

ESMO 2017: Resultados Prometedores Demostrados con DCC-2618 en GIST

Texto original: <http://www.esmo.org/Oncology-News/Promising-Results-Demonstrated-with-DCC-2618-in-GIST>

Traducción: Michael Josephy – Alianza GIST

DCC-2618, un nuevo inhibidor pan-KIT y PDGFR α , muestra una actividad antitumoral alentadora en pacientes con GIST con gran pretratamiento

Los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) mostraron respuestas prometedoras al DCC-2618, un potente inhibidor de control de cambio de pan-KIT y PDGFR α quinasa que tiene actividad en una amplia gama de mutaciones del tratamiento emergente de inhibidor de tirosina quinasa (TKI), según los hallazgos de un ensayo clínico presentado en ESMO 2017, el Congreso Anual de la Sociedad Europea de Oncología Médica en Madrid, España.

Los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) que ya están aprobados en el tratamiento de GIST inhiben principalmente los exones 13 y 14 del bolsillo de unión de ATP o un subconjunto de mutaciones de bucle de activación encontradas en los exones 17 y 18 de KIT. Estos TKI no son activos en ambas regiones, que se sabe que son responsables de la resistencia al imatinib en GIST, explicó el Dr. Filip Janku, Profesor Asociado en el Departamento de Terapias Investigativas del Cáncer en el *MD Anderson Cancer Center* de la Universidad de Texas en Houston, EE.UU. Por lo tanto, estos TKI dejan una brecha en la cobertura inhibitoria de las mutaciones de resistencia de KIT conocidas.

DCC-2618 es un potente inhibidor de control de interruptor pan-KIT y PDGFR α que tiene actividad en una amplia gama de mutaciones que surgen en el tratamiento con imatinib.

El Dr. Janku y sus colegas realizaron este estudio de escalada de dosis de DCC-2618 por vía oral a dosis que varían de 40 a 400 mg por día. DCC-2618 se administró una o dos veces al día durante 28 días en pacientes con GIST resistente a TKI pretratados. La fase de intensificación de la dosis fue seguida por una fase de extensión. La dosis seleccionada para la expansión fue de 150 mg por día.

Los escaneos con FDG-PET se realizaron al inicio del estudio y después de 3 semanas de tratamiento durante la fase de intensificación y las tomografías computarizadas (TC) se realizaron cada 2 ciclos de tratamiento. La secuenciación de próxima generación (NGS) de ADN libre de células plasmáticas (cf) se realizó a lo largo del estudio para cuantificar KIT, PDGFR α y otras alteraciones moleculares. Los investigadores también determinaron la concordancia del estado mutacional entre el cfADN de plasma y el tejido tumoral.

Se confirmó el GIST dirigido por KIT o PDGFRA en 42 y cuatro de los 56 pacientes incluidos, respectivamente. Los pacientes habían recibido una media de 3.4 líneas previas de terapia.

Perfil de seguridad tolerable visto con DCC-2618

Los investigadores señalaron que DCC-2618 fue bien tolerado por los pacientes. El análisis de seguridad consistió en una población de seguridad de 70 pacientes. Los siguientes eventos grado 3/4 de efectos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) > 10% de TEAE se informaron más de una vez: anemia en 19 pacientes, aumento de lipasa asintomático en 13, hipertensión en 6, creatinina fosfoquinasa en 2 y aumento no conjugado bilirrubina en 2 pacientes. Ambos pacientes con bilirrubina G3 son homocigotos para el polimorfismo 28*(TA)7/(TA)7 UGT1A1.

Dos de los pacientes que recibieron DCC-2618 a 100 mg y 200 mg dos veces al día y en un paciente con CPK a 150 mg por día presentaron toxicidad limitante de la dosis de aumento de lipasa grado 3/4.

La mayoría de los pacientes con mutaciones KIT mostraron respuesta metabólica

Las exploraciones con FDG PET mostraron que 22 de los 32 pacientes (69%) con KIT o PDGFRA-mutante GIST tenían una respuesta metabólica parcial de acuerdo con los criterios EORTC. De los 37 pacientes evaluables, 5 pacientes alcanzaron una respuesta parcial según RECIST.

Catorce de los 24 pacientes evaluables que recibieron DCC-2618 en dosis de ³100 mg/día demostraron una supervivencia libre de progresión que duró más de 6 meses, incluidos 9 pacientes con DCC-2618 en >ciclo 10.

El NGS de cfDNA de plasma reveló una reducción de la frecuencia de alelos de mutación (MAF) en los exones KIT 9, 11, 13, 14, 17 y 18.

Conclusiones

DCC-2618 mostró un control alentador de la enfermedad en pacientes con GIST fuertemente pre tratados, demostrando respuestas objetivas y logrando una enfermedad estable y prolongada.

Las disminuciones notables en MAF de mutaciones de resistencia a través de todos los exones respaldan el uso de DCC-2618 en pacientes que muestran resistencia a imatinib.

Nota

El estudio fue financiado por Deciphera.

Referencia

14730 - Janku F, et al. Actividad alentadora del nuevo inhibidor pan-KIT y PDGFRα DCC-2618 en pacientes (pts) con tumor del estroma gastrointestinal (GIST).