

Descodificación de HER2 en el CPNM: Avances en las pruebas de biomarcadores y las terapias dirigidas

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Una conversación entre:



Prof. Enriqueta Felip

Oncóloga médica,
Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Barcelona, España



Prof. Keith Kerr

Patólogo adjunto,
Facultad de Medicina de la Universidad
de Aberdeen y Aberdeen Royal Infirmary,
Aberdeen, Reino Unido



Programa

Activación de alteraciones de HER2 en el CPNM

Pruebas para determinar alteraciones de HER2 en el CPNM

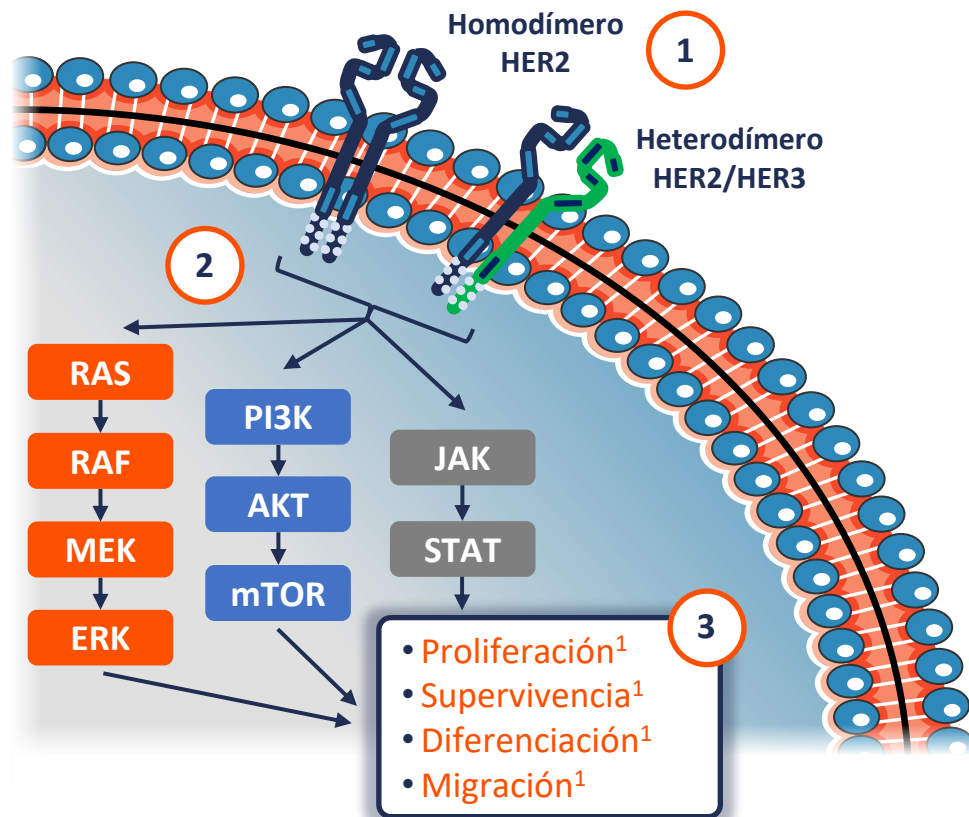
Evaluación del tratamiento anti-HER2 en el CPNM

Activación de alteraciones de HER2 en el CPNM

Prof. Enriqueta Felip
Oncóloga médica,
Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Barcelona, España



El HER2 interviene en el proceso cancerígeno en el CPNM



- 1 • El HER2 no tiene ningún ligando conocido¹⁻³
- Activado mediante heterodimerización con otros receptores de la familia HER u homodimerización^{1,2}

- 2 • Activa las vías de señalización secuencia abajo¹⁻³

- 3 • Regula los procesos celulares^{1,3}

- Las alteraciones de HER2 que aumentan su actividad contribuyen a la carcinogénesis y la progresión tumoral¹

CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; HER, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano.

1. Loeffler E, et al. *Life (Basel)*. 2023;14:64; 2. Yu Y, et al. *Cancer Treat Rev*. 2023;114:102520; 3. Bontoux C, et al. *J Pers Med*. 2022;12:1652.

Prevalencia de alteraciones de HER2 en el CPNM

Mutación de *HER2*

1–4 %

Sobreexpresión de HER2

2–30 %

Amplificación de *HER2*

2–5 %

Guías de práctica clínica para pruebas de HER2 en el CPNM



ESMO¹

- Se deben realizar pruebas de mutación de *HER2* para el CPNM no escamoso metastásico
- Son preferibles las plataformas multiplex (SPG)

ASCO²

- Prueba de SPG en tejido o sangre para alteraciones de *HER2*

NCCN³

- Genotipado completo incluido *HER2* en adenocarcinoma avanzado/metastásico, SAI en células grandes y CPNM
- Se puede considerar en el CCEm
- Se prefieren los enfoques basados en SPG

ASCO, American Society of Clinical Oncology; CCEm, carcinoma de células escamosas metastásico; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ESMO, European Society for Medical Oncology; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; SAI, sin otra indicación; SPG, secuenciación de próxima generación.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57; 2. Jaiyesimi IA, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42:e1–22; 3. NCCN. NSCLC. V6.2024. Disponible en: www.nccn.org (último acceso el 25 de junio de 2024).

Pruebas de alteraciones de HER2 en el CPNM

Prof. Keith Kerr

Patólogo adjunto,
Facultad de Medicina de la Universidad
de Aberdeen y Aberdeen Royal
Infirmary, Aberdeen, Reino Unido



Técnicas para detectar alteraciones de HER2

Mutación

- SPG (preferida)^{1,2}
- Secuenciación de Sanger^{1,2}
- ARMS-PCR¹
- PCR digital en nanogotas¹
- Pirosecuenciación²
- RT-PCR²
- qPCR²

Amplificación

- FISH^{1,2}
- SPG^{1,2}
- qRT-PCR¹

Sobreexpresión

- IHC^{1,2}

ARMS, sistema de mutación refractaria a la amplificación; FISH, hibridación fluorescente in situ; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHC, inmunohistoquímica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; q, cuantitativo; qRT-PCR, PCR cuantitativa en tiempo real; RT-PCR, PCR con transcripción inversa; SPG, secuenciación de próxima generación.

1. Ren S, et al. *ESMO Open*. 2022;7:100482; 2. Bontoux C, et al. *J Pers Med*. 2022;12:1652.

Evaluación de tratamientos anti-HER2 en el CPNM

Prof. Keith Kerr

Patólogo adjunto,
Facultad de Medicina de la Universidad
de Aberdeen y Aberdeen Royal
Infirmary, Aberdeen, Reino Unido



Tratamientos anti-HER2 aprobados



Trastuzumab deruxtecan



CPNM avanzado con **mutación activadora de HER2** y que requiere tratamiento sistémico después de la quimioterapia con platino \pm inmunoterapia¹



CPNM irresecable o metastásico con **mutaciones activadoras de HER2** después del tratamiento sistémico previo²



Tumores sólidos irresecables o metastásicos **positivos en HER2 (IHC 3+)** después de un tratamiento sistémico previo y sin opciones de tratamiento satisfactorias²

CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHC, inmunohistoquímica.

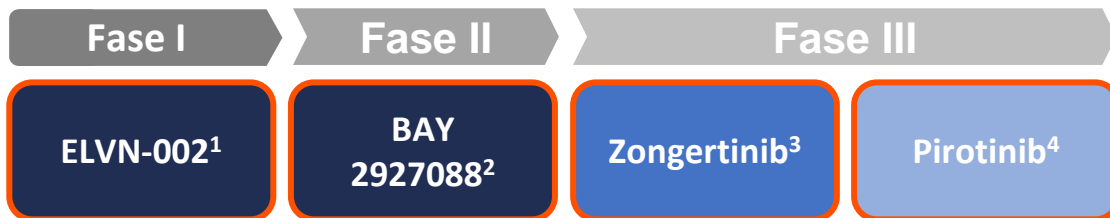
1. EMA. Trastuzumab deruxtecan SmPC. Disponible en: <https://bit.ly/3VSnhXU> (último acceso el 28 de mayo de 2024);

2. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf (último acceso el 28 de mayo de 2024).

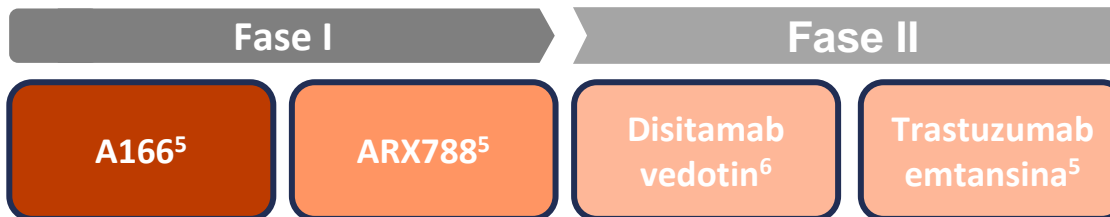
Indicaciones futuras para los tratamientos anti-HER2

Ejemplos de fármacos anti-HER2 en ensayos clínicos

Inhibidores de la tirosina cinasa



Conjugados anticuerpo-fármaco



Primera línea

- Trastuzumab deruxtecan en pacientes con CPNMla/m irreseccable con mutaciones de *HER2* (DESTINY-Lung04)⁷

CPNMla/m, carcinoma pulmonar no microcítico localmente avanzado o metastásico; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

1. NCT05650879; 2. NCT05099172; 3. NCT06151574; 4. NCT04447118; 5. Vathiotis IA, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:1286; 6. NCT06185400; 7. NCT05048797.

Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/> (último acceso el 28 de mayo de 2024).

Trastuzumab deruxtecan en el CPNM con mutación de *HER2*

DESTINY-Lung01

Resultados de la cohorte con mutación de *HER2*¹



Pacientes con metástasis y mutación de *HER2*
CPNM resistente al tratamiento estándar

6,4 mg/kg
(n=91)

TROc	55 %
mDR	9,3 meses
mSLP	8,2 meses
mSG	17,8 meses

DESTINY-Lung02

Análisis final presentado en ASCO 2024²



Pacientes con tratamiento previo
CPNM metastásico con mutación de *HER2*

5,4 mg/kg
(n=102)

6,4 mg/kg
(n=50)

TROc	50 %	56 %
mDR	12,6 meses	12,2 meses
mSLP	10,0 meses	12,9 meses
mSG	19,0 meses	17,3 meses

ASCO, American Society of Clinical Oncology; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; DR, duración de la respuesta; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; m, mediana; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TROc, tasa de respuesta objetiva confirmada.

1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51; 2. Jänne PA, et al. Presentado en: Congreso anual de ASCO 2024, Chicago, IL, EE. UU. 31 de mayo – 4 de junio de 2024. Abstr. 8543.

Trastuzumab deruxtecan en el CPNM con sobreexpresión de HER2

DESTINY-Lung01

Resultados de cohortes con sobreexpresión de HER2



Pacientes con CPNM metastásico o irresecable con sobreexpresión de HER2 (IHC 3+ o 2+ sin mutación de *HER2* conocida) con recidiva/resistencia al tratamiento estándar o sin tratamiento estándar disponible

	5,4 mg/kg (n=41)	6,4 mg/kg (n=49)
TROc	34,1 %	26,5 %
mDR	6,2 meses	5,8 meses
mSLP	6,7 meses	5,7 meses
mSG	11,2 meses	12,4 meses

Datos de fármacos anti-HER2 en fase de investigación

Resultados de supervivencia

	Fármaco	Ensayo	Población de pacientes	TRO (%)	TCE (%)	mDR (meses)	mSLP (meses)	mSG (meses)
ADC	Trastuzumab emtansina ¹	JapicCTI-194620 (N=22)	Mutación por inserción del exón 20 de <i>HER2</i> y una o dos líneas previas de quimioterapia	38,1	52,4	3,5	2,8	8,1
	Pirotinib ²	ChiCTR1800020262 (N=78)	CPNM en estadio IIIB-IV con mutaciones de <i>HER2</i>	19,2	74,4	9,9	5,6	10,5
TKI	BAY 2927088 ³	SOHO-01 (N=34) Análisis de eficacia n=33	CPNM avanzado con mutación activadora de <i>HER2</i> y con progresión de la enfermedad después de ≥1 tratamiento sistémico, pero sin tratamiento previo con fármacos anti-HER2	70	82	NA	8,1	-
	Zongertinib ⁴	Beamion LUNG-1 (n=41)	Tumores sólidos avanzados/irreseables/metastásicos con anomalía <i>HER2</i> positiva, incluido el CPNM con mutación de <i>HER2</i> positiva, resistentes al tratamiento estándar o no adecuados para él	44	93	15,8	BID: 13,8 QD: 12,3	-

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; BID, dos veces al día; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; DR, duración de la respuesta; *HER2*, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; m, mediana; NA, no alcanzado; QD, una vez al día; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TCE, tasa de control de la enfermedad; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. Iwama E, et al. *Eur J Cancer*. 2022;162:99–106; 2. Song Z, et al. *BMC Med*. 2022;20:42; 3. Girard N, et al. Presentado en: Congreso anual de ASCO 2024, Chicago, IL, EE. UU. 30 de mayo – 4 de junio de 2024. Abstr. LBA8598; 4. Heymach J, et al. Presentado en: Congreso anual de ASCO 2024, Chicago, IL, EE. UU. 30 de mayo – 4 de junio de 2024. Abstr. 8514.