

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/employing-immunotherapy-and-adcs-in-advanced-endometrial-and-cervical-cancers-current-and-emerging-therapies/14460/>

Released: 11/30/2022

Valid until: 11/30/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Employing Immunotherapy and ADCs in Advanced Endometrial and Cervical Cancers: Current and Emerging Therapies

Presentador:

Bienvenidos a CME en ReachMD. Esta actividad, llamada "Empleo de la inmunoterapia y los ADC, o fármacos inmunoconjugados, en el cáncer avanzado de endometrio y de cérvix: terapias actuales y de reciente aparición" está coordinada por Prova Education.

Antes de comenzar, se recomienda leer las declaraciones de profesionales y la información sobre apoyo comercial, además de los objetivos de aprendizaje.

Dr. Coleman:

La reciente incorporación de la inmunoterapia para tratar el cáncer de endometrio y de cérvix ha cambiado el panorama acerca de cómo abordarlos. ¿Cómo están usando los datos clínicos actuales y recientes en el tratamiento de pacientes con cáncer de endometrio o de cérvix?

Estamos en CME en ReachMD. Yo soy el doctor Robert Coleman. Hoy aquí conmigo está la Dra. Susana Campos y la Dra. Ketta Lorusso.

Dra. Campos:

Hola, buenos días, gracias por haberme invitado.

Dra. Lorusso:

Hola, gracias por recibirme. Es un gusto estar aquí.

Dr. Coleman:

Comencemos. Dra. Campos, para dar inicio a este curso que se dicta por capítulos, ¿puede comenzar describiendo las guías de NCCN para el tratamiento del cáncer de endometrio?

Dra. Campos:

Por supuesto, muchas gracias. Las guías en cuanto al cáncer de endometrio metastásico, en lo relativo a la inmunoterapia, se dividen en quimioterapia sistémica o terapia de segunda línea dirigida por biomarcadores. Y dentro de la terapia de segunda línea dirigida por biomarcadores, hay varias opciones que detallamos aquí, que se basan en estudios claves. Por ejemplo, pembrolizumab para pacientes con deficiencia de MMR o IMS alto, y esto surge de un estudio fundamental: el KEYNOTE-158. Asimismo detallamos, en las guías de NCCN, pembrolizumab y lenvatinib para pacientes con estabilidad de EMS. Y esto se basa en el trabajo de Vicky Makker y se fundamenta en el estudio KEYNOTE-146 e incluso en un ensayo crucial que fue el KEYNOTE-775, que demostró una supervivencia libre de progresión y una supervivencia general con el uso de lenvatinib y pembrolizumab. Ahora también aparece el dostarlimab en las guías de NCCN, que está aprobado por la FDA como resultado del estudio de GARNET. También incluimos nivolumab y avelumab, solo que fueron estudios más reducidos, pero demostraron actividad frente al cáncer uterino. Las guías se enfocan en las terapias sistémicas, y también se subdividen en terapias dirigidas por biomarcadores.

Dr. Coleman:

Gracias, Dra. Campos.

Dra. Lorusso, ¿puede contarnos acerca de las inmunoterapias actualmente aprobadas para el tratamiento de cáncer de endometrio?

Dra. Lorusso:

Seguro, se trata de un momento muy importante y también emocionante para el tratamiento de cáncer de endometrio. Hemos descubierto que el cáncer de endometrio no es una sola enfermedad, sino al menos son 4 tumores diferentes. Y en particular, detectamos que cerca del 30 % de los casos de cáncer de endometrio presenta inestabilidad de microsatélites; lo que le aporta a este tipo de tumor mayor posibilidad de responder a la inmunoterapia. De hecho, cuando utilizamos inmunoterapia como agente único en esta paciente tratada con selección por biomarcadores, obtuvimos una respuesta de hasta un 50 % con pembrolizumab o un 45 % con dostarlimab de agente único, en pacientes que no tuvieron éxito con una o dos líneas de quimioterapia previas. Por lo tanto, sin dudas, para estas pacientes, la inmunoterapia con agente único es la mejor opción. Asimismo, la respuesta fue muy duradera, con el 84 % de las pacientes con la enfermedad controlada después de 2 años de inicio del tratamiento.

Pero también tenemos una oportunidad para pacientes sin inestabilidad de microsatélites. Y, en particular, descubrimos que cuando combinamos inmunoterapia más un inhibidor TKI con perfil antiangiogénico, como por ejemplo, lenvatinib, logramos una mayor supervivencia general y libre de progresión con respecto a la quimioterapia sin platino en tratamientos de segunda y tercera línea de cáncer de endometrio avanzado o recurrente. Y en este momento, la combinación de pembrolizumab y lenvatinib representa una oportunidad para las pacientes, puesto que demuestra en el ensayo KEYNOTE-775 una mayor supervivencia libre de progresión, supervivencia general, tasa de respuesta y duración de respuesta con respecto a [doxorubicina] o paclitaxel semanal a elección del médico. Por lo tanto, no tengo dudas de que se trata del nuevo estándar en tratamientos de segunda línea en pacientes sin estabilidad de microsatélites.

Dr. Coleman:

Muy bien, muchas gracias a ambas. Mencionaron un par de puntos importantes. Primero, el cáncer de endometrio está avanzando. Es un avance considerar la categorización molecular, y es un cambio significativo con respecto a nuestra idea clásica de cáncer de endometrio de tipo 1 versus tipo 2. Ahora estamos analizando el tumor para encontrar factores moleculares potenciales de la enfermedad, y es importante para nuestro entendimiento básico de la biología del cáncer. Pero lo que también mencionaron es que podríamos capitalizar estos biomarcadores particulares a la hora de elegir la terapia.

Por lo tanto, pasamos de un acercamiento de tipo pronóstico a uno predictivo, donde encontramos que las pacientes con estas alteraciones pueden alinearse con mejores resultados si reciben un tratamiento que esté realmente dirigido en ese sentido. Se trata de un mensaje clave sumamente importante el que escuchamos hoy aquí.

Y en segundo lugar, de todas las terapias que tenemos disponibles, hemos estado usando prácticamente un «cuchillo desafilado» con la quimioterapia. Pero ahora que hemos podido identificar los tumores de las pacientes que realmente presentan alteraciones que podrían presuponer o ayudar a que la inmunoterapia sea más activa, hemos podido aplicarlo como agente único y en combinación en esta enfermedad. Y esto nos ha permitido avances magníficos en nuestra capacidad no solo para mejorar la supervivencia libre de progresión, sino también, como han oído, la supervivencia general. Por lo tanto, estamos hablando de un progreso fabuloso después de décadas de avanzar muy poco, y creo que realmente se trata de medicina personalizada, donde podemos alinear el tratamiento con la biología a fin de lograr tratamientos efectivos y duraderos para las pacientes.

En el Capítulo 2, analizaremos las guías de NCCN y las inmunoterapias aprobadas para el tratamiento del cáncer de cérvix. Así que sigan atentos.

Dr. Coleman:

Bienvenidos nuevamente. Estuvimos analizando las guías de NCCN con respecto a las inmunoterapias aprobadas para cáncer de endometrio. Voy a comenzar por describir las guías de NCCN para el tratamiento de cáncer de cérvix.

Las guías de NCCN vigentes con respecto al cáncer de cérvix metastásico recurrente comprenden tanto inmunoterapias como fármacos inmunoconjugados, que llamamos ADC, en este escenario. Hay dos fármacos: pembrolizumab y nivolumab, que están aprobados para esta localización de la enfermedad.

Pembrolizumab tiene en realidad tres indicaciones diferentes. La primera abarca a las pacientes que tienen tumores con expresión de PD-L1. Y esas pacientes particulares reúnen los requisitos para pembrolizumab o nivolumab. La segunda indicación es para un subgrupo mucho menos común, sería para aquellas pacientes sin expresión de PD-L1, pero que tienen TMB elevado o presentan inestabilidad microsatelital. Y la tercera situación en la que se prescribe pembrolizumab es cuando se combina con quimioterapia basada en platino, con o sin bevacizumab.

Vamos a analizar las inmunoterapias actualmente aprobadas y los fármacos inmunoconjugados para el tratamiento de cáncer de cérvix. Pero antes de ir al punto, me parece que sería apropiado contar con algo de contexto acerca de cuánto ha avanzado el tratamiento de cáncer de cérvix.

Hemos pasado décadas buscando y analizando nuevas terapias en el escenario recurrente con la intención de llevarlas a líneas de terapia cada vez más iniciales. Y ese proceso ha sido exitoso, pero ha llevado mucho tiempo. Lo que hemos descubierto es que fármacos como platino, paclitaxel y topotecán demostraron su mérito, generalmente en combinación, en casos de pacientes con cáncer de cérvix metastásico avanzado o recurrente. Y lo que hemos visto con el paso de los años, las décadas, fue que éramos básicamente capaces de mejorar en incrementos las expectativas de supervivencia generales.

En ese proceso, también comenzamos a entender un poco más sobre la biología. En aquellos días, no comprendíamos verdaderamente bien la inmunología; si bien sabíamos que el cáncer de cérvix era una enfermedad inducida por un virus, y podíamos suponerlo. Por este motivo, debería tener una respuesta inmune, pero en realidad no teníamos los agentes para avanzar en ese aspecto en particular. También sabíamos que el cáncer de cérvix era una enfermedad producida por angiogénesis. Lo sabíamos porque en el estadio de precáncer, a menudo identificamos las lesiones preinvasivas o de precáncer de alto riesgo con vasos sanguíneos aberrantes. Entonces, aplicamos esa idea con una terapia dirigida, y así llegó bevacizumab.

GOG 240 fue un ensayo que demostró el mérito de agregar bevacizumab a la quimioterapia en pacientes con cáncer de cérvix metastásico y recurrente. Al hacerlo, básicamente se duplicaron las expectativas de supervivencia general, y eso fue un avance extraordinario. Mientras seguíamos avanzando, también comenzamos a comprender y tuvimos acceso a cómo los inhibidores de punto de control inmunitario podrían funcionar como un modo de acercar esta terapia a todos los afectados. El estudio KEYNOTE-826 fue un ensayo realmente innovador publicado en The New England Journal of Medicine, y lo hemos analizado un poco.

El estudio 826 nos permitió considerar la incorporación de esta terapia inmunológica que está dirigida, como lo mencioné antes, al microentorno inmunitario en el cáncer de cérvix. Y este ensayo particular demostró mejoras sustanciales en cada biomarcador en cada categoría que evaluamos, comenzando con la supervivencia libre de progresión, la supervivencia general y la respuesta objetiva. Y lo que fue realmente importante sobre este ensayo es que pudimos ver esta combinación tanto con como sin bevacizumab. Las guías vigentes nos permiten terapias basadas en platino, terapias basadas en platino con bevacizumab, terapias basadas en platino con inmunoterapia, y terapias basadas en platino con inmunoterapia y bevacizumab. Y todo esto surgió de las sucesivas evaluaciones muy valiosas de estos agentes dirigidos hacia los principios biológicos que producen esta enfermedad.

Pero no puedo detenerme allí porque, obviamente, todavía tenemos pacientes que sucumben ante esta enfermedad y vamos a buscar otros modos de abordarlo mejor. Y nos dimos cuenta de que, en muchas de las pacientes con cáncer de cérvix, en los tumores se expresa un factor tisular. Es casi una expresión omnipresente de ese biomarcador. Y realizamos un estudio anterior que demostró que las pacientes que recibieron un fármaco inmunoconjugado, es decir tisotumab vedotina, que trae una carga citotóxica dirigida al factor tisular, pudo lograr respuestas objetivas en una serie de diferentes tumores sólidos. Pero lo más importante, y pienso que incluso en máximo grado, en el cáncer de cérvix, observamos respuestas magníficas, y eso siempre es maravilloso de ver en un ensayo de fase 1. Por lo tanto, rápidamente elaboramos el plan de desarrollo para ese agente en particular y demostramos en un ensayo de fase 2 de un solo grupo que este fármaco producía tasas de respuesta objetiva más altas que las esperadas con quimioterapia, alrededor del 24 %, con una respuesta duradera y, en definitiva, nos conducía, nuevamente, a la marca para futuros desarrollos. Y eso es lo que sucede activamente ahora, a medida que buscamos combinaciones con inhibidores de punto de control inmunitario, bevacizumab, y principalmente el potencial para reemplazar un agente citotóxico en el régimen más activo para cáncer de cérvix metastásico recurrente, que es reemplazar el paclitaxel para combinar este fármaco con platino, pembrolizumab y bevacizumab. Y esperamos que esta investigación continua y activa vuelva a cambiar el panorama de esta enfermedad.

En el Capítulo 3, vamos a analizar datos clínicos de investigaciones claves con inmunoterapia y fármacos inmunoconjugados para tratar el cáncer de cérvix. Así que sigan atentos.

Dr. Coleman:

Para aquellos que recién se unen, están escuchando CME en ReachMD. Soy el Dr. Rob Coleman y hoy aquí conmigo está la Dra. Susana Campos y la Dra. Ketta Lorusso. Estamos analizando el empleo de la inmunoterapia y los ADC, o fármacos inmunoconjugados, en cáncer de endometrio y de cérvix avanzado, tanto en terapias actuales como de reciente aparición.

Bienvenidos nuevamente. Después de analizar las guías de NCCN, y la inmunoterapia y los fármacos inmunoconjugados aprobados para el tratamiento de cáncer de cérvix, cambiemos de dirección y analicemos algunos datos claves surgidos de las investigaciones sobre inmunoterapia y fármacos inmunoconjugados para tratar esta enfermedad.

Se trata de un área fascinante porque ha atravesado unos cambios inmensos, ya que no solo nos interesa buscar modos alternativos

de mejorar la eficacia con inhibidores de punto de control inmunitario, sino que también buscamos adoptar e incorporar los llamados agentes de quimioterapia más nuevos, como hemos mencionado antes, con los fármacos inmunoconjugados.

Comenzamos hablando que intentábamos evaluarlo en escenarios en pacientes tratadas anteriormente. Lo vamos a analizar en solo un segundo. Pero ahora tenemos algunos datos recientes sobre la combinación de carboplatino y tisotumab vedotina en el escenario de primera línea en pacientes no tratadas.

Y lo que hemos visto con esta combinación que se informó recientemente y se actualizó en las últimas convenciones anuales, incluso en la ASCO, es que algunas tasas de respuesta objetiva parecen competir, por lo menos lo que hemos visto con paclitaxel y carboplatino, con un agente diferente más dirigido: tisotumab vedotina. Y esto nos emociona mucho porque si la estrategia es reemplazar paclitaxel, ahora tenemos una oportunidad documentada en datos recientes en el escenario recurrente en pacientes tratadas previamente para sumar no solo pembrolizumab a esta combinación, sino también buscamos un régimen de 4 fármacos, semejante al que hemos visto en los datos de KEYNOTE-826 con la combinación de tisotumab vedotina, carboplatino, pembrolizumab y bevacizumab. Será muy interesante ver cómo esto se desempeña en los meses y años venideros.

Dra. Campos: ¿puede explayarse sobre algunos de los datos clínicos claves en inmunoterapia y fármacos inmunoconjugados en el tratamiento de segunda línea para cáncer de cérvix?

Dra. Campos:

Por supuesto, con mucho gusto. De hecho, es muy alentador ese campo. Creo que el Dr. Coleman habló sobre uno de los estudios claves que emplea un fármaco inmunoconjugado llamado tisotumab vedotina, y describió el estudio 204, que es un ensayo de fase 2 simple, que estudia este componente particular, tisotumab, dirigido al factor tisular. Este estudio particular informó una tasa de respuesta objetiva cercana al 24 % y cuenta con la aprobación de la FDA para cáncer de cérvix en este momento. Sin embargo, casi simultáneamente, ha habido muchos otros estudios que todavía están en curso, algunos de los cuales han sido informados en la ASCO 2022 y revisados en la ESMO. Un estudio particular que nos interesa mucho es el innova 301, que compara tisotumab con la quimioterapia. Y será un estudio de fase 3 aleatorio, de etiqueta abierta que analiza pacientes con cáncer de cérvix, cáncer de células escamosas, pacientes con adenocarcinoma, adenoescamoso, y pacientes que se van a elegir al azar para tisotumab comparado con la opción que elija el investigador, que podría ser quimioterapia sistémica, topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed. Ese es el estudio innova 301.

Pero algunos de los estudios que presentaron nuestros colegas europeos en la convención de la American Society of Clinical Oncology son muy interesantes y dan mucho que pensar. Y fue, nuevamente, la combinación de tisotumab, que es el ADC, pero combinado con otros fármacos. El estudio 205 planteaba un aumento y una ampliación de la dosis. Y este estudio en particular observaba, por ejemplo, tisotumab más pembrolizumab, tisotumab más pembrolizumab después de 1 y 2 líneas de terapia previa, y tisotumab más carboplatino. Y resultó bastante atractivo en términos de respuestas concretas. Cuando se informó, la combinación de tisotumab y pembrolizumab, cerca del 78 % de las pacientes experimentaron una reducción de la lesión tratada. Cuando observaron pembrolizumab y tisotumab en una línea posterior, como segunda o tercera, nuevamente un 74 % de las pacientes experimentó una reducción en el tamaño de la lesión tratada. Y en el mismo sentido, aunque se trató de un grupo reducido de primera línea de tisotumab y carboplatino – 32 pacientes–, el 85 % experimentó una reducción de la lesión tratada. Por lo tanto, se trata de estudios muy atractivos, que estudian este compuesto particular, y en combinación con pembrolizumab o con carboplatino.

También hay otras combinaciones que son muy interesantes. Se presentaron informes sobre el estudio CheckMate 358, que analizaban nivo o nivo más ipi. Y las dosis de nivo y de ipi eran diferentes. Y esta combinación de nivo e ipi demostró ser realmente bastante instrumental en pacientes con cáncer de cérvix. En algunos grupos, se informó una tasa de respuesta del 30 %.

Cabe destacar que ese estudio particular, el [CheckMate] 358, también demostró cierta actividad de esta combinación en pacientes con PD-L1 negativo; aunque se trató de grupos muy reducidos. Por lo que considero que se requiere más definición. Pero ha habido muchos estudios, solo para cerrar, que analizan terapias de segunda línea, que estudian los ADC, y lo atribuimos a los datos de innova 204, el próximo TV 301, cierta información que hemos podido recopilar de los datos 205, el estudio CheckMate 358. Es por ello, que nos encontramos en un momento muy interesante en cuando al cáncer de cérvix.

Dr. Coleman:

Gracias, Dra. Campos. Considero que no me equivoco si digo que el éxito histórico del tratamiento con pacientes con cáncer de cérvix metastásico y recurrente ha sido reiterativo y lento. Pero el estudio 826 realmente fija el estándar para capitalizar no solo la comprensión de los elementos biológicos, como la angiogénesis y la inmunoterapia, sino también la oportunidad de llevarlo a una línea de tratamiento que genere el máximo efecto.

Si lo analizamos, hemos visto que, por lo menos en promedio, hemos podido triplicar las expectativas en cuanto a la supervivencia

general en esta enfermedad con respecto a la referencia histórica de la quimioterapia combinada, que se trató de un cambio reiterativo con respecto al tratamiento de agente único. Por lo tanto, se trata de un magnífico avance para nosotros y, otra vez, sienta las bases para el desarrollo continuo de tratamientos nuevos, no solo quimioterapias innovadoras, sino también inmunoterapias precursoras, puesto que este campo continúa avanzado con la identificación de mejores tratamientos, más eficaces y duraderos.

En el Capítulo 4, analizaremos las consideraciones regionales a partir de los datos de la ESMO 2022. Así que sigan atentos.

Dr. Coleman:

Bienvenidos. Acabamos de hablar sobre datos clínicos claves de los estudios de inmunoterapia y fármacos inmunoconjugados en pacientes con cáncer de cérvix. Ahora, vamos a conversar sobre las consideraciones regionales.

Dra. Campos, ¿puede contarnos sobre algunas de las consideraciones regionales para tener en cuenta en función de los datos difundidos en la ESMO 2022?

Dra. Campos:

Creo que es una pregunta muy importante, y cuando pensamos en el cáncer de cérvix, debemos tener en cuenta que es el cuarto cáncer más común en el mundo y el séptimo más común en general. Cuando tomamos las estadísticas, se informan alrededor de 604 000 casos nuevos de cáncer de cérvix en 2020, y suele verse principalmente en pacientes que, desgraciadamente, no tienen accesos a exámenes de detección. Y cuando observamos ciertas estadísticas globales de 2020, algunas de estas áreas incluyen por ejemplo, este y sur de África, y luego, Sudamérica y América Central. Esas regiones suelen tener las incidencias más altas de cáncer de cérvix y, principalmente, se debe a la falta de acceso a los exámenes de detección.

Dr. Coleman:

Gracias. Bueno, esta ha sido, sin duda, una conversación fascinante. Para resumir, el panorama en cuanto al cáncer de endometrio y de cérvix ha cambiado drásticamente y continúa evolucionando. De hecho, es muy emocionante, porque durante muchos años tuvimos muy poco de qué hablar. Ahora estos fármacos están demostrando su eficacia de manera independiente y en combinación aún más. Por lo tanto, nos interesa saber cómo estas nuevas estrategias afectarán el panorama en el terreno del cáncer de cérvix y de endometrio en los años venideros.

Lamentablemente, no tenemos más tiempo por hoy. Quiero dar las gracias al público por escucharnos y a la Dra. Campos y la Dra. Lorusso, por acompañarme y por compartir con nosotros sus valiosos conocimientos. Un placer haber conversado hoy con ustedes.

Dra. Campos:

Muchas gracias por recibirme, y gracias a usted por la oportunidad de analizar algunos datos claves sobre el cáncer de endometrio. Gracias.

Dra. Lorusso:

Muchas gracias, Robert. Gracias por convocarme. Fue un debate fantástico y muy interesante. Muchas gracias.

Presentador:

Esto fue CME en ReachMD. Esta actividad está coordinada por Prova Education.

Para recibir sus créditos CME gratuitos o descargar esta actividad, visite ReachMD.com/Prova. Gracias por escuchar.