



STANDARD TREATMENTS AND NEW DIRECTIONS IN GYNAECOLOGICAL CANCERS

MILANO June 26th-28th, 2025

Responsabili Scientifici:

NICOLETTA COLOMBO, FRANCESCO RASPAGLIESI

GSK SPONSORED SYMPOSIUM

**The new therapeutic algorithm for
Endometrial Cancer : Clinical case**

Dott.ssa Germana Tognon

ASST Spedali Civili di Brescia – Ginecologia



These slides were not developed by GSK and the external expert is responsible for any necessary third-party consents. Slides may not be re-used without obtaining copyright permissions.

PM-IT-DST-PPTX-250003- Giugno 2025. ©Germana Tognon licenza di utilizzo a favore di GSK



DECLARATION OF INTERESTS

Germana Tognon declares:

- Speaker Fees: GSK, AstraZeneca; MSD/Merck; Eisai;
- Congress participation : MSD/Merck
- Per questo incarico/relazione ho ricevuto un compenso/trasferimento di valore (TOV) da GSK.
- Negli ultimi 12 mesi ho svolto altri incarichi promozionali/non-promozionali per conto del Gruppo GlaxoSmithKline.



Anamnesi oncologica familiare: sorella trattata con chemioterapia per melanoma , padre con carcinoma epiglottide e polmone , fumatore

Anamnesi fisiologica: PARA 00112, menopausa a 53 anni, non HRT,
Peso 67 kg Altezza 1,62 m BMI 25,53 ECOG 0
Allergia a Metoclopramide



Anamnesi patologica remota

- 2000 : LPS per endometriosi : annessiectomia sx

Terapie croniche : nessuna

*CASO CLINICO PRESENTATO A SCOPO DIDATTICO - POTREBBE NON ESSERE RAPPRESENTATIVO DI TUTTE LE PAZIENTI CON CE



Il 27/01/25 per sospetta neoplasia della portio viene sottoposta a biopsia della portio

El Adenocarcinoma endometrioide scarsamente differenziato

- Positività ER 50% PgR 30%, **P53** pattern non mutato, P16 plurifocale
- **MMR proteins:**
 - MSH2 e MSH6 : normale espressione
 - MLH1 e PMS2 : perdita dell'espressione
- .- **Ki 67** : 85%



Commento : le caratteristiche immuno-fenotipiche depongono per un **carcinoma endometrioide** con **alterazioni del MMR**; tale istotipo è stato riportato insorgere in sede cervicale in rarissimi casi; si consiglia di considerare **un carcinoma primitivo dell'endometrio** aggettante /esteso in sede cervicale

Accertamenti strumentali

TC TAP (12/02/2025)

Confrontato con esame RM eseguito in data odierna. Quesito clinico: sospetto ca portio. **Torace:** non lesioni focali del parenchima polmonare da riferire a localizzazioni di malattia **Addome:** fegato di dimensioni ai limiti superiori di norma, privo di lesioni focali nel suo contesto. Colecisti normodistesa, con pareti regolari e plurime minute formazioni litiasiche ipodense endoluminali. Il **surrene sinistro appare ipertrofico** con tuttavia un aspetto più pseudonodulare del lembo mediale, rilievo compatibile con iperplasia adenomatosa tuttavia, a giudizio clinico, potrebbe essere utile esecuzione di RM o PET. Per la valutazione dello scavo pelvico, in particolare dell'utero e degli annessi, si rimanda a RM odierna.

Linfonodi rotondeggianti di 18x10mm in sede iliaca interna destra e di 17x12mm in iliaca esterna sinistra. Alcuni linfonodi con asse corto di 5mm in sede ileo-colica destra, in sede pericavale destra (8x8mm) ed interaortocavale (8x7mm). Ectasica la vena ovarica destra. Minimo versamento in scavo pelvico. Nelle ricostruzioni con algoritmo per osso area osteoaddensante (17x12mm) in corrispondenza della limitante somatica inferiore di L1.



Accertamenti strumentali

RM (11-02-25) CONCLUSIONI: neoplasia a sospetto epicentro endometriale, con infiltrazione miometriale >50% a livello di istmo-corpo anteriore ed in sede cornuale dx, estesa ad infiltrare la cervice ed i fornici vaginali, con adenopatie iliaco-otturatorie bilaterali e (come evidenziato all'esame TC odierno). Le caratteristiche RM descritte depongono per uno **stadio di malattia IIIC1 sec FIGO** .



TM: CA19.9 CA125 159

INTERVENTO (08/04/25)

Laparotomia : Washing peritoneale , Isterectomia totale , annessiectomia destra , linfadenectomia linfonodi pelvici bulky e biopsia linfonodi paraaortici , biopsie secondo protocollo EUGENIE

1) Lavaggio peritoneale: Reperto citologico negativo per cellule tumorali maligne.

2) Materiale esaminato:

1) UTERO+ANNESSI, 2) LINFONODI ILIACI INTERNI ED ESTERNI DI DESTRA, 3) LINFONODI ILIACI INTERNI ED ESTERNI DI SINISTRA 4) LINFONODI INTERCAVOAORTICI 5) LINFONODO PREAORTICO 6) SIEROCELE OMENTALE 7) COLECISTI

Diagnosi

1-5) Carcinosarcoma del corpo uterino, infiltrante il miometrio (M2), con metastasi ad un linfonodo iliaco di sinistra. Restanti linfonodi negativi per metastasi. Annessi non coinvolti da neoplasia (vedi esame microscopico).

6) Cisti da inclusione peritoneale (c.d. sierocele). 7) Colelitiasi.

Esame microscopico:

1-5) Il materiale endocavitario e l'endometrio irregolare descritti macroscopicamente (utero+annessi, campione n°1) corrispondono a neoplasia endometriale con le seguenti caratteristiche istologiche:

ISTOTIPO sec. World Health Organization (WHO 2020): carcinosarcoma del corpo uterino con componente epiteliale predominante rappresentata da carcinoma sieroso del corpo uterino e da componente stromale minoritaria (10%) di sarcoma di alto grado, omologa, in parte necrotica. Entrambe le componenti istologiche mostrano profili immunofenotipici compatibili (*vedi risultati immunoistochimici*).

INFILTRAZIONE MIOMETRIALE: presente, estesa alla metà esterna, > 50% (M2).

Misura massima di infiltrazione miometriale: mm 16; misura minima di miometrio libero: mm 4,3.

PATTERN DI INFILTRAZIONE MIOMETRIALE TIPO MELF: presente.

INFILTRAZIONE DELLA SIEROSA: assente.

INFILTRAZIONE DELLA CERVICE: presente.

INVASIONE VASCOLO-LINFATICA: presente, estesa (≥ 5 vasi).

FLOGOSI PERITUMORALE: presente, moderata.

ENDOMETRIO RESIDUO: atrofico.

MARGINE CHIRURGICO ESOCERVICALE: non coinvolto da neoplasia.

ANNESSO SINISTRO E ANNESSO DESTRO: scleroatrofici, negativi per metastasi.

STATO LINFONODALE (espresso come numero di linfonodi metastatici in rapporto al numero totale di linfonodi esaminati):

- linfonodi iliaci interni-esterni destra: linfonodi negativi per metastasi (0/2).

- linfonodi iliaci interni -esterni di sinistra : sono stati isolati 5 linfonodi di cui un linfonodo positivo** per metastasi parziale, intraparenchimale, di carcinoma sieroso (componente epiteliale di carcinosarcoma) con diametro massimo di mm 2 (1/5).

- linfonodi intercavo aortici : linfonodi negativi per metastasi (0/2).

- linfonodo preaortico : linfonodi negativi per metastasi (0/2).

Risultati immunoistochimica:

Componente epiteliale di carcinoma sieroso:

- CK-7: positivo intenso
- GATA3: negativo
- PAX8: positivo moderato-intenso
- **p53: positivo intenso diffuso, indicativo di mutazione**
- PTEN: positivo
- REC. ESTROGENO: positivo debole in una frazione della neoplasia
- REC. PROGESTERONE: positivo disomogeneo in una frazione della neoplasia

Studio immunoistochimico per Mismatch Repair Proteins:

- MSH2 clone G219-1129 (Diapath): normale espressione
- MSH6 clone 44 (Diapath): normale espressione
- MLH1 clone ES05 (Agilent): perdita di espressione**

ANALISI ESEGUITA

Analisi NGS mediante valutazione su piattaforma Illumina MiSeq utilizzando Myriapod NGS

Cancer panel DNA NG033:

ALK,FGFR3,KIT,PDGFRA,BRAF,HRAS,KRAS,PIK3CA,EGFR,IDH1/2,MET,RET,ERBB2,NRAS,ROS1,POLE

RISULTATO

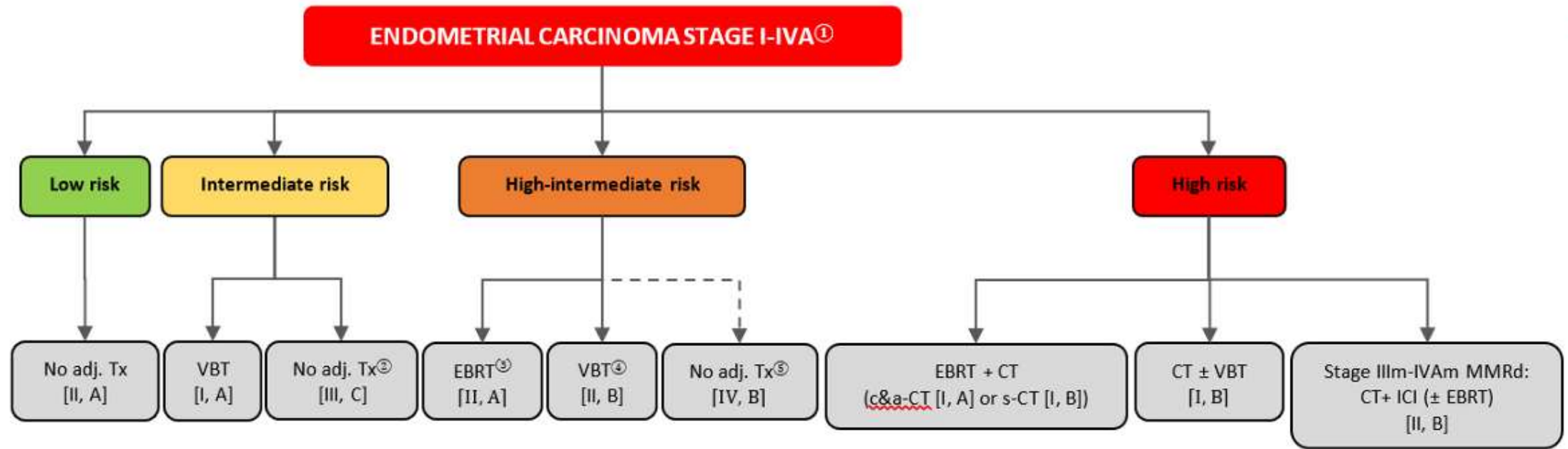
POLE target regions esoni 9, 10, 11, 13,14: mutazioni assenti

L'analisi mutazionale eseguita ha evidenziato la presenza di mutazioni su altro oncogene compreso nel pannello: **PIK3CA: mutazione presente p.Glu542Gln**. Sono riportate le varianti con frequenza allelica >5%. Non vengono riportati i polimorfismi noti, le varianti silenti e non annotate nel database di riferimento. Non vengono riportate le varianti classificate come benigne o probabilmente benigne. Il risultato non necessariamente riflette lo stato germinale. Il laboratorio partecipa al programma di controllo di qualità European Molecular Genetics Quality Network (EMQN).

ESGO-ESTRO-ESP Guidelines in the management of patients with endometrial cancer Update 2025

Low	Intermediate	High-Intermediate	High	Uncertain
-----	--------------	-------------------	------	-----------

2023 FIGO staging ^{II}			Molecular classification*				
			<i>POLE</i> mut	MMRd	NSMP low-grade+ERpos	NSMP high-grade/ERneg**	p53abn
III	Local and/or regional spread						
IIIA	IIIA1	Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria)					
	IIIA2	Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa					
IIIB	IIIB1	Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria					
	IIIB2	Metastasis to the pelvic peritoneum					
IIIC	IIIC1	Pelvic lymph node metastasis					
	IIIC1i	Micrometastasis					
	IIIC1ii	Macrometastasis					
	IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis (up to renal vessels)					
	IIIC2i	Micrometastasis					
	IIIC2ii	Macrometastasis					
IV	Locally advanced and/or metastatic disease						
IVA		Invasion of the mucosa and/or the intestinal mucosa					
	Metastatic disease or residual disease after surgery						
III/IVA		With residual disease					
IVB		Peritoneal metastasis beyond the pelvis					
IVC		Distant metastasis					



^① For patients with FIGO 2023 stages IA1m NSMP high-grade/ERneg or p53abn & ICm NSMP high-grade/ERneg or p53abn, there are limited data and adjuvant therapy is generally not recommended.

For patients with FIGO 2023 stages IIIIm POLEmut & IVAm POLEmut, no firm recommendation can be given, however de-escalation from high-risk treatment can be considered.

^② Especially for patients under 60 years of age and/or low-grade [II, A].

^③ EBRT is recommended for optimal pelvic control.

^④ VBT is an alternative option, especially for patients who underwent lymph node staging and are pN0.

^⑤ No adjuvant therapy can be considered, especially for patients who underwent lymph node staging and are pN0, without substantial LVSI and low-grade.

Adj. Tx adjuvant therapy; c&a-CT concurrent and adjuvant chemotherapy; CT chemotherapy; EBRT external beam radiotherapy; ICI immune checkpoint inhibitor; s-CT sequential chemotherapy; VBT vaginal brachytherapy.

Adjuvant therapy in endometrial carcinoma stage I-IVA

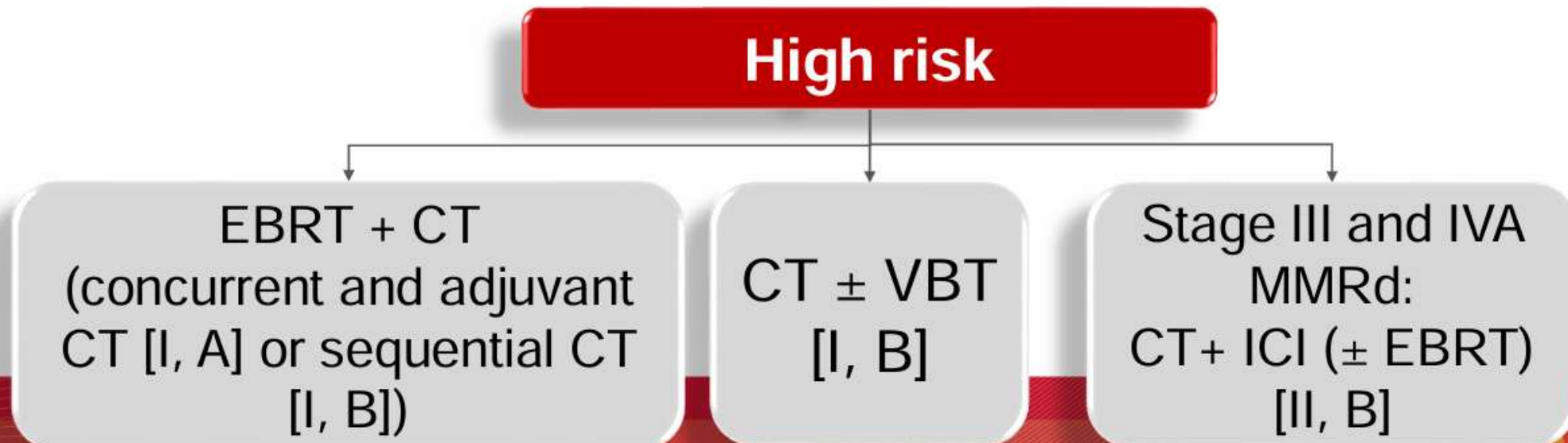
ADJUVANT THERAPY HIGH RISK

ESTRO

 European
Society of
Pathology

ESGO
European Society of
Gynaecological Oncology

- For patients with high risk EC: EBRT with concurrent and adjuvant chemotherapy [I, A].
- or alternatively sequential chemotherapy and radiotherapy are recommended [I, B].
- Chemotherapy $\pm$ brachytherapy is an alternative option [I, B].
- For patients with FIGO 2023 stage IIIm-IVAm MMRd EC, adjuvant chemotherapy combined with an ICI ($\pm$ EBRT) should be considered [II, B].



Conclusioni:

Trattasi di carcinosarcoma dell'utero , MMRd, stadio FIGO 2023 IIIC1.

QUALI OPZIONI TERAPEUTICHE?

- 1) Radioterapia esterna + Chemioterapia
- 2) Chemioterapia + Brachiterapia
- 3) Chemioterapia + ICI
- 4) Chemioterapia + ICI + Radioterapia
- 5)

Discussione multidisciplinare (10/05/2025) Si pone indicazione a trattamento sistemico con Carboplatino AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/mq + Dostarlimab 500 mg q21 per 6 cicli ed eventuale successiva terapia di mantenimento con Dostarlimab .

Colloquio con la paziente (03/06/2025) Dopo ampio colloquio, la paziente accetta firmando il consenso al trattamento. Si propone: utilizzo Dignicap che la signora non desidera; supporto psicologico. In merito alla perdita di espressione delle proteine del mismatch repair si prescrive una consulenza genetica.

1° CICLO: 26/05/2025 . CARBOPLATINO/ PACLITAXEL/ DOSTARLIMAB

2°CICLO : 16/06/2025: La signora ha ottimamente tollerato il primo ciclo , senza tossicità di rilievo

Key inclusion criteria^{1,2}



- Patients with first recurrent or primary advanced EC are eligible
- All histologies (including carcinosarcoma) are eligible

Key inclusion criteria

- Aged ≥ 18 years
- Histologically or cytologically proven EC with recurrent or primary advanced disease
- Stage III or IV disease or first recurrent EC with low potential for cure by RT or surgery alone or in combination and meet ≥ 1 of the following criteria:
 1. Primary advanced stage IIIA – IIIC1 disease with presence of evaluable or measurable disease per RECIST v1.1 based on INV
 2. Primary advanced stage IIIC1 disease with carcinosarcoma, clear cell, serous, or mixed histology (with $\geq 10\%$ carcinosarcoma, clear cell or serous histology) regardless of the presence of evaluable or measurable disease on imaging
 3. Primary advanced stage IIIC2 or stage IV disease regardless of the presence of evaluable or measurable disease
 4. First recurrent disease and naïve to anticancer therapy
 5. Received prior neo-adjuvant/adjuvant systemic anticancer therapy and had a recurrence or progression of disease ≥ 6 months after treatment completion (first recurrence only)
- ECOG PS 0–1



Anamnesi oncologica familiare: negativa

Anamnesi fisiologica: PARA 00022 (2 PVE), menopausa a 53 anni, non HRT,
Peso 101 kg , Altezza 1,54 m , BMI 42,59, ECOG 1



Anamnesi patologica remota

- Appendicectomy
- Colectomia laparotomica
- Ipotiroidismo post-tiroditico
- Obesità

Terapie croniche : Nebivololo 5 mg 1 cp /die, Bifrizide 30/12,5 mg 1 cp/die , Eutirox 50 mcg 1 cp/die ,
Tachidol 1 cpx3 die

Il 15/04/25 per AUB in menopausa esegue **un'ecografia TV** che evidenzia un ispessimento endometriale

Il 02/05/2025 esegue un' **Isteroscopia** con anestesia : Canale cervicale regolare , cavità uterina occupata da materiale friabile biancastro , si esegue ampia biopsia

Materiale esaminato: ENDOMETRIO

Diagnosi : Carcinoma di alto grado, compatibile con istotipo endometrioide, G3 (limitatamente alla biopsia in esame).

Esame microscopico: Proliferazione neoplastica epiteliale a crescita solida, confluyente composta da elementi con atipie di grado moderato -severo, e focali aree di necrosi, con il seguente immunofenotipo:

- positività per: CK-7, PAX8, RE, RP, p16 (positività disomogenea); PTEN (espressione conservata).
- negatività per: p40, napsina, racemasi; ARID1A (perdita di espressione);
- **p53**: positività disomogenea debole-moderata indicativa di pattern **Wild-type**;
- indice di proliferazione: percentuale di cellule tumorali positive per **Ki-67**: ~80%.

- **Studio immunoistochimico per Mismatch Repair Proteins:**

MSH2 clone G219-1129 (Menarini): espressione conservata

MSH6 clone 44 (Diapath): espressione conservata

MLH1 clone ES05 (Agilent): perdita di espressione

PMS2 clone EPR3947 (Roche): perdita di espressione

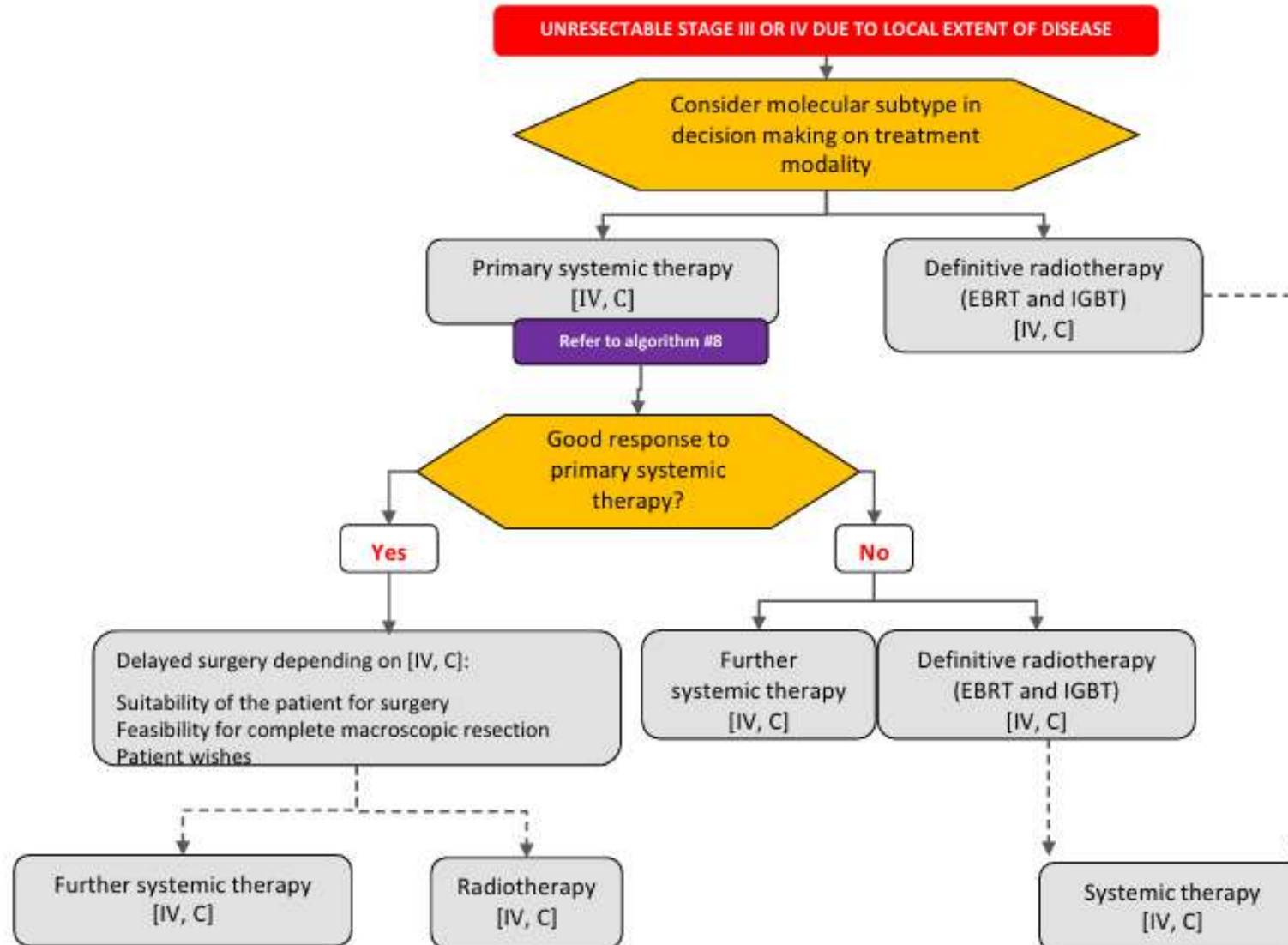
Accertamenti strumentali



TC TAP (23/05/2025): **Torace: multiple formazioni parenchimali micronodulari bilaterali**, la maggiore nel segmento apicale del LIS (6mm) e nel segmento apicale del LID (5.5mm); i rilievi sono molto sospetti per localizzazioni secondarie di malattia. **Multiple adenopatie ilo-mediastiniche**, le maggiori a livello 4R (17x13mm), livello 6 (16x8mm), livello 10L (19x14mm) e 10R (conglomerato adenopatico di 38x18mm). **Alcuni linfonodi anche in sede epiaortica e periaortici. Addome: lesione eteroformata plurilobulata avente epicentro nel corpo-fondo uterino** (diametri assiali di 78x56mm ed estensione longitudinale di 57mm) con **estensione** di tessuto solido vascolarizzato nei **legamenti rotondi fino alle ovaie dove assume aspetto piuttosto nodulare** (a sinistra di 28x22mm). Diffuse **alterazioni nodulari del grembiule omentale e delle fasce peritoneali laterali compatibili con quadro di carcinosi peritoneale**. Due impianti posteriormente alla parete vaginale posteriore di 16x14mm e 15x12mm. **Adenopatie retroperitoneali** di cui le maggiori in sede paraortica sinistra (22x18mm e 15x15mm), in sede iliaco-otturatoria destra (29x21mm) e sinistra (14x12mm). Il resto privo di alterazioni. Non lesioni di fegato, milza, pancreas, surreni, reni, vescica e strutture scheletriche. Non versamento endoaddominale. Aorta addominale di regolare calibro e decorso con alcune placche parietali eccentriche fibrocalcifiche. Due arterie renali a destra. Placca calcifica all'origine dell'arteria renale di destra. Diffuse alterazioni artrosico-degenerative del rachide. Non crolli vertebrali.



Unresectable stage III or IV due to local extent of disease



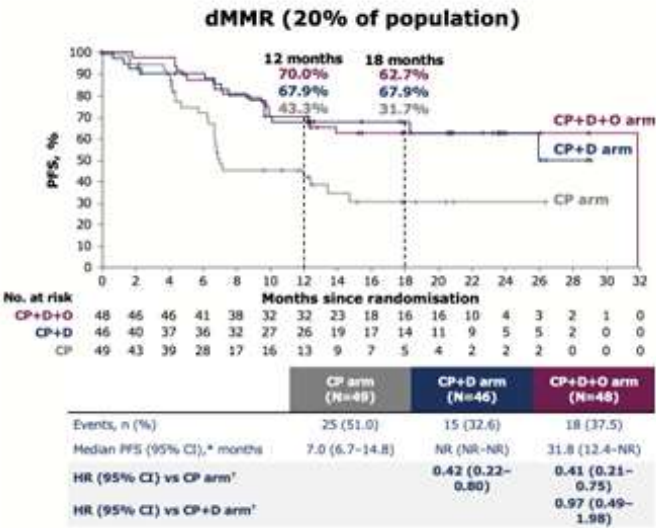
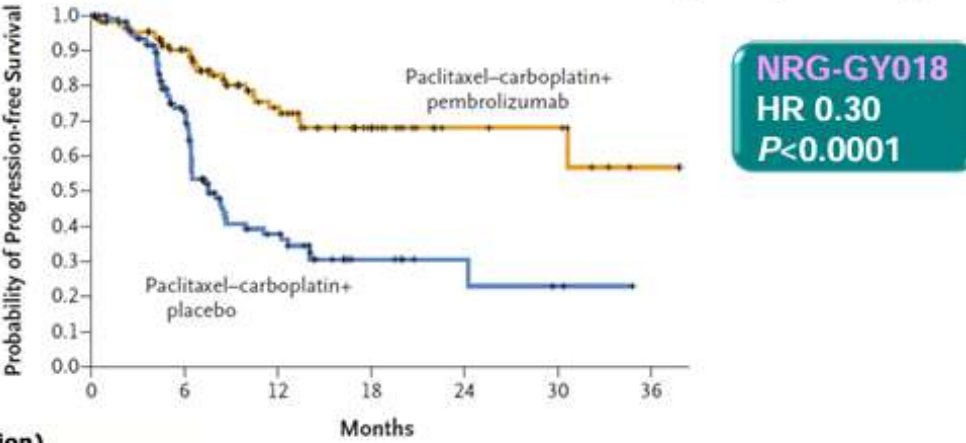
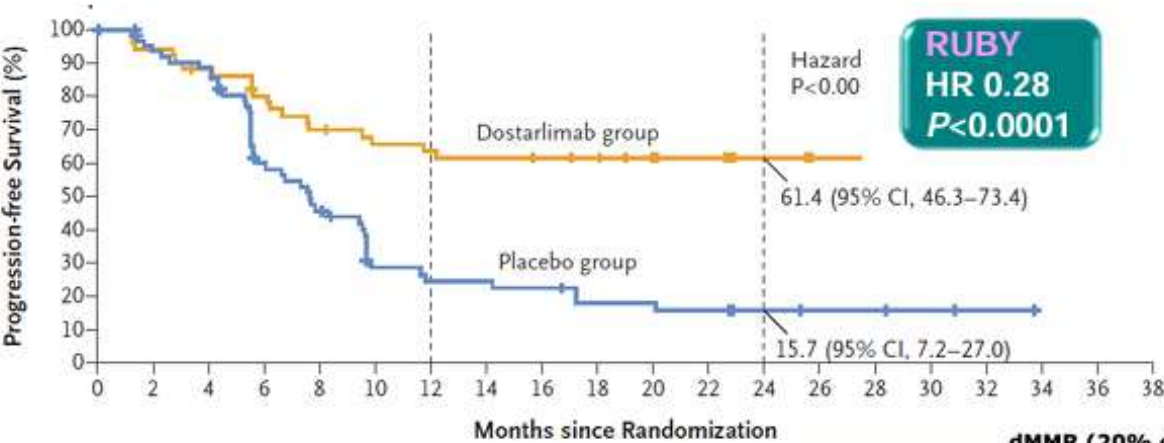
SYSTEMIC THERAPY

FIRST LINE SYSTEMIC THERAPY

in unresectable stage III/IV or recurrent EC with no prior chemotherapy except in the adjuvant setting (including patients with residual disease after surgery)

- The MMR status should be taken into consideration to determine the choice of first line therapy:
 - Patients with MMRd tumours should be offered an ICI e.g. dostarlimab or durvalumab or pembrolizumab (drugs mentioned in alphabetical order) in combination with carboplatin-paclitaxel chemotherapy followed by ICI as maintenance therapy [I, A].

Immune Checkpoint Inhibitor plus Chemotherapy in First-line Endometrial Cancer: PFS in dMMR Tumors



Mansoor R. Mirza et al. NEJM August 2023,
Ramez N. Eskander et al. NEJM August 2023,
Westin SN et al. J Clin Oncol 2024;42:283–99N





SYSTEMIC THERAPY

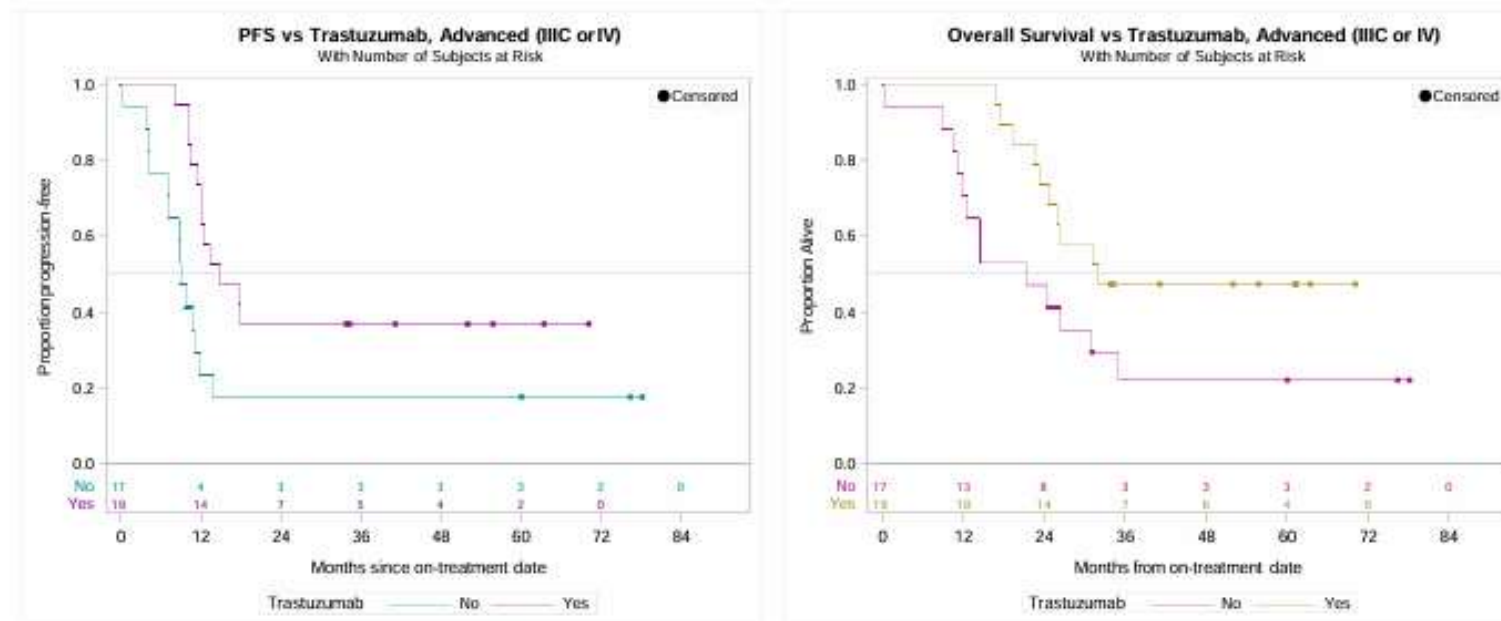
FIRST LINE SYSTEMIC THERAPY

in unresectable stage III/IV or recurrent EC with no prior chemotherapy except in the adjuvant setting (including patients with residual disease after surgery)

- If ICI ($\pm$ PARPi) is contraindicated, for patients with a HER2 3+ tumour, a combination of carboplatin-paclitaxel plus trastuzumab may be considered [II, B].
- The standard chemotherapy regimen is 6 cycles of carboplatin-paclitaxel [I, A].



Carboplatin/paclitaxel+/-Trastuzumab (NCT01367002) Updated Survival analysis stage III/IV



In a subset analysis of pts restricted to stage IIIC/IV disease, the addition of trastuzumab (n=17) continued to provide both (*left*) PFS benefit over control (n=19) and OS benefit over control (21.1 versus 31.9 months, HR 0.440 90% CI 0.219-0.882 **p=0.0230**).



SYSTEMIC THERAPY

FIRST LINE SYSTEMIC THERAPY

in unresectable stage III/IV or recurrent EC with no prior chemotherapy except in the adjuvant setting (including patients with residual disease after surgery)

- Surgery or definitive EBRT ± brachytherapy could be considered in patients responding to systemic treatments [IV, B].



Conclusioni:

Trattasi di carcinoma endometrioide dell'endometrio G3, MMRd, stadio FIGO 2023 IVB.

QUALI OPZIONI TERAPEUTICHE?

- 1) Chemioterapia con carboplatino e taxolo
- 2) Chemioterapia con carboplatino , taxolo e ICI
- 3) Chemioterapia con carboplatino e taxolo e trastuzumab se ICI controindicato e HER2 3+
- 3) Inserimento in studio clinico (DOMENICA, (chiuso il 25/06/2025) : chemioterapia vs ICI)
- 4) Ruolo radioterapia locale?
- 5).....

Discussione multidisciplinare (27/5/2025)

Si pone indicazione a trattamento sistemico ed eventuale successiva chirurgia. Date le caratteristiche molecolari della malattia si propone schema chemioterapico con Carboplatino AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/mq + Dostarlimab 500 mg q21 per 6 cicli.

Al termine , in caso di riposta , si valuterà se :

- 1) proporre un'intervento chirurgico e successivo mantenimento con Dostarlimab
- 2) proseguire con terapia di mantenimento con Dostarlimab
- 3) Proporre RT su utero e proseguire mantenimento con Dostarlimab

Colloquio con la paziente (03/06/2025)

Dopo ampio colloquio alla presenza del figlio, la paziente accetta firmando il consenso al trattamento. Si propone: utilizzo Dignicap che la signora non desidera; supporto psicologico; valutazione dietetica, da eseguire presso AIL.. In merito alla perdita di espressione delle proteine del mismatch repair si prescrive una consulenza genetica. Si prescrivono esami di completamento. Si prescrive Tachidol 1 bustina fino a 3 volte al giorno, si prescrive Dulcosoft 1 bustina alla sera fino alla regolarizzazione dell'alvo; si incoraggia ad aumentare idratazione e introito di fibre. In caso di mancato beneficio in occasione dell'accesso MAC si richiederà valutazione dei terapisti del dolore.

Visita cure palliative (09/06/2025)

Lamenta algie pelviche irradiate al retto e lombari, poco responsive al trattamento con paracetamolo/codeina (assume Tachidol 500 mg/30 mg 1 cp x 3/die). Insonnia secondaria. Stipsi per cui assume Macrogol buste.

Autonoma nelle ADL. Si consiglia:

- sospensione Tachidol;
- iniziare terapia con ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato (es. Targin) al dosaggio di 10 mg/5 mg x 2/die;
- al bisogno in caso di picco di dolore NRS > 3 si consiglia 1 cp di Effentora da 100 mcg da posizionare tra la mucosa labiale e la mucosa geniena, ripetibile dopo 6 ore, massimo 4 al giorno;
- proseguire con macrogol 1 busta/die per la stipsi;
- aggiungere sempre per la stipsi naldemedina (es. Rizmoic) 200 mcg 1 cp/die (non è un lassativo ma contrasta gli effetti degli oppioidi sull'intestino non alterando le proprietà antalgiche per cui va assunta quotidianamente anche se alvo regolarizzato).

09/06/2025 : **1° ciclo di chemioterapia** con Carboplatino/Paclitaxel/Dostarlimab

Prossimo accesso previsto il 30/06/2025



GRAZIE

