



## **EVOLUCIÓN DE LAS APORTACIONES CIENTÍFICAS REFERIDAS A TUMORES HUÉRFANOS E INFRECIENTES EN LAS DIFERENTES REUNIONES ASCO ENTRE 2009 Y 2016**

### **POST-ASCO 2016**

En 2016 se presentaron 299 aportaciones científicas en relación a los tumores huérfanos e infrecuentes a las diferentes reuniones ASCO. Entre ellas destacan 253 resúmenes y 31 sesiones educativas. La mayor parte de ellas (230) se mostraron en Asco Annual Meeting. El número de aportaciones supone algo más del doble de los resúmenes presentados en 2009 (124).

El interés en estos tumores es creciente a nivel mundial, como lo son los esfuerzos por encontrar alternativas terapéuticas en esta población.

Presentamos un resumen de las aportaciones más relevantes en el pasado ASCO 2016.

## EVOLUCIÓN DE LAS APORTACIONES CIENTÍFICAS REFERIDAS A TUMORES HUÉRFANOS E INFRECIENTES EN LAS DIFERENTES REUNIONES ASCO ENTRE 2009 Y 2016

La evolución de estas cifras se muestran en la gráfica 1.

La distribución de las aportaciones a las diferentes reuniones se muestran en la gráfica 2.

La distribución del tipo de comunicación se muestra en la gráfica 3.

DISTRIBUCIÓN DE LAS APORTACIONES DE 2016 EN LAS DISTINTAS REUNIONES ASCO

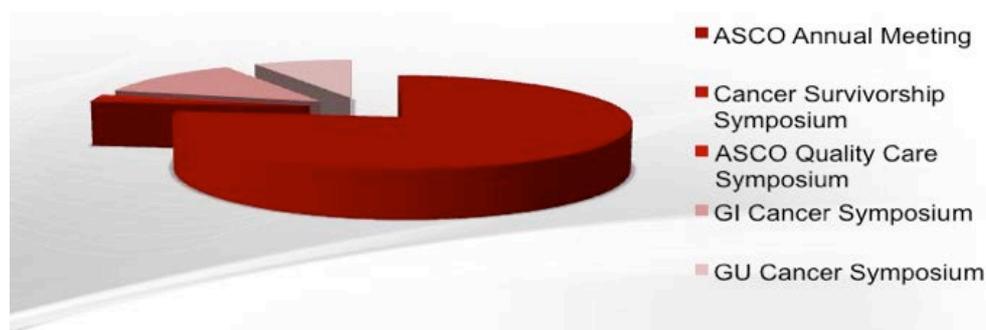
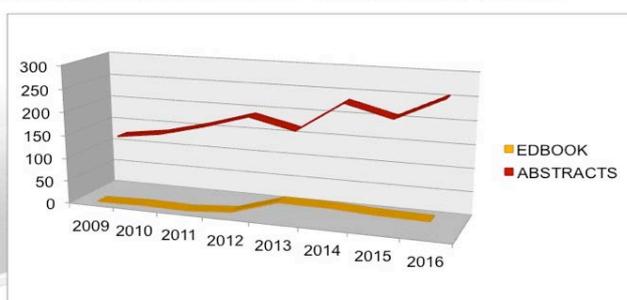


GRÁFICO 2. Distribución de las aportaciones de 2016 en las distintas reuniones ASCO.

EVOLUCIÓN DE LAS COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL ÁREA DE LOS TUMORES RAROS E INFRECIENTES 2009-2016



EVOLUCIÓN DE LAS COMUNICACIONES EN TUMORES HUÉRFANOS E INFRECIENTES A LAS REUNIONES ASCO

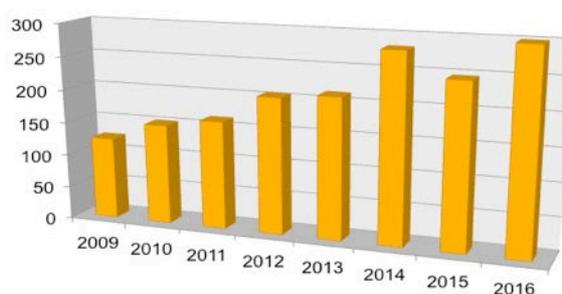


GRÁFICO 2. Distribución de las aportaciones de 2016 en las distintas reuniones ASCO.

GRÁFICO 3. Evolución de las comunicaciones presentadas en el área de los tumores huérfanos e infrecuentes entre 2009-2016.

“El interés en los tumores huérfanos e infrecuentes es creciente a nivel mundial, como lo son los esfuerzos por encontrar alternativas terapéuticas en esta población”.

PRESENTATION

## What is the Minimal Trial Design for Drug Approval in Rare Cancers?

2016 ASCO Annual Meeting Education Session What is the Minimal Trial Design for Drug Approval in Rare Cancers?

Author(s): Antonio Tito Fojo

Associated Content: [Presentation II Slides](#)

June 3, 2016

### What is the Minimal Trial Design for Drug Approval in Rare Cancers

I would start by saying I don't love the title: Minimal trial design for drug approval in rare cancers? Sounds very "lowering the bar" to me.

### What is the Minimal Trial Design for Drug Approval in Rare Cancers

Indeed we do not want to lower the bar  
Lowering the bar leads to marginal therapies  
What we really need are more effective therapies  
But that is difficult, very difficult  
**Realistically then what need is guidance on what drugs to continue pursuing**  
At the end of the day what we want is to convincingly demonstrate a drug's efficacy

Study	Indication	PFS	OS
Pazopanib [246] vs Placebo [123]	Non-adipocytic soft tissue sarcoma	4.6 vs 1.6 HR = 0.31 [0.24-0.40] <b>p &lt; 0.0001</b>	12.5 vs 10.7 HR = 0.86 [0.67-1.11] p = 0.25
Trabectedin [345] vs Dacarbazine [173]	Advanced liposarcoma or leiomyosarcoma	4.2 vs 1.5 HR = 0.55 [0.43-0.69] <b>p &lt; 0.0001</b>	12.9 vs 12.4 HR = 0.87 [0.64-1.18] p = 0.374
Eribulin [228] vs Dacarbazine [224]	Advanced liposarcoma or leiomyosarcoma	2.6 vs 2.6 HR=0.88 [0.71-1.09] p = 0.23	13.5 vs 11.5 HR 0.77 [0.62-0.95] <b>p = 0.0169</b>

Study	Indication	ORR (Partial Response Rate)
Pazopanib [246] vs Placebo [123]	Non-adipocytic soft tissue sarcoma	0 vs 6%
Trabectedin [345] vs Dacarbazine [173]	Advanced liposarcoma or leiomyosarcoma	9.9% vs 6.9%
Eribulin [228] vs Dacarbazine [224]	Advanced liposarcoma or leiomyosarcoma	4% vs 5%

Study	Indication	PFS	OS
Pazopanib [246] vs Placebo [123]	Non-adipocytic soft tissue sarcoma	4.6 vs 1.6 <b>Δ = 3 mos</b> HR = 0.31 [0.24-0.40] <b>p = 0.0001</b>	12.5 vs 10.7 <b>Δ = 1.8 mos</b> HR = 0.86 [0.67-1.11] p = 0.25
Trabectedin [345] vs Dacarbazine [173]	Advanced liposarcoma or leiomyosarcoma	4 vs 1.5 <b>Δ = 2.5 mos</b> HR = 0.55 [0.43-0.69] <b>p = 0.0001</b>	12.9 vs 12.4 <b>Δ = 0.5 mos</b> HR = 0.87 [0.64-1.18] p = 0.374
Eribulin [228] vs Dacarbazine [224]	Advanced liposarcoma or leiomyosarcoma	2.6 vs 2.6 <b>Δ = 0 mos</b> HR=0.88 [0.71-1.09] p = 0.23	13.5 vs 11.5 <b>Δ = 2.0 mos</b> HR = 0.77 [0.62-0.95] <b>p = 0.0169</b>

### What is the Minimal Trial Design for Drug Approval in Rare Cancers

Indeed we do not want to lower the bar

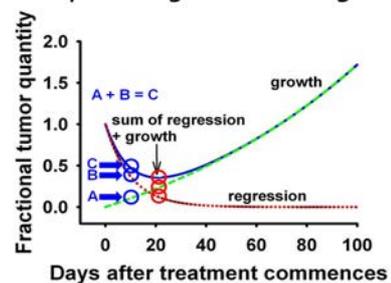
**At the end of the day what we want is to convincingly demonstrate a drug's efficacy**  
**And in rare disease not waste the most precious of resources - patients - on clinical trials testing marginally effective therapies**



Looking to the future in an unprecedented time for cancer drug development  
Paul G. Kluzes\*, Richard Pazdur

As single arm trials and tumor measurement become more important, the field must further explore the endpoint of tumor response rate. As currently defined, response rate does not take into account important aspects of a therapy's effect on the tumor; including but not limited to depth of response, response duration, baseline tumor burden, disease location and **tumor kinetics**. Efforts to re-define response rate as a **more robust multivariate "response index"** are needed. By capturing more information about the effect of the therapy on the tumor, a multivariate response index may address the difficulty in using standard response definitions for novel mechanisms, such as immunotherapies or disease-stabilizing agents, which may have low but exceptionally durable response rates as defined by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

### Theory for regression and growth



$$f = e^{(g \cdot t)} + e^{-(d \cdot t)} - 1$$

Where f = tumor measurement in t days  
g = growth rate constant; d = regression rate constant

# BLOQUE 1

## TUMORES GINECOLÓGICOS

Cuatro estudios sobre perfiles genómicos en tumores ginecológicos infrecuentes.

En una serie de 46 pacientes diagnosticadas de carcinoma de ovario de células pequeñas -18 de ellas con rasgos neuroendocrinos- se analizan el perfil mutacional mediante secuenciación, así como la amplificación de diferentes genes - cMET, EGFR, HER2 y PIK3CA- mediante IHQ e hibridación in situ (#e17053). Los resultados son meramente descriptivos dado el tamaño de la serie y su carácter retrospectivo, pero destaca que se trata de un grupo de pacientes más jóvenes, con mayor tendencia a la enfermedad avanzada al diagnóstico y la ausencia de rasgos mutacionales característicos, lo que las convierte en un grupo especialmente de difícil tratamiento.

Una serie más amplia, también retrospectiva, se obtiene de un registro institucional de cánceres ginecológicos, analizando las variantes somáticas en función del genotipado y la secuenciación genómica de los subtipos raros (#5509). En una cohorte de 189 cánceres raros ginecológicos los resultados muestran que los tratados en función de sus perfiles mutacionales -los más frecuentes fueron mutaciones en TP53, KRAS y PIK3CA- parecen tener una evolución más favorable, tanto en función de respuestas como de supervivencia.

Un tercer estudio sobre el perfil genómico de los carcinosarcomas de útero y ovario mediante un análisis de secuenciación muestra la presencia de dos tipos genéticos de carcinosarcoma uterino y evidencias de que tanto los uterinos como los ováricos son una transformación sarcomatosa de carcinoma (#5589). Destaca la amplificación de TERT y el aumento de expresión de marcadores de EMT, lo que podría sugerir nuevas líneas de tratamiento.

También en carcinosarcoma uterino u ovárico se estudia el perfil genómico mediante una técnica de microdissección que consigue analizar el componente carcinoma y el sarcoma en el mismo tumor (#5594). En una serie pequeña de 10

pacientes el estudio destaca la concordancia mutacional en TP53, PIK3CA, ARID1A y KRAS.

Dos ensayos clínicos fase II en tumores de muy baja incidencia (#TPS2598, #TPS5603). **El estudio GREKO-II promovido por el GETHI muestra los datos provisionales de eficacia, así como datos de investigación traslacional en tumores de la granulosa tratados con orteronel, basándose en su actividad como supresor de los niveles de hormonas sexuales.** El estudio NiCCC analiza la eficacia de nintedanib -200 mg/d, VO- en el manejo del carcinoma ovárico de células claras a través de un ensayo fase II randomizado frente a quimioterapia -a libre elección del investigador-. No existen datos de eficacia dado que el objetivo es la supervivencia libre de progresión y solo se han reclutado 6 de los 30 casos planeados.

Se presentan unos estudios de series de casos. La serie retrospectiva del MD Anderson de adenosarcoma uterino es de 157 casos, de los cuales se analiza el papel de la quimioterapia en los 58 pacientes con enfermedad recurrente o metastásica. Aunque la eficacia de la quimioterapia basada en antraciclinas es similar a la de gemcitabina- docetaxel, la mejor tolerancia de ésta última y una posible mejor supervivencia hace recomendable este tratamiento (#11058). Un estudio retrospectivo de tumores ováricos de células de Leydig en un solo centro, con una muestra de 16 casos muestra un predominio de mujeres en postmenopausia, con escasos síntomas de androgenismo y sangrado (#e17052).

Un grupo australiano presenta una serie de 112 pacientes de carcinoma seroso primario peritoneal y compara su historia evolutiva con una serie de carcinoma seroso ovárico, comprobando la peor supervivencia atribuible, según el análisis multivariado, a la más frecuente enfermedad residual y a un menor uso de quimioterapia neoadyuvante (#5553).

PRESENTATION

**Integration of somatic molecular profiling for rare epithelial gynaecologic cancer patients.**

2016 ASCO Annual Meeting Clinical Science Symposium Integration of somatic molecular profiling for rare epithelial gynaecologic cancer patients.

Author(s): Victor Rodriguez Freixinos

Associated Content: Abstract || Presentation || Slides

June 3, 2016

### Background

Rare gynecologic malignancies (R-GYN):

- Defined as <6/100,000/year<sup>1</sup>
- Collectively, represent >50% of gynecologic cancers<sup>2</sup>
- Involve >30 histologic subtypes<sup>2</sup>

**Rare Epithelial Gynecologic Cancers**

- Cervical adenocarcinoma
- Ovarian low grade
- Ovarian transitional cell/Brenner tumor
- Ovarian squamous
- Endometrial papillary serous/squamous
- Vulvar and vaginal cancers
- Clear cell cancers
- Cardiosarcomas
- Mucinous cancers
- Small cell cancers

**Rare Non-epithelial Gynecologic Cancers**

- Gynecologic sarcomas
- Sex cord tumors
- Germ cell tumors
- Desmoplastic lymphoblastic tumors

1. Hsu J, Wen W, Kessler JL, et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009.  
2. Sankaranarayanan R, et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009.

ASCO ANNUAL MEETING '16 Presented by Victor Rodriguez Freixinos

### Study Cohort

March 2012 - Nov 2016  
Gyne Patients Registered (N=767)

High Grade Serous and Endometrial Ovarian (N=336)  
Endometrial Ovarian (N=60)  
Squamous Ovarian (N=22)  
Rare Non-Epithelial (N=115)

Profiling not Completed (N=47)  
Insufficient Archival Tissue (N=32)  
Ovarian (N=4)  
Lacks for Treatment (N=3)  
No Blood Sample (N=7)  
Unobtainable Consent (N=1)

Gyne Patients Profiled (N=720)

R-GYN Epithelial Profiled (N=194, 27%)

Sequenom (N=50) | Illumina TruSeq (N=136) | Ion AmpliSeq (N=8)\*

\* For tumor specimens with low DNA quality

### Patient Characteristics

Characteristic	Patients Profiled (N=194)	Not Profiled (N=526)
Median Age (range)	58.9 (21-88)	58.9 (21-88)
Median Lines of Prior Treatments (range)	1 (0-4)	1 (0-4)
ECOG Performance Status (N=1)	40% / 31%	

\*Others: Vaginal, Transitional/Brenner Ovarian, Small Cell, Ovarian Squamous

### Molecular Profiling by Tumor Histology

\* Not included in Sequenom panel

ASCO ANNUAL MEETING '16 Presented by Victor Rodriguez Freixinos

### R-GYN Patients Treated on Clinical Trials

Rare-GYN Profiling Completed N=194

Completed Systemic Treatment post-Profiling N=76

Standard Systemic Treatment post-Profiling N=29

Clinical Trials post-Profiling N=47

Genotype-Matched Trials N=28

Genotype-Unmatched Trials N=28

Lost in Follow-up N=34 (17%)  
Clinical deterioration N=48 (25%)  
No progression N=31 (16%)  
Completed local therapy N=5 (3%)

\* 9 patients completed 2 consecutive trials

### Best Tumor Reduction in Therapeutic Trials

RECIST v1.1 ORR 7/28 evaluable (29%)

RECIST v1.1 ORR 8/27 evaluable (30%)

Median tumor size reduction: -7% (-40 to +31) vs -16% (-70 to +36)

\*p=0.16

ASCO ANNUAL MEETING '16 Presented by Victor Rodriguez Freixinos

### Conclusions

- Somatic molecular profiling frequently identifies actionable molecular alterations in R-GYN cancer patients.
- Somatic molecular profiling can be integrated into the routine care of R-GYN cancer patients, expanding the spectrum of therapeutic approaches in a population with limited standard options.
- Clinical activity was seen in genotype-matched and unmatched patients on trials.
- Median TTP was longer with genotype-matched targeted trials compared to unmatched trials and standard therapy post-profiling.
- Prospective randomized trials are needed with integrated somatic genotyping.

ASCO ANNUAL MEETING '16 Presented by Victor Rodriguez Freixinos

### Best Tumor Reduction in Therapeutic Trials

RECIST v1.1 ORR 7/28 evaluable (29%)

RECIST v1.1 ORR 8/27 evaluable (30%)

Median tumor size reduction: -7% (-40 to +31) vs -16% (-70 to +36)

\*p=0.16

ASCO ANNUAL MEETING '16 Presented by Victor Rodriguez Freixinos

## BLOQUE 2

### TUMORES DIGESTIVOS

Se presenta el diseño de un estudio multicéntrico y randomizado con la supervivencia libre de progresión como objetivo principal para analizar el papel de la quimioterapia adyuvante en los pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado (<5% de los tumores gastrointestinales) (#TPS4154). Ante la rareza de la enfermedad se ha diseñado un modelo híbrido frecuentista/bayesiano muy interesante de aplicar en el ámbito de los tumores raros y que permite hacer estudios comparativos. Un grupo escandinavo presenta los datos de un ensayo fase II de quimioterapia -capecitabina+oxaliplatino +gemcitabina- en pacientes diagnosticados de carcinoma de vías biliares que presenten mutación de KRAS (#e15620). En una serie de 25 pacientes los resultados no parecen diferir de los que se obtienen en población o seleccionada. Un estudio retrospectivo descriptivo en carcinoma adenoescamoso de esófago, variante muy rara del carcinoma de esófago ofrece una serie amplia de 897 pacientes recogidos a lo largo de 12 años por diversos centros occidentales y orientales (#e15541). Con una mediana de supervivencia de 9.6 meses y una supervivencia de 24% a los 2 años, se comprueba que tiene un pronóstico peor que el escamoso y el adenocarcinoma de esófago. Un grupo francés presenta también un estudio retrospectivo de una serie de 260 pacientes recogidos a lo largo de 25 años con mesotelioma peritoneal primario.

Se describen los tratamientos aplicados y se concluye que los mejores resultados en términos de supervivencia se obtienen con la cirugía citorreductiva seguida de HIPEC con al menos dos citostáticos (#4101).

## BLOQUE 3

### TUMORES UROLÓGICOS

Un solo estudio sobre actividad de tratamiento. Un grupo chino presenta su experiencia con gemcitabina en carcinoma de tubo colector renal, variante muy rara y agresiva considerada huérfana de tratamiento (#4559). En una serie prospectiva de 26 pacientes con diseño de ensayo fase II se comunica eficacia clínica: tasa de respuestas del 31% (todas respuestas parciales) y control clínico del 84%. La mediana de PFS fue de 8.3 meses y la supervivencia mediana de 11.5 meses. El resto de estudios presentados han sido retrospectivos con series de casos más o menos amplias.

A partir del SEER se obtiene una serie de 384 casos de carcinoma escamoso de vejiga a lo largo de 40 años (#4069). En este estudio destaca como conclusión que el tratamiento quirúrgico radical es el factor de mejor pronóstico para la supervivencia independientemente del grado histológico. Un estudio retrospectivo multicéntrico sobre el carcinoma medular renal analiza una serie de 52 pacientes recogidos en 5 años (#16111). Se describen sus características y los tratamientos aplicados, concluyendo que a pesar de los diferentes abordajes -que incluyen diversas terapias dirigidas- el pronóstico sigue siendo muy pobre, con una supervivencia inferior al 15% a los dos años del

diagnóstico. El grupo del MSKCC comunica en esta misma línea también su serie retrospectiva de 36 pacientes con carcinoma medular renal recogidos a lo largo de 20 años (#4556). Sus datos son similares al estudio previo en cuanto al pronóstico de la enfermedad a pesar de los diversos tratamientos aplicados. Sin embargo, realizan un estudio genómico-molecular de las muestras detectando pérdida uniforme de SMARCB1 (como falta de expresión mediante IHQ en todos los casos), lo cual sugiere una nueva vía de investigación para nuevas terapias dirigidas.

Es interesante un estudio de análisis de perfil genómico en 37 muestras de pacientes con cáncer de pene en el que se trata de buscar si existen alteraciones ligadas a terapias dirigidas ya aprobadas o en fase experimental (#4573). Se identifican un total de 223 alteraciones genómicas, de las cuales hay 91 alteraciones ligadas a terapias dirigidas. La alteración más frecuente afectó a EGFR -amplificación- en un 22% y mutuamente exclusiva a PIK3CA, en un 24%.

Por último, el grupo de Cleveland presenta su serie retrospectiva de carcinoma de células pequeña de vejiga, con 67 pacientes recogidos a lo largo de 22 años, concluyendo que son factores de mal pronóstico el estadio T elevado, los márgenes quirúrgicos afectos y en caso de histología mixta, el predominio del componente microcítico (#e16037).

PRESENTATION

# Global Health-Care Policy and the Development of Drugs for Rare Cancers

2016 ASCO Annual Meeting Education Session Global Health-Care Policy and the Development of Drugs for Rare Cancers

Author(s): Richard Sullivan

Associated Content: **Presentation II Slides**

June 3, 2016

PRESENTATION

### 1. DESARROLLO DE FÁRMACOS

## Global healthcare policy and the development of drugs for (rare) cancers

Richard Sullivan MD PhD  
Institute of Cancer Policy  
Conflict & Health Research Group  
kcl.academia.edu/RichardSullivan

### Complex interface between cancer drug development and health systems that one needs to consider

- Political Economy
- Regulatory environment
- Economic environment
- History
- Structure of national systems (health, education, etc).

Drug development is now the dominant domain within cancer research (accounts for around 76.4% of all activity)<sup>1</sup>

Emergence of the p-medicine drug development paradigm has been incredibly rapid (< 15 years)

Even common cancers are becoming rare

### Complex global patterns of cancer drug development research

High income countries focus on breast, lung, crc, haem-onc for cancer drug development

Pattern is different in emerging powers, for example China

### Regulatory power

- FDA / EMA authority is traditionally exerted over pre-market space over discovery and development
- This is where its authority is greatest - "conceptual power" - RCTs, Phase 1, II, etc.
- Regulation of biomarkers is an attempt to extend influence into post-market space of clinical practice
- HTA (and clinical practice guidelines) have emerged to fill regulatory vacuum in post MA space - alternative
- Different ways of framing uncertainty
  - advocates focus on uncertainty under existing regime
  - explicit focus on uncertainty about value of outcomes
  - polarisation: conflict between Personalised Medicine and Evidence Based Medicine
- Regulatory authorities privilege "mechanistic approaches built on ... genomics" vs "trial and error empirical testing" - RCTs diminished importance and hard end points less politically palatable
- Overall - greater willingness to embrace uncertainty

### development research e.g. MM-398 - 2<sup>nd</sup> line met

- Lack of correlation between clinically meaningful benefit and regulatory approval (includes 2 Approvals: finding a price on certain markets from the EMA, FDA, EMA, FDA)
- Serious global IP disputes and challenges will affect drug development (development, commercialisation - is there a price market?)
- Problems with distorted pricing and their relationship to value (space of outcomes, health systems - impact on health and economic systems for drug, for health care system, etc)

### Serious sustainability, equity and stability issues

All technologies are getting into the clinic with greater uncertainty as to their clinical benefits compared to toxicity and real cost-effectiveness

FDA decisions have a global impact

### Serious questions about how globally relevant most of cancer drug development and access programs really are....

### Massive resource deficits in major modalities of cancer care such as surgery and radiotherapy make the impact of drug development on global cancer minimal

Lower Oncology Commission on Global Cancer Surgery 2015

At present % of these procedures are -  
-not delivered  
-unable  
-not affordable

## BLOQUE 4 SARCOMAS

En sarcomas predominan los estudios descriptivos y retrospectivos de series de casos.

Una serie de 461 casos de dermatofibrosarcoma protuberans extraídos del SEER sirve para hacer un análisis descriptivo de los tratamientos y un análisis de factores pronósticos (#9584). El único factor asociado independientemente con la supervivencia ha sido el tamaño tumoral al diagnóstico.

El grupo francés de sarcomas analiza una serie de paciente con sarcoma de Ewing en edad adulta (>50 años), identificando un total de 77 casos en 12 años (#11023). Además de describir las características de los pacientes y los tratamientos recibidos se concluye que a diferencia del tumor en edad infantil el pronóstico es peor, los tratamientos menos agresivos -quizás influya una cosa en la otra- y se acompañan de más componente de partes blandas y de más enfermedad metastásica.

El grupo del MD Anderson describe una serie retrospectiva de pacientes diagnosticados de sarcoma sinovial de cabeza y cuello (#e22523). Son 45 casos recogidos en 16 años. Se describen sus características y tratamientos recibidos. Se concluye que parece que el pronóstico es mejor que en otras localizaciones, con una supervivencia a 5 y 10 años de 71.2% y 57.4%, respectivamente.

Es interesante una comunicación sobre la eficacia de la combinación de pazopanib y taxanos (docetaxel quincenal o paclitaxel semanal) en sarcomas de partes blandas (#e22528). Se trata de un análisis retrospectivo de una serie pequeña (9 pacientes no seleccionados, en primera línea) en la que se aprecia una elevada tasa de respuestas -44%- y un impacto en la supervivencia -mediana de PFS de 12 meses-, todo ello superior a lo aportado por el estudio pivotal de pazopanib. Los autores concluyen que estos resultados dan pie a un ensayo fase II bien diseñado. Un grupo japonés aporta los datos de un estudio retrospectivo de una serie de 88 pacientes diagnosticados de leiomioma de hueso recogidos a lo largo de 23 años (#e22505). Se describen las características y los tratamientos recibidos. La cirugía sigue siendo esencial e estos tumores, y ni la quimioterapia neoadyuvante ni la adyuvante parecen tener impacto en la supervivencia -78.3% a 5 años-.

Se presenta un estudio retrospectivo de un Centro belga de referencia para sarcomas, consistente en una serie de 123 casos de leiomioma metastásico recogidos a lo largo de 15 años (#e22531). Además de describir los tratamientos recibidos y las características de la serie tan solo pueden concluir que la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico es el único factor de mal pronóstico.

En la comunicación del grupo de la Universidad de Pittsburgh se aporta el análisis de una serie retrospectiva de metástasis cerebrales por sarcoma -3% de todas las metástasis cerebrales- (#e22536). La serie es de 7 años y la componen 20 casos de 905 pacientes diagnosticados de sarcoma en ese mismo periodo. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de la metástasis cerebral es de 5 meses.

Hay una serie de comunicaciones que analizan el papel de nuevos fármacos o nuevas estrategias en sarcomas avanzados.

Una serie retrospectiva de 79 pacientes diagnosticados de tumor desmoide y tratados con sorafenib en 1ª (62%) o sucesivas líneas de tratamiento muestra un buen control clínico (tasa de respuestas del 18% y mediana de PFS de 48.2 meses) (#11065). Un ensayo fase II de un inhibidor de la gamma secretasa (PF-030844014), enzima clave de la vía Notch, muestra actividad en tumor desmoide, con respuestas en 5 de 17 pacientes y, lo que es interesante, observándose respuestas tardías y duraderas (#11028).

Un grupo italiano presenta su experiencia con sunitinib en 11 pacientes diagnosticados de condrosarcoma mixoide extraesquelético avanzado, con 6/11 respuestas que además son duraderas (mediana de PFS de 34 meses) (#11059). El grupo francés del G. Roussy comunica su experiencia retrospectiva de los 15 pacientes diagnosticados de un sarcoma epiteloide avanzado y tratados con vinorelbina, destacando en las conclusiones la actividad clínica observada: 26.6% de respuestas con un control clínico del 80% y una mediana de PFS de 4.2 meses (#e22549).

Un grupo japonés comunica su experiencia retrospectiva de 52 pacientes diagnosticados de angiosarcoma y en los que se analiza la expresión de PD-L1 (40% de las muestras muestran sobreexpresión) y correlacionan la expresión con un peor pronóstico, avanzando la posibilidad de abrir nuevas líneas de tratamiento con anti-PD-L1 (#e23110).

El estudio retrospectivo de perfil genómico mediante secuenciación de RNA en una serie de 14 muestras de pacientes con tumor desmoplásico de células redondas muestra que el perfil genómico no parece diferir mucho del de otros sarcomas, pero también muestra que hay un pequeño porcentaje de pacientes que no muestran el gen de fusión EWSR1-WT1 resultante de la translocación t(11;22)(p13;q12), proponiendo la hipótesis de que los pacientes EWSR1-WT1-negativos posiblemente tengan otro mecanismo molecular por conocer (#10552).

## BLOQUE 5

### TUMORES CUTÁNEOS

Se presentan tres comunicaciones sobre el carcinoma de células de Merkel.

El grupo alemán comunica los resultados de una revisión sistemática de la literatura basada en artículos publicados y presentaciones en congresos en el período 2011-2105 sobre tratamientos en enfermedad avanzada (#e21018). Solo hay 5 estudios de cohortes y el resto son series de casos. Aunque hay datos de respuesta a los tratamientos - sobre todo en la primera línea-, la duración de la misma es corta.

El grupo de la clínica Mayo, sin embargo, presenta una serie amplia retrospectiva, de 205 pacientes registrados en los últimos 25 años -el 21% de ellos son enfermedad avanzada- (#e21000). Se hace una descripción de la serie y de los tratamientos aplicados. Según los autores, no hay diferencias de supervivencia entre lo que reciben quimioterapia y no, salvo en el grupo de metástasis viscerales que sí se benefician. Solo hay perfil genómico en 5 casos y los datos no permiten ninguna conclusión. Es interesante la comunicación del grupo inglés que presenta los resultados de un ensayo fase II con pazopanib en pacientes con carcinoma de células de Merkel avanzado -no todos en enfermedad previamente tratada- (#9542). Con una serie de 17 pacientes incluidos hay una tasa de respuestas del 21%, con un beneficio clínico del 56% y una mediana de PFS de 3.2 meses.

Un grupo alemán presenta una interesante comunicación sobre el porocarcinoma ecrino, en la que en 11 muestras de pacientes (10 de tumor primario, una de metástasis) se hace un estudio de la expresión de EGFR y de las vías de trasducción a partir del mismo (#9545). Se confirma la elevada sobreexpresión de EGFR y la activación de la vía MAPK, o que según los autores permitiría hipotetizar que el porocarcinoma ecrino es sensible a la inhibición de EGFR y/o MEK mediante terapias antidiaria ya disponibles.

## BLOQUE 6

### TUMORES ENDOCRINOS

Se presenta un estudio retrospectivo del uso de los inhibidores multikinasa en el carcinoma de tiroides refractario -medular y diferenciado- a partir del registro de casos del GETHI (#e17553). En un total de 74 pacientes se concluye que el uso de estos fármacos es de práctica habitual pero que se requiere un mejor conocimiento de las vías moleculares implicadas en cada caso para su mejor indicación.

Un ensayo fase II de anlotinib -inhibidor TK multidiana- en primera línea en carcinoma medular de tiroides avanzado se presenta por un grupo multicéntrico chino (#6015). Con una serie de 58 pacientes se alcanza una tasa de respuestas del 48.3% y una mediana de supervivencia libre de progresión de 13 meses, con una buena tolerancia.

Un grupo multicéntrico turco recoge una serie de 28 pacientes a lo largo de 25 años diagnosticados de carcinoma de tiroides en edad infanto-juvenil (<18 años). Se describen sus características de la serie, que es tratada de forma

convencional igual que en la edad adulta, siendo predominante la cirugía radical(#e22004). Se presentan los resultados de los diversos tratamientos del carcinoma adrenocortical a través de un estudio retrospectivo del grupo multicéntrico internacional de tumores pediátricos a lo largo de 7 años (#10515). Los resultados confirman que el estadio I se debe tratar exclusivamente con cirugía, que la cirugía es insuficiente en el estadio II, que la combinación de cirugía y quimioterapia es lo mejor para el estadio III y que la quimioterapia asociada a mitotane es el tratamiento estándar, pero dada la elevada toxicidad es un área de investigación de nuevos tratamientos.

Los resultados de un ensayo clínico fase Ib con avelumab (anti PD-L1) en pacientes con carcinoma adrenocortical avanzado tras progresión a quimioterapia y sin lección por expresión de PD-L1 muestran una actividad escasa (tasa de respuestas del 10%) con aceptable control de la enfermedad (36%) y toxicidad manejable (#4516). Solo se presentan las características de diseño de un ensayo randomizado fase II para carcinoma neuroendocrino gastroenteropancreático de célula no pequeña, que incluye tanto casos localmente avanzados G3 como estadio IV y que compara capecitabina/temozolomida -experimental-frente a cisplatino/etopósido -estandar- (#TPS4149).

PRESENTATION

**PD1/PDL1 Blockade in Rare Cancers**

2016 ASCO Annual Meeting Oral Abstract Session PD1/PDL1 Blockade in Rare Cancers

Author(s): Kim Allyson Margolin

Associated Content: [Presentation II Slides](#)

June 3, 2016

**TUMOR DE CÉLULAS DE MERKEL**

El bloqueo de PD-1 es tolerable y eficaz en pacientes con TCM pretratados.

**Avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma previously treated with chemotherapy: results of the phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial**

Howard Kaufman, Jeffery Scott Russell, Omid Hamid, Shailender Bhatia, Patrick Terheyden, Sandra P. D'Angelo, Kent C. Shin, Celeste Lebbe, Gerald P. Linette, Michele Milella, Isaac Brownell, Karl D. Lewis, Kevin M. Chen, Lisa Mahniko, Anja von Heydtsbreck, Jean-Marie Cullerot, Paul Nghiem

ASCO ANNUAL MEETING '16

**Progression-free and overall survival**

ASCO ANNUAL MEETING '16

Presented by: Howard Kaufman

**Discussant comments and SWOT analysis: PD-1 blockade in MCC (1)**

- (S)trengths**
  - Study was well-done, prospective, large (N=88)
  - MCPyV antigenic determinants are well-defined
  - Solar mutagenesis → immunogenicity of MCPyV-neg MCC (corroborated by poster 9577 [Rabinowitz et al], showing TP53 and RB1 mutations reciprocal to MCPyV among 35 cases, with MCPyV+ conferring better prognosis)
- (W)eaknesses**
  - Host immunosuppression often hard to define or detect
  - Historical/comparison = cytotoxic therapy
- Discussant comments and SWOT analysis: PD-1 blockade in MCC (2)**
- (O)pportunities**
  - Rationale for upfront combi: immuno, cytotoxics, RT, cell Rx
  - Low bar for comparison with cytotoxics, other standard Rx
  - Viral Ag-defined therapeutic strategies w/definable MoA
  - Primary and metastases often biopsiable
- (T)hreats—elderly and/or immunosuppressed pts**

**Author conclusions**

- PD-1 blockade is active and tolerable in chemo-pretreated MCC, and responses may be durable
- 2<sup>nd</sup>-line chemo ORR < 25%, duration only 2 mo, durable OR < 10% (Iyer et al JCO 2014)
- Consider earlier-line Rx—already reported by CITN at AACR and in NEJM 2016, to be expanded

ASCO ANNUAL MEETING '16

Presented by: Howard Kaufman

**MELANOMA UVEAL**

**Efficacy and safety of PD-1 blockade in metastatic uveal melanoma [retrospective]**

K.K. Tsai, A.N. Shoushtari, R.R. Munhoz, Z. Eroglu, J.M. Plulats, P.A. Ott, D.B. Johnson, J. Hwang, A.I. Daud, J. Sosman, R.D. Carvajal, B. Chmielowski, M.A. Postow, J.S. Weber, R.J. Sullivan, A.P. Algazi

ASCO ANNUAL MEETING '16

**Author Conclusions**

- Objective response in only 2 of 56 (OR rate 3.6%)
- Stable disease ≥ 6 months in 5/56 patients (9%)
- Survival estimates ≈ similar to ipilimumab
  - Median PFS 2.6 months
  - Median OS 7.6 months
- Treatment is safe and well tolerated

**TUMOR MEASUREMENTS**

Best OR rate (N=56)	N (%)
Complete response	0
Partial response	2 (3.6)
Stable disease ≥ 6 months	5 (8.9)*
Progressive disease	48 (85.7)

\* 1 patient had to follow-up with stable disease at 5 months.

**Discussant comments—uveal mel SWOT**

**(S)trengths**

- Large number of patients (N=56)
- High-quality clinical data include OR rate, % prolonged SD, survival

**(W)eaknesses—Retrospective, het'geneous, no correlates**

**(O)pportunities**

- Since no std Rx, controlled trials should use placebo/no Rx
- Genetic drivers, other alterations known
- Most mets are hepatic, but must study other sites to compare and contrast TME and tumor characteristics

## BLOQUE 7

### TUMORES TORÁCICOS

El carcinoma tímico es protagonista de al menos cinco interesantes comunicaciones.

El grupo italiano de tumores raros presenta su experiencia retrospectiva en un solo centro con una muestra de 20 pacientes, concluyendo que la mejor secuencia del tratamiento en enfermedad avanzada es la quimioterapia basada en platino seguida en la progresión por análogo de la somatostatina más prednisona y por everolimus como tercera línea (#e20111).

El mismo grupo comunica la experiencia de una serie de 7 pacientes que son tratados -tras progresar a quimioterapia y agentes biológicos- con etopósido oral, con una tasa de respuestas de 72% (#e20112). También el mismo grupo de trabajo comunica la experiencia de tratar en segunda línea a su serie de 18 pacientes que progresan a la quimioterapia en base al octreoscan (#e20105). Concluyen con un algoritmo terapéutico en el que los pacientes que presenten un octreoscan+ deberían ser tratados con análogos de la somatostatina, mientras que los que tienen un octreoscan- deberían ser tratados con otra línea de quimioterapia.

El ensayo fase II con pembrolizumab en carcinoma tímico en progresión tras al menos una línea de tratamiento comunica resultados prometedores en una serie de 23 pacientes: una tasa de respuestas del 24% con duración prolongada de las mismas y escasa toxicidad (#8517). La serie retrospectiva de 192 pacientes del grupo japonés analiza el valor de la quimioterapia de segunda línea en el carcinoma tímico (#8569), no encontrando diferencias entre los pacientes que reciben una mono o poliquimioterapia (mediana de supervivencia de 21.4 meses vs 22.5 meses).

Con respecto al mesotelioma, un grupo italiano revisa de forma retrospectiva una amplia serie de 352 pacientes tratados en 6 años, concluyendo que la mejor opción para estos pacientes es ser atendidos en un centro multidisciplinario y de referencia (#e20078). Destaca el dato de que un 30% de los pacientes participan de un ensayo clínico.

El grupo de investigación básica del MD Anderson comunica los resultados de un análisis de secuenciación

genómica en una serie de 42 pacientes con mesotelioma -no exclusivamente pleural- (#8555). Mutación de *BAP1* y pérdida de *CDKN2A/B* se asoció con mesotelioma pleural. En todos los casos fue posible encontrar una alteración que permitió aplicar un fármaco aprobado por la FDA.

Es interesante la comunicación de un ensayo randomizado fase II que compara vinorelbina frente a anetumab ravtansine (BAY 94-9343), anticuerpo frente a la mesotelina conjugado con un inhibidor de la tubulina (#TPS8576). Se incluyen pacientes que han progresado a una primera línea de quimioterapia y que muestran sobreexpresión de mesotelina. Solo se comunican las características del ensayo, que está actualmente en fase de reclutamiento y no se aportan datos.

Sobre el carcinosarcoma pulmonar se comunica un análisis descriptivo epidemiológico y de supervivencias a partir del SEER, demostrando la rareza de este tipo de tumor (<1% de los tumores pulmonares) y el impacto pronóstico que tiene el diagnóstico en fase precoz y el papel de la cirugía y el tratamiento multimodal (#1574). La mediana de supervivencia global es de 31 meses.

Se comunica otro estudio retrospectivo de 45 pacientes en el que se objetiva el mal pronóstico de este tipo de tumor cuando está en fase avanzada, con un escaso papel de la quimioterapia en este escenario, aunque parece que el papel de la quimioterapia adyuvante tras la cirugía puede ser importante (#e20044). Se recomienda el uso de estudios moleculares para definir mejor los tratamientos de esta entidad rara. Un grupo chino analiza mediante IHQ y FISH 82 casos de carcinosarcoma pulmonar comprobando que, aunque la translocación de ALK es poco frecuente (en torno al 4%) estos casos tienen una tasa de respuestas del 30% con terapia dirigida mediante crizotinib, lo cual refuerza la necesidad de hacer estudios moleculares y terapias dirigidas en este tipo de tumor (#e20055).

## BLOQUE 7

### TUMORES TORÁCICOS

Un estudio de análisis genómico mediante secuenciación en el carcinoma pulmonar linfopitelioma-like se realiza sobre 41 muestras por un grupo chino (#1530). Solo 1/3 de los pacientes son fumadores y no hay diferencia de género. Aunque hay muchas mutaciones detectadas, el perfil mutacional es más similar al linfopitelioma nasofaríngeo y al linfoma NK/T que al carcinoma de pulmón. Los genes más frecuentemente mutados son TP53, DDX11 y CGREF1.

## BLOQUE 8

### TUMORES OCULARES

Dos estudios sobre inmunoterapia en el melanoma uveal. El grupo de I U. de Pittsburgh muestra su experiencia con el bloqueo de PD-1 mediante nivolumab y pembrolizumab en melanoma de úvea y de mucosas, en una serie de 17 pacientes metastásicos (#e21042). Aunque la tasa de respuestas es modesta -en torno al 25% de respuestas parciales en el melanoma de úvea metastásico-, destaca que los pacientes que respondieron o que se estabilizaron lo hicieron de forma duradera -mediana de 11 meses- y la toxicidad fue manejable. El segundo estudio es retrospectivo-multicéntrico y analiza la eficacia de anti PD-1 o antiPD-L1 en una serie de 58 pacientes con melanoma uveal estadio IV (#9507). Aunque la toxicidad fue manejable, los resultados se contradicen con el anterior y las escasas respuestas son poco duraderas independientemente del fármaco utilizado. El grupo canadiense de tumores raros oculares presenta un metaanálisis de 29 estudios fase II publicados, con un total de 970 pacientes (#9567). La mediana de supervivencia libre de progresión es de 3.9 meses, a los 6 meses hay una SLP del 27%.; la mediana de supervivencia global es de 10.2 meses, con un 44% de pacientes vivos a los 12 meses. Son factores de mal pronóstico para la SLP: sexo masculino, LDH y FFAA elevadas, >4 meses entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento y >45 mm de diámetro mayor de metástasis hepática. El ECOG se añade como factor negativo en la supervivencia.

A partir de la base de datos del SEER se hace un estudio retrospectivo de los carcinomas bronquiales con histología de neoplasia de glándula salivar, con un total de 1028 casos -que suponen el 0.07 de los tumores pulmonares registrados- (#8534). Hay predominio del subtipo mucoepidermoide (61.4%). 2/3 de los casos son diagnosticados en fase precoz, por lo que la supervivencia global es favorable -en torno a los 56 meses-. Los pacientes con enfermedad metastásica tienen un pronóstico más desfavorable que los pacientes diagnosticados de un carcinoma primario de glándula salivar en estadio IV, lo que induce a pensar en que a pesar de la misma histología

## BLOQUE 9

### CABEZA Y CUELLO

Cuatro estudios se refieren a las neoplasias de glándulas salivares, dos estudios retrospectivos y dos prospectivos en fase II. El grupo holandés presenta los resultados del análisis de 157 pacientes diagnosticados de carcinoma ductal de glándulas salivares que corresponde a un seguimiento de 25 años (#6016). Destaca el 100% de presencia de receptores de andrógenos y el 44% de HER2Neu. En enfermedad recurrente y metastásica hay un beneficio del 45% con la deprivación androgénica.

El grupo de la Clínica Mayo analiza de forma retrospectiva los casos diagnosticados de carcinoma ductal de glándulas salivares en 5 años (#e17557). La serie es de 18 pacientes, 100% son receptores de andrógenos + y 56% son Her2Neu+. Los autores concluyen que el tratamiento debe ser el bloqueo androgénico seguido de abiraterona y terapia antiHer2 -trastuzumab, lapatinib). Describen un caso de respuesta a everolimus tras haber detectado mutación de NF1. El ensayo fase II con eribulina en neoplasias de glándulas salivares incluye a 29 pacientes -la mayoría con adenoide cístico- y da una modesta eficacia -10% de respuestas- muy similar a la obtenida con otras terapias antidiana (#6095). El grupo francés comunica los resultados de un ensayo fase II con pazopanib en neoplasias de glándulas salivares (#6086). En una serie de 43 pacientes -la mayoría con adenoide cístico- y con una toxicidad no despreciable -con 4 toxicidades severas y 1 muerte tóxica-, aunque similar a la esperada, hay una eficacia clara: tasa de respuestas del 78%, supervivencia libre de progresión de 43% a 6 meses y mediana de supervivencia de 16.6 meses.

## BLOQUE 10

# Tumores raros de la mama

Dos estudios descriptivos de institución única sobre series de carcinoma metaplásico de mama -subtipo que representa menos del 1% de todos los casos de cáncer de mama- y se ha descrito como de especial mal pronóstico.

El grupo brasileño presenta un total de 43 casos recogidos a lo largo de 10 años (#e12575). El manejo ha sido igual que el carcinoma ductal en todos los casos y, aun siendo puramente descriptivo, subrayan el peor pronóstico con tendencia a un tamaño mayor al diagnóstico y una mayor tasa de recurrencias.

El grupo kuwaití presenta un total de 31 casos recogidos a lo largo de 5 años y hace un análisis descriptivo, comparándolo con la serie de casos de ductal recogidos en el mismo periodo(#e12549). Las conclusiones son muy similares al estudio anterior.

Aunque el carcinoma metastásico de mama en el varón ha sido descrito como una entidad rara, solo ha sido analizado en series pequeñas y en instituciones únicas. Se presenta un estudio poblacional multicéntrico, con la mayor serie aportada hasta ahora: 394 casos recogidos a lo largo de 25 años. La mediana de supervivencia es de 21 meses (#572). A 5 años la tasa de supervivencia es del 21.1%. Se reconocen en el estudio multivariado los siguientes factores de mal pronóstico: tamaño tumoral >2 cm, ausencia de cirugía del primario, PR negativo y edad >65 años.

Un estudio retrospectivo con una serie de 19 pacientes con carcinoma de mama de célula pequeña, entidad muy rara y de muy mal pronóstico mediante análisis de las muestras: IHC, hibridación in situ de cMET, EGFR, HER2 y TOP2A, y secuenciación de 47 genes concluye que aunque el perfil mutacional es muy similar al del carcinoma bronquial de célula pequeña, el hecho de encontrar un 38% de mutaciones de PIK3CA -en ningún caso de carcinoma bronquial- propone que hay nuevas líneas de

investigación terapéutica(#e23281). El estudio descriptivo poblacional de sarcoma primario de mama, se obtiene en el SEER a lo largo de 40 años con un total de 785 casos. Se hace un estudio descriptivo e la amplia serie -subtipo predominante el angiosarcoma, el de peor pronóstico el osteosarcoma- y se concluye que la cirugía R0 es fundamental en el pronóstico, así como la radioterapia adyuvante para tumores >5 cm (#11031).

También se presentan los datos del SEER a lo largo de 30 años de linfoma primario de mama, con un total de 1545 casos: hay un aumento de incidencia en los últimos 10 años, un mejor pronóstico global que en el Linfoma no Hodgkin clásico y sus principales factores pronósticos son la edad y el estadio, no estando influenciado el pronóstico por el subtipo histológico (#e19026).