

Uso off-label de lapatinib en combinación con trastuzumab en paciente con cáncer de colon metastásico con expresión HER2: a propósito de un caso clínico

SALMERÓN NAVAS F. J., JIMÉNEZ DE JUAN M. CARMEN, GÓMEZ SAYAGO L., JIMÉNEZ PICHARDO L.

Servicio de Farmacia. Hospital General de Riotinto. Minas de Riotinto. Huelva (España.)

Fecha de recepción: 29/09/2024 Fecha de aceptación: -/-/-

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000300009>

RESUMEN

El cáncer de colon metastásico es una enfermedad neoplásica cuyo tratamiento va a depender de los biomarcadores presentes durante la evolución de la enfermedad. La expresión HER2 podría ser un nuevo marcador disponible para dirigir el tratamiento. Sin embargo, no existen muchos estudios al respecto y a día de hoy no existe fármacos indicados en ficha técnica para tal finalidad.

Presentamos el caso de un varón 66 años en tratamiento con lapatinib en combinación con trastuzumab con cáncer colon metastásico refractario a los tratamientos disponibles y con expresión HER2 positivo. Se muestran los resultados de efectividad tras la prueba de imagen TAC y el perfil de seguridad en el paciente.

Palabras clave: Cáncer de colon metastásico, lapatinib, trastuzumab.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon es aquella neoplasia que afecta al tejido del colon, siendo la mayoría adenocarcinomas. Se trata de unos de los cánceres más frecuentes siendo la tercera neoplasia más frecuente y el segundo tipo de neoplasias con mayor mortalidad a nivel mundial, con una previsión de alrededor de 53.000 fallecidos en España para el año 2024.^{1,2,3}

Con respecto al estadiaje metastásico, entorno al 25% de los pacientes son diagnosticados en dicha etapa, mientras que el 30% la desarrollaran a lo largo de la enfermedad.⁴

Entre los tratamientos disponibles se encuentran la quimioterapia como 5-fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecan; agentes antiangiogénicos, agentes dirigidos e inhibidores de puntos de control inmunitario. Los biomarcadores se utilizan como herramienta para seleccionar la terapia dirigida y obtener de ese modo los mejores resultados clínicos en este tipo de neoplasias.⁵

Entre los biomarcadores disponibles para valorar la terapia se encuentra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), estando presente entre el 7% de los pacientes con cáncer de colon. Sin embargo, actualmente no existe ninguna terapia dirigida financiada en nuestro sistema público que abarque esta vía dentro de su arsenal terapéutico.⁶

El estudio HERACLES, fue un estudio fase II donde se valoró la eficacia de trastuzumab junto a lapatinib en pacientes con cáncer de colorectal metastásico con expresión del marcador HER2 positivo y refractarios a las terapias estándar.⁷

El objetivo del presente caso es evidenciar los resultados de efectividad y seguridad de un paciente en tratamiento con trastuzumab mas lapatinib en cáncer de colon metastásico refractario a los tratamientos disponibles y con expresión HER2 positivo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 66 años, diagnosticado en julio del 2015 de cáncer colorectal a nivel apendicular, RAS nativo, interviniéndose de cuadro de apendicitis y posterior intervención mediante colectomía subtotal. Tras la prueba de extensión se evidencia de metástasis a nivel peritoneal, por lo que recibe tres ciclos de quimioterapia bajo el esquema XELOX mas cetuximab, retirándose este último tras un primer ciclo por toxicidad dérmica grado 3. Se obtiene respuesta al tratamiento y se realiza peritonectomía en noviembre

del mismo año, continuando con XELOX adyuvante y posterior seguimiento.

En marzo del 2019 inicia esquema FOLFIRI mas bevacizumab tras recaída a nivel ganglionar y pulmonar con resultados de respuestas parciales, continuando posteriormente con bevacizumab en monoterapia. Tras 2 años y 6 meses, vuelve a sufrir recaída a nivel pulmonar iniciándose esquema FOLFIRI mas aflibercept con estabilización de la enfermedad.

En marzo del 2023 sufre nueva progresión a nivel pulmonar y retroperitoneal, con lo que inicia tratamiento con tipiracilo/trifluridina manteniendo enfermedad estable hasta junio del mismo año donde se valora de nuevo progresión, empezando nuevo esquema con regorafenib. Tras 7 meses en tratamiento con regorafenib, con múltiples ajustes de dosis y retrasos en el tratamiento por mala tolerancia, se evidencia de progresión de la enfermedad. Se decide retratamiento con capecitabina, manteniéndose estabilidad de la enfermedad durante 4 meses, agotándose las líneas de tratamientos disponibles y sin disponibilidad de ensayos clínicos a fecha del caso.

Tras valorar multidisciplinariamente el caso, y con resultado de expresión del marcador HER2 3+, y sin recibir el paciente tratamiento durante los dos meses sucesivos, se valora el inicio de tratamiento con esquema anti-HER2 (trastuzumab mas pertuzumab frente a trastuzumab mas lapatinib). Con la valoración de la evidencia disponible, eficiencia y adecuación del tratamiento, optamos como opción preferente el esquema trastuzumab intravenoso con dosis de carga a 4 mg/kg y los sucesivos ciclos a 2 mg/kg semanal más lapatinib 1000 mg cada 24h en ciclos de 21 días.

Durante los dos primeros ciclos de tratamiento con dicho esquema, el paciente sufre de reacción dermatológica con signos de erupción cutánea de característica pruriginosa con alta sospecha de efecto relacionado con lapatinib. Se decide retrasar el tratamiento, administrar corticoides, antihistamínicos y antibióticos tópicos y reducir un 25% de la dosis de lapatinib en el tercer ciclo. Tras la reducción, se evidencia mejoras a nivel de toxicidad dermatológicas, por lo que se decide continuar con el cuarto ciclo con dosis plena de trastuzumab y mantener la reducción de dosis de lapatinib.

Después de la administración del cuarto ciclo, se realiza un TAC para la valoración de la efectividad tras 4 meses de tratamiento, con evidencia de progresión a nivel pulmonar, mediastínico - hilar, hepático y retroperitoneal. A raíz de la respuesta obtenida, se decide suspender el tratamiento y retratar de nue-

vo con tipiracilo/trifluridina, por decisión expresa del paciente.

DISCUSIÓN

Existen varios ensayos clínicos, con baja validez interna, donde se valora la eficacia del uso de terapias anti-HER2 para el tratamiento de cáncer de colorectal en estadios metastásico.

El estudio Heracles, ensayo clínico fase II, de un solo brazo (trastuzumab junto con lapatinib) y abierto, mostró tasa de respuesta objetiva del 30% (IC95% 14 - 50) con resultados de respuestas completas del 4% (IC95% -3 - 11) y mediana de supervivencia libre de progresión de 21 semanas (IC95% 16-32).⁷

En el estudio MyPathway, ensayo clínico fase II, sin grupo control y abierto, se evaluó el uso de trastuzumab junto pertuzumab en pacientes con cáncer de colon metastásico y refractarios a varias líneas previas. Los resultados en dicho estudio mostraron tasas de respuesta objetiva de 32%, (IC95% 20-4), con respuesta objetivas del 2% y una mediana de SLP y SG de 2,9 y 11,5 meses respectivamente.⁸

Estos resultados, puede asemejarse al resultado obtenido en nuestro caso, evidenciándose la posible falta de beneficio clínico que puede suponer las terapias anti-HER2 en esta indicación. Sin embargo, sería necesaria disponer de ensayos clínicos comparativos fase III con mayor validez interna que nos permite corroborar estos resultados.

En conclusión, nuestro caso clínico muestra a un paciente con cáncer de colon metastásico refractarios a varias líneas y con expresión HER2 positivo que tras el empleo de esquema anti-HER2, obtuvo unos resultados en efectividad pobres y con perfil de seguridad que supuso retraso y reducción de dosis. Es por ello, que este caso puede ser una referencia en la toma de decisiones para futuros casos similares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer de colon. Intituto Nacional del Cáncer. Internet. [Consultado a fecha: 20/10/2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cancer-de-colon>
2. Bray F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer J for Clin. 2018;68:394-424.
3. Estadísticas importantes sobre el cáncer colorrectal. American Cancer Society. Internet. [Consultado a fecha: 20/10/2024]. Disponible

en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/acerca/estadisticas-clave.html#:~:text=Muerres%20a%20causa%20del%20c%C3%A1ncer%20colorrectal,-En%20los%20Estados&text=Se%20espera%20que%20causar%C3%A1%20alrededor,mujeres%20desde%20hace%20varias%20d%C3%A9cadas>.

4. Picaporte Fuentes P, Baquedano Rodríguez J, Fernández Bueno F, et al.. Metástasis hepáticas en cáncer colorrectal: Situación en el Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" entre los años 2012 y 2017. Sanid. Mil. [Internet]. 2019 Jun [citado 2024 Oct 23] ; 75(2): 80-86. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712019000200080&lng=es. <https://dx.doi.org/10.4321/s1887-85712019000100004>.
5. Jeffrey W Clark, MDHanna K Sanoff, MD, MPH. Initial systemic therapy for metastatic colorectal cancer. Uptodate. [Internet] [Consultado a fecha: 23/10/24]
6. Kavuri SM, Jain N, Galimi F, et al. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. Cancer Discov. 2015 Aug;5(8):832-41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1211. PMID: 26243863; PMCID: PMC4527087.
7. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, 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 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. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30463-6. PMID: 27108243.
8. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, 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 Apr;20(4):518-530. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30857956; PMCID: PMC6781620.