

**Relato de experiência****Resposta completa e duradoura em câncer gástrico metastático HER2-positivo**

Complete and lasting response in metastatic HER2-positive gastric cancer

Pedro Guilherme Cabral<sup>1\*</sup>, Kelsen Mota Moura<sup>1</sup>, Marcela Crosara Alves Teixeira<sup>2</sup> & Gustavo dos Santos Fernandes<sup>2</sup>*1 Universidade Católica de Brasília; 2 Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês, Brasília – DF.*

\* pedroguilhermecabral@gmail.com; QS 07 – Lote 01 – EPCT – Águas Claras – Brasília – DF CEP: 71966-700 – (61) 3386-2996.

**Resumo:**

O câncer gástrico está entre as cinco neoplasias mais incidentes no mundo e apresenta altas taxas de mortalidade. Grande parte dos casos são diagnosticados em estágio avançado, sendo considerados incuráveis. Pouco progresso no tratamento dessa neoplasia foi observado nas últimas décadas. Em 2010, no entanto, foi publicado o estudo ToGA que mostrou resultados promissores em pacientes com HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) superexpresso, que correspondem a uma pequena parcela dessa enfermidade. Nós apresentamos um caso de paciente com resposta radiológica completa e sustentada a terapia combinada a agente anti-HER2, com objetivo de enfatizar a importância da detecção da expressão de HER2 em todos os cânceres gástricos, o perfil de toxicidade muito favorável, permitindo uso prolongado dessa terapia, e a possibilidade de conseguir controle a longo prazo dessa doença considerada

incurável, com sobrevida muito superior ao esperado.

**Palavras-chaves:** Adenocarcinoma gástrico, Trastuzumabe, Receptor 2 para o Fator de Crescimento Epidermal Humano.

**Abstract:**

Gastric cancer is among the five most incidents cancers in the world and has high mortality rates. Most cases are diagnosed in advanced stages and are considered incurable. Little progress regarding the treatment of this neoplasia has been observed in recent decades. In 2010, however, the ToGA study was published showing promising results in patients with HER2 overexpression, which represent a small portion of this disease. We present a case of a patient with complete radiological response and sustained to therapy combined with anti-HER2 agent, in order to emphasize the importance of detection of HER2 expression in all gastric cancers, the

very favorable toxicity profile, allowing prolonged use of this therapy, and the possibility to achieve long-term control of this disease considered incurable, with much higher survival than expected.

**Keywords:** Gastric Adenocarcinoma, Trastuzumab, Human epidermal growth factor receptor 2.

Recebido em: 19/12/2015

Aceito em: 17/10/2016

## Introdução

O câncer gástrico é a segunda causa de morte por câncer no mundo. No Brasil, é o quarto tipo mais comum entre homens e o sexto entre mulheres (INCA, 2014). O mau prognóstico da doença revela a necessidade de busca por tratamentos mais eficazes. Sabe-se que de 7% a 34% das neoplasias gástricas expressam um receptor associado a gênese tumoral, o HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) (GRAVALOS & JIMENO, 2008). Nessa perspectiva, a terapia alvo com o anticorpo monoclonal anti-HER2 (trastuzumabe) surge como uma nova abordagem no tratamento do câncer gástrico, principalmente em estágios avançados da doença, elevando a sobrevida mediana em até 2,7 meses (BANG et al., 2010).

## Material e Métodos

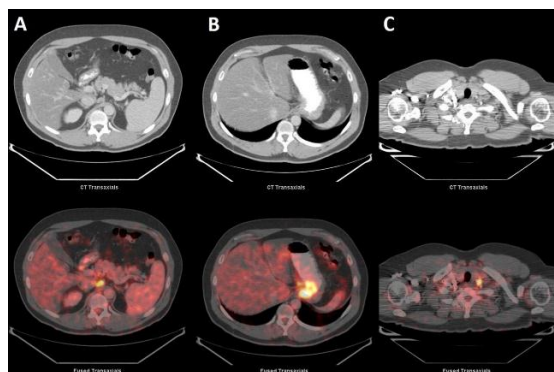
Este relato de caso se baseou na coleta de dados do prontuário de um paciente com adenocarcinoma gástrico acompanhado no Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês – Brasília. Este estudo foi aprovado pelo

Comitê de Ética da Instituição (CEP-HSL) sob o número 183.

## Relato de caso

CRS, 51 anos, masculino, com antecedente de hipertensão arterial sistêmica, procurou o cardiologista em setembro de 2011 apresentando quadro de desconforto epigástrico. Realizou endoscopia digestiva alta, a qual indicou uma lesão ulcerada no corpo do estômago. A análise anatomopatológica (AP) revelou adenocarcinoma moderadamente diferenciado e estudo imuno-histoquímico (IHQ) revelou expressão de HER2 3+. A tomografia computadorizada por emissão de prótons (PET/CT) para estadiamento (Figura 1) mostrou lesão gástrica SUV 15 (Standardized Uptake Value) e comprometimento dos linfonodos supraclavicular esquerdo (SUV 8), regionais (SUV 7) e retroperitoneais (SUV 9). Em 13 de outubro de 2011, iniciou quimioterapia (QT) com mFOLFOX6 (ácido folínico, 5-fluorouracil, oxaliplatina) associada a trastuzumabe. Apresentou apenas diarreia e neutropenia grau 1. Após o sétimo ciclo de QT, paciente evoluiu com dispneia aos esforços, foi realizado ecocardiograma que mostrou queda de fração de ejeção de 55% para 43%, sendo optado por suspender trastuzumabe e com posterior melhora no quadro cardíaco. Em junho de 2012, exames de reavaliação mostravam resposta radiológica completa, sendo discutido caso em reunião multidisciplinar com o paciente e sendo optado

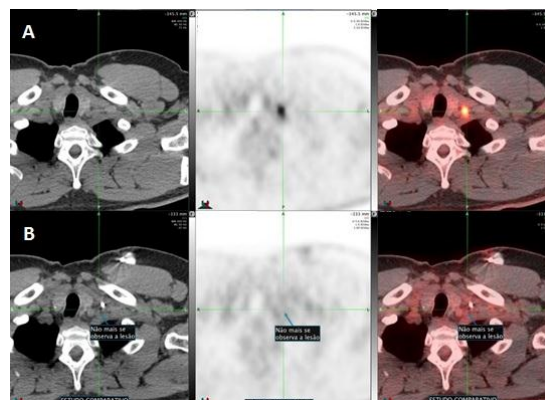
por ressecção cirúrgica na tentativa de aumentar o tempo do paciente livre de tratamento sistêmico.



**Figura 1:** PET/CT para estadiamento. (A) Linfonodo mesentérico. (B) Lesão gástrica. (C) Linfonodo supraclavicular esquerdo.

Após a cirurgia, permaneceu em seguimento, com melhora dos sintomas cardíacos e da fração de ejeção sem necessidade de medicação.

Paciente permaneceu em acompanhamento clínico por mais de um ano, mas em março de 2014, exames de seguimento revelaram recidiva de doença em linfonodo supraclavicular esquerdo (Figura 2). No momento, apresentava-se sem sintomas cardíacos e com fração de ejeção igual a 58%, sendo optado por reintrodução de mFOLFOX6 associado a trastuzumabe. Recebeu 6 ciclos de 19 de março de 2014 a 24 de junho de 2014, apresentando nova resposta radiológica (figura 2). Desde então, segue com trastuzumabe de manutenção sem alteração na função cardíaca (última fração de ejeção igual a 56%), mantendo resposta radiológica e sem prejuízo a sua rotina de vida.



**Figura 2** Análise radiológica em recidiva antes (A) e depois (B) de 6 ciclos de mFOLFOX6 associado ao trastuzumabe.

## Discussão

O HER2 é um receptor membro do grupo dos receptores associados a proliferação celular, apoptose, adesão, migração e diferenciação. Alguns estudos sugerem, inclusive, que essa proteína esteja associada a tipos agressivos de câncer gástrico (GRAVALOS & JIMENO, 2008). Nesse contexto, ToGA foi o primeiro estudo fase III a investigar a combinação entre quimioterapia e trastuzumabe no tratamento de câncer gástrico avançado. Os resultados mostraram um aumento de sobrevida de 11.1 para 13.8 meses, o que indica uma redução da taxa de mortalidade de 26%. Os principais efeitos adversos foram náuseas, vômitos e neutropenia, frequentes em mais de 45% dos casos (BANG et al., 2010).

Nesse relato de caso, apresentamos um paciente com resposta clínica e radiológica completa ao tratamento combinado (mFOLFOX6 com trastuzumabe). Apesar de respostas completas isoladas já terem sido reportadas em alguns ensaios clínicos com utilização de quimioterapia, a incidência sempre foi muito baixa (0% – 0.7%) (OKINES et al., 2009). No estudo ToGA, entretanto, foi observada em 5% dos pacientes com uso de trastuzumabe (BANG et al., 2010).

Com o tratamento proposto foi alcançada uma sobrevida muito superior ao esperado para paciente com câncer gástrico metastático que em geral não ultrapassa 1 ano. A sobrevida desde o diagnóstico do paciente reportado já ultrapassa 4 anos, sendo muito superior ao melhor cenário publicado no ToGA com 16 meses de sobrevida mediana para pacientes com HER2 2+ por IHQ e FISH positivo ou 3+ por IHQ (BANG et al., 2010).

A tolerância do paciente ao trastuzumabe também deve ser ressaltada, pois mesmo após complicação cardíaca foi possível reintroduzir o medicamento com bons resultados, sem gerar outros efeitos adversos cardíacos e com o paciente conseguindo seguir em manutenção da

medicação. Esse dado está de acordo ao observado no estudo ToGA, no qual as complicações cardíacas foram raras, presentes em apenas 6% dos pacientes, sem diferença estatística para o grupo que recebeu trastuzumabe VS placebo e com apenas 1% de casos com insuficiência cardíaca severa (BANG et al., 2010).

Sabemos que no cenário metastático a realização de gastrectomia tem indicações específicas e diferente do que ocorre com outras neoplasias, não tem intuito curativo (DONG et al., 2014; COHEN & LEICHMAN, 2015). Nesse paciente foi realizada com objetivo de prolongar tempo livre de tratamento sistêmico sendo possível deixá-lo aproximadamente dois anos em observação. Esse fato chama a atenção para um possível benefício dessa medida, devendo-se sempre analisar a relação do risco/benefício da ressecção cirúrgica, considerando a quantidade e a qualidade da sobrevida desses pacientes, particularizando cada caso por meio da avaliação do grau de comprometimento da doença (SOUZA et al., 2011).

### **Conclusão**

Decidimos reportar esse caso por uma série de fatos. Primeiro, pela excelente resposta tanto na primeira como na segunda exposição ao tratamento sistêmico, pouco usual para essa patologia. Segundo, pela

abordagem cirúrgica realizada que, apesar de não curativa, aumentou significativamente o tempo livre de tratamento do paciente. Terceiro, pela experiência de reexposição com segurança da droga anti-HER2 mesmo após queda de função cardíaca anterior. E finalmente, o ponto de maior destaque seria ressaltar a importância de sempre pesquisar a expressão de HER2 para todos os pacientes, uma vez que em um pequeno grupo deles a adição de terapia anti-HER2 modificará a evolução dessa doença com bons resultados.

## Referências

- BANG YJ, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, CHUNG HC, SHEN L, SAWAKI A, LORDICK F, OHTSU A, OMURO Y, SATOH T, 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*. 376:687–697, 2010.
- COHEN DJ, LEICHMAN L. Controversies in the treatment of local and locally advanced gastric and esophageal cancers. *J ClinOncol*. 2015.
- DONG C et al. Surgical resection of advanced gastric cancer following trastuzumab/oxaliplatin/capecitabine combination therapy. *World J Gastroenterol*. 20(34): 12355-12358, 2014.
- FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C, REBELO M, PARKIN DM, FORMAN D, BRAY, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em 09 Nov 2015.
- GRAVALOS C, JIMENO A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 19: 1523–29, 2008.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em 29 Out. 2015.
- OKINES AF, NORMAN AR, MCCLOUD P, KANG YK, CUNNINGHAM D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced esophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 20: 1529–34, 2009.
- SOUZA FO, ANTUNES LCM, SANTOS LHR. Tratamento paliativo do adenocarcinoma gástrico. *Arq Bras Cir Dig*. 24(1): 74-80, 2011.