

# Diagnóstico do paciente com câncer gástrico HER2+ Sob o olhar do patologista

**Dr. Gabriel Oliveira dos Santos | CRM-SP 21.8747**  
Médico Patologista Titular – A.C.Camargo Cancer Center

Tendo em vista a heterogeneidade tumoral, a coleta de múltiplos fragmentos garante que diferentes áreas da lesão sejam representadas, permitindo uma avaliação mais abrangente e precisa. As orientações da European Society for Medical Oncology (ESMO),<sup>1</sup> da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>2</sup> e da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP)<sup>3</sup> recomendam a amostragem de múltiplos fragmentos (5-8 fragmentos).

## QUAIS AS PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE A INTERPRETAÇÃO EM ESPÉCIMES DE MAMA E ESTÔMAGO?

O consenso internacional foi proposto para adaptar o sistema mamário, considerando a reatividade de membrana incompleta e a heterogeneidade tumoral frequentemente observadas nas lesões gástricas. Além disso, foi criada uma terminologia particular para as biópsias incisionais, com a adoção do termo *cluster cells* (grupamentos com cinco ou mais células neoplásicas infiltrativas) como fator independente quanto à porcentagem das células neoplásicas reativas.<sup>2-5</sup>

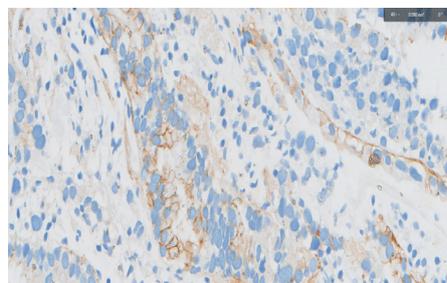
### Critérios imuno-histoquímicos para a pontuação da expressão de HER2 no câncer gástrico.

Escore	Peça cirúrgica, imuno-histoquímica	Biópsia, imuno-histoquímica	Avaliação da super-expressão do HER2
2+	Reatividade fraca a moderada, completa, basolateral ou membranosa lateral em ≥ 10% das células neoplásicas	<b>Grupamento de cinco ou mais células neoplásicas (<i>cluster cells</i>)</b> com uma reatividade membranosa completa, basolateral ou lateral fraca a moderada, independentemente da porcentagem de positividade	Duvidoso
3+	Reatividade forte membranosa completa, basolateral ou lateral em ≥ 10% das células neoplásicas	<b>Grupamento de cinco ou mais células neoplásicas (<i>cluster cells</i>)</b> com forte reatividade membranosa completa, basolateral ou lateral, independentemente da porcentagem de células cancerosas positivas	Positivo

Fontes: Hofmann et al., 2008;<sup>4</sup> Bang et al., 2010.<sup>5</sup>

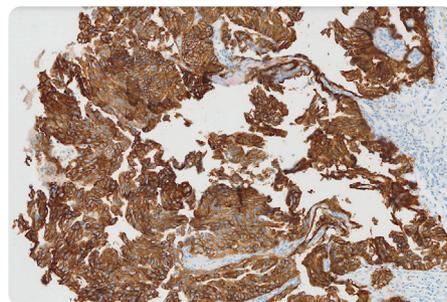
## COMO PROCEDER EM CASOS COM RESULTADOS DUVIDOSOS (ESCORE 2+)?

Amostras de tumor imuno-histoquimicamente classificadas como duvidosas (escore 2+) devem ser reavaliadas por **hibridização *in situ* cromogênica (CISH), pela prata (SISH) ou por fluorescência (FISH)**.<sup>2,3</sup>



Grupamento de cinco ou mais células neoplásicas (*cluster cells*) com uma reatividade membranosa completa, basolateral ou lateral fraca a moderada, correspondente ao resultado duvidoso (escore 2+).

Fonte: acervo pessoal do autor.



HER2 positivo (escore 3+) em produto de biópsia gástrica. Reatividade forte membranosa completa e basolateral difusa.

Fonte: acervo pessoal do autor.

**Referências bibliográficas:** **1.** Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005-1020. **2.** National Comprehensive Cancer Network, 2022. Gastric Cancer (version 2.2022). Disponível em: <https://nccn.org/view/journals/jnccn/20/2/article-p167.xml>. Acesso em: 24 jan. 2025. **3.** Manual de Laudos Histopatológicos da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP). Disponível em: <https://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/sistema-digestivo-estomago-neoplasias/>. Acesso em: 4 set. 2024. **4.** Hofmann M, Stoss O, Shi D et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology.* 2008;52(7):797-805. **5.** Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.

# Agora APROVADO para 2L+ no Câncer Gástrico/JGE HER2+<sup>6\*</sup>

42%  
TRO

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

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)<sup>7</sup>

Pacientes em uso de ENHERTU<sup>®</sup> apresentaram uma  
mediana de mais de 1 ano de sobrevida global<sup>7</sup>  
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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup>. O hemograma completo deve ser monitorado antes do início do tratamento com ENHERTU<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> e em intervalos regulares durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. **Categoria de risco na gravidez: D.** A administração de ENHERTU<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, ou em até sete meses após a última dose do tratamento, é recomendado monitoramento próximo. **Lactação:** não se sabe se ENHERTU<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup> 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