

RESUMEN POST- ASCO 2017 SOBRE TUMORES RAROS E INFRECIENTES



Autora: Dra. Natalia Ramírez

Cada año se puede ver un incremento en los estudios llevados a cabo y los resultados presentados en Tumores Raros e Infrecuentes en el congreso ASCO. La incidencia por definición de los Tumores Raros es <6 casos/ 100.000 habitantes-año, pero ya constituyen hasta un 20% de pacientes diagnosticados de cáncer (SEER study CA 2017)

Este año cabe destacar todos los trabajos presentados con perfiles moleculares y secuenciaciones, con la idea de conseguir drivers oncogénicos y dianas terapéuticas para optimizar el tratamiento de este tipo de tumores.

En todas las conclusiones de los estudios presentados se destaca que son tumores con escaso soporte y con dificultades para realizar estudios. Por ello apenas tenemos tratamientos estándares establecidos. Y es sumamente importante animar a incrementar la investigación en Tumores Raros. Siendo muy necesarios grupos independientes que generen estudios e investigación: Rare Cancer Research Foundation, International Rare Cancers Initiative. Y por tanto si extrapolamos a España, desde nuestro Grupo GETHI.

El tratamiento de los Tumores Raros e Infrecuentes es un reto para los oncólogos y desde GETHI seguimos trabajando y animando a su avance e investigación, pues la investigación salva vidas.

**** TUMORES GINECOLÓGICOS.**

* "OPEN LABEL PHASE II CLINICAL TRIAL OF ORTERONEL (TAK-700) IN METASTATIC OR ADVANCED NON-RESECTABLE GRANULOSA CELL OVARIAN TUMOURS: THE GREKO II STUDY."

(Poster Session) (Abst#5577) (Jesús García-Donas MD PhD).

ES UN HONOR PODER DESTACAR ESTE TRABAJO SELECCIONADO EN ASCO2017, DE NUESTRO COMPAÑERO MIEMBRO DEL EQUIPO DIRECTIVO DE GETHI, DR JESÚS GARCIA-DONAS.

Los tumores de la célula de la granulosa de ovario son una neoplasia infrecuente.

Dentro de GETHI, ya se había llevado un ensayo previo, GREKO I Trial, NTC01584297, que había mostrado actividad prometedora de ketoconazol como inhibidor de CYP para el tratamiento del tumor de la célula de la granulosa ovárica.

Con ese background, se ha desarrollado este estudio, GREKO II Trial.

Se trata de un estudio fase II open-label, de brazo único, ORTERONEL 300MG ORAL BID, en pacientes diagnosticadas de tumor de la célula de la granulosa ovárica (GCT) metastático o localmente avanzado no resecable, con mutaciones somáticas FOXL2 402C-G (C134W), sin tratamiento previo con

RESUMEN POST-ASCO 2017 SOBRE TUMORES RAROS E INFRECIENTES

inhibidores de CYP17. Objetivo primario: tasa de beneficio clínico (CR + PR + SD). Objetivos secundarios: tasa de respuesta, PFS, OS.

Se reclutaron 10 pacientes dentro de 9 hospitales pertenecientes a GETHI, entre 30/6/2014 - 11/1/2017. Tasa de beneficio clínico 50%. PFS mediana 3m. 3 pacientes con estabilización de enfermedad mayor de 12m. 2 pacientes continúan en tratamiento después de 16m y 14m. 7 pacientes han progresado. 2 pacientes muertos.

Conclusiones, ORTERONEL en el tratamiento de tumores de la granulosa ovárica (GCT) avanzado muestra beneficio clínico significativo con un perfil de toxicidad manejable y bien tolerado.

Clinical Trial information: NCT02101684.

Open label phase II clinical trial of Orteronel (TAK-700) in metastatic or advanced non-resectable granulosa cell ovarian tumors. The Greko II study (GETHI 2013-01)

Jesús García-Zorraño¹, Luis Garriga², Mónica Latorre³, Ana Sarmiento⁴, Andrea Beléndica⁵, Juan Hernández Carvajal⁶, M^o Jesús Rubio⁷, María Prieto⁸, José Antonio López Guerrero⁹, Zaida García-Casado¹⁰, Enrique Grande¹¹, Eva Guerra Alía¹², Isabel Boyer¹³, Soledad Fernández-Polo¹⁴, Ricardo Sánchez-García¹⁵, Alicia Hurtado¹⁶, Paloma Navarro¹⁷, Juan Francisco Rodríguez Merino¹⁸

¹Centro Integral Oncológico Clara Corral (CICCO) Integral Oncology for the Barcelona, ²Complex Hospitalari de Navarra, ³Hospital Universitario Politécnico de Valencia, ⁴Hospital Universitario La Princesa, ⁵Centro Hospitalario Universitario de Zaragoza, ⁶Complex Hospitalari de Navarra, ⁷Hospital Universitario Politécnico de Valencia, ⁸Complejo Hospitalario de Navarra, ⁹Complejo Hospitalario de Navarra, ¹⁰Complejo Hospitalario de Navarra, ¹¹Complejo Hospitalario de Navarra, ¹²Complejo Hospitalario de Navarra, ¹³Complejo Hospitalario de Navarra, ¹⁴Complejo Hospitalario de Navarra, ¹⁵Complejo Hospitalario de Navarra, ¹⁶Complejo Hospitalario de Navarra, ¹⁷Complejo Hospitalario de Navarra, ¹⁸Complejo Hospitalario de Navarra

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02101684 Accession ID: ECT7118310 gze@gethi.com

Background
Granulosa-cell tumors (GCT) of the ovary are a rare entity characterized by its genetic profile. A junctional mutation at the FOXL2 gene 40C>9G (C158A) is present in up to 55% of cases. FOXL2 is a transcription factor that physiologically requires the expression of the Steroidogenic Factor-1 (SF-1). This factor is known to downregulate the expression of the enzyme CYP17 (key in androgens and 17-OH progesterone synthesis). Thus, FOXL2 mutations could impact hormonal synthesis through CYP17 in GCT. A previous study developed by our group (The GRECO II trial) has found clinical activity of letrozole, a CYP17 inhibitor, in this tumor. Orteronel (TAK700) is a selective inhibitor of 17, 20-lyase thus, it is expected to suppress sex hormone levels in both circulation and relevant hormone-dependent malignant tissue. This aim to test the clinical activity of such drug in GCT.

Methods
Primary objective:
Clinical benefit rate (complete or partial response and stable disease longer than 6 months) obtained with Orteronel (TAK700) in metastatic or locally advanced GCT.
Secondary objectives:
• Overall Response Rate (ORR) by RECIST 1.1 assessed by local investigators and a centrally.
• Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)
• Reduction of tumor hormonal overproduction
• Toxicity profile of Orteronel (TAK-700)

Design: Open label phase II single arm clinical trial
Treatment: Orteronel 300mg BID, given orally, continuously in 28 day treatment cycles.
Number of patients: 30 patients (initial target sample size)
Collaborating institutions: 18 Spanish institutions, members of the Spanish Group for Research in Ovarian and Unfrequent Tumors (GETHI)

Results

Table 1. Patient demographics

Age (years)	Median		Range
	SD	SD-A-7SD	
SDOS	8	9	0-22
	1	2	0-22
	1	1	0-22
# Metastatic sites	2	1	0-22
	2	2	0-22
	4	2	0-22
Metastatic localization			
	Peritoneum	0	0-22
	Liver	7	0-22
	Lung	2	0-22
Prior treatment			
Surgery	Yes	6	0-22
	No	1	0-22
Chemotherapy	Yes	1	0-22
	No	1	0-22
Hormonotherapy	Yes	1	0-22
	No	0	0-22
Radiotherapy	Yes	0	0-22
	No	16	0-22

Table 2. Toxicity

Toxicity	Scale							
	1	2	3	4	n	%	n	%
Fatigue	1	0	1	0	2	6.7	0	0
Headache	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Dyspnea	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Diarrhea	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Abdominal pain	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Constipation	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Nausea	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Vomiting	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Hypotension	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Myalgia	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Arthralgia	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Insomnia	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Depression	1	0	0	0	1	3.3	0	0
Hypernatremia	1	0	0	0	1	3.3	0	0

Figure 1. Workflow of patients

Figure 2. Kaplan Meier curves for PFS and OS

Since October 1st 2014, 30 patients have been included (Table 1). The study was closed by May 20th 2016, because of a low recruitment rate.

No objective response was seen but 40% of patients presented a disease stabilization longer than 6 months (two of them longer than 12 months). Two patients have died and one remains still on treatment by the time of this communication (Figure 2). With a median follow up of 1.7 months (range 2.5-29), median PFS is 2.96 (95% CI 0.62-5.1) and has not been reached for overall survival. Mean baseline testosterone was 3.5 ng/ml (range 0.24-8.9) with no additional elevated values along the study.

Regarding toxicity, there was only one grade 3-4 adverse event (nausea, table 2). Mean reason for drug discontinuation was disease progression and only one case without treatment because of toxicity.

Conclusions
Orteronel showed a significant clinical benefit with 40% of patients reaching a disease stabilization longer than 6. The final analysis, including FOXL2 mutational status, will let to a better understanding of the mechanism for each activity. Toxicity profile was favorable with only one severe adverse event. Together with prior reports (by our group and others) these results provide further support for the role of hormone therapy in GCT management.

* "HOW RARE IS RARE?" (Abstracts disussion) (Dr David M Gershenson)

- Abstract 5522: Estudio clínico y molecular Fase II de ENMD-2076 oral en carcinoma de células claras de ovario. Lheureux et al.

El estudio fue negativo, y no cumple su objetivo de PFS. N 40 pacientes tratadas con ENMD-2076 que es un inhibidor multi-kinasa oral. Las conclusiones del estudio es que debe seguir investigándose en este tipo de tumor de ovario, infrecuente y con peor pronóstico, siendo necesario conocer más sobre su perfil molecular y que alteraciones son drivers oncogénicos, y continuar la investigación en terapias diana-dirigidas y en inmuno-checkpoint.

- Abstract 5523: Stage I ovarian immature teratomas: Is ther a role for chemotherapy? Chan et al.

N 888 pacientes de National Cancer Database 2004-2013. Se presenta un subanálisis de OS del estadio I tratado con cirugía vs cirugía + quimioterapia.

- Abstract 5524: Phase II study of cabozantinib in pts with recurrent/metastático endometrial cancer. Dhani et al.

A destacar la cohorte de 32 pacientes con histologías raras: células claras y carcinosarcoma (Abstract 5587)

N 102 pacientes total con adenocarcinoma de endometrio tratadas con cabozantinib 60mg oral/día en segunda línea. Demuestra actividad del fármaco, sobre todo en pacientes con alteraciones en KRas y PTEN/PIK3CA, y abre el paso a seguir la línea de investigación, con estudios en marcha fase II/III de cabozantinib vs doxorrubicina.

**** TUMORES UROLOGICOS.**

* SESIÓN EDUCACIONAL SOBRE TUMORES GENITOURINARIOS. SÁBADO 3/JUNIO/2017:

"NEW DEVELOPMENTS AND GHALLENGES IN RARE GENITOURINARY TUMORS: NON-UROTHELIAL BLADDER CANCER AND SQUAMOUS-CELL CANCER OF THE PENIS" (Jeanny B Aragon-Ching, Virginia USA)

(Recogido en el libre de Educational Session de acceso libre, artículo publicado)

Educacional de interés, que recoge una amplia revisión de los tumores infrecuentes:

- Tumores de vejiga no uroteliales: carcinoma escamoso, carcinoma microcítico, adenocarcinoma de uraco, carcinoma neuroendocrino.

- Carcinoma de pene.

* "IDENTIFYING AND TARGETING GENETIC DRIVERS IN RARE GENITOURINARY CANCER TYPES" (Posters Discussion) (Dr. Guru Sonpavde)



A DESTACAR:

ESTUDIO FASE II CON PAZOPANIB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU.

Se trata de una fase II realizado en MDAnderson Texas Houston, con 32 pacientes con VHL confirmado, en tumores distintos (SNC, páncreas, renal etc etc), y que recibieron el tratamiento con pazopanib 800/día.

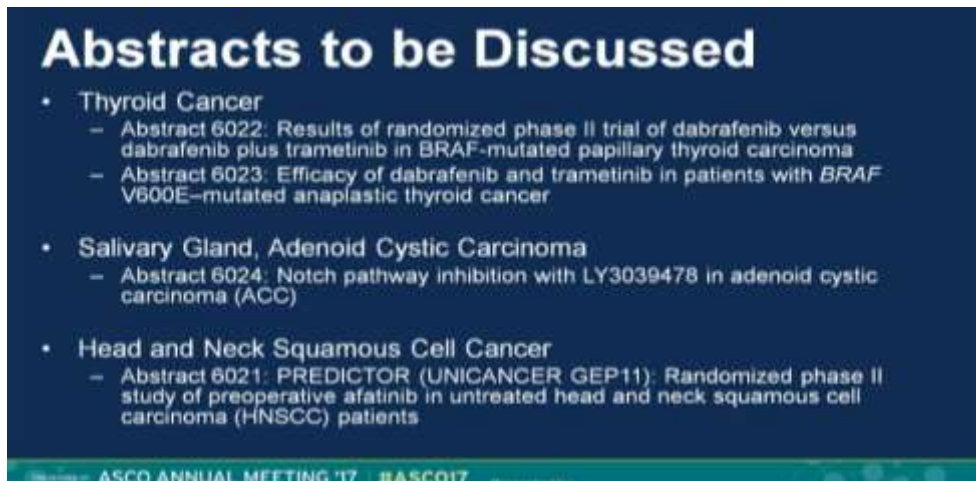
Los resultados fueron satisfactorios: 13 RP (40,6%), 18 EE, no hubo RC, y sólo 3 PD.

Estudio por tanto generador de hipótesis y que precisa seguir con más estudios esta vía de investigación antiangiogénica.

(El poster: "MULTIREGION SEQUENCING OF PENILE CANCER TO REVEAL DISTINCT PATTERNS OF HETEROGENEOUS ACTIONABLE MUTATIONS" se comenta en el apartado de "NUEVAS INVESTIGACIONES")

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO.

* "SMALL MOLECULES IN RARE DISEASE. Or does Better Targeting Lead to Better Outcomes?" (Abstract Discussion) (Dr Eric Sherman - MSKCC New York)



- CANCER DE TIROIDES. Abstract 6022. Abstract 6023.

El Cáncer de Tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente, pero supone solo el 1-2% de los tumores sólidos. Por tanto está considerado como un Tumor Raro. Sobre todo las variantes de carcinoma anaplásico o dediferenciado (5%), y carcinoma medular (5%), mientras que el Cáncer Diferenciado de Tiroides es el más frecuente, representando (90%) e incluye el carcinoma papilar (75%) y el carcinoma folicular (10%).

Recientemente tuvimos la aprobación de vandetanib, un fármaco diana-dirigido para el tratamiento de carcinoma medular localmente avanzado irreseccable o metastático.

En este ASCO2017 se han presentado datos de terapias orales dirigidas en fase II: DABRAFENIB Y TRAMETINIB. En carcinomas papilares y anaplásicos con mutaciones de BRAF V600E.

La vía de BRaf es importante y efectiva en el tratamiento del cáncer de tiroides. Quedan pendientes ensayos fase III por desarrollarse.

La adición de trametinib a dabrafanib NO aporta beneficio en el carcinoma papilar.

Sin embargo, en el carcinoma anaplásico donde hasta el 45% presenta mutaciones en BRaf, la combinación de dabrafenib + trametinib consigue elevadas tasas de respuesta y podría convertirse con ensayos confirmatorios en un tratamiento estándar (ROAR Trial).

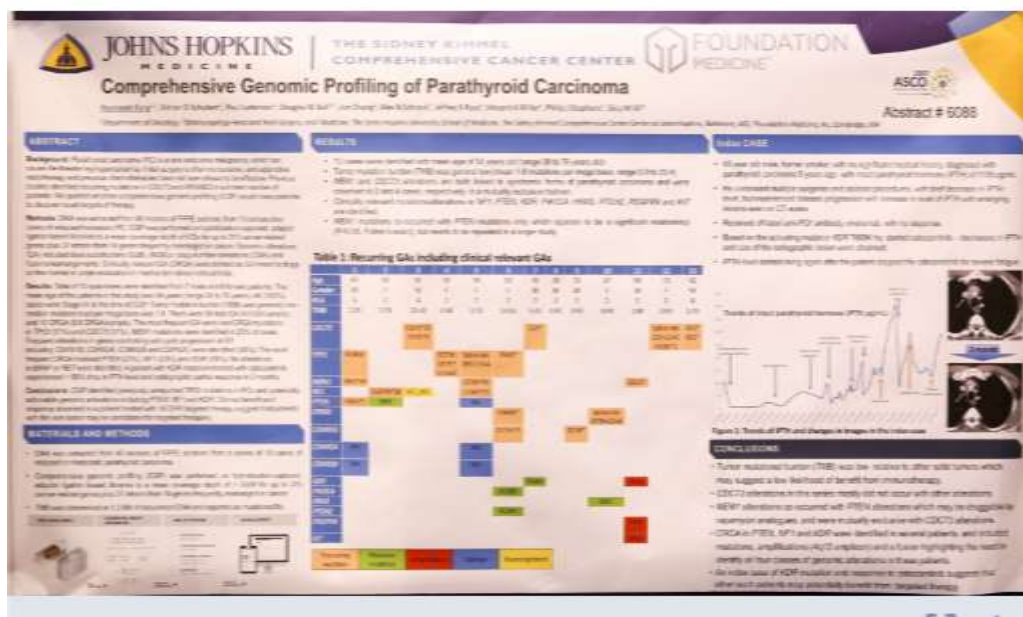
* "COMPREHENSIVE GENOMIC PROFILING OF PARATHYROID CARCINOMA" (Poster Session) (Abs#6088) (Hyunseok Kang MD)

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia maligna endocrina infrecuente. Donde el papel inicial y curativo lo tiene el tratamiento quirúrgico, y no disponemos de un tratamiento oncológico estándar establecido.

En este estudio de laboratorio se analizan muestras de 13 pacientes con cáncer de paratiroides recidivado/metastático, mediante CGP (comprehensive genomic profiling).

Los resultados muestran que el carcinoma de paratiroides no se asocia con una carga mutacional (TMB) elevada. Las mutaciones más frecuentemente detectadas (como alteraciones genómicas no clínicamente relevantes) son: mutaciones en TP53 (31%), y otras alteraciones genómicas además potencialmente accionables son PTEN (23%), NF1 (23%), y KDR (15%).

Un paciente con mutación en KDR tratado con cabozantinib experimentó control en PTH y respuesta parcial en 3 meses, lo cual puede generar hipótesis, acerca de la terapia dirigida antiangiogénica VEGFR en carcinoma de paratiroides metastático.



* "PHASE II TRIAL OF RILBOCICLIB AND EVEROLIMUS IN p16 LOW ANAPLASTIC THYROID CANCER (ATC)." (Poster Session) (Bernard Tawfik MD – University of Texas)

Este fase II open-label explora el tratamiento de ATC metastásico Rb + y p16-/CDKN2a -, tratados con ribociclib 400mg + everolimus 5mg QD. Objetivo primario: Tasa de respuesta. Objetivos secundarios: PFS, OS, seguridad y toxicidades. También se incluyen otros análisis exploratorios de biomarkers o mutaciones según NGS.

Clinical Trial NCT02289144.

**** TUMORES SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (S.N.S.)**

* "ANTI-GD2 IMMUNOTHERAPY IN ADULTS WITH HIGH-RISK NEUROBLASTOMA (HR-NB). THE MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER (MSKCC) EXPERIENCE." (Abst 10550) (Poster Session) (Maya Suzuki MD, MSKCC)

El Neuroblastoma es un tumor raro en adultos, y por tanto no hay un tratamiento estándar probado en adultos. Inmunoterapia con antiGD2 es el tratamiento actual en HR-NB infantil, y en este estudio se trata de probar su eficacia en adultos.

El estudio recogió un total de 42 pacientes tratados en MSKCC entre 1983 y 2015. De ellos 35 pacientes en estadio IV, y de ellos 15 pacientes fueron tratados con ciclos de anti-GD2 anticuerpos 3F8 o hu3F8.

El tratamiento con inmunoterapia anti-GD2 en HR-NB del adulto, mostró ser bien tolerado, y mostró aumentar OS estadísticamente significativo en análisis multivariante.

Anti-GD2 Immunotherapy in Adults with High-risk Neuroblastoma
Maya Suzuki, Brian H. Kushner, Kim Kramer, Ellen M. Basu, Stephen S. Roberts, William J. Hammond, Michael P. LaQuaglia, Suzanne L. Wolden, Nai-Kong V. Cheung, Shakeel Modak
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

BACKGROUND
Neuroblastoma (NB) in adults is rare, constituting <1% of all new cases. Clinically, adult-onset NB is generally indolent when compared to NB in children. Somatostatin receptor expression, unlike MYCN amplification, is rare. Despite these factors in therapy, adult NB is primarily metastatic and rarely curable. While anti-GD2 immunotherapy is standard of care in children with NB, its role in adult NB is unclear.

METHODS
Patients: 42 patients with adult-onset (>18 years old) NB were seen at Memorial Sloan Kettering Cancer Center between 1983 and 2015. After obtaining IRB review, records of all patients were reviewed.
Statistical Methods: Overall survival (OS) was measured from the time of diagnosis. Progression-free survival was defined by repeat test. Cox-regression was used for multivariate analysis.

RESULTS
Patients characteristics:
- Median age at diagnosis: 27 years old (18 - 71 years old)
- Median follow-up: 5.3 years (0.1 - 36.9 years)
- Unix antibodies:
- 16 pts (38%) elevated (24 pts tested)
- 12M: 1 (2%) elevated (17 pts tested)
- MYCN amplification: 2 pts (5%) (30 pts tested)
- ALK mutation: 10 pts (24%) (24 pts tested)
- ALK inhibitor: 10 pts (24%) (24 pts tested)
Primary site of disease:
- Central nervous system: 20 (48%)
- Lung: 12 (29%)
- Soft tissue: 10 (24%)
- Bone: 1 (2%)
- Unknown: 1 (2%)
- No. of sites: 1-2: 10 (24%), 3-4: 12 (29%), 5-6: 10 (24%), 7-8: 1 (2%), 9-10: 1 (2%)
Stage at diagnosis and clinical course:
- Among 38 pts with stage 4, only 4 pts achieved complete remission (CR) after induction chemotherapy, and/or surgery. Only 1 pt remained in remission.
- To date, 5 out of 15 pts with $n=stage 4$ had relapsed/progressed to stage 4.

CONCLUSIONS
Adult-onset NB is very poorly chemotherapable and has poor outcome regardless of the stage. However, OS of high-risk adult NB has improved over the last decade. Complete surgical resection and mGFR/hu3F8 based anti-GD2 immunotherapy, that was well tolerated, appeared to improve the long-term survival.

**** SARCOMAS.**

* "TAILORED APPROACHES TO RARE SARCOMAS. EVIDENCE FOR ACTIVITY OF VEGFR INHIBITORS IN ASPS (Alveolar Soft Part Sarcoma), SFT (Solitary Fibrous Tumour), ESFT (Ewing Sarcoma)." (Oral Abstract Session) (Dr Scott M Schuetze, University of Michigan)

Regorafenib es activo en Sarcoma de Ewing: SARC 024: estudio fase 2 open-label, con regorafenib en Sarcoma de Ewing metastático. N 30 pacientes. Obteniendo RR 10%, median PFS 3,6m. Se necesitan seguir estudios para poder afirmar como tratamiento estándar. Estudios on-going: UNICANCER – fase 2 randomizado de regorafenib en sarcoma óseo metastático; y COG – fase 2 open-label de pazopanib en sarcomas pediátricos.

TKIs antiangiogénicos tienen utilidad en SFT (pazopanib, temodal/avastin, sunitinib): GEIS-32, estudio fase 2 con Pazopanib en SFT. N 34 pacientes. Obteniendo ORR 52%, median PFS 5,5m.

Cediranib es activo en ASPS: CASPS, estudio fase 2 randomizado con Cediranib en ASPS metastático en progresión. Obteniendo ORR 21%, PFS 10,8m con 46% de reducción de riesgo.

Y con estos estudios también se destaca la factibilidad de llevar a cabo estudios con sarcomas raros, siendo necesaria la colaboración entre grupos de oncólogos médicos y pediatras, siendo necesaria una buena selección de endpoints.

* "ACTIVITY OF CEDIRANIB IN ALVEOLAR SOFT PART SARCOMA (ASPS) CONFIRMED BY CASPS, AN INTERNATIONAL, RANDOMISED, PHASE II TRIAL (C2130/A12118)." (Abst11004) (Oral Abstract Session) (Dr Ian Robert Judson MD, UK. On behalf of the CASPS Trial Management Group and Investigators) (Queremos destacar en este estudio dentro de los autores al Dr Javier Martinez-Trufero)

ASPS es como ya sabemos un tumor extremadamente raro (0,5-1% de los sarcomas de partes blandas). No quimiosensible. Estudio actual con cediranib, inhibidor oral tirosin kinasas y antiVEGFR. El estudio CASPS es el mayor estudio en ASPS hasta la fecha. Es un fase 2 randomizado, que incluyó 48 pacientes con ASPS metastático entre 2011-2016 de 12 centros internacionales (UK, Australia y España).

El estudio es positivo, obteniendo el tratamiento con cediranib una reducción significativa del tamaño tumoral, y un incremento en PFS (10,8m vs 3,7m con HR0,54). Se prosigue trabajando analizando muestras tumorales y de sangre en búsqueda de potenciales biomarcadores pronósticos y predictivos. (NCT 01337401)

* "THE ANGIOSARCOMA PROJECT: GENERATING THE GENOMIC LANDSCAPE OF A RARE CANCER THROUGH A DIRECT-TO-PATIENT INITIATIVE." (Abstract 1519) (Dr Corrie Painter. Cambridge MA)

Proyecto muy curioso que abre una manera de obtener reclutamiento en tumores extremadamente raros (DTP: direct-to-patient). Se trata de un estudio piloto abierto 3 semanas en todos los estados de USA, para incluir a todos los pacientes diagnosticados de angiosarcoma dispuestos a aportar su historial médico, su muestra tumoral, y muestra de saliva y sangre. Así con este estudio se demuestra la factibilidad de obtener información clínica y muestras de

pacientes de tumores extremadamente raros, y poder llevar a cabo análisis moleculares y genómicos que puedan mejorar la investigación en estos tumores raros infra estudiados.

**** TUMORES DE MAMA.**

* "BRAF: AN EMERGING TARGET FOR TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER." (Poster Session) (Abs#1099) (JOAN ALBANELL MD PhD).

A DESTACAR ESTE TRABAJO PRESENTADO POR EL DR JOAN ALBANELL. HOSPITAL DEL MAR. BARCELONA. ESPAÑA.


Alteraciones en BRAF en cáncer de mama metastático son infrecuentes, y BRAF no es considerado una diana terapéutica actual en cáncer de mama.

Se trata de un estudio de laboratorio, generador de hipótesis acerca de BRAF en cáncer de mama. Se analizaron muestras de una larga serie de 10.428 pacientes con cáncer de mama metastático (MBC).

Se encontraron alteraciones en BRAF en 135 pacientes, es decir 1,2%, como corresponde a una alteración infrecuente como se ha comentado. Dentro de las alteraciones activadoras de BRAF se incluyen amplificaciones (48%), mutaciones (39%, de las cuales 34% fueron V600E), y reordenamientos (13%). A pesar de su infrecuencia, se encuentran enriquecidas en pacientes TNBC (55%). Y otros genes posibles targets co-alterados en los casos de BRAF MBC son: CDK6 (p 0,001), HGF (p<0,001), MET (p<0,001).

Y además el análisis de TMB (Tumour Mutations Burden) muestra que en el cáncer de mama metastático con alteraciones en BRAF tiene mayor TMB y esto le confiere un potencial mayor papel de la Inmunoterapia en este infrecuente subtipo tumoral.

RESUMEN POST-ASCO 2017 SOBRE TUMORES RAROS E INFRECUINTES



BRF1: An Emerging Target for Triple-Negative Breast Cancer

Jean Albert, Julia Anderson, Song Ma, Michael H. Allen, Billy Schick, Jin-Chang, Ji-Ah, Nave, Nagesh, James Sun, David Tomkinson, Eric Alan Swenson, Sagar Doshi, Stuart A. Hunsberger, Philip J. Stephens, Laura M. Slamon, Jeffrey S. Ross

*Abstract 1017 presented at the 2017 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, June 1-5, 2017, Chicago, IL. © 2017 by American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

ABSTRACT

Background: Analysis of tumor-sequencing data revealed that BRF1 is a potential target in triple-negative breast cancer (TNBC). Comprehensive genomic profiling (CGP) was performed on 100 TNBC cases and BRF1 was found to be upregulated in 25% of cases.

Methods: 100 TNBC cases were analyzed for BRF1 expression levels. BRF1 expression was measured using immunohistochemistry (IHC) and mRNA levels were measured using quantitative real-time PCR (qPCR). BRF1 expression levels were compared to those of other TNBC cases and to normal breast tissue.

Results: BRF1 expression was significantly higher in TNBC cases compared to normal breast tissue. BRF1 expression levels were also higher in TNBC cases compared to other TNBC cases. BRF1 expression levels were significantly higher in TNBC cases compared to normal breast tissue.


Conclusions: BRF1 is a potential target in TNBC. BRF1 expression levels were significantly higher in TNBC cases compared to normal breast tissue. BRF1 expression levels were also higher in TNBC cases compared to other TNBC cases. BRF1 expression levels were significantly higher in TNBC cases compared to normal breast tissue.

RESULTS

Clinical and Genomic Characteristics of 100 BRF1-Mutated Breast Cancers (100 TNBC Cases)

Characteristic	Value
Median Age (years)	50.1
Median Tumor Size (cm)	2.1
Median Stage at Diagnosis	Stage II
Median Time to Diagnosis (months)	12.1
Median Time to Death (months)	18.1

Longitudinal Plot of Co-Altered Genes in 25 Cases of BRF1-Mutated Clinically Advanced Breast Cancer



BRF1 Genetic Alterations in Advanced Breast Cancer with Potential to Inhibit BRF1 Signaling (Based on 25 Cases)

Gene	Alteration	Frequency
BRF1	Deletion	100%
BRF1	Point Mutation	12%

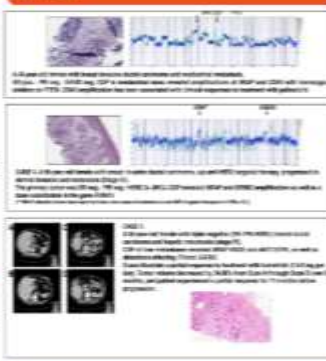
BRF1 Protein Pathways in 25 Cases of Advanced Breast Cancer (Based on 25 Cases)

Pathway	Frequency
BRF1 Pathway	100%
BRF1 Pathway	12%

Significant Co-Alterations of Genetic Alterations in BRF1-Mutated Advanced Breast Cancer (Based on 25 Cases)

Gene	Alteration	Frequency
BRF1	Deletion	100%
BRF1	Point Mutation	12%
BRF1	Other	8%

New Examples



BRF1 is a potential target in TNBC. BRF1 expression levels were significantly higher in TNBC cases compared to normal breast tissue. BRF1 expression levels were also higher in TNBC cases compared to other TNBC cases. BRF1 expression levels were significantly higher in TNBC cases compared to normal breast tissue.

CONCLUSIONS

- BRF1 alterations, although uncommon in TNBC representing only 25% of cases, are detected in TNBC and may be a potential therapeutic target.
- BRF1 alterations in TNBC may be a potential target for BRF1 inhibitors in a subset of TNBC cases.
- Targeted genes co-altered with BRF1 in TNBC include CDK1, CDK2, and AKT.
- The BRF1 pathway is significantly upregulated in TNBC compared to normal breast tissue and may be a potential target for therapeutic intervention.

**** NUEVAS INVESTIGACIONES.**

La definición de ESMO de Tumores Infrecuentes y Raros es de aquellos tumores con una incidencia 5/100.000 habitantes-año.

Dado que los Tumores Raros e Infrecuentes reciben pequeño soporte tanto de financiación como de interés investigacional, su estudio y avance es más lento y dificultoso.

Por todo ello, nos es muy satisfactorio encontrar estos estudios de investigación en estos tumores, pequeños estudios de experiencias de centros que arrojan luz y mucho interés en este campo y que se han presentado en ASCO 2017.

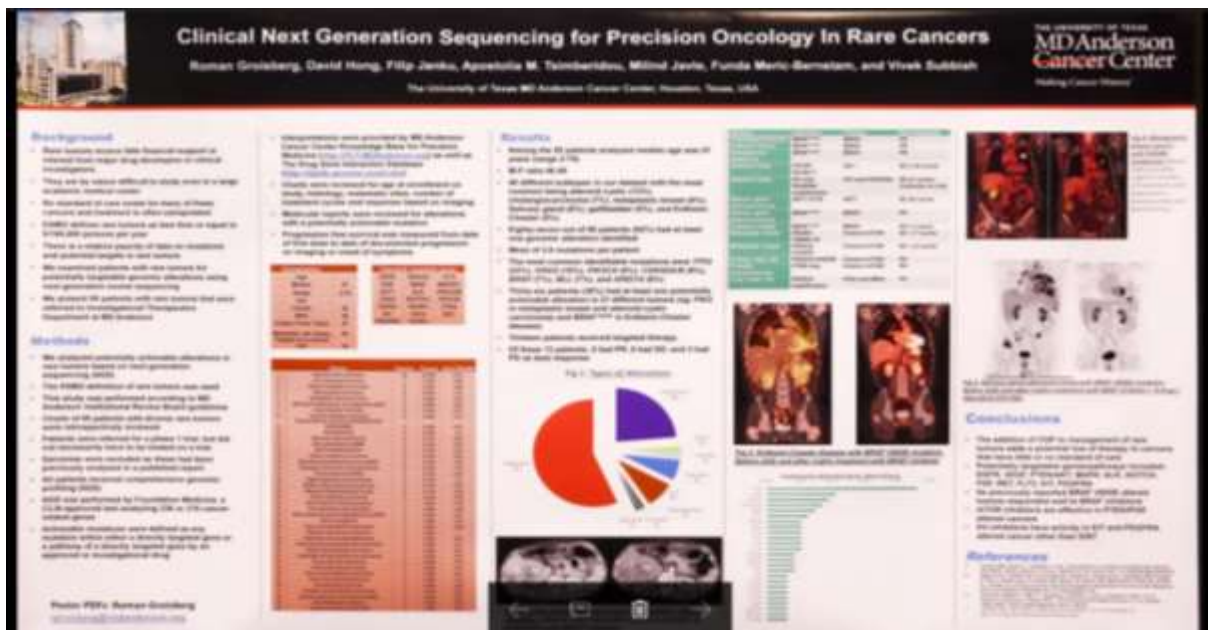
* "CLINICAL NEXT GENERATION SEQUENCING FOR PRECISION ONCOLOGY IN RARE CANCERS" (Abs 2582). (R Grosisberg, DS Hong, F Janku, AM Tsimberidou, MM Javle, F Meric-Bernstam, V Subbiah. MDAnderson Texas Houston)

Estudio realizado en MDAnderson Texas Houston, analizando 95 pacientes con tumores raros. En búsqueda de alteraciones genómicas que fueran potencialmente tratables con su terapia dirigida (on-label u off-label o en clinical trials). Usando next generation exome sequencing (NGS) Foundation Medicine)

De los pacientes que presentaban mutaciones identificables y accionables, las más frecuentemente detectadas eran: p53 (23%), KRas (10%), PIK3CA (9%), BRaf (7%)...

RESUMEN POST-ASCO 2017 SOBRE TUMORES RAROS E INFRECUINTES

Nueve pacientes recibieron terapia dirigida a la mutación accionable detectada. Fundamentalmente fueron mutaciones detectadas en la vía de BRAf . De esos 9 pacientes: 3 con RP, 4 con EE, y 2 con PS.
Con estos resultados los autores concluyen que la utilización de plataformas de secuenciación abre una vía de actuación y tratamiento dirigido sobre todo en el caso de alteraciones en la vía de Raf muy interesante, y teniendo en cuenta además que se tratan de Tumores Raros con escasas opciones terapéuticas y sin tratamientos estándares establecidos.



* "MULTIREGION SEQUENCING OF PENILE CANCER TO REVEAL DISTINCT PATTERNS OF HETEROGENEOUS ACTIONABLE MUTATIONS" (Simon Rodney et al. London UK)
Siguiendo la línea de secuenciación en tumores raros se presentaron estos datos en carcinoma de pene en UK.

El cáncer de pene (90% carcinoma epidermoide) es considerado un tumor raro debido a su baja incidencia, se estiman 26.000 casos/año en todo el mundo. Con escasas opciones terapéuticas, primera línea basada en platinos, segundas líneas con taxanos.

En la experiencia de este centro se analizan muestras (múltiples muestras, 48) de 8 pacientes. Es una muestra muy pequeña, y por tanto con muchas limitaciones, pero puede arrojar luz en cuanto a la heterogeneidad tumoral, a las mutaciones clonales o subclonales, y destacando como vías alteradas/mutaciones más frecuentes: P53 (65%), CDKN2A (40%), NOTCH1 (25%), PIK3CA (25%). También se ha detectado expresión de PD-L1 (40-60% según estudios), y se está explorando la vía de la inmunoterapia en cáncer escamoso de pene, con fases II con pembrolizumab o con nivolumab/ipilimumab.

* "ROUTINE TUMOR NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS) TO IDENTIFY RARE GERMLINE LUNG CANCER RISK MUTATIONS IN EGFR AND ERBB2" (Poster Discussion Session) (Abst#1513) (Ruthia Chen BA. Boston)

Dentro de los avances en la genómica del cáncer de pulmón, se han descubierto variantes genéticas de riesgo de cáncer de pulmón hereditario. Se conocen 4 mutaciones germinales en oncogenes de cáncer de pulmón: EGFR T790M, V843I, R776H, Y ERBB2 G660D.

En este estudio se hipotetiza NGS como tecnología capaz de determinar variantes infrecuentes y raras de riesgo de cáncer de pulmón hereditario.

Se analizaron un total de 13.488 pacientes con NGS. Fueron identificados 51 casos de riesgo de cáncer de pulmón hereditario, con alteraciones en EGFR y ERBB2. Finalmente se describieron las siguientes variantes raras de mutaciones germinales: EGFR R776H Y ERBB2 G660D.

Como conclusiones de este trabajo, los autores apoyan la comercialización y amplia utilización de NGS como tecnología para detección de variantes genéticas en línea germinal asociada al cáncer de pulmón hereditario.

* "GENOMIC PROFILING OF METAPLASTIC BREAST CANCER: A SINGLE CENTER EXPERIENCE" (Abst#e12041) (Michelle Afkhami MD, Duarte CA)

Cáncer de Mama Metaplásico (MpBC) es una neoplasia rara, con mal pronóstico y perfil clínico agresivo. El objetivo de este estudio es la mejor caracterización a nivel genómico del MpBC.

N 23 pacientes con MpBC del Registro de Cáncer COH entre 1995 y 2013. Realizando NGS de 21 pacientes. Las mutaciones genéticas más frecuentes encontradas son: TP53 (65%), PIK3CA (45%), PTEN (15%). Y a continuación, en un análisis univariante correlacionando cada mutación con supervivencia, se demostró que los tumores con mutaciones en PIK3CA tienen una menor

supervivencia libre de recidiva (a 2 años 33% frente al 100%), y una menor supervivencia global (56% a 2 años, frente al 100% en no mutados).

Las conclusiones de los autores de este estudio es que mutaciones en PIK3CA confieren un peor pronóstico a las pacientes con MpBC. Se necesita un estudio con una mayor cohorte de pacientes para poder verificar estos primeros hallazgos.