

# Breast *Cancer*



## PROGRAMA DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

PERSPECTIVAS ATUAIS SOBRE O CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO: UMA REVISÃO  
SOBRE OS DIFERENTES TESTES DIAGNÓSTICOS E SEUS SIGNIFICADOS

SETEMBRO DE 2017

INSTITUTO  
**onco**CLÍNICAS

Grupo  
**onco**CLÍNICAS

Sua vida. Nossa vida.



# INTRODUÇÃO

Prezados(as) Doutores(as),

O Programa de Educação Médica Continuada do Instituto Oncoclínicas tem por objetivo o aperfeiçoamento do ensino, da pesquisa, da formação profissional e das técnicas médicas diagnósticas e terapêuticas, especialmente no campo da oncologia. O nosso site (<http://www.instituto-oncoclinicas.org.br>) é um arsenal de conteúdos científicos relevantes para a prática clínica. Entre eles, estão newsletters, bancos de aulas, artigos comentados, publicações e entrevistas. Acesse e confira.

A seguir, temos o prazer de compartilhar mais uma de nossas newsletters científicas. Nesta edição, acompanhamos as perspectivas atuais para o câncer de mama, HER2 positivo, em uma revisão dos diferentes testes diagnósticos e seus significados.

Uma melhor seleção de pacientes e tratamentos menos tóxicos são os objetivos de estudos em andamento, que buscam biomarcadores prognósticos e/ou preditivos de resposta ao tratamento com agentes anti-HER2.

E, dando continuidade às ações do Programa de Educação Médica Continuada do Instituto Oncoclínicas, temos o prazer de disponibilizar este material. Esperamos que seja de grande utilidade a todos os envolvidos no cuidado do paciente e nos colocamos à disposição.

**Instituto Oncoclínicas**

## PERSPECTIVAS ATUAIS SOBRE O CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO: UMA REVISÃO SOBRE OS DIFERENTES TESTES DIAGNÓSTICOS E SEUS SIGNIFICADOS

Atualmente, o sequenciamento mais comum do tratamento do câncer de mama metastático, HER2 positivo, é o uso do duplo bloqueio do HER2 como primeira linha na doença metastática. O esquema mais utilizado é baseado em um taxano associado à trastuzumabe e pertuzumabe, conforme demonstrado inicialmente pelo estudo CLEOPATRA, e o uso da droga T-DM1 (trastuzumabe entansina) em segunda linha. Inibidores de tirosino-quinases (TKI) que agem na família dos receptores de HER também já foram testados, porém com resultados não muito animadores: lapatinibe é considerado inferior quando comparado ao uso trastuzumabe + taxano na primeira linha metastática. A combinação de afatinibe associado à vinorelbine também apresentou resultados desanimadores quando estudado em comparação à trastuzumabe mais vinorelbine. Já o neratinibe foi comparado à capecitabina associado à lapatinibe, e não foi superior.

Com o desenvolvimento de drogas que afetam diretamente o sistema imunológico, os mecanismos imunes dos anticorpos monoclonais anti-HER2 têm sido alvo de interesse a fim de se combinar tais drogas com imunoterapias (anti-PD-1 ou anti-PD-L1). Outro perfil de pacientes que tem ganhado destaque é perfil com expressão de receptores hormonais e hiperexpressão de HER2, para o qual estuda-se a combinação de trastuzumabe e inibidores de CDK4 e CDK6 no contexto neoadjuvante e metastático.

No cenário adjuvante, o trastuzumabe por um ano está bem estabelecido. Estudos posteriores tentaram reduzir o tempo de uso da droga, porém com resultados insatisfatórios, prevalecendo 12 meses como *standard of care*. O T-DM1 tem sido estudado também na adjuvância, mas tem sido direcionado para pacientes com doença residual após terapia neoadjuvante baseada em trastuzumabe ou como substituto ao taxano, na tentativa de reduzir a toxicidade do tratamento. Por sua vez, no cenário neoadjuvante, os estudos têm revelado maiores taxas de resposta patológica completa com uso de drogas anti-HER2 (isoladas ou em combinação). Entretanto, ainda não se sabe qual o ganho real de sobrevida global e/ou sobrevida livre de doença desse resultado.

No entanto, o desenvolvimento de novas drogas não é suficiente sem a correta seleção dos pacientes para o seu uso, por isso a busca por biomarcadores ideais – que sejam bons preditores de resposta ao tratamento. A hiperexpressão do HER2 está longe de ser considerada um biomarcador ideal. Estudos recentes têm como objetivo conhecer melhor o mecanismo de ação das drogas anti-HER2, assim como a via de sinalização relacionada ao HER2, sua interface com outros receptores e outras vias de sinalização celular e seus ligantes, além da heterogeneidade tumoral e polimorfismos genéticos – fatores que podem ser fundamentais também para o entendimento de mecanismos de resistência ao tratamento. É importante então ressaltar algumas considerações a respeito do HER2:

**A positividade do HER2:** não há padronização do método a ser utilizado para detectar a positividade do HER2. A sua hiperexpressão pode ser avaliada por imuno-histoquímica (mais comumente utilizada), FISH (*fluorescence in-situ hybridization*), quantificação do mRNA por meio da técnica qRT-PCR (*reverse transcription polymerase-chain reaction*) e, menos frequentemente, por PCR quantitativo. Há, entretanto, resultados divergentes entre os métodos, e o fato de haver possibilidade de falsos-negativos é preocupante.

**Hiperexpressão e amplificação do HER2:** a relação entre a magnitude da hiperexpressão e amplificação do HER2 e a resposta ao bloqueio desta via foi extensamente analisada em diferentes cenários. No contexto da doença metastática, dados sugerem uma maior resposta tanto ao trastuzumabe quanto ao T-DM1 em pacientes que tiveram alta expressão de HER2 analisado por mRNA. No entanto, a utilidade clínica destes dados é questionável, visto que pacientes que têm baixa expressão do HER2 também derivaram benefício. Uma das justificativas para este fato pode ser a heterogeneidade tumoral, além do uso concomitante de quimioterapia associada às drogas anti-HER2, que sabidamente têm efeito antitumoral independentemente da expressão de HER2.

No contexto da doença neoadjuvante, os dados são semelhantes, sugerindo-se uma maior taxa de resposta patológica completa quando há maiores expressões de HER2 por mRNA. Já no cenário adjuvante, não há relação dos achados com benefícios clínicos de sobrevida livre de doença ou sobrevida global.

Estudos estão em andamento, inclusive para avaliar o possível efeito do trastuzumabe em pacientes com expressão de receptores hormonais e HER2 negativos no cenário adjuvante – tema ainda controverso e totalmente experimental.

**Análise da expressão do HER2 por assinatura genética:** tumores analisados por meio do teste PAM50, que faz uma análise molecular do tumor, tiveram resultados controversos em alguns estudos que utilizaram trastuzumabe no cenário adjuvante. A relação entre aqueles tumores considerados HER2-enriquecidos e uma maior taxa de resposta patológica completa parece estar melhor estabelecida, porém sem significado clínico relevante.

**Formas alternativas de HER2:** a presença de altos níveis do domínio extracelular do HER2, detectáveis no sangue, foi relacionada ao pior prognóstico na doença metastática. Já no cenário neoadjuvante, o mesmo achado foi relacionado com maiores taxas de resposta patológica completa. A forma p95 do HER2, que pode estar presente em até 30% dos tumores HER2 positivos, pode estar associada a uma doença mais agressiva, além de poder estar relacionada à resistência ao tratamento com trastuzumabe, porém os dados ainda são preliminares e conflitantes.

**Hiperexpressão do HER2 em células circulantes:** sua presença nas células circulantes de tumor está relacionada ao pior prognóstico, tanto em estádios iniciais quanto avançados. A presença de células circulantes HER2-positivas tem sido investigada como um possível biomarcador preditor de resposta à terapia anti-HER2 em pacientes com tumores HER2 negativos.

**Vias de sinalização relacionadas ao HER2:** dados pré-clínicos sugerem que alterações na via do PIK3CA podem se relacionar à resistência ao trastuzumabe e que mutações do PIK3CA podem estar relacionadas a prognóstico favorável em estádios mais precoces.

Estudos atuais buscam cada vez mais selecionar melhor os pacientes para uso de tratamentos menos agressivos, com menor necessidade de quimioterapia ou até a omissão completa dela, mantendo o bloqueio da via do HER2. Tal estratégia já é utilizada em tumores pequenos, HER2 positivos, aos quais já é possível considerar o não tratamento com antracíclico, mantendo o uso de taxano com trastuzumabe no cenário adjuvante. Devido aos benefícios já conhecidos, retirar o bloqueio do HER2 na adjuvância ainda não é possível, no entanto assinaturas genéticas podem ser úteis na tentativa de reduzir o tempo do uso do trastuzumabe. Estudos seguem em andamento.

Há também pesquisas no intuito de se encontrar biomarcadores prognósticos e/ou preditivos de resposta, porém os resultados iniciais são conflitantes e parecem depender do estágio da doença. Ao mesmo tempo, tais dados são intrigantes e, certamente, geradores de hipóteses, necessitando de investigações mais detalhadas e robustas. Adicionalmente, necessita-se de métodos de análise padronizados que possam viabilizar a reprodutibilidade dos testes na nossa prática clínica atual. Mais resultados são ansiosamente aguardados.

**Cordialmente,  
Instituto Oncoclínicas**

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. *Gingras I, Gebhart G, Azambuja E, et al. HER2-positive breast cancer is lost in translation: time for patient-centered research. Nature Reviews Clinical Oncology. doi:10.1038/nrclinonc.2017.96*



**SÃO PAULO**  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 4300 - 15º andar  
Itaim Bibi - São Paulo - SP - CEP: 04538-132  
Tel.: 11 2678-7474

Tenha acesso a todo o conteúdo científico que temos disponível,  
as Newsletters Científicas e o Banco de Aulas, acessando o nosso site  
[www.instituto-oncclinicas.org.br](http://www.instituto-oncclinicas.org.br)

