

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/establishing-the-role-of-immunotherapy-in-microsatellite-instability-high-msi-h-or-mismatch-repair-deficient-dmmr-endometrial-cancer/14459/>

Released: 11/30/2022

Valid until: 11/30/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Establishing the Role of Immunotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair-Deficient (dMMR) Endometrial Cancer

Presentador:

Bienvenidos a CME en ReachMD. Esta actividad, titulada "Establecimiento del papel de la inmunoterapia en el cáncer de endometrio con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiente en la reparación de emparejamientos (dMMR)" es proporcionada por Prova Education.

Antes de comenzar, asegúrese de revisar las declaraciones de profesionales y la información sobre apoyo comercial, además de los objetivos de aprendizaje.

Dr. Coleman:

La inestabilidad de microsatélites y la deficiencia en la reparación de emparejamientos son biomarcadores importantes para predecir las respuestas a la inmunoterapia y guiar la selección del tratamiento para el cáncer de endometrio. ¿Están analizando este biomarcador en sus pacientes con cáncer de endometrio?

Esto es CME en ReachMD. Soy el doctor Robert Coleman. Hoy aquí conmigo se encuentran la Dra. Susana Campos y la Dra. Ana Oaknin.

Dra. Campos:

Hola, buen día y gracias por recibirme hoy.

Dra. Oaknin:

Hola, soy Ana Oaknin. Estoy muy contenta de estar junto a Rob y a la Dra. Campos para discutir este interesante tema que es el cáncer de endometrio, el MSI, el estado dMMR.

Dr. Coleman:

Maravilloso, muchas gracias por invitarme. Comencemos. Dra. Oaknin, para preparar el escenario de este curso por capítulos, ¿podría resumir la clasificación genómica molecular del cáncer de endometrio para nuestros oyentes?

Dra. Oaknin:

Por supuesto, este es un tema muy importante. Yo diría que los principales avances en el cáncer de endometrio han sido impulsados por el proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (The Cancer Genome Atlas, TCGA). En este sentido, el TCGA proporcionó una clasificación molecular exhaustiva que separa el cáncer de endometrio en cuatro subtipos basados en la anormalidad genómica. El POLE o ultramutado, el MSI alto o hipermutado, el número de copias bajo y el número de copias alto o seroso. Aunque el TCGA es un hito en la clasificación del cáncer de endometrio, como usted sabe, requiere una metodología compleja. Por lo tanto, hemos desarrollado una clasificación molecular simplificada para tener el potencial de implementación en nuestra práctica diaria. Y esta clasificación identifica cuatro subtipos moleculares que son análogos pero no idénticos al subtipo TCGA. Es decir, POLE mutante, reparación de emparejamientos erróneos deficiente, p53 anormal y SMP. Y me gustaría añadir que cada uno de estos subgrupos moleculares tiene un pronóstico diferente y, además, este conocimiento realmente nos proporciona una oportunidad para adaptar el

tratamiento a nuestras pacientes con cáncer de endometrio.

Dr. Coleman:

Si, eso es tan importante. Gracias por esa descripción.

Dra. Campos, ¿qué impacto tiene el subtipo de endometrio en el pronóstico y la selección de la terapia?

Dra. Campos:

No, es una muy buena pregunta. Saben, históricamente, pensaríamos en el cáncer de endometrio como un estado de enfermedad de tipo 1 y de tipo 2. El tipo 1 eran las histologías endometrioides y el tipo 2 eran el carcinosarcoma de células más claras y el PAP uterino seroso. Pero en 2013, gracias al trabajo de muchos investigadores, los datos del TCGA realmente identificaron cuatro subtipos moleculares de cáncer de endometrio y estos tenían resultados pronósticos distintos. Uno de ellos era una mutación POLE que era este cáncer uterino ultramutado que en realidad tendía a tener un pronóstico favorable. La segunda fue una cohorte con alto nivel de MSI que responde a la inmunoterapia. La tercera cohorte es el grupo de anormalidad p53, que eran los que realmente tenían un elemento de mal pronóstico. Estos son como el PAP uterino seroso. Y, luego, estaban los "no especificados", que eran más bien microsatélites estables. Así que esta nueva clasificación, los datos TCGA y, luego, ha habido otra clasificación más pragmática llamada los datos PROMISE. En realidad, esto nos ayudó a reorganizar nuestras ideas sobre el cáncer de endometrio, de modo que ya no pensamos en él en términos de un tipo 1 o un tipo 2; realmente pensamos en él como una mutación POLE, MSI-alto, MSS o aberraciones p53.

Dr. Coleman:

Sí, gracias. Entonces sí, creo que si nos fijamos en esto, tenemos este nuevo tipo de esquema de clasificación que está alineando la biología del tumor con las terapias potenciales. Y, por supuesto, ya lo hemos visto con los inhibidores del punto de control inmunitario, lo cual es muy emocionante. Pero a medida que continuamos desarrollando, incluso fuera de esa cohorte de pacientes que no tienen ninguna anormalidad molecular específica, estamos empezando a encontrar algunos matices incluso en ese grupo de pacientes, para los que podríamos tener algunas nuevas terapias que subdividirán aún más esa categoría en posibles grupos de tratamiento. Así que se trata de un desarrollo y una evolución fascinantes en el cáncer de endometrio, y estamos muy contentos de tenerlo delante.

Así que en el capítulo 2, definiremos el cáncer de endometrio MSI-alto y dMMR y consideraremos los principios de las pruebas, así que permanezca atento.

Dr. Coleman:

Bienvenidos nuevamente. Acabamos de discutir la importancia del subtipo de endometrio cuando se trata del pronóstico y la selección de la terapia y los fenotipos POLE y MSI. **Dra. Oaknin,** ¿cómo definimos la inestabilidad de microsatélites alta, o MSI-H, y deficiencias en la reparación de errores de emparejamiento, o dMMR, en el cáncer de endometrio?

Dra. Oaknin:

Gracias, Rob por esta pregunta importante. Creo que este es un concepto que debemos aclarar. Primero, debemos saber qué son los microsatélites. Déjenme explicarlo brevemente. Los microsatélites son secuencias de ADN repetitivas que se distribuyen a lo largo del genoma. Y estas secuencias de ADN son especialmente sensibles a los errores en la reparación de emparejamientos del ADN, que pueden producirse durante la replicación de este.

Segundo, la cuestión es ¿qué es la reparación de errores de emparejamiento? La reparación de los emparejamientos es un mecanismo utilizado para restaurar la integridad del ADN tras la aparición de errores de emparejamiento, incluidos los errores de emparejamiento de una sola base o las inserciones o supresiones cortas. Así, esta vía cuenta con 4 genes que desempeñan un papel crítico, a saber, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Luego, ¿cómo podemos definir MSI? La MSI es una condición de hipermutabilidad genética, resultante de una reparación defectuosa del ADN. Entonces, ¿qué es el tumor dMMR? Un tumor dMMR es un tumor con una vía de reparación de errores de emparejamientos defectuosa. Se trata de un tumor que acumula algún sentido de mutación, sobre todo agrupada en microsatélites y consistente en la alteración de la longitud de las repeticiones que da lugar a la MSI.

En conclusión, la MSI es un marcador de dMMR. Por lo tanto, la presencia de MSI representa una evidencia fenotípica de que el ancho de banda de la reparación de errores de emparejamiento no está funcionando normalmente. Espero que sea lo suficientemente claro; si no, puedo repetirlo de otra manera.

Dr. Coleman:

Oh, por Dios, eso fue tan maravilloso. Creo que estuvo tan, tan bien hecho. Felicidades por una explicación tan clara.

Creo que es importante revisar ese tema porque lo que le voy a pedir a la **Dra. Campos** es que nos diga cómo encontramos a estos pacientes o a estos tumores que tienen este nicho. Entonces queremos saber ¿cómo evaluamos la inestabilidad de microsatélites alta,

o MSI-H, y la reparación de errores de emparejamiento, o dMMR, en el cáncer de endometrio?

Dra. Campos:

Es una pregunta muy importante, y hay múltiples maneras de hacer la prueba, pero la mayoría de las instituciones harán la prueba de inmunohistoquímica (IHC) utilizando un panel de colorantes para las proteínas DNR, MMR. Van a observar MLH1, van a observar MSH2, MSH6 y PMS2. Entonces la mayoría de las instituciones hacen la prueba de IHC. También se puede buscar la inestabilidad de los microsatélites mediante la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y, por supuesto, se puede realizar la secuencia de próxima generación. Pero la mayoría de los patólogos preferirán el IHC. Hay una gran concordancia entre IHC y el testeo PCR.

Dr. Coleman:

Gracias, Dra. Campos. Ya saben, como vemos que es muy importante comprender estos y vamos a entrar en eso, en la evidencia emergente de cómo tomar ventaja de esta anomalía en estos tumores cuando los encontramos, tenemos esta oportunidad de empezar a poner esto en nuestro algoritmo normal para la forma en que evaluamos endometrioide, en particular el cáncer endometrioide endometrial para que ahora podamos definir un nuevo algoritmo que se aprovechará de eso para el tratamiento. Así que esto será, creo, un aspecto realmente importante, una base para hablar de hacia dónde va el tratamiento del cáncer de endometrio en el futuro.

Gracias a ambas. En el capítulo 3, discutiremos cómo aplicar la evidencia actual y emergente a la selección del tratamiento para el cáncer de endometrio. Así que sigan atentos.

Dr. Coleman:

Para aquellos que recién se unen, están escuchando CME en ReachMD. Soy el Dr. Rob Coleman, y hoy me acompañan las doctoras Campos y Oaknin. Estamos discutiendo el papel de la inmunoterapia en el cáncer de endometrio con alta inestabilidad de microsatélites o deficiente en la reparación de emparejamientos.

Bienvenidos nuevamente. Hemos hablado del cáncer de endometrio MSI-alto y dMMR, y ahora cambiamos de marcha para centrarnos en las directrices y los tratamientos emergentes.

Así que, en primer lugar, Dra. Campos, ¿puede desglosar cuáles son las directrices actuales de la NCCN para aconsejar el tratamiento del cáncer de endometrio?

Dra. Campos:

Entonces, las directrices actuales para el tratamiento del cáncer de endometrio se dividen en terapias sistémicas o quimioterapias sistémicas basadas en biomarcadores.

Y en esta sección concreta de las directrices de la NCCN, enfermedad recurrente o metastásica, se enumeran las quimioterapias que son adecuadas, como el carboplatino y el paclitaxel. Pero en esa cohorte en particular, también hablamos de las terapias impulsadas por biomarcadores, y eso incluye el pembrolizumab basado en el estudio KEYNOTE-158, el pembrolizumab y el lenvatinib basados en el estudio KEYNOTE-146 y el estudio KEYNOTE-775. Incluimos el dostarlimab basándonos en los datos de GARNET para la deficiencia en el MMR, y hay algunas opciones adicionales allí, como el nivolumab y el avelumab, que eran estudios más pequeños que analizaban ambos compuestos de forma independiente en el cáncer de útero, y mostraron una actividad modesta. Así que las directrices están realmente formuladas para las terapias sistémicas y también para las terapias sistémicas basadas en biomarcadores, si son apropiadas.

Dr. Coleman:

Gracias. Dra. Oaknin, ¿qué nos dicen los datos recientes sobre el tratamiento de inmunoterapia para el cáncer de endometrio?

Dra. Oaknin:

Gracias, Rob. Porque, ya sabes, los datos que tenemos con la IO (inmunoterapia) en el cáncer de endometrio son muy, muy emocionantes. Este año, en ESMO y ASCO, hemos presentado los últimos datos con IO en cáncer de endometrio, ya sea como monoterapia, concretamente pembrolizumab de KEYNOTE-158 y dostarlimab del ensayo GARNET, y la combinación de pembrolizumab más lenvatinib del ensayo MK-775 (KEYNOTE-775).

Empezaré de forma muy breve a resumir los últimos datos del KEYNOTE-158. Como saben, en la ESMO de este año, el Dr. O'Malley había presentado los datos con una mediana de seguimiento de unos 54 meses. Y con 94 pacientes tratadas, todas ellas eran pacientes con cáncer de endometrio dMMR que habían progresado al menos después de una línea de terapia previa. Y lo que hemos aprendido es que el pembrolizumab como monoterapia proporciona una tasa de respuesta global del 50 % (cinco cero) con 15 respuestas completas y 32 respuestas parciales. Y curiosamente, la duración de la respuesta es bastante larga. Cuando observamos el porcentaje de pacientes que seguían respondiendo a los 3 y 4 años, era del 66 %. Y además, cuando observamos la supervivencia

global de 3 o 4 años, era del 59 %. Esto implica resultados sorprendentes para nuestras pacientes con cáncer de endometrio.

Mirando el ensayo GARNET que, como saben, es una fase 1B/2 con diferentes cohortes, y me centraré en la cohorte A1, es decir aquellas pacientes con tumor dMMR. Este año en ASCO, presentamos los datos de 143 pacientes tratadas con dostarlimab, y con una mediana de seguimiento de 26,6 meses. ¿Qué hemos aprendido? Hemos sabido que dostarlimab produjo una tasa de respuesta global del 45,5 %. Quiero decir, 23 respuestas completas y 42 respuestas parciales es muy, muy sorprendente, la duración de la respuesta. Podemos decir que aún no se ha alcanzado la duración media de la respuesta. Y además, leyéndolo de otra manera, el 83 % de las pacientes que tuvieron respuesta seguían respondiendo después de una mediana de seguimiento de 24 meses. Implica una tasa de respuesta variable y respuestas duraderas que proporcionan un gran beneficio para nuestras pacientes.

Sin embargo, estos dos ensayos se centran principalmente en las pacientes con dMMR. ¿Qué pasa con los pMMR y el resto? Quiero decir que esta población ha sido muy bien abordada por el MK-775 (KEYNOTE-775), como bien sabe, publicado este año por el Dr. Makker et al. en The New England Journal of Medicine, y proporciona un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión (progression-free survival, PFS) y supervivencia global a favor del pembrolizumab/lenvatinib para aquellos pacientes que eran pMMR y el resto. Aunque en EE. UU., la combinación sólo está aprobada para aquellas pacientes en los que el tumor era pMMR. Este año en la ESMO, el Dr. Makker presentó la supervivencia global final con un seguimiento más largo de 60 meses. En esta supervivencia global final, los datos se confirmaron. La combinación de pembrolizumab/lenvatinib fue superior en términos de supervivencia global que la quimioterapia estándar, es decir, doxorubicina o paclitaxel semanal, en la población pMMR y en el resto. Y además, vimos este beneficio en la supervivencia global a pesar de que algunos pacientes estaban cerrados a pembrolizumab/lenvatinib en el brazo de quimioterapia. Curiosamente, me refiero a una especie de resumen, la mediana de supervivencia global fue de 12 meses en la población tratada con quimioterapia, en comparación con casi 19 meses en aquellos pacientes tratados con pembrolizumab y lenvatinib.

Dr. Coleman:

Si, muchas gracias. Se están haciendo increíbles progresos con este tipo de terapia. Como ha mencionado, tenemos estos dos inhibidores de puntos de control inmunitarios que han demostrado su actividad como agente único en pacientes que están anotados por este estado deficiente de MMR o el estado de MSI-alto. Y eso ha sido muy emocionante para nosotros porque nos ha permitido continuar con el desarrollo de los inhibidores de puntos de control inmunitarios en esta enfermedad. Y usted compartió con nosotros algunos datos muy importantes con respecto a KEYNOTE-775, que está trayendo la combinación de lenvatinib y pembrolizumab en pacientes en una población de intención de tratamiento, y demuestra esta actividad incluso en pacientes que tienen un estado de MMR competente o un estado no MSI-alto.

Esto ha sido increíblemente importante porque esta terapia ha demostrado su eficacia y nos ha permitido incluso desafiar algunos de nuestros estándares de atención más actuales, como la quimioterapia. Y como saben, en LEAP-001, estamos estudiando esta combinación de lenvatinib/pembrolizumab contra la quimioterapia combinada. Así que esperamos que acabe sustituyendo a la quimioterapia en esta cohorte potencial de pacientes. Pero lo que es aún más emocionante es que hemos tenido la oportunidad de trasladar este tipo de terapia a poblaciones anotadas en combinación con quimioterapia como combinación con mantenimiento y, también, para abordar una población de pacientes que se considera de alto riesgo intermedio. Así pues, nuestra esperanza es que este tipo de terapia provoque cambios duraderos en el microambiente del tumor, de modo que los pacientes puedan curarse en una proporción mayor que la que hemos visto en nuestras terapias tradicionales en el pasado. Así que estamos muy, muy entusiasmados con eso.

Y creo que, al ver lo que hemos aprendido hoy en esta sesión, tenemos algunas terapias muy activas que parecen estar alineadas con un biomarcador predictivo. Y esto, creo, será muy importante mientras continuamos el desarrollo clínico de estos agentes en esta enfermedad.

Muchas gracias. En el capítulo 4, hablaremos de los retos regionales basados en las pruebas. Sigán atentos.

Dr. Coleman:

Bienvenidos nuevamente. Ahora que hemos hablado de las directrices y de los nuevos tratamientos para el cáncer de endometrio, pasemos a hablar de algunos retos regionales.

Dra. Oaknin, ¿cuáles son algunos de los retos regionales que ve en el acceso a las pruebas y al tratamiento?

Dra. Oaknin:

Gracias, Rob. Me gustaría decir que, ya saben, no tenemos ningún problema con respecto a las pruebas porque, quiero decir, ya saben, en nuestra región y en nuestro país, quiero decir en España, utilizamos la inmunohistoquímica como un sustituto de TCGA para identificar aquellos pacientes que son dMMR, pMMR, p53 anormal. No creo que las pruebas sean un obstáculo. Sin embargo, el acceso a la inmunoterapia sigue siendo una barrera. Porque aunque la EMA ya ha aprobado la combinación de pembrolizumab/lenvatinib para nuestras

pacientes con cáncer de endometrio que habían progresado después de la terapia con platino, esta terapia aún no está disponible en nuestro centro. Sólo podemos acceder a estos medicamentos a través del uso compasivo. Y, ya sabes, todo este papeleo a veces impide a los médicos tratar a los pacientes con un régimen muy eficaz. Sin embargo, para aquellos pacientes con dMMR, tenemos acceso a pembrolizumab y dostarlimab.

Pero déjenme decirles algo. Para mí, una de las principales barreras son algunos oncólogos médicos o ginecólogos/oncólogos que sólo tratan a los pacientes con ginecología, no están acostumbrados a trabajar con inmunoterapia. Están un poco preocupados por los efectos secundarios de esta terapia. Y esto es un claro obstáculo. Así que creo que deberíamos aumentar los conocimientos sobre cómo gestionar estos efectos secundarios para que los médicos se sientan más cómodos con esta terapia, porque no creo que debamos dejar pasar a ningún paciente que pueda beneficiarse de la IO sólo porque los médicos no están acostumbrados a trabajar con este tipo de fármacos.

Así que las pruebas no son un obstáculo. La cuestión reglamentaria es una barrera transitoria, porque espero que a finales de año, con suerte a principios del próximo, tengamos los medicamentos en nuestra farmacia. Pero claro, el conocimiento de la gestión de los efectos secundarios sigue siendo una barrera.

Dr. Coleman:

Sí, estoy completamente de acuerdo. Y creo que lo que hemos tratado de hacer en muchos lugares con la disponibilidad de estos agentes es tener una discusión con el patólogo para que estos, una serie de biomarcadores pueden realmente ser abordados en el diagnóstico inicial, para que usted obtenga una visión más completa de lo que está pasando en el tumor, y en particular con las pruebas MSI. Obviamente, esto tiene un impacto, también, para aquellos pacientes relativamente raros que realmente tienen el síndrome de Lynch, por lo que llevan una mutación de la línea germinal en uno de los genes de reparación de errores de emparejamiento. Y esos pacientes requerirían un asesoramiento adicional.

Así que ahora hemos incorporado esto a nuestro tipo de pruebas reflejas de rutina para el adenocarcinoma endometriode. Pero creo que a medida que el espacio se desarrolle, ya saben, obtendremos información adicional como HER2, ya sabes, los propios marcadores endocrinos AR completos. Así que hay una verdadera oportunidad de seguir ampliando la información que podemos obtener desde el principio.

Bien, esta conversación ha sido fascinante. Me emociona mucho tener a estas dos expertas para unirse a mí y a nosotros hoy. Creo que la conclusión que podemos sacar de lo que hemos escuchado hoy es que el cáncer de endometrio se está convirtiendo en algo mucho más complicado que la categoría de tipo 1 y tipo 2 que solíamos utilizar en el pasado. Ahora hemos podido separar esto en diferentes subcategorías moleculares. Y aunque estos tienen cierta importancia biológica y potencialmente cierta importancia pronóstica, lo importante es que algunos de ellos también tienen importancia predictiva, porque ahora tenemos agentes que podemos alinear con eso. Y hemos visto a través de esta discusión de la eficacia que estos inhibidores del punto de control inmunológico han cambiado realmente el panorama de esta enfermedad. Y estamos muy ilusionados con el futuro, porque esperamos que esta migración de la terapia continúe hacia líneas terapéuticas cada vez más tempranas, con la esperanza de proporcionar aún más beneficios a nuestros pacientes en el futuro.

Lamentablemente, no tenemos más tiempo por hoy. Así que quiero dar las gracias a nuestra audiencia por escuchar y tanto a la Dra. Campos como a Oaknin por acompañarme y compartir todas sus valiosas ideas. Un placer hablar hoy con ustedes.

Presentador:

Esto fue CME en ReachMD. Esta actividad es proporcionada por Prova Education.

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