

Open questions, current challenges, and future perspectives in targeting human epidermal growth factor receptor 2-low breast cancer

Questões em aberto, desafios atuais e perspectivas futuras na luta contra o câncer de mama com baixo nível de receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2

G. Curigliano

O receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) é um biomarcador que orienta as decisões de tratamento no câncer de mama. O estado do HER2 tem sido classificado como HER2+ [imunohistoquímica (IHC) 3+ ou IHC 2+/hibridação in situ (ISH)+] ou HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) (Figura 1). Estas definições do câncer de mama HER2+ e HER2- baseiam-se na resposta ao trastuzumab. No entanto, este sistema de classificação não reflete a ampla variedade do continuum de expressão de HER2.

Esta é uma revisão que resume as evidências existentes para a avaliação e tratamento do câncer de mama HER2-low e fornece orientações para a identificação destas doentes e estratégias de manejo dos eventos adversos (EAs) relacionados com o T-DXd. Descreve também a evolução da classificação HER2 e as perspectivas para o futuro, incluindo a avaliação de outras terapêuticas para o câncer de mama HER2-low e as tecnologias que podem melhorar a avaliação do status HER2.

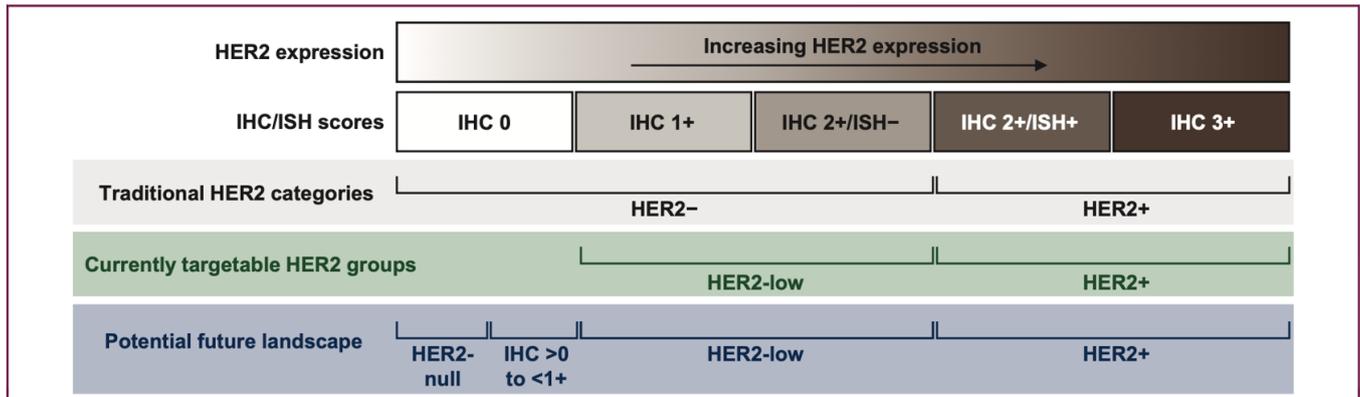


Figure 1. Evolution of HER2 classification and current categories.

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, *in situ* hybridization.

Cerca de 60% dos cânceres de mama tradicionalmente definidos como HER2- expressam níveis baixos de HER2 (HER2-low). Os cânceres da mama HER2-low englobam uma grande parcela dos cânceres da mama com receptores hormonais positivos [RH+] (46%-85%) e triplo-negativos [TN] (até 32%-63%).

CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS E PAPEL PROGNÓSTICO DO STATUS HER2-LOW NO CÂNCER DE MAMA

Existe uma associação contínua entre uma maior expressão do receptor de estrogênio (RE+) e uma maior prevalência de expressão HER2-low em relação ao HER-2 0. Não foram identificadas outras diferenças significativas nas características clinicopatológicas entre o câncer de mama HER2-low e HER2 IHC 0.

A maioria dos estudos encontrou pequenas ou nenhuma diferenças no prognóstico após o ajuste para o status RH+ entre os cânceres de mama HER2-low e HER2 IHC 0. Em conjunto, as provas não apoiam o HER2-low como um subtipo de câncer de mama biologicamente distinto. No entanto, a expressão de HER2-low constitui um relevante alvo terapêutico.

BENEFICIAR HER-2 LOW COM NOVOS ADC

Até recentemente, apenas as doentes com tumores HER2+ eram elegíveis para tratamentos dirigidos ao HER2.

O ensaio DESTINY-Breast04 (NCT03734029), de fase III, avaliou a segurança e a eficácia de trastuzumab deruxtecan (T-DXd) em doentes com câncer de mama metastático ou irrissecável HER2-low que receberam previamente quimioterapia (uma ou duas linhas), ou desenvolveram recorrência da doença durante ou no prazo de 6 meses após a quimioterapia adjuvante e em doentes que também receberam previamente terapia endócrina para a doença RH+. O T-DXd reduziu o risco de progressão da doença ou morte em comparação com a quimioterapia, com uma mediana de sobrevida livre de progressão (mPFS) de 9,9 versus 5,1 meses e mediana de sobrevida global (OS) de 22,9 versus 16,8 meses. O perfil de segurança do T-DXd foi consistente com o perfil de segurança no contexto HER2+. Os resultados deste ensaio estabeleceram que o status HER2-low no câncer de mama foi cli-

nicamente relevante, o que levou à aprovação do conjugado droga-anticorpo (ADC) T-DXd como a primeira terapêutica dirigida ao HER2 para o câncer de mama HER2-low. O T-DXd também está aprovado para o tratamento do câncer de mama HER2+.

Os resultados do DESTINY-Breast04 também apoiam a observação de que o benefício da T-DXd no contexto HER2-low é semelhante entre as doentes com tumores IHC 1+ e as doentes com tumores IHC 2+/ISH- e não depende do status RH.

As análises de subgrupo do DESTINY-Breast04 demonstraram o benefício do T-DXd independentemente do uso prévio de inibidor da CDK4/6; portanto, recomenda-se o tratamento com inibidor da CDK4/6 quando indicado antes do tratamento com T-DXd.

A utilização do T-DXd em tumores HER2-low altera o panorama clínico e é acompanhada de questões e desafios, incluindo a forma de avaliar a expressão HER2-low e identificar os doentes que podem se beneficiar do tratamento no contexto HER2-low.

MECANISMO DE AÇÃO DO T-DXd NO CÂNCER DE MAMA HER2-LOW

É improvável que a eficácia do T-DXd no contexto HER2-low esteja relacionada com o bloqueio da via HER2, uma vez que os anticorpos monoclonais (mAbs) dirigidos ao HER2 não exerceram uma atividade clínica significativa no câncer de mama HER2-low. Em vez disso, os baixos níveis de expressão do HER2 constituem um alvo para a ligação do T-DXd, permitindo a administração de um potente agente citotóxico. O T-DXd é um ADC composto por um anticorpo anti-HER2, um ligante clivável à base de tetrapeptídeos e uma carga útil de inibidor da topoisomerase I. O componente mAb do T-DXd liga-se seletivamente ao HER2 na superfície do tumor. Após a ligação, o T-DXd é internalizado e o ligante à base de tetrapeptídeos é clivado por enzimas lisossomais na célula tumoral. A carga útil do inibidor da topoisomerase I é libertada e entra no núcleo da célula, resultando na morte celular. A carga útil livre, permeável à membrana pode entrar nas células vizinhas, independentemente da expressão de HER2, alargando a citotoxicidade a estas células tumorais circundantes; isto é conhecido como um efeito bystander antitumoral. O aumento da atividade do T-DXd em comparação com o ADC trastuzumab emtansine (T-DM1), que não demonstrou uma atividade substancial no câncer de mama com HER2-low, pode ser explicado pelas características estruturais do T-DXd. Estas características incluem o ligante clivável estável no plasma (versus o ligante não clivável no T-DM1), maior potência da carga útil da topoisomerase I, maior taxa fármaco-anticorpo (~8 versus ~3,5 para o T-DM1), e maior lipofilicidade e permeabilidade à membrana da carga útil em comparação com a do T-DM1.

CLASSIFICAÇÃO HER2

Com a aprovação do T-DXd, o status HER2-low tornou-se clinicamente relevante. Assim, a necessidade de identificar os pacientes que podem ser elegíveis para T-DXd com base nas definições atuais de pontuação HER2 - bem como uma avaliação mais precisa dos níveis de HER2 - ganhou atenção. A classificação binária não capta toda a amplitude da expressão de HER2, que existe não só num continuum de baixo a alto, mas também pode ser heterogênea dentro de um tumor ou doente, uma vez que foram identificadas lesões HER2-low e

HER2 IHC 0 em muitos doentes.

Os resultados de ensaios clínicos futuros e em curso podem fazer evoluir ainda mais este algoritmo de pontuação e a classificação do HER2, à medida que os estudos aperfeiçoam a população que terá benefício das terapêuticas dirigidas ao HER2. Nos resultados preliminares de doentes com câncer de mama avançado HER2 IHC 0 no ensaio DAISY de fase II em curso (n=36), foi observada uma resposta confirmada à T-DXd em 11 doentes (30,6%). Isto sugere que o limite inferior da expressão HER2 almejado com a T-DXd pode ser ainda mais amplo. De acordo com a definição da ASCO/CAP 2018, IHC 0 inclui tumores sem coloração de membrana HER2 (HER2-null) e tumores com coloração HER2 fraca ou pouco perceptível em 10% das células (HER2 IHC >0 a <1+). A eficácia e a segurança da T-DXd estão sendo exploradas em doentes com tumores HER2-low e HER2 IHC >0 a <1+ no ensaio de fase III DESTINY-Breast06 (NCT04494425). Se for demonstrado um benefício no câncer de mama HER2 IHC >0 a <1+, os tumores HER2 IHC 0 podem ser subdivididos em dois grupos: HER2 IHC >0 a <1+ e HER2-null. A atividade do T-DXd em tumores HER2-null deve ser avaliada em estudos futuros e não se deve assumir a ausência de atividade neste subgrupo.

IDENTIFICAÇÃO DE DOENTES COM CÂNCER DE MAMA HER2-LOW: OPINIÃO DE PERITOS E RECOMENDAÇÕES

Tipos de biopsia e amostras de reavaliação

Os resultados de qualquer amostra que tenha sido previamente classificada como HER2-low (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) podem ser utilizados para identificar doentes que possam ser elegíveis para T-DXd. Não existe uma forte justificativa para reclassificar as amostras previamente identificadas como HER2 IHC 1+ ou 2+. Além disso, a maioria das amostras (>87%) que foram historicamente identificadas como HER2-low (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) foram classificadas como HER2-low por patologistas que receberam formação sobre a classificação da expressão HER2-low.

Em contrapartida, a reclassificação de amostras previamente identificadas como IHC 0 pode ser justificada na ausência de quaisquer amostras anteriores com HER2-low. Anteriormente, a distinção entre IHC 0 e IHC 1+ não era clinicamente relevante. Por conseguinte, é provável que os patologistas não se esforçassem para distinguir entre estas duas categorias, tendo-se registrado variabilidade na pontuação ou interpretação dos resultados de IHC entre patologistas ou laboratórios, com a pior concordância observada entre as pontuações de IHC 0 e 1+. Além disso, 30% das amostras historicamente classificadas como IHC 0 foram reclassificadas como HER2-low após a formação sobre a classificação da expressão HER2-low, sugerindo que uma proporção de amostras históricas de HER2 IHC 0 pode ser classificada como HER2-low. Agora que a diferenciação entre IHC 0 e IHC 1+ é clinicamente importante, recomendamos que sejam avaliadas as metástases; se uma amostra metastática não estiver disponível ou for classificada como IHC 0, recomendamos que sejam reavaliadas as amostras de biópsias anteriores.

A expressão de HER2 pode alterar-se com a progressão da doença ou com o tratamento e pode variar entre metástases na mesma doente. A expressão de HER2 pode aumentar ao

longo do tempo, sendo identificados mais tumores com HER2-low em cada biópsia consecutiva em TNBC. A repetição de biópsias após a progressão da doença pode identificar doentes com câncer de mama com HER2-low elegíveis para T-DXd. Se não estiverem disponíveis outras metástases, as biópsias ósseas podem ser consideradas para a identificação de expressão HER2-low, embora não sejam recomendadas, uma vez que a descalcificação pode diminuir a coloração de HER2. Quando disponíveis, as amostras de excisão cirúrgica podem ser preferíveis, uma vez que o estado HER2-low pode ser mais difícil de detectar em biópsias por agulha grossa.

Pontuação e Relatório da expressão de HER2

Os resultados de IHC podem variar; por conseguinte, a formação sobre a pontuação da expressão HER2-low pode melhorar a identificação de tumores HER2 IHC 0 e HER2-low e conduzir a uma pontuação adequada do câncer de mama HER2-low. Ao relatar os resultados dos testes HER2, os patologistas devem manter uma nomenclatura consistente com o algoritmo ASCO/CAP 2018. A pontuação HER2 IHC (0, 1, 2 ou 3) deve ser sempre incluída no relatório para ajudar a determinar a elegibilidade para T-DXd.

Análise e Métodos de Testagem

O ensaio VENTANA 4B5 (Roche Diagnostics) está aprovado nos Estados Unidos como diagnóstico complementar para a identificação de doentes com câncer de mama HER2-low elegíveis para T-DXd. No entanto, a elegibilidade para T-DXd na União Europeia (UE) baseia-se em qualquer ensaio validado. Por conseguinte, tanto os ensaios VENTANA como os não VENTANA podem ser utilizados para detectar o câncer de mama com HER2-low.

SEGURANÇA E MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS (EAs) DE INTERESSE NO CÂNCER DE MAMA COM HER2-LOW

A capacidade de combater o câncer de mama com HER2-low com T-DXd exige a compreensão do seu perfil de segurança. O perfil de segurança de T-DXd em doentes com câncer de mama HER2-low é consistente com o de doentes com doença HER2+. A monitorização e o manejo de náuseas e vômitos, doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite e Efeitos Adversos (EAs) cardiovasculares são particularmente importantes em doentes que recebem T-DXd.

Náuseas e vômitos

Os EAs gastrointestinais estão entre os mais comuns em doentes com câncer de mama HER2-low que recebem T-DXd. No ensaio DESTINY-Breast04, náuseas de qualquer grau e de grau 3 foram registadas em 73% e 4,6% das doentes, e vômitos de qualquer grau e de grau 3 foram notificados em 34% e 1,3%, respetivamente. De acordo com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network, recomenda-se o tratamento profilático com medicamentos antieméticos.

DPI/pneumonite

A DPI/pneumonite é um importante EA identificado com T-DXd, alcançando 12,1% no ensaio DESTINY-Breast04 (1,3% tiveram eventos de grau 3 e 0,8% tiveram eventos de grau 5) e os doentes que recebem T-DXd devem ser monitorizados proativamente e aconselhados sobre o risco de DPI/pneumonite.

A maioria dos eventos de DPI/pneumonite ocorre nos primeiros 12 meses de tratamento com T-DXd, salientando a necessidade de uma monitorização cuidadosa durante este período, embora a monitorização deva ser continuada durante todo o tratamento, uma vez que também surgem casos de DPI/pneumonite de início tardio. A DPI/pneumonite relacionada com T-DXd deve ser manejada por uma equipe multidisciplinar. O tratamento com T-DXd deve ser interrompido em caso de DPI/pneumonite de grau 1 (assintomática), e o evento deve ser resolvido antes de o tratamento ser retomado. O T-DXd deve ser permanentemente interrompido em caso de DPI/pneumonite de grau 2 (sintomática). Recomenda-se o tratamento imediato com esteróides em todos os casos de DPI/pneumonite de grau 2; os esteróides podem também ser considerados em casos de grau 1 com envolvimento pulmonar extenso ou em doentes com risco aumentado.

Disfunção do Ventrículo Esquerdo

No ensaio DESTINY-Breast04, a DVE ocorreu em 4,6% das doentes com câncer de mama HER2-low que receberam T-DXd; a diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de grau 2 ou 3 ocorreu em 13,2%. No entanto, as taxas também foram mais elevadas em doentes com câncer de mama HER2-low que receberam quimioterapia no ensaio DESTINY-Breast04 (a diminuição da FEVE de grau 2 ou 3 ocorreu em 5,8%). O aumento da prevalência de DVE no DESTINY-Breast04 pode ser atribuído à falta de rastreio cardíaco prévio.

A FEVE deve ser avaliada antes do início do tratamento com T-DXd e em intervalos regulares durante o tratamento (a cada 3-4 meses). Se for detectada uma diminuição da FEVE, o T-DXd deve ser suspenso ou descontinuado de acordo com as instruções do rótulo. Se ocorrer insuficiência cardíaca congestiva, o T-DXd deve ser permanentemente descontinuado.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O futuro do tratamento do câncer de mama HER2-low

Os estudos em curso podem identificar tratamentos adicionais para o câncer de mama HER2-low, incluindo Anticorpos Monoclonais (mAbs) e outros ADCs. O mAb margetuximab demonstrou atividade pré-clínica no contexto HER2-low e está sendo investigado num ensaio clínico de fase II. O ADC trastuzumab duocarmazina demonstrou eficácia no câncer de mama metastático com HER2-low num ensaio de fase I e está sendo investigado em combinação com quimioterapia num ensaio de fase I em curso. O ADC disitamab vedotin demonstrou eficácia no câncer de mama avançado com HER2-low num ensaio de fase Ib e está sendo investigado em combinação com penpulimab no contexto neo-adjuvante num ensaio de fase II em curso. O ADC SHR-A1811 demonstrou atividade no câncer de mama

avançado com HER2-low num ensaio de fase I e está sendo investigado no câncer de mama metastático com HER2-low num ensaio de fase III.

Estudos adicionais podem identificar tumores com níveis ainda mais baixos de expressão de HER2 como um grupo-alvo. O estudo de fase III DESTINY Breast06 está avaliando o T-DXd no câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-low ou HER2 IHC >0 a <1+. Embora a eficácia no subgrupo HER2 IHC >0 a <1p não seja um objetivo primário, fornecerá informações importantes sobre o limite inferior da expressão de HER2 que poderá ser beneficiada com T-DXd. Se for demonstrada eficácia entre as doentes com tumores HER2 IHC >0 a <1+, serão importantes critérios de identificação precisos para este grupo, uma vez que quase todas as amostras têm pelo menos uma célula com coloração HER2.

Os resultados preliminares do ensaio BEGONIA de fase Ib/II em curso sugerem a eficácia do T-DXd combinado com durvalumab no câncer de mama avançado ou metastático HR-/HER2-low. Juntamente com os resultados do DESTINY-Breast04, que demonstrado eficácia no câncer de mama HR-/HER2-low, estes resultados preliminares, embora num pequeno número de doentes e em combinação com durvalumab, apoiam a eficácia do T-DXd na população HR-/HER2-low.

Será importante compreender a sequência de tratamento ideal para as doentes com câncer de mama com HER2-low, uma vez que as doentes podem ser elegíveis para vários tratamentos específicos com base na expressão de HER2 e de outros biomarcadores. Embora não existam dados que suportem a sequência ideal de T-DXd e do ADC sacituzumab govitecan (SG) dirigido a anti-TROP2, esta é uma consideração importante, uma vez que os estudos suportam a eficácia tanto de T-DXd como de SG no câncer de mama HR+/HER2-low pré-tratado. DESTINY-Breast04 demonstrou a eficácia de T-DXd no câncer de mama metastático HER2-low pré-tratado (pelo menos uma linha de quimioterapia prévia). No estudo de fase III TROPiCS-02 (NCT03901339), o SG demonstrou um benefício de sobrevida em relação à quimioterapia no câncer de mama metastático HR+/HER2 pré-tratado (duas a quatro linhas de quimioterapia anteriores). Numa análise de subgrupo, a SG demonstrou um benefício de sobrevida na doença HR+/HER2-low e HR+/HER2 IHC 0. Embora as populações de doentes fossem diferentes entre estes dois estudos, foram relatados taxas de risco semelhantes para progressão da doença ou morte no câncer de mama HR+/HER2-low com T-DXd e com SG. O SG também demonstrou um benefício de sobrevida em relação à quimioterapia em TNBC metastático no ensaio ASCENT de fase III (NCT02574455). Numa análise de subgrupo post hoc, o SG demonstrou um benefício de sobrevida em relação à quimioterapia na doença HR-/HER2-low. O T-DXd é atualmente o tratamento padrão para doentes com câncer de mama metastático HER2-low, independentemente do estado HR, que receberam quimioterapia prévia no contexto metastático ou que desenvolveram recorrência da doença nos 6 meses seguintes à quimioterapia adjuvante. No entanto, a SG é outra opção de tratamento para a doença HER2-low após, pelo menos, duas terapêuticas sistêmicas prévias. Estudos futuros poderão delinear a sequência ideal para estas terapêuticas e outras opções de tratamento emergentes, incluindo o ADC datopotamab deruxtecan dirigido a anti-TROP2, que demonstrou uma eficácia preliminar no câncer de mama metastático HR+/HER2-low ou HR+/HER2 IHC 0 no ensaio de fase I TROPION-PanTumor01 (NCT03401385) e está sendo avaliado no ensaio de fase III TROPION- Breast01 (NCT05104866).

O futuro da classificação e dos relatórios HER2

Medidas mais quantitativas da expressão do HER2 e a compreensão do impacto da heterogeneidade do HER2 na resposta ao T-DXd ou à outras terapêuticas dirigidas ao HER2 podem ajudar a orientar as decisões de tratamento e a aperfeiçoar as melhores práticas de pontuação e notificação do HER2. Devido ao efeito antitumoral bystander proposto pelo T-DXd, em que, depois de matar as células tumorais com expressão de HER2, a carga libertada do inibidor da topoisomerase I pode entrar nas células tumorais vizinhas, independentemente da expressão de HER2, a compreensão da expressão de HER2 num tumor pode ajudar a prever a suscetibilidade ao T-DXd. Além disso, se os estudos demonstrarem a eficácia da T-DXd em tumores HER2 IHC >0 a <1+, as diretrizes de pontuação e de comunicação do HER2 deverão ser aperfeiçoadas para garantir a identificação exata deste grupo. No entanto, até que o valor preditivo dos novos métodos de análise seja estabelecido, a IHC continua sendo a ferramenta mais adequada para identificar o câncer de mama com HER2-low.

Conclusão

Uma vez que o tratamento baseado no estado HER2-low representa uma mudança de paradigma no panorama clínico do tratamento do câncer de mama, é necessária uma identificação adequada da doença HER2-low que pode ser elegível para tratamento com T-DXd. As doentes com qualquer histórico de amostras IHC 1+ ou IHC 2+/ ISH- podem beneficiar-se de T-DXd, e os dados sugerem que, na ausência de provas prévias de expressão HER2-low, a reavaliação de amostras IHC 0 pode ajudar a identificar as doentes elegíveis para tratamento. Os resultados de seguimento mais longo do estudo DESTINY- Breast 04 continuam apoiando a utilização de T-DXd como o novo padrão de tratamento após uma linha de quimioterapia em doentes com câncer de mama metastático HER2-low, confirmando os benefícios em termos de OS e mPFS sem afetar o perfil de segurança. Investigações futuras podem aperfeiçoar as melhores práticas de avaliação do HER2 e alargar a população de doentes com câncer de mama ou outros cânceres que podem ser beneficiados com o tratamento com T-DXd ou outras terapêuticas dirigidas ao HER2.

Curigliano G, Dent R, Earle H, Modi S, Tarantino P, Viale G, Tolaney SM. Open questions, current challenges, and future perspectives in targeting human epidermal growth factor receptor 2-low breast cancer. *ESMO Open*. 2024 Apr;9(4):102989. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102989. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38613914; PMCID: PMC11024577.



Dr. Rodrigo De Jesus Lenharte

2º Secretário da SBM-SC (triênio 2023 – 2025)