

HER2: EL CARPE DIEM DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO (CCRm)

Alejandra Rezqallah¹, Francesc Salvà¹, Iosune Baraibar¹, Javier Ros¹, Nadia Saoudi¹

1. Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Vall d'Hebrón Institute of Oncology (VHIO), Barcelona.



VALL D'HEBRON
Institut d'Oncologia



INTRODUCCIÓN

- A pesar de los avances en el CCRm, la supervivencia a 5 años sigue siendo inferior al 15%¹.
- Entre las alteraciones moleculares que confieren resistencia a los tratamientos habituales destaca la **amplificación y/o sobreexpresión de HER2**; la cual se encuentra entre el **2-6%** de CCRm en estadios **III/IV**^{2,3,4}.
- Los estudios **HERACLES-A**, **MyPathway** y **DESTINY-CRC01** demostraron importantes **respuestas en pacientes refractarios** con trastuzumab-lapatinib, trastuzumab-pertuzumab y trastuzumab-deruxtecán^{5,6,7}.
- El caso que presentamos **ejemplifica esta entidad única del CCRm con amplificación de HER2** y la **implicación de la biopsia líquida como herramienta clave para optimizar y personalizar las decisiones terapéuticas**.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

- Varón de **73 años**, diagnosticado en diciembre 2013 de un **adenocarcinoma de recto** *KRAS*, *NRAS* y *BRAF* no mutados, MSS, **estadio IV (T3N0M1)** por afectación pulmonar.
- En junio 2014 es intervenido del tumor primario y en 2015, de las metástasis pulmonares.
- En **agosto 2017** presenta primera recidiva a nivel pulmonar e **inicia tratamiento paliativo sistémico** (Tabla 1).
- Tras **progresión a cinco líneas y ausencia de enfermedad biopsiable**, se realiza un **NGS (Next-generation sequencing) de ADN tumoral circulante (ctDNA)** que evidencia **amplificación de HER2** con un **número de copias (NC) de 44.2** (Tabla 2).
- Con dichos hallazgos, inicia **trastuzumab-lapatinib** en uso compasivo, obteniendo **respuesta parcial** (Figura 1). Sin embargo, progresa tras quince ciclos e inicia CAPOX con rápida progresión.

Así pues, se trata de un paciente con amplificación de **HER2** en progresión a siete líneas y ausencia de enfermedad biopsiable.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

- Se realiza nuevamente **NGS de ctDNA** que evidencia amplificación de **HER2 con NC de 12**.
- Ante dichos resultados y la **respuesta obtenida con trastuzumab-lapatinib**, inicia en agosto 2021 **trastuzumab-pertuzumab** en uso compasivo del cual ha recibido seis ciclos, con **enfermedad estable y franca respuesta serológica**.

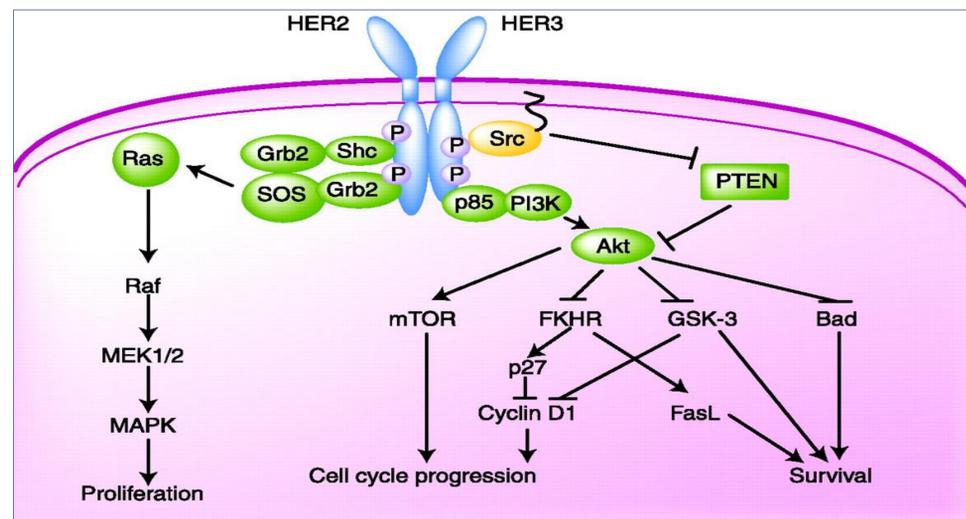
DISCUSIÓN

- Las **respuestas en torno al 30%** evidenciada con la **terapia anti-HER2** en pacientes **pretratados**, llevó a elegir **trastuzumab-lapatinib** como sexta línea, alcanzando **respuesta parcial y duradera por diez meses**.
- A la progresión, la **biopsia líquida** confirma la **persistencia de amplificación de HER2**, posibilitando un **re-tratamiento anti-HER2**.
- Ello representa una **oportunidad terapéutica**, particularmente en **pacientes refractarios**, que conlleva a plantear si la **detección del estado de HER2 y su uso temprano** sería lo **más apropiado**.

Tabla 2. NGS: Guardant® DNA circulante. Diciembre 2019.

Alteración	% ctDNA o Amplificación
TP53 R175H	35.5%
APC E941*	15.1%
PIK3CA E81K	2.6%
ERBB2 (HER2). Amplificado	Alta (+++), NC: 44.2

Figura 1. La vía de señalización de HER2

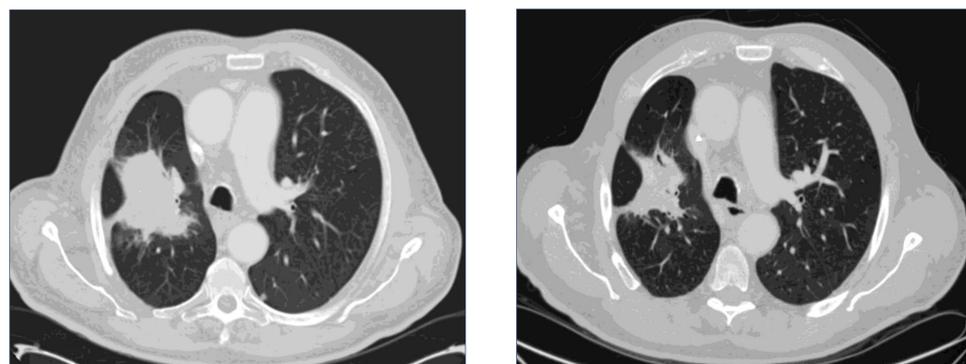


Pohlmann et al. Clin Cancer Res. 2009

Tabla 1. Tratamientos

Línea	Tratamiento	Inicio-Fin	Toxicidades	Mejor respuesta
	FOLFOX neoadyuvante y adyuvante	Inicio: 15.02.2014 Fin: 15.02.2015	Neurotoxicidad G1	RP
1ªL	FOLFIRI-Cetuximab	C1 15.08.2016 C5 15.02.2017	NA	RC
2ªL	Ensayo clínico (antiCEACAM5)	C1 0.08.2017 C2 21.02.2018	NA	EE
3ªL	Ensayo clínico (antiEGFR + antiTA-MUC1)	C1 28.03.2018 C10 16.10.2018	Cutánea G1	EE
4ªL	Ensayo clínico (inhibidor VEGF/Ang2)	C1 21.11.2018 C10 29.05.2019	NA	EE
5ªL	Ensayo clínico (PD1 inh + antiLag3)	C1 17.07.2019 C6 30.10.2019	NA	EE
6ªL	Trastuzumab-Lapatinib	C1 10.01.2020 C15 29.10.2020	NA	RP
7ªL	CAPOX	C1 03.12.2020 C7 13.04.2021	Reacción infusional G3	EE
8ªL	Trastuzumab-Pertuzumab	C1 20.07.2021 Continúa	Diarreas G1	EE

Figura 2. Evolución radiológica durante el tratamiento con trastuzumab-lapatinib



Noviembre 2019

Febrero 2020

CONCLUSIONES

- El CCR es una **enfermedad dinámica** que genera **mecanismos continuos de resistencia** como la sobreexpresión o amplificación de **HER2**, por lo que debemos alentar a su **detección temprana** y definir quienes podrían beneficiarse de **tratamientos moleculares dirigidos**.
- La **biopsia líquida** es una herramienta clave que **permite elegir el tratamiento preciso y en el momento adecuado**.

Contacto: mrezqallah@hebron.net; nsaoudi@vhio.net

Agradecimientos:

Al paciente y a sus familiares.
A todo el equipo sanitario que trató al paciente.

1. Megan Grealley et al. HER2: An emerging target in colorectal cancer. Current Problems in Cancer, 2018; 42:560-571.
2. Zhao B et al. Review Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Oncotarget. 2017; 8(3):3980-4000.
3. Raghav KPS et al. HER2 amplification as a negative predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): 3517.
4. Ingold Heppner B et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. Br J Cancer. 2014; 111(10):1977-84.
5. Sartore-Bianchi A et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(6):738-746.
6. Meric-Bernstam F et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol. 2019; 20:518-530.
7. Siena S et al. Trastuzumab deruxtecán (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021. (6):779-789.
8. Paula R. Pohlmann et al. Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer. Clin Cancer Res, 2009 (15) (24) 7479-7491.