

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/womens-cancers-ovarian-cancer-io-parp-spanish/12414/>

Released: 03/30/2021

Valid until: 03/30/2022

Time needed to complete: 15 minutos

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Novedades sobre el cáncer femenino: Cáncer de ovario. De IO a PARP

Locutor:

Bienvenidos a CME en ReachMD. A esta actividad, titulada "*Novedades sobre el cáncer femenino: cáncer de ovario. De IO a PARP*" (IO se pronuncia aiou y PARP, como suena) la brinda AGILE y recibe el apoyo de una beca educativa independiente de Merck.

Antes de comenzar esta actividad, asegúrese de revisar las declaraciones de divulgación y los objetivos de aprendizaje.

Con ustedes, el Dr. Floor Backes.

Dr. Backes:

Las inmunoterapias han cambiado los tratamientos de distintos tipos de cáncer porque han mejorado significativamente la calidad de vida y la supervivencia de una gran cantidad de pacientes. ¿Pero cuál es su rol en el cáncer de ovario? ¿Y cómo determinamos sus usos en la era del PARP? Bienvenidos a nuestra discusión Novedades sobre el cáncer femenino: cáncer de ovario. De IO a PARP. Soy Floor Backes, y hoy me acompaña el Dr. Robert Coleman. Bienvenido al programa, Robert.

Dr. Coleman:

Muchas gracias por invitarme. Esto es genial. Me gustaría que estuviéramos cara a cara, pero igualmente estoy feliz de estar con ustedes de manera virtual.

Dr. Backes:

El enfoque en el cáncer de ovario, como en el caso de tantos otros tumores, está encontrando biomarcadores predictivos. ¿Dónde estamos en esa área, Robert?

Dr. Coleman:

Los biomarcadores predictivos están especialmente enfocados en alinear una terapia o una intervención en base a ciertas características y esperar solamente que el grupo mejore. Con respecto a los biomarcadores predictivos de cáncer de ovario, hemos tenido muy pocos. Recientemente, no sé, posiblemente desde hace 5 o 6 años, comenzamos a entender el rol de la recombinación homóloga o las alteraciones en la respuesta al daño del ADN, factores como el estado MSI [inestabilidad microsatelital] dentro del tumor, la carga mutacional tumoral. Estos se unieron a una cantidad muy limitada de biomarcadores con los que hemos tenido experiencia; por ejemplo, el receptor de estrógeno y el de progesterona en el cáncer de endometrio. Y por eso, nos remontamos a lo que sucedió hace 5 o 6 años más o menos, cuando los inhibidores PARP entraron en escena. Reconocemos que estas mutaciones BRCA1 y BRCA2 que encontramos en tumores estaban alineadas con una intervención que tiene como objetivo ese mismo camino; los inhibidores PARP, de los que hablaremos ahora. Ahora sabemos que podemos ampliar esa característica particular a la deficiencia de la recombinación homóloga. Entonces, incluso en tipos silvestres para BRCA en los tumores, estos agentes parecen tener algún mérito. Y luego, a medida que nos expandimos a la inmunoterapia, comprendemos el estado MSI alto y la carga mutacional del tumor. Y estos factores ahora también se han alineado con terapias específicas. Y por supuesto, tenemos aprobaciones que se basan en eso. Así que a medida que consideramos esto y lo divulgamos al mundo, comenzamos a ver esta adopción en un mayor número de terapias más específicas, que utilizan determinados agentes. Pero la clave de esto, la clave del éxito está en comprender el trasfondo o el componente subyacente de lo que es un biomarcador predictivo.

Dr. Backes:

Sí, y creo que otro de los biomarcadores de los que escuchamos hablar a menudo es el PD-L1. Y si bien ese puede ser un biomarcador razonable en otras enfermedades, no hemos visto el mismo éxito en el cáncer de ovario. Aún nos queda un largo camino que recorrer. El estado PD-L1 no parece predecir realmente si los pacientes van a responder a la inmunoterapia; al menos no para el cáncer de ovario.

Dr. Coleman:

Creo que nuestro enfoque se enfoca con mayor atención en el BRCA y la evaluación del tumor. Eso es lo que generalmente obtendremos ahora, porque prácticamente se pueden evaluar los dos con la mayoría de los equipos de diagnóstico; así que se obtienen ambos: tejido y sangre. Y creo que eso va a ser importante cuando tratemos de decidir cómo vamos a utilizar esa información. Pero al menos comprendemos cómo es el estado somático y la línea germinal del paciente. Obviamente, los datos de la línea germinal son tan importantes para la evaluación de riesgos para los miembros de la familia como para el paciente mismo. Y como ustedes saben, cuando se empieza a pensar, ¿dónde trabajan estas drogas en relación a su propio biomarcador predictivo? Bueno, MSI y TMB son unos a los que ahora hemos conectado agentes terapéuticos en múltiples tipos de tumores diferentes, incluyendo el cáncer de ovario. Entonces la pregunta es, y me pregunto a mí también: ¿tal vez debamos agregarlo como lo hacemos con el cáncer de endometrio; al menos para tener esa evaluación hecha en algún punto del camino?

Así que, Floor, la siguiente gran pregunta es, ¿qué hacer con estos resultados de pruebas? Creo que ha habido un progreso significativo con el uso de los inhibidores PARP en el cáncer de ovario recurrente sensible al platino. ¿Qué nos dicen los últimos datos?

Dr. Backes:

Sí, ahora tenemos una buena cantidad de datos, datos muy prometedores en cuanto al cáncer de ovario recurrente sensible al platino. Recientemente hemos obtenido resultados de SOLO-2, el ensayo NOVA con niraparib, ARIEL3 con rucaparib; todos mostraron disminuciones en el riesgo de progresión o recurrencia del cáncer con la utilización del inhibidor PARP versus el mantenimiento con placebo. Y todos ellos también mostraron actividad en todos los casos, pero específicamente en aquellos pacientes, o una mayor y más larga supervivencia libre de progresión para aquellos con la mutación BRCA, o que mostraron evidencia de deficiencia de recombinación homóloga.

Pero ahora, más recientemente, hemos tenido los datos a largo plazo del ASP, del SOLO-2, que se presentó en ASCO el año pasado, y la supervivencia global de estos pacientes que recibieron mantenimiento con olaparib en el entorno recurrente versus placebo y que tenían una mutación en la línea germinal del BRCA, tuvieron una mejora global de 13 meses o una mejora en la supervivencia total. Así, nuestro promedio de supervivencia global pasó de 51 a 38 meses, lo cual es notable en el ámbito de la recidiva. Y ahora que hemos visto eso en un escenario de recurrencia y hemos llevado todos estos inhibidores de PARP a la primera línea, estoy muy entusiasmado con los resultados que hemos visto allí. SOLO-1, por ejemplo, que era olaparib comparado con placebo para pacientes con la mutación del BRCA, ya sea mutación en la línea germinal o en la somática. Y aunque sólo tomaron la intervención del estudio, es decir, olaparib o placebo, durante 2 años, se observó una enorme mejora: 3 ½ años a los 5 años de seguimiento en la supervivencia sin progresión. Por eso me siento muy entusiasmado por estas cosas que estamos viendo. Y con este tiempo y el aplanamiento de las curvas, que esperamos ver que se traduzca también en la supervivencia global y que realmente estamos curando a más pacientes, que es algo, la verdad, que hemos estado esperando, creo, durante mucho tiempo en el cáncer de ovario y realmente no hemos sido capaces de hacer.

Dr. Coleman:

Sí, estoy totalmente de acuerdo con usted. Pienso que lo que es realmente notorio en el seguimiento más largo que vemos en SOLO-1 es, como usted dijo, que las colas de la curva no retroceden juntas. Y sí hemos visto eso con otras preparaciones médicas de organismos, particularmente con bevacizumab, en todos los otros ensayos, especialmente, que se realizaron con ese agente. Pero ya pasaron 5 años y aún vemos una diferencia del 28 % entre las curvas, eso simplemente es, para mí, muy notable.

¿Hay una población de pacientes en el espacio sensible al platino donde no usemos; por ejemplo, PARP, o donde tenga que tomar una decisión entre PARP y bev? Porque bev también ha probado lo mismo en la misma situación.

Dr. Backes:

Absolutamente. Ahora, cuando elige sus PARP, ¿cómo elige la droga más adecuada para cada paciente?

Dr. Coleman:

Me encanta. Sí. Nos hemos hecho esta pregunta tantas veces. Creo que lo que lo que he llegado a comprender es mucha, mucha gente se siente cómoda con las drogas. Creo que desde el punto de vista de la eficacia, no somos lo suficientemente detallistas como para ver que hay un gran discriminador entre ellos. Así que se define por cómo manejes los eventos adversos y como tu paciente

realmente tolere los diferentes horarios de los regímenes. Pero en última instancia, tiene que ver con cómo trabaje con su paciente para asegurarse de que él o ella puedan tolerar una dosis efectiva de la droga durante la mayor cantidad de tiempo, porque sabemos que esa es la clave. Pero creo que mucha gente debería sentirse cómoda con una, saber cómo modificar la dosis, conocer qué toxicidades esperar y cuándo estas aparecen. Así que ellos simplemente se sienten bien cuando saben que la señal de eficacia básicamente será consistente entre las 3.

Dr. Backes:

Sí, y yo pienso, también, si tengo un paciente con hipertensión difícil de controlar, generalmente voy a tratar y evitar niraparib; o colesterol muy alto, voy a tratar, o problemas con las pruebas de función hepática, voy a tratar de evitar rucaparib, pero esas son solo algunas de las cosas principales. Por lo demás, estoy de acuerdo con usted. Son muy similares, pero cada paciente puede responder de manera diferente a cada droga, lo que lo hace interesante para nosotros, seguro.

Para los que recién se nos unen, esto es CME en ReachMD. Soy la doctora Floor Backes, y hoy me acompaña el Dr. Robert Coleman. Estamos hablando sobre las perspectivas emergentes en el tratamiento del cáncer de ovario.

Ok, Robert, hablemos de la inmunoterapia en el cáncer de ovario. Sabemos que la inmunoterapia de un solo agente no ha producido los resultados positivos que esperábamos. Así que, ¿hay lugar todavía para la inmunoterapia en este espacio?

Dr. Coleman:

Creo que el ingrediente secreto de la inmunoterapia probablemente está ahí para el cáncer de ovario, pero creo que el error que cometimos fue adoptar lo que estábamos viendo en el melanoma, el cáncer de pulmón y otros directamente en el cáncer de ovario. Esencialmente, se trata de hacer esa discriminación entre los tumores que son impulsados por una alta carga mutacional, una alta exposición a nuevos antígenos, frente a aquellos tumores que están asociados con un alto número de alteraciones en la cantidad de copias. El cáncer de ovario es un tumor con un alto número de alteraciones en la cantidad de copias. No significa que no debamos dejar de buscar, porque sí creo que los beneficios que hemos visto en algunos casos de respuesta inusual, tanto con puntos de control inmunológicos como CTLA-4 y PD-1, PD-L1; pero en ciertos tipos de tumores, hemos visto estas situaciones de control tumoral realmente largas en pacientes recurrentes donde no lo habríamos esperado, y pueden haber dejado la terapia pero todavía tenían un buen control tumoral a largo plazo.

Así que estos tipos de pacientes respondedores, pienso que nos están indicando que hay una manera de educar al sistema inmune en cuanto a un tumor específico donde se puede lograr un control de la enfermedad a largo plazo.

Por eso mencioné anteriormente, ya sabes, los estados TMB e MSI porque en el cáncer de ovario, hablamos de 3 % a 5 %, tal vez, de los tumores que caen en esta clase de categoría de enfermedad. Y creo que este es también uno de los grandes perjuicios a las experiencias de fase 2 que hemos tenido con el punto de control inmunológico en el cáncer de ovario con una especie de diseño del tipo no seleccionado, es que realmente; nosotros controlamos el estado PD-L1, que no es un gran biomarcador. No controlamos el estado MSI, que es un buen biomarcador. Así que la verdad es que no tenemos suficientes registros de nuestra experiencia actual hasta la fecha. Pero creo que estamos empezando a aprender; y a medida que continuemos evaluando formas de mejorar esto por medio de la identificación de otros inhibidores; creo que obviamente ha habido un gran interés en algunos de estos otros factores, como OX40, TIGIT, y algunos de estos otros componentes que ayudan a incrementar el conocimiento acerca de estas células inmunológicas en el ambiente tumoral y que también disminuyen los efectos de inhibición que puede haber.

Dr. Backes:

Sí, estoy de acuerdo. Básicamente creo que lo que estás diciendo es: ¿cómo hacemos que estos tumores sean más inmunogénicos o cómo hacer que sean más susceptibles a la inmunoterapia? Y hemos hecho bastante con los agentes solos, pero estoy totalmente de acuerdo en que no podemos concentrarnos en un solo agente activo; tenemos que combinarlos. Probablemente necesitamos combinarlos con otras cosas. Y vimos algunas buenas respuestas cuando lo combinamos con tratamiento antiangiogénico, como mencionaste, con los agentes CTLA-4. TIGIT, eso está en estudio ahora en tumores sólidos y no específica y necesariamente en el cáncer de ovario aún. Pero estoy seguro de que sucederá. Y nombraste un par de otros, OX40, y hay muchos más. He visto los ensayos con rucaparib y nivolumab; DUO-O con durvalumab, bevacizumab, y olaparib; FIRST con niraparib más dostarlimab, lo que sea. Existen muchas combinaciones, pembrolizumab con olaparib. Y creo que en los próximos años vamos a saber mucho más. ¿La inmunoterapia está aquí para convertirse en un jugador principal, o debemos encontrar caminos diferentes y tal vez enfocarnos más en vacunas para los tumores o la terapia de células T, cosas como esas?

Bueno, esta ha sido realmente una conversación fascinante. Pero antes de cerrar, Ro, ¿puedes compartir con nuestra audiencia uno de tus mensajes para llevar a casa?

Dr. Coleman:

Bueno, supongo que mi mensaje para llevar a casa es recordar lo que dije en cuanto al biomarcador predictivo; y va a ser muy importante, creo, seguir avanzando. Y para agregar a lo que mencionaste acerca de los ensayos que están apareciendo en la primera línea porque, como dijiste, además de la quimioterapia, tenemos 3 estrategias que estamos tratando de considerar. Estamos considerando la inhibición PARP. Estamos considerando la inmunoterapia; estamos considerando la terapia antiangiogénica. Estos 3 agentes, creo, tienen un rol muy importante que cumplir.

Dr. Backes:

Sí, no podría haberlo dicho mejor. Estoy totalmente de acuerdo. Y ese fue un muy buen resumen. Y luego, como dijiste antes, encontrar ese biomarcador que va a predecir quién responderá a la inmunoterapia antes. Y si no tienen ese biomarcador, ¿cómo podemos volver a ese tumor más inmunogénico y menos inmunosuprimido? Luego, sí, vamos a hacer grandes avances en el cáncer de ovario. Hay mucho para hacer.

Dr. Coleman:

Absolutamente.

Dr. Backes:

Bueno, lamentablemente, se nos acabó el tiempo. Quiero agradecer a nuestra audiencia por escucharnos y a nuestro colega, Dr. Robert Coleman, por compartir sus valiosos conocimientos. Fue fantástico hablar contigo hoy, Rob.

Dr. Coleman:

Muchas gracias por invitarme, lo disfruté mucho. Muchas gracias de nuevo.

Locutor:

Has estado escuchando CME en ReachMD. A esta actividad la ofrece AGILE y cuenta con el apoyo de una subvención educativa independiente de Merck.

Para recibir su crédito CME gratis o para descargar esta actividad, vaya a ReachMD.com/AGILE. Gracias por escuchar.