

TERAPIA DIRIGIDA, MEDICINA DE PRECISIÓN EN TUMORES DE LA VÍA BILIAR

Autores: Dra. Aina Lescaudey de Maneville Vicens, Oncología Médica Hospital Universitari Son Llàtzer; Dr. Daniel López-Valbuena, Oncología Médica Hospital Vall D'Hebron; Dra. Esther Falcó Ferrer, Oncología Médica Hospital Universitari Son Llàtzer; Dr. Carles Fabregat Franco, Oncología Médica Hospital Vall D'Hebron; Dra. Teresa Macarulla Mercadé, Oncología Médica Hospital Vall D'Hebron.

INTRODUCCIÓN

El **CARCINOMA AMPULAR** es un tumor poco frecuente con un pronóstico fatal que presenta escasas opciones de tratamiento, extrapoladas de ensayos para carcinomas de vía biliar. Estos tumores varían sus características clínicas y moleculares según localización (1). Se ha descrito la caracterización molecular del ampuloma con alteraciones potencialmente tratables como *PIK3CA* (38%), amplificaciones de *MET* (39%), *KRAS* (35%), alteraciones en genes que confieren HRD (10%), inestabilidad de microsatélites (1%), *BRAFV600E* (2%) y hasta un **17% sobreexpresión de *HER2*** (2). La identificación de estas alteraciones brinda la oportunidad de ofrecer terapias personalizadas y avanzar en la medicina de precisión.

CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años, sin alergias ni hábitos tóxicos. Con antecedentes de enfermedad cerebrovascular crónica y miocardiopatía hipertrófica obstructiva con función ventricular conservada; en tratamiento con apixabán 5mg/12h y atorvastatina 40mg/24h.

- En **octubre/2017**, consulta por epigastria y colangitis, se diagnosticó de **AMPULOMA** bien diferenciado, localizado, interviniéndose quirúrgicamente, (pT1N0M0); en controles con Cirugía.
- En **septiembre/2020**, presenta elevación de marcadores tumorales (**CEA 33.1ng/mL, CA 19.9 1.646U/mL**), hallándose en TAC signos de **RECIDIVA**: masa en lóbulo hepático izquierdo y una lesión menor en el segmento VII (*imagen 1*); **IRRESECABLES**. Se confirma la histología de **ADENOCARCINOMA BILIOPANCREÁTICO**.



Imagen 1. Recidiva tumoral en septiembre/2020. Masa de 7x5x8cm en lóbulo hepático izquierdo (*) y lesión satélite en segmento VII de 2.2cm. (*)

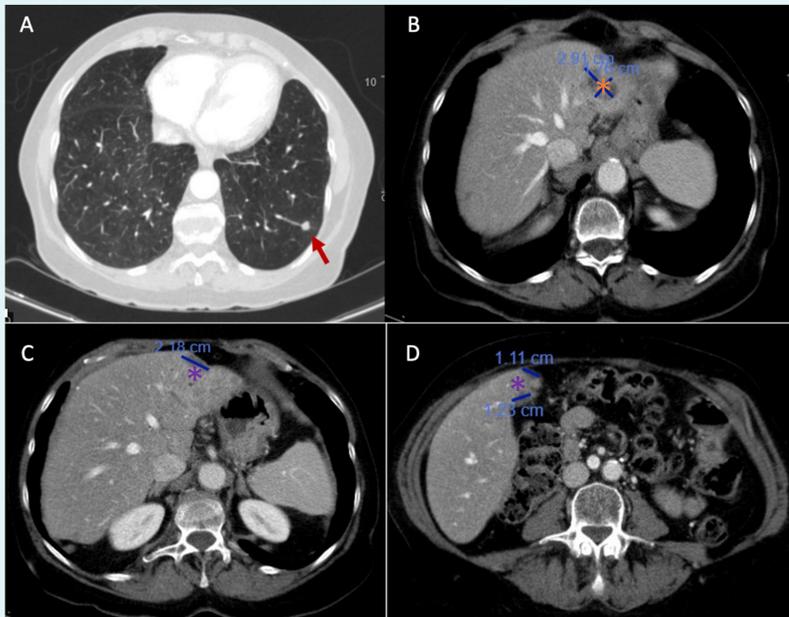


Imagen 2. Progresión metastásica en octubre 2021. A: nódulo pulmonar de 8mm en LII (flecha). B: estabilidad de nódulo hepático de lóbulo izquierdo (*). C y D aparición de nuevos nódulos hepáticos en segmentos II, III y IV (*).

- En **octubre/2020**, se deriva a Oncología del Hospital Son Llàtzer, mantiene ECOG 0, e inicia 1ª línea de tratamiento con **CISPLATINO + GEMCITABINA**.
- En **abril/2021** presenta una progresión hepática e inicia 2ª línea con **FOLFOX**.
- En **octubre/2021**, presenta un aumento del número de metastásis hepáticas y aparición de un nódulo pulmonar (*imagen 2*), proponiéndose cambio de esquema con **IRINOTECÁN** en 3ª línea.
- En **febrero/2022** se solicita un estudio mutacional (NGS), hallándose ***ERBB2* amplificado**, *CDK4* amplificado y mutación *GATA2p.T368I*. La paciente progresa a nivel hepático y pulmonar con aparición de linfagitis que condiciona disnea de esfuerzo. Se remite a la paciente al Hospital Vall d'Hebron, donde teniendo en cuenta la amplificación de *ERBB2* se propone iniciar terapia dirigida dentro del **programa de uso expandido del ensayo clínico ZWI-ZW25** con **ZANIDATAMAB** 20mg/Kg iv./2 semanas, iniciándose el 11/Abril/2022.

Tras 2 ciclos, presenta mejoría clínica con resolución de disnea, normalización de marcadores tumorales y radiológicamente, respuesta parcial hepática y pulmonar (*imagen 3*), con excelente tolerancia al tratamiento. En la siguiente reevaluación, mantiene una **RESPUESTA BIOQUÍMICA Y RADIOLÓGICA COMPLETA**, con cambios cicatriciales en lóbulo hepático izquierdo y sin lesiones pulmonares visibles (*imagen 4*). La paciente continúa actualmente con **ZANIDATAMAB** manteniéndose **asintomática** y reportando una vida normal.

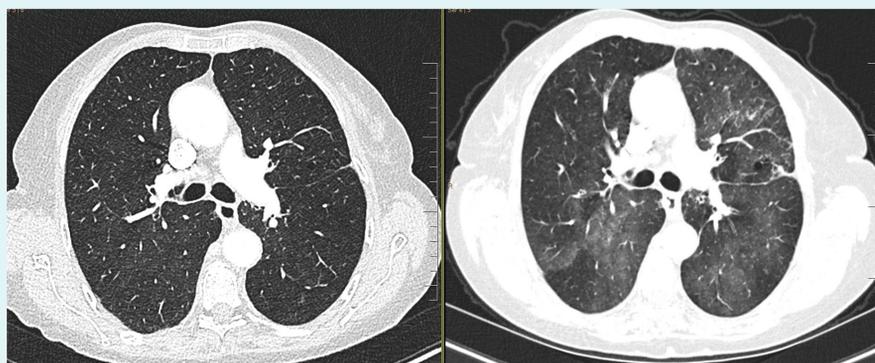


Imagen 3. Respuesta pulmonar tras 2 ciclos de Zanidatamab (izquierda).

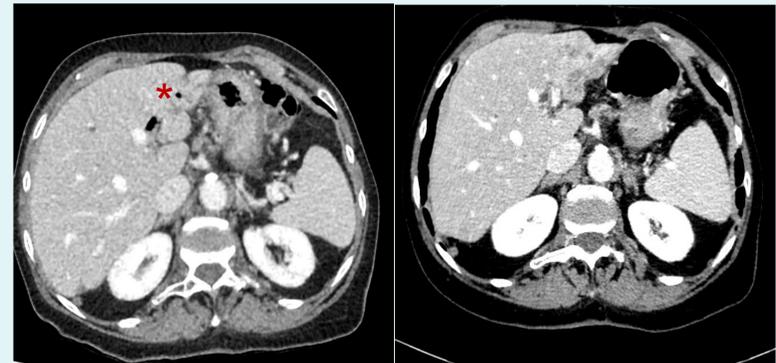


Imagen 4. Cambios cicatriciales y atrofia en lóbulo hepático izquierdo (*) tras 5 ciclos de Zanidatamab (izquierda).

DISCUSIÓN

ZANIDATAMAB es un anticuerpo monoclonal biespecífico IgG1 humanizado contra los dominios ECD2 y ECD4 del *HER2*, generando una mayor unión del anticuerpo, aumentando la internalización y una regulación a la baja del receptor. (3) El **ensayo clínico fase I ZWI-ZW25-101** (NCT02892123) su uso mostró una **tasa de respuesta del 40%** en tumores de vía biliar con amplificación de *ERBB2* (4), desarrollándose el ensayo clínico fase IIB en pacientes con tumores de vía biliar avanzados con esta alteración (NCT04466891). En España se puede acceder mediante un programa de uso expandido en centros de referencia; de ahí la importancia de la **COMUNICACIÓN INTERHOSPITALARIA**, que, como en el caso de nuestra paciente, ha permitido obtener un excelente resultado. Cada vez disponemos de más opciones de terapia dirigida y ensayos clínicos en poblaciones molecularmente seleccionadas en tumores de vía biliar, siendo la **amplificación de *ERBB2* una diana prometedora** (5). Además, el caso presentado demuestra la necesidad de la multidisciplinariedad en el abordaje de estos tumores y la importancia creciente de la colaboración entre centros para ofrecer la oportunidad de participación en ensayos clínicos, utilizando todas las opciones terapéuticas disponibles que puedan derivar en un mayor beneficio del paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

- Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illasca D, Fabregat-Franco C, Verdagué H, Taberner J, Macarulla T. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100503. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100503. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35696747; PMCID: PMC9198382.
- Lamarca A, Edeline J, Goyal L. How I treat biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022 Feb;7(1):100378. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100378. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35032765; PMCID: PMC8762076.
- Weisser New G, Abraham L, O'Toole J et al. The bispecific antibody zanidatamab's (ZW25's) unique mechanisms of action and durable anti-tumor activity in HER2-expressing cancers [abstract]. *Proceedings of the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, Virtual (April 2021)*.
- Meric-Bernstam, Funda & Hanna, Diana & El-Khoueiry, Anthony & Kang, Yoon-Koo & Oh, Do-Youn & Chaves, Jorge & Rha, Sun & Hamilton, Erika & Pant, Shubham & Javle, Milind & Raghav, Kanwal & Fortenberry, Allison & Gray, Todd & Woolley, Joseph & Lee, Keun. (2021). Zanidatamab (ZW25) in HER2-positive biliary tract cancers (BTCs): Results from a phase I study. *Journal of Clinical Oncology*, 39, 299-299. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.299.
- Mossle F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505.