

Episodio 1

Dra. Campos:

Esto es CME on ReachMD y soy la Dra. Susanna Campos.

Dra. Salani:

Y yo soy la Dra. Ritu Salani.

Dra. Campos:

Dra. Salani. ¿Qué datos clínicos respaldan las recomendaciones de las directrices para los regímenes basados en inmunoterapia de primera línea en el cáncer de endometrio primario, avanzado o recurrente?

Dra. Salani:

Bueno, como usted sabe, estos han sido un par de años realmente emocionantes para el cáncer de endometrio, particularmente en la población dMMR, pero realmente hemos visto algunos avances en el entorno avanzado y recurrente. Ha habido 4 ensayos cruciales que han analizado la adición de inhibidores de punto de control a la quimioterapia. Todos estos estudios tenían una estrategia similar de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel en comparación con la quimioterapia con la adición de un inhibidor de punto de control seguida de estrategias de mantenimiento. Ahora bien, hay algunas diferencias clave en los estudios, incluido el papel potencial de los inhibidores de PARP, pero quiero centrarme en el papel de los inhibidores de punto de control.

Quiero centrarme en tres estudios que hemos etiquetado en los Estados Unidos: KEYNOTE-868, o NRG-GY018, que analizó la adición de pembrolizumab; el ensayo RUBY, o GOG-3031/ENGOT-EN6, que analizó dostarlimab y quimioterapia; y DUO-E, que analizó durvalumab y quimioterapia. También se realizó el ensayo AtTEnd, que analizó la quimioterapia con atezolizumab. Lo realmente interesante es que estos 4 ensayos muestran que la adición de un inhibidor de punto de control con

quimioterapia tuvo un profundo impacto tanto en la SLP en el entorno del cáncer de endometrio en el entorno recurrente y avanzado. Se trataba de pacientes con enfermedad medible. Estamos observando algunas tendencias hacia la supervivencia global, aunque los datos todavía están en proceso de maduración y comunicación, pero ha sido algo realmente impactante en este campo.

También estamos observando cierto beneficio en las poblaciones pMMR o competentes en emparejamientos erróneos, y esto ocurre particularmente en las cohortes SLP. Todavía estamos esperando los datos de un seguimiento a más largo plazo, pero también estamos observando algunas tendencias en la supervivencia global. Esto ha cambiado indudablemente el tratamiento de referencia.

Dra. Campos, ¿cómo cree que estos datos están influyendo en las actuales directrices de la NCCN?

Dra. Campos:

Gracias. Creo que estos han sido los ensayos fundamentales de los últimos 2 años. Basándonos en los ensayos que usted acaba de describir muy bien, el 018, el ensayo RUBY y el DUO-E, concretamente el grupo de durvalumab y quimioterapia, estos se han traducido realmente en convertirlo en una recomendación de categoría preferente para la terapia de primera línea de los carcinomas endometriales recurrentes. Así que ahora hemos incluido en las directrices de la NCCN el pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel, excepto para el carcinosarcoma, porque el carcinosarcoma no se incluyó en el 018 y sí en el RUBY. Hemos incluido, además, dostarlimab más carboplatino y paclitaxel. Más recientemente, hemos añadido durvalumab más carboplatino y paclitaxel, específicamente solo para el dMMR.

Así que estos ensayos han sido fundamentales para cambiar el tratamiento inicial de las pacientes con cáncer de endometrio, así como en el entorno recurrente. Así que sepa que estos también se utilizan para los tumores en fases III a IV en unas recomendaciones de categoría 1. Algunas otras recomendaciones incluyen a

pacientes que tienen, por ejemplo, serosa papilar uterina o carcinosarcoma que presentan HER2/neu positivo con la utilización de trastuzumab.

Así que han resultado sumamente útiles, tanto para las prácticas académicas como para las prácticas comunitarias.

Dra. Salani:

Además, creo que uno de los puntos clave que estamos viendo es que el grupo con deficiencia en la reparación de emparejamientos erróneos se beneficia claramente de los inhibidores de punto de control, y eso es lo que realmente destacan las directrices de la NCCN. Creo que la población competente en pMMR, aún la estamos explorando y comprendiendo. También ha mencionado el trastuzumab, sobre todo, para las que tienen expresión y/o amplificaciones de HER2 y/o p53 de tipo salvaje, donde estamos viendo nuevas estrategias como el selinexor.

Pero creo que las directrices de la NCCN proporcionan realmente una gran visión de conjunto, sobre todo, para los profesionales que quizá no traten los cánceres de endometrio a diario o con regularidad. No puedo infravalorar el papel de los inhibidores de punto de control con quimioterapia seguidos de estrategias de mantenimiento con inhibidores de los puntos de control en aquellos pacientes con tumores deficientes en la reparación de emparejamientos erróneos. Esto está cambiando realmente el panorama. No solo estamos observando una mejora de los resultados, sino que probablemente estemos proporcionando la curación a muchos de estos pacientes.

Dra. Campos:

Estoy de acuerdo. Tanto el Dra. Salani como yo formamos parte del comité uterino de la NCCN, y creo que como comité intentamos ser conscientes de los datos. Así que creo que constituye una experiencia muy valiosa y un conjunto de directrices que, esperamos, sirvan realmente tanto para las prácticas académicas como para las comunitarias.

Ha sido un debate breve, pero excelente. Espero que les hayamos dado algo en qué pensar y gracias por escucharnos.

Episodio 2

Dra. Colombo:

Esto es CME on ReachMD, y soy la Dra. Nicoletta Colombo.

Dra. Campos:

Y yo soy la Dra. Susana Campos.

Dra. Colombo:

Dra. Campos, ¿puede explicarnos algunos de los datos clínicos que respaldan las recomendaciones de las directrices para las terapias dirigidas por biomarcadores en el cáncer de endometrio recurrente de segunda línea?

Dra. Campos:

Creo que uno de los principales estudios que realmente ha influido en nuestra práctica ha sido el estudio KEYNOTE-775. Fue un gran ensayo aleatorizado que analizó 2 perspectivas, lenvatinib y pembrolizumab frente a la quimioterapia. La quimioterapia era a elección del médico y, en este caso concreto, era paclitaxel o doxorrubicina. Existían 2 criterios de valoración primarios en el estudio 775, y estaba claro que el grupo del lenvatinib y del pembrolizumab era superior al de la quimioterapia. De hecho, se ha convertido en un tratamiento de referencia como terapia de segunda línea en pacientes con cáncer de endometrio.

En la actualidad, creo que una de las preguntas a las que nos enfrentamos en el mundo del cáncer de endometrio, debido a que tenemos toda esta actividad de IO en el entorno inicial, es ¿dónde colocamos este estudio en particular, el pembrolizumab y el lenvatinib, en el contexto de IO anteriores? Creo que son estudios que van a tener que materializarse más pronto que tarde.

Por otra parte, tenemos el estudio KEYNOTE-158. Se trata de un estudio un poco más antiguo, el cual se llevó a cabo en poblaciones de pacientes que tenían una alta carga mutacional; tenían un MSI alto. En este contexto en particular, el pembrolizumab hizo un trabajo excelente en lo que respecta al cáncer de endometrio. En este estudio en concreto, hay unos 49 pacientes y la tasa de respuesta global fue de alrededor del 57 %. Esto hizo que se convirtiera en un elemento básico en el tratamiento de pacientes con MSI alto o carga mutacional tumoral alta en el tratamiento del cáncer de útero. Así que, claramente, empezó a hacer evolucionar el papel de la inmunoterapia no solo en segunda línea, sino también en primera.

Un ensayo del que hemos oído hablar mucho es el del DESTINY-PanTumor02. Dicho ensayo es muy interesante. Se llevó a cabo con un grupo de personas que padecían cánceres ginecológicos. En este caso, hablamos del cáncer de endometrio, pero también incluía otras disciplinas. Curiosamente, solo había 40 pacientes por cohorte, y se analizó la IHC de HER2/neu de las pacientes. También se analizó de forma centralizada, lo cual es muy importante para tomar nota de ello. Lo que quedó claro en la cohorte endometrial fue que, en la IHC 3+, la tasa de respuesta global superó el 80 %, lo cual fue monumental.

Dra. Colombo, ¿cómo están contribuyendo estos datos clínicos a las actuales directrices de la NCCN?

Dra. Colombo:

Ah, gracias. Gracias por su pregunta. Las directrices actuales de la NCCN para el tratamiento de segunda línea del cáncer de endometrio recurrente incluyen una lista muy muy larga de fármacos quimioterapéuticos, la mayoría de los cuales pueden producir una tasa de respuesta del orden del 10 %-15 %. Ahora bien, si nos fijamos en las terapias dirigidas por biomarcadores, de las que se informa bajo la etiqueta «útil en determinadas circunstancias», encontramos lenvatinib/pembrolizumab, que es la recomendación de categoría 1 para pacientes con tumores competentes en reparación de emparejamientos erróneos, según los

datos del ensayo 775 que usted acaba de comunicar. Curiosamente, la aprobación en Europa por parte de la EMA es para todas las pacientes con cáncer de endometrio, independientemente de su estado de reparación de emparejamientos erróneos.

Otras terapias dirigidas por biomarcadores recomendadas en las directrices de la NCCN son el pembrolizumab en los tumores con carga mutacional alta. Pero también pembrolizumab, dostarlimab, avelumab y nivolumab en tumores con deficiencia de reparación de emparejamientos erróneos de MSI alto.

También se recomienda el uso de trastuzumab deruxtecan en tumores positivos para HER2 con expresión IHC 3+ y 2+. Por último, el larotrectinib y el entrectinib se recomiendan para los tumores positivos a la fusión del gen NTRK.

Dra. Campos:

Está claro que vivimos un momento muy significativo para el cáncer de endometrio. Se tratan de estudios cruciales que han allanado el camino para nuevas opciones de tratamiento en pacientes con cáncer de endometrio. Es muy interesante.

Dra. Colombo:

Creo que la llegada de la inmunoterapia ha cambiado por completo la historia natural del cáncer de endometrio y ha mejorado enormemente el pronóstico de dichas pacientes.

Bueno, eso es todo el tiempo que tenemos por hoy. Gracias por esta estupenda presentación, Dra. Campos. Y gracias a nuestra audiencia por escucharnos.

Episodio 3

Dra. Salani:

Esto es CME on ReachMD, y soy la Dra. Ritu Salani.

Dra. Campos:

Y yo soy la Dra. Susana Campos.

Dra. Salani:

Bien, me gustaría comenzar nuestra exposición analizando un caso. Tenemos a una mujer de 64 años a la que se le diagnosticó un cáncer de endometrio en fase IB, que es de grado 1, y la que se sometió a una intervención quirúrgica con histerectomía, salpingooforectomía bilateral y una disección ganglionar en septiembre de 2022. En aquel momento, su tumor reveló pérdida de MSH6, por lo que se definió su estado como dMMR. Tenía RE y RP positivos, HER2 negativo y p53 de tipo salvaje. Se le hizo un seguimiento después de la operación y tenía hipertensión, pero ningún otro problema médico. También se la sometió a pruebas genéticas y se descubrió que padecía el síndrome de Lynch.

Desgraciadamente, en mayo de 2024, empezó a referir dolores abdominales y de espalda. Se le realizó un TAC que reveló un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos paraaórticos. Se sometió a una biopsia, que reveló un cáncer de endometrio recurrente con un perfil molecular similar. Se le empezó a administrar carboplatino/paclitaxel y pembrolizumab, recibió 6 ciclos y toleró bien la terapia. A continuación, pasó a pembrolizumab de mantenimiento, que recibía cada 6 semanas y, durante dicho tiempo, desarrolló una disfunción tiroidea que requirió tratamiento con levotiroxina.

Se trata de un caso bastante típico que solemos ver. Así pues, Dra. Campos, me encantaría comentar con usted algunas de las opciones de tratamiento basadas en pruebas y directrices en este caso.

Dra. Campos:

Creo que este es un ejemplo de muchos pacientes que en realidad ambas, usted y yo, tratamos. Pacientes que padecieron un cáncer de endometrio que, con el tiempo, por desgracia, ha acabado regresado. En este caso concreto, la paciente es dMMR y padece síndrome de Lynch, así que, de nuevo, otro punto fundamental en

cuanto a la comprensión de a quién se debe enviar a asesoramiento genético, el papel de los antecedentes familiares, etc. Porque eso tiene incluso implicaciones, como todos sabemos, más allá del cáncer de útero.

Pero, en este caso concreto, dado el hecho de que tiene un MMR deficiente, dados los datos del NRG-018 y vistos los datos del RUBY-1, el durvalumab más el de la quimioterapia, creo que me costaría mucho no emplear el uso de pembrolizumab, carboplatino y paclitaxel. Pero usted ha sacado a colación un apunte importante en el sentido de que estos fármacos presentan toxicidades, y estamos muy acostumbrados a trabajar con el paclitaxel y el carboplatino, y estamos mejorando mucho en la terapia IO, en este caso concreto, con pembrolizumab. Además, en nuestra consulta, medimos el tiroides incluso antes de administrar pembrolizumab, pero es algo fácilmente reconocible y obvia, y mantiene al paciente en un régimen que realmente tiene un enorme beneficio de supervivencia libre de progresión a largo plazo.

Dra. Salani:

Sí. Creo que, por poner un ejemplo concreto, tenemos la suerte de contar con un formulario muy sólido. Por eso, disponemos de opciones de diferentes inhibidores de punto de control. Pero creo que las directrices de la NCCN también ponen de relieve que, independientemente de cuál sea su familiaridad, cuál sea su formulario, tiene diferentes opciones, y la utilización de inhibidores de punto de control en este entorno es, a mi parecer, el tratamiento de referencia, a menos que exista una fuerte contraindicación.

Tal y como ha mencionado, en realidad, el hipotiroidismo se controla muy fácilmente y, a menudo, trabajamos con endocrinólogos o especialistas de atención primaria según sea necesario, aunque nos hemos vuelto más sofisticados a la hora de recetar medicamentos para la tiroides. Pero creo que el control de las toxicidades es muy importante. Al igual que usted, en realidad, incorporamos la TSH y la T4/T3 libre refleja según sea necesario para los pacientes que están en tratamiento con inhibidores de punto de control durante todo el transcurso de la

terapia porque puede desarrollarse en cualquier momento. También tenemos otras enfermedades autoinmunes que controlamos y otros síntomas, como la diarrea o la erupción cutánea, que también pueden ser un efecto secundario de la inmunoterapia. Pero lo que sí quiero destacar es que hemos estado utilizando la inmunoterapia no solo en el cáncer de endometrio, sino en otras neoplasias ginecológicas, por lo que nuestra familiaridad y comodidad con ella es cada vez mayor y más completa. Pero es importante seguir controlándolo.

¿Algún otro punto clave o tema que quiera comentar?

Dra. Campos:

No, creo que eso lo resume todo. Estoy muy agradecida de tener este régimen para dárselo a los pacientes, y estoy segura de que usted también lo estará.

Dra. Salani:

Sin duda. Por último, no se olvide de las pruebas genéticas que hemos mencionado antes. Esta paciente tenía una pérdida de MSH6, y eso es un desencadenante que debería dar lugar a pruebas genéticas. Así pues, solo puntos clave importantes con este caso.

Con esto, se acabó nuestro tiempo. Esperamos que este análisis breve de casos le haya resultado útil. Muchas gracias por escucharnos.

Episodio 4:

Dra. Colombo:

Esto es CME on ReachMD, y soy la Dra. Nicoletta Colombo.

Dra. Salani:

Y yo soy la Dra. Ritu Salani.

Dra. Colombo:

Dra. Salani, ¿qué datos clínicos respaldan las directrices para el uso de inhibidores de PARP como terapia de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario?

Dra. Salani:

Sí, es una gran pregunta y gracias. Los inhibidores de PARP han revolucionado en gran medida el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario, sobre todo, en el contexto del mantenimiento de primera línea. Así que después de la quimioterapia primaria con carboplatino y paclitaxel como régimen más común, hay algunos datos que muestran que el uso de inhibidores de PARP como estrategia de mantenimiento es ventajoso desde el punto de vista de la supervivencia.

Los datos más convincentes están en las portadoras de la mutación BRCA, ya sea en su línea germinal o en las pruebas somáticas. Tenemos datos de SOLO1 utilizando olaparib en este paciente, y esos son probablemente los datos a más largo plazo que tenemos. También disponemos de PRIMA que utiliza niraparib en este entorno. Ambos estudios utilizan portadoras de la mutación BRCA y mostraron un profundo beneficio con el uso de inhibidores de PARP.

También hay otros estudios que lo han evaluado. Esto incluye combinaciones de bevacizumab e inhibidores de PARP con olaparib. También vimos un beneficio en este caso, PAOLA-1, en aquellos pacientes que tenían positividad para HRD con la combinación de olaparib y bevacizumab en comparación con el bevacizumab solo.

Hay otros estudios que exploran esto, pero creo que esos 3 han establecido realmente el panorama para esta población de pacientes en la terapia de mantenimiento de primera línea. Todas las portadoras de la mutación BRCA deberían recibirla. La positividad del HRD también reporta beneficios. Creo que las pacientes con pruebas de HRD negativas o BRCA de tipo salvaje también pueden beneficiarse de ello, pero necesitamos mejores estrategias en esa población.

Entonces, Dra. Colombo, ¿puede hablarnos de cómo estos datos sirven de base a las actuales directrices de la NCCN?

Dra. Colombo:

Ah, gracias por su pregunta. Así que si echa un vistazo a las actuales directrices de la NCCN y se centra en las recomendaciones de la categoría 1 para la terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario, verá que se basan en estos factores principales: el uso de bevacizumab junto con quimioterapia en primera línea, la presencia de una mutación BRCA o una deficiencia de recombinación homóloga y la respuesta a la quimioterapia. Así pues, basándose en estos factores, las pacientes con mutaciones BRCA germinales o somáticas que alcancen una remisión completa o parcial deberían recibir olaparib o niraparib como mantenimiento.

Las pacientes con deficiencia de recombinación homóloga que logren una remisión completa o parcial tras la quimioterapia de primera línea, que incluye bevacizumab, deben añadir olaparib al bevacizumab como mantenimiento, con la opción de sustituir olaparib por niraparib si la paciente no es capaz de tolerar olaparib.

Ahora, la combinación de olaparib y bevacizumab es también una recomendación de categoría 1 para pacientes con mutación BRCA que alcanzan una remisión completa o parcial tras la quimioterapia de primera línea, que incluye bevacizumab. Para estos pacientes, también existe la opción de interrumpir el bevacizumab y continuar solo con un inhibidor de PARP, como olaparib, niraparib o rucaparib, aunque no se trata de una recomendación de categoría 1.

Dra. Salani:

Es una gran visión de conjunto. A modo de resumen, los inhibidores de PARP han cambiado realmente los resultados de supervivencia para las pacientes con mutaciones BRCA y aquellas con positividad para la prueba HRD, pero creo que necesitamos mejores estrategias en aquellas que son negativas para la prueba HRD.

Dra. Colombo:

Sí, creo que podemos resumir que los inhibidores de PARP desempeñan realmente un papel importante en el tratamiento de mantenimiento de primera línea de las pacientes con cáncer de ovario y desempeñan un papel en las pacientes con mutación BRCA y/o tumores con HRD positivo, creo que está muy bien establecido y es muy consistente en los diferentes ensayos, con una mejora sin precedentes en la supervivencia libre de progresión en todos ellos.

Además, creo que la mejora de la supervivencia global, observada en SOLO1 y PAOLA-1, suscita la esperanza de una posible curación para algunos pacientes. El beneficio de añadir bevacizumab al inhibidor de PARP sigue siendo objeto de debate, mientras que el beneficio de los inhibidores de PARP en la población negativa para HRD sigue sin estar claro para mí.

Ha sido una charla breve pero estupenda. Espero que les hayamos hecho reflexionar, y gracias por escucharnos.

Episodio 5:

Dra. Salani:

Esto es CME on ReachMD, y soy la Dra. Ritu Salani.

Dra. Colombo:

Y yo soy la Dra. Nicoletta Colombo.

Dra. Salani:

Dra. Colombo, ¿podría explicarnos los datos que respaldan las recomendaciones de las directrices para el uso de terapias dirigidas en el cáncer de ovario recurrente resistente al platino?

Dra. Colombo:

Sí. La quimioterapia estándar proporciona una tasa de respuesta global de entre el 10 % y el 15 % y una mediana de supervivencia libre de progresión de 3,5 meses en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino. Pero el estudio MIRASOL, publicado recientemente en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino y una expresión elevada del receptor alfa del folato, demostró que mirvetuximab soravtansina, un conjugado de anticuerpo y fármaco dirigido al receptor alfa del folato, puede mejorar la supervivencia sin progresión con un cociente de riesgo de 0,65 y la supervivencia global con un cociente de riesgo de 0,67 en comparación con la quimioterapia estándar, consistente en paclitaxel semanal, topotecán o doxorrubicina liposomal pegilada. Las tasas de respuesta aumentaron del 16 % con la terapia estándar al 42 % con mirvetuximab.

Otro objetivo muy interesante es el HER2. El estudio DESTINY-PanTumor02 incluyó 40 pacientes con cáncer de ovario, fuertemente pretratadas con expresión positiva de HER2, tenían inmunohistoquímica 2+ y 3+. Recibieron tratamiento con trastuzumab deruxtecan. La tasa de respuesta global fue del 45 %, con una duración de la respuesta de 11,3 meses. En realidad, la tasa de respuesta en la IHC 3+ fue del 63,6 %, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 12,5 meses. Actualmente, se están investigando otros ADC interesantes dirigidos no solo al receptor de folato alfa y HER2, sino también a otros objetivos como TROP2, cadherina-6, claudina-6 y B7-H4, con una actividad preliminar muy prometedora demostrada en esta población.

Dra. Salani, ¿puede hablarnos de cómo estos datos clínicos sirven de base a las actuales directrices de la NCCN?

Dra. Salani:

Sí. Gracias por este gran resumen. Según los datos que ha compartido, mirvetuximab tiene ahora una categoría 1 para tumores que expresan el receptor de folato alfa en un 75 % o más, y eso se basa en los datos de fase 3 que ha compartido.

Creo que la otra área que despierta entusiasmo es el trastuzumab deruxtecan. Ahora bien, esta sí cuenta con la aprobación de las directrices de la NCCN para la IHC 2+ y 3+ para la expresión de HER2; sin embargo, la aprobación de la FDA es 3+. Pero creo que se trata de un área de gran necesidad. Por otra parte, el cáncer de ovario resistente al platino tiene una supervivencia limitada, por lo que las terapias que ofrecen respuestas convincentes son realmente interesantes.

Ha mencionado otras áreas que están en fase de exploración. También quiero destacar que existen otros objetivos para la inmunoterapia, como la carga mutacional tumoral alta o la deficiencia en la reparación de los emparejamientos erróneos, que cuentan con aprobaciones pantumorales y pueden utilizarse en el cáncer de ovario, y pueden observarse en otros tipos histológicos, como los de células claras o endometrioides, que también pueden ser una vía de tratamiento. Pero es un campo realmente apasionante, y no puedo dejar de hablar de la inscripción en ensayos clínicos para que podamos seguir mejorando la vida de estos pacientes.

Dra. Colombo:

Sí. Gracias, Dra. Salani.

Así que creo que, para resumir, por fin estamos avanzando hacia una terapia más personalizada en el cáncer de ovario resistente al platino con terapias seleccionadas por biomarcadores que encierran la promesa de una mejora sustancial en el pronóstico de esta población tan desfavorable. Tasas de respuesta del orden del 45 % y el 46 %, como la observada con mirvetuximab y trastuzumab deruxtecan, no tienen precedentes en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino y, en mi opinión, representan un avance sustancial en el tratamiento de estas pacientes.

Dra. Salani:

Sí, coincido exactamente con lo que acaba de decir. Además, creo que es importante reconocer que la prevalencia del cáncer de ovario está aumentando, por lo que el tiempo y el número de mujeres que sobreviven con esta enfermedad es

cada vez mayor. Encontrar terapias mejores, más personalizadas, dirigidas al tratamiento e, idealmente, que minimicen las toxicidades es realmente clave para estas pacientes.

Bueno, eso es todo el tiempo que tenemos por hoy. Gracias por esta gran charla, Dra. Colombo, y gracias a nuestra audiencia por escucharnos.

Episodio 6

Dra. Campos:

Esto es CME on ReachMD y soy la Dra. Susanna Campos.

Dra. Salani:

Y yo soy la Dra. Ritu Salani.

Dra. Campos:

Me gustaría tratar un caso con usted. Es un caso muy interesante que vi en mi clínica. Se trata de una mujer de 45 años a la que se diagnosticó un carcinoma seroso de alto grado de las trompas de Falopio en fase IIIC. Se le realizó una citorreducción óptima y se descubrió que su tumor era negativo para BRCA y negativo para HRD. Se sometió a quimioterapia adyuvante con carboplatino y paclitaxel más bevacizumab, seguida de mantenimiento con bevacizumab. Desgraciadamente, recayó menos de 6 meses después de finalizar la quimioterapia, concretamente con carboplatino y el paclitaxel. El CA125 de la paciente empezó a subir y los estudios de imagen revelaron una marcada adenopatía retroperitoneal.

Le hicimos la prueba del receptor de folato alfa, que fue negativa. Pero cuando le hicimos la prueba HER2/neu IHC, era de 2+. La paciente pasó a ser tratada con trastuzumab DXd y tuvo una respuesta parcial a la terapia. En este momento sigue con trastuzumab DXd, y tampoco está teniendo efectos secundarios pulmonares significativos.

Dra. Salani:

Sí, es un buen caso. En mi opinión, se trata también de un área de desarrollo realmente apasionante que estamos empezando a explorar en las neoplasias ginecológicas. Solo quiero resaltar que hubo un estudio, un ensayo colectivo, en el que se analizó el papel del trastuzumab deruxtecan en diferentes tipos de tumores, con la vista puesta en aquellas pacientes con una expresión IHC 2+ o 3+. Utilizaron una prueba de tipo gástrica y, por lo general, habíamos estado utilizando históricamente la prueba IHC para el cáncer de mama. El estudio mostró respuestas muy pronunciadas en todos los ámbitos. Me centraré en las neoplasias ginecológicas y, en este caso, en el cáncer de ovario.

Lo realmente interesante es que los pacientes que tenían una expresión 3+ presentaron la respuesta más pronunciada, pero los 2+ también tuvieron una respuesta notable. Muchas de las pacientes con cáncer de ovario eran pacientes muy pretratadas para las que, a menudo, no disponemos de estrategias que tengan un impacto y una eficacia realmente significativas, pero sí toxicidades importantes. Por tanto, creo que la expresión de HER2 es algo que todos buscamos y esperamos encontrar en muchas de nuestras pacientes, porque ahora disponemos de una estrategia muy eficaz para muchas de ellas. Me encanta este caso porque creo que pone de relieve la juventud de esta paciente, la capacidad de tolerar una terapia que tiene un enfoque dirigido y que puede gestionarse con toxicidades limitadas, aunque no podemos subestimar la importancia de vigilarlas. Usted había mencionado las toxicidades pulmonares, las cuales son muy importantes vigilar, tanto con imágenes como con la revisión de los síntomas.

Dra. Campos:

Coincido plenamente. Creo que todos luchamos contra el cáncer de ovario resistente al platino. Los regímenes anteriores a algunos de estos ADC no eran tan sólidos como necesitaban estos pacientes. Creo que, como usted ha mencionado, el ensayo DESTINY-PanTumor02 abrió definitivamente la puerta a otro régimen de tratamiento para estas personas. Además, creo que hace mucho tiempo que no

hemos visto a los oncólogos quirúrgicos ginecológicos y a los oncólogos médicos tan entusiasmados, porque ahora tenemos este fármaco en particular que tiene una actividad muy potente en el cáncer de ovario. En las directrices, como todos sabemos, la FDA aprobó el trastuzumab DXd para HER2/neu IHC 3+. Pero según los datos del ensayo DESTINY-PanTumor que se publica ahora en JCO, el panel de la NCCN consideró que era apropiado tanto para IHC 2+ como para 3+, ampliando así la población de pacientes a la que llegamos.

Dra. Salani:

Me parece que, solo para aprovechar la ocasión, usted mencionó que también se le había hecho la prueba del receptor de folato alfa, y solo quiero destacar que esa es otra opción o estrategia de tratamiento que tenemos para las pacientes con cáncer de ovario resistente al platino. Utilizamos un 75 % de expresión y, aunque hay estudios y diferentes fármacos que analizan diferentes índices de expresión, es otra opción que está aprobada por la FDA y en las directrices de la NCCN para aquellos pacientes que cuentan con dicha expresión. Así que creo que es otra oportunidad importante.

Esta paciente dio negativo, por lo que no era una opción para ella, pero creo que esto pone de relieve el papel de la exploración de biomarcadores en estas pacientes, especialmente cuando existen tratamientos limitados.

Dra. Campos:

Es un tema del que se puede, y debe, hablar largo y tendido. Hay muchos conjugados anticuerpo-fármaco que están saliendo a la luz y, luego, está la importancia de los ensayos clínicos; así es exactamente como disponemos de este fármaco en este momento.

Dra. Salani:

Un campo muy prometedor.

Dra. Campos:

Sin duda. Bien, con esto, se nos ha acabado el tiempo. Esperamos que este caso le haya resultado útil. Muchas gracias por escucharnos.

Episodio 7:

Dra. Salani:

Esto es CME on ReachMD, y soy la Dra. Ritu Salani.

Dra. Colombo:

Y yo soy la Dra. Nicoletta Colombo.

Dra. Salani:

Dra. Colombo, ¿puede explicarnos los datos clínicos que respaldan las recomendaciones de las directrices para las terapias dirigidas por biomarcadores en el cáncer de cuello de útero?

Dra. Colombo:

Gracias. Permítanme comenzar con KEYNOTE-826, un ensayo aleatorizado para evaluar si la adición de pembrolizumab a la quimioterapia, con o sin bevacizumab, podía mejorar la eficacia en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. Este ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa tanto en la supervivencia sin progresión como en la supervivencia global para el grupo de pembrolizumab y estableció el nuevo tratamiento de referencia. El beneficio relativo de la supervivencia global en el grupo de pembrolizumab pareció aumentar con el incremento de la expresión de PD-L1, y el cociente de riesgo para la población PD-L1-negativa fue de 1, excluyendo a este paciente de la etiqueta. La SG recientemente actualizada en la población PD-L1-positiva confirmó una mediana de supervivencia global de 28,6 meses para pembro en comparación con 16,5 meses en el grupo placebo.

Pasando ahora a la segunda línea, el tisotumab vedotin es un ADC dirigido al factor tisular que muestra una supervivencia global prolongada en comparación con la

quimioterapia del tratamiento de referencia. Sin embargo, en el ensayo DESTINY-PanTumor02, 40 pacientes con cáncer de cuello de útero muy pretratado lograron una tasa de respuesta del 50 % al trastuzumab deruxtecan, con una tasa de respuesta del 75 % en la población inmunohistoquímica 3+.

Otra investigación prometedora en curso incluye el ADC sacituzumab govitecan dirigido a TROP2, que demostró una tasa de respuesta global del 58 % en combinación con pembrolizumab en pacientes con cáncer de cuello de útero previamente tratadas.

Bueno, Dra. Salani, ahora que hemos revisado algunos de los datos, ¿puede entrar más en detalle sobre la recomendación de directrices para las terapias dirigidas por biomarcadores para el cáncer de cuello de útero?

Dra. Salani:

Sí. Los estudios que usted ha revisado ya ponen de relieve las directrices de la NCCN. Así que la quimioterapia de primera línea con régimen basado en platino, pembrolizumab con o sin bevacizumab, es categoría 1 basada en los datos que usted en cierto modo dirigió, lo que es muy interesante y verdaderamente ha mejorado tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global para aquellas pacientes cuyos tumores tienen un SPC mayor o igual a 1.

Ha mencionado el tisotumab vedotin y, aunque no analizamos el biomarcador, creo que es una estrategia de gran importancia en el tratamiento del cáncer de cuello de útero recurrente utilizando tisotumab vedotin tras la quimioterapia de primera línea, y se sigue utilizando en ese contexto. El trastuzumab deruxtecan para los tumores positivos para HER2 con IHC 2+ y 3+ está en las recomendaciones de la NCCN. También está aprobado por la FDA para la IHC 3+ en Estados Unidos y, de hecho, tiene respuestas convincentes. Aunque puede ser un hallazgo de baja incidencia en los cánceres de cuello de útero, puede ser una estrategia útil. Estoy de acuerdo. Creo que algunas de estas áreas de exploración, incluida la TROP2, hay

algunos datos que analizan la nectina-4, también proporcionan algunas oportunidades interesantes para el futuro tratamiento de las pacientes.

Dra. Colombo:

Muchas gracias.

Así que, para resumir, creo que estamos siendo testigos de avances increíbles en el tratamiento del cáncer de cuello de útero avanzado. Ahora, la supervivencia promedio global con cisplatino solo era de 7 meses y, ahora, podemos alcanzar hasta 28 meses con algunos de estos pacientes experimentando respuestas completas duraderas. Pero también los nuevos fármacos en el horizonte son muy prometedores. Es decir, una tasa de respuesta del 75 % en la población IHC 3+ tratada con trastuzumab deruxtecan y del 58 % con sacituzumab govitecan en combinación con pembrolizumab es casi un sueño que, sin embargo, debería confirmarse, por supuesto, en una población mayor.

Dra. Salani:

Sí, y a modo de ejemplo, tenemos el estudio que se está desarrollando sobre los objetivos de TROP2, que explorará más a fondo la tasa de expresión y cómo afecta a las respuestas.

Creo que también es muy importante reconocer que las pruebas tumorales para el cáncer de cuello de útero eran realmente inexistentes antes de estos estudios más recientes, por lo que ahora las pruebas NGS y las pruebas IHC pueden informar sobre las futuras estrategias de tratamiento, por lo que es una parte importante de cómo tratamos a estas pacientes.

Bueno, ha sido una charla breve, pero muy interesante. Espero que les hayamos hecho reflexionar y gracias por escucharnos.

Episodio 8

Dra. Campos:

Esto es CME on ReachMD y soy la Dra. Susanna Campos. Hoy me gustaría ofrecer una visión general de las direcciones que están surgiendo para cambiar la práctica en las neoplasias malignas ginecológicas que implican terapias combinadas con ICI, puntos de control inmunitarios o inhibidores de PARP.

En el transcurso de los últimos años ha habido algunos ensayos muy decisivos que me gustaría compartir con ustedes en diferentes disciplinas. Uno de estos ensayos es el estudio KEYNOTE-A18. En el cáncer de cuello de útero ha habido numerosos avances a lo largo de décadas, pero creo que este es un estudio que marca un antes y un después. Se trataba de un estudio de fase 3 bien estructurado en pacientes que se encontraban en las fases FIGO 2014 fases IB2 a IIB, se trataba de enfermedad con ganglios positivos, fases FIGO 2014 fases III a IV, con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos. Tenían que tener una enfermedad medible o no medible y, a continuación, se les asignó aleatoriamente cisplatino más radioterapia más pembrolizumab seguido de pembrolizumab, o el tratamiento de referencia: cisplatino más radioterapia de haz externo seguido de placebo. Es importante saber que este estudio en concreto tenía 2 criterios de valoración primarios, tanto la supervivencia sin progresión como la supervivencia global.

Cuando se presentó este estudio, y la supervivencia libre de progresión actualizada en el análisis intermedio, lo que vimos fue el beneficio de la supervivencia libre de progresión a favor del grupo que contenía pembro. El cociente de riesgo fue de 0,68. Así que se trata de algo extraordinario.

Curiosamente, cuando se realizó un análisis de subgrupos especificado por el protocolo, el beneficio se limitó al de las fases III y IVA. De nuevo, tengo que subrayar que se trata de la fase FIGO 2014 para los ganglios positivos. Así que la FDA revisó y aprobó esta combinación para pacientes con cáncer de cuello de útero localmente avanzado en las fases III hasta la fase FIGO de IVA de 2014.

Pero esto ha cambiado mucho la gestión de las pacientes con cáncer de cuello de útero localmente avanzado. Si un paciente tiene una fase FIGO 2014 fases III a IV, la recomendación es pembrolizumab, cisplatino y radioterapia. Otro avance en el tratamiento de las pacientes con cáncer de cuello de útero.

Para no ser menos, y perteneciente ahora al cáncer de ovario y al papel de los inhibidores de PARP, se realizó un ensayo muy bien orquestado, el GOG-3025, y que se denomina estudio DUO-O. Este es un estudio un poco más complicado. Se trataba de pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado en fase III a IV FIGO recién diagnosticado. No podían haber recibido terapia sistémica previa. Tenían que ser pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de PARP, cirugía citorreductora primaria o cirugía citorreductora a intervalos planificada. Estos pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en 3 cohortes. Uno de ellos, el grupo A, consistía en carboplatino y paclitaxel más bevacizumab más un placebo de durvalumab, seguido de una fase de mantenimiento de bevacizumab, placebo de durvalumab y placebo de olaparib. El segundo grupo consistía en quimioterapia más bevacizumab más durvalumab, seguido de una terapia de mantenimiento de bevacizumab, durvalumab y olaparib como placebo. Y el tercer grupo era un grupo abierto a todos, y consistía en quimioterapia, bevacizumab, durvalumab, seguido en la terapia de mantenimiento por bevacizumab, durvalumab y olaparib.

Es importante señalar que el criterio de valoración principal del estudio DUO-O fue la supervivencia sin progresión, y compararon el grupo 3 frente al grupo 1. Por eso también es importante conocer los criterios de elegibilidad. Se trataba de pacientes que no eran portadores de la mutación BRCA.

Ahora, los resultados de este estudio en particular se actualizaron recientemente y se presentó efectivamente la supervivencia final libre de progresión. Se informó de la supervivencia final libre de progresión tanto para la cohorte no-BRCA pero HRD-positiva como para la cohorte no-BRCA por intención de tratar. Si observamos la cohorte HRD-positiva -de nuevo, se trata de no portadores de mutaciones BRCA- la

mediana de supervivencia libre de progresión fue en realidad bastante sólida. Fue de 45,1 meses en el grupo 3 frente al de 23,3. Este dato fue estadísticamente significativo, y el cociente de riesgos fue de 0,46.

De forma similar, pero quizá no tan sólida, con la población con intención de tratamiento sin mutación BRCA, estamos viendo una mediana de supervivencia libre de progresión de 25,1 meses en el grupo 3 frente a la del grupo 1, que es solo la quimioterapia básica de 19,3. El cociente de riesgo en este caso fue de 0,61.

Estos datos son bastante sugerentes. Aún estamos tratando de situar dónde puede encajar esto en el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario.

Bueno, se me ha acabado el tiempo. Espero que esta visión general le haya resultado útil y gracias por escucharme.

Episodio 9

Dra. Colombo:

Esto es CME on ReachMD, y soy la Dra. Nicoletta Colombo. En esta breve presentación, les llevaré a través de algunos datos clínicos que evalúan las estrategias emergentes de terapia dirigida en las neoplasias ginecológicas malignas.

El receptor de folato alfa es un receptor de folato de la superficie celular, y su expresión es limitada en las células normales pero está regulada al alza en los cánceres, en particular el de ovario pero también el de endometrio, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el de mama triple negativo.

Existen varios ADC dirigidos al receptor de folato alfa. Hoy me centraré principalmente en el mirvetuximab soravtansina, que es el único fármaco aprobado en el cáncer de ovario.

El estudio MIRASOL fue el estudio de registro y se trató de un ensayo aleatorizado de fase 3, abierto, de mirvetuximab frente a la quimioterapia elegida por el investigador en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino y con

receptores de folato alfa elevados. Así, para someterse a la aleatorización, se detectó el receptor de folato alfa mediante inmunohistoquímica con una intensidad de 2+ en más del 75 % de las células tumorales y se permitieron hasta 3 líneas previas de quimioterapia. Las pacientes reciben mirvetuximab o el tratamiento que elija el médico.

El ensayo cumplió el criterio de valoración primario y demostró un beneficio significativo no solo en la supervivencia sin progresión, que era el criterio de valoración primario del estudio, sino también en la supervivencia global. Así, el cociente de riesgo para la SLP fue de 0,65 y el cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0,67. El perfil de toxicidad es diferente para este compuesto. Había algo de neuropatía periférica y diarrea y náuseas. Pero en particular lo que es típico de este ADC es la toxicidad ocular en términos de visión borrosa, queratopatía y ojo seco.

Pasando al segundo objetivo del que quiero hablar hoy se encuentra el HER2. Las alteraciones de HER2 se observan en el cáncer de cuello de útero, de endometrio y de ovario. El fármaco es trastuzumab deruxtecan, que es un ADC compuesto por un anticuerpo monoclonal humanizado, una carga útil inhibidora de la topo-I y un enlazador escindible. El estudio DESTINY-PanTumor02 trató, con trastuzumab deruxtecan, a pacientes con tumores sólidos, incluidas neoplasias ginecológicas, cáncer de endometrio, de cuello uterino y de ovario. Se trataba de pacientes muy pretratadas, y la expresión de HER2 se detectó con inmunohistoquímica y debía ser 3+ o 2+. La tasa de respuesta fue muy alta en el cáncer de cuello de útero. La tasa de respuesta global fue del 50 %, en el cáncer de endometrio fue del 57 % y en el cáncer de ovario del 45 %. Por supuesto, la tasa de respuesta fue mucho mayor en el tumor 3+, con un 75 % para el cáncer de cuello de útero, un 85 % para el cáncer de endometrio y un 64 % para el cáncer de ovario. La mediana de la SLP fue de 6,9 meses y la de la SG de 13,4 meses.

Se puede observar cierta toxicidad hematológica, náuseas, fatiga y diarrea. Pero también quiero centrarme en la enfermedad pulmonar intersticial y la neumonitis. La mayoría eran de grado 1 y 2, pero también hubo 3 pacientes con EPI de grado 5.

Así que, para concluir, creo que el mirvetuximab soravtansina es el primer ADC aprobado para el cáncer de ovario epitelial y el primer agente que demuestra un beneficio tanto en la supervivencia sin progresión como en la supervivencia global en un ensayo aleatorizado de fase 3. Las estrategias de mitigación y la cuidadosa atención a los trastornos oculares permiten a los pacientes mantener la dosis y beneficiarse del mirvetuximab sin un deterioro ocular permanente. Trastuzumab deruxtecan ha mostrado una actividad sin precedentes en pacientes con cáncer ginecológico muy pretratadas en términos de tasa de respuesta y duración de la misma. El 6 de abril de 2024, la FDA concedió la aprobación acelerada al trastuzumab deruxtecan para tumores sólidos HER2-positivos IHC 3+ no resecables o metastásicos que hayan recibido tratamiento sistémico previo y no dispongan de opciones terapéuticas alternativas satisfactorias. Tanto los avances en mirvetuximab como en trastuzumab deruxtecan pasan ahora a la primera línea de terapia.

Bueno, se me ha acabado el tiempo y espero haberles aportado algo sobre lo que reflexionar. Muchas gracias por escucharnos.

Episodio 10

Dra. Campos:

Esto es CME en ReachMD, y soy la Dra. Susana Campos.

Dra. Colombo:

Y yo soy la Dra. Nicoletta Colombo.

Dra. Campos:

Las estrategias de tratamiento de las neoplasias ginecológicas varían entre las distintas regiones geográficas debido a las diferencias en las directrices.

Dra. Colombo, ¿qué ideas puede compartir desde una perspectiva europea? En concreto, ¿cuáles son algunos de los matices normativos y directrices que utiliza para optimizar la atención al paciente?

Dra. Colombo:

Sí, creo que hay claras diferencias entre EE. UU. y Europa en cuanto a la aprobación reglamentaria de los fármacos y, sobre todo, al reembolso. En cuanto a la aprobación reglamentaria, es extremadamente raro, casi imposible, que la EMA pueda conceder una aprobación acelerada basada en un estudio de fase 2. Por lo general, la EMA exige datos sólidos de fase 3 para conceder una aprobación. Así que esto, por supuesto, puede provocar algún retraso en la disponibilidad de algunos fármacos en Europa, que en cambio pueden haber recibido una aprobación acelerada en EE. UU.

Sin embargo, también hay situaciones en las que el fármaco está aprobado en Europa y no en EE. UU. Por ejemplo, el niraparib sigue estando disponible en Europa como mantenimiento en todas las pacientes con cáncer de ovario sensible al platino, pero no lo está en EE. UU. En Europa, el pembrolizumab/lenvatinib está aprobado para todas las pacientes con cáncer de endometrio, mientras que en EE.UU. solo lo está para la población competente en reparación de emparejamientos erróneos.

El reembolso es otra cuestión, y difiere mucho de un país a otro.

Por último, tengo que decir que en las directrices no nos ceñimos estrictamente a la aprobación de la EMA si existen pruebas científicas sólidas a favor de un tratamiento específico. Sin embargo, aunque un fármaco esté en la directriz, esto no significa que el paciente pueda recibirlo si no está aprobado por la EMA y, sobre todo, reembolsado a nivel nacional.

Entonces, Dra. Campos, ¿qué opina de los matices normativos y directrices estadounidenses que utiliza para optimizar la atención al paciente?

Dra. Campos:

Aprecio las diferencias que acaba de esbozar entre las comunidades europeas y las estadounidenses. Cuando hay un fármaco que realmente está aprobado por la FDA, no entra automáticamente en las directrices de la NCCN hasta que hay una reunión del comité en la que se reflejan los datos y demás. Pero a menudo, lo que hacemos es revisar los datos. Somos conscientes de los datos, conocemos la aprobación de la FDA, conocemos las experiencias de la gente con este agente en particular e intentamos ser conscientes de cómo debemos aplicarlo a pacientes con cualquier neoplasia ginecológica.

Un ejemplo de ello sería el trastuzumab DXd. Está aprobado por la FDA para HER2 3+. Sin embargo, cuando el comité de directrices de la NCCN se reunió, revisamos los datos del ensayo DESTINY-PanTumor02. Cuando lo revisamos, quedó claro que incluso las HER2/neu 2+ tenían actividad. Y dado que se trataba de un entorno paliativo, queríamos ponerlo a disposición de los pacientes basándonos en los datos publicados. Así que esto es solo un ejemplo de cómo nos desviamos potencialmente de la aprobación de la FDA. Obviamente, incluimos la aprobación de la FDA, pero nos desviamos hasta cierto punto.

En términos de reembolso, las directrices de la NCCN son sumamente importantes para el reembolso en Estados Unidos. Si hay un régimen que figura en las directrices de la NCCN y es de categoría 1 o de categoría 2A, la compañía de seguros lo reembolsa.

Dra. Colombo:

Así que, para resumir, creo que podemos decir que las directrices europeas se basan generalmente en evidencias de nivel 1, que proceden principalmente de grandes ensayos aleatorizados y no reflejan necesariamente la aprobación de la

EMA. De hecho, creo que a pesar de la globalización y de la fuerte colaboración entre los médicos de ambos lados del océano en la realización de ensayos clínicos, el resultado de las pruebas científicas recibe una acogida diferente por parte de las autoridades locales.

Dra. Campos:

En Estados Unidos, creo que hay una buena concordancia entre la aprobación de la FDA y las directrices de la NCCN, pero sigue habiendo algunos matices, como hemos mencionado antes, en cuanto a los datos, el consenso de un panel y, después, la aplicabilidad a los pacientes.

Bueno, eso es todo para lo que tenemos tiempo hoy. Gracias por esta magnífica charla, Dra. Colombo, y gracias a nuestra audiencia por escucharnos.