

### 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/novedades-sobre-el-cancer-de-la-mujer-consideraciones-clinicas-para-el-cancer-de-endometrioperspectivas-globales/12563/>

Released: 05/13/2021

Valid until: 05/13/2022

Time needed to complete: 15 minutos

### ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

---

Novedades sobre el cáncer de la mujer: Consideraciones clínicas para el cáncer de endometrio—Perspectivas globales

Dr. Penson:

La inmunoterapia surgió como un potencial cambio de paradigma para el tratamiento de mujeres con cáncer de endometrio recurrente o avanzado. Esta es una gran noticia ya que todos somos conscientes de que las mujeres que se enfrentan a un diagnóstico de este tipo han soportado un pronóstico de supervivencia desalentador por mucho tiempo.

Esto es CME en ReachMD, y yo soy el Dr. Richard Penson. Hoy hablaremos con la Dra. Ana Oaknin sobre la perspectiva global que rodea a la reciente aparición de los agentes de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de endometrio recurrente o metastásico. También analizaremos el papel fundamental que pueden desempeñar las pruebas moleculares al momento de seleccionar qué pacientes reciben una estrategia terapéutica en particular.

Dra. Oaknin, bienvenida.

Dra. Oaknin:

Muchas gracias por recibirme.

Dr. Penson:

Dra. Oaknin, antes de abordar los posibles beneficios que la inmunoterapia aporta al tratamiento de cáncer de endometrio recurrente o metastásico, vamos a informarnos un poco sobre los antecedentes. ¿Podría explicarle a nuestros oyentes la importancia de saber si el tumor tiene inestabilidad microsatelital alta, si es estable en microsatélites o si es deficiente en los mecanismos de reparación de emparejamiento? Todo esto está relacionado con la aparición del clasificador de riesgo molecular ProMisE. Esa clasificación molecular es el centro de nuestros debates posteriores.

Dra. Oaknin:

Las proteínas de reparación de emparejamiento de ADN participan en la reparación del código de la secuencia genética del ADN. En las células normales, los mecanismos de reparación de emparejamiento identifican y corrigen los errores genéticos durante la replicación del ADN. Un mecanismo de reparación de emparejamiento deficiente, dMMR (deficient mismatch repair), produce una acumulación de inserciones y la eliminación de secuencias repetitivas de microsatélites, lo que provoca inestabilidad microsatelital. Hay 4 proteínas claves implicadas en los mecanismos de reparación de emparejamiento, específicamente, MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2. La ausencia de 1 de estas 4 proteínas puede servir como un importante biomarcador para el diagnóstico de cáncer en serie. Además, un mecanismo dMMR puede ser causado por una patogenia somática o hereditaria. Como ustedes saben, datos recientes muestran que el análisis de dMMR MSI es eficaz como biomarcador predictivo del efecto de los inhibidores de puntos de control inmunitario, incluyendo los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1. De hecho, el pembrolizumab está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores irreseccables o metastásicos con MSI alta o dMMR.

En resumen, quiero destacar que hasta ahora los tumores con deficiencia de reparación de emparejamiento erróneo, con alto nivel de MSI, tienen la tasa de respuesta más alta a los inhibidores de PD-1 para cualquier tipo de cáncer. Por lo tanto, es importante identificar estas características en pacientes con cáncer de endometrio para ofrecerles el mejor tratamiento disponible.

Dr. Penson:

Maravilloso. Pasemos ahora a otro ejemplo de cómo se ha aplicado ese sistema. Dra. Oaknin, ¿puede hacernos un resumen de los principales resultados del estudio KEYNOTE-146/Study 111 de lenvatinib más pembrolizumab en pacientes con cáncer de endometrio avanzado?

Dra. Oaknin:

Como saben, el KEYNOTE-146 es un estudio de fase 1b/2 que analiza la combinación de pembrolizumab/lenvatinib en diferentes tipos de tumores sólidos. Sin embargo, hoy revisaré junto a ustedes los datos de la cohorte de cáncer de endometrio metastásico recurrente.

En este cohorte en particular, los pacientes deben haber recibido [no más de] 2 líneas de terapia y deben tener una enfermedad mensurable por los criterios de evaluación inmunitaria RECIST. Todos los pacientes recibieron 20 mg de lenvatinib por día, más pembro cada 3 semanas. Los pacientes eran elegibles independientemente del estado de reparación de emparejamiento. De hecho, se inscribieron 108 pacientes y el 87 % de la población, es decir 94 pacientes, no eran MSI alto, ni dMMR. Solo 11 pacientes eran MSI alto o dMMR. Además, quisiera señalar que el 49 % de los pacientes eran PD-L1 positivo. El criterio de valoración primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva a las 24 semanas evaluada por el investigador siguiendo los criterios de evaluación inmunitaria RECIST. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

Entonces, en el corte de datos con una mediana de seguimiento de 8,7 meses, observamos una tasa de respuesta clínicamente significativa con esta combinación. Un 38 % de la tasa de respuesta global de toda la población. Cuando observamos al grupo sin MSI alto, ni dMMR, la tasa de respuesta global fue del 36 %. En la población con deficiencia en los mecanismos de reparación de emparejamiento, con alto nivel de MSI, la tasa de respuesta global fue del 63 %. Aun así, me gustaría señalar que el tamaño de la muestra era demasiado pequeño. Como recordarán, solo 11 pacientes tenían deficiencia en los mecanismos de reparación de emparejamientos. En el caso de los pacientes con tratamientos previos, independientemente del estado del MSI del tumor, la mediana de la duración de la respuesta fue de 20,2 meses, la mediana de la SLP fue de 7,4 meses y la mediana de la supervivencia global fue de 16,7 meses.

Cabe destacar que los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron frecuentes, lo que llevó a la reducción de la dosis de lenvatinib en 64 % de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 70 % de ellos. Además, 18 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento. Me gustaría concluir diciendo que lenvatinib más pembrolizumab muestran una actividad anticancerígena alentadora en pacientes con carcinoma de endometrio avanzado que han experimentado una progresión de la enfermedad luego de una terapia sistémica anterior, independientemente del estado MSI del tumor.

En vista de una eficacia contundente, el 17 de septiembre de 2019 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) otorgó la aprobación acelerada a pembrolizumab más lenvatinib para el tratamiento de pacientes con carcinoma de endometrio avanzado que no sean MSI alto, ni dMMR y que tengan una progresión de la enfermedad luego de una terapia sistémica previa, pero que no sean candidatas a cirugía curativa o radiación.

Por otro lado, se puso en marcha el ensayo clínico KEYNOTE-775, que sirvió como ensayo confirmatorio. Las 780 pacientes con carcinoma de endometrio previamente tratados se distribuyeron al azar entre lenvatinib con pembrolizumab o quimioterapia a elección del médico, ya sea doxorubicina o paclitaxel semanal. Como bien saben, en diciembre de 2020, un comunicado de prensa confirmó que el ensayo era positivo luego de haber alcanzado el criterio de valoración primario de SLP y SG. Además, los datos se habían presentado recientemente en la conferencia de la SGO (Society of Gynecologic Oncology) a fines de marzo.

Dr. Penson:

Es una historia realmente emocionante.

Para aquellos que acaban de sintonizar, están escuchando CME en ReachMD. Soy el Dr. Richard Penson, y hoy está aquí conmigo la Dra. Ana Oaknin. Estamos deatiendo la perspectiva global del tratamiento inmunoterapéutico del cáncer de endometrio recurrente y metastásico, y cómo seleccionar una terapia particular para cada paciente.

Siguiendo con este tema, creo que los datos del estudio GARNET también proporcionaron una perspectiva interesante sobre el uso de la inmunoterapia en mujeres con cáncer de endometrio recurrente o avanzado con deficiencia de reparación de emparejamientos. ¿Podría comentarnos acerca de estos datos?

Dra. Oaknin:

Como podrán ver, GARNET es un estudio de fase 1, de un solo brazo, que evalúa el anticuerpo anti-PD-1 dostarlimab en varios tipos de

tumores. Hoy vamos a enfocarnos en la cohorte de cáncer de endometrio, particularmente en la cohorte con deficiencia de reparación de emparejamiento erróneo. Quisiera señalar que el estado de reparación de emparejamiento en este ensayo se determinó mediante inmunohistoquímica local. El criterio de valoración primario del ensayo GARNET fue la tasa de respuesta global según RECIST y la duración de la respuesta. En el día del corte de datos, se habían inscrito y tratado 126 pacientes con dMMR. Esto constituye la población de seguridad. Para la población de eficacia, solo se incluyeron pacientes con al menos 6 meses de seguimiento en el estudio y con al menos 1 lesión mensurable al inicio. 103 pacientes con dMMR cumplían estos criterios. Cabe señalar que todas las pacientes tenían al menos 1 línea previa de quimioterapia basada en platino. La tasa de respuesta global fue del 42,3 %. Observamos 9 pacientes con una respuesta completa confirmada y 20 pacientes que lograron una respuesta parcial. Además, las respuestas fueron duraderas. De hecho, con una mediana de seguimiento de 11,2 meses, no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta. Cuando observamos la probabilidad estimada de mantener una respuesta, esta fue del 96 % a los 6 meses y del 77 % a los 12 meses.

Debo decir que el perfil de seguridad de dostarlimab está bastante alineado con el de otros agentes anti-PD-1. Sin ir más lejos, los eventos adversos de grado 3 o superiores relacionados con el tratamiento fueron la anemia, solo en un 2,9 %, la colitis en el 1,9 % y diarrea en el 1,9 %.

En conclusión, me gustaría decir que en este ensayo no aleatorizado, el dostarlimab mostró una actividad anticancerígena clínicamente significativa y duradera, con un perfil de seguridad aceptable para pacientes con cáncer de endometrio con dMMR después de una quimioterapia previa basada en platino. Además, este año en la SGO presentamos un resultado actualizado de ambas cohortes de cáncer de endometrio, a saber, las cohortes con dMMR y sin dMMR. Dostarlimab ha mostrado actividad en ambas cohortes. Sin embargo, esta actividad es mayor en la cohorte con dMMR.

Dr. Penson:

Maravilloso. Creo que hay mucho parloteo en torno a este fármaco. Dra. Oaknin, estamos discutiendo los datos emergentes que respaldan el uso de la inmunoterapia como un enfoque seguro y eficaz para el tratamiento de un grupo de mujeres con carcinoma de endometrio avanzado, específicamente relacionado con el estado MSI, dMMR. No todos los agentes están disponibles de igual manera en todas las regiones. Tengamos en cuenta, por ejemplo, los Estados Unidos, la UE, América Latina y China. Incluso si el agente o los agentes están disponibles, su uso puede estar restringido o los médicos que lo utilizan pueden no estar lo suficientemente familiarizados con ellos para hacer frente a los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario que pueden surgir. ¿Cómo podemos abordar la cuestión de la optimización de la atención a las mujeres en las distintas regiones?

Dra. Oaknin:

Gracias por mencionar esta cuestión tan importante. Mientras que los eventos adversos relacionados con la quimioterapia pueden impactar significativamente en la calidad de vida de nuestras pacientes, estos eventos adversos son al menos conocidos, reconocidos y comprendidos por los oncólogos después de décadas de uso en el área. Por otro lado, la inmunoterapia puede estar asociada a un espectro de eventos adversos desconocidos, no reconocidos y mal comprendidos. Además, los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario pueden afectar a cualquier sistema orgánico y pueden tener un inicio tardío y una duración prolongada, lo que hace que el diagnóstico sea un desafío para los clínicos. Cabe destacar que este desafío en el reconocimiento de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario fue remarcado por un estudio que mostraba una escasa concordancia integrada sobre la aparición y los grados de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario.

Como los oncólogos están menos familiarizados con los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario que con los efectos secundarios de algunos tratamientos estándar, es más probable que los diagnostiquen erróneamente. Por otra parte, no existen ensayos para definir estrategias de tratamiento de eventos adversos específicos relacionados con el sistema inmunitario. Estos desafíos en el reconocimiento, el diagnóstico y el tratamiento de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario ponen de manifiesto la necesidad de una mayor formación clínica.

Dr. Penson:

Si, y creo que también es cierto que los médicos clínicos se están expandiendo en equipos médicos para que, junto con gastroenterólogos o cardiólogos, puedan tratar de mejor manera a las personas con complicaciones en el tratamiento inmunológico.

Esta ha sido una conversación fascinante, pero antes de terminar, Dra. Oaknin ¿podría compartir un mensaje para llevar a nuestra audiencia?

Dra. Oaknin:

Yo diría que la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control está revolucionando el tratamiento oncológico de muchos tumores. El caso del carcinoma de endometrio puede no ser la excepción. Desde 1970 y gracias a la inmunoterapia hemos podido aportar nuevos agentes de eficacia para nuestras pacientes con carcinoma de endometrio metastásico recurrente. Por lo tanto, creo que es crucial identificar el estado de reparación de emparejamiento en nuestros pacientes con carcinoma de endometrio recurrente y

proporcionarles la mejor inmuniterapia disponible hasta el momento.

Dr. Penson:

La educación es necesaria para que la gente sepa cómo elegir y cómo gestionar mejor la toxicidad de esos tratamientos. Pero es un gran mensaje en términos de mejoras significativas para las pacientes.

Desafortunadamente, esto es todo por hoy. Quiero dar las gracias a nuestro público por escucharnos y a usted, Dra. Ana Oaknin, por acompañarme y por compartir sus valiosos conocimientos. Ha sido un placer hablar con usted hoy.

Dra. Oaknin:

Muchas gracias por recibirme. Ha sido un verdadero placer compartir esta charla con ustedes.