



## **DRA. VALENTINA BONI**



Valentina Boni MD PhD es Médica Oncóloga, Licenciada en la Universidad Católica de Roma y Doctorada en la Clínica Universitaria de Navarra, actualmente Investigadora Clínica en la Unidad de Ensayos Clínicos START-CIOCC del Hospital Universitario HM Sanchinarro, donde se dedica al desarrollo de nuevos fármacos oncológicos liderando estudios clínicos de fase temprana con el objetivo de optimizar el tratamiento del cáncer con nuevas terapias dirigidas de última generación, agentes inmunomoduladores y estudios traslacionales.



## RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS INHIBIDORES DE RET EN CÁNCER DE TIROIDES Y OTROS TUMORES INFRECIENTES

Se han observado mutaciones puntuales o reordenamientos del protooncogén RET (REarranged during transfection), codificador de receptor tirosina quinasa, en varios tipos de tumores, entre ellos, carcinoma medular de tiroides (CMT), carcinoma papilar de tiroides (CPT) y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Sin embargo, hasta el momento no se dispone de agentes farmacológicos aprobados de acción molecular específica contra RET.

Los tratamientos actuales de los cánceres con alteración de RET están restringidos a inhibidores multiquinasa y quimioterapia, que son inespecíficos, producen importante toxicidad fuera de su objetivo terapéutico y presentan limitada eficacia.

En un esfuerzo de revolucionar el tratamiento de estos tipos de tumores con alteraciones de RET se han recientemente desarrollado nuevos inhibidores selectivos lo cuyos resultados clínicos preliminares han documentado una prometedora eficacia.

La Dra Boni ha participado como Investigadora principal en el desarrollo del nuevo agente farmacológico selpercatinib (LOXO-292) los cuyos resultados clínicos en CPNM han sido recientemente comunicados en la World Conference on Lung Cancer 2019 (WCLC) in Barcelona.

Selpercatinib (LOXO 292) es un potente inhibidor selectivo de RET que está diseñado para dirigirse específicamente a fusiones de RET oncógenas y mutaciones activadoras.

En el estudio de fase I/II LIBRETTO-001, casi el 70% de los pacientes con CPNM positivo para fusión RET previamente tratados obtuvieron respuestas objetivas tras el tratamiento con selpercatinib (LOXO-292), la mediana de la duración de la respuesta y de supervivencia libre de progresión (SLP) excedió un año y medio. Entre los pacientes sin tratamiento previo, selpercatinib produjo una tasa de respuesta objetiva del 85%.

Los datos del estudio de fase I incluyen también paciente con CMT RET mutados que alcanzaron un 45% de respuesta objetiva con este tratamiento.

Cabe destacar que selpercatinib resultó ser un inhibidor potente de mutaciones iniciadoras (gatekeeper), que se relacionaron con resistencia a tratamientos mediante inhibidor de tirosina quinasa (TKI) multiquinasa.

En el American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019 Annual Meeting se comunicaron los resultados preliminares del nuevo inhibidor oral de RET, pralsetinib, BLU-667 (de Blueprint Medicines), que logró tasas de respuesta objetiva (ORR) del 56% en pacientes con CMT RET mutados. Los resultados clínicos del estudio clínico de fase I/II ARROW demuestran también en el caso de pralsetinib una prometedora eficacia clínica en pacientes con tumores que albergan alteraciones de RET con buena durabilidad de la respuesta, actividad en la enfermedad intracraneal y un buen perfil de seguridad con un porcentaje bajo de efectos secundarios al tratamiento.



Estos datos gradúan RET entre los genes a testar vista su aplicación terapéuticas y los agentes farmacológicos actualmente en desarrollo. Se abre además de nuevo el dilema sobre la necesidad de largos y costosos ensayos clínicos de fase III para llegar a la aprobación de estos tratamientos dirigidos teniendo en cuenta la frecuencia de la alteración y el beneficio clínico demostrado. Nos queda por definir la sensibilidad de las diferentes alteraciones moleculares a los fármacos actualmente disponibles, los mecanismos de resistencia así como la mejor secuencia terapéutica.