



STANDARD TREATMENTS AND NEW DIRECTIONS IN GYNAECOLOGICAL CANCERS

MILANO June 26th-29th, 2025

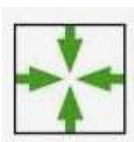
Responsabili Scientifici:
NICOLETTA COLOMBO, FRANCESCO RASPAGLIESI



Mirvetuximab Soravtansine nel trattamento del carcinoma ovarico platino resistente

Caso Clinico

Mara Mantiero



Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

DISCLOSURES

Consulting/Advisory Board: GSK, Astrazeneca

Speaker: GSK, Astrazeneca, Eisai

Investigator/Researcher: GSK, Verastem

Expenses: Astrazeneca, MSD

Maria Paola, 51 anni



Anamnesi Patologica Remota

Miastenia Gravis

2022 Chirurgia oculare per cataratta asportazione del cristallino divenuto opaco e successiva introduzione di una lente intra-oculare (cristallino artificiale)

Anamnesi Familiare

Madre deceduta a 68 anni per ca mammella

1 zia materna con ca gastrico

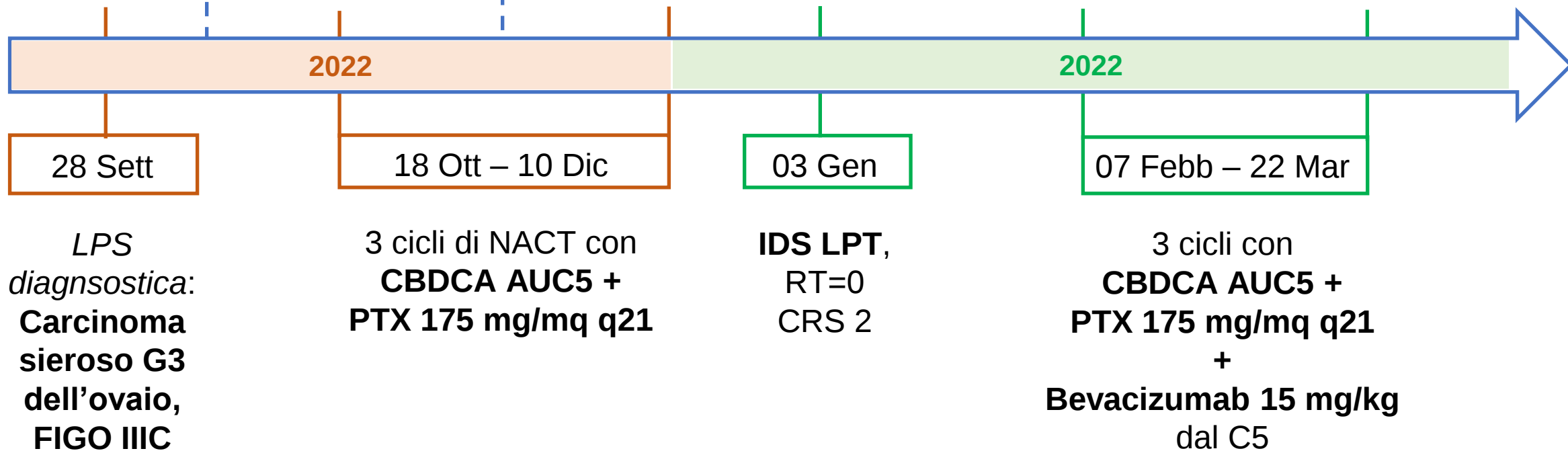
2 zie materne con ca mammella

Consulenza Neurologica:

remissione completa da miastenia gravis, nulla osta ad avvio di chemioterapia previa graduale sospensione dell'azatioprina

BRCA 1 VUS
BRCA 2 VUS
HRD + (test Myriad)

Diagnosi & 1° linea



LUGLIO

Riduzione di dose

Olaparib 250 mg BID

per astenia G2

(pz con miastenia gravis)

NOVEMBRE

Ipertensione G2

Introdotta terapia con

Ramipril 2.5 mg/die

mantenimento

2022

2023

START
04 Maggio

Bevacizumab 15 mg/kg + Olaparib 250 mg BID

Agosto

STOP
**Bevacizumab 15 mg/kg
22 cicli**

Prosegue Olaparib

Novembre

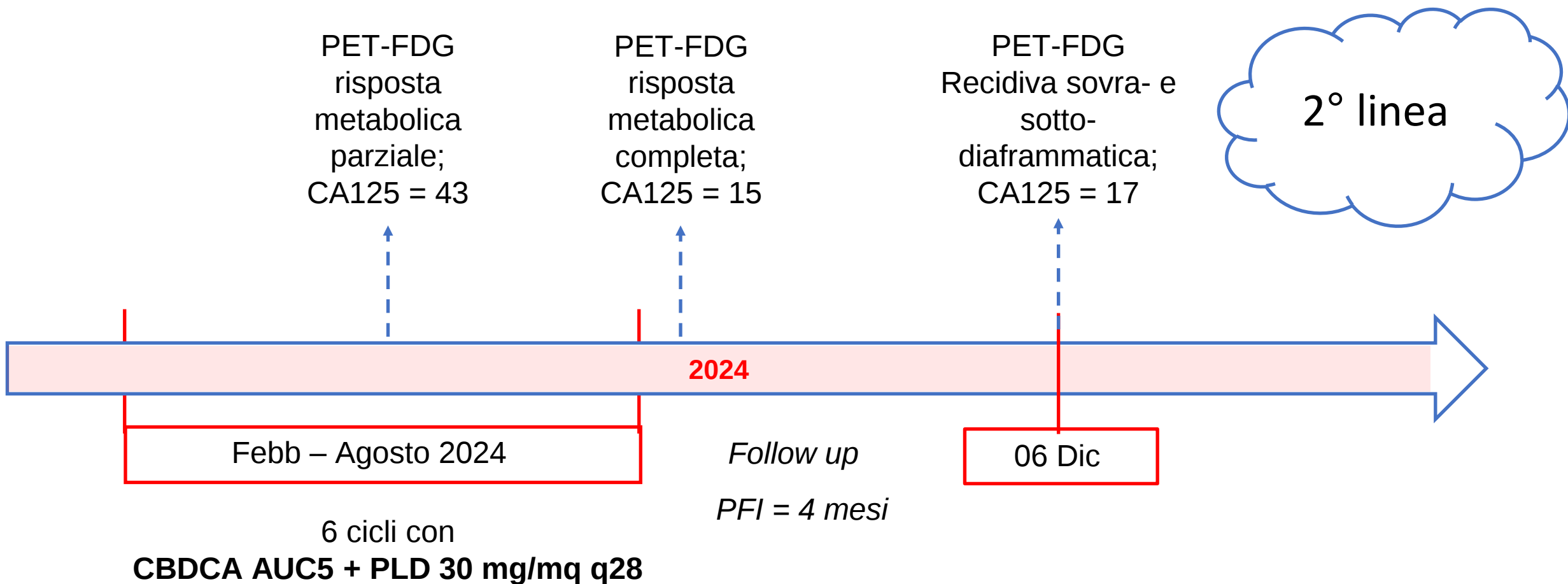
Lieve tensione
addominale,
CA125 = 39

TAC t/a con mdc= NED
reaz allergica al mdc

- **Gen 2024** Progressivo peggioramento della sintomatologia addominale; CA125 ↑

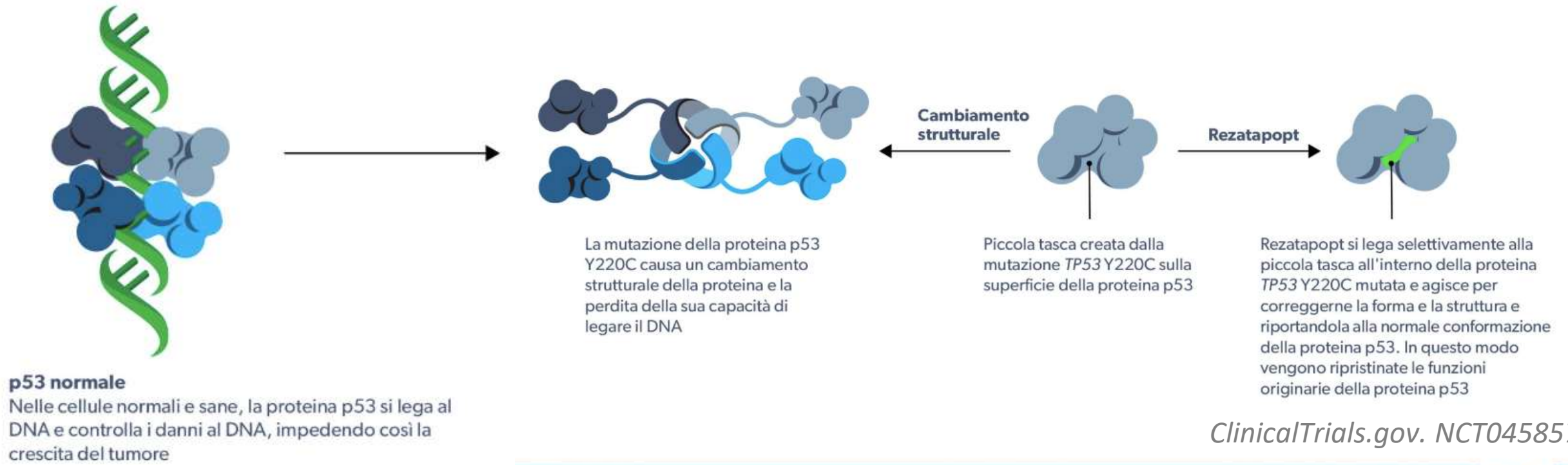
→ PET-FDG: « **plurime subcentimetriche focali ipercaptazioni di FDG sospette per adenopatie di natura evolutiva in sede sovradiaframmatica** (retroclaveare destra, mediastino anterosuperiore, ilo polmonare destro, catena mammaria interna) **e sottodiaframmatica** (regione celiaca-mesenterica, ilo epatico, retroperitoneale, presacrale) »

- Discussione collegiale OCG
 - Esclusa indicazione chirurgica per estensione di malattia
 - PFI= 23 mesi ; CA125= 121 → *proposta nuova linea platinum-based*



Prescreening molecolare con NGS centralizzato per studio di fase II con riattivatore specifico di TP53 – Y220C (Rezatapopt) in monoterapia per tumori solidi – *studio PYNNAACLE*

→ Screening failure



ClinicalTrials.gov. NCT04585750

Nov 2024:

**APERTURA PROGRAMMA EAP MIRVETUXIMAB SORAVTANSINE
per pazienti con carcinoma sieroso G3 dell'ovaio platino resistente
con alta espressione FR α**

Principali Criteri di Inclusione

- Solo istotipo sieroso, G3
- Malattia platino resistente (NO refrattaria, min 1 – max 3 linee di terapia precedenti)
- Espressione FR α $\geq$ 75% (IHC – Ventana FOLR1)

Principali Criteri di Esclusione

- *Assenza : di malattia corneale acuta o cronica, storia di trapianto di cornea, patologie oculari attive che richiedono un trattamento o monitoraggio*
- *Assenza : di diagnosi di sclerosi multipla o altre patologie demielinizzanti (es Sdr Lambert-Eaton)*

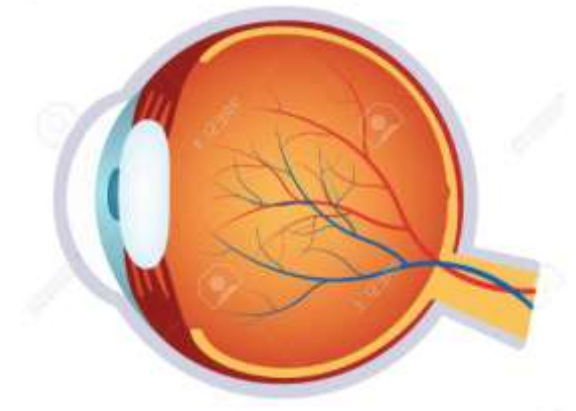
15/12/2024 Visita oncologica con la paziente e proposta di
screening per espressione FR α

- Paziente clinicamente asintomatica, PS ECOG 1

27/12/2024 Esito FOLR1_Test: POSITIVO



...nel frattempo la paziente:



VISITA OCULISTICA BASALE

20/12/2025 Visita oculistica comprensiva di valutazione dell'acuità visiva ed esame a lampada a fessura

- *assenza di alterazioni corneali; buona acuità visiva (OD 8/10 – OS 10/10)*
- *Raccomandato uso di **collirio lubrificante** per tutta la durata del trattamento*

Indicazioni aggiuntive:

- ***Evitare l'uso di lenti a contatto durante il trattamento***
- ***Istruire la paziente a contattare subito il medico in caso di sintomatologia oculare***

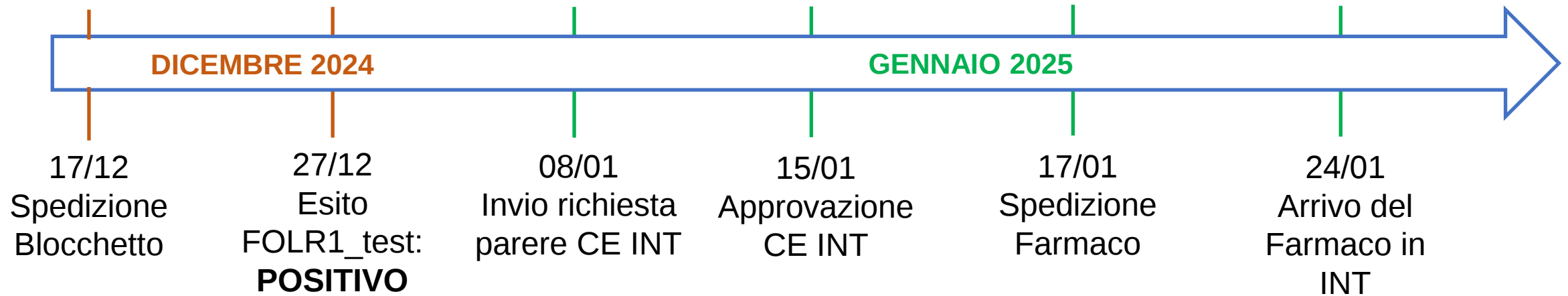
...nel frattempo la paziente:

VISITA ONCOLOGICA DI CONTROLLO

10/01/2025 visita oncologica di controllo:

- condizioni cliniche generali discrete ma in lieve peggioramento, addome globoso ma trattabile, stipsi G2, non addominalgie. Non nausea ne episodi di vomito.
→ *Prescritti: procinetici + lassativi per os quotidianamente + abbondante idratazione*
- Stato ansioso importante per sensazione di mancato controllo/contrasto della malattia data l'assenza di una terapia attiva in corso

...waiting for MIRVETUXIMAB



DOSE BASATA sul PESO CORPOREO IDEALE AGGIUSTATO (AIBW)

28/01/2025 C1 di trattamento con Mirvetuximab Soravtansine 6 mg/kg di AIBW q21



- 1) Calcolare il PESO CORPOREO IDEALE (IBW) in Kg = $(0,9 \times \text{Altezza in cm}) - 92$
- 2) Calcolare il PESO CORPOREO IDEALE AGGIUSTATO (AIBW) in Kg = $\text{IBW} + 0,4 \times (\text{peso reale} - \text{IBW})$

→ Nostra paziente:

Peso REALE = 56 Kg; Altezza 158 cm

Peso IDEALE = 50,2 kg

Peso IDEALE AGGIUSTATO = 52.5 Kg

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241114164267/anx_164267_it.pdf

PREMEDICAZIONE PRIMA DI OGNI INFUSIONE

Premedicazione	Via di somministrazione	esempi	Tempo di somministrazione prima di Mirve
Corticosteroide	ev	Desametasone 10 mg	Almeno 30 min prima
Antistaminico	Ev / os	Difenidramina 25 mg / Clorfenamina 10 mg	Almeno 30 min prima
Antipiretico	Ev / os	Paracetamolo 500 mg / 1000 mg	Almeno 30 min prima
Antiemetico	Ev / os	Ondasetrone 10 mg	Prima di mirvetuximax e dopo le altre premedicazioni

NB: Mirvetuximab Soravtansine deve essere diluito in Sol.glucosata 5% - non compatibile con sodio cloruro
 Velocità infusione: **1 mg/min** per 30 min → se ben tollerata passa a **3 mg/min** → se ben tollerata procede a **5mg/min**

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241114164267/anx_164267_it.pdf

- **28/01/2025 C1 di terapia con Mirvetuximab Soravtansine 6 mg/kg di AIBW q21**

Durante la notte: febbre 38.5°C, cefalea G3 e nausea G3

→ *Assunto paracetamolo 1g ogni 8 ore per 3 giorni con regressione della sintomatologia in 48 ore*

- **18/02/2025 C2 di terapia con Mirvetuximab Soravtansine 6 mg/kg di AIBW q21**

Introdotta post-medicazione nelle 48 ore successive con:

paracetamolo 1g ogni 8 ore + desametasone 32gtt + cetirizina 10 mg per i 2 giorni successivi

Dopo il ciclo 2:

- Non piu' febbre durante la notte
- Dopo 10 giorni la paziente ci contatta per comparsa di:
 - **Parestesie G1 alle mani**
 - **Visione offuscata**, per cui richiediamo nuova visita oculistica

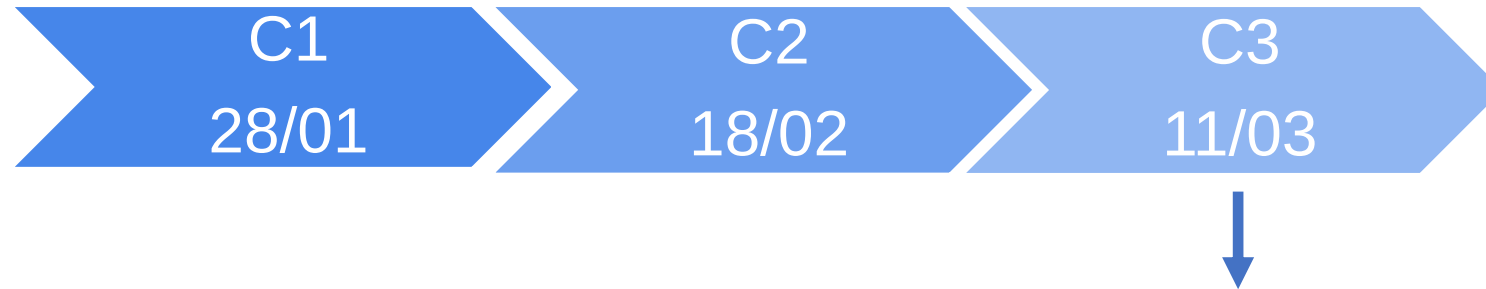


03 Marzo - Visita Oculistica: **epiteliopatia puntata G1, non confluyente, in entrambi gli occhi. Iniziale calo del visus (-2 diottrie).**

Si prescrivono lubrificanti in gel durante il giorno e in pomata alla sera.

Controllo a 7 giorni

Mirvetuximab Soravtansine 6 mg/kg di AIBW q21



- **Peggioramento parestesie:** G2 alle mani e G1 ai piedi
- **Peggioramento tossicità oculare:** la paziente ci contatta riferendo progressive calo del visus e visione offuscata con impossibilità a guidare, lieve fotofobia e sensazione di occhio secco
→ ACCESSO PS OCULISTICO



Data/ora accettazione in PS: 17/03/2025 18:59

Codice Triage: AZZURRO

Problema Principale: SINTOMI O DISTURBI OCULISTICI

Motivo Presenza PS: PROBLEMI OCULISTICI - CALO DEL VISUS IMPROVISO AVVENUTO DALLE 4 ALLE 24H PRECEDENTI

Ambulatorio

Data/ora: 17/03/2025 19:09

Anamnesi: Calo visivo dopo 3a somministrazione di Mirvetuxibab 11/03/25

Esame Obiettivo: VOD: 2-3/10 +1.75 -1.00 160

VOS: 4/10 -0.50 90°

SAOD: erosioni puntate superficiali diffuse fluo+ con microcisti sub epiteliali, CA in quiete no tyndall, pseudofachia IOL in sede

SAOS: erosioni puntate superficiali diffuse fluo+ con microcisti sub epiteliali, CA in quiete no tyndall, pseudofachia IOL in sede

→ Prescritta terapia con collirio steroideo 4 volte al giorno + proseguire con lubrificanti



Data 20/03/2025

VOD 2-3/10 CF VH
VOS 2-3/10 CF VH

SACC: cheratite con lesioni microscopiche subepiteliali
not tumorale, cristalline trasparenti

TCO 14 mHf

Situazione morietà. Proviene dal applicatore
CAC terapeutica. Sospensione lacerazione



Valutazione Odierna

	AV L	Cond.	SPH	CIL	Asse	AV V	Add	Note
Visus OD	5/10	Foro						
Visus OS	5/10							
Colorazione cornea OD	Cheratopatia puntata diffusa.							
Colorazione cornea OS	Cheratopatia puntata diffusa.							
Segmento anteriore OD	Cheratopatia puntata diffusa con microcisti sub-epiteliali, camera anteriore in quiete, pseudofachia, IOL in sede. Si mantiene LAC in sede							
Segmento anteriore OS	Cheratopatia puntata diffusa con microcisti sub-epiteliali, camera anteriore in quiete, pseudofachia, IOL in sede. Si riapplica LAC terapeutica in OS.							

Esami Strumentali / Prestazione Terapeutica

Conclusioni Diagnostiche

Cheratite da tossicità a Mirvetuximab Soravtansine senza ulcera corneale ma con calo dell'acuità visiva (acuità visiva in rialzo).

Indirizzo Terapeutico

Detto che gli effetti della tossicità tenderanno a migliorare con il tempo ma ci aspettiamo una recidiva degli stessi quando si ripeterà l'infusione.

Se possibile ridurre il dosaggio o allungare i tempi tra una infusione e la successiva compatibilmente con le necessità



Valutazione Odierna

	AV L	Cond.	SPH	CIL	Asse	AV V
Visus OD	8/10	CSL				
Visus OS	9/10	CSL				
Colorazione cornea OD	<u>minima Cheratopatia puntata diffusa</u>					
Colorazione cornea OS	<u>Cheratopatia puntata diffusa, ma migliorata rispetto al precedente controllo</u>					
Segmento anteriore OD	camera anteriore in quiete, pseudofachia, IOL in sede,					
Segmento anteriore OS	camera anteriore in quiete, sclerosi lenticolare.					
Fundus	Non vitreite, non vasculite, p.o. rosea ed a margini netti, macula indenne, retina in piano in tutti i settori					

Esami Strumentali / Prestazione Terapeutica

Eseguite foto del segmento anteriore: OO: quadro molto migliorato

Conclusioni Diagnostiche

Cheratite da tossicità a Mirvetuximab Soravtansine senza ulcera corneale ma con calo dell'acuità visiva (acuità visiva in rialzo).

NETTO MIGLIORAMENTO OCULARE, AL MOMENTO NON CONTROINDICAZIONI ALLA SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO OGNI 3 SETTIMANE

TOSSICITA' OCULARE – NCI CTCAE v5.0

Termine CTCAE	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Visione Annebbiata	Nessun intervento	Sintomatico; MODERATA* riduzione acuità visiva; limitazione nelle ADL strumentali	Sintomatico; MARCATA riduzione acuità visiva; limitazione nelle ADL personali	Miglior acuità visive corretta di 20/200 o peggiore
Cheratite / cheratopatia	Asintomatico; Nessun intervento	Sintomatico; MODERATA* riduzione acuità visiva	Sintomatico; MARCATA riduzione acuità visiva; ulcera corneale; limitazioni nelle ADL personali	Perforazione; miglior acuità visive corretta di 20/200 o peggiore
Occhio secco	Asintomatico/ sintomi alleviati da lubrificante	Sintomatico; MODERATA* riduzione acuità visiva	Sintomatico; MARCATA riduzione acuità visiva; limitazione nelle ADL personali	
Fotofobia	Sintomatico ma NON limitanti le ADL	limitazione nelle ADL strumentali	Limitazione delle ADL personali	

GESTIONE TOSSICITA' OCULARE

Cheratite/cheratopatia superficiale confluyente, difetto epiteliale della cornea o perdita di 3 o piu' linee della migliore acuità visiva corretta

Sospendere la dose fino al miglioramento della cheratite/cheratopatia superficiale NON confluyente o superiore o alla risoluzione ,
poi **mantenere lo stesso livello di dose**.

Considerare una riduzione di dose se evento ricorrente o se durata ≥ 14 giorni

Ulcera corneale o opacità dello stroma o acuità visive a distanza migliore corretta di 6/60 o peggiore

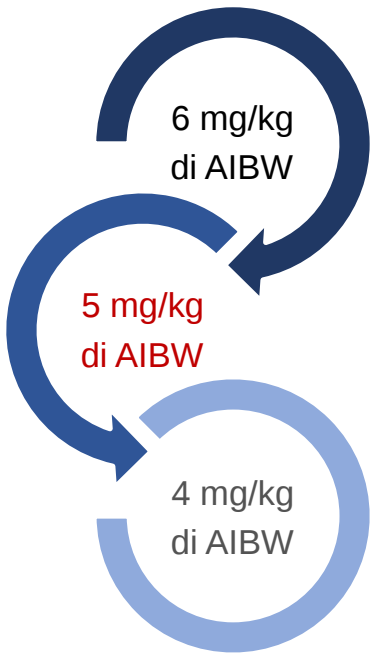
Sospendere la dose fino al miglioramento della cheratite/cheratopatia superficiale NON confluyente o superiore o alla risoluzione ,
poi **ridurre di un livello di dose**

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241114164267/anx_164267_it.pdf

10 Aprile - **Visita Oculistica:**

OS cheratite puntata diffusa migliorata. OD minima cheratopatia puntata diffusa.

Conclusioni: cheratopatia senza ulcerazione corneale ma con calo dell'acuità visive (8/10 OD; 9/10 OS). NON controindicazioni alla ripresa del farmaco.



11/04/2025 C4 con Mirvetuximab Soravtansine 5 mg/kg di AIBW q21

RIVALUTAZIONE di MALATTIA

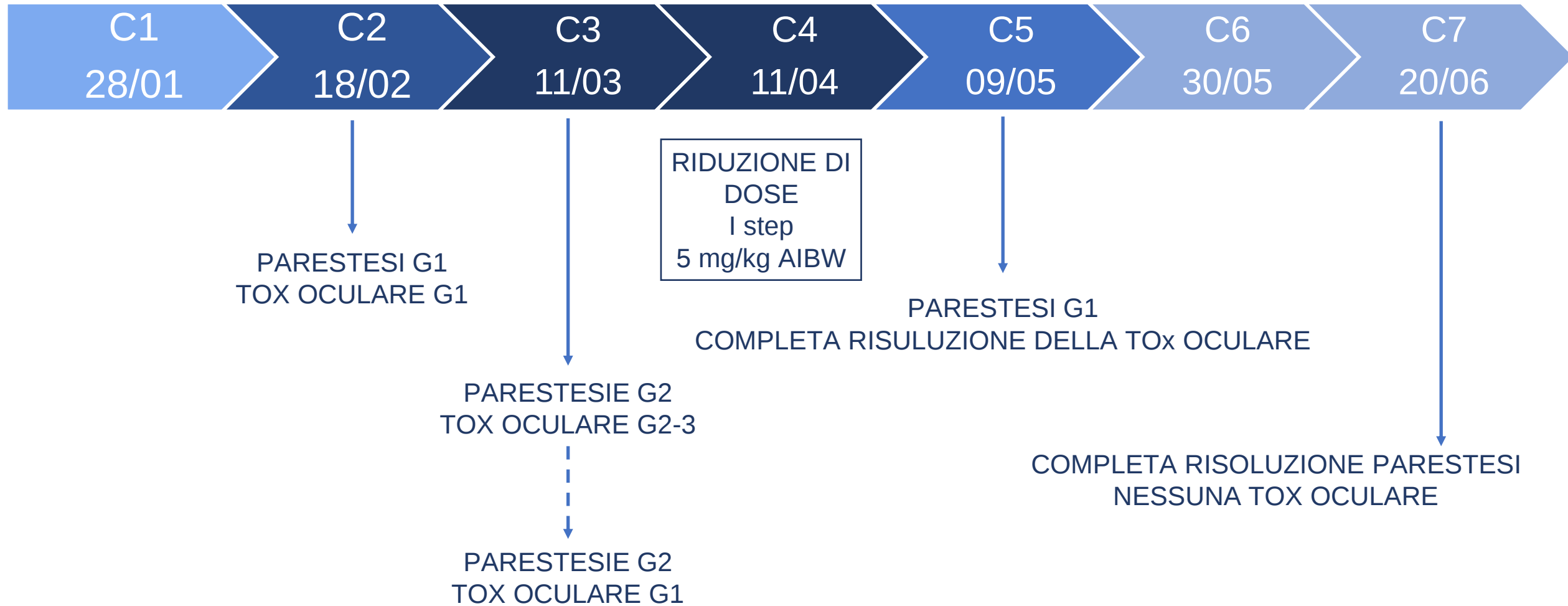
- 24 Aprile 2025 – PET-FDG

→ **Risposta metabolica completa in tutte le sedi di malattia, eccetto in sede linfonodale mammaria interna destra**

- PS ECOG 1; sintomatologia addominale regredita completamente.

Dopo la risoluzione della tossicità oculare, buona qualità di vita con ripresa di tutte le attività. Risolte anche le parestesie.

Mirvetuximab Soravtansine ongoing



CONCLUSIONI

- Mirvetuximab Soravtansine è il 1° ADC disponibile in ginecologia oncologica
- Setting clinico difficile, con pazienti spesso sintomatiche:
→ *beneficio clinico evidente con buona qualità di vita delle pazienti*
- Indispensabile avere una stretta collaborazione con l'oculista per possibili valutazioni "non programmate" data la difficoltà dell'oncologo di "quantificare" la gravità della tossicità
 - 56% AE oculari di qualunque grado; tempo medio insorgenza 5.4 w
 - 90% reversibili o migliorabili a G1; discontinuazione per tox oculare: 1.8%



Grazie
mara.mantiero@istitutotumori.mi.it



YMaGiNe
Young Mango Gynecologic Network