



Câncer de mama HER-2 *low* e HER-2 *ultra-low*



Aline Coelho Gonçalves

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Gustavo Bretas

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Eduardo Kopschitz Praxedes Baeta Neves

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



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 a decisão de tratamento, que 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* (conhecido como FISH). Normalmente, se apresentam como uma doença mais agressiva, mas existem drogas direcionadas anti-HER-2 com benefício conhecido. No caso de uma pontuação de 2+ IHC, o teste de FISH é necessário para definir o status de HER-2³. Até há 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.

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 HER-2 em suas membranas, conhecidos como HER-2 *low* ou HER-2 *ultra-low*.

2. Conceito

Câncer de mama HER-2 *low* ou *ultra-low* são aqueles tumores que anteriormente eram chamados de HER-2 negativos por apresentarem alguma quantidade de HER-2 expressa em suas células, mas quantidades menores que as dos HER-2 positivos (tabela 1)^{4,5}.

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

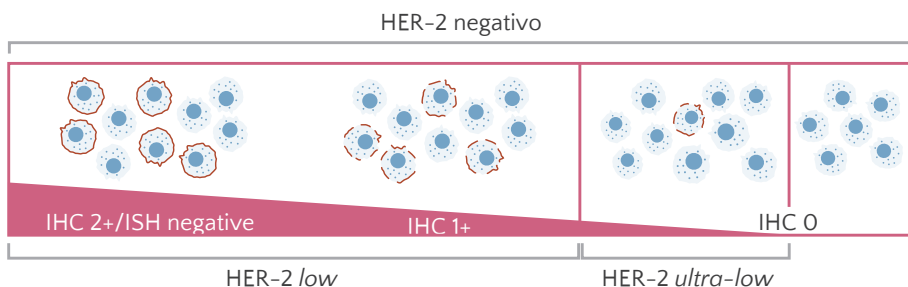
Escore na IHQ	Quantidade de receptores na membrana
0	20 mil
1+	100 mil
2+	500 mil
3+	2,3 milhões

Esses tumores com menor expressão de HER-2 constituem uma população heterogênea, que varia em prognóstico e sensibilidade a tratamentos sistêmicos.

Entretanto, eles não têm benefício de terapia com trastuzumabe + quimioterapia⁶. O seu tratamento era guiado pela presença ou não de receptores hormonais.

Do ponto de vista epidemiológico, o que se sabe é que aproximadamente 50% dos cânceres de mama são considerados HER-2 *low*. Já os tumores HER-2 *ultra-low* poderiam corresponder a até 60% dos casos antes classificados como HER-2 negativos (IHQ 0) e 20% a 25% dos tumores RH positivo (figura 1)⁷⁻⁹.

Figura 1. Conceito de HER-2 *low* e *ultra-low*



Quando comparamos tumores classicamente considerados luminais-*like* a tumores triplo-negativos, observamos um percentual maior de HER-2 *low* nos tumores com receptores hormonais (RH) positivos¹⁰.

3. Destiny-Breast04: população HER-2 *low*

Apresentado e publicado em 2022, o Destiny-Breast04¹¹ 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 (TDXd) na dose de 5,4mg/kg. As participantes do estudo foram randomizadas de maneira 2:1 para receber TDXd ou quimioterapia à escolha do médico (capecitabina, eribulina, gencitabina, paclitaxel ou nab-paclitaxel).

O objetivo primário foi a sobrevida livre de progressão na coorte positiva para o receptor hormonal. Os principais desfechos secundários foram: sobrevida livre de progressão (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 e que 60%



delas tinham HER-2 1+ e 40%, HER-2 2+ com FISH negativo. O número mediano de linhas de tratamento foi três.

Em um seguimento mediano de 18,5 meses, o estudo alcançou o objetivo primário e mostrou uma sobrevida livre de progressão significativamente maior com TDxd 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 todas as pacientes foi maior no grupo que recebeu TDxd (9,9 meses *versus* 5,1 meses; HR: 0,5; $p < 0,001$). A SG na coorte RH positivo também foi maior para as pacientes que receberam TDxd: 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 TDxd contra 16,3% na terapia de escolha do investigador. Todos os subgrupos se beneficiaram de TDxd.

Os efeitos adversos mais comuns com o uso do TDxd foram náuseas (73%), fadiga (47%) e alopecia (37%). Os efeitos de graus 3 ou mais foram neutropenia (13%), anemia (8%) e fadiga (7%). Cerca de 12% das pacientes que receberam TDxd 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 a pneumonite pela droga).

4. Destiny-Breast06: população RH positivo e HER-2 *low* e *ultra-low*⁵

Apresentado no congresso 2024 da American Society of Clinical Oncology (ASCO), o DB06 é um estudo também de fase III que randomizou, em uma proporção de 1:1, 866 pacientes com câncer de mama metastático RH positivo, HER-2 *low* (n=713) e *ultra-low* (n=153) que já haviam recebido pelo menos uma linha de endocrinoterapia no cenário metastático e que não tivessem feito quimioterapia paliativa prévia (QT neo e adjuvante eram aceitas), para receber TDxd *versus* quimioterapia à escolha do investigador (capecitabina, nab-paclitaxel ou paclitaxel).

O objetivo primário foi SLP somente na população HER-2 *low* e os objetivos secundários principais foram SLP e SG na população global do estudo. Além disso, foi feita uma análise exploratória para avaliar SLP no grupo HER-2 *ultra-low*. Outros objetivos foram: taxa de resposta objetiva e segurança.

Em um seguimento de 36 meses, o estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo em SLP com TDxd *versus* QT (13,2 meses *versus* 8,1 meses;

HR: 0,62; $p < 0,001$) em pacientes RH positivo e HER-2 *low*. Além disso, os resultados de SLP para a população global e para pacientes HER-2 *ultra-low* foram consistentes com os resultados para HER-2 *low*. É importante salientar que 90,4% das pacientes fizeram uso prévio de inibidor de ciclina, 85% fizeram duas ou mais linhas de endocrinoterapia e 59,8% das pacientes no grupo controle utilizaram capecitabina.

Os dados de SG ainda são imaturos, mas também mostram tendência de benefício para o TDxd. Os resultados, portanto, colocam TDxd como uma nova opção de tratamento para pacientes com tumores RH positivo e HER-2 *low* que progridem à terapia endócrina.

5. 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 *ultra-low* (IHQ 0 com coloração de membrana em até 10% das células), 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 TDxd 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-2¹¹. Já no cenário HER-2 *ultra-low*, os dados mostram também haver benefício⁵, embora mais dados e maior seguimento sejam necessários.

FICA A DICA!

- O câncer de mama HER-2 *low* e HER-2 *ultra-low* não correspondem a subtipos diferentes.
- As células do câncer HER-2 *low* e HER-2 *ultra-low* expressam níveis diferentes de receptor HER-2, que são menores do que os casos de HER-2 3+.
- Essa expressão de HER-2 pelas células, mesmo em menor nível, predispõe a efeito terapêutico do trastuzumabe-deruxtecano, um anticorpo conjugado a droga.



Referências

1. Perou CM, Sørbye T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
2. Prat A, Parker JS, Karginova O et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-22.
4. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP et al. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8(4):307-25.
5. Curigliano G, Hu X, Dent RA et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA1000.
6. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer Jr CE et al. NSABP B-47/NRG Oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2+. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):444-53.
7. Schalper KA, Kumar S, Hui P et al. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):213-9.
8. Mehta S, Iyengar A, Barman H et al. Prevalence of HER2 ultra-low among patients with advanced breast cancer with historical IHC status. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):e13156.
9. Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V et al. Low and ultra-low HER2 in human breast cancer: an effort to define new neoplastic subtypes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12795.
10. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):1-13.
11. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.