



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**

Giulia Tasca

Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova



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.



Profilo:

Donna di 65 anni, PS ECOG 0, attualmente non lavora.
Menopausa spontanea a 53 anni, nessuna gravidanza.
Non ha mai fumato, assunzione di alcool occasionale.



Anamnesi patologica:

Remote appendicectomy, colecistectomy e settoplastica nasale.
Epilessia post-traumatica (incidente d'auto nel 1977) non in trattamento; adenoma ipofisario muto, ipertensione arteriosa in terapia con amlodipina.



Anamnesi familiare oncologica:

Madre con diagnosi di tumore al colon all'età di 70 anni; sorella con diagnosi di tumore alla mammella all'età di 54 anni.

Seguita inizialmente in Grecia, suo Paese di origine:

- Settembre 2022 eseguiva accertamenti ginecologici per perdite ematiche vaginali atipiche da qualche mese ed episodio di metrorragia con accesso al Pronto Soccorso.
- EcoTV con riscontro di ispessimento endometriale fino a 15 mm in zona fundica.
- Marker: CEA, CA19.9 e CA125 negativi.
- Isteroscopia con biopsie positive per adenocarcinoma endometrioide di basso grado, G2. ER +, PgR +.
- Dicembre 2022 intervento di isteroannessiectomia bilaterale e linfonodo sentinella.

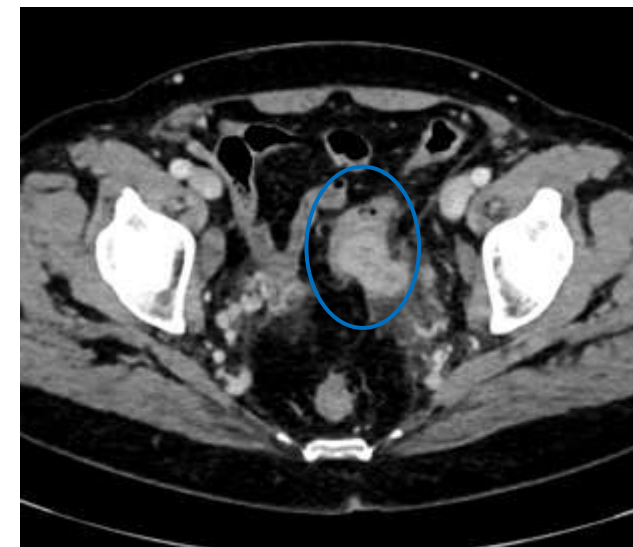
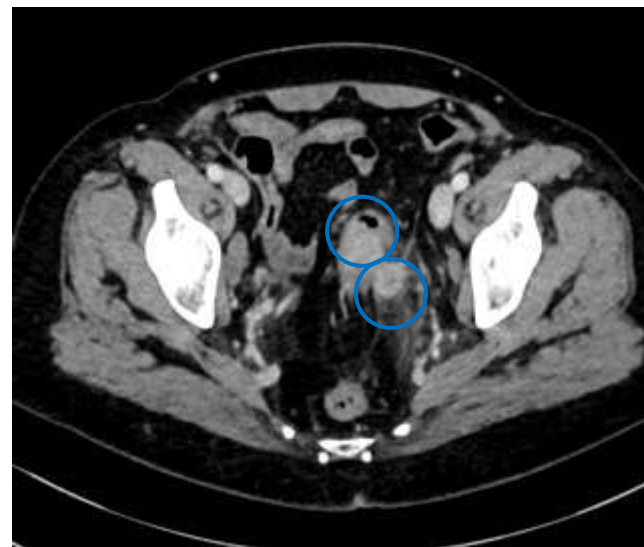
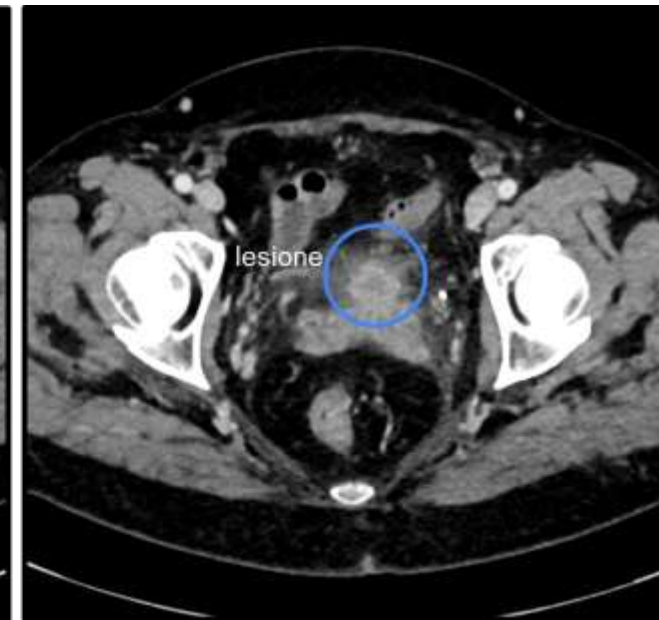
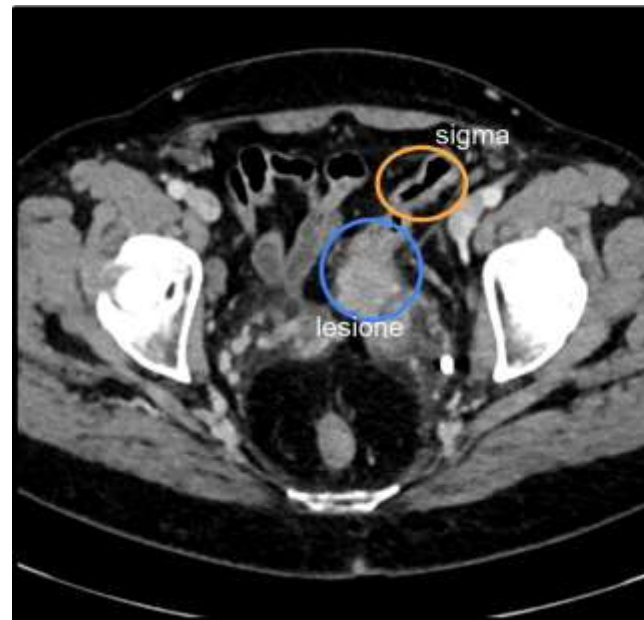
E.I: adenocarcinoma dell'endometrio, endometrioide, di basso grado G2, infiltrante la metà interna dell'endometrio, LVSI assente, 3 linfonodi esenti da metastasi. Immunoistochimica: ER+, PgR+, p53wt. Stadio pT1aN0, stadio FIGO IA.

- Seguiva follow up.

A Febbraio 2025 ricovero per sub-occlusione intestinale in reparto di Chirurgia Generale:

- TC addome: pareti del sigma ispessite con piccole estroflessioni diverticolari; in adiacenza piccola raccolta fluida a margini mal definiti di circa 4 cm. Si associa marcato infarcimento edematoso del tessuto adiposo periviscerale esteso anche alla regione presacrale nel cui contesto sono riconoscibili alcuni linfonodi ad aspetto reattivo.
- Quadro compatibile con **diverticolite acuta**, si suggerisce alla risoluzione del quadro acuto, esecuzione di colonscopia.
- Colonscopia: esplorazione endoscopica condotta fino al sigma dove è presente stenosi non superabile per compressione ab estrinseco. Il viscere nel tratto esplorato appare regolare per calibro, peristalsi e rilievo mucoso. Non si supera la zona stenotica nemmeno con strumento pediatrico.
 - Marker: CEA nei limiti, CA19.9 198 IU/ml e CA125 87,4 KU/l.

- TC t/a con mdc: «...al controllo odierno con rischiaramento dei piani adiposi in piccolo bacino, in prossimità del fornice vaginale di sinistra il tessuto prima descritto è meglio caratterizzabile come espanso non francamente dissociabile dal sigma e dalla cupola vescicale, dimensioni di 4x3x3,5 cm. Concomita la presenza di formazioni linfonodali ingrandite in prossimità ed in sede periaortica e interaortocavale...».



- Visita Ginecologica ed EcoTV: «...all'esplorazione vaginale si visualizza sul fondo della vagina formazione polipoide friabile di circa 2 cm. In eco si visualizza in prossimità della cupola vaginale neoformazione ecodensa, disomogenea di circa 4 cm...».
- Biopsia vaginale → frammenti interamente neoplastici di adenocarcinoma a pattern tubulo ghiandolare solido compatibile in prima istanza con recidiva di patologia anamnesticamente nota. In immunoistochimica: p53 wt, assenza di espressione di MLH1 e PMS2, ER +, PgR+. Presente metilazione del promotore di MLH1.
- RNM addome con mdc: «...processo espansivo di 38x36x50mm in sede pelvica sinistra che presenta aspetti infiltrativi di cupola vescicale, sigma e colon discendente e parete anteriore della vagina. Nodulo solido di 1 cm in adiacenza alla parete anteriore del retto medio...».
- Cistoscopia: «... sul trigono presente bombé da impronta ab estrinseco con neoformazione gelatinosa...». E.I. di resezione transuretrale negativo oncologicamente (flogosi linfocitaria, sclerosi e angiectasie).

Si tratta di un EC con **dMMR**
L'intervento è demolitivo su
vescica e tratto GI con
possibili complicanze acute
ed esiti a lungo termine con
impatto sulla QoL

Recidiva pelvica,
Radicalità chirurgica
possibile



Non ha mai fatto RT, ma
potrei indurre
perforazione vescicale
oltre che esserci un
rischio per il retto...

- Intervento chirurgico di asportazione di sigma e retto prossimale en-bloc con cupola vaginale e trigono vescicale (E.I.E. sui margini, negativo). Linfeadenectomia iliaco-lomboaortica sinistra. Cistografia su breccia posteriore e su cistotomia anteriore di servizio, posizionati bracci trans-vescicale da 6ch a livello degli ureteri. Anastomosi coloretale sec. Knight Griffen a 10 cm dal margine anale. Ileostomia di protezione.
- E.I. a livello del blocco sigma, retto, cupola vaginale presente adenocarcinoma endometrioidale dell'endometrio di basso grado, G2, infiltrante la tonaca muscolare intestinale e la cupola vaginale. Esenti i linfonodi, la parete vescicale ed i restanti tratti intestinali asportati (trancia colica, trancia rettale, allargamento di colon sx). Caratteristiche immunoistochimiche della malattia coerenti con le precedenti note.
- Maggio 2025: paziente in ottime condizioni generali, PS ECOG 0. Da poco ricanalizzata l'ileostomia di protezione. In terapia eparinica per riscontro, in quadro di desaturazione in 2^ giornata post-operatoria, di EP, ora asintomatica.
- TC t/a con mdc di ristadiatione: non evidenza di malattia. Markers negativi.

Recidiva di EC con dMMR
Assenza di malattia dopo
chirurgia
Ottimo performance status
...**CT + immunoterapia!**

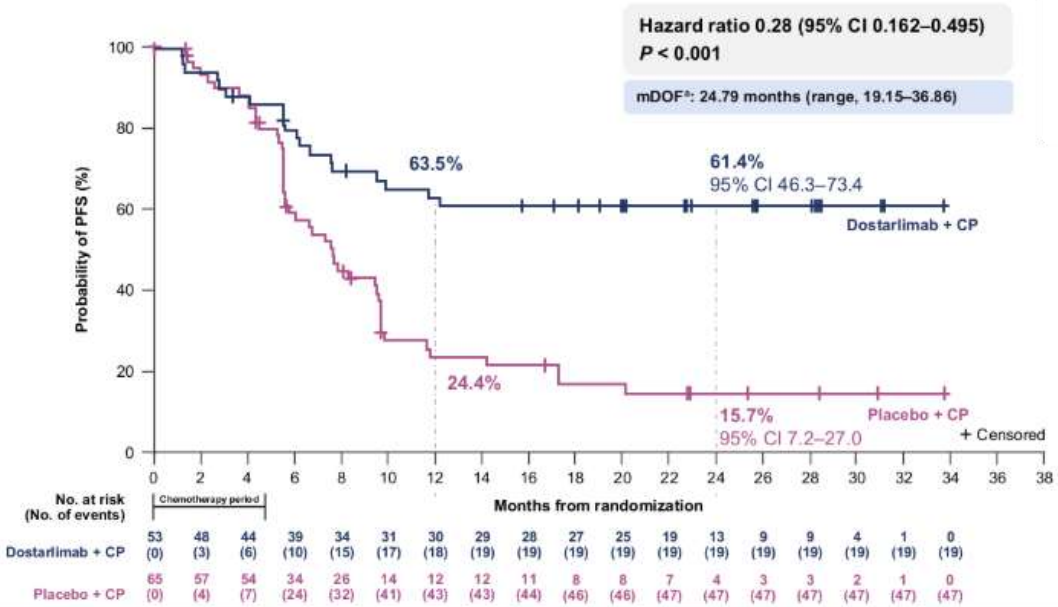
Asportazione radicale di
recidiva
Assenza di
malattia....Potrebbe fare
anche solo **follow up!**



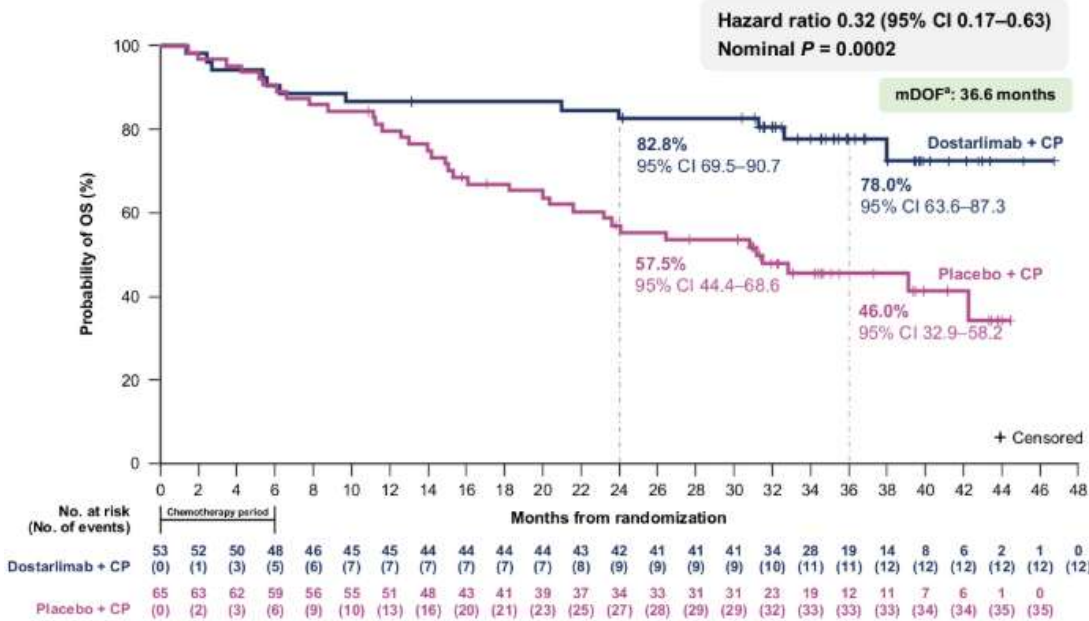
Non vedo indicazioni a
trattamento radiante,
eventualmente,
speriamo di no, lo
riserviamo dovesse
recidivare

RUBY trial: dMMR-MSI high population, PFS by the Investigator and OS

Characteristic	dMMR/MSI-H		Overall population	
	Dostarlimab + CP (n=53)	Placebo + CP (n=65)	Dostarlimab + CP (n=245)	Placebo + CP (n=249)
Median age, yr (range)	61 (45–81)	66 (39–85)	64 (41–81)	65 (28–85)
≥ 65, n (%)	23 (43.4)	35 (53.8)	118 (48.2)	135 (54.2)
BMI	n=52	n=65	n=240	n=246
Median BMI (range), kg/m ²	30.55 (20.1–54.4)	35.50 (17.9–58.1)	30.80 (17.6–60.6)	32.75 (17.7–68.0)
FIGO stage at diagnosis, n (%)	n=53	n=65	n=245	n=249
I	18 (34.0)	22 (33.8)	65 (26.5)	71 (28.5)
II	3 (5.7)	5 (7.7)	13 (5.3)	13 (5.2)
III	14 (26.4)	20 (30.8)	75 (30.6)	65 (26.1)
IV	14 (26.4)	15 (23.1)	72 (29.4)	84 (33.7)
Unknown	4 (7.5)	3 (4.6)	20 (8.2)	16 (6.4)
Measurable disease at baseline, n (%)				
Yes	-	-	212 (86.5)	219 (88.0)
No	-	-	33 (13.5)	30 (12.0)



	No. with event, %	Median (95% CI), mo
Dostarlimab + CP	35.8	NE (11.8–NE)
Placebo + CP	72.3	7.7 (5.6–9.7)
PFS maturity, %		55.9



	No. with event, %	Median (95% CI), mo
Dostarlimab + CP	22.6	NE (NE–NE)
Placebo + CP	53.8	31.4 (20.3–NE)
OS maturity, %		40

- La paziente ha avviato trattamento chemioterapico con carboplatino AUC5 e paclitaxel 175 mg/mq in associazione a dostarlimab 500 mg q21.
- Eseguiti finora 2 cicli con riscontro di anemia G2 (9.8 g/dl) al 2° ciclo.

DISCUSSIONE:

In una paziente con recidiva pelvica di EC, dMMR/MSI-high, alla luce dei nuovi trattamenti chemioterapici associati ad IO nel setting di prima linea per malattia avanzata/ricorrente, vi è ancora un ruolo della chirurgia?



Profilo:

Donna di 76 anni, PS ECOG 0.

Menopausa spontanea a 49 anni, 2 gravidanze.

Non ha mai fumato, assunzione di alcool occasionale.



Anamnesi patologica:

2014 quadrantectomia sx + BLS per carcinoma mammario luminal A, stadio pT1bN0 (RT su volume mammario residuo, anastrozolo per 5 anni).

Ipertensione, diabete mellito di tipo 2 ed ipercolesterolemia.

Terapia domiciliare: ramipril 5 mg, metformina 500 mg, atorvastatina 20 mg.



Anamnesi familiare oncologica:

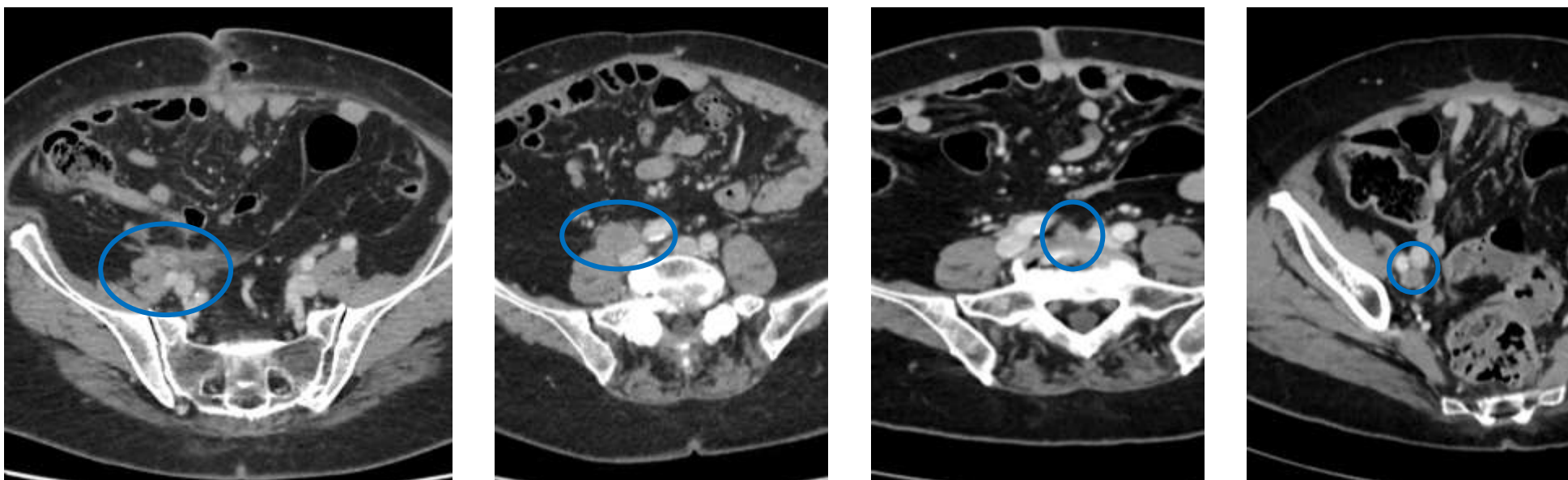
Negativa.

2022, perdite ematiche vaginali atipiche:

- EcoTV co evidenza di formazione espansiva che occupa l'intera cavità uterina con coinvolgimento del miometrio.
- Isteroscopia con biopsie positive per adenocarcinoma endometrioide scarsamente differenziato, G3. ER e PgR neg.
- Luglio 2022 intervento di isteroannessiectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica, omentectomia e WP. **Adenocarcinoma dell'endometrio, endometrioide G3, infiltrante la metà esterna dell'endometrio, LVSI presente, 1 linfonodo pelvico positivo. Immunoistochimica: ER-, PgR-, p53wt, assenza di espressione di MLH1 e PMS2. Stadio pT1bN1, stadio FIGO IIIC.** Presente metilazione del promotore di MLH1.
- Paziente sottoposta a CT adiuvante con carboplatino AUC5 e paclitaxel 175 mg/mq q21 per 4 cicli (terminati a Gennaio 2023) e successiva RTE (whole pelvis e letto operatorio 50.4 Gy/28 fraz.) + brachiterapia su cupola vaginale (10 Gy/2fraz.), trattamento completato interamente a Marzo 2023.

Aprile 2024:

- CA125 101 kU/l.
- Ripresa di malattia linfonodale pluridistrettuale sottodiaframmatica (TC t/a con mdc).



- Paziente di 76 anni, buone condizioni generali, PS ECOG 0, non tossicità residue da pregressi trattamenti.

Si tratta di un EC con dMMR,
è possibile un **trattamento
chemioterapico in
associazione ad
immunoterapia**

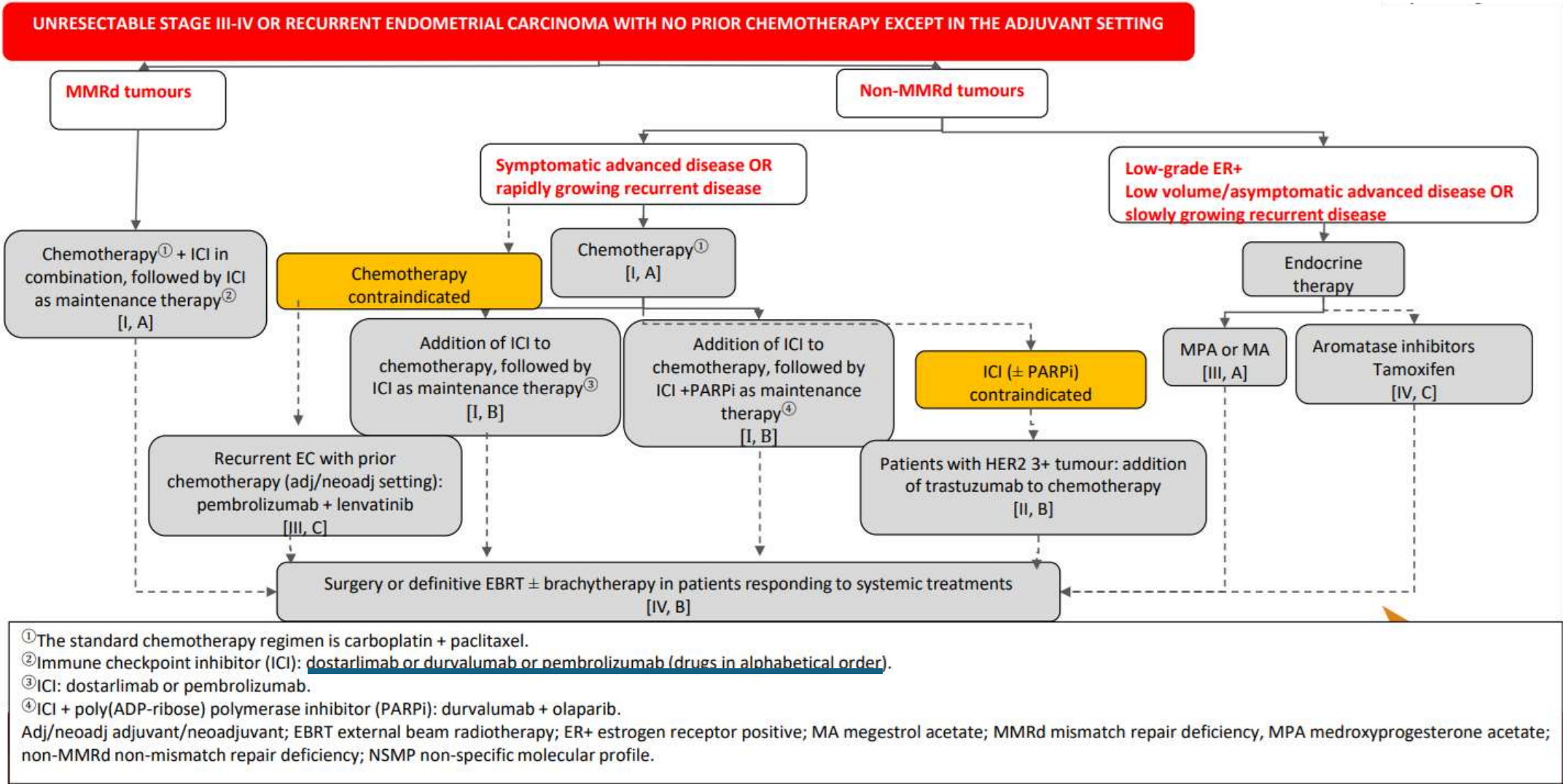
**Immunoterapia in
monoterapia?** Ha 76
anni e ha finito solo
da un anno la
chemio...



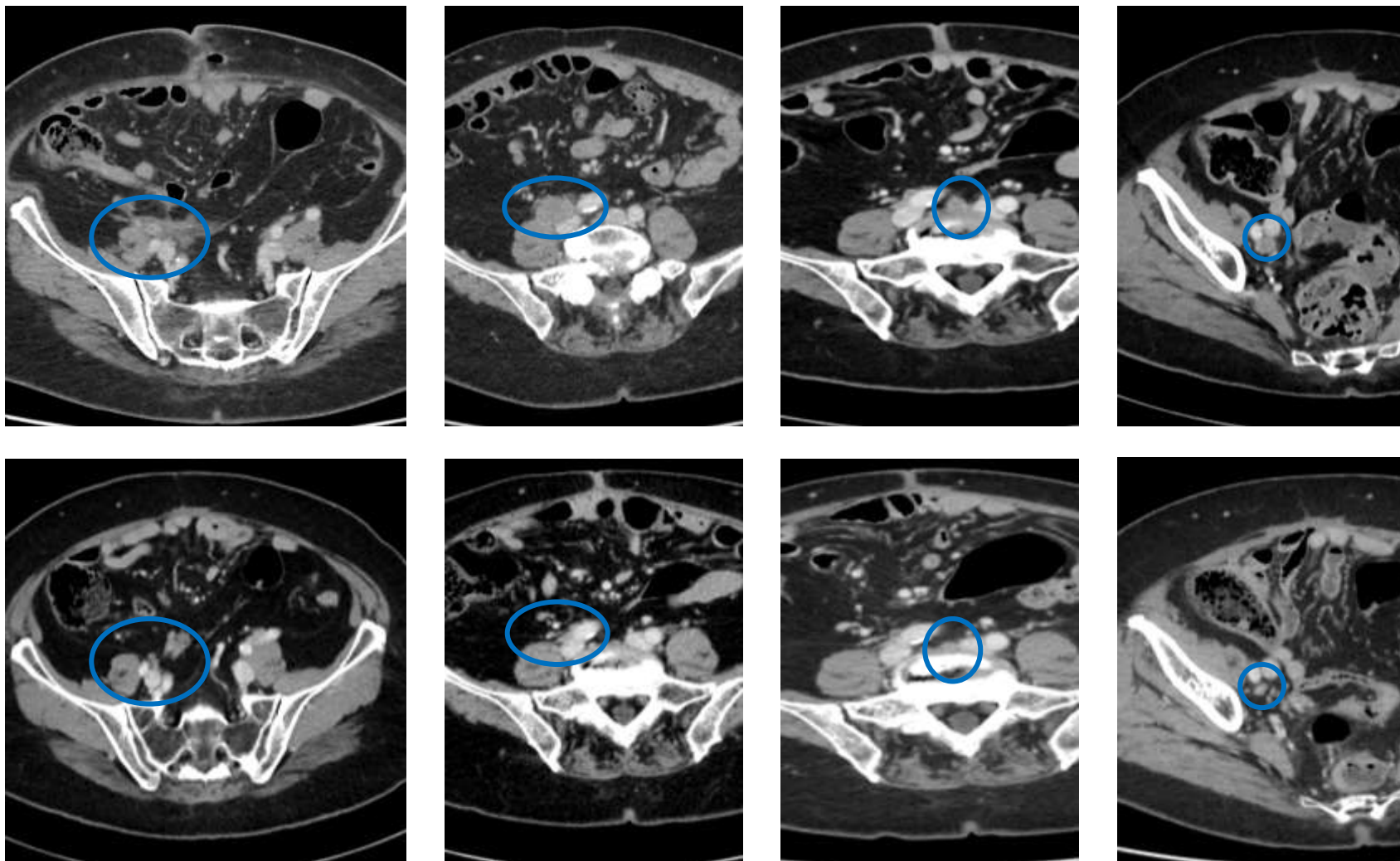
Io non ho spazio di
trattamento, ha già
fatto RTE esterna un
anno fa

Characteristic	dMMR/MSI-H EC N = 143	MMRp/MSS EC N = 156
Age, median (range), y	65.0 (39–85)	66.0 (30–86)
ECOG performance status, n (%)		
0	56 (39.2)	83 (53.2)
1	87 (60.8)	73 (46.8)
FIGO disease stage at diagnosis, n (%) ^a		
Stage I or II	62 (43.4)	57 (36.5)
Stage III or IV	81 (56.6)	98 (62.8)
Histology, n (%)		
Grade 1 or 2 endometrioid carcinoma	92 (64.3)	36 (23.1)
Serous	7 (4.9)	63 (40.4)
Grade 3 endometrioid	21 (14.7)	14 (9.0)
Clear cell	1 (0.7)	11 (7.1)
Squamous	1 (0.7)	3 (1.9)
Undifferentiated	4 (2.8)	3 (1.9)
Carcinosarcoma	0	2 (1.3)
Mixed carcinoma	7 (4.9)	11 (7.1)
Unspecified	4 (2.8)	9 (5.8)
Other ^b	4 (2.8)	4 (2.6)
Unknown	2 (1.4)	0
Prior platinum-doublet therapy, n (%)	139 (97.2)	155 (99.4)
Prior lines of therapy, n (%) ^c		
1	90 (62.9)	72 (46.2)
2	35 (24.5)	67 (42.9)
≥3	18 (12.6)	17 (10.9)
Patients with only adjuvant or neoadjuvant therapy, n (%)	49 (34.3)	42 (26.9)
Prior radiation, n (%)	101 (70.6)	95 (60.9)

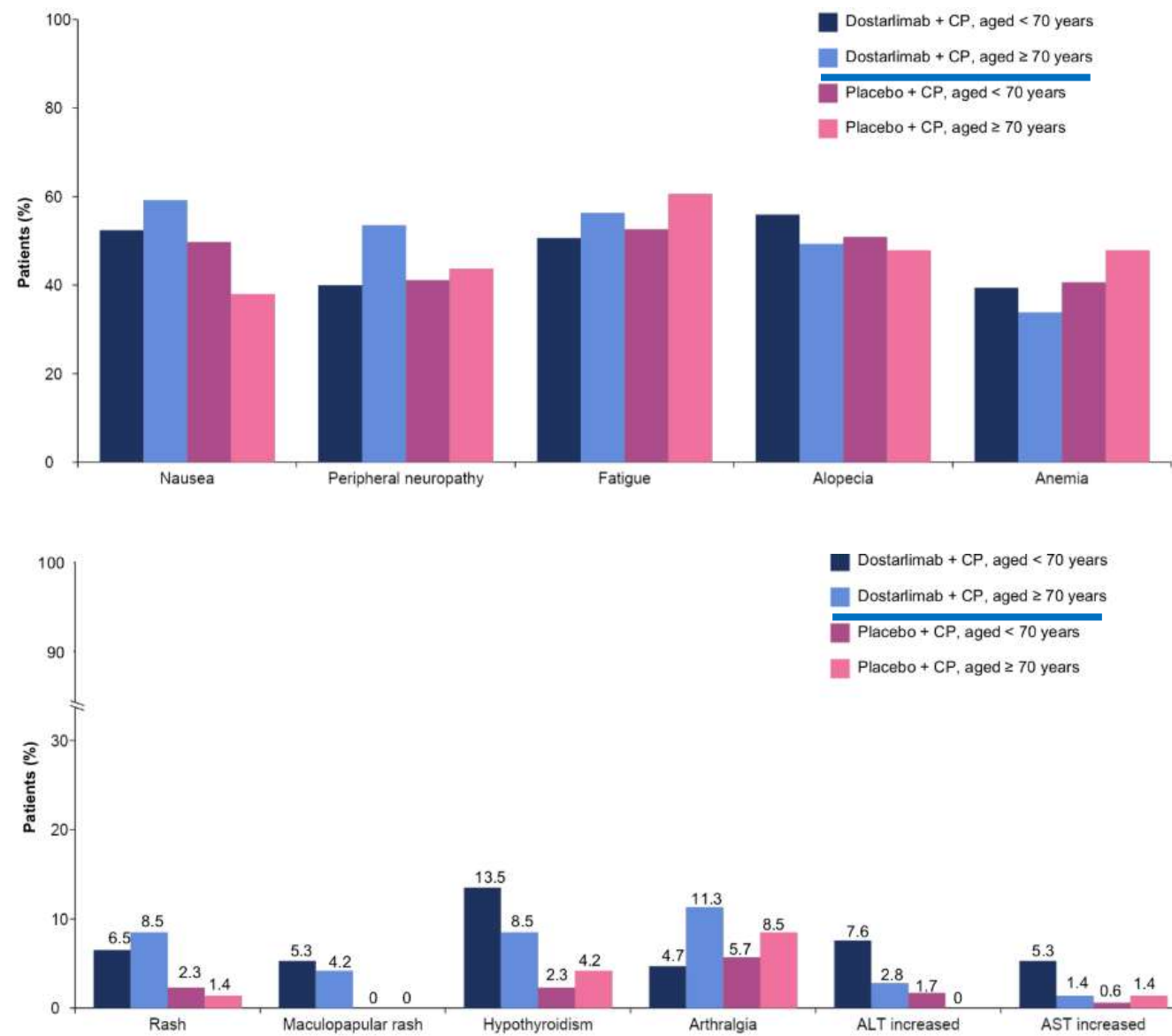
	dMMR EC N=141
Median follow-up time, months	27.6
Confirmed responses, n	64
ORR, % (95% CI)	45.4 (37.0–54.0)
CR, n (%)	22 (15.6)
PR, n (%)	42 (29.8)
SD, n (%)	21 (14.9)
PD, n (%)	51 (36.2)
NE, n (%)	5 (3.5)
Disease control rate, % (95% CI; n/N)	60.3 (51.7–68.4)
Response ongoing, n (%)	53 (82.8)
Median duration of response (range), months	NR (1.18+ to 47.21+)
Probability of remaining in response, % (95% CI) ^a	
6 months	96.7 (87.5–99.2)
12 months	93.1 (82.7–97.4)
24 months	83.4 (70.3–91.0)



- La paziente ha avviato trattamento chemioterapico con carboplatino AUC5 e paclitaxel 175 mg/mq in associazione a dostarlimab 500 mg q21 in ambito di *Expanded Access Program* (EAP) di cui ha eseguito 6 cicli con risposta parziale di malattia.



RUBY trial: most common TEAEs per treatment arm and age group



The safety profile was largely similar across age groups

- Avviato successivamente il mantenimento, ad oggi in corso, con dostarlimab 1000 mg q6w, mantenendo la risposta parziale di malattia.

DISCUSSIONE:

in una paziente con recidiva di EC, dMMR/MSI-high, trattata in adiuvante con chemioterapia a base di platino, ripropongo un trattamento chemioterapico in associazione ad IO oppure IO in monoterapia? Quali parametri prendo in considerazione?



GRAZIE

giulia.tasca@iov.veneto.it

