

Caso clínico

Trastuzumabe deruxtecana no cenário de

CÂNCER GÁSTRICO

metastático HER2+

Dr. Fábio Kater - CRM-SP 99.002

Oncologista da Beneficência Portuguesa (BP)
de São Paulo.



Caso clínico

Trastuzumabe deruxtecana no cenário de

CÂNCER GÁSTRICO

metastático HER2+

Segundo dados do GLOBOCAN, o câncer gástrico é a quinta principal causa de câncer e a quarta principal causa de mortes por câncer em todo o mundo. As taxas de mortalidade são altas porque a maioria dos pacientes com câncer gástrico apresenta-se com doença avançada.¹

De 10% a 20% dos adenocarcinomas gástricos têm amplificação do gene do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), o que resulta na superexpressão de HER2, um receptor de tirosina quinase e membro da família EGFR. Nos adenocarcinomas gástricos e de Junção Gastresofégica (JGE), altos níveis de expressão de HER2 são normalmente confirmados por coloração 3+ na Imuno-Histoquímica (IHQ) ou duvidosos (coloração 2+ IHQ) em conjunto com FISH positivo.²

No estudo fase III ToGA, pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de JGE HER2+ avançados foram aleatoriamente designados para

seis ciclos de quimioterapia à base de platina – capecitabina ou fluoruracila (FU) infusional mais cisplatina – com ou sem trastuzumabe (dose de ataque de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg a cada três semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. No acompanhamento médio de 17 a 19 meses, a adição de trastuzumabe à quimioterapia melhorou a Sobrevida Global (SG) (14 vs. 11 meses; HR 0,74), Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (6,7 vs. 5,5 meses; HR 0,71) e Taxas de Resposta Objetiva (TRO) (47% vs. 35%).³

O estudo fase III KEYNOTE-811 avaliou a combinação de pembrolizumabe, trastuzumabe e quimioterapia. Nesse estudo, pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado ou JGE HER2+ e sem terapia sistêmica anterior para doença avançada foram randomizados para receber pembrolizumabe ou placebo, em combinação com trastuzumabe e platina mais quimioterapia à base de fluoropirimidina a cada três semanas por até 35 ciclos ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável durante esse período. A maioria dos pacientes tinha tumores com pontuação positiva combinada (CPS, na sigla em inglês) igual ou superior a 1, em relação a CPS menor que 1 (85% vs. 15%).⁴

No acompanhamento médio de 38 meses, a adição de pembrolizumabe ao trastuzumabe mais quimioterapia demonstrou para pacien-

5 de junho de 2021 – Biópsia de **esôfago distal**.

AP: **adenocarcinoma com padrão intestinal**, infiltrativo. Moderadamente diferenciado. Infiltra extensamente a lâmina própria (com desmoplasia). Demais tûnicas não estão presentes nas amostras. IAL e IPN não são avaliados devido ao pequeno tamanho do material.

Em US A/P observado nódulo hepático e procedida biópsia.

5 de junho de 2021 – AP: infiltração por **adenocarcinoma**. IHQ: claudina 18 +, CDX2 focalmente +, SATB2 +, DPC4/SMAD4 expressão preservada, citoceratina 19 +, vilina +

Os achados favorecem **sítio primário em junção gastresofágica**

25 de junho de 2021 – Pesquisa da amplificação do gene **HER2: positivo (amplificado)**.

25 de junho de 2021 – Pesquisa PD-L1: **CPS 5**.

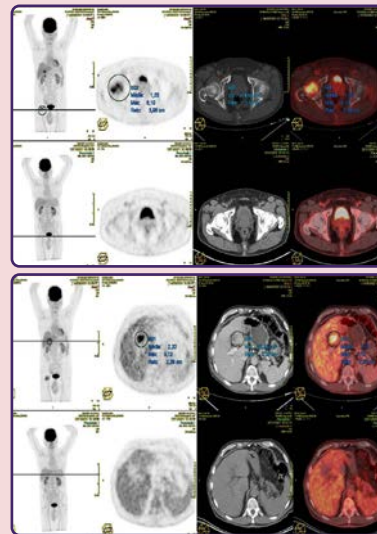
21 de julho de 2021 – Início em primeira linha de XELOX + trastuzumabe + pembrolizumabe

*suspensa oxaliplatina por toxicidade limitante (realizou quatro ciclos de oxaliplatina).

» Primeira avaliação de resposta 12 de novembro de 2021 – PET/CT: **SED**.

Seguiu-se capecitabina (3 + 3) D1-D14 a cada 3 semanas + trastuzumabe + pembrolizumabe **até setembro de 2022 (14 meses)**.

» Avaliação de resposta em 15 de setembro de 2022 (PET): **surgimento de nódulo hepático em seguimento 3/4b – SUV 9,1. Lesão em cabeça do fêmur direito – SUV 6,1.**



Imagens do arquivo pessoal do Dr. Fábio Kater.

22 de setembro de 2022 – Ablação de lesão hepática no segmento 3/4b.

26 a 30 de setembro de 2022 – Radioterapia em cabeça/colo do fêmur direito com dose de 30 Gy em 5 frações de 6 Gy.

3 de outubro a 30 de novembro de 2022 – Capecitabina 2 + 3 D1-D14 a cada três semanas + oxaliplatina 85 mg/m² (**ajuste de dose**) + trastuzumabe + pembrolizumabe **x3**.

» Reavaliação de resposta (7 de dezembro de 2022 – PET) – DE óssea e hepática. Discreto aumento dimensional de lesão hepática, mas queda de SUV.

7 de dezembro de 2022 a 8 de fevereiro de 2023 – Capecitabina 2 + 3 D1-D14 a cada três semanas + oxaliplatina 85 mg/m² (ajuste de dose) + trastuzumabe + pembrolizumabe **x3**.

Sexo masculino, 73 anos, sem comorbidades

#Histórico oncológico

HPMA: há 28 anos – Fundoplicatura esofágica. EDA anual de seguimento.

tes com CPS igual ou superior a 1 aumento de SLP (11 vs. 7 meses; HR 0,70), de SG (20 vs. 16 meses; HR 0,81) e da TRO (73% vs. 58%).⁴

Em um estudo de fase II de braço único (DESTINY-Gastric02), a terapia de segunda linha com trastuzumabe deruxtecana foi avaliada em 79 pacientes com adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico avançado HER2+. Todos os pacientes progrediram ao tratamento inicial com quimioterapia à base de platina mais trastuzumabe. No acompanhamento médio de 10 meses, a TRO foi de 42%, incluindo quatro respostas completas (5%).⁵

Para exemplificação dos tratamentos expostos, trazemos o caso de vida real de um paciente de 73 anos, sexo masculino, previamente hígido. O paciente realizou endoscopia digestiva de rotina em junho de 2021, a qual evidenciou lesão no esôfago distal cuja biópsia mostrou tratar-se de um adenocarcinoma com padrão intestinal. Prosseguiu-se investigação e estadiamento com achado de lesão hepática suspeita, sendo realizada biópsia com confirmação de metástase de adenocarcinoma de sítio primário em junção gastroesofágica.

A avaliação de biomarcadores mostrou HER2 amplificado e PDL1 com CPS igual a 5. Dessa forma, iniciou-se terapia sistêmica em

primeira linha com XELOX + trastuzumabe + pembrolizumabe, aos moldes do KEYNOTE 811. Após quatro ciclos, foi suspensa a oxaliplatina por intolerância e seguiu-se capecitabina + trastuzumabe + pembrolizumabe por 14 meses, quando a avaliação de resposta por PET/CT mostrou progressão de doença hepática (um nódulo hepático em seguimento 3/4b) e óssea (uma lesão em cabeça do fêmur direito).

Diante de doença metastática de pequeno volume, prosseguiu-se ablação de lesão hepática no segmento 3/4b e radioterapia em cabeça/colo do fêmur direito, associada a reexposição à terapia sistêmica com capecitabina + oxaliplatina 85 mg/m² (com ajuste de dose por intolerância prévia) + trastuzumabe + pembrolizumabe por 13 ciclos. Nova reavaliação de resposta evidenciou progressão de doença linfonodal e em lesões hepática e óssea previamente tratadas.

Dessa forma, iniciou-se segunda linha de terapia sistêmica com trastuzumabe deruxtecana 6,4 mg/kg. Em primeira avaliação de resposta por PET/CT após quatro ciclos, apresentou resposta parcial linfonodal e óssea importante e resposta metabólica completa em fígado. Seguiram-se mais quatro ciclos de trastuzumabe deruxtecana 6,4 mg/kg, com ótima tolerância e com última avaliação de resposta com evidência de doença estável.

» Avaliação de resposta (7 de fevereiro de 2023 – PET) – OligoPD. **Aumento dimensional** com **discreto aumento metabólico do nódulo hipovascular no lobo hepático esquerdo**. Discreto **aumento metabólico da lesão óssea preexistente no colo/cabeça do fêmur direito**, sem nítida expressão ao método tomográfico.

24 de fevereiro a 8 de março de 2023 – **SBRT dose de 48 Gy** em 6 frações de 8 Gy em lesão hepática localizada no **segmento III**.

24 a 28 de abril de 2023 – **IMRT em fêmur direito**, 5 frações de 6 Gy, total de 30 Gy.

16 de fevereiro a 1º de junho de 2023 – trastuzumabe + pembrolizumabe manutenção x7.

» Avaliação de resposta PET/CT em 23 de agosto de 2023 – **PD linfonodal** torácica e abdominal, **fígado** (lesão preexistente) e **fêmur** (lesão preexistente).

Início de segunda linha de tratamento com trastuzumabe deruxtecana 6,4 mg/kg x4.

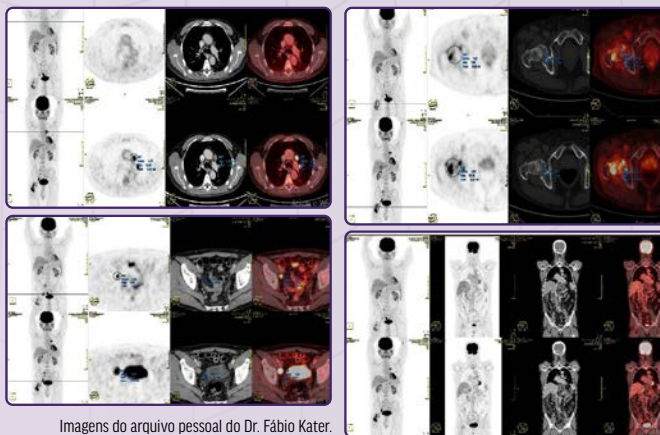
» Avaliação de resposta PET/CT

Resolução metabólica com regressão tomográfica dos linfonodos e **linfonodomegalias** localizados nas cadeias **mediastinais** e no hilo pulmonar esquerdo.

Resolução metabólica com redução dimensional da lesão necrótica localizada no **segmento hepático 3**.

Redução metabólica e dimensional dos linfonodos nas **cadeias ilíaca** comum, ilíaca interna e obturatória direitas.

Redução metabólica da lesão óssea preexistente do colo/cabeça do fêmur direito, ligeiramente blástica.



Imagens do arquivo pessoal do Dr. Fábio Kater.

Seguiram-se mais quatro ciclos de trastuzumabe deruxtecana 6,4 mg/kg.

» Avaliação de resposta PET/CT – Doença estável.

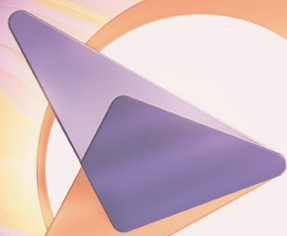
Conclusão

O caso ilustrado confirma que trastuzumabe deruxtecana é uma opção ativa e segura no cenário de câncer gástrico metastático HER2+ em linhas subsequentes, com dados de eficácia animadores para uma população de pacientes que historicamente apresentam sobrevida global bastante reduzida.

Referências bibliográficas: 1. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 2023 dez. 13. 2. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat Med. 2015;21(5):449-456. 3. 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 Aug 28;376(9742):687-97. Erratum in: Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1302. 4. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2023;402(10418):2197-2208. 5. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth 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;24(7):744-756.

Caso clínico – Trastuzumabe deruxtecana no cenário de câncer gástrico metastático HER2+ é uma publicação da Phoenix Comunicação Integrada patrocinada por Daiichi Sankyo. Editor responsável: Paulo Cid. Tiragem: 1.000 exemplares.

phx dml-xx XX/XX/24



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

42%
TRO

de taxa 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.

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)

8,1
Meses

de mediana de
duração de resposta

(n= 33/79; IC 95%: 5,9 - NE)⁷

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-Romani 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. **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, dispneia, 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, trombocitopenia, tosse, leucopenia, pirexia. **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: a dose recomendada é 5,4 mg/kg. Câncer de pulmão: 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_05

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. 3033-552493 | BR-32315 (Julho/2024).