

# **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**

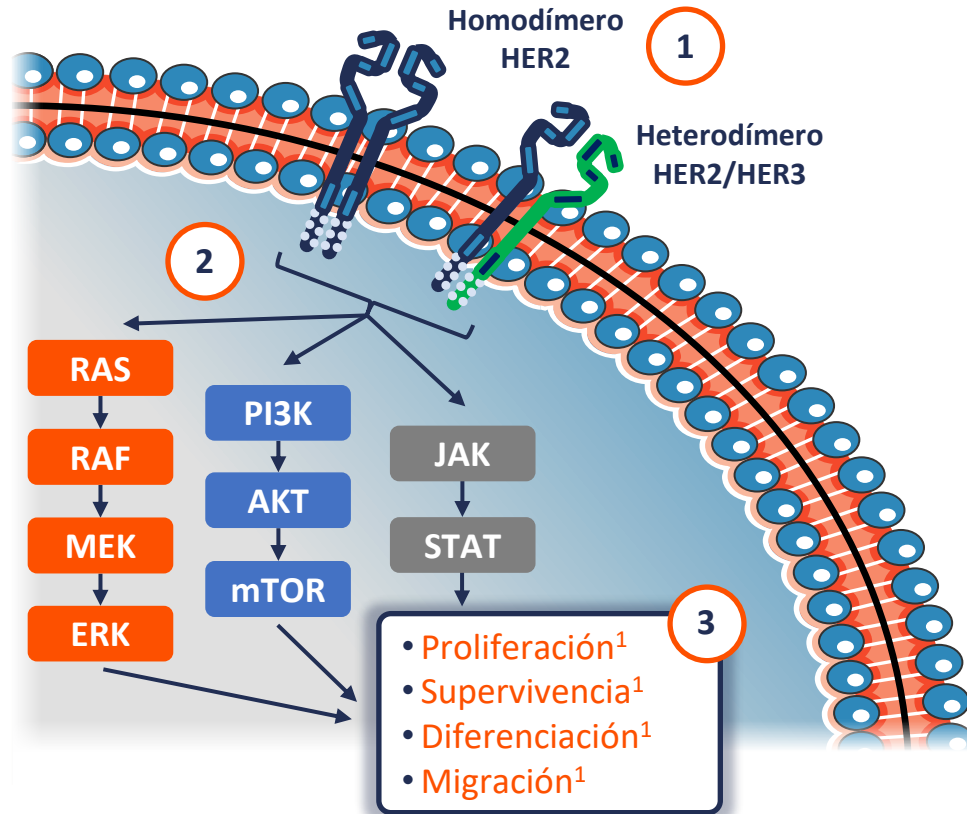
**Evaluación del tratamiento anti-HER2 en el CPNM**

## 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 conocido<sup>1-3</sup>
  - Activado mediante heterodimerización con otros receptores de la familia HER u homodimerización<sup>1,2</sup>

- 2**
- Activa las vías de señalización secuencia abajo<sup>1-3</sup>

- 3**
- Regula los procesos celulares<sup>1,3</sup>

- ⚡**
- Las alteraciones de HER2 que aumentan su actividad contribuyen a la carcinogénesis y la progresión tumoral<sup>1</sup>

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



## ESMO<sup>1</sup>

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

## ASCO<sup>2</sup>

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

## NCCN<sup>3</sup>

- 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](http://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)<sup>1,2</sup>**
- **Secuenciación de Sanger<sup>1,2</sup>**
- **ARMS-PCR<sup>1</sup>**
- **PCR digital en nanogotas<sup>1</sup>**
- **Pirosecuenciación<sup>2</sup>**
- **RT-PCR<sup>2</sup>**
- **qPCR<sup>2</sup>**

## Amplificación

- **FISH<sup>1,2</sup>**
- **SPG<sup>1,2</sup>**
- **qRT-PCR<sup>1</sup>**

## Sobreexpresión

- **IHC<sup>1,2</sup>**

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  $\pm$  inmunoterapia<sup>1</sup>



CPNM irresecable o metastásico con **mutaciones activadoras de HER2** después del tratamiento sistémico previo<sup>2</sup>



Tumores sólidos irresecables o metastásicos **positivos en HER2 (IHC 3+)** después de un tratamiento sistémico previo y sin opciones de tratamiento satisfactorias<sup>2</sup>

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

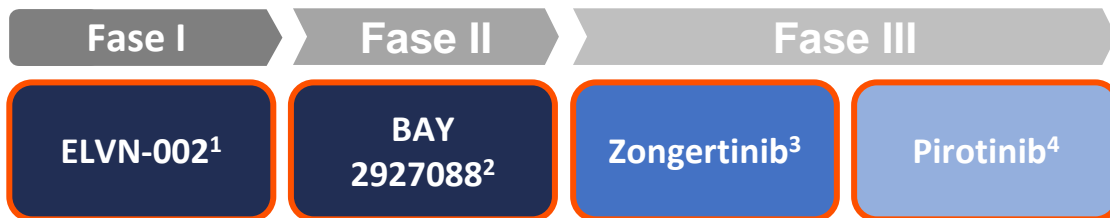
1. EMA. Trastuzumab deruxtecan SmPC. Disponible en: <https://bit.ly/3VSnhXU> (último acceso el 28 de mayo de 2024);

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

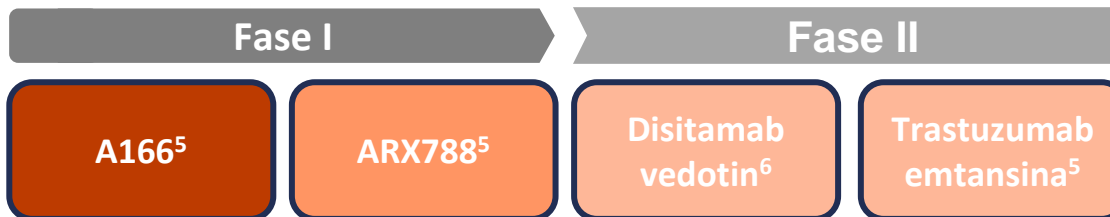
# Indicaciones futuras para los tratamientos anti-HER2

## 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)<sup>7</sup>

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*<sup>1</sup>



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 2024<sup>2</sup>



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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>4</sup>	Beamion LUNG-1 (n=41)	Tumores sólidos avanzados/irresecales/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.