



08

**Câncer de mama
HER-2 *low***



1. INTRODUÇÃO

Do ponto de vista molecular, existem seis principais subtipos de câncer de mama^{1,2}. No entanto, na prática clínica, as decisões de tratamento são baseadas em fatores histopatológicos e imuno-histoquímicos, que são capazes de reconhecer os quatro subtipos clínicos primários de câncer de mama que têm impacto prognóstico e preditivo para decisão de tratamento. São eles: luminal A-like, luminal B-like (HER-2 negativo), HER-2 positivo e triplo-negativo.

Os tumores HER-2 positivos são aqueles que apresentam superexpressão de HER-2 pela imuno-histoquímica (IHC) (escore 3+) ou amplificação gênica em um ensaio de hibridização *in situ* (FISH). Normalmente, se apresentam com uma doença mais agressiva, mas existem drogas direcionadas anti-HER-2 com benefício conhecido. No caso de uma pontuação de IHC 2+, o teste de FISH é necessário para definir o status de HER-2³. Até pouco tempo, no caso de resultados IHC 0 e 1+ ou IHC 2+ com um ensaio FISH negativo, o tumor era considerado HER-2 negativo e nenhuma droga HER-2 direcionada era recomendada, por não trazer benefício (figura 1).

Figura 1. Classificação de HER-2

IHQ	HER-2 0	HER-2 1+	HER-2 2+	HER-2 3+
FISH	N/A	N/A	Negativo	Positivo
Nomenclatura atual	HER-2 negativo			HER-2 positivo
Nomenclatura atual	HER-2 negativo	HER-2 low		HER-2 positivo

Ultimamente, devido à chegada de novos medicamentos com droga conjugada a anticorpos (*antibody-drug conjugates* – ADC), uma nova nomenclatura tem sido proposta para tumores que expressam quantidades menores de receptores HER-2 em suas membranas, conhecidos como HER-2 *low*.

2. CONCEITO

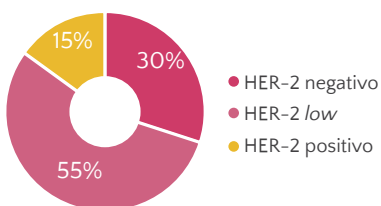
Câncer de mama HER-2 *low* são aqueles tumores que anteriormente eram chamados de HER-2 negativos por apresentarem IHQ 1+ ou 2+ com FISH negativo. Sabe-se que esses tumores também expressam quantidades de receptores HER-2 em sua membrana (tabela 1)⁴.

Tabela 1. Número de receptores HER-2 de acordo com a IHQ

Escore na IHQ	Quantidade de receptores na membrana
0	20 mil
1+	100 mil
2+	500 mil
3+	2,3 milhões

Esses tumores HER-2 *low* constituem uma população heterogênea, que varia em prognóstico e em sensibilidade a tratamentos sistêmicos. Entretanto, os HER-2 *low* não tinham benefício de terapia com trastuzumabe + quimioterapia⁵. O seu tratamento era guiado pela presença ou não de receptores hormonais. Do ponto de vista epidemiológico, o que se sabe é que aproximadamente metade dos cânceres de mama são considerados HER-2 *low* (figura 2)⁶.

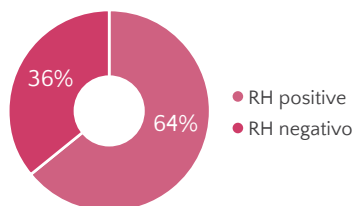
Figura 2. Percentual dos tumores de mama de acordo com a expressão de HER-2 pela IHQ



Quando comparamos tumores classicamente considerados *luminais-like* a tumores triplo-negativos, observamos uma porcentagem maior de HER-2 *low* nos tumores com receptores hormonais (RH) positivos (figura 3)⁷.



Figura 3. Percentual de HER-2 *low* nos tumores em relação aos receptores hormonais (positivo *versus* negativo)



3. DESTINY BREAST04: O PRINCIPAL ESTUDO

Apresentado e publicado em 2022, o DESTINY Breast04⁸ foi um estudo de fase III que randomizou pacientes com câncer de mama metastático HER-2 *low* (IHQ 1+ ou 2+ com FISH negativo) que receberam uma ou duas linhas prévias de quimioterapia para doença avançada.

Foram incluídas 557 pacientes (88,7% com RH positivo e 11,3% com RH negativo) para receberem trastuzumabe-deruxtecano (T-DXd) na dose de 5,4mg/kg. As participantes do estudo foram randomizadas 2:1 para receber T-DXd ou quimioterapia a escolha do médico (capecitabina, eribulina, gencitabina, paclitaxel ou nab-paclitaxel). O objetivo primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) na coorte positiva para o receptor hormonal. Os principais desfechos secundários foram SLP entre todas as pacientes e sobrevida global (SG) na coorte positiva para receptores hormonais e entre todas as pacientes.

É importante salientar que, entre as pacientes com RH positivo, aproximadamente 70% delas receberam inibidores de ciclina anteriormente, 60% delas tinham HER-2 1+ e 40%, HER-2 2+ com FISH negativo. O número mediano de linhas de tratamento foram três.

Em um seguimento mediano de 18,5 meses, o estudo alcançou o objetivo primário e mostrou uma SLP significativamente maior com T-DXd em pacientes com câncer de mama HER-2 *low* e RH positivo *versus* quimioterapia padrão (10,1 meses *versus* 5,4 meses; HR 0,51; $p < 0,001$).

Em relação aos objetivos secundários, todos eles foram positivos. A SLP entre todos os pacientes foi maior no grupo que recebeu T-DXd (9,9 meses *versus* 5,1 meses; HR 0,50; $p < 0,001$). A SG na coorte de RH positivo também foi maior para as pacientes que receberam T-DXd: 23,9 meses *versus* 17,5 meses (HR 0,64; $p = 0,003$), assim como entre todas as pacientes (23,4 meses *versus* 16,8 meses; HR 0,64; $p = 0,001$). A taxa de resposta foi de 52,3% para

T-DXd contra 16,3% na terapia de escolha do investigador. Todos os subgrupos se beneficiaram de T-DXd.

Em relação aos efeitos adversos mais comuns com o uso do T-DXd, foram náuseas (73%), fadiga (47%) e alopecia (37%). Em relação aos efeitos de graus 3 ou mais, foram neutropenia (13%), anemia (8%) e fadiga (7%). Cerca de 12% das pacientes que receberam T-DXd tiveram pneumonite, sendo 3,5% de grau 1, 6,5% de grau 2, 1,3% de grau 3 e 0,8% de grau 5 (três óbitos foram atribuídos à pneumonite pela droga).

4. CONCLUSÕES

A dicotomia usada anteriormente para classificar tumores de mama HER-2 (positivo *versus* negativo) mudou, pelo menos no contexto de doença metastática. Agora, faz-se necessário classificar esses tumores entre HER-2 negativo (IHQ 0), HER-2 *low* (IHQ 1+ ou 2+ com FISH negativo) ou HER-2 positivo (IHQ 3+ ou IHQ 2+ com FISH positivo).

O uso do T-DXd no cenário HER-2 *low* com doença avançada mudou a prática clínica, pois mostrou aumento da SLP e da SG, independentemente do RH, ampliando as opções nesse cenário. Uma nova categoria de pacientes passa a ser apta a receber terapia direcionada a HER-2.

FICA A DICA!

Por enquanto, o status HER-2 *low* não está associado a um novo subtipo de câncer de mama e, sim, à possibilidade de tratamento com agentes inovadores, como o trastuzumabe-deruxtecano.

VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:

<http://ocacademia.com>

