

WWW.CONGRESOSEOM.ORG

#SEOM23

@_SEOM



Actualización en Cáncer de Ovario: Estándar en 1ª línea

Ma Pilar Barretina Ginesta
Institut Català d'Oncologia
Girona

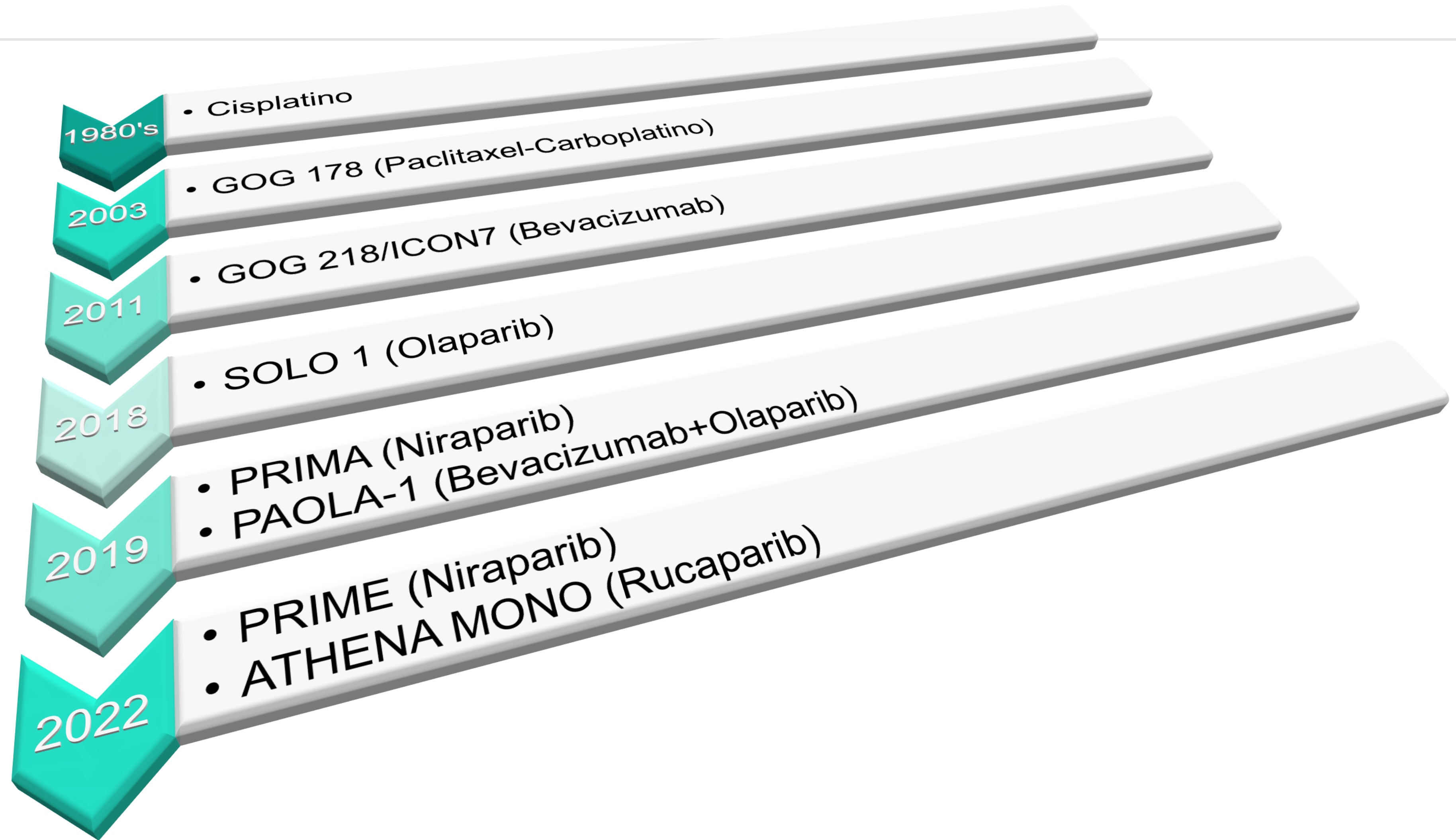
Disclosure Information



Consultant or Advisory Role: Astra Zeneca, Clovis, GSK, Eisai, MSD, Pharmamar, Roche

Speaking: Astra Zeneca, GSK, MSD, Pharmamar, Roche

Other: Travel expenses and accomodation, Astra Zeneca, GSK, MSD, Roche.



Epidemiología:

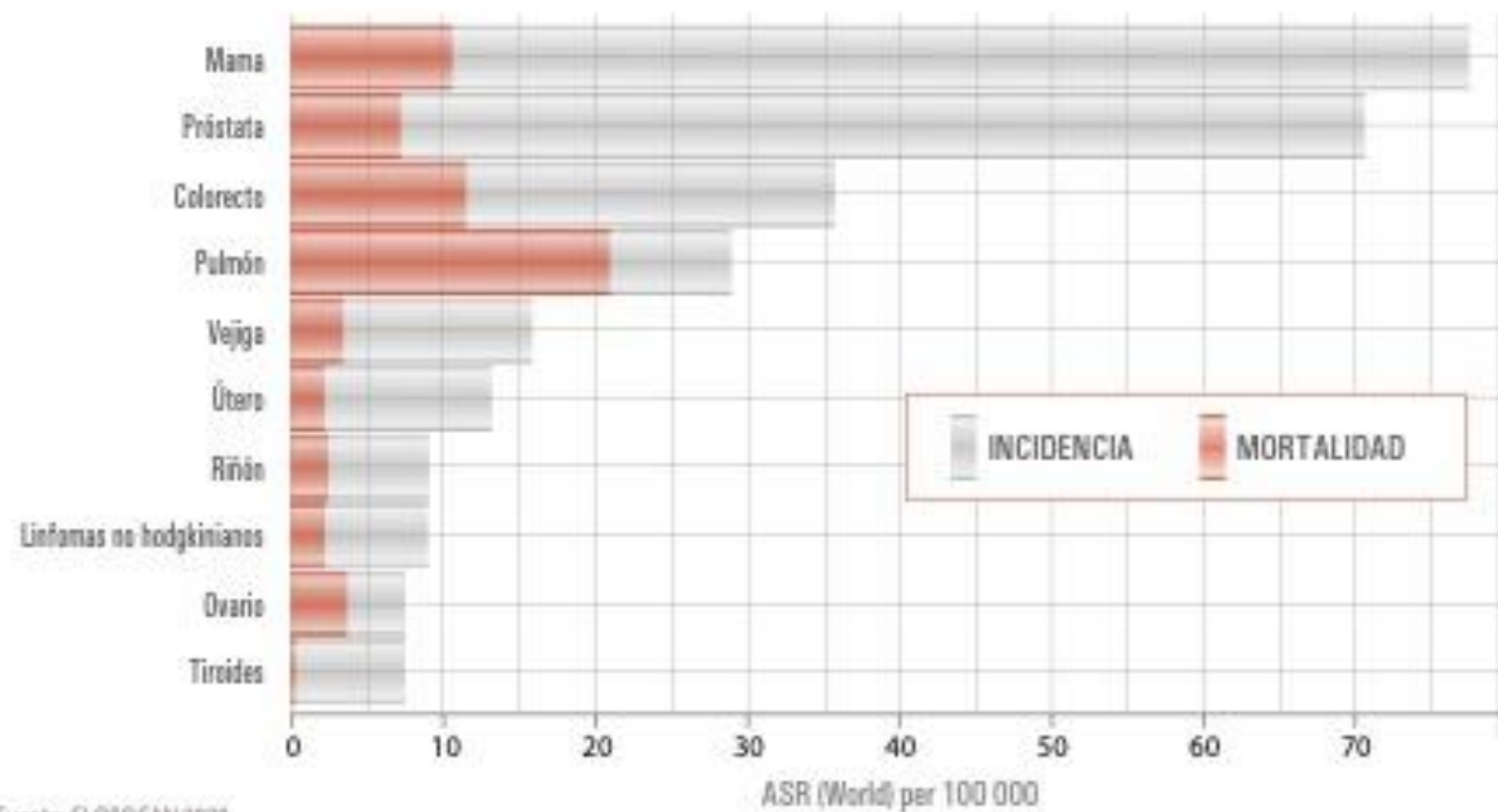
Estimación de nuevos casos por año en España:
 3584

Supervivencia 5a ≈ 40%
 (REDCAN)

Síntomas inespecíficos
 Diagnóstico en estadios avanzados

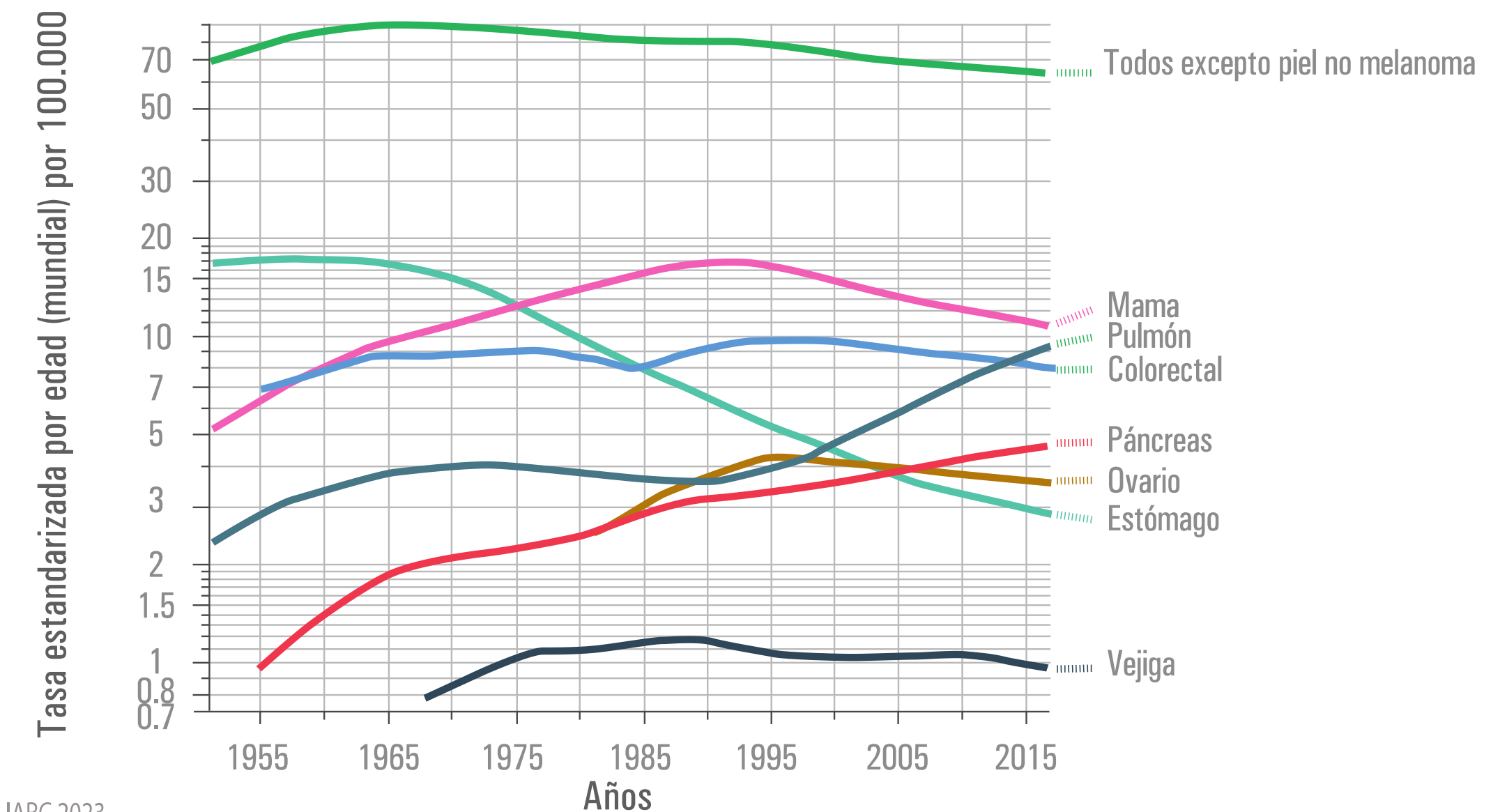


Figura 15. Tasas de incidencia y mortalidad estimadas por cáncer en España para ambos sexos (excluidos los tumores cutáneos no-melanoma).



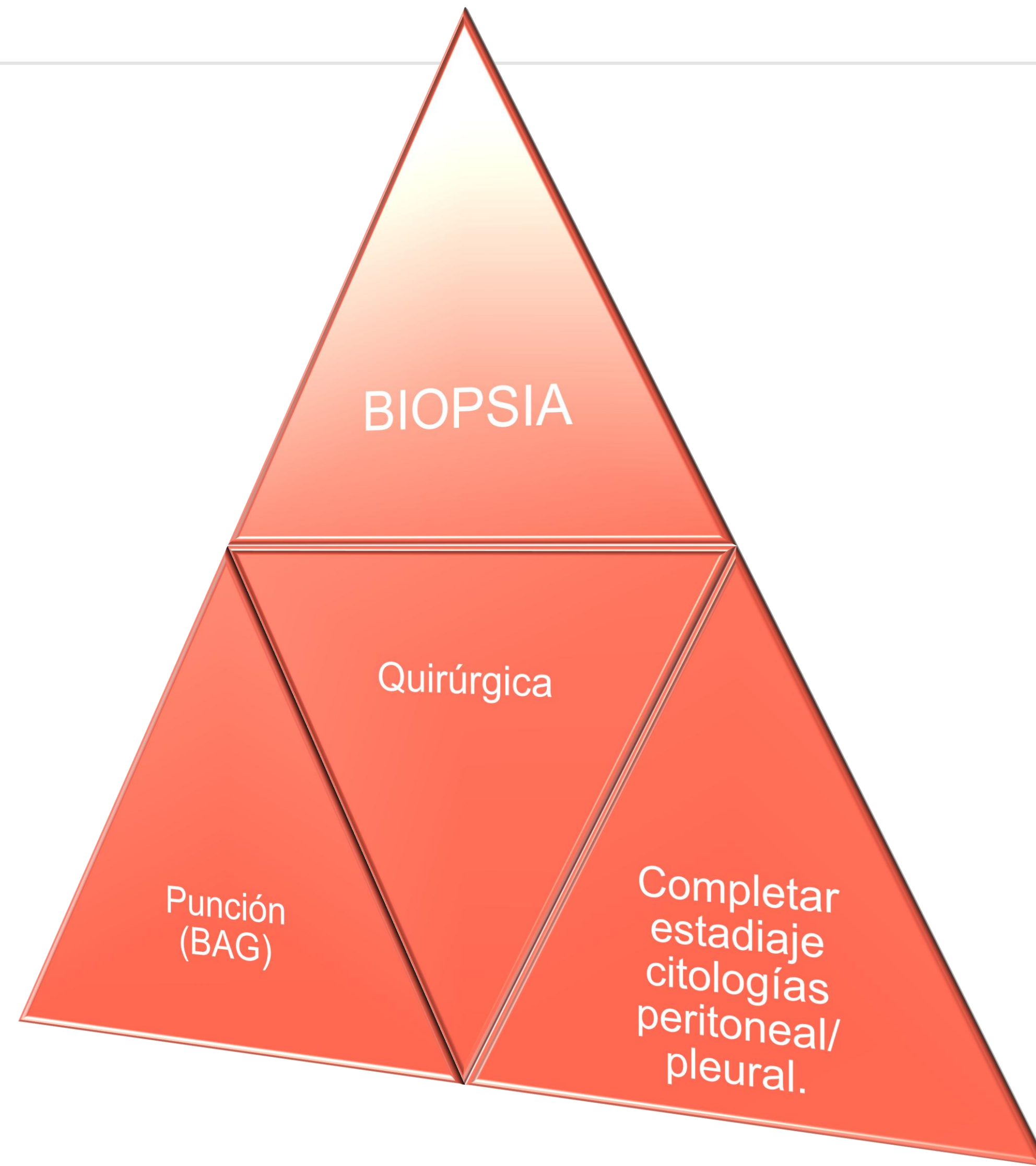
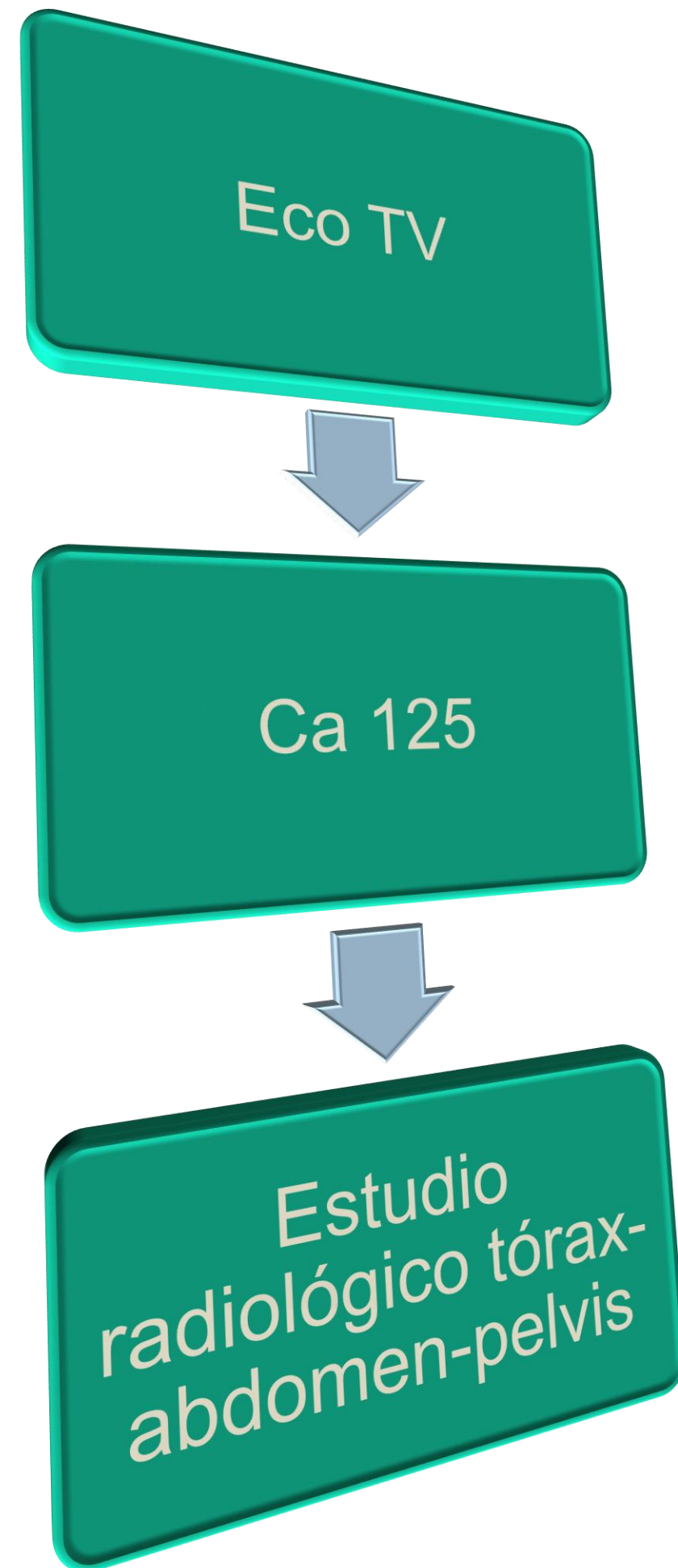
Fuente: GLOBOCAN 2020
 Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2023

Mujeres

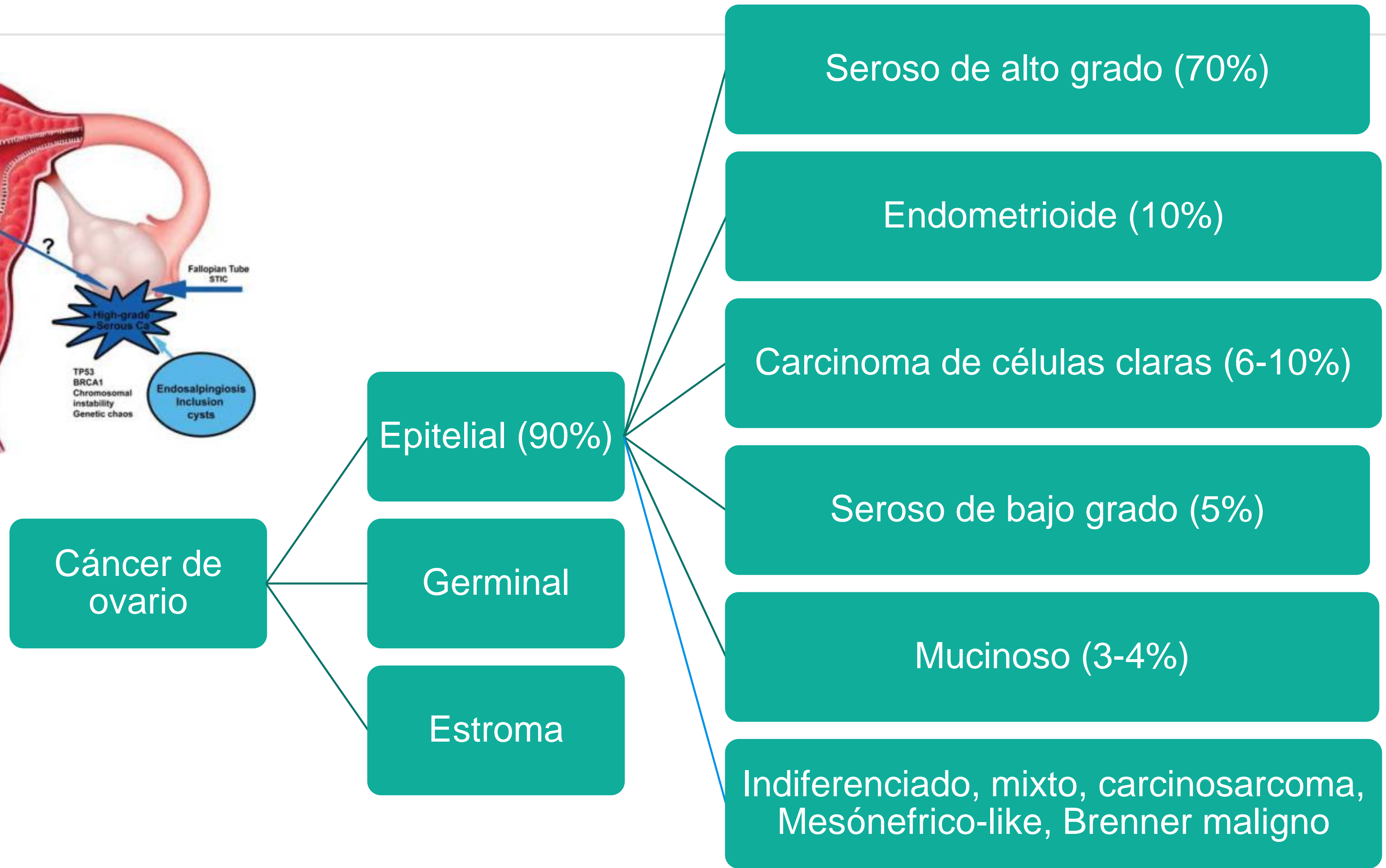
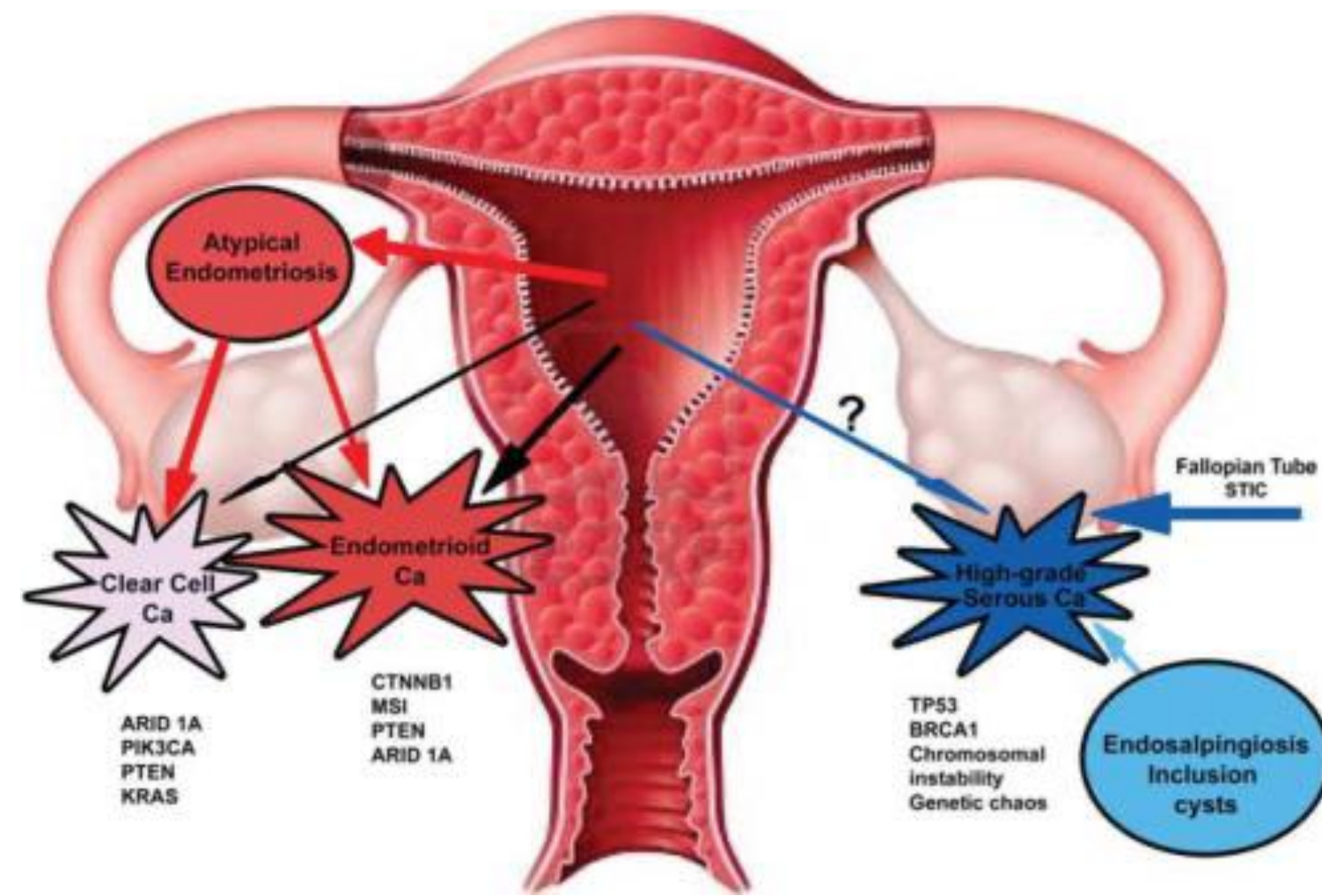


Fuente: IARC 2023

Diagnóstico:



Histología:



Caracterización molecular:

Gene Alterations	Low-Grade Serous Cancer	Ovarian Clear Cell Carcinoma	Endometrioid	Mucinous
	Mutations			
<i>BRAF</i>	33% ^a ; 38% ^b ; 16% ^c	0% ^e ; 1% ^f	24% ^a	0% ^k ; 23% ^l ; 5% ^m ;
<i>KRAS</i>	19% ^b ; 35% ^a ; 21% ^c	<1% ^a ; 7% ^f	<1% ^a	50% ^k ; 68% ⁿ ; 65% ^m
<i>PIK3CA</i>	11% ^b	25% ^e ; 33% ^f	12% ^e	14% ^m
<i>PTEN</i>	20% ^d	0% ^e ; 5% ^f	14% ^j ; 31% ^e	3% ^m
<i>ARID1A</i>	–	46% ^g ; 57% ^h	30% ^g	9% ^l
<i>CTNNB1</i>	–	0% ^e ; 3% ^f	23% ^e ; 24% ^j	5% ^m
<i>CDKN2A</i>	–	–	–	19% ^m
<i>TP53</i>	–	–	–	57% ^m ; 52% ^l
	Copy number alterations			
<i>ERBB2</i> (HER2; gain)	–	14% ⁱ	–	12% ^m ; 19% ^o

Distintas lesiones precursoras
Distintas alteraciones moleculares

Carcinoma seroso de alto grado:
caracterizado por TP53, BRCA y
inestabilidad genómica.

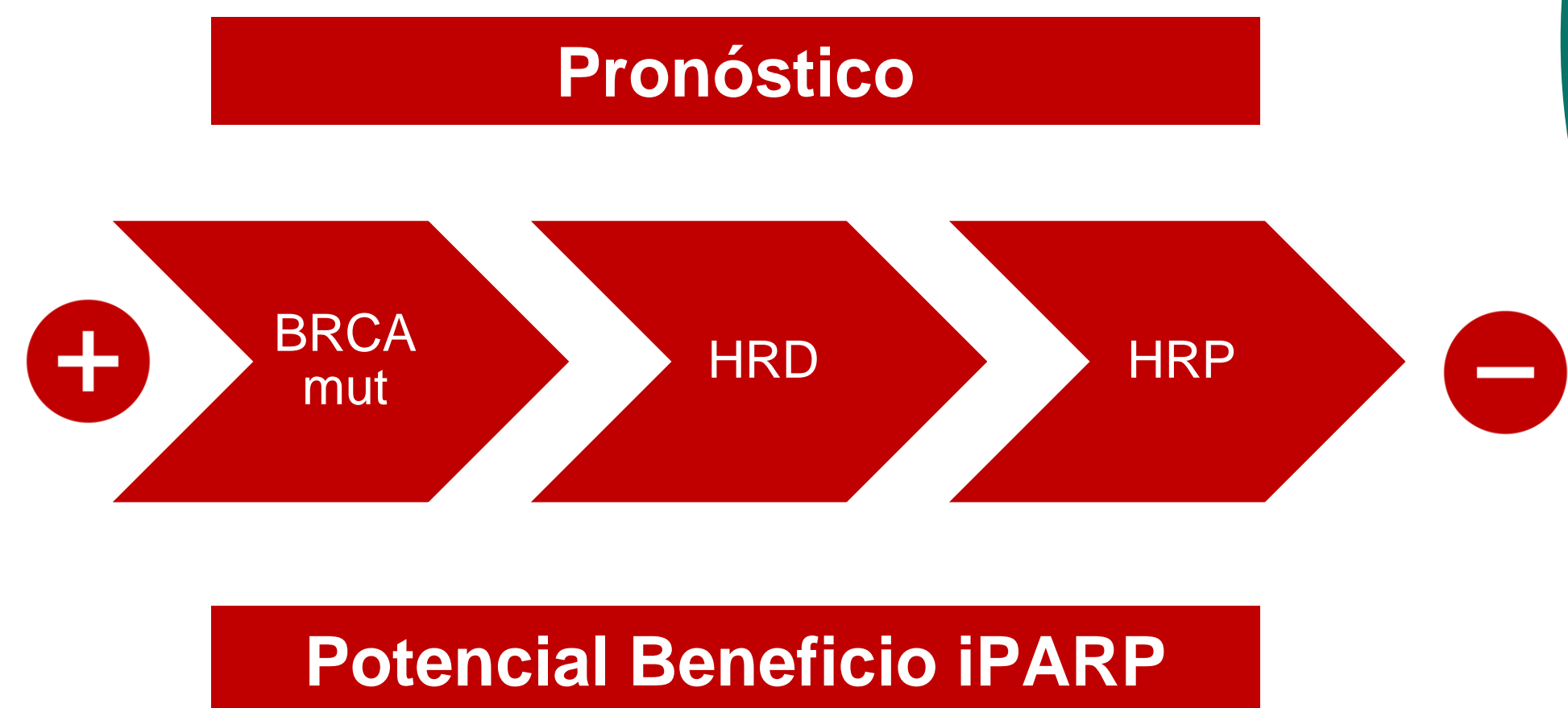
Table 2. Selected genomic alterations and their frequencies in high-grade serous ovarian carcinoma from the TCGA^a.

Gene	Frequency of Mutations	Frequency of Copy Number Alterations ^b
<i>TP53</i>	96%	0.9%
<i>BRCA1</i> ^c	12%	0.6%
<i>BRCA2</i>	11%	2%
<i>MYC</i>	0%	31%
<i>MECOM</i>	0.6%	22%
<i>CCNE1</i>	0%	20%
<i>PRKCI</i>	0.6%	19%
<i>EIF5A2</i>	0%	18%
<i>PIK3CA</i>	0.6%	17%
<i>NOTCH3</i>	0.9%	11%
<i>KRAS</i>	0.6%	11%
<i>RAB25</i>	0%	7%
<i>AKT2</i>	0%	6%
<i>AURKA</i>	0%	3%
<i>PIK3R1</i>	0.3%	2% ^d
<i>AKT1</i>	0%	3%
<i>ERBB2</i>	0.9%	2%
<i>KIT</i>	2%	1%
<i>FGF1</i>	0%	1%
<i>EGFR</i>	2%	0.4%
<i>BRAF</i>	0.6%	5%
<i>PTEN</i>	0.6%	6% ^d
<i>RB1</i>	2%	7% ^d
<i>NF1</i>	4%	6% ^d
<i>ETV4</i>	0%	0.5%
<i>FOXM1</i>	0%	5%
<i>LSR</i>	0%	8%
<i>CD9</i>	0.3%	6%
<i>RAB11FIP4</i>	0%	3% ^d
<i>FGFRL1</i>	0%	3%

^a The Cancer Genome Atlas Research Network [16]; ^b Other genes with copy number alterations exceeding a frequency of 15% include *NDRG1*, *EPPK1*, *PLEC*, *RECQL4*, *PTK2*, *EXT1*, and *RAD21*; ^c Promoter hypermethylation is also present in 12% of *BRCA1*; and ^d Represented by all or mostly all copy number deletions.

Caracterización Molecular Carcinoma de alto grado:

Aproximadamente el 50% de los carcinomas de alto grado tienen déficit de recombinación homóloga (20% debida a mutación en BRCA 1 o 2).

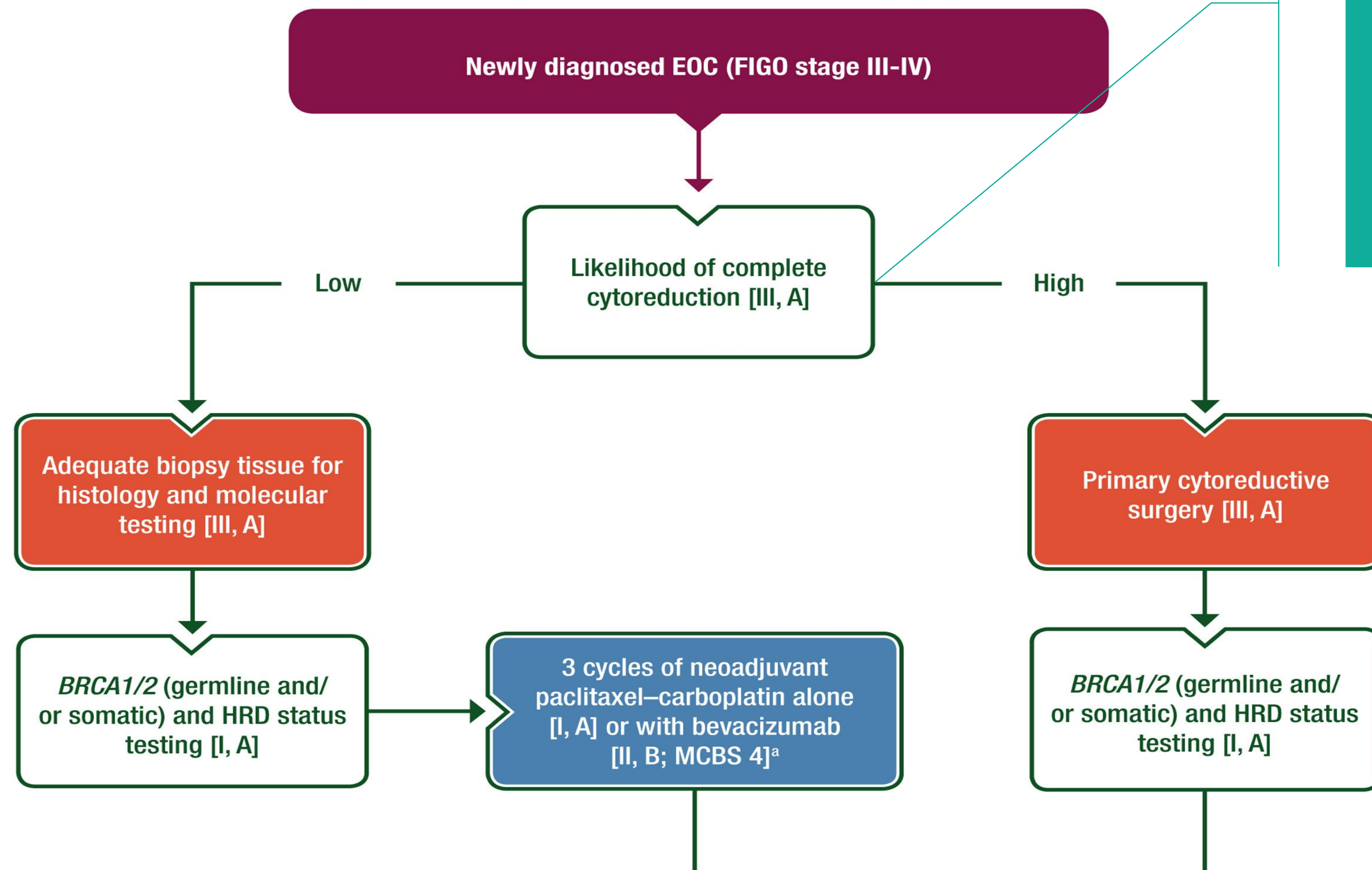


BRCA 1&2	<ul style="list-style-type: none"> • Pronóstico • Predictivo de respuesta • Implicación heredofamiliar si germinal
Test HRD	<ul style="list-style-type: none"> • Pronóstico • Predictivo de respuesta
Otros genes RH	<ul style="list-style-type: none"> • No predictivos de respuesta • Implicación heredofamiliar si germinal

¿Cirugía primaria o Neoadyuvancia?

Estudio radiológico preoperatorio
 +/-
 Laparoscopia

Condiciones generales y comorbilidades de la paciente.



¿Cirugía primaria o Neoadyuvancia?

Estudio	Población	Número de pacientes	Tasa de R=0	SLP	SG
EORTC 55971 (Vergote I, et al. NEJM 2010)	FIGO IIIC-IV	336 vs 333	19 vs 51.2%	12 vs 12m	29 vs 30 m Análisis conjunto ¹ : 27.6 vs 26.9m
CHORUS (Kehoe S, et al. Lancet Oncol 2015)	FIGO III-IV	276 vs 274	17 vs 39%	10 vs 12 m	22 vs 24m
SCORPION (Fagotti A, et al. Int J Gyn Cancer 2020)	FIGO IIIC-IV PI ≥ 8 o ≤ 12 Sin evidencia de retracción del mesenterio.	84 vs 74	47 vs 77%	15 vs 14 m	41 vs 43 m

La neoadyuvancia ha demostrado no inferioridad en estudios con limitaciones importantes.

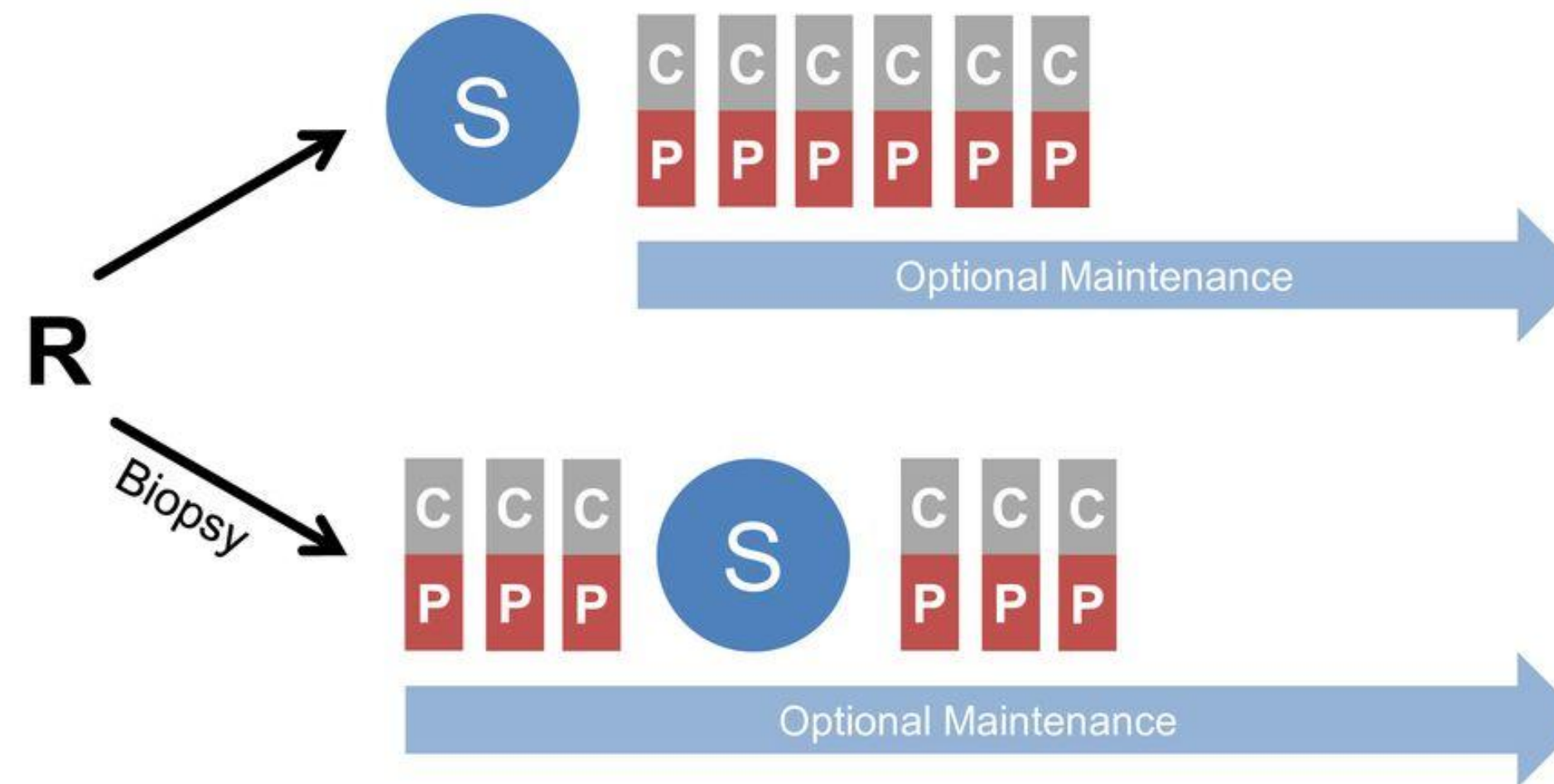
Se recomienda cirugía primaria en las pacientes en que la valoración inicial realizada por un equipo experto considere la citoreducción primaria factible.

Se recomienda reservar la neoadyuvancia para las pacientes en que no se consideren resecables o no sean operables.

Estudio TRUST:

TRUST Trial on Radical Uprfront Surgical Therapy

Patients with ovarian-, fallopian-tube or peritoneal-cancer FIGO stage IIIB, IIIC and resectable stage IV

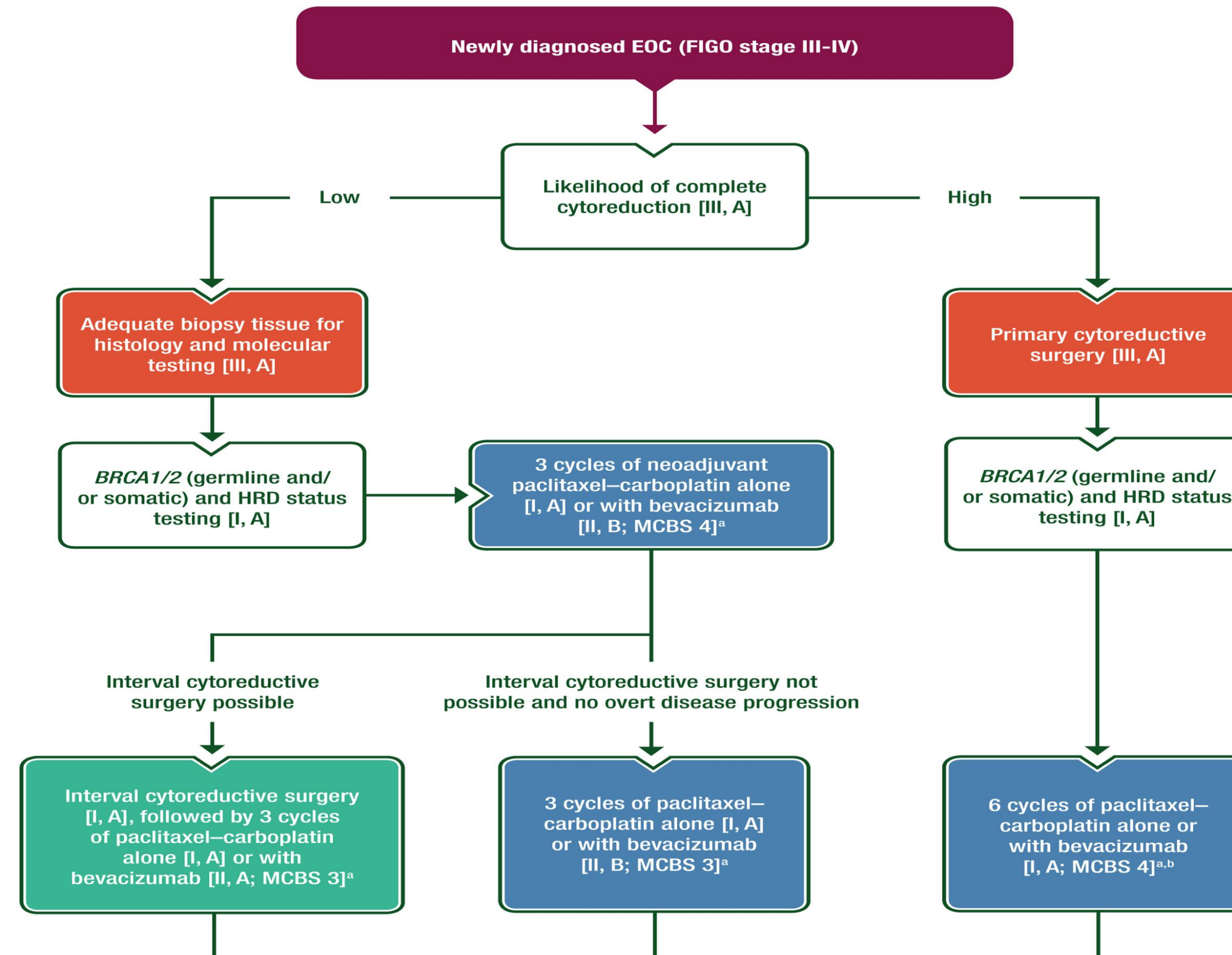


- *Primary Endpoint: Overall Survival*
- *Key Secondary Endpoints: PFS, PFS2, TFST, TSST, QoL measured by EORTC QLQ-C30, OV28, EQ-5D-3L, Safety*
- *Randomization Strata: Center, Age-ECOG combination (≤65yrs and ECOG 0 vs > 65yrs or ECOG >0)*
- **Qualification process for participating centers to ensure high surgical quality**

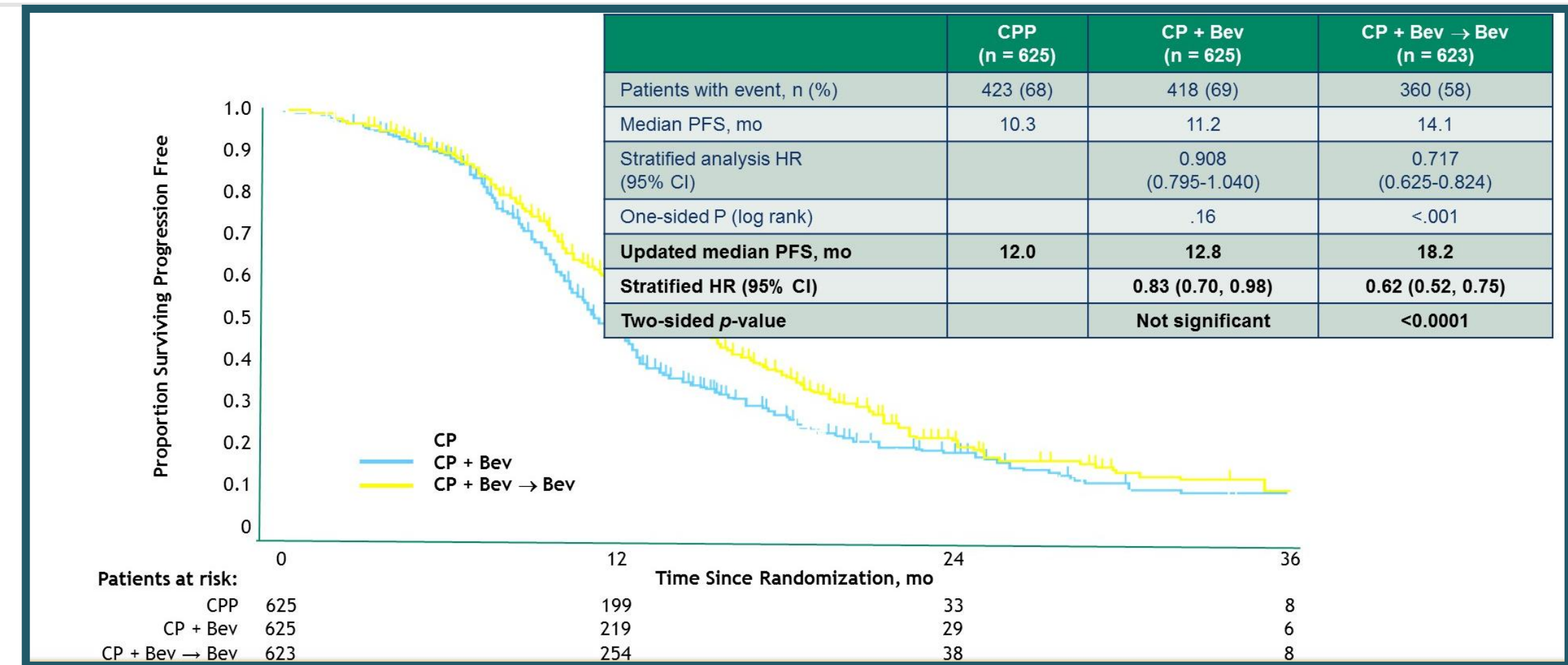
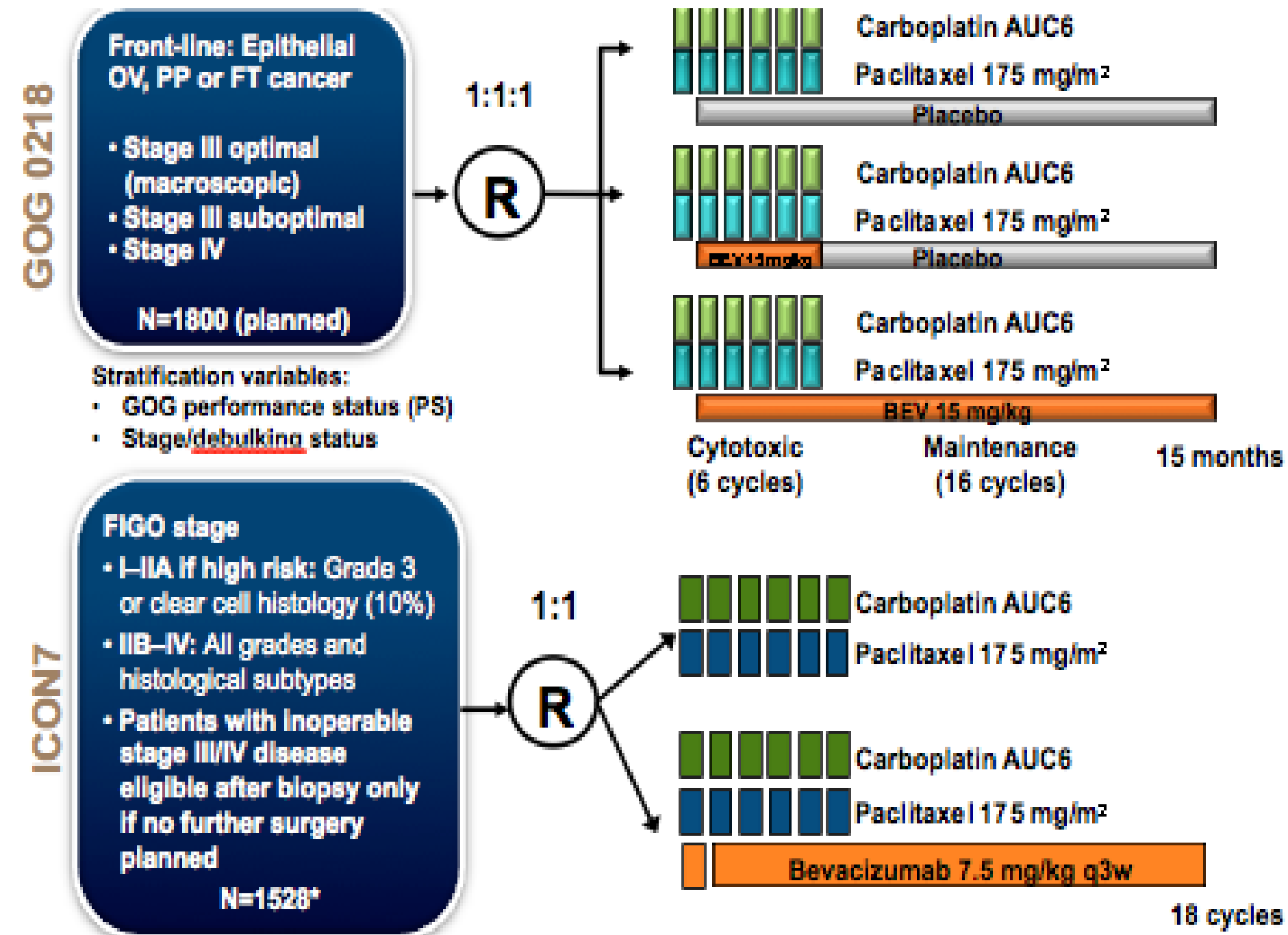


NCT02828618

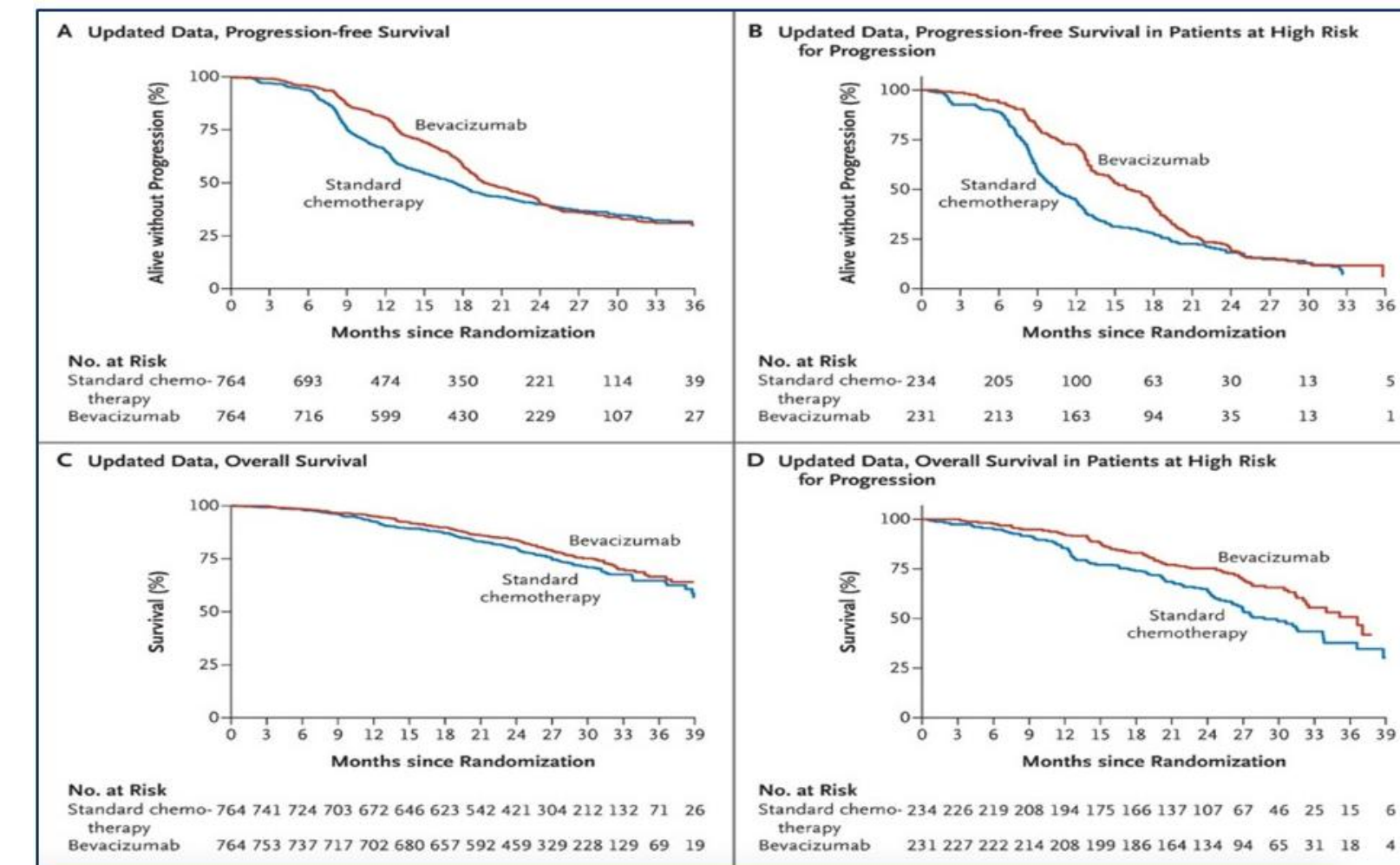
Bevacizumab:



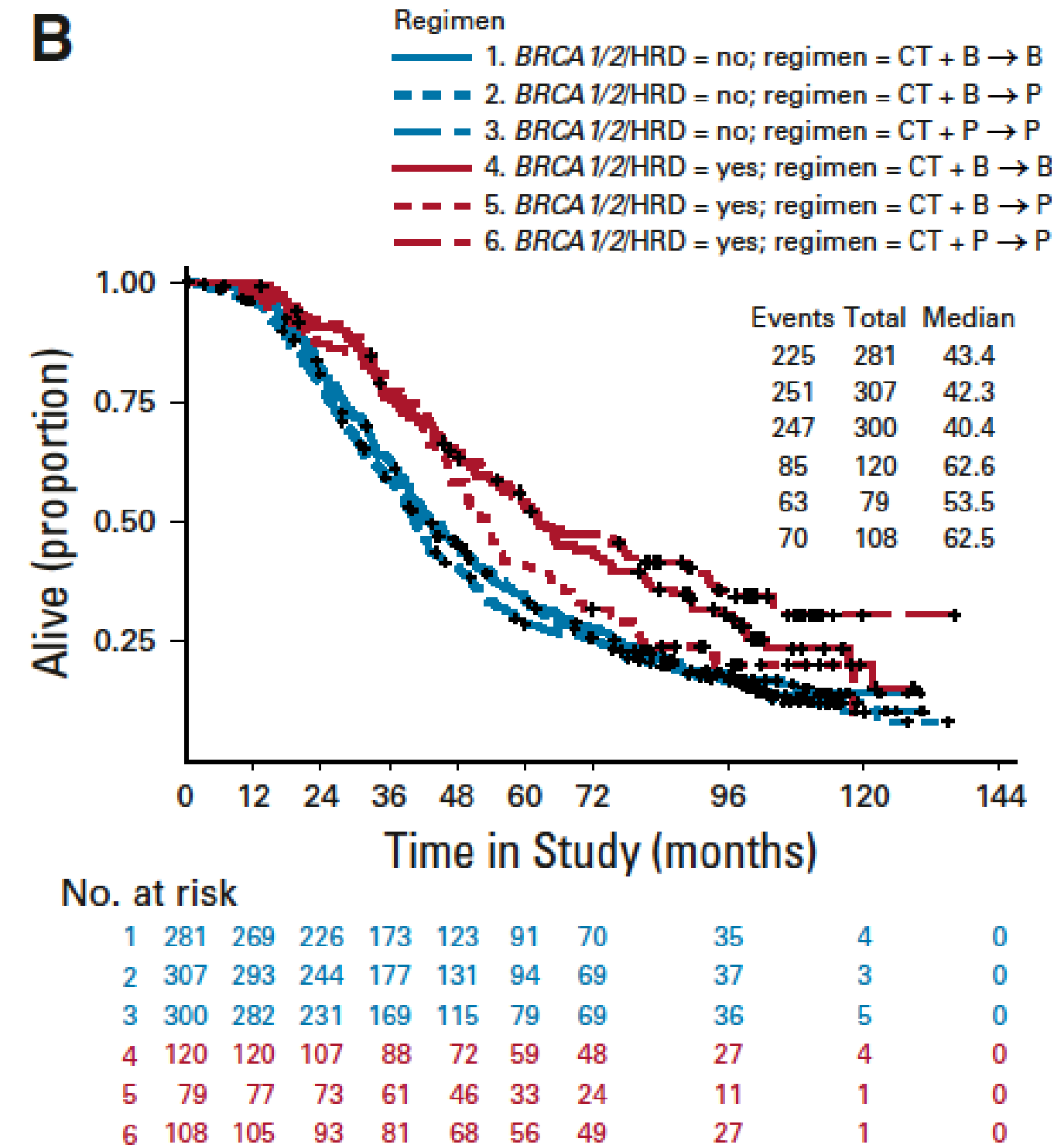
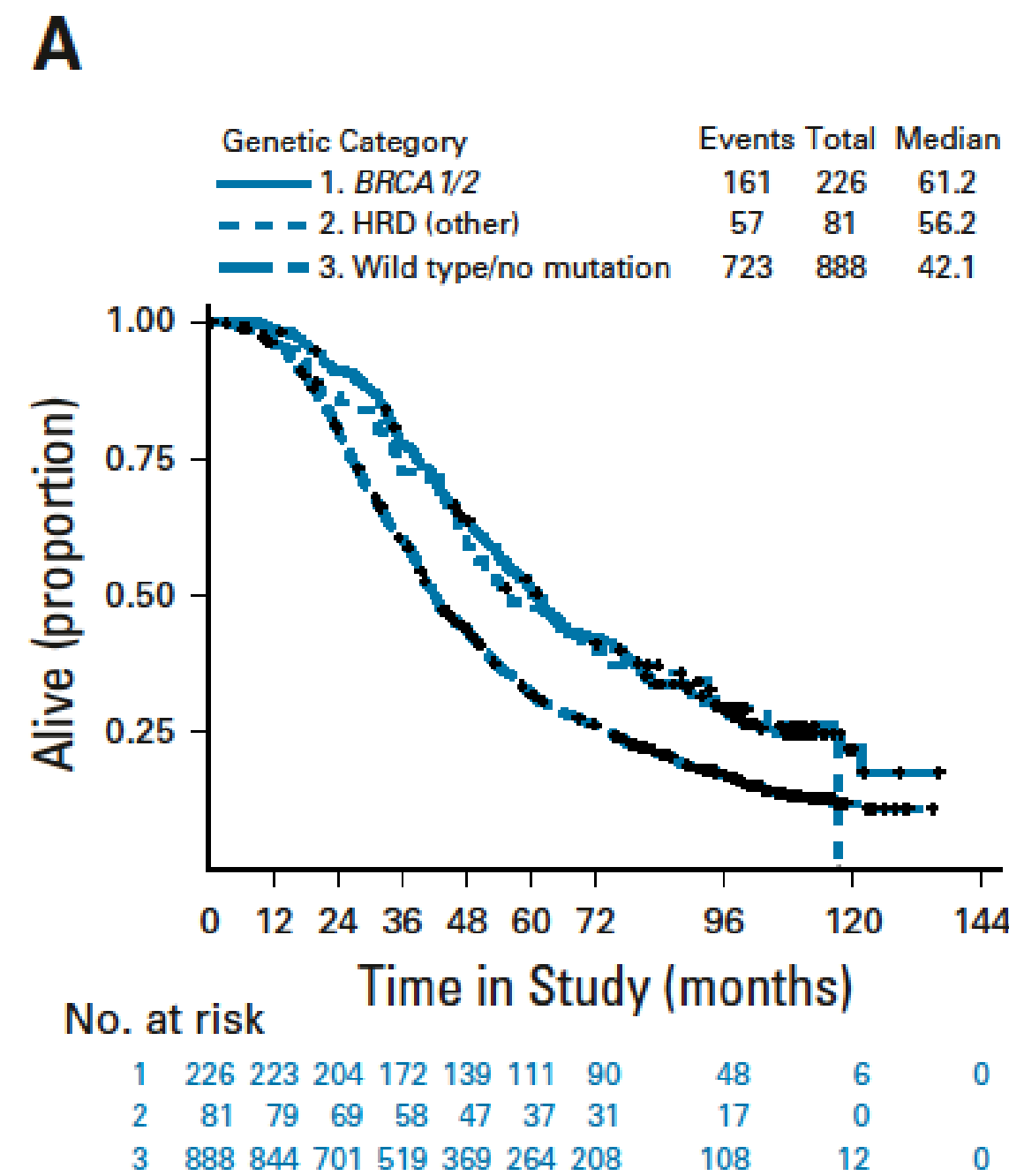
Bevacizumab, resultados antes de la introducción de iPARP:



Aumento de la SLP
Análisis exploratorio/retrospectivo:
GOG 218: aumento SG en FIGO IV
ICON 7: aumento SG en alto riesgo (FIGO IV o FIGO III sin cirugía o cirugía R>0)



Bevacizumab resultados según biomarcador



**Analisis exploratorio:
 GOG 218:
 BRCAmut y HRD
 (mutaciones en genes HRR
 no BRCA)
 - factor pronóstico
 - no factor predictivo de
 beneficio**

	BRCA Mutations		HRR Mutations (non-BRCA 1/2)													
	BRCA1	BRCA2	ATM	ATR	BARD1	BLM	BRIP1	CHEK2	MRE11A	NBN	PALB2	RAD51C	RAD51D	RBBP8	SLX4	XRCC2
Germline	148	78	12	5	3	5	19	2	2	3	6	7	7	8	2	3
Somatic*	17	7	—	3	—	2	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—

Probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años en la era previa a los iPARP

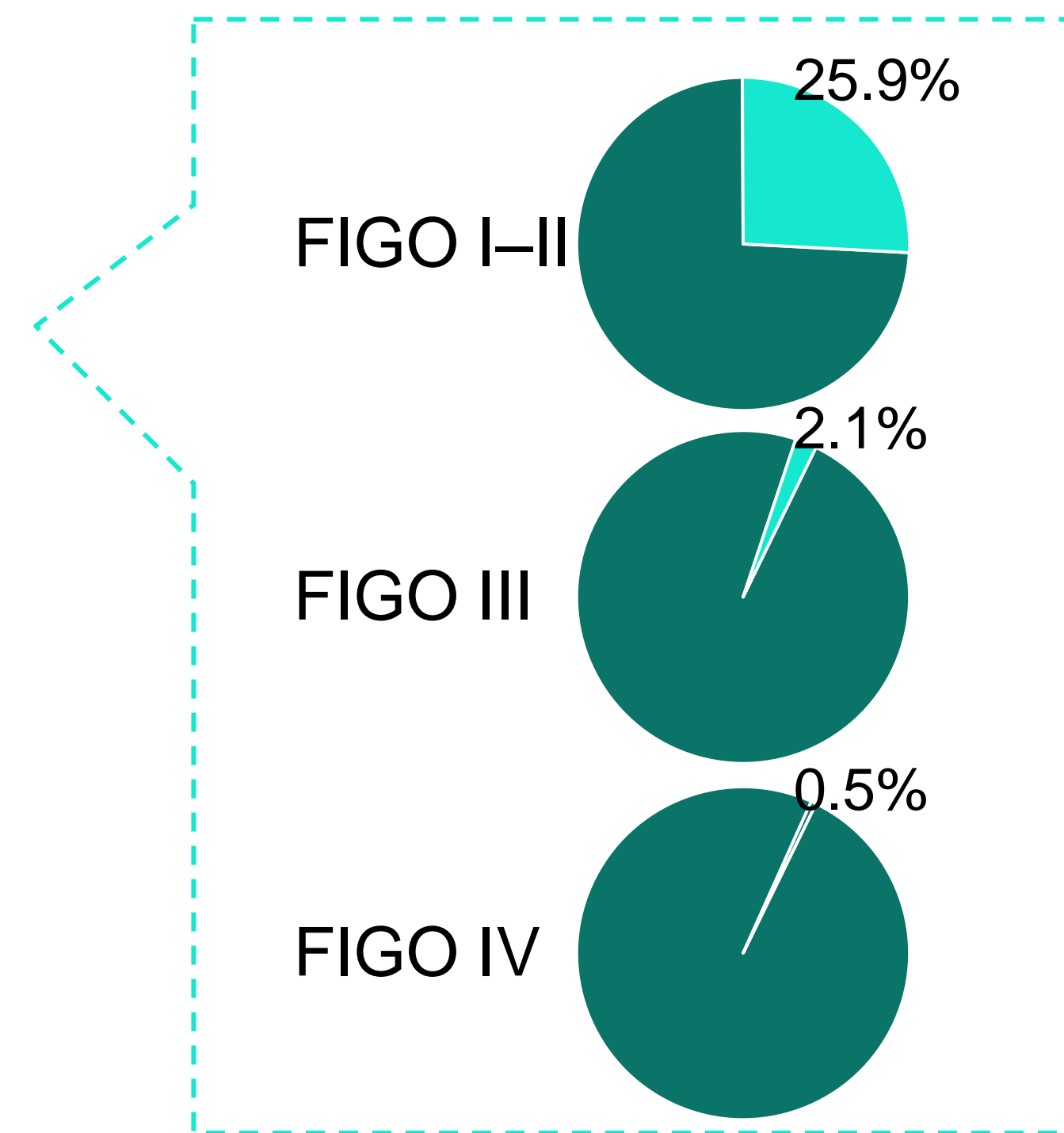
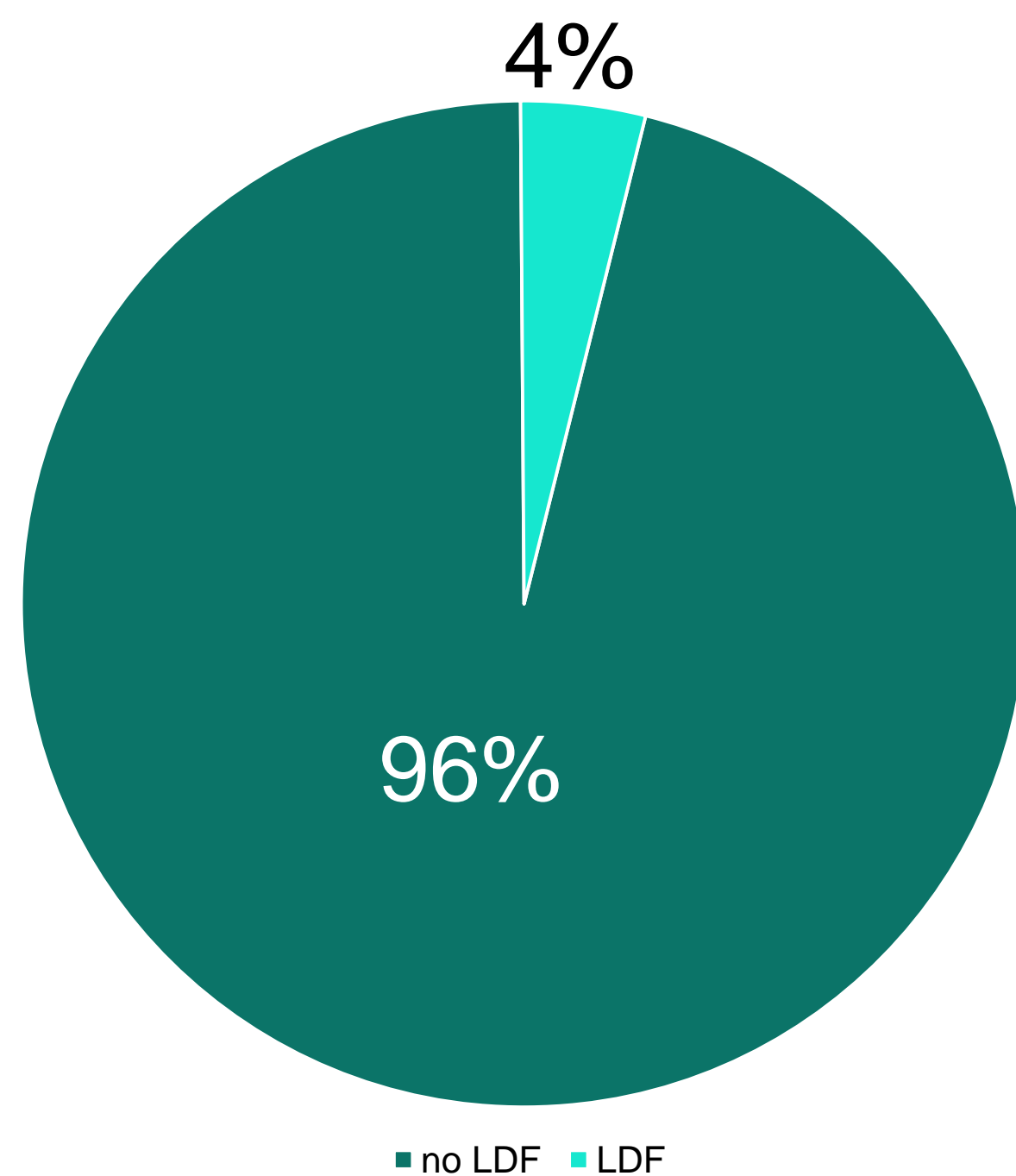
Pacientes que reciben tratamiento adyuvante 3 ensayos (N=2029)

AGO-OVAR 9
 Gemcitabina-paclitaxel-carboplatino vs paclitaxel-carboplatino

AGO-OVAR 7
 Paclitaxel-carboplatino + topotecan vs paclitaxel-carboplatino

ICON-7
 Bevacizumab-paclitaxel-carboplatino vs paclitaxel-carboplatino

Período libre de enfermedad >5a



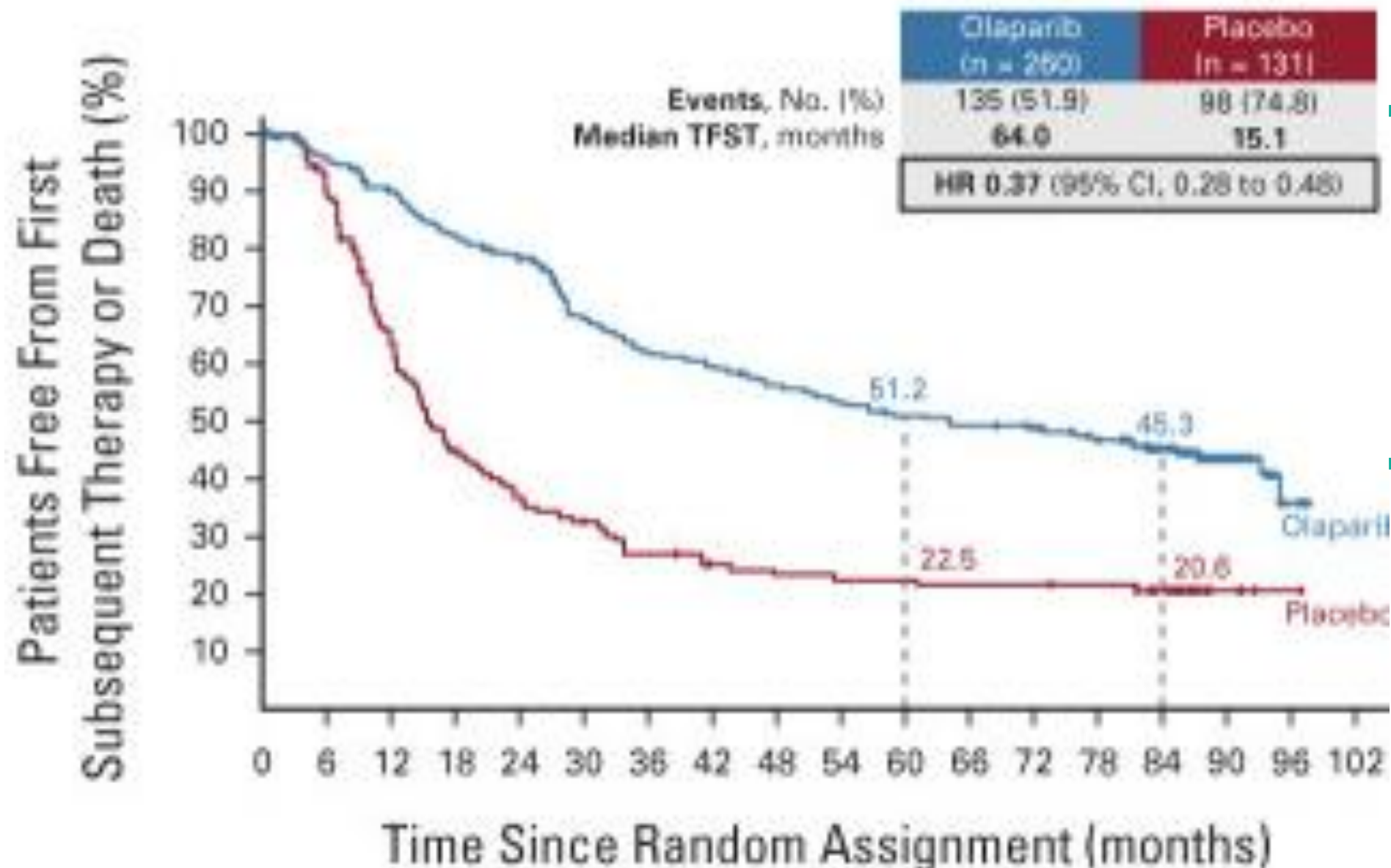
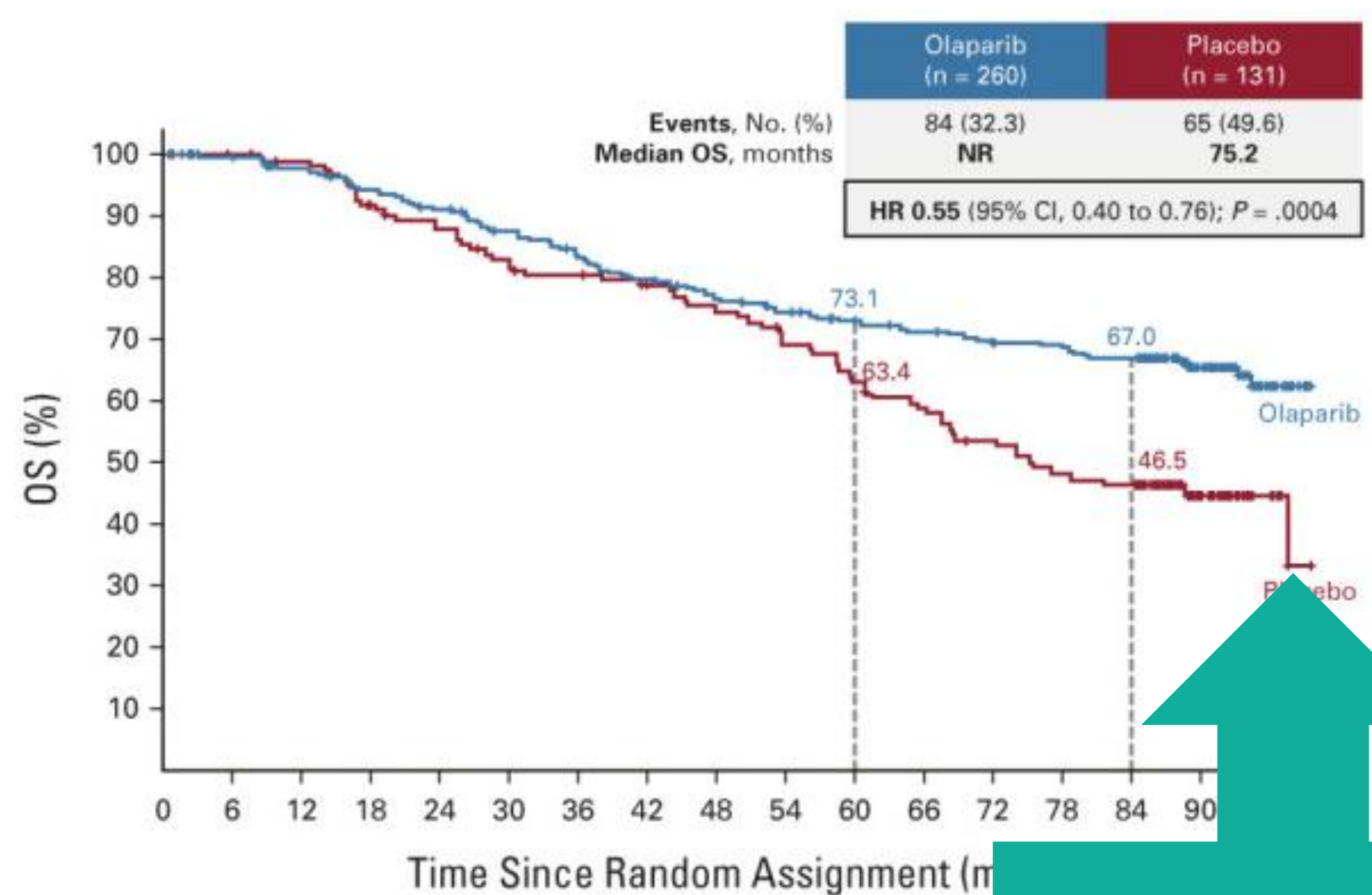
Estudios de mantenimiento con iPARP en primera línea:

ESTUDIO	SOLO 1	PAOLA	PRIMA	PRME	ATHENA MONO
POBLACIÓN	BRCA MUT	TODAS	TODAS	TODAS	TODAS
FÁRMACO VS PLACEBO	OLAPARIB	OLAPARIB TODAS CON BEVACIZUMAB	NIRAPARIB	NIRAPARIB	RUCAPARIB
DURACIÓN	2 AÑOS	2 AÑOS (BEVACIZUMAB 15 MESES)	3 AÑOS	3 AÑOS	2 AÑOS
TEST HRD	NA	myChoice test, Myriad Genetics	myChoice test, Myriad Genetics	BGI Genomics assay	FoundationOne CDx
OBJETIVO PRIMARIO	SLP	SLP en toda la población	SLP HRD>> SLP ITT	SLP en toda la población	SLP HRD>> SLP ITT
RESULTADO	0.30; 95% confidence interval, 0.23 to 0.41	0.59; 95% confidence interval [CI], 0.49 to 0.72; P<0.001	HR: 0.43; 95% CI, 0.31 to 0.59 HR: 0.62; 95% CI, 0.50 to 0.76	hazard ratio [HR], 0.45; 95% confidence interval [CI], 0.34–0.60;	HR: 0.47; 95% CI, 0.31 to 0.72 HR: 0.52; 95% CI, 0.40 to 0.68

Características de las pacientes:

ESTUDIO	FIGO IV	Enfermedad residual	Quimioterapia neoadyuvante	Respuesta parcial a quimioterapia	BRCA wt
PRIMA	35%	47%	67%	31%	70%
PAOLA	30%	40%	42%	27%	70%
PRIME	28%	22%	47%	18%	67%
ATHENA-MONO	25%	25%	51%	18%	79%
SOLO 1	17%	24%	35%	18%	0%

Pacientes BRCAmut OS a 7 años estudio SOLO 1:



No. at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
Olaparib	260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	153	147	141
Placebo	131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	63	59	55	51

44,3% de las pacientes en el brazo control recibieron iPARP en líneas posteriores vs 14,6% en el brazo de olaparib

55% necesitan otros tratamiento

¿25% curadas con iPARP?

¿20% curadas sin iPARP?

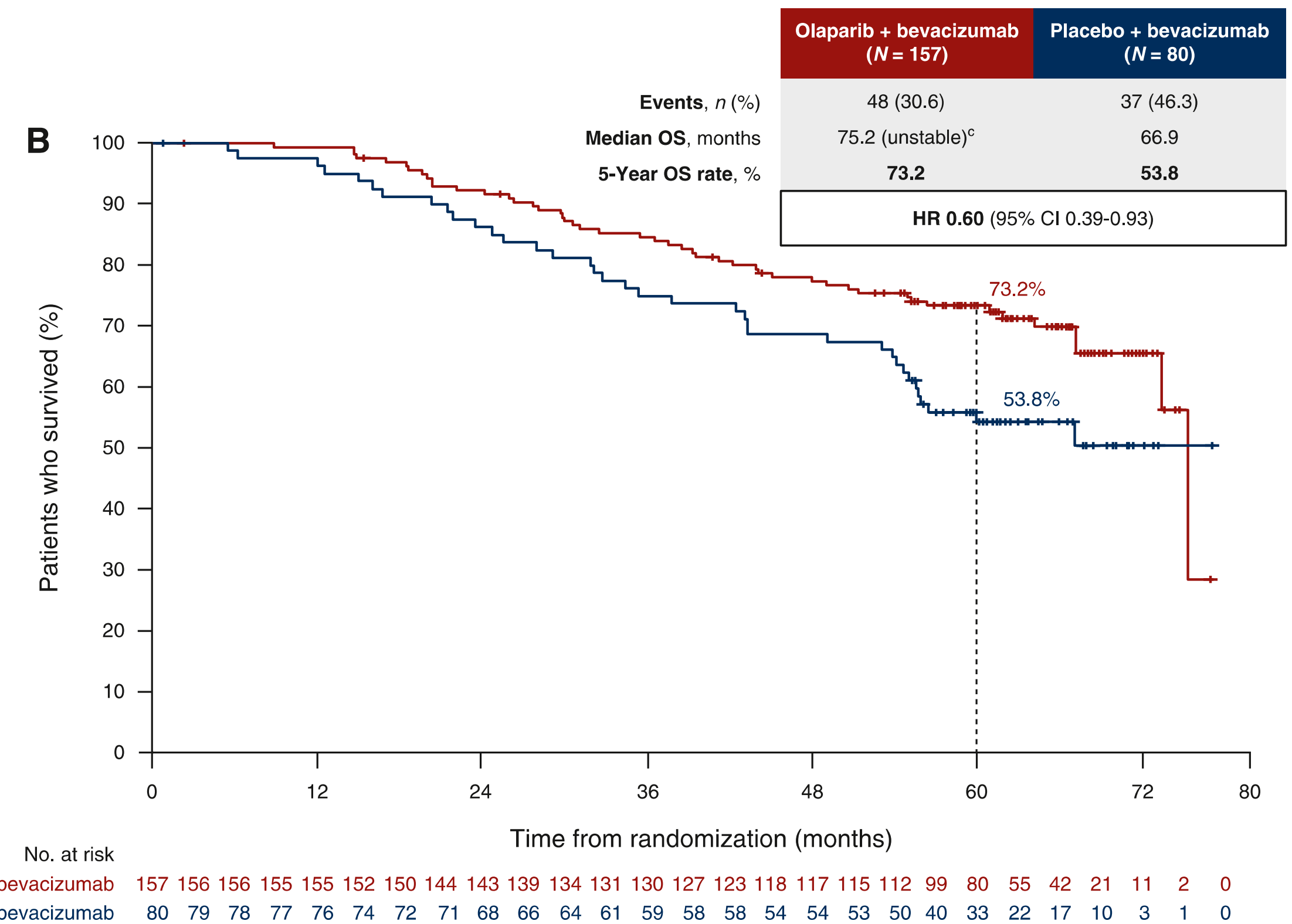
No. at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
Olaparib	260	240	223	203	190	160	147	141	132	125	119	115	111	102	75	31	5	0
Placebo	131	114	79	55	45	39	32	28	26	25	25	24	24	23	18	4	1	0

Pacientes BRCAmut:

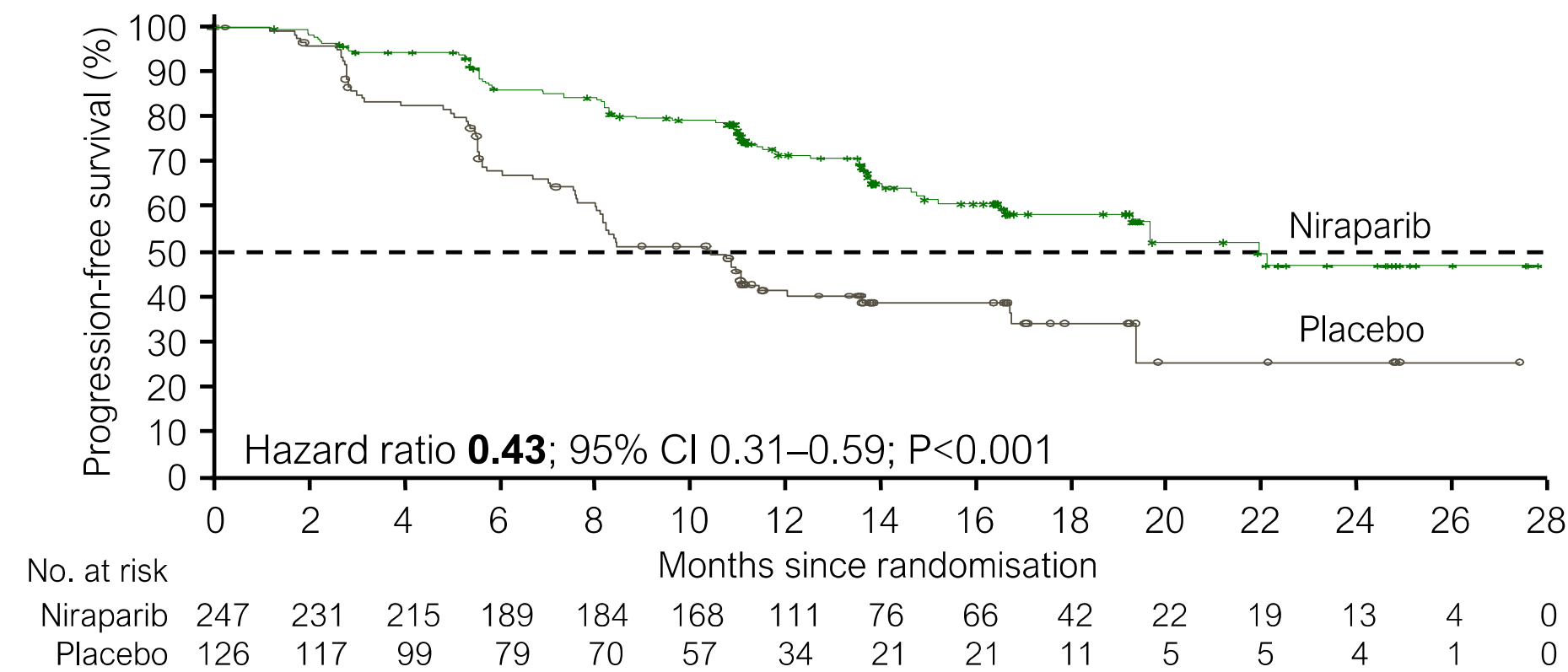
Supervivencia global pacientes BRCAmut PAOLA-1

ESTUDIO	PAOLA-1	PRIMA	PRIME	ATHENA MONO
PFS (HR)	0,38	0,40	0,40	0.48

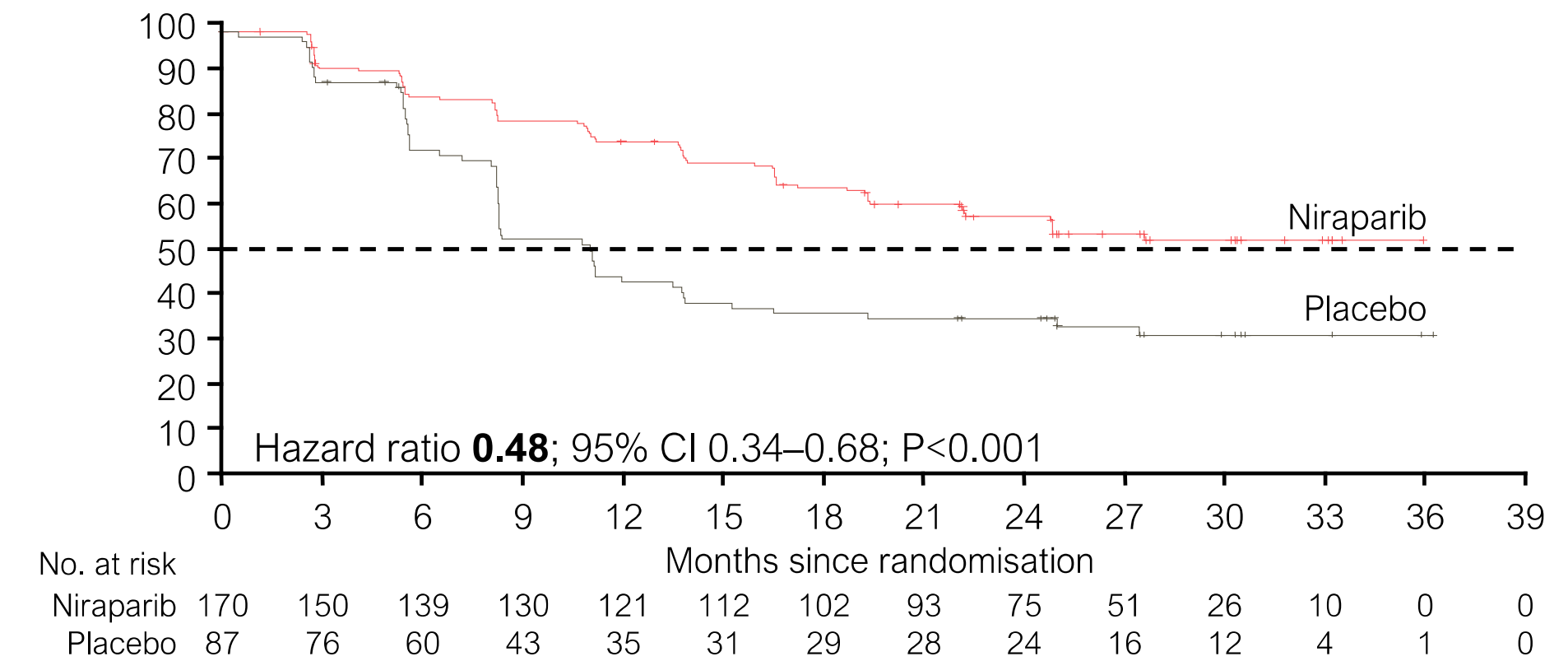


Pacientes HRD:

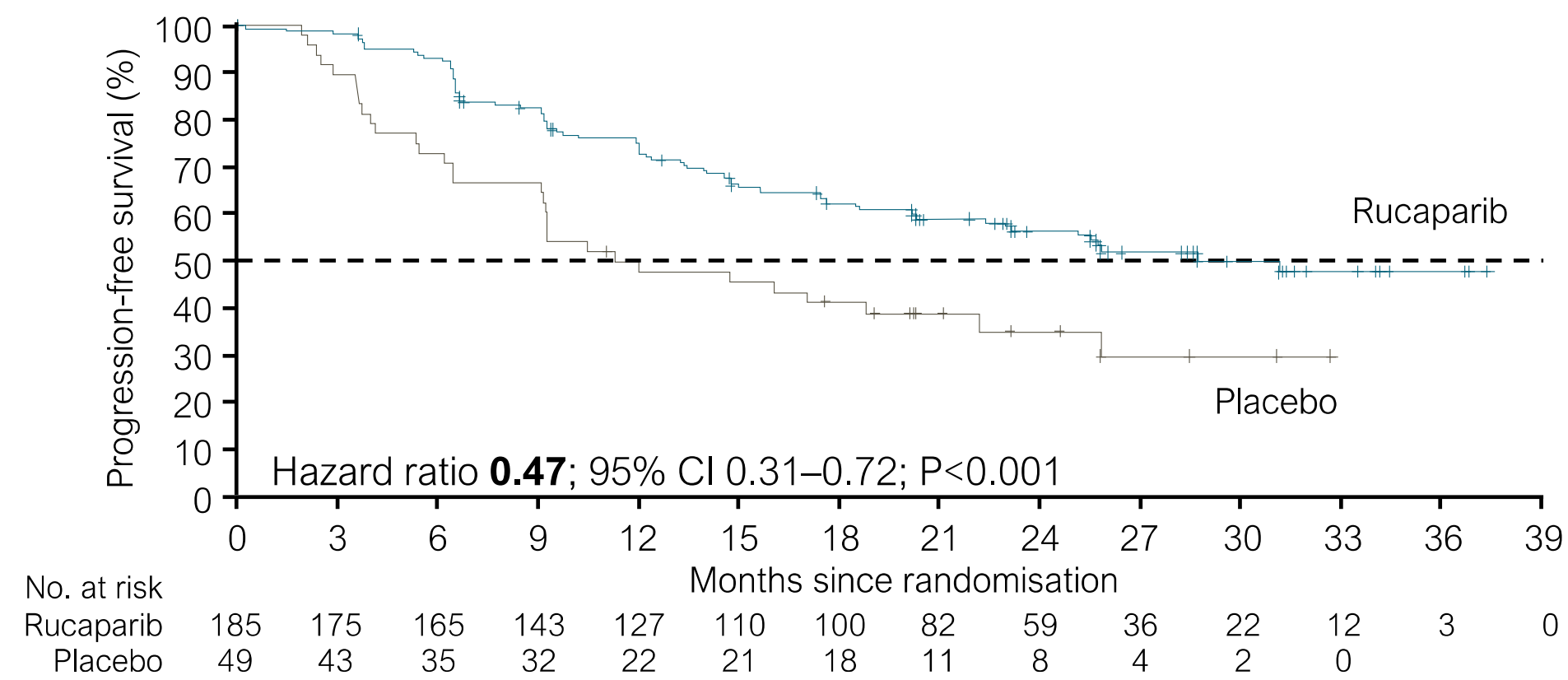
PRIMA: HRd¹



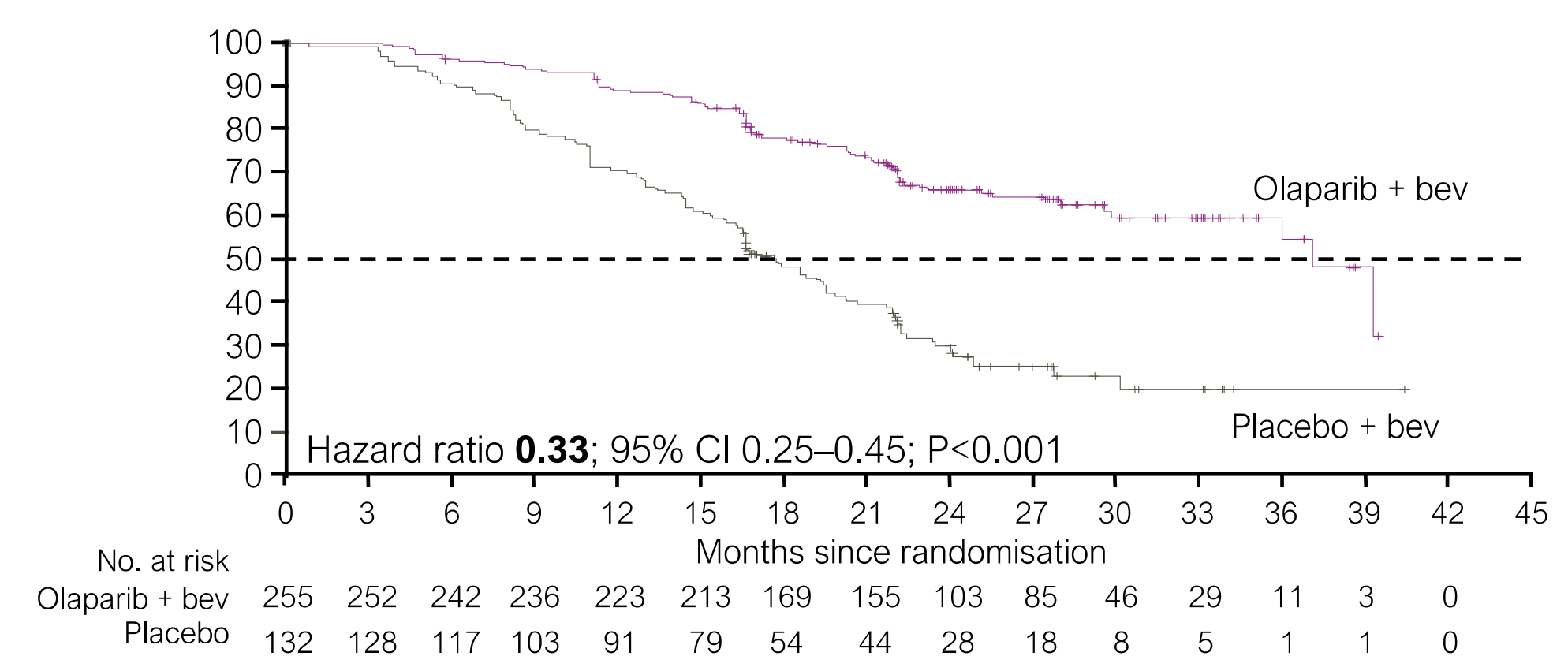
PRIME: HRd²



ATHENA-MONO: HRd³



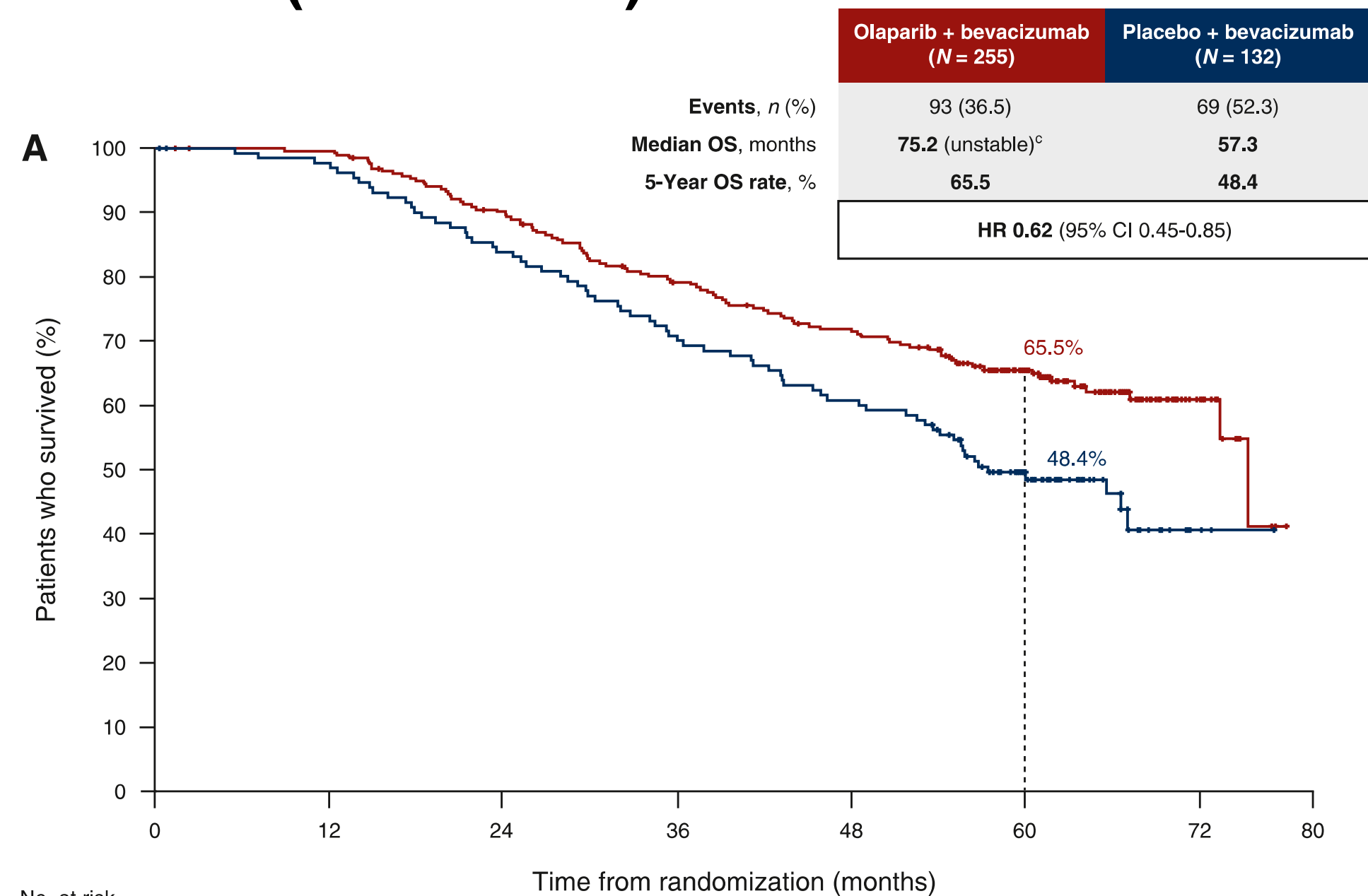
PAOLA-1: HRd⁴



1. Gonzalez-Martin et al NEJM 2019, 2. Li et al SGO 2022, 3. Monk et al J Clin Oncol 2022 4. Ray-Coquard et al NEJM 2019

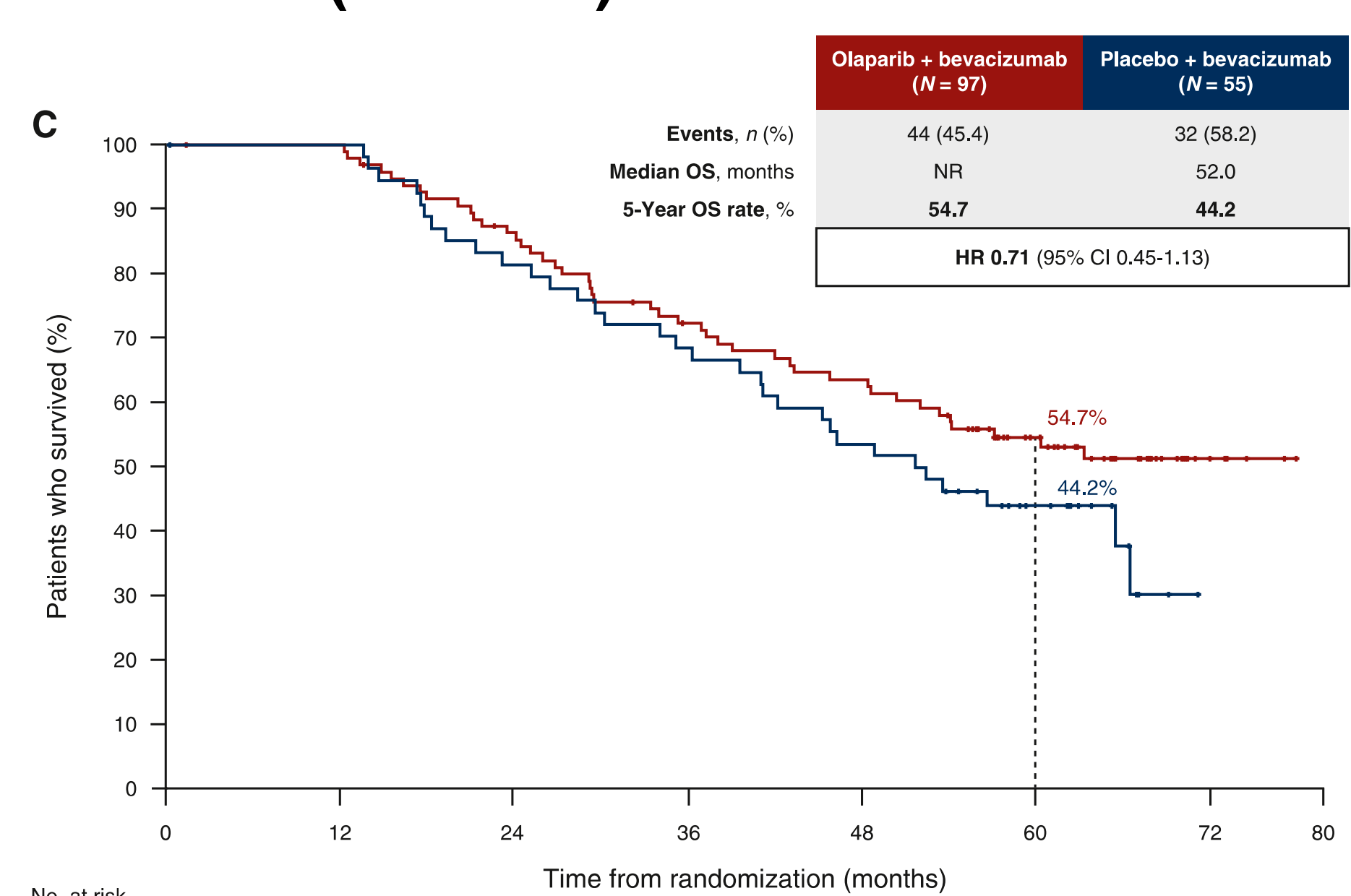
PAOLA-1 Supervivencia Global:

HRD (+BRCAmut)



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	80																			
Olaparib + bevacizumab	255	253	253	252	252	244	238	231	225	215	205	200	195	189	183	176	174	170	164	142	116	83	62	32	17	4	0
Placebo + bevacizumab	132	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	96	91	89	86	82	79	77	70	59	44	29	21	9	2	1	0

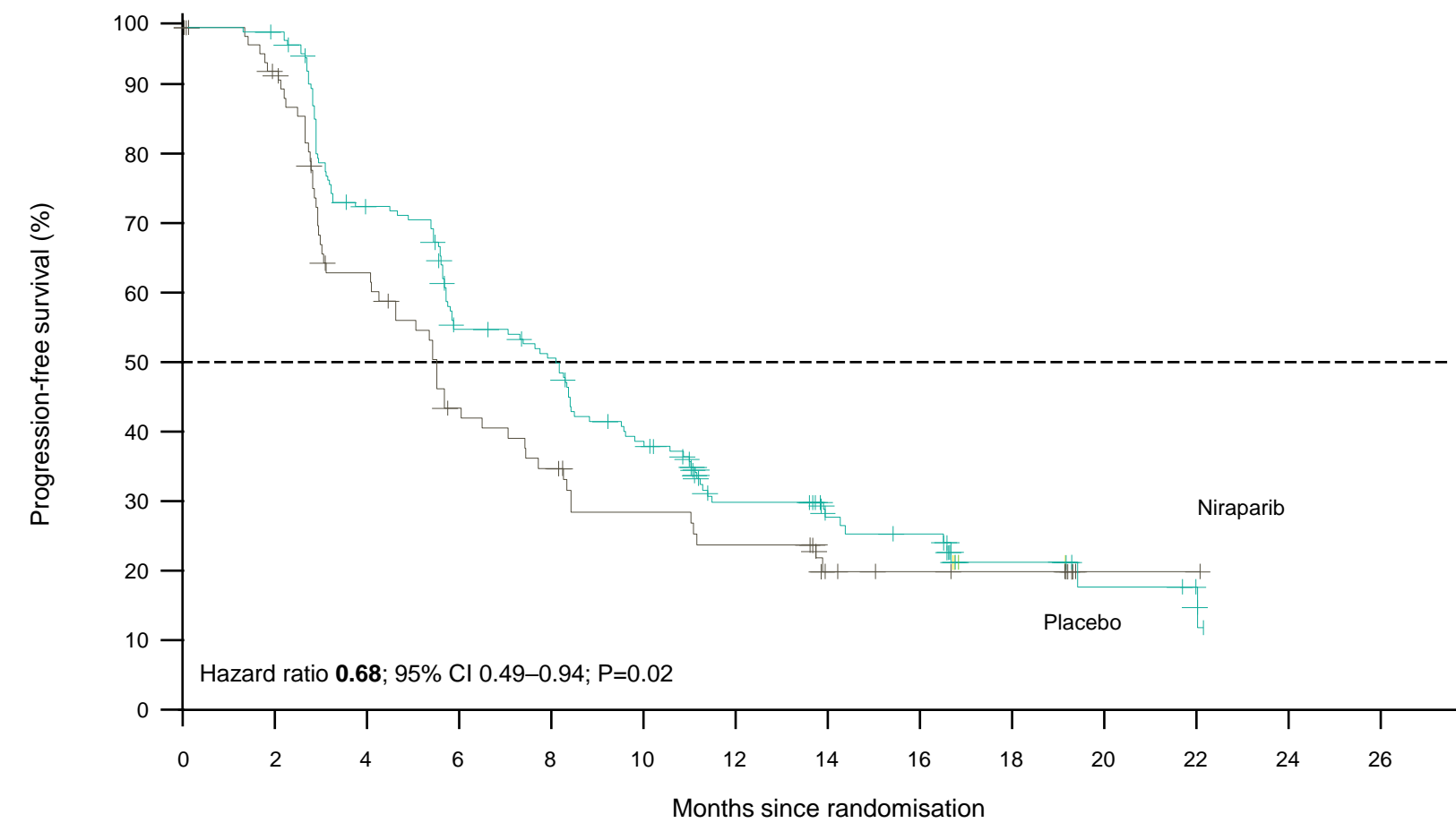
HRD (BRCAwt)



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	80																			
Olaparib + bevacizumab	97	96	96	96	96	91	87	86	81	76	71	70	66	63	61	59	58	55	52	45	37	29	22	12	5	2	0
Placebo + bevacizumab	55	54	54	54	54	51	48	46	44	42	40	39	37	36	33	32	29	28	24	21	15	9	6	2	0	0	

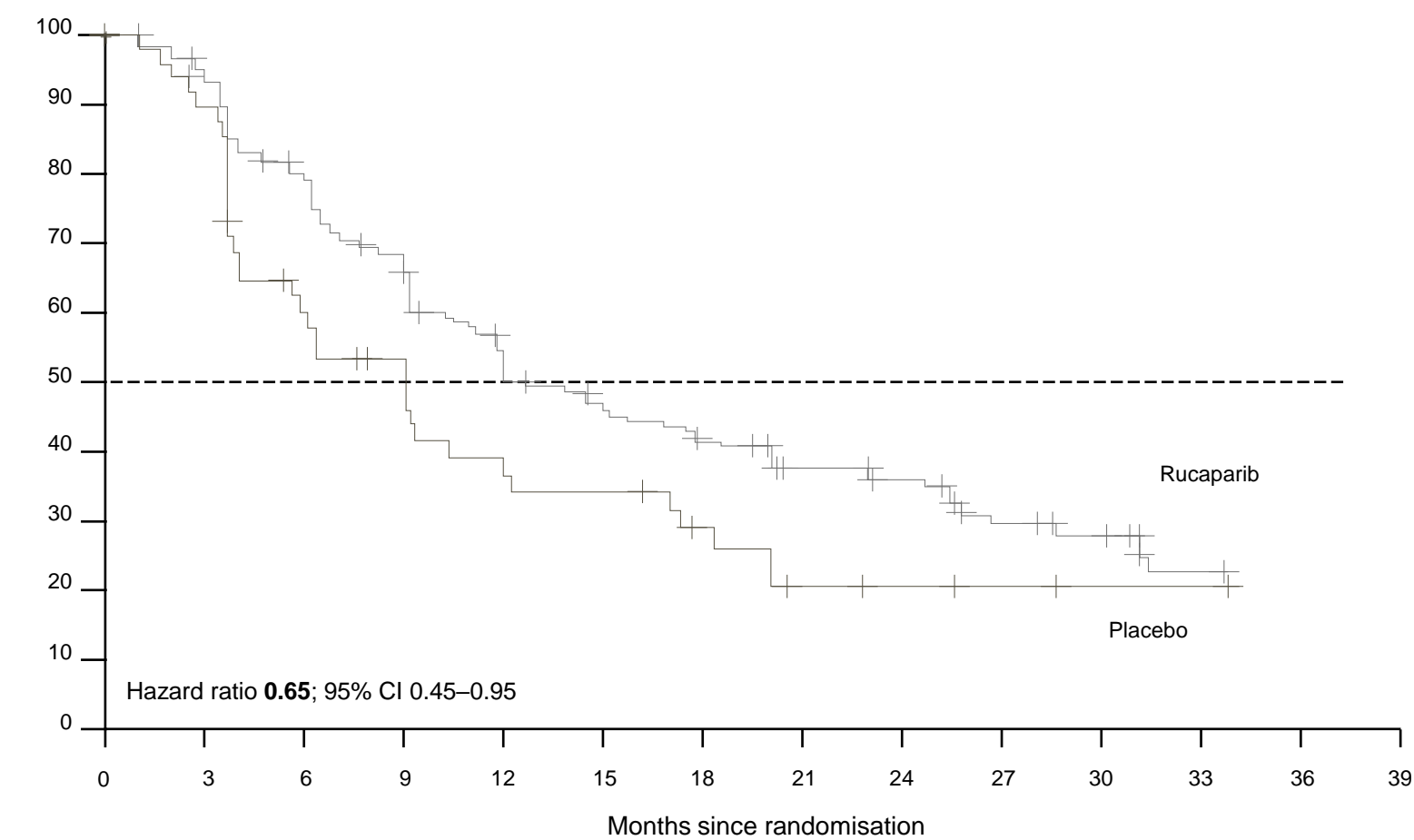
Pacientes HRP:

PRIMA: HRp¹



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
PARPi	169	157	113	81	73	53	34	23	20	10	5	1	0	0
Placebo	80	70	45	29	24	18	15	8	6	5	1	1	0	0

ATHENA-MONO: HRp²

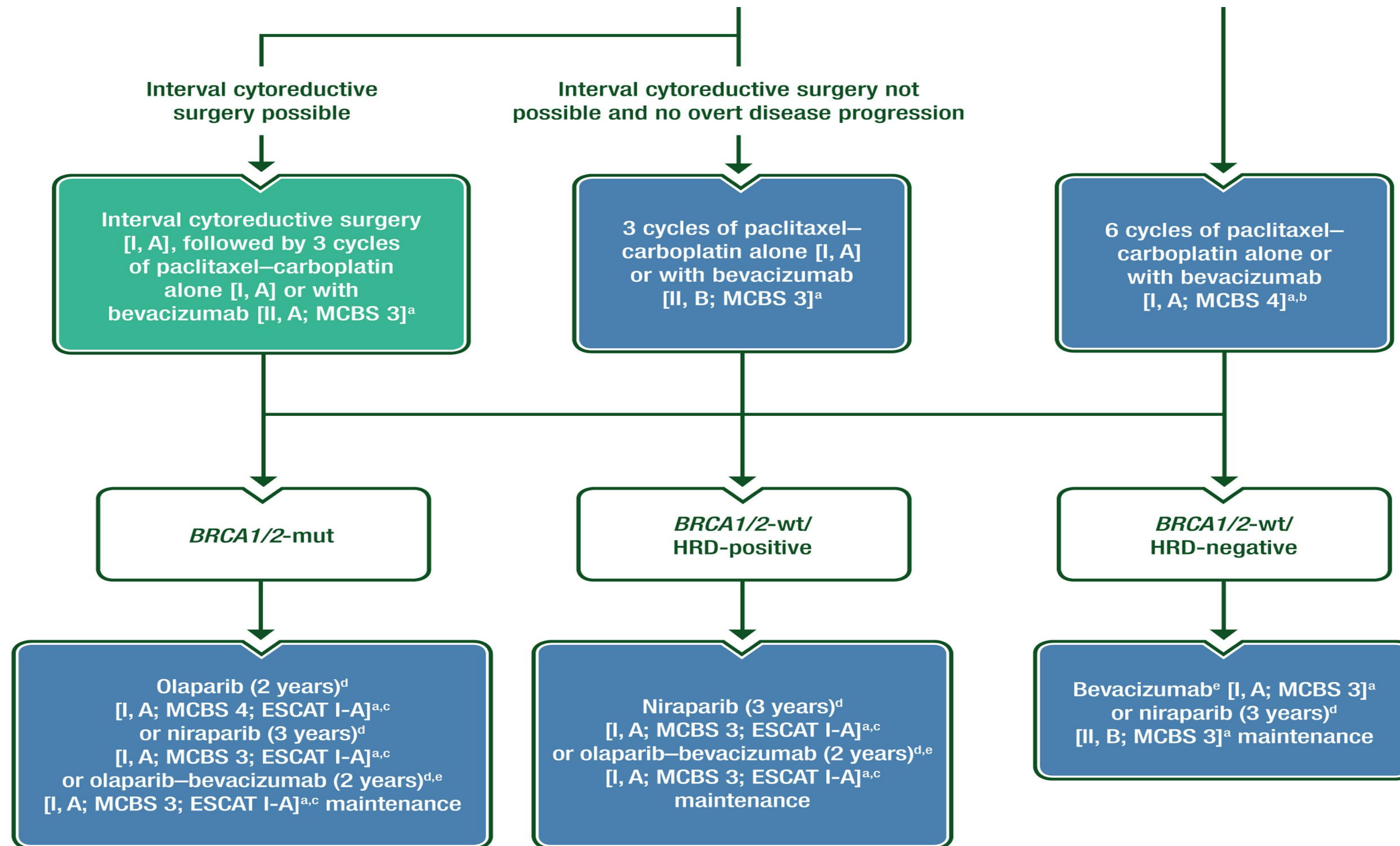


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Rucaparib	189	142	89	68	42	15	8	3	3	0	0	0	0	0
Placebo	49	27	16	10	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

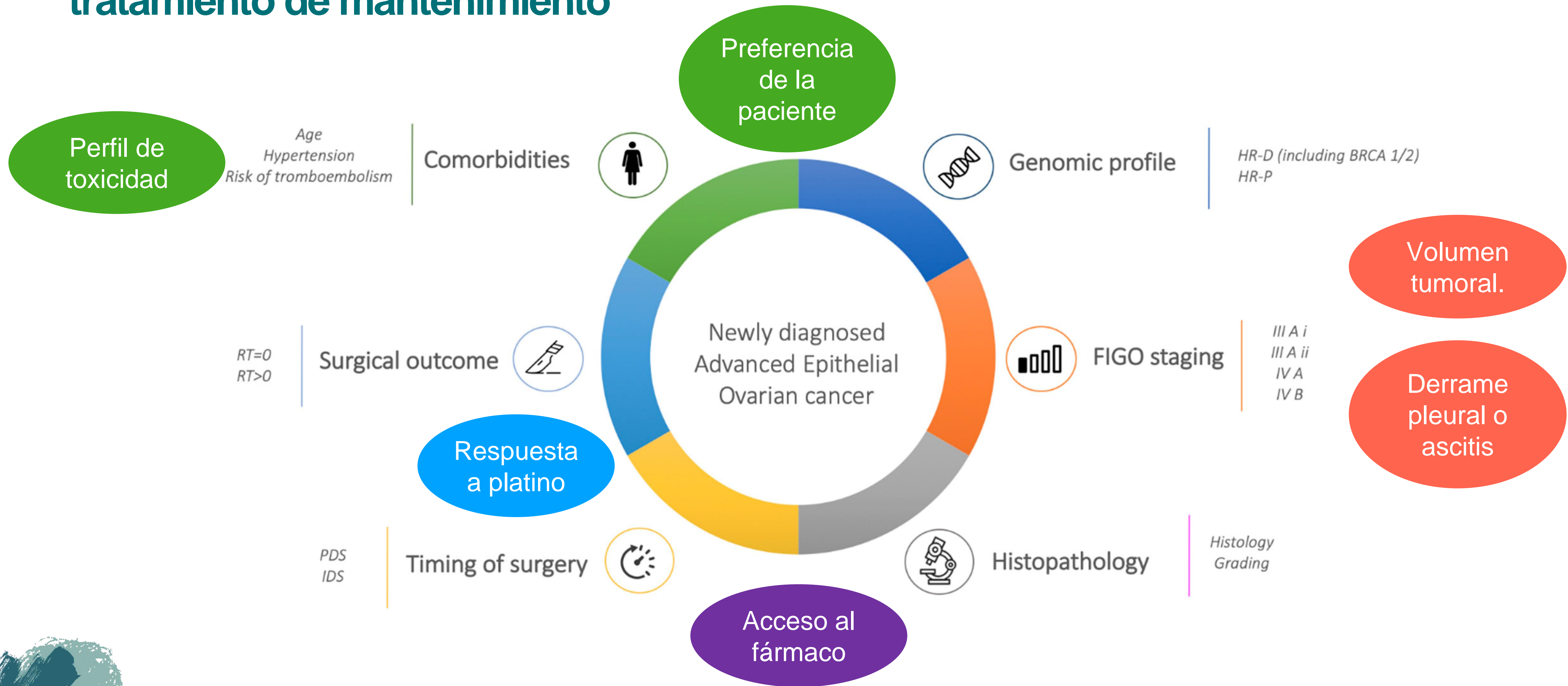
En primera línea, el estado de HRD claramente es un predictor de la magnitud del beneficio del mantenimiento con iPARP.

El estado de HRD no excluye las pacientes que no se van a beneficiar del mantenimiento con iPARP.

Mantenimiento con iPARP:



Factores a considerar para elegir tratamiento de mantenimiento



Perfil de toxicidad-tolerancia-calidad de vida:

Toxicidad hematológica

Toxicidad digestiva

Riesgo Sd mielodisplásico - Leucemia aguda mieloide
 (menor que en la recaída)

Adverse event	PRIMA Niraparib (n=484)	PRIME Niraparib (n=255)	ATHENA-MONO Rucaparib (n=425)	PAOLA-1 Olaparib + bevacizumab (n=535)	SOLO1 Olaparib (BRCAm, n=260)
Grade ≥3 TEAE	70	55	61	57	39
Any serious TEAE	32	19	Not reported	31	21
TEAE leading to treatment discontinuation	12	7	12	20	12
TEAE leading to dose reduction	71	40	49	41	28
TEAE leading to treatment interruption	80	63	61	54	52
Median follow-up, months	13.8	27.5	26.1	22.7	40.7

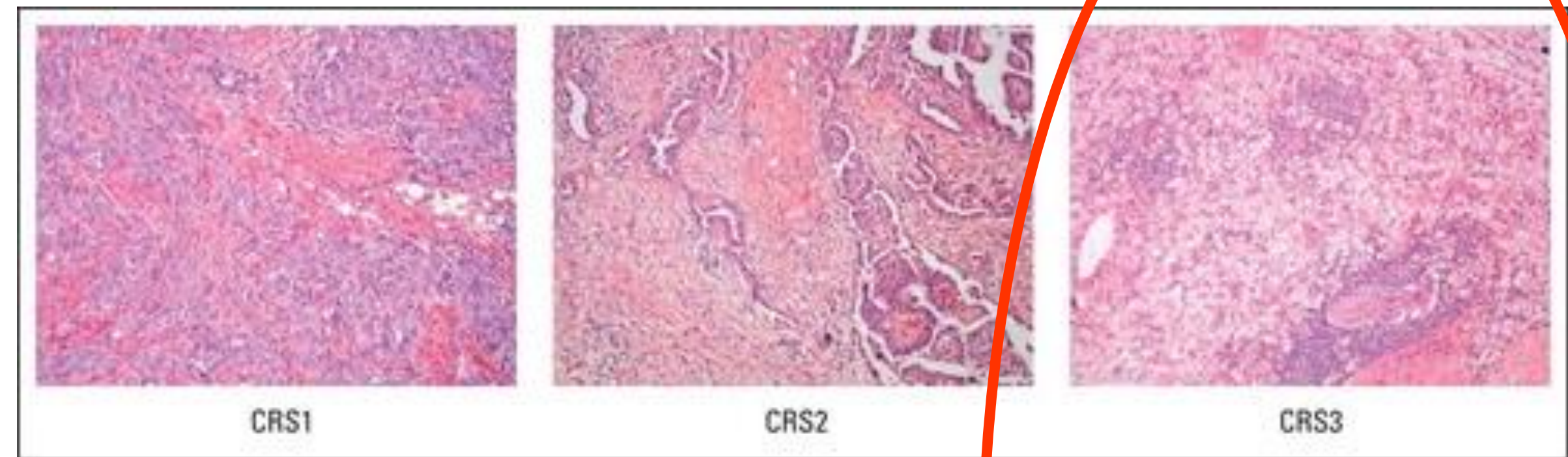
Sin diferencias significativas en calidad de vida. Probable incremento de la calidad de vida por el aumento del tiempo sin enfermedad y sin nuevos tratamientos.

Respuesta a platino:

Chemotherapy response score (CRS)

score (CRS)
Chemotherapy response

Valoración anatomopatológica de los cambios post quimioterapia neoadyuvante en el omento de la pieza quirúrgica



Tumor con infiltrado inflamatorio linfocítico

Tumor y cambios de regresión fácilmente identificables y distribuidos uniformemente, en cualquier proporción.

Depósitos tumorales escasos y distribuidos irregularmente en medio de cambios regresivos de quimioterapia extensos.

Respuesta a platino:

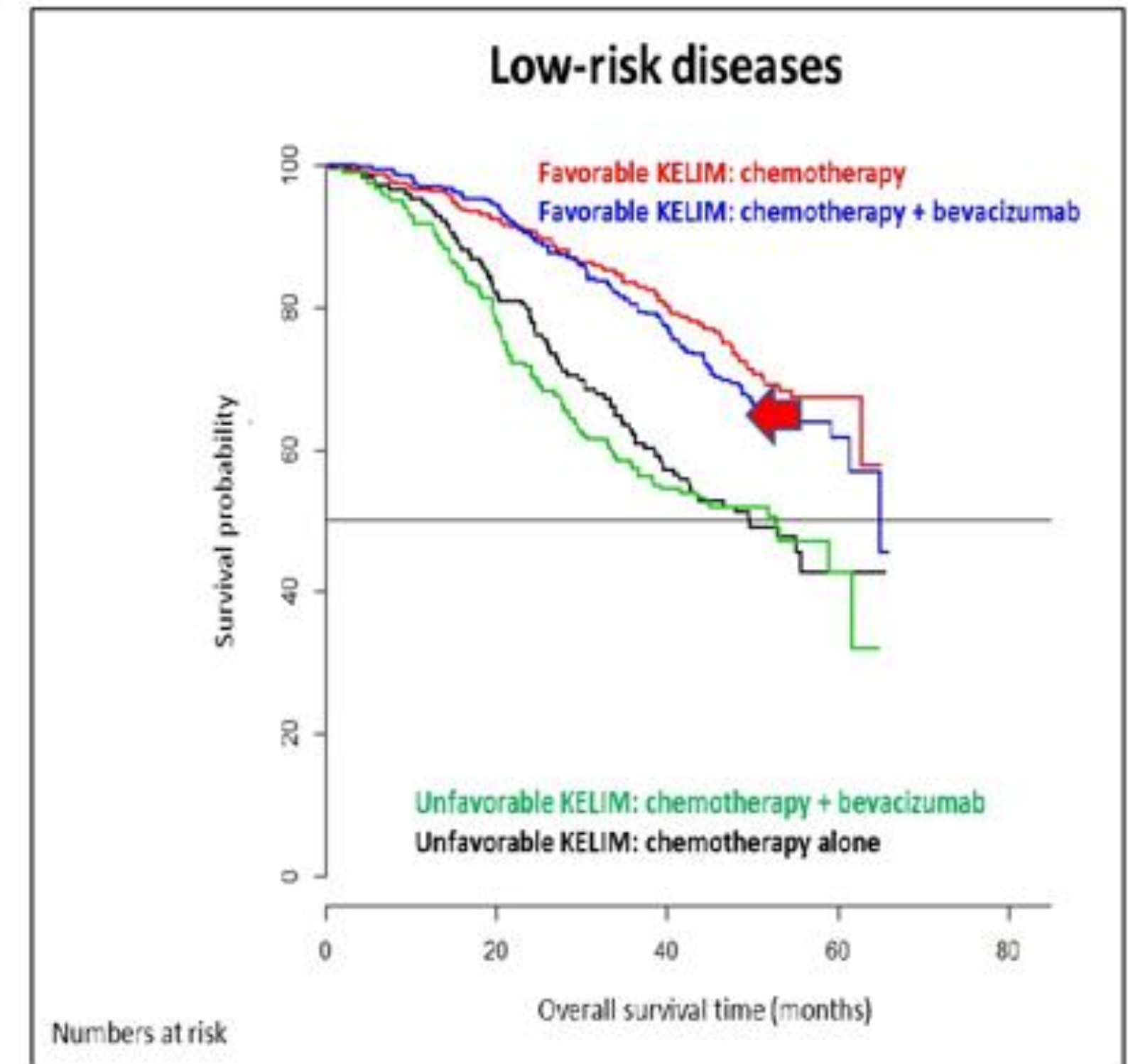
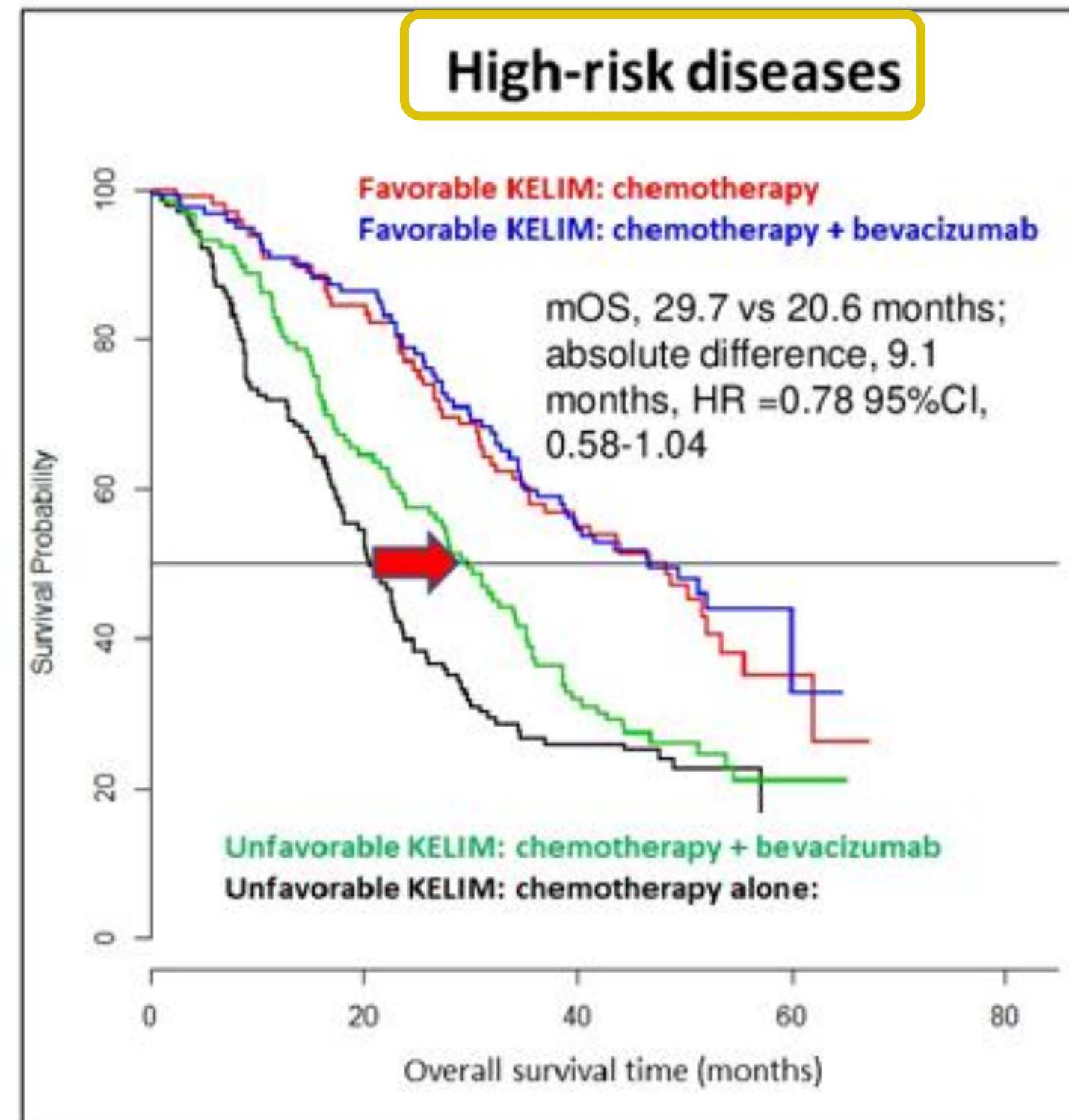
Cinética Ca 125
 KELIM

Constante de la tasa de
 eliminación de Ca 125.

Se calcula en base a la
 cinética longitudinal del
 descenso de Ca 125 tras
 los 3 primeros ciclos de
 platino.

Indicador de sensibilidad a
 platino.

www.biomarker-kinetics.org/CA-125-neo
www.biomarker-kinetics.org/CA-125



Parece que el beneficio de añadir bevacizumab sería significativo entre las pacientes de alto riesgo que además tienen un Kelim desfavorable. (median OS 29.7 vs. 20.6 months, HR 0.78, 95%CI 0.58-1.04).

¿Qué añade bevacizumab a la terapia de mantenimiento con iPARP?

	NIRVANA-1* ¹	AGO-OVAR 28* ²
Total patients, N (Randomisation)	390 (1:1)	970 (1:1)
Biomarker status	Unselected	Unselected
Primary endpoint	PFS	PFS
Treatment arms	CT ± bevacizumab, followed by maintenance niraparib ± bevacizumab	CT ± bevacizumab, followed by maintenance niraparib ± bevacizumab

¿Puede la inmunoterapia mejorar estos resultados?

JAVELIN 100
IO

- Chemotherapy without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone

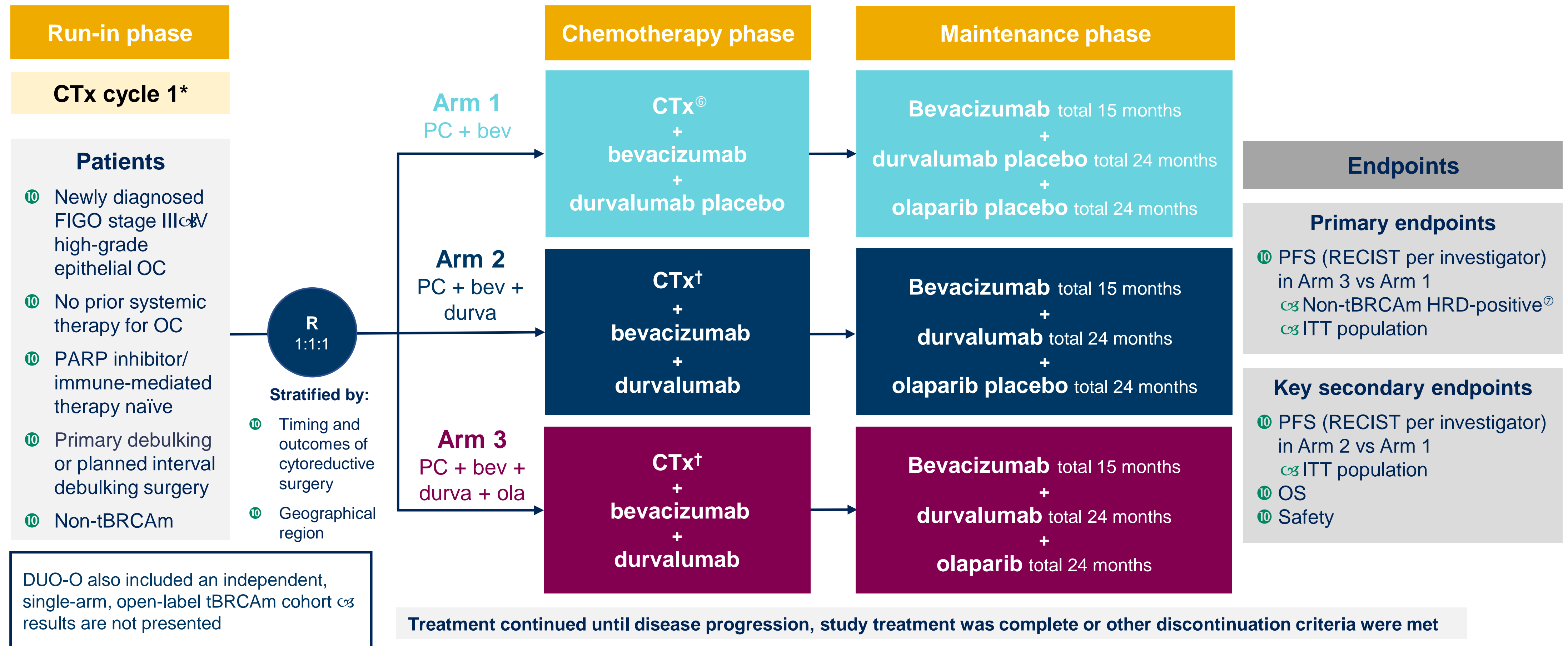
IMAGYN
Bev + IO

- Atezolizumab, bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer

DUO-O
Bev+IO+iPARP

- DUO-O: A randomized phase III trial of durvalumab in combination with chemotherapy and bevacizumab, followed by maintenance durva, bev and olaparib, in newly diagnosed advanced ovarian cancer patients.

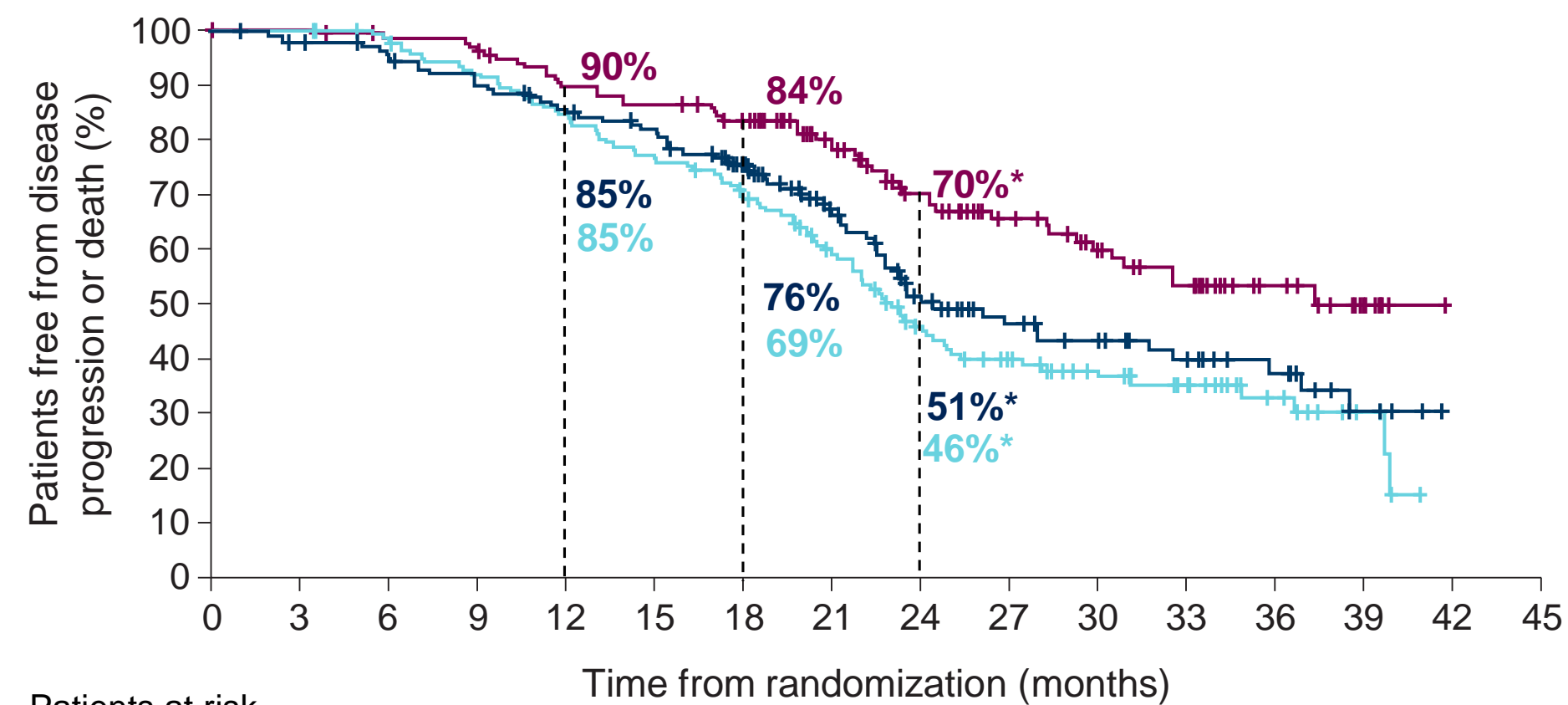
DUO-O:



DUO-O:

Subgroup analysis of PFS by HRD status

Non-tBRCAm HRD-positive

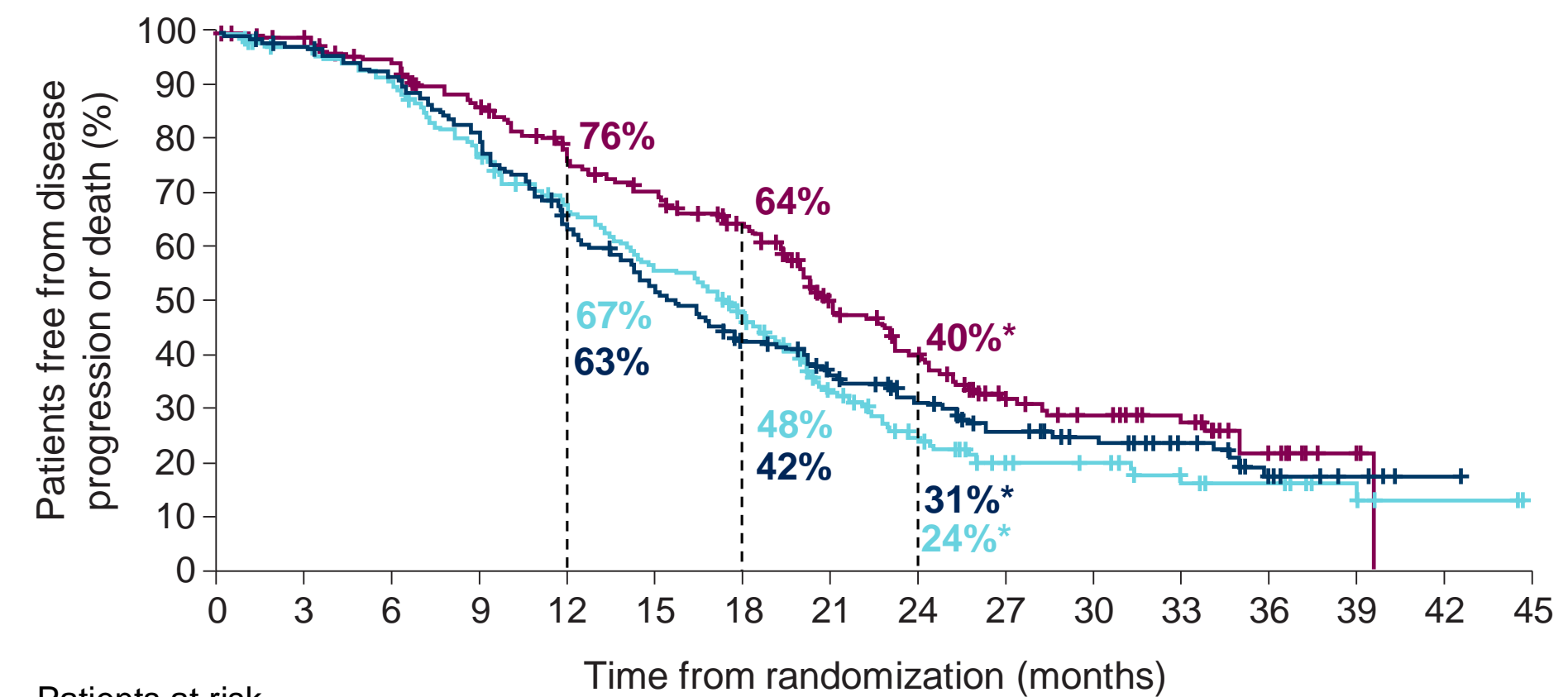


Patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Arm 1	143	141	136	126	116	105	93	73	52	41	31	22	13	6	0	0
Arm 2	148	142	137	128	118	112	94	66	45	34	28	21	15	7	0	0
Arm 3	140	138	135	131	120	116	107	84	63	49	39	32	17	6	0	0

	Arm 1 PC + bev N=143	Arm 2 PC + bev + durva N=148	Arm 3 PC + bev + durva + ola N=140
Events, n (%)	86 (60)	69 (47)	49 (35)
Median PFS, months [†]	23.0	24.4 [‡]	37.3 [‡]
HR (95% CI) vs Arm 1		0.82 (0.60–1.12) [§]	0.51 (0.36–0.72) [§]

HRD-negative



Patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Arm 1	216	203	188	159	135	112	92	55	34	21	19	12	9	5	2	0
Arm 2	199	189	177	153	120	97	76	59	45	33	25	17	8	4	1	0
Arm 3	211	202	190	169	145	132	111	75	57	33	26	20	10	3	0	0

	Arm 1 PC + bev N=216	Arm 2 PC + bev + durva N=199	Arm 3 PC + bev + durva + ola N=211
Events, n (%)	157 (73)	142 (71)	127 (60)
Median PFS, months [†]	17.4	15.4	20.9
HR (95% CI) vs Arm 1		0.94 (0.75–1.18) [§]	0.68 (0.54–0.86) [§]

Conclusiones:

Todas las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado deben recibir tratamiento de mantenimiento en primera línea.

El principal factor para elegir el tratamiento es el conocimiento de las características moleculares de la enfermedad.

La introducción de los inhibidores de PARP está cambiando la historia natural de la enfermedad en muchas pacientes.

Con los datos de supervivencia, ¿podemos hablar de curación?

No todos los BRCA son iguales ¿Cómo identificamos a las pacientes BRCAmut que van a necesitar más tratamiento?

Las pacientes con tumores HRD ¿es suficiente un iPARP o deben recibirlo en combinación con bevacizumab?

Las pacientes con tumores HRP, ¿deben recibir iPARP o Bevacizumab?

¿Qué papel jugará la inmunoterapia en primera línea?

WWW.CONGRESOSEOM.ORG

#SEOM23

@_SEOM



**Muchas gracias
por vuestra atención**