Clube da Mama Artigo do mês OUTUBRO • 2023

Câncer de mama metastático HER2 positivo: tratamentos disponíveis e evoluções atuais.

Review - HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Available Treatments and Current Developments.

1º Autor: Ismail Essadi
Revisado por: Franciele Meurer

Neste artigo, os autores realizam uma revisão sobre o tratamento de câncer de mama metastático HER2 positivo, ponderando as particularidades que cada caso pode apresentar.

Cerca de 15% dos tumores de mama hiperexpressam receptores de HER2. Isso pode ser avaliado por IMH, cujo resultado varia de 0 a 3+ (cruzes); escore 3+ evidencia o diagnóstico de HER2 positivo; 2+ deve ser melhor avaliado por ISH, técnica que classifica o tumor em HER2 positivo ou negativo; 0 ou 1+ era considerado, até então, HER2 negativo; no entanto, este cenário se modificou recentemente, quando 2+ ISH negativo e 1+ passaram a ser intitulados HER2-low (HER2 baixo), dando início a uma nova classificação dos tumores de mama e novas possibilidades terapêuticas para estas pacientes.

Para primeira linha de tratamento da doença HER2 positivo, segue-se o aprovado com base no Cleopatra trial, que randomizou pacientes para receber trastuzumab+pertuzumabe+docetaxel x trastuzumabe+QT. Foi evidenciado benefício em SLP 18,5 x 12,4m e em SG 57,1 x 40,8m a favor do braço que combinada QT e duplo bloqueio. Outras opções de QT (nab-paclitaxel e paclitaxel) podem ser utilizadas, de acordo com o Peruse trial, que evidenciou SLP comparável entre esses tratamentos, associados ao duplo bloqueio. Para aquelas pacientes cuja doença metastática é hormônio sensível e não rapidamente progressiva após indução com QT, Pertain trial valida a estratégia de associar bloqueio hormonal ao duplo bloqueio HER2 após esse período (anastrozol ou letrozol). Por outro lado, para aquelas pacientes cuja doença progride durante tratamento adjuvante com trastuzumabe, uma opção a ser utilizada é o trastuzumabe entansina (TDM1), conforme Marianne trial.

Para segunda linha de tratamento, Emilia Trial tornou tratamento de escolha o TDM1, ao randomizar pacientes para receber este tratamento x capecitabina+lapatinibe. SLP foi de 10 x 6m e SG 31 x 25m, favorecendo TDM1.

Mais recentemente, no DestinyBreast03, trastuzumabe deruxtecan (TDxD) foi comparado a TDM1 em segunda linha – diferença em SLP 28,8 x 6,8m favoreceu a medicação TDxD; dados de SG ainda não foram atingidos; por este estudo, os autores citam que TDXd parece ser a nova escolha para segunda linha de tratamento neste cenário. A combinação de duplo bloqueio também é uma opção lembrada para as pacientes cuja doença metastática progride ao uso de trastuzumabe: o acréscimo de pertuzumabe à combinação trastuzumabe+capecitabina ofereceu ganho de SG de 9,1m quando comparado a trastuzumabe+capecitabina, conforme Pherexa trial.

Para as linhas subsequentes, tratamentos como lapatinibe, neratinibe+capecitabina, tucatinibe+trastuzumabe+capecitabina, devem ser lembrados, com ganho de SG modesto. Fica a lembrança que as duas últimas combinações citadas ofereceram benefício em controle de doença de sistema nervoso central. Margetuximab também é uma opção neste cenário, com pequeno ganho de SLP conforme o Sophia trial. Ainda neste cenário, há a possibilidade de combinação de bloqueio HER com imunoterapia, como avaliado nos estudos Kate2 e Panacea, nos quais imunoterapia, associada a TDM1, trouxe benefício especialmente nas pacientes com tumores PDL1 positivos. A combinação de inibidor de ciclina+trastuzumabe+fulvestranto, foi avaliada no MonarchHER trial, com ganho em SLP e em SG, o que sugere benefício de adicionar inibidor de ciclina às pacientes com receptor hormonal positivo. Ainda, a via de PI3K/PTEN também é avaliada, por representar mecanismo de resistência às drogas anti-HER2. No estudo Bolero-3, houve pequeno ganho em SLP quando everolimus foi associado a trastuzumabe+vinorelbina.

No que diz respeito à doença HER2 low, TDxD foi comparado a QT de escolha do investigador, em pacientes previamente tratadas com duas ou mais linhas. SLP de 9,9 x 5,1m e SG 23,4 x 16,8m favoreceu a primeira medicação. Da mesma forma, trastuzumab duocarmazine também parece ser promissor neste cenário, bem como na doença HER2 positivo em terceira linha.

Por fim, é concluído que o câncer de mama metastático HER2 positivo é melhor compreendido na atualidade, o que possibilitou e possibilita o desenvolvimento e incorporações de novas tecnologias de tratamento às pacientes por esta doença acometidas.

Tabela 1. Opções de tratamento na doença HER2 positiva e sua classificação		
Anticorpo Anti-HER2	Conjugado droga anticorpo	Inibidores tirosina quinase
Trastuzumabe	Trastuzumabe entansina (TDM1)	Lapatinibe
Pertuzumabe	Trastuzumabe deruxtecan (TDxD)	Neratinibe
Margetuzimabe	Trastuzumabe duocarmazine	Tucatinibe

Abreviações:
HER2 - receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IMH – imuno-histoquímica
ISH – hibridização in situ
QT – quimioterapia
SLP – sobrevida livre de progressão
SG – sobrevida global

Referência

Essadi, Ismail; Benbrahim, Zineb, Kaakoua, Mohamed; Reverdy, Thibaut; Corbaux, Pauline; Freyer, Gilles. HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Available Treatments and Current Developments. Cancers 2023, 15, 1738.

DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15061738

Dra. Franciele Meurer

Oncologista Clínica
CRM/SC 25205 RQE 23475
Supera Oncologia – Chapecó/SC