

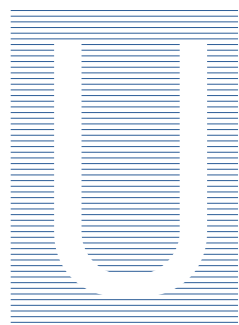
# Câncer de mama: um raio-x do problema



Só no Brasil, 40 mil novos casos de câncer de mama aparecem anualmente. Desses, 25% mostram amplificação do gene responsável pela codificação da proteína HER2. A ativação desse receptor do fator de crescimento dispara um processo de multiplicação celular. Sua presença aumentada é um importante indicador preditivo e prognóstico e aponta para terapias inteligentes.

# DESVENDANDO O HER2

Tecnologia de ponta e pesquisa clínica cuidadosa desvendam os mecanismos moleculares atuantes em muitos casos de câncer de mama



UM DADO APENAS mostra a extensão do problema representado pelo câncer de mama: segundo o Inca (Instituto Nacional do Câncer), o Brasil apresenta mais de 40 mil novos casos da doença anualmente, sendo que nove mil mulheres morrem de problemas relacionados a ela. A incidência desse problema só perde para o câncer de pele não-melanoma. Os números, portanto, exigem uma resposta da medicina e a verdade é que novos métodos diagnósticos e novas terapias estão tornando o panorama menos ameaçador. Com testes diagnósticos mais precisos, é possível detecção mais precoce, o que melhora as perspectivas do paciente. Quanto às novas terapias, elas estão se tornando mais específicas, em nível molecular, atacando o problema em sua origem bioquímica.

## O microambiente celular

Tudo começa no núcleo da célula, onde um gene é responsável pela codificação da proteí-

na HER2, cujo nome vem da sigla em inglês para Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidermal Humano). Um dímero (par de receptores da mesma “família”) forma uma espécie de canal que permite a passagem de sinais de fora para dentro da célula. Enfim, é ele quem recebe ordens para que a célula se multiplique, o que é muito importante no ciclo de vida normal. Em algumas células tumorais, erros na replicação do DNA resultam no que se chama de “amplificação gênica”

do HER2. Conseqüentemente, mais cópias da proteína HER2 vão aparecer na superfície da célula (o que é chamado de “superexpressão” do HER2). Com mais receptores de estímulo de crescimento, a célula que superexpressa o HER2 tende a se multiplicar muito mais, causando um desequilíbrio no processo de reposição celular.

E foi justamente seguindo a trilha molecular que os cientistas começaram a unir as peças do quebra-cabeça. Peça 1: câncer diz respeito a crescimento desequilibrado. Peça 2: o HER2 é superexpresso em, aproximadamente, 25% das pacientes com câncer de mama.

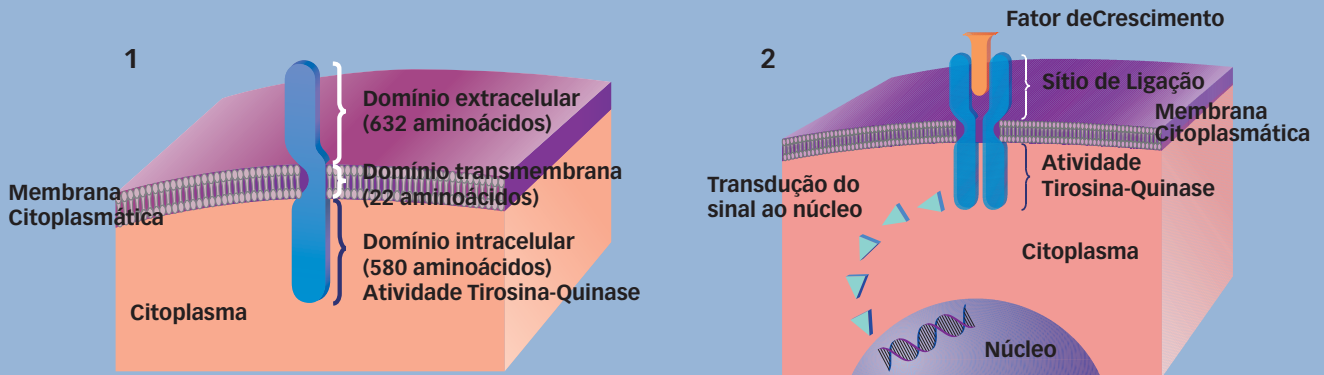
## HER2 e câncer de mama

Desde a década de 1980, pesquisadores têm estudado a importância da superexpressão do HER2 em situações controladas. Em células provenientes de câncer de mama humano é inserido o gene codificador de HER2, ou seja, o gene é incorporado às células cancerosas. O resultado são células que superexpressam o HER2 (tumor HER2-positivo).



## 1. ESTRUTURA DO HER2

HER2 (Receptor Epidérmico Humano 2 do Fator de Crescimento) é uma grande molécula localizada na membrana plasmática (1). Um dímero (duas macromoléculas HER2) forma um canal que permite a passagem de sinais do exterior para o núcleo celular (2).



O passo seguinte é ver o comportamento desses genes em uma cultura celular. Os resultados estão descritos na ilustração 3. As características que definem um câncer (aumento da síntese de DNA e da taxa de crescimento celular, por exemplo) são grandemente afetadas. Fica evidente que a superexpressão do receptor HER2 e tumorigenicidade estão fortemente ligadas. Além disso, testes feitos em animais mostram que o potencial metastático dessas células é 220% maior que o de células cancerosas não-transfectadas com o gene.

### HER2 e prognóstico

Vários estudos mostram que pacientes com câncer de mama HER2-positivo apresentam tumores que evoluem mais rapidamente e que, portanto, requerem um acompanhamento médico mais frequente.

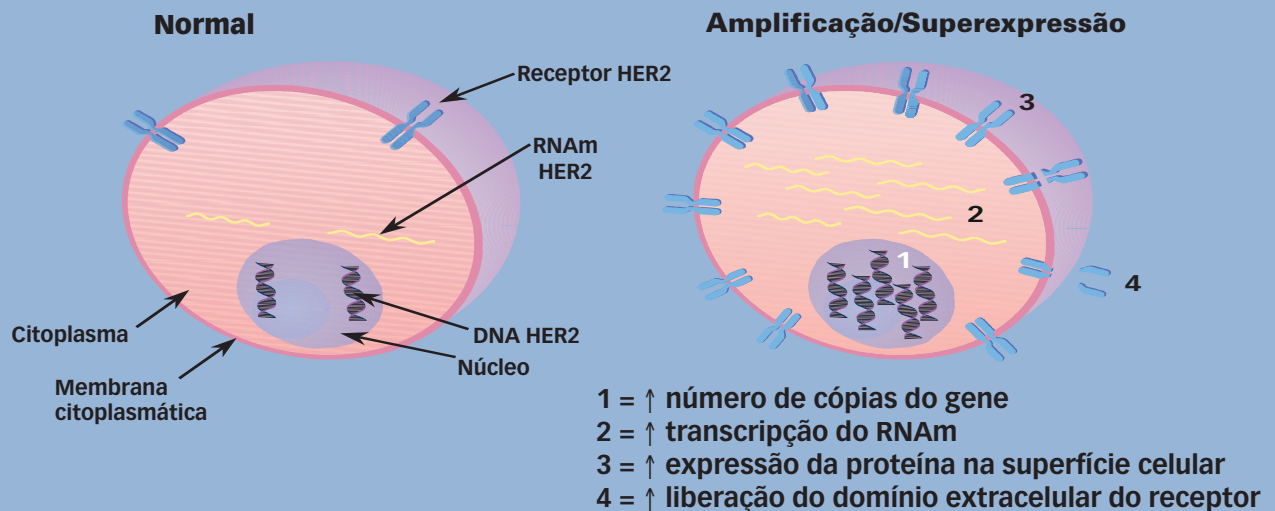
### HER2 e resposta à terapia

Também já se sabe que os tumores HER2-positivo respondem de maneira diferente ao tratamento convencional, seja com hormônios ou com agentes quimioterápicos. Embora ainda haja divergências de opinião, estudos mais recen-

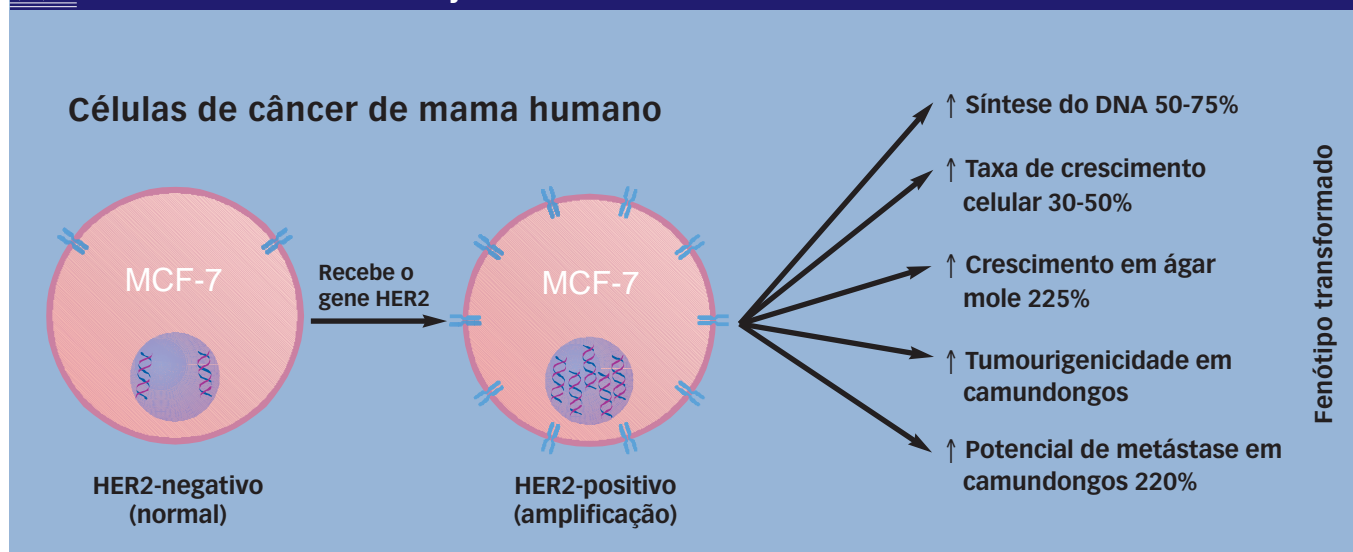
tes sugerem que a superexpressão do HER2 possa ajudar o médico a definir a terapia mais adequada para cada paciente, desde as fases iniciais do tratamento do câncer de mama. Por exemplo, se uma paciente tem câncer de mama HER2-positivo e lme é recomendado um tratamento adjuvante (abordagem que complementa a cirurgia) com quimioterapia, um regime com os chamados antacíclicos pode ser preferível. Se, entretanto, a paciente apresenta um câncer que, além de ser HER2-positivo, também tem características que apontem



## 2. INDICADORES DA PRODUÇÃO AUMENTADA DO HER2



### 3. EFEITOS DA AMPLIFICAÇÃO DO HER2 SOBRE CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA HUMANO



para um tratamento adjuvante hormonal, um tratamento com os chamados inibidores de aromatase pode ser mais efetivo do que um regime com o tradicional tamoxifeno.

#### HER2 como alvo terapêutico

A partir da descoberta da superexpressão do HER2 como um dos caminhos do desenvolvimento do câncer, várias pesquisas foram realizadas visando encontrar uma forma de se “bloquear” esse caminho, e que resultaram no desenvolvimento de um anticorpo monoclonal anti-HER2, o Trastuzumab. Disponível no Brasil sob a marca Herceptin®, o Trastuzumab é a primeira arma biológica alvo-dirigida contra o câncer de mama, ligando-se especifica-

mente aos receptores HER2 que se encontram presentes de maneira aumentada nos tumores HER2-positivo.

#### Testando a presença de HER2

Dada a alta prevalência da superexpressão do HER2 e a importância de uma terapia individualizada para os casos HER2-positivo, as diretrizes da ASCO (American Society of Clinical Oncology – Sociedade Norte-Americana de Oncologia Clínica) e da NCCN (National Cancer Comprehensive Network – Rede Nacional para Compreensão do Câncer) recomendam o teste para avaliação dos níveis de HER2 em todos os casos de câncer de mama, seja no momento do primeiro diagnóstico, seja no caso de recorrência. ❖

**Referências bibliográficas:** 1. Site do Instituto Nacional do Câncer ([www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)). 2. Bilous, M et al. Current perspectives on HER2 testing: a review of national testing guidelines. *Modern Pathology* 2003;16(2):173-82. 3. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognosis factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998;16:413-28. 4. Dowsett M et al. Assessment of HER2 status in breast cancer: why, when and how? *Eur J Cancer* 2000; 36:170-6. 5. Van de Vijver MJ. Assessment of the need and appropriate method for testing for the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2). *Eur J Cancer* 2001; 37:S11-S17. 6. Yamauchi H et al. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2334-56. 7. Smith IE. Efficacy and safety of Herceptin® in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies. *Anticancer Drugs* 2001; 12:S3-S10. 8. *Clinical Practice Guidelines in Oncology – National Cancer Comprehensive Network (NCCN) v.1.2003* /[www.nccn.org](http://www.nccn.org) May 2003.

### ENQUETE

**Você solicita rotineiramente o teste quanto ao status do HER2 para todas as suas pacientes com câncer de mama?**

- A) Não, pois não trato câncer de mama
- B) Sim, para todas as pacientes
- C) Não, apenas em situações especiais
- D) Nunca solicito o teste do HER2

Entre no site [www.dialogomedico.com.br](http://www.dialogomedico.com.br) e responda à enquete. Na próxima edição, teremos a opinião de nossos leitores. Aproveite para tirar suas dúvidas sobre HER2 e o câncer de mama.