



**GETTHI**

Grupo Español de Oncología Transversal  
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

# VII SIMPOSIO GETTHI

## Sesión 4: Vías de desarrollo de la oncología transversal (II)

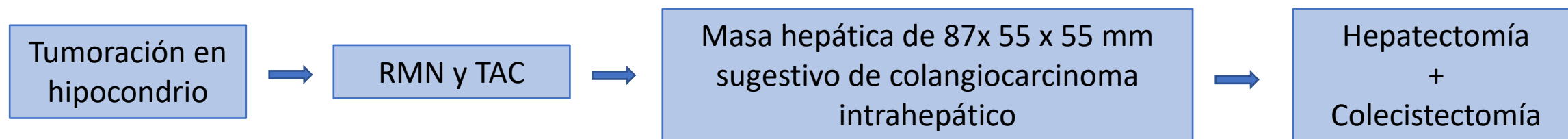
16 de diciembre de 2021 - *Formato virtual*

**Nuevo paradigma en Colangiocarcinoma: sumando  
vías accionables ¿sumamos supervivencia?**

Pau Frías Ruiz  
Genesiscare Cádiz

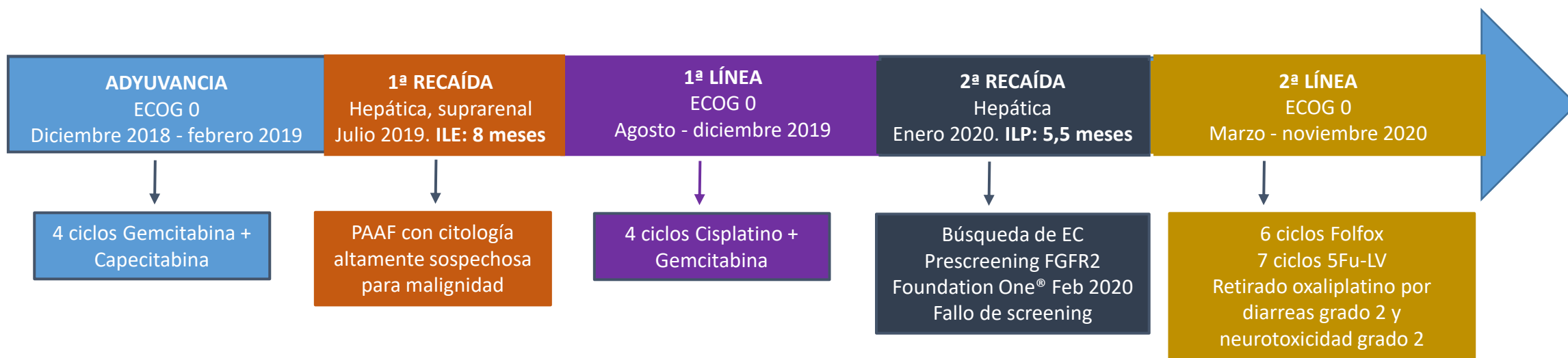
### PRESENTACIÓN DEL CASO

- ❑ **Anamnesis:** Mujer de 55 años, ECOG 0, artritis reumatoide. Sin hábitos tóxicos.
  - ❖ Tratamiento habitual: deflazacort diario e ibuprofeno si precisa.
- ❑ **Exploración física y pruebas complementarias:** Septiembre 2018 → acude a digestivo por epigastralgia de 2 años de evolución.



- ❑ **Diagnóstico anatomopatológico:** colangiocarcinoma tipo adenocarcinoma con patrón acinar y trabecular pobremente diferenciado. Invasión linfovascular y perineural.
  - ✓ pT3NxM0, R0.

### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN



3<sup>a</sup> RECAÍDA  
Noviembre 2020.  
ILP: 8 meses

**CONCLUSIÓN:**

Hepatectomía izquierda y colecistectomía.

Aumento en el tamaño de las lesiones tumorales descritas en relación estudio tomográfico anterior, con carga tumoral que ha aumentado en aproximadamente un 27.5%, que indica con enfermedad de progresión según criterios RECIST 1.1.

Restantes hallazgos sin modificación.





### Foundation one®

#### CANCER RELATED ALTERATIONS IDENTIFIED

Gene	Alteration
CDKN2A	loss
CDKN2B	loss
EPHA6	R337H
<b>BRAF</b>	<b>G469R</b>
BAP1	splice site 38-2A>T

#### VARIANTS OF UNKNOWN SIGNIFICANCE

Gene	Alteration
AKT1	loss
FGFR4	G430R

- Revisión bibliográfica.
- Sin líneas convencionales de tratamiento.
- Ensayo clínico no disponible.
- Uso fuera de indicación de inhibidor RAF Dabrafenib e inhibidor MEK Trametinib.
- Inicio noviembre 2020.

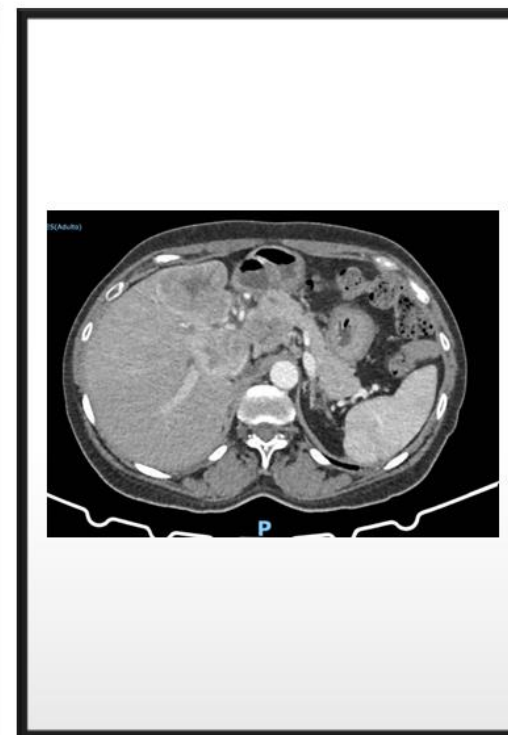
### SITUACIÓN ACTUAL

❑ Tras 10 ciclos de tratamiento →

Septiembre  
2021

Progresión  
hepática

ILP: 9,5 meses  
ECOG 0





# VII SIMPOSIO GETTHI

## Sesión 4: Vías de desarrollo de la oncología transversal (II)



### RECOMENDACIÓN TMTB

En el caso de tener posibilidad, realizar biopsia líquida.

Mutación BRAF G469R reportada como driver en la literatura.

Falta de información sobre FGFR4.

Paciente en 4ª línea de tratamiento sin alternativas disponibles.

• Ensayos y posibles terapias:

Cohorte de colangiocarcinoma en Ensayo Ragnar con erdafitinib (pan-inhibidor FGFR).

Uso expandido con erdafitinib.



### SITUACIÓN ACTUAL

Inicio uso expandido Erdafitinib

→ Octubre 2021

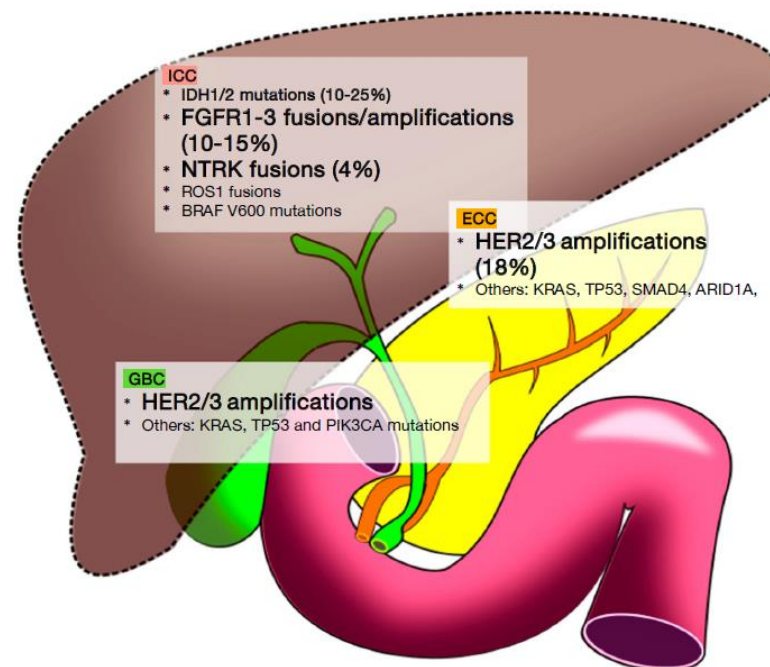
→ Buena  
tolerancia

→ Hiperfosfatemia  
G2 (7,5 mg/dL)

### DISCUSIÓN

- ❑ Colangiocarcinomas grupo heterogéneo de tumores raros agresivos.
- ❑ Surgen del epitelio biliar y se dividen en peri hiliar (50-60%), distal (20-30%) e intrahepático (10-20%).
- ❑ Opciones terapéuticas limitadas.

Fig. 1 Frequent genomic alterations in biliary tract cancers according to anatomic location. *ICC* intrahepatic cholangiocarcinoma, *ECC* extrahepatic cholangiocarcinoma, *GBC* gallbladder cancer. The most clinically promising drug targets are highlighted in bold type



>50% pacientes  
mutación con  
fármaco diana

Banales JM, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;17(9):557-588.



### DISCUSIÓN BRAF

- Mutación BRAF G469R, asociada a activación de quinasas y, por tanto, considerada driver en CPNM y melanoma<sup>1,2</sup>.
- Respuestas en melanoma con inhibidores BRAF y MEK para mutaciones no-V600 (aunque menores que V600)<sup>3</sup>.
- Descrita respuesta duradera en cáncer de pulmón para mutación BRAF G469R<sup>4</sup>.
- No hay casos publicados de pacientes con colangiocarcinoma que presenten mutación BRAF-no V600E tratados con inhibidores de BRAF y MEK.

1. Carter J, et al: Non-p.V600E BRAF mutations are common using a more sensitive and broad detection tool. Am J Clin Pathol 144:620-628, 2015

2. Negrao MV, et al. Molecular Landscape of BRAF-Mutant NSCLC Reveals an Association Between Clonality and Driver Mutations and Identifies Targetable Non-V600 Driver Mutations. J Thorac Oncol. 2020 Oct;15(10):1611-1623.

3. Menzer C, et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3142-3151.

4. Kwang Chae Y, et al. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Focused Analysis of BRAF Alterations and Case Report of a BRAF Non-V600–Mutated Tumor Responding to Targeted Therapy. JCO Precision Oncology 2018 :2, 1-12

### DISCUSIÓN FGFR

- Mayor evidencia de beneficio clínico para fusiones FGFR2<sup>1,2</sup>.
- Erdafitinib utilizado con alteraciones FGFR2 y FGFR3 en colangiocarcinoma<sup>3</sup>.
- Aprobado recientemente por la FDA para carcinoma urotelial con alteraciones FGFR2 y FGFR3.
- No existen datos para FGFR4.
- Cohorte de colangiocarcinoma del ensayo RAGNAR<sup>4</sup> cerrada.
- Paciente sin alternativas terapéuticas.

1. Abou-Alfa GK, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21:671.
2. Javle MM, et al. Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or rearrangement (abstract). *J Clin Oncol* 39,2021 (suppl3; abstr 265).
3. Chen Y, et al. Preliminary Results of a Ph2a Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Erdafitinib in Asian Patients with Biomarker-Selected Advanced Cholangiocarcinoma (CCA). *Ann of Oncol* (2018) 29 (suppl\_8): viii205-viii270.
4. A Study of Erdafitinib in Participants With Advanced Solid Tumors and Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Alterations [disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083976>].



### **CONCLUSIONES**

- En la última década no se ha producido aumentos de supervivencia notables en colangiocarcinoma con QT.
- El desarrollo de nuevas técnicas de secuenciación y descubrimiento de dianas accionables constituyen una oportunidad.
- No hay casos publicados de pacientes con colangiocarcinoma que presenten mutación BRAF no-V600 tratados con inhibidores de BRAF-MEK.
- Los comités multidisciplinares moleculares son una herramienta de ayuda en la interpretación de NGS y la toma de decisiones.
- Conocer los aspectos regulatorios, ensayos clínicos y usos expandidos disponibles ha constituido una oportunidad para poder tratar a nuestra paciente con terapias dirigidas.