



**GETTHI**

Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

# VII SIMPOSIO GETTHI

## Sesión 3: Vías de desarrollo de la oncología transversal (I)

2 de Diciembre de 2021 - *Formato virtual*

**Título: Tipifarnib como tratamiento dirigido para tumores con  
mutación en HRAS**

**Ponente: Elena Corral de la Fuente**

**Oncología Médica. Unidad de Fases I START-CIOCC**



61 años

**Motivo de consulta:** febrícula y molestias digestivas en Agosto de 2017.

### ANTECEDENTES PERSONALES

Ex fumador (IPA<30).

Cirugías: hernia de disco, herniorrafia umbilical

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Buen estado general (ECOG 0). Sin alteraciones significativas a la exploración.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TC toracoabdominopélvico (08/2017): Masa renal izquierda de 8x6x9cm con probable afectación del uréter. Conglomerados adenopáticos retroperitoneales paraórticos izquierdos, mediastínicos y micronódulos pulmonares altamente sospechosos.

### JUICIO CLINICO

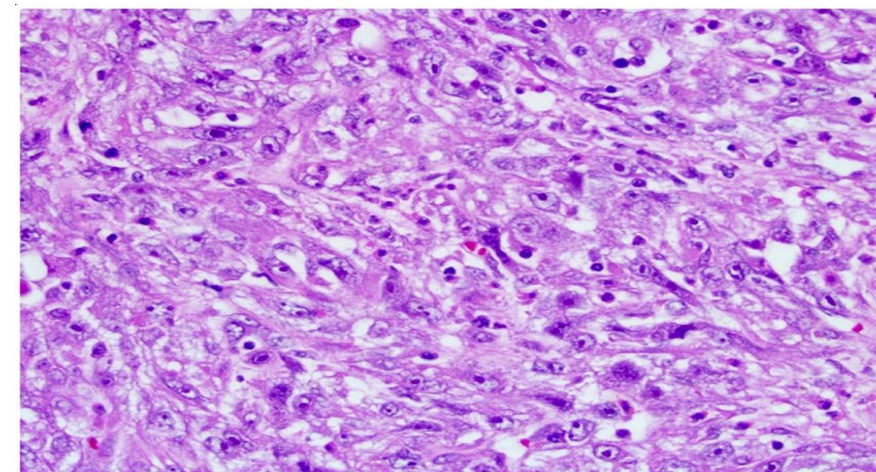
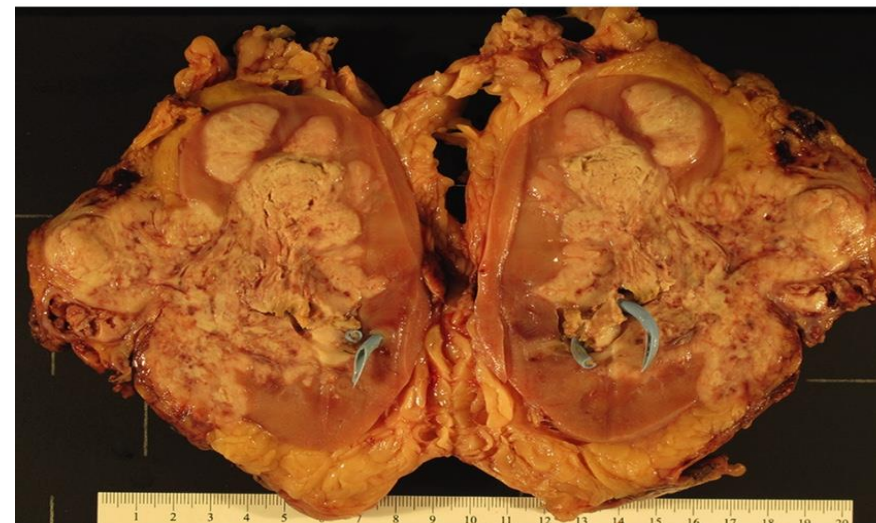
Masa renal sospechosa con signos de diseminación regional y a distancia.

### TRATAMIENTO

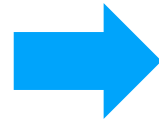
Nefrectomía radical izquierda y linfadenectomía.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Carcinoma de los conductos colectores de Bellini de alto grado. Estadio TNM: pT3bN1cM1 (Estadio IV).

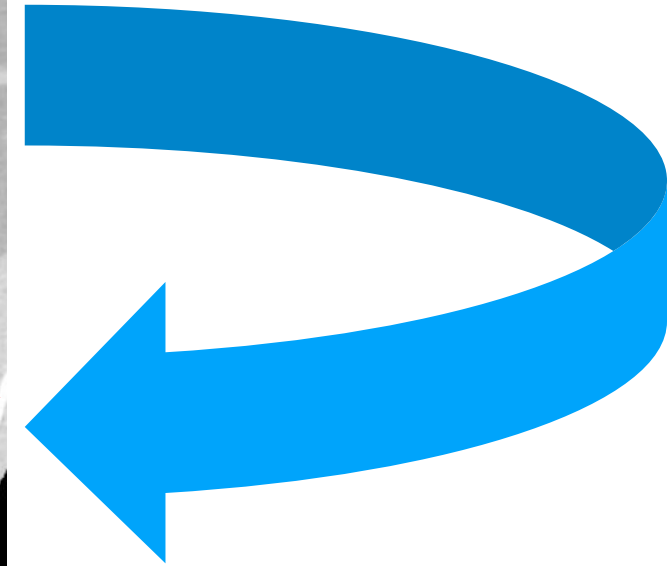
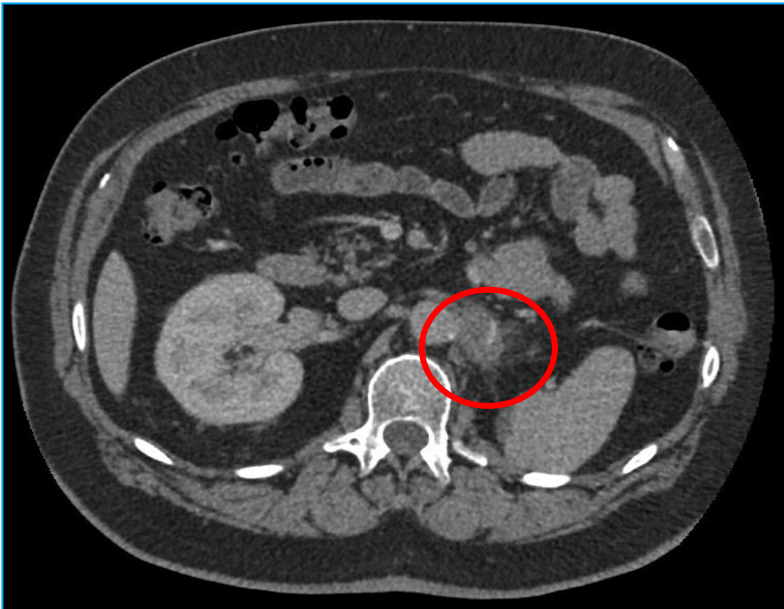


Cisplatino-Gemcitabina  
X 6 ciclos (Fin Enero 2018)

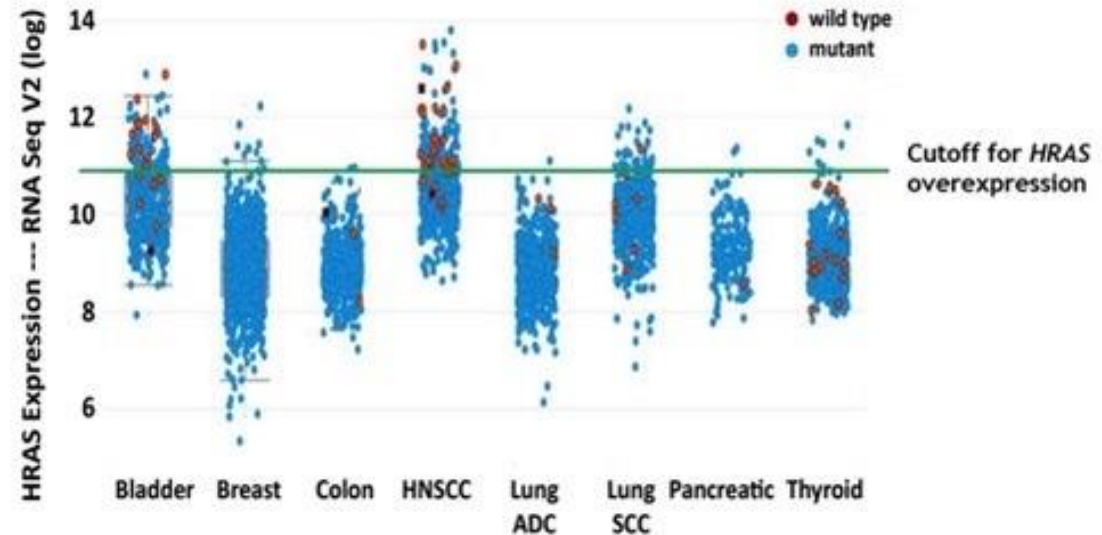
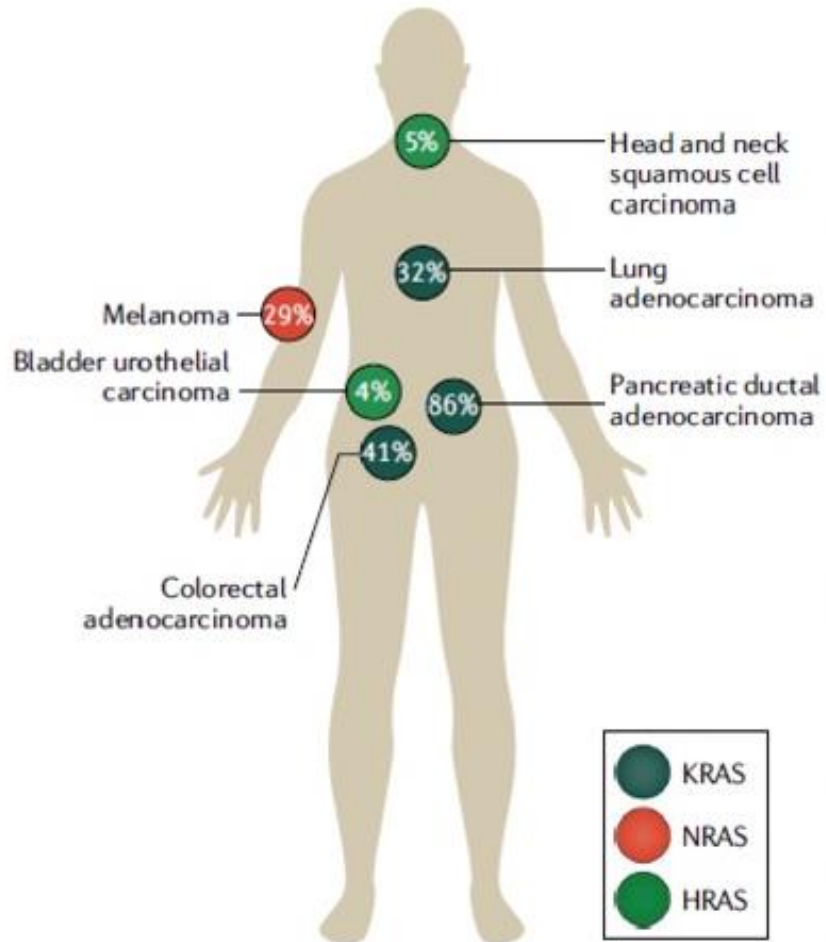


Seguimiento  
Octubre 2018: Dolor lumbar

Panel Foundation  
One CDx (03/2018):  
HRAS G13R,  
CDKN2B loss,  
CDKN2A loss.

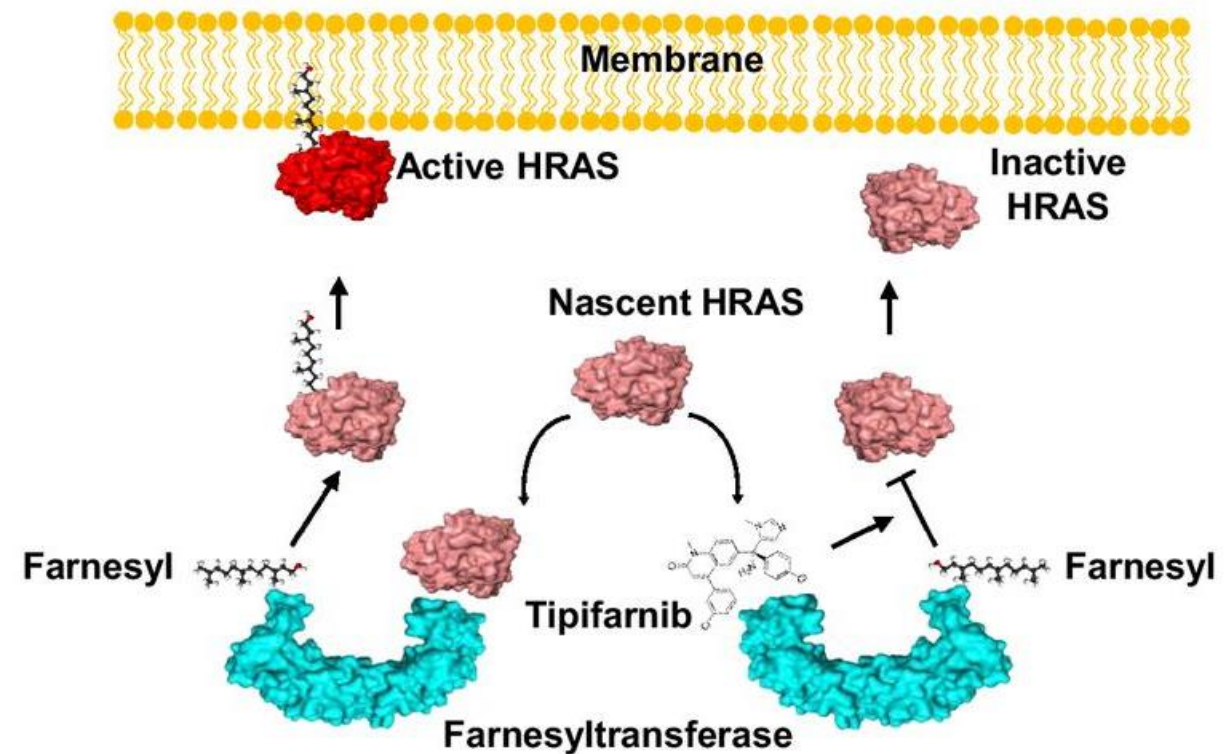


### HRAS (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog)



### Tipifarnib

- Los miembros de la superfamilia RAS (KRAS / NRAS / HRAS) requieren la adición covalente de un grupo hidrofóbico a su dominio C-terminal ("prenilación") para su localización en la membrana y poder activar las cascadas de señalización.
- La enzima farnesiltransferasa cataliza la unión de grupos farnesilo a las proteínas RAS y a otras proteínas de señalización celular.
- NRAS y KRAS son susceptibles de formas alternativas de prenilación, pero HRAS sólo puede ser farnesilado.
- Los tumores con mutaciones en HRAS pueden ser altamente sensibles a tipifarnib, un inhibidor de la enzima farnesiltransferasa.



### EVOLUCIÓN



TC Basal (octubre 2018)

TC Enero 2019

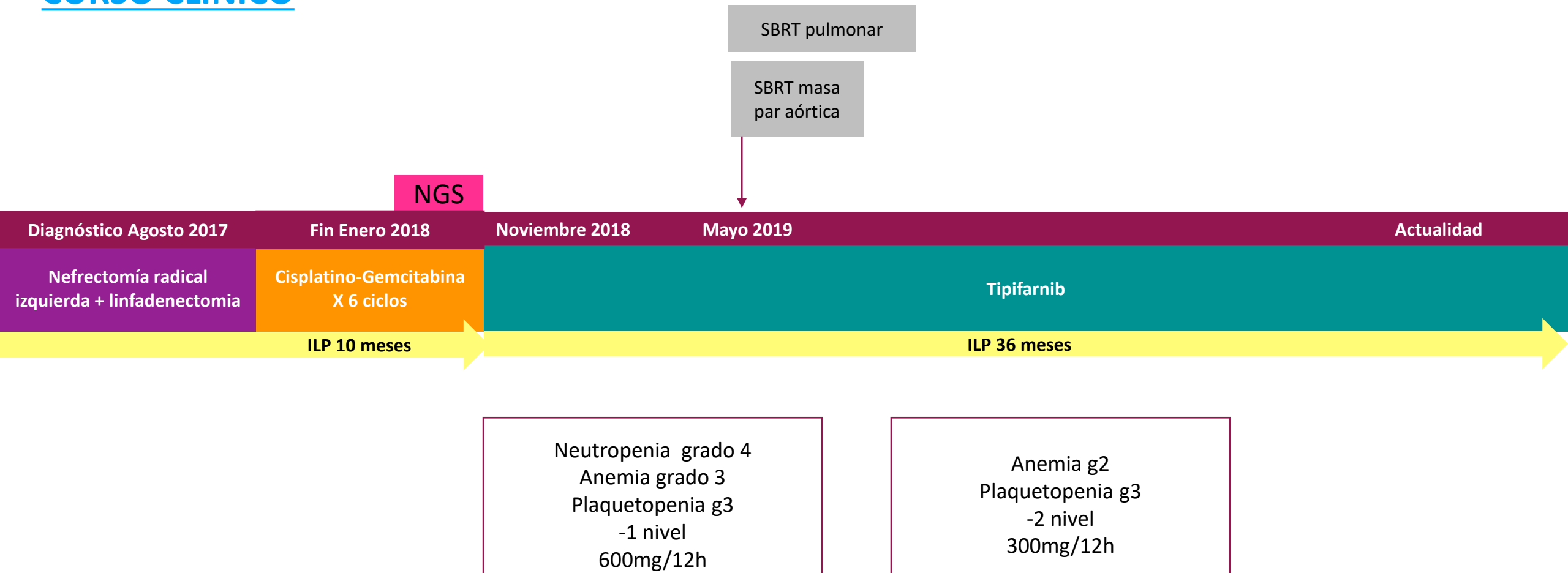
TC Octubre 2021



# VII SIMPOSIO GETTHI

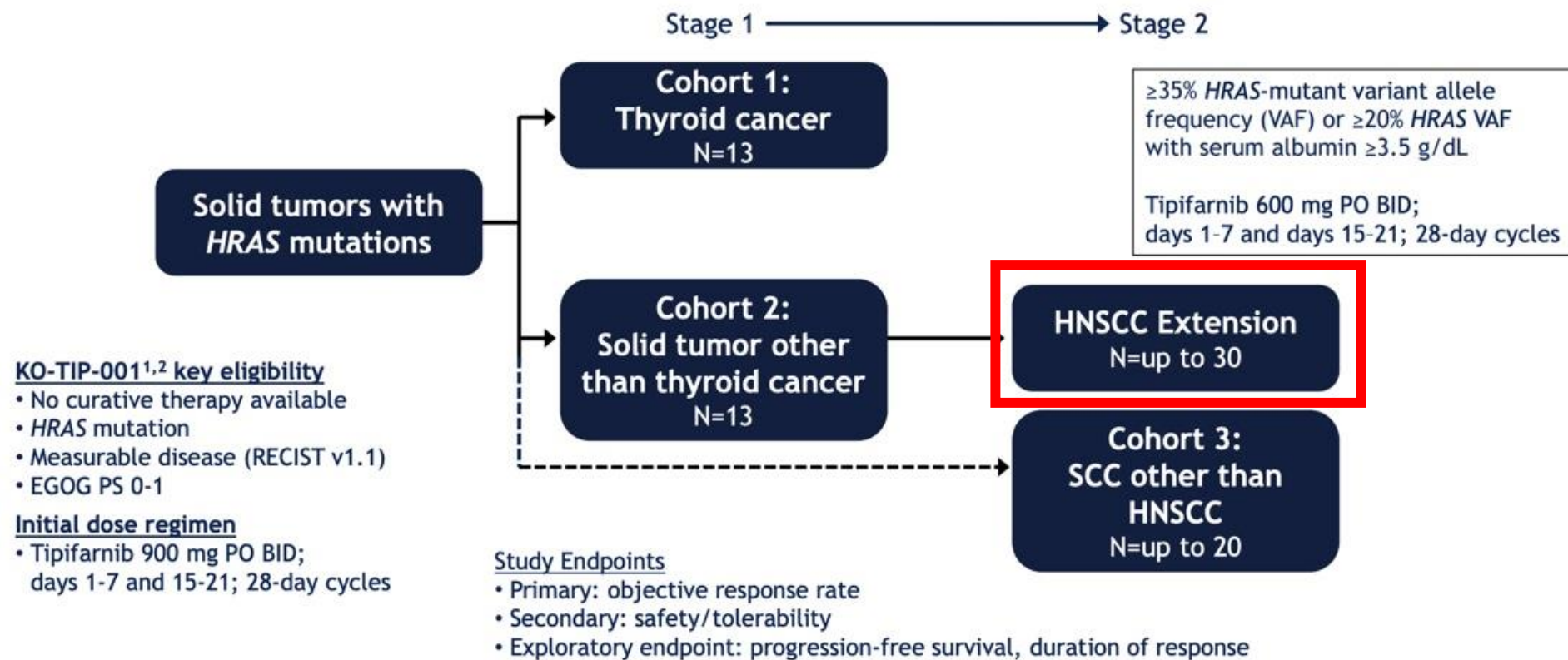
## Sesión 3: Vías de desarrollo de la oncología transversal (I)

### CURSO CLINICO

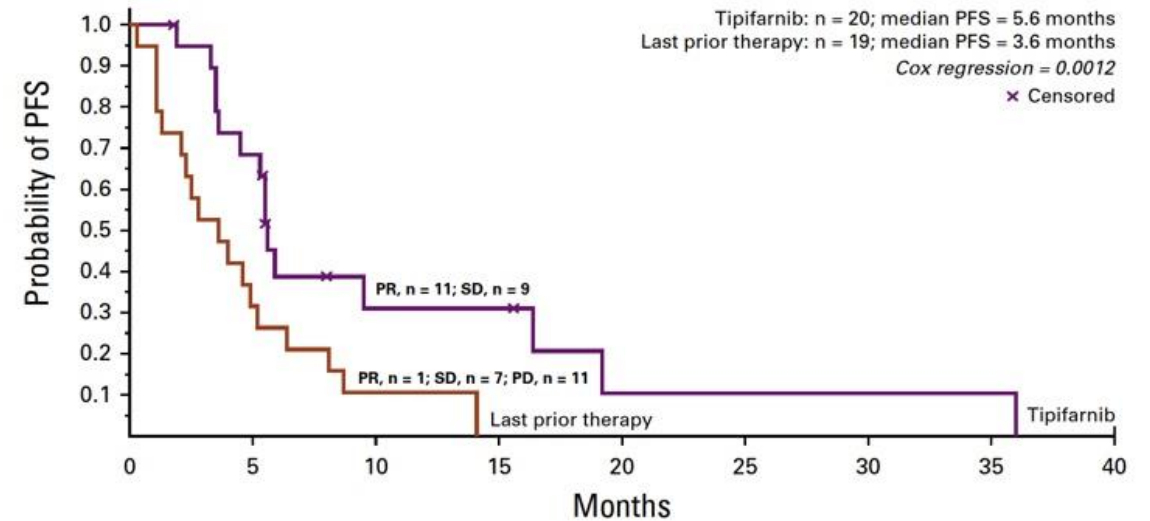
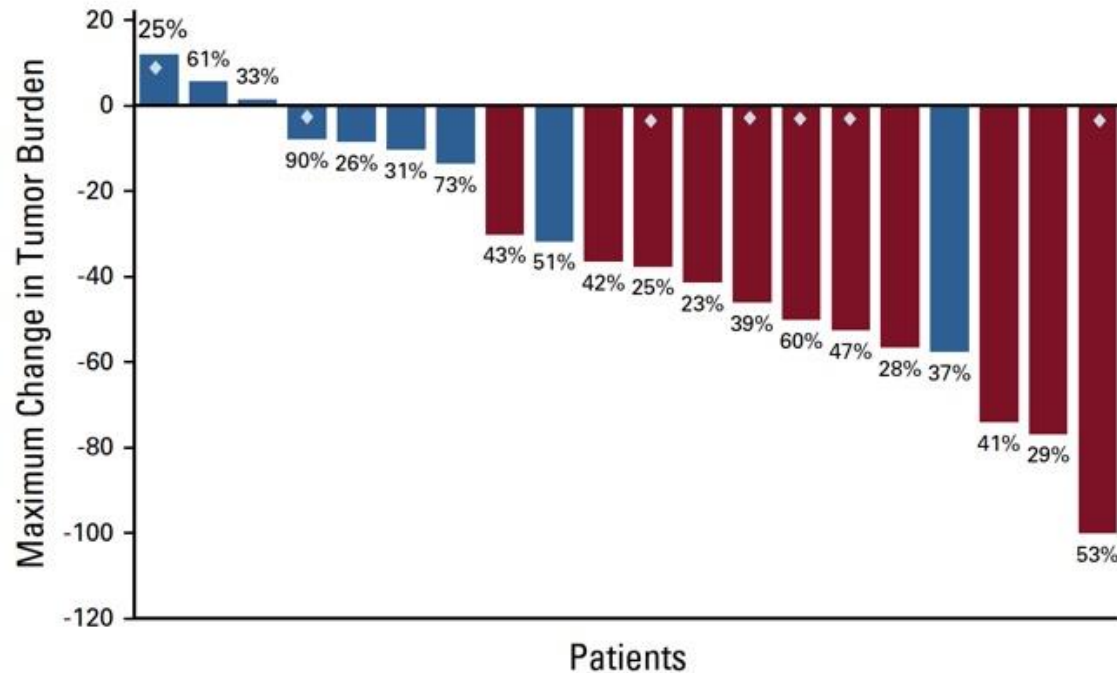




### Tipifarnib: KO-TIP-001 trial



### Tipifarnib: KO-TIP-001 trial



| No. at risk:       | 0  | 5  | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 |
|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Tipifarnib         | 20 | 13 | 4  | 4  | 1  | 1  | 1  | 1  | 0  |
| Last prior therapy | 19 | 6  | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |

Cohorte CyC HRASmt VAF $\geq$ 20%  
N = 20  
ORR 55.0 (31.5 to 76.9)

Cohorte CyC HRASmt VAF $\geq$ 20%  
PFS 5.6 (3.6 to 16.4) meses

### Tipifarnib: KO-TIP-001 trial

| Evento adverso grado $\geq 3$ | N=30 | N (%)   |
|-------------------------------|------|---------|
| Anemia                        |      | 11 (37) |
| Neutropenia                   |      | 3 (10)  |
| Linfopenia                    |      | 4 (13)  |
| Leucopenia                    |      | 3 (10)  |
| Hipercalcemia                 |      | 3 (10)  |
| Hipopotasemia                 |      | 3 (10)  |
| Hipofosfatemia                |      | 3 (10)  |
| Neumonía                      |      | 3 (10)  |
| Nauseas                       |      | 3 (10)  |

Dosis inicial 900mg/12h D1-7 y D15-21  
 cada 28 días



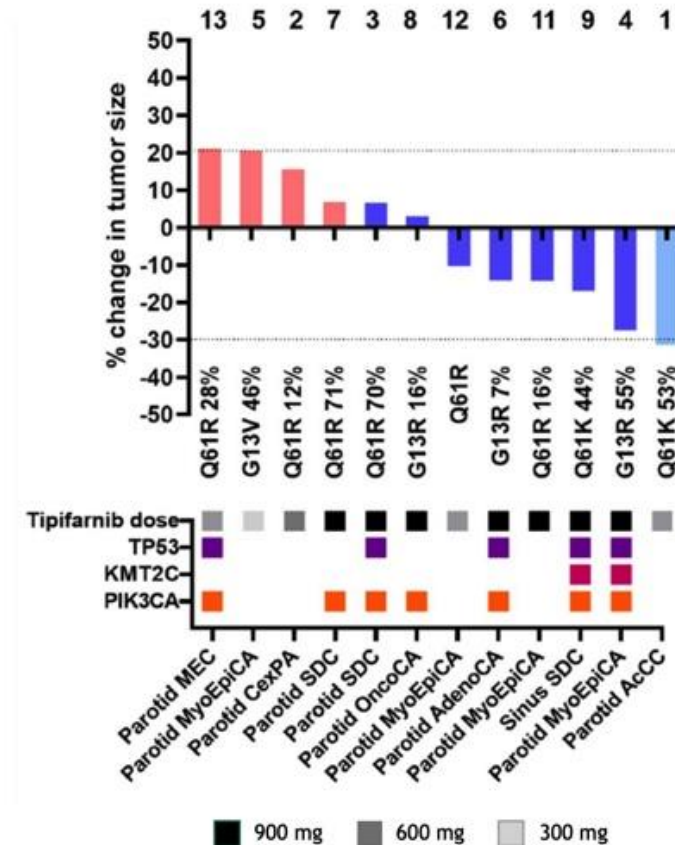
600mg/12h D1-7 y D15-21 cada 28 días

### Tipifarnib: Tumores de glándula salival

| Efficacy Outcomes                 | N=12 <sup>a</sup>           |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| ORR, % (n)                        |                             |
| Partial response                  | 8.3 (1)                     |
| Stable disease                    | 58.3 (7)                    |
| Progression-free survival, months | 7.0<br>(95% CI: 5.9, 10.1)  |
| Overall survival, months          | 18.0<br>(95% CI: 9.6, 22.4) |

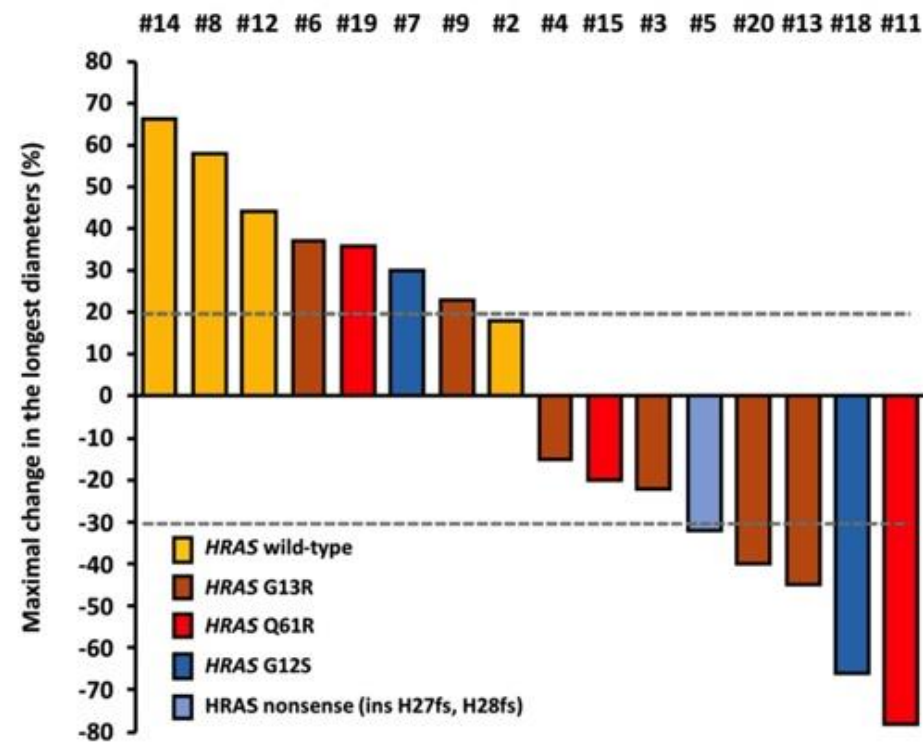
<sup>a</sup>Twelve of 13 (92%) patients were evaluable using RECIST v1.1 criteria.

| Histology                          | n |
|------------------------------------|---|
| Salivary duct carcinoma            | 4 |
| Myoepithelial-epithelial carcinoma | 4 |
| Mucoepidermoid carcinoma           | 1 |
| Acinic cell carcinoma              | 1 |
| Oncocytic carcinoma                | 1 |
| Adenocarcinoma                     | 1 |
| Carcinoma ex pleomorphic adenoma   | 1 |



### Tipifarnib: Tumores uroteliales

N = 21  
 ORR: 24% (95% CI: 6%, 42%)  
 PFS 4.7 (95% CI: 2.5, 5.6)



### Tipifarnib

| Ensayo                      | Fase |                             |
|-----------------------------|------|-----------------------------|
| KO-TIP-001;<br>NCT02383927) | II   | Tumores sólidos HRAS mt     |
| KO-TIP-007;<br>NCT03719690  | II   | Tumores ORL HRAS mt         |
| IST-01;<br>NCT02535650)     | II   | Carcinoma urotelial HRAS mt |



### Conclusiones y direcciones futuras

- HRAS es un oncogén susceptible de ser tratado con terapia dirigida.
- La activación de HRAS depende exclusivamente de la de la farnesilación postraducciona, que permite su localización en la membrana, lo cual es necesario para la activación de la señalización descendente.
- Tipifarnib ha demostrado actividad antitumoral en tumores ORL recurrentes/metastásicos que han progresado a terapias previas como quimioterapia, inmunoterapia y/o cetuximab.
- Otros tumores sólidos con HRAS mt (tumores uroteliales, glándula salival) también podrían beneficiarse del tratamiento con tipifarnib.
- Está por determinar posibles biomarcadores predictivos de respuesta.
- El estudio de los mecanismos de resistencia a tipifarnib podría plantear estrategias de combinación/secuenciación con otros fármacos.