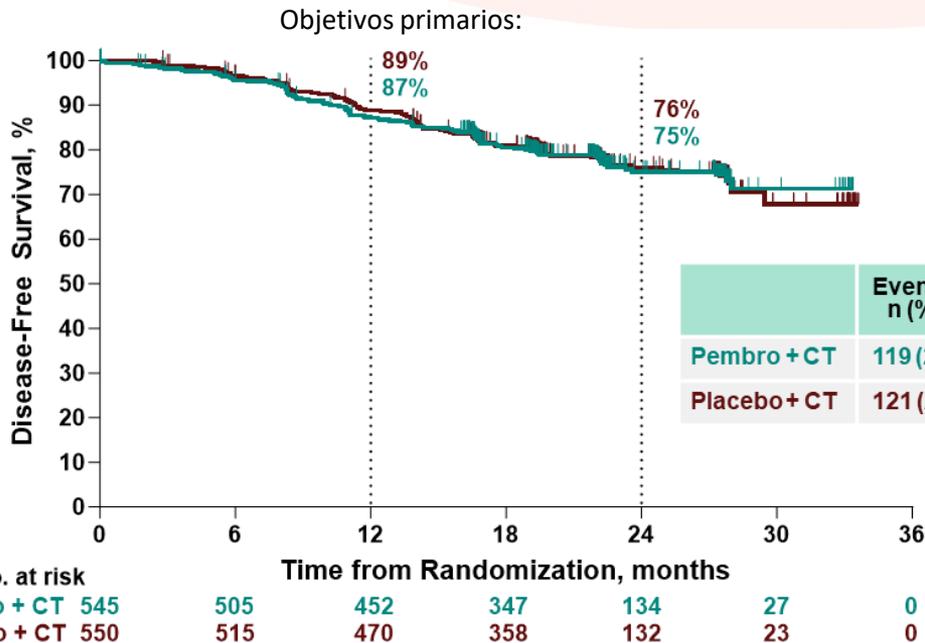
Table 1. Demographics and baseline disease characteristics in the ITT population

	Pembrolizumab + chemotherapy (n = 545)	Placebo + chemotherapy (n = 550)
FIGO (2009) stage		
IA	83 (15)	94 (17)
IB	63 (12)	50 (9)
II	40 (7)	41 (7)
IIIA	109 (20)	94 (17)
IIIB	20 (4)	19 (3)
IIIC1	144 (26)	169 (31)
IIIC2	78 (14)	81 (15)
IVA	6 (1)	1 (<1)
IVB ^a	2 (<1)	1 (<1)
Histology		
Endometrioid	297 (54)	297 (54)
Non-endometrioid	248 (46)	253 (46)
MMR status		
pMMR	404 (74)	410 (75)
dMMR	141 (26)	140 (25)
Planned radiotherapy		
EBRT with cisplatin	94 (17)	95 (17)
EBRT without cisplatin	256 (47)	246 (45)
Brachytherapy only	49 (9)	52 (9)
No EBRT or brachytherapy	146 (27)	157 (29)
Lymph node involvement		
No	300 (55)	284 (52)
Yes	223 (41)	250 (45)
Not evaluable	22 (4)	16 (3)

33.9%

KEYNOTE B21

Resultados



1. DFS ITT

2. OS ITT: datos inmaduros (análisis jerarquizado)

Efectos secundarios: 63.6% EA G \geq 3 (placebo) vs 70% (pembro).

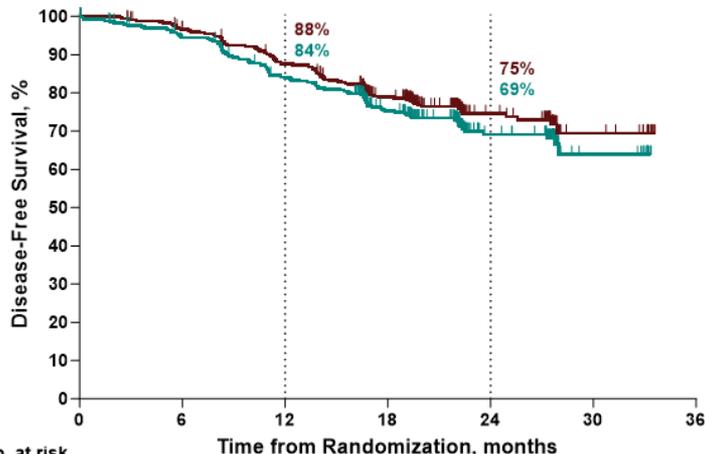
Sin muertes tóxicas

KEYNOTE B21

Análisis de subgrupos

pMMR Subgroup

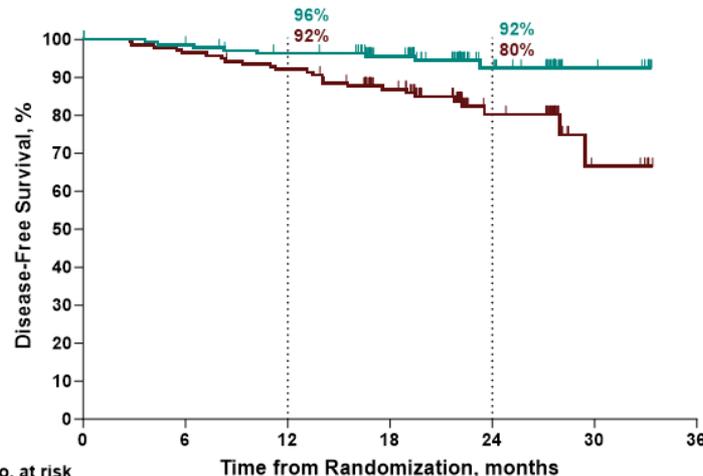
	Events, n (%)	Median (95% CI), mo	HR (95% CI)
Pembro + CT	111 (27)	NR (NR–NR)	1.20 (0.91–1.57)
Placebo + CT	96 (23)	NR (NR–NR)	



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
Pembro + CT	404	369	323	244	88	17	0
Placebo + CT	410	381	343	259	94	16	0

dMMR Subgroup

	Events, n (%)	Median (95% CI), mo	HR (95% CI)
Pembro + CT	8 (6)	NR (NR–NR)	0.31 (0.14–0.69)
Placebo + CT	25 (18)	NR (29.5–NR)	



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
Pembro + CT	141	136	129	103	46	10	0
Placebo + CT	140	134	127	99	38	7	0

*DFS was defined as the time from randomization to local or distant recurrence of EC (assessed radiographically by the investigator or by histopathologic confirmation) or death from any cause.
Data cutoff date: March 4, 2024.

KEYNOTE B21

Aunque el estudio es negativo, se observa un beneficio en dMMR. Pero:

- Es un análisis de subgrupos en pacientes sin enfermedad residual
- Con un seguimiento de 23.9 meses, con datos inmaduros de SG
- Con una combinación que aumenta la toxicidad y el tiempo de tratamiento

No obstante, se trata de un beneficio:

- Con una clara evidencia a nivel biológico.
- Con resultados HR similares en 1ª línea (HR 0.28 - 0.42)
- Y en pacientes con un riesgo de recaída del 30-50% (PORTEC-3 y GOG-258)

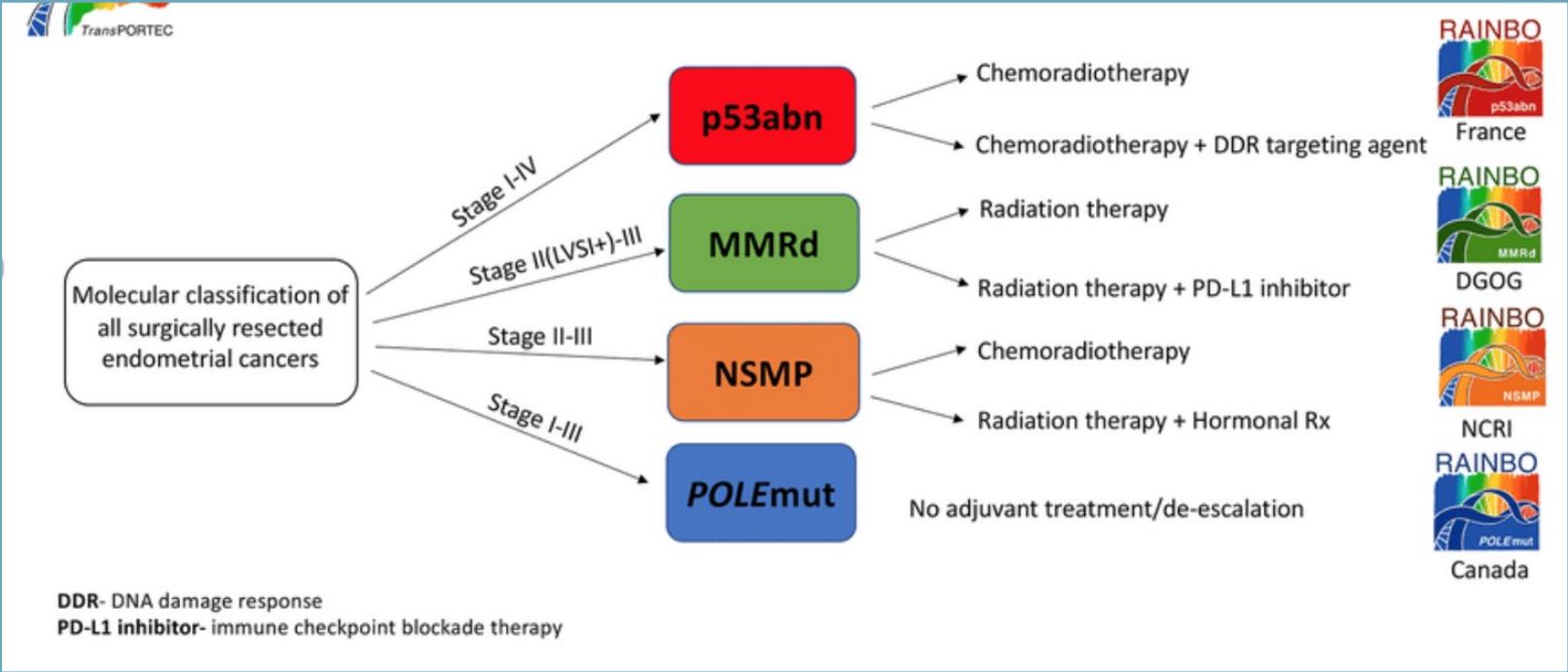
Sin clasificación

POLE mutado EIII-IVA

- Su grupo de riesgo pronóstico no está claramente definido y no se pueden emitir recomendaciones firmes de tratamiento. Considerar desescalada.

Ensayos clínicos en marcha

RAINBO (TransPORTEC)



1ª línea cáncer de endometrio recurrente o metastásico

Nuevo estándar de tratamiento: CT + IO +/- iPARP

	RUBY ¹	NRG-GY018 ²	ATTEND ³	RUBY (Part 2) ⁴	DUO-E ⁵	LEAP-001 ⁶	KY-C93 ⁷	Domenica ⁸
Experimentales	CP + Dostar	CP + Pembro	CP + Atezo	CP + Dostar + Nira	CP + Durva +/- Ola	Pembro + lenva	Pembro	Dostar
Control	CP	CP	CP	CP	CP	CP	CP	CP
Población	Todas	Todas	Todas	Todas	Todas	Todas	MMRd	MMRd
Objetivo 1º	PFS MMRd, PFS todas, OS Todas	PFS MMRd y MMRp	PFS MMRd PFS todas OS Todas	PFS todas PFS MMRp OS Todas	PFS Durva +/- ola vs control	PFS, OS	PFS, OS	PFS



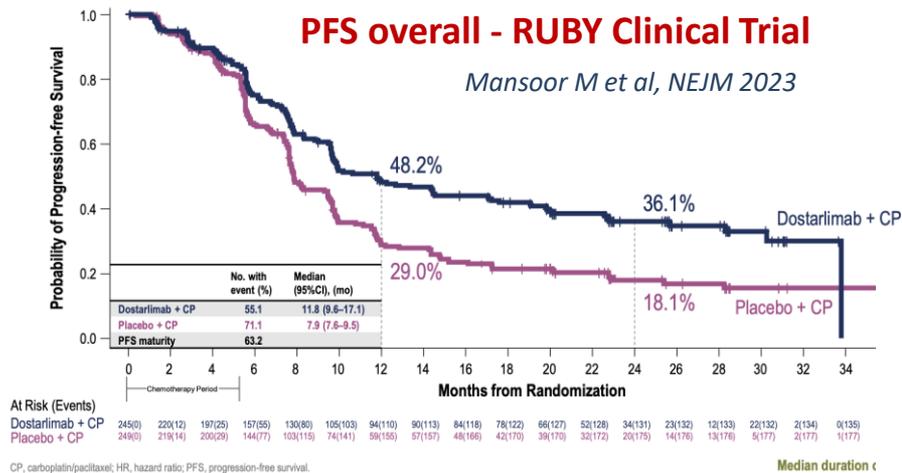
Pendientes de resultado

1Mansoor M et al, NEJM 2023; 2Eskander RN et al, NEJM 2023; 3Colombo N et al, ESMO Congress 2023; 4Mansoor M et al, SGO 2024; 5Westin SN et al, J Clin Oncol 2024; 6Marth C et al, ESGO/SGO 2024; 7Slomovitz BM et al, ASCO 2022; 8Joly F et al, ASCO 2023

Beneficio en PFS en toda la población

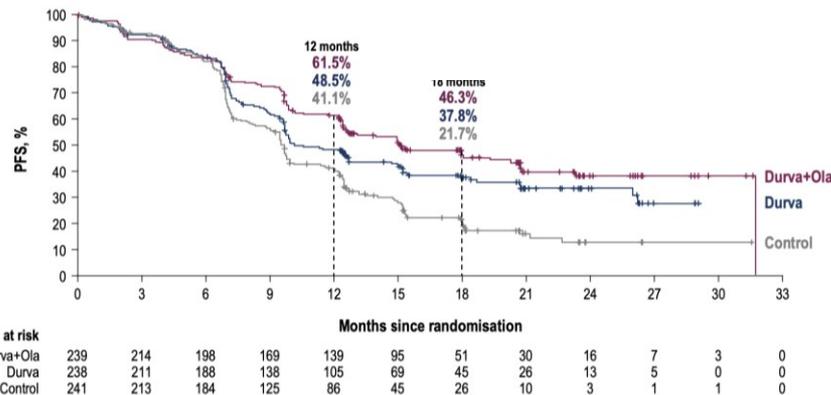
PFS overall - RUBY Clinical Trial

Mansoor M et al, NEJM 2023



PFS ITT DUO-E Clinical Trial

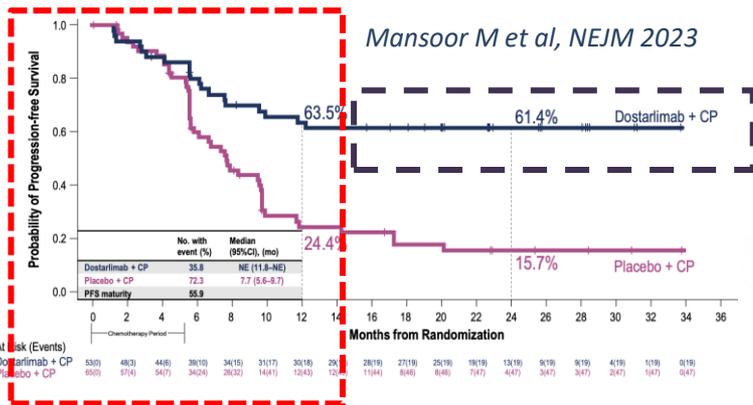
Westin SN et al, J Clin Oncol 2024



Las poblaciones entre ensayos no son comparables

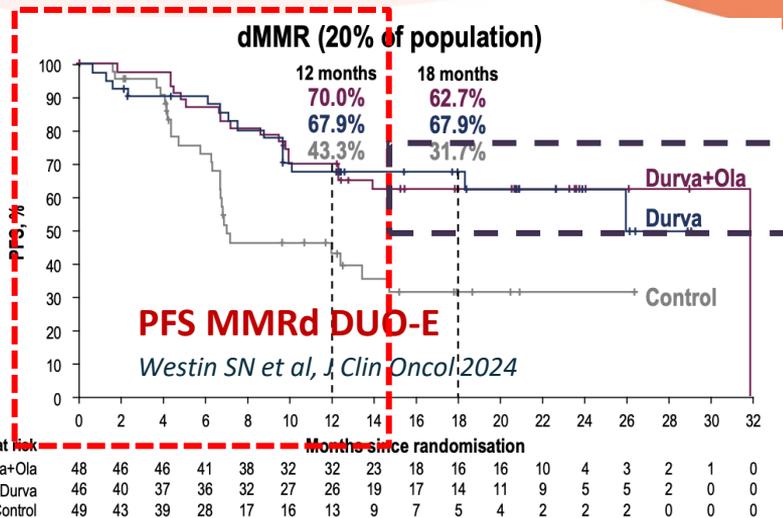
PFS en población MMRd

PFS MMRd RUBY



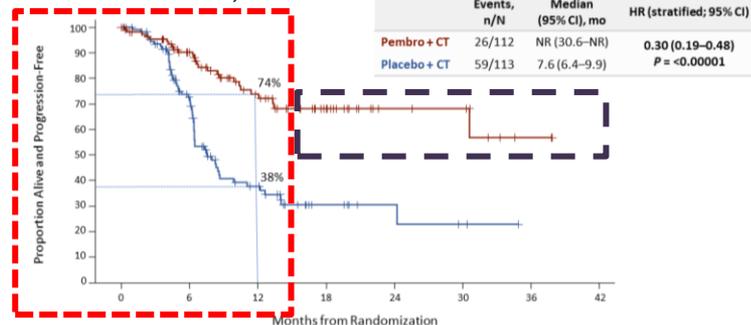
Entre el 30 y 40 % de los pacientes con MMRd también recaerán durante el primer año.

Las poblaciones entre ensayos no son comparables

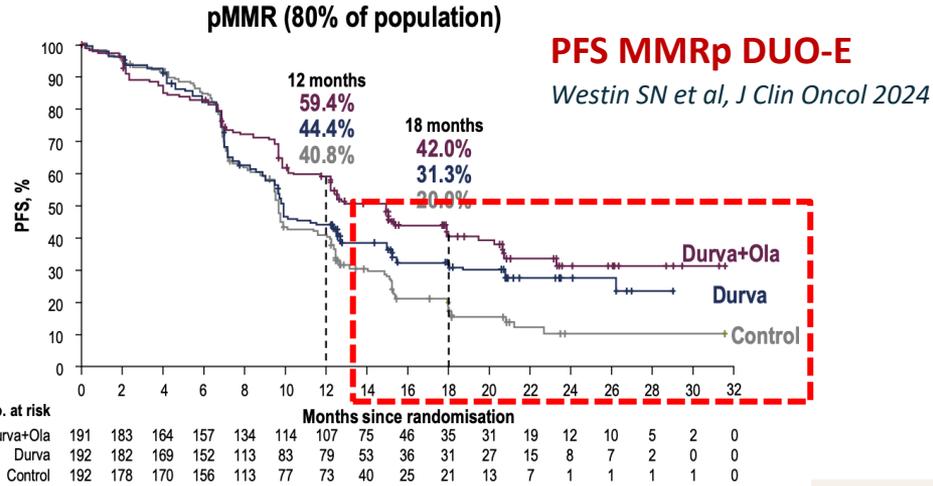
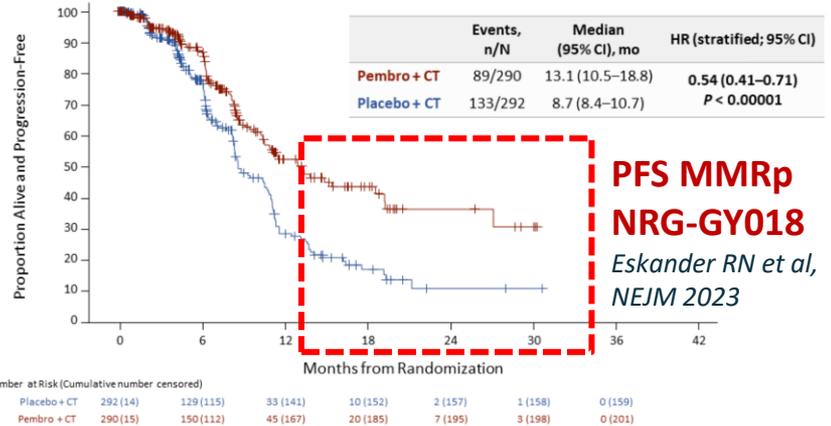
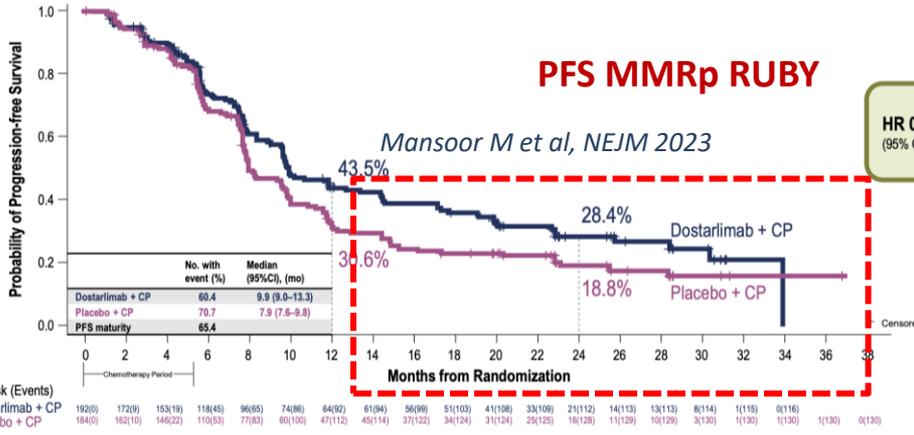


PFS MMRd NRG-GY018

Eskander RN et al, NEJM 2023



PFS en población MMRp



Las poblaciones entre ensayos no son comparables

PFS en población MMRp

Análisis de subgrupos exploratorio

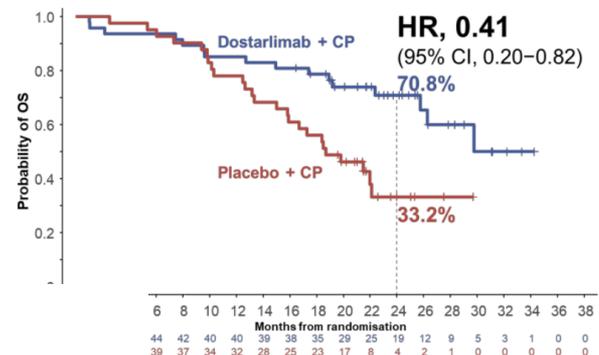
RUBY

DUO-E

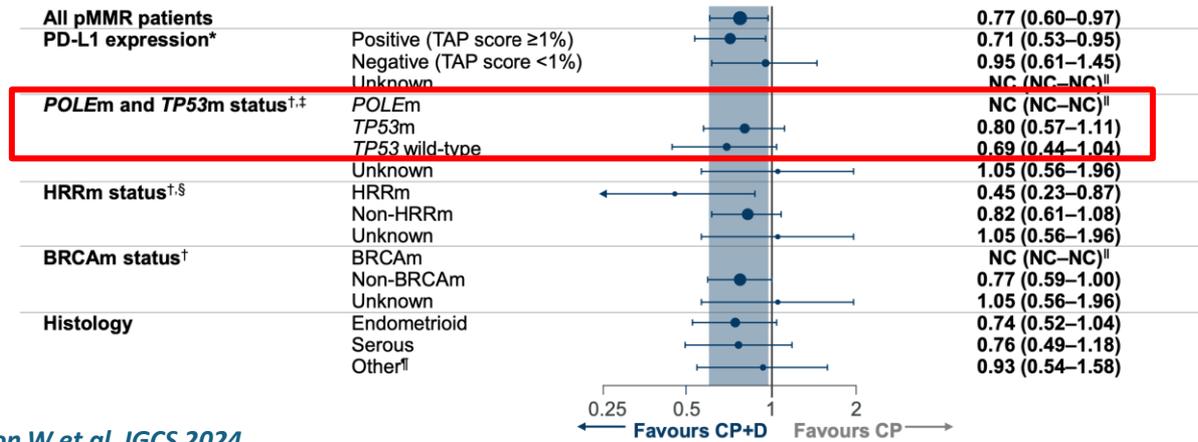
CP + durvalumab versus CP

Post hoc exploratory analysis

TP53 mut



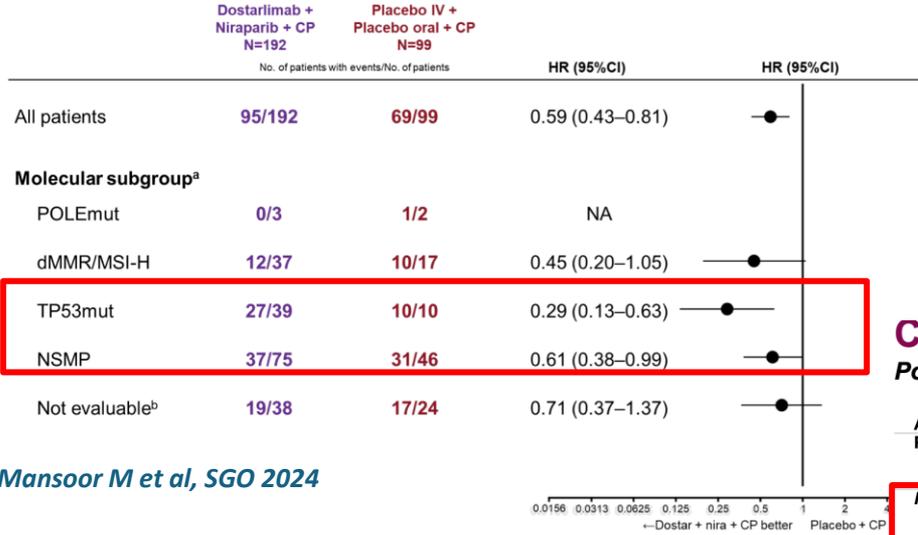
Mansoor M et al, ESMO 2023



Shannon W et al, IGCS 2024

PFS en población MMRp Análisis de subgrupos

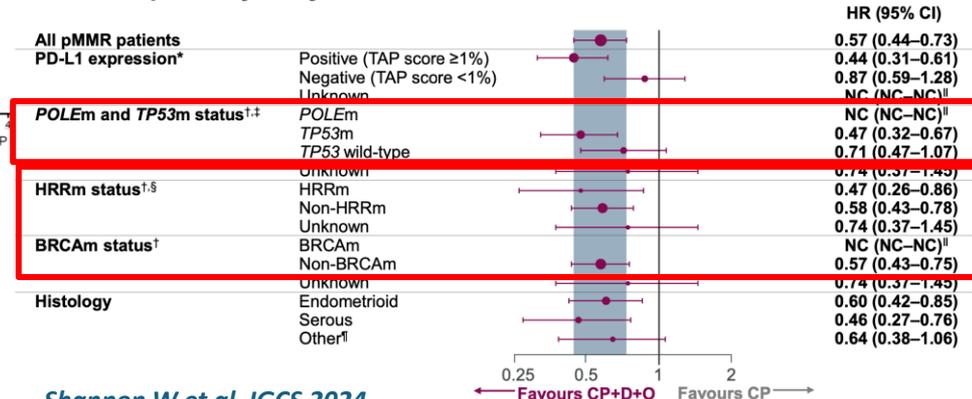
RUBY Parte 2



Mansoor M et al, SGO 2024

DUO-E

CP + durvalumab + olaparib versus CP Post hoc exploratory analysis



Shannon W et al, IGCS 2024

Imunoterapia (+/- iPARP) en 1º línea CE avanzado

Aprobaciones EMA

➤ dMMR

C-T + Dostarlimab → Dostarlimab

CT + Pembrolizumab → Pembrolizumab

C-T + Durvalumab → Durvalumab

➤ pMMR

C-T + Dostarlimab → Dostarlimab

CT + Pembrolizumab → Pembrolizumab

C-T + Durvalumab → Durvalumab + Ola

≥ 2ª línea cáncer de endometrio recurrente o metastásico

- En pacientes MMRp que no han recibido inmunoterapia, se sugiere reevaluar el estado MMR, ya que podría haber cambiado.
- Se recomiendan estudios adicionales en todos los pacientes con buen estado funcional y cáncer de endometrio avanzado para identificar biomarcadores predictivos de respuesta:
 - Her2
 - NGS

Si no IO previa

Fármaco	MMR	N	ORR
Dostarlimab ¹	MMRd	143	45.5%
	MMRp	156	15.4%
Avelumab ²	MMRd	15	27%
	MMRp	16	6%
Durvalumab ³	MMRd	35	47%
	MMRp	36	3%
Pembrolizumab ⁴	MMRd	79	48%
Pembro-Lenva ⁵	MMRd	65	40%
	MMRp	346	30.3%

➤ dMMR

IO en monoterapia

➤ pMMR

Pembrolizumab + lenvatinib

¹Oaknin A et al, ASCO Annual Meeting 2022

²Konstantinopoulos et al, J Clin Oncol 2019, ³Antill et al, J Immunother Canc 2021

⁴O'Malley et al, J Clin Oncol 2022

⁵Makker V et al. N Engl J Med 2022

Tratamiento antiHer2

➤ Si HER2 3+ (posiblemente 2+)

Doblete de platino + Trastu

Trastuzumab Deruxtecan

Histology	# of patients (%) N=77 HER2 1-3+	# of patients (%) N=47 HER2 0
Serous	16 (20.8)	2 (4.3)
Clear cell	3 (3.9)	1 (2.1)
Carcinosarcoma	5 (6.5)	2 (4.3)
Endometrioid	48 (62.3)	38 (87.2)
Mixed	2 (2.6)	3 (6.4)
Other	3 (3.9)	1 (2.1)

n=124
29.8% HER2 2+ or 3+

Hacker KE C et al. SGO 2024

	All cases n = 530	EMC n = 475 (90%)	SEC n = 33 (6%)	CCC n = 11 (2%)	MIX n = 11 (2%)
HER2 IHC					
Negative	406 (77%)	387 (81%)	12 (36%)	3 (27%)	4 (36%)
Positive	124 (23%)	88 (19%)	21 (64%)	8 (73%)	7 (64%)
1+	69(56%)	60(68%)	4(19%)	3(38%)	2(29%)
2+	45(36%)	27(31%)	11(52%)	4(50%)	3(43%)
3+	10(8%)	1(1%)	6(29%)	1(13%)	2(29%)
	8.3%	5.9%	51.5%	45.4%	45.4%

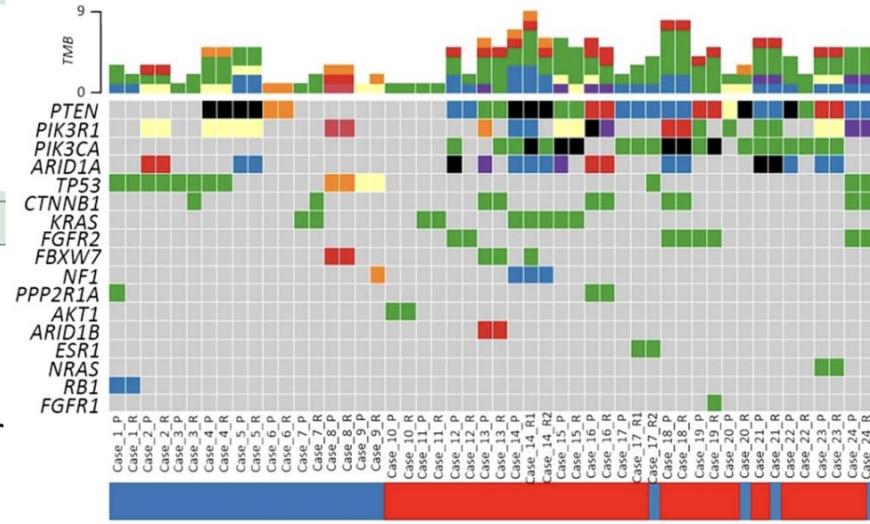
Nakajima J et al. Hum Pathol. 2024

	Endometrioid	Serous	Carcinosarcoma	Clear cell
Bokhman subtype	I	II	II	II
TP53 mutation	Rare	>90%	60–90%	35%
PI3K alterations	PTEN mutation (75–85%) PIK3CA mutation (50–60%) PIK3R1 mutation (40–50%)	PTEN mutation (11%) PIK3CA amplification (45%) PIK3CA mutation (35%) PIK3R1 mutation (12%)	PTEN mutation (19%) PIK3CA mutation (35%) PIK3CA amplification (14%)	PTEN loss (80%) PIK3CA mutation (18%)
KRAS mutation	20–30%	3%	17%	0%
ERBB alterations	None	ERBB2 amplification (25–30%)	ERBB2 amplification (13–20%) ERBB3 amplification or mutation (13%)	ERBB2 mutation (12%) ERBB2 amplification (16%)
FGFR amplification or mutation	FGFR2 mutation (12%)	FGFR2 mutation (5%) Frequent FGFR1 and FGFR3 amplification	FGFR3 amplification (20%)	..
Wnt/β-catenin	CTNNB1 mutation (25%)	CTNNB1 mutation (3%)	..	
Other	ARID1A mutation (35–40%)	PPP2R1A mutation (20%) FBXW7 mutation (20% of undifferentiated endometrial carcinoma) LRPB1 deletion Frequent amplifications in MYC, CCNE1, and SOX17	PPP2R1A mutation (28%) FBXW7 mutation (35–40%) ARID1A mutation (25%) CCNE1 amplification (42%) SOX17 amplification (25%)	

Table 2: Molecular classification of endometrial cancers, by histology

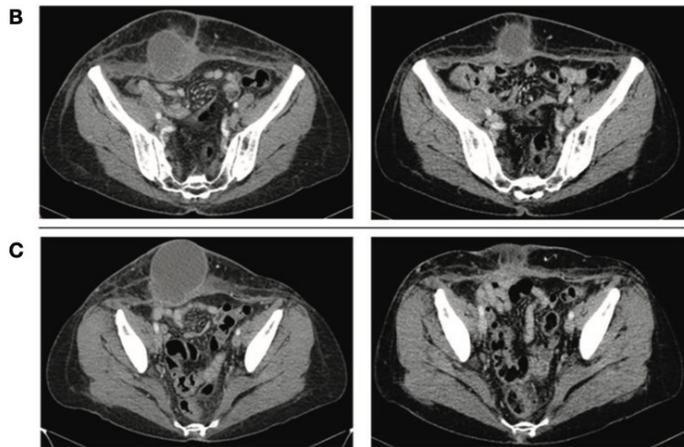
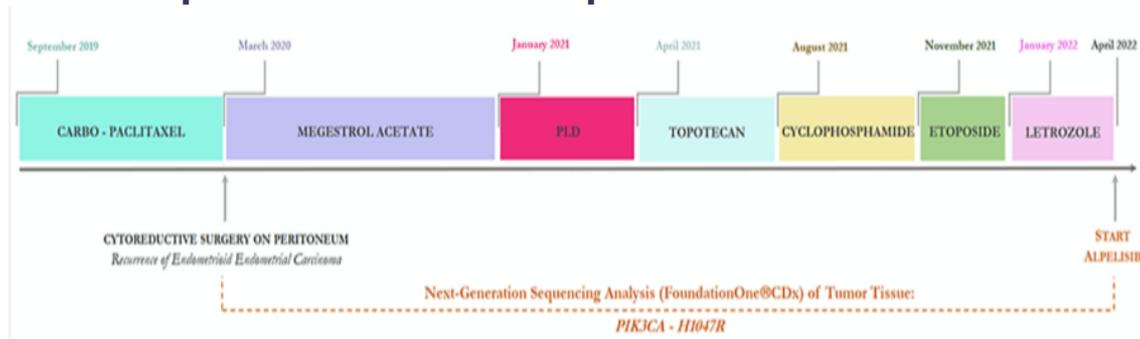
Idealmente, si muestra de tumor a la recidiva.

- El estado molecular también puede cambiar. Especialmente en LG-EEC, hasta 40% puede presentar nuevas alteraciones en la vía PI3K/AKT/PTEN.



Biomarcadores predictivos de respuesta

PIK3CA

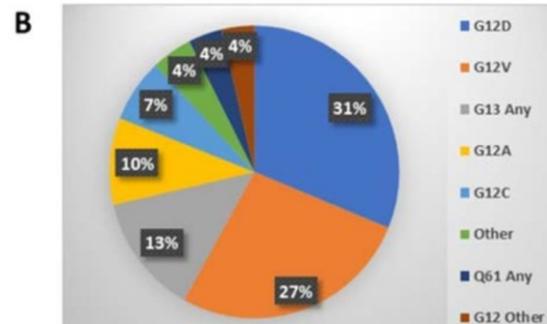


Passarelli A et al, *Front. Oncol* 2023.

KRAS variant	N	%	Median age
KRAS WT	6605	83.93	66
G12D	391	4.97	63
G12V	336	4.27	65
G13 Any	167	2.12	64
G12A	120	1.52	66
G12C	88	1.12	65
Other	57	0.72	63
G12 Other	46	0.58	66
Q61 Any	47	0.60	66
Compound			
KRAS	13	0.17	67
Total	7870		

16%

KRAS



Kilowski KA et al, *Gynecologic Oncology* 2024

Conclusiones

- La implementación de la clasificación molecular es fundamental.
- Actualmente se reconocen cinco subgrupos moleculares: POLEmut, MMRd, p53abn, NSMP con RE positivo y NSMP con RE negativo.
- Permite una mejor estratificación de riesgo y una mejor selección del tratamiento.
- Las características histopatológicas del tumor (y la extensión) siguen siendo importantes.
- El abordaje multidisciplinar y la evaluación individualizada de cada caso son esenciales.
- A pesar de los avances, aún queda mucho trabajo por hacer.