

ADENOCARCINOMA DE RECTO METASTÁSICO HER2+ CON EXCELENTE RESPUESTA A TRASTUZUMAB-TUCATINIB. VALOR DEL ESTUDIO MOLECULAR PARA SELECCIONAR UNA TERAPIA DE PRECISIÓN.

Sánchez Laura¹, Sanjuan Xavier², Santos Cristina¹, Ruffinelli José Carlos¹

¹ Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La detección de alteraciones moleculares juega un papel muy importante en la toma de decisiones terapéuticas orientadas hacia la oncología de precisión. De aquí la importancia del acceso a métodos diagnósticos y terapias dirigidas innovadores. Se expone el caso de una paciente con una alteración poco frecuente en cáncer colorrectal metastásico, que se benefició de un tratamiento dirigido a dicha alteración con excelente respuesta.

CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años con antecedentes de dos episodios de trombosis venosa, que por estreñimiento y test de sangre oculta en heces positivo, en julio de 2019 se diagnosticó de un adenocarcinoma infiltrante de recto bajo. Tras el estudio de extensión locorregional y a distancia, se estadificó como T4bN2M1, con 4 metástasis hepáticas y 3 nódulos pulmonares milimétricos inespecíficos.

En comité multidisciplinar se consideró enfermedad hepática potencialmente reseccable, iniciándose en agosto de 2019 quimioterapia de inducción con FOLFOX6 recibiendo 6 ciclos y posteriormente radioterapia neoadyuvante a nivel del tumor primario finalizando el 3 de diciembre de 2019.

El 6 de febrero de 2020 se practicó resección del segmentos VIII-V y III, con márgenes libres. Reinició tratamiento quimioterápico hasta completar 12 ciclos en junio de 2020. El 16 de julio de 2020 se realizó una amputación ultrabaja interesfinteriana y colostomía terminal, resultando un ypT3ypN1 / R0.

Posteriormente se confirmó progresión a nivel pulmonar bilateral. Tras valoración en comité multidisciplinar, se consideró enfermedad irresecable.

El estudio molecular inicial en tumor primario confirmó mediante técnicas de PCR la ausencia de mutaciones en KRAS/NRAS y BRAF, así como ausencia de inestabilidad de microsatélites. Inició quimioterapia con FOLFIRI y cetuximab en septiembre de 2020, obteniendo respuesta parcial y completando 17 ciclos hasta progresión pulmonar en julio de 2021 (imagen 1).

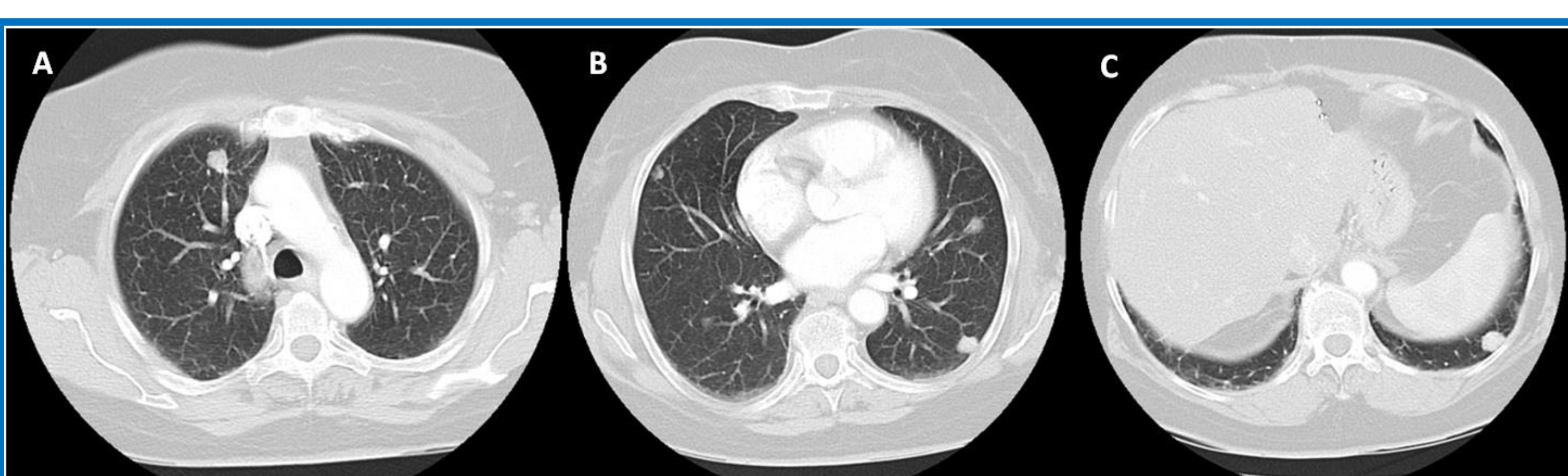


Imagen 1. Metástasis pulmonares bilaterales previas al inicio de trastuzumab-tucatinib

Se amplió el estudio del perfil molecular mediante secuenciación masiva en muestra de metástasis hepática detectándose amplificación de Her2/Neu, que se corroboró mediante inmunohistoquímica en pieza quirúrgica de tumor primario (positivo 3+) (imagen 2).

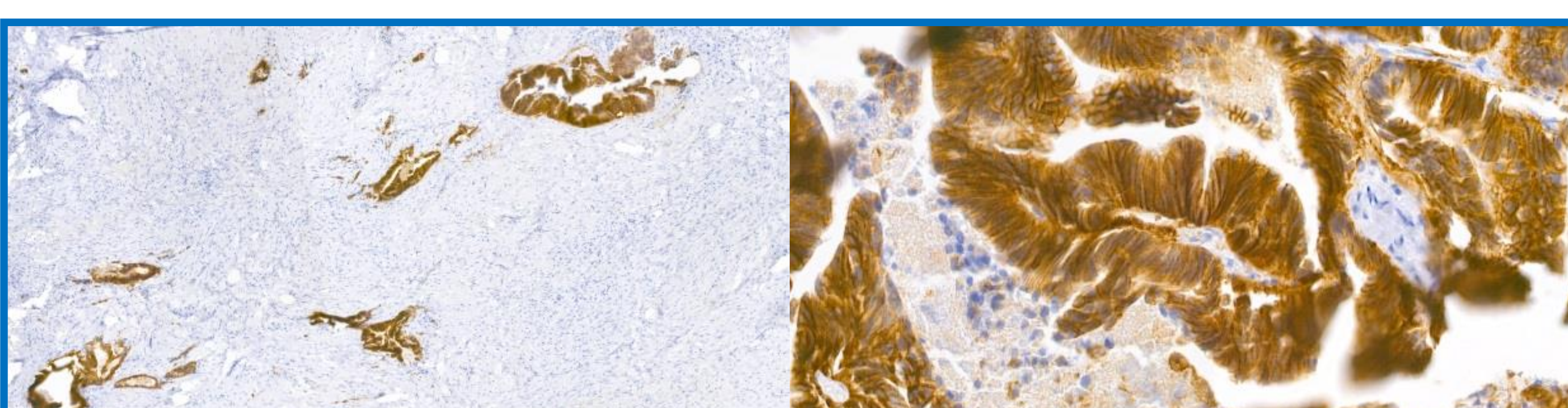


Imagen 2. Expresión de HER2 en inmunohistoquímica (tumor de recto).

Se incluyó en ensayo clínico e inició tratamiento con tucatinib y trastuzumab el 31 de agosto de 2021. Tras 6 ciclos se confirmó respuesta radiológica completa en diciembre de 2021 (imagen 3). Dicha respuesta se mantuvo durante 6 meses, con muy buena tolerancia al tratamiento, sin toxicidad grado 2 o mayor.



Imagen 3. Respuesta completa a trastuzumab-tucatinib tras 6 ciclos.

Finalmente, el 30 de junio de 2022 se confirmó oligoprogresión de una metástasis pulmonar (tabla 1). Dado el beneficio clínico, la escasa carga tumoral y la muy buena tolerancia, se decidió continuar con tratamiento más allá de la progresión. En la última valoración de respuesta del 21 de septiembre de 2022, se confirmó estabilidad de la enfermedad. La paciente está en curso del 22º ciclo de tratamiento.

	BASAL 26/08/21	1º control 08/10/21	2º control 19/11/21	3º-6º control 29/12/21 - 11/05/22	7º control 30/06/22	8º control 10/08/22	9º control 21/09/22
NÓDULO PULMONAR LSD	11mm	7mm	6mm	0mm	0mm	0mm	0mm
NÓDULO PULMONAR LII	14mm	10mm	8mm	0mm	6mm	7mm	7mm
OTROS NÓDULOS PULMÓN	PRESENTES	NO AUMENTA	NO AUMENTA	NO AUMENTA	NO AUMENTA	NO AUMENTA	NO AUMENTA
RESPUESTA GLOBAL		RP	RP	RC	RP	RP	RP

Tabla 1. Evolución del tamaño de las lesiones según escala RECIST 1.1.

DISCUSIÓN

La incidencia de amplificación de HER2 en cáncer colorrectal metastásico es del 4% aproximadamente, aunque puede verse hasta en un 10% de pacientes con tumores RAS nativo tratados con terapia anti-EGFR. Se ha demostrado que la amplificación de HER2 representa un mecanismo de resistencia, tanto primario como adquirido, a la terapia anti-EGFR. En nuestro caso, llama la atención la respuesta prolongada a cetuximab a pesar de la presencia de esta alteración molecular en el tumor primario previo al tratamiento.

Destacamos la detección de la sobreexpresión del gen por diferentes métodos y en distintas muestras de tejido tumoral. Por este motivo, es recomendable su búsqueda en pacientes con enfermedad avanzada, para realizar tratamientos más personalizados. Para evitar mecanismos de adaptación y de resistencia, la doble inhibición de la vía con combinaciones farmacológicas, como en nuestro caso trastuzumab-tucatinib, ofrecería mejores resultados en cuanto a tasa de respuesta y potencialmente mejor supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, Zagonel V, Leone F, Depetris I, Martinelli E, Troiani T, Ciardiello F, Racca P, Bertotti A, Siravegna G, Torri V, Amatu A, Ghezzi S, Marrapese G, Palmeri L, Valtorta E, Cassingena A, Lauricella C, Vanzulli A, Regge D, Veronese S, Comoglio PM, Bardelli A, Marsoni S, Siena S. 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 Jun;17(6):738-746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9. Epub 2016 Apr 20. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):e420. PMID: 27108243.
- Takegawa N, Yonesaka K. HER2 as an Emerging Oncotarget for Colorectal Cancer Treatment After Failure of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 ec;16(4):247-251. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.001. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28363756.
- Mohamed AA, Lau DK, Chau I. HER2 targeted therapy in colorectal cancer: New horizons. *Cancer Treat Rev.* 2022 Apr;105:102363. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102363. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35228040.
- Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz HI, McCall SJ, Penault-Llorca F, Srock S, Bardelli A, Trusolino L. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018 May 1;29(5):1108-1119. doi: 10.1093/annonc/mdy100. PMID: 29659677; PMCID: PMC5961091.