

TRATAMIENTO CON DOBLE BLOQUEO HER2 EN CASO DE CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON HER2 AMPLIFICADO

Autores: N. Fernández Díaz¹, N. González García¹, M. Mateos González¹, P. Freijido Álvarez¹, S. Candamio Folgar¹.
¹Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colorrectal metastásico (CCRm) sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer a pesar de todos los avances en los tratamientos que hemos tenido durante las últimas décadas. Además de las ya conocidas terapias dirigidas en mutaciones de BRAF v600E y en proteínas reparadoras de mismatch/inestabilidad de microsatélites, se han identificado amplificaciones del gen HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) que identifican un subgrupo de pacientes con CCRm que pueden beneficiarse de tratamiento dirigido.¹

La sobreexpresión de HER2 se observa sobre todo en CCRm, sin mutaciones en BRAF ni RAS, suponiendo en este panorama entre un 5-6%.²

DESCRIPCIÓN DEL CASO

HISTORIA CLÍNICA:

Mujer de 62 años. No alergias medicamentosas conocidas. Miomas uterinos a seguimiento en consultas de Ginecología. Sin hábitos tóxicos ni tratamiento habitual. Intervenido de quiste mamario. Antecedentes familiares: abuela paterna fallecida de cáncer de mama a los 52 años, prima paterna diagnosticada a los 45 años de cáncer de mama.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

PS ECOG 1. Talla 162 cm. Peso 61 Kg. Exploración por aparatos sin alteraciones.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Al diagnóstico inicial:
 - Analítica sanguínea: alteración de transaminasas. CEA sin alteraciones.
 - TC TAP: sin enfermedad a distancia. Lesión estenosante en colon. Hemangioma hepático.
 - RMN hepática: se confirme presencia de hemangioma en segmento VII, sin lesiones sugestivas de metástasis.
 - CEA: 4.3.
 - Colonoscopia incompleta: lesión estenosante a 40cm del margen anal.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:

Diagnóstico en marzo de 2013 de adenocarcinoma de colon izquierdo estenosante pT3pN0M0 (estadio II) al diagnóstico, K-RAS, N-RAS y BRAF nativos. Se solicita determinación de amplificación de gen HER2 tras aparición de enfermedad metastásica, resultado positiva. Se explica en el **Esquema 1** el tratamiento y la evolución de la enfermedad de la paciente desde su diagnóstico hasta el momento actual.

2013	<ul style="list-style-type: none"> Hemicolectomía izquierda laparoscópica (26 de marzo). Dado que no presentaba factores de riesgo, tratándose de un estadio II, no se administra quimioterapia adyuvante.
2014	<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento por parte de Cirugía General.
2015	<ul style="list-style-type: none"> Durante el seguimiento, se detecta metástasis hepática ocupando lóbulo hepático izquierdo reseca el 19 de octubre. Inicia tratamiento con FOLFOX complementario en noviembre.
2016	<ul style="list-style-type: none"> Continúa con FOLFOX complementario hasta 6 ciclos (fin en mayo). Múltiples retrasos y disminución de dosis por toxicidades hematológicas, neurotoxicidad y astenia.
2017	<ul style="list-style-type: none"> Continúa seguimientos.
2018	<ul style="list-style-type: none"> Se detecta nueva lesión metastásica en segmento II hepático, que se interviene el 30 de Mayo. Recibe 6 ciclos de FOLFIRI complementario hasta Diciembre, con mala tolerancia hematológica, necesitando ajuste de dosis y frecuentes retrasos.
2019	<ul style="list-style-type: none"> Se mantienen seguimientos.
2020	<ul style="list-style-type: none"> En Marzo, aparición de dos nuevas lesiones hepáticas irresecables. Inicia FOLFOX-Panitumumab en marzo, con respuesta parcial en TC tras 4 ciclos. Dos ingresos en Cirugía General por abscesos perianales y en Neumología por Neumonía COVID, por lo que se suspende tratamiento. Reinicia en diciembre.
2021	<ul style="list-style-type: none"> En febrero, se suspende oxaliplatino y se continúa con Fluorouracilo-Leucovorina-Panitumumab. En TC de febrero mantiene respuesta parcial, por lo que se decide pasar a seguimientos. Progresión hepática y pulmonar en TC de septiembre, por lo que se inicia Pertuzumab-Trastuzumab.
2022	<ul style="list-style-type: none"> Continúa tratamiento con Pertuzumab-Trastuzumab, con TC de febrero en respuesta parcial y TC de junio con desaparición de LOE hepática y disminución hasta casi desaparecer de lesión en lóbulo superior derecho pulmonar. Persiste respuesta en TC de octubre.

Esquema 1: Tratamiento y evolución de la paciente desde su diagnóstico.

DISCUSIÓN

Inicialmente, las mutaciones de amplificación en HER2 se relacionaban con refractariedad a tratamientos habitualmente usados en el contexto de CCRm, como los agentes anti-EGFR (cetuximab o panitumumab). En la actualidad supone además la identificación de un subgrupo de pacientes de CCRm que se pueden beneficiar de una terapia dirigida con tratamientos anti-HER2. Centrandonos en la combinación de bloqueo dual seleccionada en nuestro caso concreto (Trastuzumab-Pertuzumab), existen ensayos clínicos que aportan evidencias de su eficacia y seguridad en el contexto de CCRm con amplificación de HER2, destacando en ensayo MyPathway3 y TRIUMPH4.

En el caso particular que nos concierne, se convierte en especialmente interesante dado el buen perfil de toxicidades y tolerancia del bloqueo dual, considerando la mala tolerancia que había presentado a esquemas de quimioterapia. Tras un seguimiento de más de un año desde el inicio de la terapia, vemos una respuesta mantenida con muy buena tolerancia al mismo. Se presenta en la **Tabla 1** la evidencia de respuesta por pruebas de imagen al doble bloqueo anti-HER2.

TC PROGRESIÓN SEPTIEMBRE 2021	TC RESPUESTA OCTUBRE 2022
En TC de septiembre de 2021 se evidencia progresión de lesión hepática en zona de resección de metástasis previa, además de crecimiento progresivo de nódulo pulmonar con respecto a pruebas de imagen previas.	En TC de evaluación inicia que se realiza en febrero de 2022 se observa la respuesta, que se mantiene en TC de evaluación realizado en octubre de 2022, como se puede observar en las imágenes superiores, se trata de una desaparición casi completa de las lesiones.

Tabla 1. Respuesta en pruebas de imagen tras inicio de doble bloqueo anti-HER2.

CONCLUSIONES

En definitiva, se debe tener presente la importancia de la determinación de la amplificación de HER2 en todos los CCRm, no solo como marcador de resistencia tratamientos convencionales, sino también dadas las posibilidades terapéuticas actuales que encontramos a nuestra disposición, con un buen perfil de seguridad y de alta eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahcene Djabballah S, Daniel F, Milani A, Ricagno G, Lonardi S. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022 Apr;42:1-14. doi: 10.1200/EDBK_351354. PMID: 35580290.
- Richman SD, Southward K, Chambers P, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. J Pathol. 2016;238:562-570.
- Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, Swanton C, Kurzrock R, Burris H, Sweeney C, Bose R, Spigel DR, Beattie MS, Blotner S, Stone A, Schulze K, Cuchelkar V, Hainsworth J. 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 Apr;20(4):518-530. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30857956; PMCID: PMC6781620.
- Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. TRIUMPH: Primary Efficacy of a Phase II Trial of Trastuzumab (T) and Pertuzumab (P) in Patients (pts) with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) with HER2 (ERBB2) Amplification (amp) in Tumor Tissue or Circulating Tumor DNA (ctDNA): A GOZILA Sub-study.
- ESMO Guidelines, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up