

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. 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/mantenerse-al-dia-con-el-cancer-genitourinario-consideraciones-clinicas-para-el-cancer-de-prostata-perspectivas-globales/13048/>

Released: 11/10/2021

Valid until: 11/10/2022

Time needed to complete: 15 minutos

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Mantenerse al día con el cáncer genitourinario: Consideraciones clínicas para el cáncer de próstata: perspectivas globales

Dr. de Bono:

El cáncer de próstata es el segundo más común en incidencia y la quinta causa más frecuente de muerte relacionada con el cáncer en hombres en el mundo. Con una mayor disponibilidad de pruebas de detección de APE, la incidencia de esta enfermedad ha ido en aumento. Hablemos de las perspectivas globales y las consideraciones clínicas relacionadas con la terapia dirigida para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, o mCRPC.

Esto es CME en ReachMD y soy el Dr. Johann de Bono, profesor de The Institute of Cancer Research y del Royal Marsden Hospital, en Londres, Reino Unido.

Dra. Morgans:

Y yo soy la Dra. Alicia Morgans, oncóloga médica de GU y directora médica del Programa de Supervivencia del Dana-Farber Cancer Institute en Boston, EE. UU.

Dr. de Bono:

Gracias, Dra. Morgans. ¿Puede hablar sobre algunas de las ventajas y limitaciones de nuestras medidas de pronóstico tradicionales relacionadas con biopsias de tumores y biomarcadores en el cáncer de próstata, cómo ve el avance de nuestra comunidad médica del área genitourinaria hacia biomarcadores más predictivos para la terapia sistémica?

Dra. Morgans:

Creo que, de todas las personas, usted es un experto en esta área, doctor, y creo que nuestra comunidad ha visto muchos avances en la comprensión de los biomarcadores y, en particular, de los biomarcadores que tal vez podamos atacar. Pienso en la mutación del defecto de reparación del ADN, específicamente cosas como BRCA1, BRCA2 y ATM, y algunas de las otras. Diría que a pesar de tener esos biomarcadores, seguimos teniendo algunas barreras. La primera barrera, para cosas como estas alteraciones de defectos de reparación del ADN, entre otras, es que debemos comprender cuándo incorporar evaluaciones de biomarcadores en nuestros algoritmos de tratamiento clínico, y debemos averiguar qué pruebas usar para hacerlo. Y luego lograr que eso pase de forma significativa para los pacientes, pues esperamos usar los datos para decisiones de tratamiento relacionadas con ellos o con sus familias, porque hablamos de mutaciones de defectos de reparación del ADN en la línea germinal. Por eso creo que nos hemos enfrentado a desafíos. Logramos algunos avances.

Y una de las cosas que creo que ha sido más significativa para los pacientes ha sido que las pautas, al menos en los Estados Unidos, han sugerido que todos los hombres con CPrCm deben someterse a pruebas genéticas de línea germinal, para que podamos identificar biomarcadores como estas alteraciones de defectos de reparación de ADN en su línea germinal e informarles a ellos, para su tratamiento futuro, y a sus familiares. En cuanto a las pruebas somáticas, hay dudas sobre si deberíamos hacer esas pruebas en el tejido tumoral, desde un sitio metastásico, si deberíamos usar ADN tumoral circulante o ADN libre, y todos estos enfoques tienen pros y contras. Y si bien solo estoy haciendo referencia a estas mutaciones de defectos de reparación del ADN, existen otros biomarcadores que podemos usar, incluidas cosas como el estado de MSI alto y la carga mutacional del tumor. Estas alteraciones pueden dar a los pacientes acceso a cosas como pembrolizumab. Es una proporción muy pequeña de los pacientes con cáncer de próstata

metastásico, pero esas pruebas, específicamente pensando en el estado de MSI alto, deben realizarse en las de tejido somático, y cuándo sucede, cómo sucede y cómo sucede en una manera que sea confiable y algo que podamos evaluar en el mismo paciente en el tiempo, si es necesario, y encontrar que estas respuestas son consistentes, que la carga mutacional es consistente o no consistente si el tumor realmente está cambiando.

Me encantaría escuchar su opinión sobre los biomarcadores porque, como dije, realmente ha desempeñado un papel importante en esta área particular del campo, entre muchas otras. Pero sé que tiene su opinión sobre la prueba del tejido tumoral en comparación con la prueba de sitios metastásicos y la prueba de biomarcadores líquidos. ¿Cuál es su opinión?

Dr. de Bono:

Gracias, Dra. Morgans. Creo que tenemos una complejidad cada vez mayor, y quizá tengamos que simplificarlo. Pero, en primer lugar, diría que, si es posible, deberíamos intentar obtener esta estratificación de la enfermedad por biomarcadores genómicos lo antes posible en un hombre con enfermedad avanzada. Idealmente, queremos hacer una biopsia. Cada vez hay más pruebas de que el tumor puede cambiar con el tiempo y evolucionar, particularmente los agentes hormonales de próxima generación, para desarrollar mecanismos de resistencia que también pueden impartir nuevos defectos emergentes de reparación del ADN e inestabilidad genómica.

Detectar la mutación es bastante fácil, pero detectar la delección puede ser particularmente desafiante y, de hecho, los pacientes que se benefician más de los inhibidores de PARP tienen delecciones homocigóticas de genes como BRCA2. Y creo que probablemente seamos más capaces de obtener esos datos del tejido con los ensayos disponibles en la actualidad, aunque estoy seguro de que en un futuro no muy lejano, utilizando, por ejemplo, la secuenciación de genoma completo de baja cobertura, podemos obtener datos precisos del número de copias del ADN plasmático.

Creo que la población de reparación de apareamiento erróneo, probablemente entre el 3% y el 5% de todos los cánceres de próstata avanzados, necesita una consideración cuidadosa. Estos se detectan mejor al observar una serie de cosas: mutaciones en los genes de reparación de apareamiento erróneo, MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 y otros genes involucrados en la reparación de apareamiento erróneo, en particular el gen POLE, pero también buscando la carga de mutaciones tumorales. Estos tumores a menudo tienen una carga de mutación tumoral muy alta, digamos, más de 15 o 20 mutaciones.

Entonces, ¿pasamos al análisis del caso?

Dra. Morgans:

Le agradecería que se explaye en eso. Entonces, como acabamos de hablar sobre los biomarcadores de mCRPC predictivos y de pronóstico pertinentes, analicemos un caso de paciente relevante, como usted sugiere. Consideraremos la secuencia adecuada de las opciones de tratamiento terapéutico disponibles, con un enfoque especial en las terapias dirigidas en este entorno. Dr. de Bono, ¿qué tiene para nosotros?

Dr. de Bono:

Me gustaría hablar sobre un paciente con mCRPC. Un hombre de 67 años con CRPC metastásico, su nombre es Robert, con metástasis ósea sintomática, y está en seguimiento después de ADT y enzalutamida durante 18 meses, y el perfil molecular de su biopsia tumoral inicial reveló una mutación PALB2. ¿Podría decirnos un poco más sobre cómo abordaría a este paciente, Dra. Morgans?

Dra. Morgans:

Con gusto. Creo que siempre que vemos pacientes con CRPC metastásico debemos recordar lo que el paciente tuvo en el pasado, y eso ayuda a definir cómo puede avanzar ese paciente en el futuro.

Para este paciente en particular, entendemos que el paciente ha recibido terapia dirigida de AR con ADT y enzalutamida, por lo que tenemos múltiples opciones disponibles para él, como quimioterapia, además de posiblemente radio, porque este paciente parece tener metástasis óseas y son sintomáticas. Pero creo que, como este paciente se sometió a pruebas genéticas, por lo que sabemos que tiene pruebas somáticas que demuestran una mutación de PALB2, esto realmente nos da otra oportunidad de posiblemente usar una terapia dirigida aquí, un inhibidor de PARP. Ahora, debido a que este paciente solo ha recibido tratamiento con una terapia de privación de andrógenos más un agente dirigido a los receptores de andrógenos, las opciones para los tratamientos con inhibidores de PARP, al menos en EE. UU., realmente se reducirían al olaparib. Y la otra razón por la que ese es el tratamiento que sería una opción potencial si estamos pensando en un inhibidor de PARP es que este paciente tiene una mutación PALB2, que está fuera de la aprobación de la FDA para el otro tratamiento que está disponible en los EE. UU. Ese es un inhibidor de PARP, rucaparib, que solo está aprobado en este momento para BRCA1 y BRCA2. Entonces, si quisiéramos buscar un agente oral que fuera un enfoque dirigido para este paciente, y creo que es una opción completamente razonable, entonces olaparib sería una opción para Robert, ya que está

buscando un tratamiento para su mCRPC.

¿Qué piensa usted, ya que ejerce en el Reino Unido y, por lo tanto, tal vez las indicaciones sean diferentes? ¿Qué pensaría de este paciente?

Dr. de Bono:

Lo primero que pensaría es que este caballero puede tener un riesgo significativo de que esto sea una mutación de la línea germinal. En nuestra experiencia, como publicamos recientemente en *Cancer Discovery* por Carrera et al, la preponderancia de la mayoría de los pacientes con una mutación PALB2 tuvo una alteración de la línea germinal. Así que le pediría al caballero que me diera un historial familiar, y eso podría requerir pruebas en cascada y tratar de contribuir a la prevención del cáncer en el resto de su familia: hermanos y tal vez hijos.

Espero que sea de ayuda, Dra. Morgans.

Dra. Morgans:

Creo que fue un excelente comentario, y quisiera enfatizar a los médicos que están pensando en usar inhibidores de PARP en su práctica, solo que piensen en las etiquetas además de pensar en los matices de las pruebas. Solo debemos recordar que olaparib está disponible para pacientes en los EE. UU. que han tenido progresión con un agente dirigido a AR más la ADT. No es necesario que hayan tenido una exposición previa a la quimioterapia, pero con rucaparib, sí se necesita haber tenido esa exposición previa a la quimioterapia. Y rucaparib solo está disponible para BRCA1, BRCA2, mientras que olaparib está disponible para toda la serie de mutaciones de las que hemos hablado en el ensayo PROfound.

Dr. de Bono:

Gracias, Dra. Morgans. Pasemos ahora a las novedades de ASCO y ESMO 2021. Estoy muy contento y orgulloso de decir que nuestro campo de oncología genitourinaria para el cáncer de próstata ha avanzado muy rápido, por lo que, Dra. Morgans, estas dos conferencias de este año han quedado atrás. Tuvimos datos muy impresionantes. ¿Qué nuevos datos de las nuevas opciones de tratamiento le impresionaron más de ASCO y ESMO '21?

Dra. Morgans:

Creo que el gran revuelo en ASCO 2021 fue el ensayo VISION, que fue lutecio-PSMA-617, que es un radiofármaco dirigido a la proteína PSMA en la superficie de las células de cáncer de próstata. Y este ensayo se centró en pacientes con CRPC metastásico que ya habían estado expuestos a un agente dirigido a AR, así como a un taxano, y tenían progresión. Y realmente traté de identificar a los pacientes que habían recibido el grado de tratamiento que podría haber sido útil, incluidas cosas como la segunda generación de taxanos. En cualquier caso, lutecio + el tratamiento estándar vs el tratamiento estándar solo, que en muchos casos era el agente dirigido a AR alternativo o un esteroide o incluso analgésicos, dependiendo de qué tan pretratado hubiera sido el paciente, demostró casi una ventaja de 4 meses en la supervivencia general para tratar a los hombres con lutecio y el mejor tratamiento estándar frente al mejor tratamiento estándar solo. Obtuvimos información posterior en la ESMO de que los pacientes tenían una mejor calidad de vida en el brazo de tratamiento con lutecio y menos eventos relacionados con el esqueleto. Entonces, creo que, en general, esa diferencia fue de solo 4 meses, cuando observamos la mejora media en la supervivencia general, puede proporcionar otra opción para nuestros pacientes y, en particular, dado que estamos viendo una población tan avanzada y altamente pretratada, puede proporcionar una opción, cuando se usa antes, puede darnos tal vez incluso un mejor control de la enfermedad que el que vimos en el ensayo VISION.

¿Cuál es su opinión sobre ASCO 2021 o ESMO 2021?

Dr. de Bono:

Creo que la opinión principal para mí es que los hombres con cáncer de próstata avanzado, o los hombres con cáncer de próstata agresivo, ahora tienen mejores opciones de tratamiento y vivirán más y mejor que nunca. Así que creo que podemos estar muy orgullosos de haber logrado avances en el campo, pero, en general, todavía queda mucho por hacer. Tenemos cierta estratificación molecular. Creo que estos ensayos cambiarán el estándar de atención, aunque todavía estamos a la espera de la aprobación del lutecio-PSMA por parte de la FDA y los reguladores europeos, aunque tenemos esperanzas con ello. Obviamente, la inhibición de PARP ahora está aprobada en EE. UU. para BRCA2 y ATM y otras mutaciones y alteraciones de enfermedades.

Dra. Morgans:

También creo que lo más importante es que hubo una presentación sobre algunos análisis actualizados del estudio PROfound. Johann, ¿podría compartir un poco de lo que usted y el equipo presentaron en GU ASCO 2021?

Dr. de Bono:

Sí, claro, Alicia. Entonces, una de las preguntas clave planteadas es ¿qué subconjuntos genómicos del cáncer de próstata se benefician más de la inhibición de PARP? En GU ASCO, presentamos las tasas de respuesta de olaparib para las diferentes

alteraciones genómicas en el cáncer de próstata. Y lo que pudimos mostrar claramente es que los tumores alterados por BRCA tuvieron el mayor beneficio. Pero también vimos evidencia clara de respuestas en la pérdida de ATM, cáncer de próstata, en el ensayo PROfound.

En nuestra publicación separada en *Cancer Discovery*, pudimos demostrar que si teníamos evidencia de pérdida bialélica de ATM, y particularmente pérdida inmunohistoquímica de ATM a nivel de proteína, esos eran los pacientes que tenían la SLPR (supervivencia libre de progresión radiográfica) más prolongada. Debo decir que en el ensayo de talazoparib, los datos de TALAPRO-1 que también presenté este año en estas conferencias, replicamos los datos de PROfound y probamos, creo que de manera inequívoca, que la inhibición de PARP tiene actividad antitumoral contra el cáncer de próstata con pérdida de ATM, aunque quizás no sea tan impresionante como lo que vemos en los tumores BRCA.

Creo que están sucediendo muchas cosas en el campo. ¿Hay algún mensaje final que quiera dar, Dra. Morgans?

Dra. Morgans:

Bueno, creo que ese comentario que acaba de hacer, en realidad, lo resume bastante bien. Están sucediendo muchas cosas en el campo. Creo que es emocionante y brinda nuevas oportunidades para los pacientes con la esperanza de que haya novedades en el horizonte que puedan seguir cambiando la curva de supervivencia y hacer que las personas se sientan bien mientras continúan con su tratamiento. Pero también nos deja, como investigadores clínicos, con muchas preguntas que aún tenemos que responder, y esperanzados y emocionados por el futuro, con mucho trabajo por hacer. ¿Y usted?

Dr. de Bono:

Sí, estoy de acuerdo. Hay mucho trabajo emocionante en marcha, y este es un momento realmente asombroso en la investigación del cáncer de próstata. Así que estoy emocionado de ver qué pasará en el futuro.

Desafortunadamente, ese es todo el tiempo que tenemos hoy, así que quiero agradecer a nuestra audiencia por escuchar y agradecerle a usted, Dra. Morgans, por acompañarme y por compartir sus valiosos conocimientos. Es un verdadero placer volver a hablar con usted hoy.

Dra. Morgans:

Muchas gracias y gracias también por su tiempo de hoy, Dr. de Bono.