

CASO CLÍNICO

Enhertu® 6,4 mg/kg em câncer gástrico HER2+ metastático ou localmente avançado



Dr. Diogo Bugano
CRM-SP 139.559



Dra. Débora Dornellas
CRM-SP 204.268

Enhertu® 6,4 mg/kg em câncer gástrico HER2+ metastático ou localmente avançado



Dra. Débora Dornellas – CRM-SP 204.268

Oncologista Clínica no Hospital Israelita Albert Einstein.



Dr. Diogo Bugano – CRM-SP 139.559

Médico Oncologista formado pela University of Texas MD Anderson Cancer Center. Especialista em tumores do trato gastrointestinal. Membro do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein.

1. Introdução

O câncer gástrico apresenta alto impacto global na morbidade e na mortalidade, tornando-se uma preocupação mundial com o aumento da incidência ao longo dos anos.¹ Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (Inca), em 2023, no Brasil, o câncer gástrico foi a quarta neoplasia maligna mais incidente entre os homens e a sexta entre as mulheres, com cerca de 21.480 novos casos ao ano no país.²

Os avanços na compreensão dos fatores moleculares envolvidos na doença resultaram em identificação de biomarcadores que levaram ao desenvolvimento de terapias-alvo dirigidas. Em particular, a superexpressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2+) combinada de PDL1 emergiu como um biomarcador crucial no tratamento do adenocarcinoma gástrico metastático.³ Em um estudo brasileiro, 8% dos tumores de estômago apresentam amplificação de HER2+.⁴

A associação de trastuzumabe à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer gástrico metastático HER2+ foi um marco histórico. Pela primeira vez, a sobrevida global mediana dos pacientes em questão ultrapassou os 12 meses. Entretanto, desde a publicação do estudo Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA), em 2010, nenhuma outra terapia anti-HER2+ havia mostrado eficácia nesse cenário.⁵

O caso clínico a seguir ilustra, na prática, a eficácia e a segurança de Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana), um anticorpo droga-conjugado direcionado ao HER2+, no tratamento do adenocarcinoma gástrico metastático, com superexpressão de HER2+, após falha com trastuzumabe.⁶

2. Caso clínico

Trata-se de um paciente masculino de 38 anos, que, durante investigação de náuseas e vômitos refratários, foi diagnosticado com adenocarcinoma gástrico da cárdia metastático para fígado PD-L1+ CPS 30, HER2+ IHC3+, com expressão das proteínas dos genes do reparo do DNA preservadas.

O paciente iniciou tratamento com 5-fluoruracila e oxaliplatina (FOLFOX) e trastuzumabe, porém, após o oitavo ciclo, evoluiu com progressão da doença no tumor primário e resposta completa nas metástases

hepáticas. Diante disso, após discussão em tumor board, foi realizada gastrectomia parcial com margens livres e linfadenectomia, sem ressecção das metástases hepáticas. Após recuperação pós-operatória, iniciou tratamento adjuvante de manutenção com 5-fluoruracila e trastuzumabe. Porém, após quatro meses da manutenção, apresentou-se com recidiva da doença no coto gástrico, fígado e peritônio.

Iniciou tratamento de segunda linha com ácido folínico, fluoruracila e irinotecano (FOLFIRI) mais nivolumabe, com nova progressão linfonodal, hepática e peritoneal após três meses de tratamento (figura 1).

Foi indicado Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) 6,4 mg/kg a cada três semanas na terceira linha. Após os primeiros ciclos de tratamento, o paciente apresentou melhora clínica, com retorno do apetite, redução das náuseas, recuperação do peso e resposta metabólica quase completa na tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT).

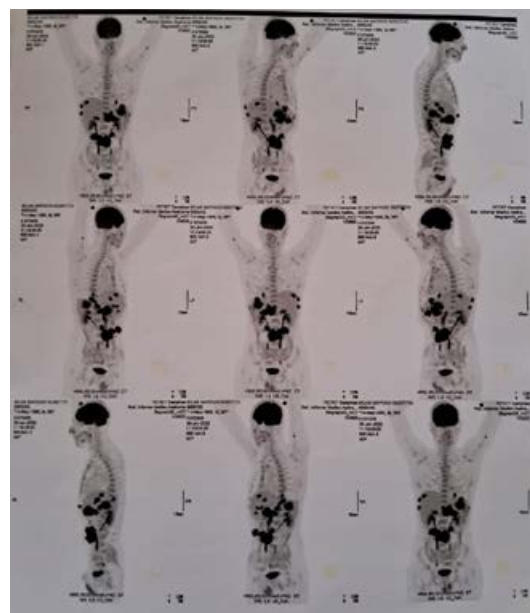


FIGURA 1 – PET-CT 18F-FDG. Pré-Enhertu®

Imagem do arquivo pessoal dos autores.

Após um ano do início do tratamento, houve surgimento de captação na anastomose e em nódulo pulmonar na PET-CT (figura 2). Diante da oligoprogressão e do maior benefício de tratamento sistêmico até então realizado, foram indicados a manutenção de Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) e o tratamento dos locais de progressão com radioterapia.

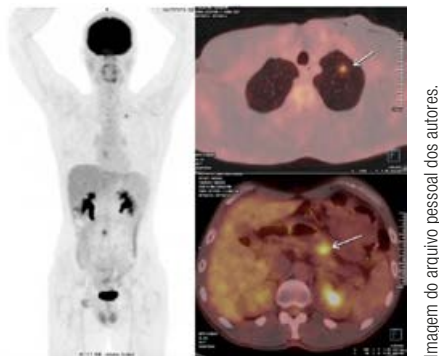


FIGURA 2 – PET-CT 18F-FDG, com surgimento de captação no pulmão (SUV 4,8) e em lesão na anastomose (SUV 4,7)

Atualmente, o paciente segue em tratamento com Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) há 18 meses, apresentando tolerância, mantendo benefício clínico e com resposta completa no estadiamento (figura 3).

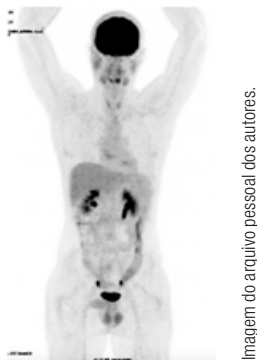


FIGURA 3 – PET-CT 18F-FDG com resposta metabólica completa

3. Discussão

O tratamento do câncer gástrico metastático HER2+ necessitava de avanços. Nesse contexto, Enhertu (trastuzumabe deruxtecana)

foi aprovado como um tratamento anti-HER2 em segunda linha em novembro/2023. As diretrizes NCCN trazem o medicamento como tratamento preferencial nesse cenário.^{7,8}

A aprovação de Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) para câncer gástrico HER2+ traz uma nova perspectiva e possibilidade de tratamento para esses pacientes que tinham uma importante necessidade não atendida em termos de sobrevida global e taxa objetiva de resposta.

Os resultados da eficácia de Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) apresentados no estudo DESTINY-Gastric01 marcam, de forma ainda mais significativa, a história do tratamento do câncer gástrico avançado ou metastático HER2+, ultrapassando o marco dos 12 meses de sobrevida global mediana, porém, dessa vez, para os pacientes a partir da terceira linha.⁶

Nesse ensaio clínico aberto, os pacientes deveriam ter progredido há, pelo menos, duas linhas prévias, incluindo trastuzumabe, sendo então randomizados para receber Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) ou quimioterapia, à escolha do investigador. No grupo Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana), 51% dos pacientes alcançaram resposta objetiva em comparação com 14% do grupo quimioterapia ($P < 0,001$), e a sobrevida global foi maior com trastuzumabe deruxtecana (mediana 12,5 vs. 8,4 meses; HR = 0,59; intervalo de confiança de 95%: 0,39 a 0,88; $P = 0,01$).⁶

O Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) já é aprovado para o tratamento de segunda linha de câncer gástrico HER2+ pela *Food and Drug Administration* (FDA) e agora também está aprovado no Brasil pela ANVISA.⁷

4. Conclusão

Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) é um anticorpo droga-conjugado **seguro e eficaz em prolongar a sobrevida dos pacientes com câncer gástrico metastático ou avançado HER2+** após a falha com trastuzumabe. Com os dados de eficácia já publicados, Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) é considerado um tratamento preferencial de segunda linha na dose de 6,4 mg/kg a cada três semanas para pacientes previamente tratados com trastuzumabe.^{7,8}

Referências bibliográficas: 1. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: a population-based modelling study. *eClinical Medicine*. 2022 Apr 21;47:101404. 2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro, 2022. 3. Alsina M et al. Current developments in gastric cancer: from molecular profiling to treatment strategy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Mar;20(3):155-70. 4. Begnami MD et al. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 1;29(22):3030-6. 5. Bang Y-J et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, openlabel, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97. 6. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D, et al; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2419-30. 7. ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana). Bula do produto. Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. 8. NCCN. Gastric Cancer. Version 2.2025 – April 4, 2025. Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. Acessado em 16 de junho de 2025.

Agora **APROVADO** para **2L+ no Câncer** **Gástrico/JGE HER2+^{6*}**

42%
TRO

de resposta objetiva confirmada
(n=33/79; IC 95% 30,8 - 53,4)⁷

Dados de eficácia de Enhertu, em pacientes previamente tratados com trastuzumabe.

8,1
meses

**de mediana de
duração de resposta**
(n=33/79; IC 95%: 5,9 - NE)⁷

Pacientes em uso de ENHERTU[®] apresentaram uma mediana de mais de 1 ano de sobrevida global⁷
mediana de 12,1 meses de SG (IC 95%: 9,4 - 15,4)

Para saber mais
acesse o QR code:



*pacientes que receberam regime anterior à base de trastuzumabe.

Referências bibliográficas: 1. Siddiqui T, et al. Enhertu (Fam-trastuzumab-deruxtecana-nxki) - Revolutionizing treatment paradigm for HER2-Low breast cancer. Ann Med Surg (Lond). 2022 Sep 16;82:104665. 2. Escrivá-de-Romaní S, Saura C. The change of paradigm in the treatment of HER2-positive breast cancer with the development of new generation antibody-drug conjugates. Cancer Drug Resist. 2023 Jan 12;6(1):45-58. 3. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecana in clinical practice of breast cancer. ESMO Open. 2022 Aug;7(4):100553. 4. Yu Y, Yang Y, Li H, Fan Y. Targeting HER2 alterations in non-small cell lung cancer: Therapeutic breakthrough and challenges. Cancer Treat Rev. 2023 Mar;114:102520. 5. Sakai D, et al. Real-world effectiveness of third- or later-line treatment in Japanese patients with HER2-positive, unresectable, recurrent or metastatic gastric cancer: a retrospective observational study. Int J Clin Oncol. 2022 Jul;27(7):1154-1163 6. Bula do Enhertu[®] 7. Van Cutsem E, et al. Trastuzumab deruxtecana in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023 Jul;24(7):744-756.

ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana). INDICAÇÕES: Câncer de mama: tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2 no cenário metastático, ou no cenário neoadjuvante ou adjuvante, e que desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão do tratamento. Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2 de baixa expressão (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) metastático ou não ressecável que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia no cenário metastático, ou que desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão de quimioterapia adjuvante. Pacientes com câncer de mama HER2 de baixa expressão com receptor hormonal positivo (RH+) devem também ter recebido ou ser inelegíveis a terapia endócrina. **Câncer de pulmão:** tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) não ressecável ou metastático cujos tumores tenham mutações HER2 (ERBB2) ativadoras e que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia. **Câncer gástrico:** tratamento de pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) localmente avançado ou metastático HER2-positivo que receberam regime anterior à base de trastuzumabe. **Outros tumores sólidos:** tratamento de pacientes adultos com tumores sólidos HER2-positivos (IHC3+) irresssecáveis ou metastáticos que receberam tratamento prévio ou que não possuem opções de tratamento

alternativas satisfatórias. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao trastuzumabe deruxtecana ou a qualquer dos componentes da formulação. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** casos de doença pulmonar intersticial (DPI) e/ou pneumonite foram relatados com **ENHERTU[®]**. Os pacientes

devem ser orientados a relatar imediatamente no caso de tosse, dispnéia, febre e/ou qualquer novo sintoma ou piora de sintomas respiratórios, e devem ser monitorados para sinais ou sintomas de DPI / pneumonite. Casos de neutropenia, incluindo neutropenia febril foram relatados nos estudos clínicos de **ENHERTU[®]**. O hemograma completo deve ser monitorado antes do início do tratamento com **ENHERTU[®]** e antes de cada dose, conforme clinicamente indicado. Redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) é observada com terapias anti-HER2. A FEVE deve ser avaliada antes do início do tratamento com **ENHERTU[®]** e em intervalos regulares durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. **Categoria de risco na gravidez: D.** A administração de **ENHERTU[®]** a gestantes não é recomendada e as pacientes devem ser informadas dos potenciais riscos ao feto antes de engravidarem. Mulheres que engravidarem devem imediatamente contatar seu médico. Caso uma mulher engravide durante o tratamento com **ENHERTU[®]**, ou em até sete meses após a última dose do tratamento, é recomendado monitoramento próximo. Lactação: não se sabe se **ENHERTU[®]** é excretado no leite materno humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, e devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes em aleitamento materno, as mulheres devem descontinuar a amamentação antes do início do tratamento com **ENHERTU[®]**. As mulheres podem iniciar o aleitamento sete meses após a última

dose do tratamento. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** a coadministração com ritonavir aumentou a exposição do trastuzumabe deruxtecana em 19% e do inibidor da topoisomerase I livre em 22%. Não é

necessário ajuste de dose durante a administração concomitante de **ENHERTU[®]** com medicamentos inibidores da OATP1B ou CYP3A. Não é esperada interação clinicamente significativa com medicamentos inibidores da P-gp, MATE2-K, MRP1 ou transportadores BCRP. **REAÇÕES ADVERSAS:** náusea, fadiga, vômito, alopecia, constipação, redução do apetite, anemia, neutropenia, diarreia, dor abdominal, estomatite, dispepsia, trombocitopenia, tosse, leucopenia, neutropenia, linfopenia, piroxia, transaminase aumentadas, fosfatase alcalina aumentada, infecção do trato respiratório superior, hipocalcemia, dor musculoesquelética, dor de cabeça, doença pulmonar intersticial, dispnéia, epistaxe, erupção cutânea, redução de peso, tontura, edema periférico, pneumonia, diminuição de sódio. **POSOLOGIA:** **ENHERTU[®]** deve ser administrado em infusão intravenosa a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias), até progressão da doença ou toxicidade não manejável. Câncer de mama, câncer de pulmão, outros tumores sólidos: a dose recomendada é 5,4 mg/kg. Câncer gástrico: a dose recomendada é 6,4 mg/kg. Pode ser necessária a interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação do tratamento com **ENHERTU[®]** em decorrência de reações adversas. **USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. M.S.: 1.0454.0191. Registrado por: Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. Serviço de Atendimento ao Consumidor: 08000-556596. Informações adicionais à disposição da classe médica. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MB_06