

Além do HER2 positivo e negativo

Como uma nova leitura do biomarcador está mudando a jornada do câncer de mama e o que isso significa para diferentes mercados de saúde

Michael Sale · CEO, Mavie Health & Tech®

maviepulse.com

Durante anos, uma das perguntas mais importantes no câncer de mama parecia relativamente simples: o tumor é HER2-positivo ou HER2-negativo?

Essa distinção continua válida. O que mudou foi o significado clínico do que existe dentro da população historicamente classificada como HER2-negativa.

Tumores com expressão baixa de HER2 — IHC 1+ ou IHC 2+/ISH negativo — e, mais recentemente, tumores descritos como HER2-ultralow — IHC 0 com coloração de membrana — passaram a integrar decisões terapêuticas em contextos clínicos definidos.^{2,3}

Ao mesmo tempo, em muitos pacientes HR-positivos, a biologia hormonal orienta as primeiras decisões terapêuticas por longos períodos. A relevância do HER2 pode surgir em outro momento da jornada, enquanto novos biomarcadores de resistência endócrina também podem modificar a próxima decisão.⁴

Duas jornadas de biomarcadores podem coexistir.

Em muitos pacientes, a biologia hormonal orienta as primeiras decisões, enquanto a expressão de HER2 se torna clinicamente relevante em fases posteriores da jornada.

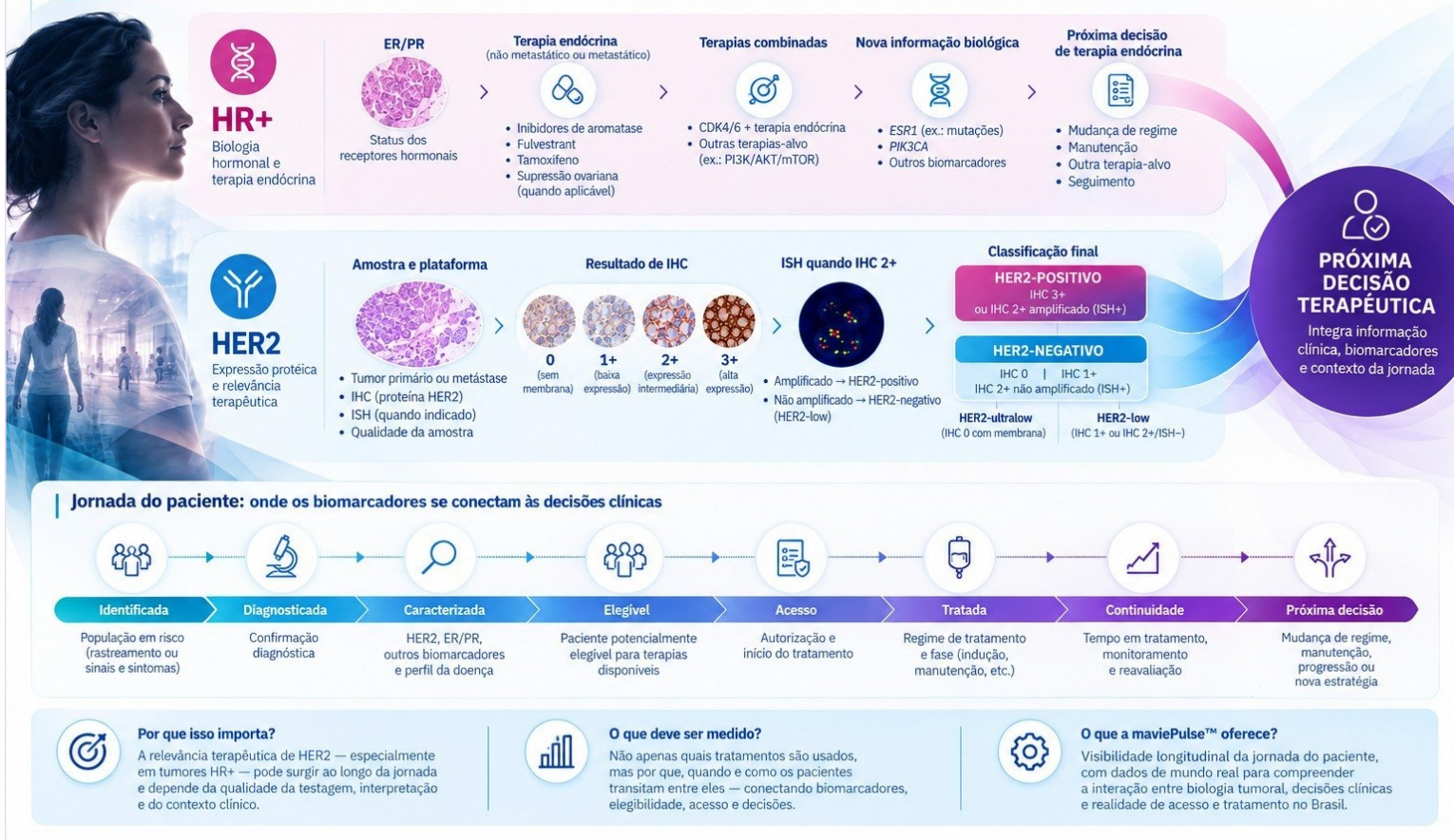


FIGURA 1. O continuum de expressão de HER2 dentro de uma jornada longitudinal na qual a biologia HR/endócrina pode operar em paralelo.

01 O binário continua existindo. Mas já não conta toda a história.

HER2-positivo permanece definido, de forma geral, pela presença de superexpressão de HER2 — IHC 3+ — ou amplificação do gene detectada por ISH nos contextos estabelecidos pelas diretrizes e testes aprovados.¹

Resultados IHC 0, IHC 1+ e IHC 2+/ISH não amplificado continuam pertencendo ao universo convencionalmente considerado HER2-negativo. A mudança ocorreu dentro desse grupo.

Os estudos que levaram à utilização do termo HER2-low identificaram pacientes com IHC 1+ ou IHC 2+/ISH negativo. Posteriormente, DESTINY-Breast06 incluiu também pacientes com expressão ainda menor — IHC 0 com coloração de membrana — descritos como HER2-ultralow.²

Em pacientes com câncer de mama metastático HR-positivo previamente tratados com terapia endócrina, DESTINY-Breast06 demonstrou mediana de sobrevida livre de progressão de 13,2 meses com trastuzumabe deruxtecana versus 8,1 meses com quimioterapia na população HER2-low; resultados exploratórios foram consistentes na população ultralow.²

Isso não transforma HER2-low ou ultralow em HER2-positivo. Também não significa que “HER2-low” tenha substituído a classificação tradicional. ASCO/CAP mantém o sistema estabelecido e não recomenda HER2-low como uma nova categoria interpretativa patológica formal.¹

02 Quando pequenas diferenças passam a importar, a qualidade do teste passa a fazer parte da jornada.

A expansão da relevância clínica de níveis mais baixos de HER2 cria um paradoxo: os ensaios de IHC foram historicamente desenhados para distinguir superexpressão/amplificação de sua ausência, e não para quantificar com alta precisão as diferenças na extremidade inferior da expressão.¹

Por isso, separar IHC 0 de IHC 1+ pode ser mais difícil do que a simplicidade dos números sugere. As diretrizes ASCO/CAP enfatizam critérios padronizados, condições pré-analíticas, controles adequados, avaliação em maior aumento nos casos limítrofes e segunda revisão quando necessário.¹

IHC e ISH não respondem à mesma pergunta

IHC avalia a expressão da proteína HER2 na membrana celular e gera os escores 0, 1+, 2+ e 3+. ISH avalia a amplificação do gene HER2/ERBB2. A distinção é especialmente importante nos tumores IHC 2+: ISH amplificado conduz à classificação HER2-positiva; ISH não amplificado permanece HER2-negativo e pode preencher a definição clínica de HER2-low.^{1,3}

A distinção entre IHC 0 sem coloração de membrana, IHC 0 com coloração de membrana e IHC 1+ depende fundamentalmente da leitura por IHC, não do ISH.³



Nem toda mudança de tratamento representa progressão.

Nem todo resultado HER2 representa a mesma qualidade de informação.

A jornada real está nas transições.



Mais informação no biomarcador

HER2-negativo não significa mais HER2-irrelevante.



Contexto da mudança importa

Nem toda mudança de tratamento é progressão.



Visibilidade contínua da jornada

Decisões melhores com dados de mundo real.

maviePulse™
INTELIGÊNCIA REAL
PARA DECISÕES REAIS



DO TESTE

Mais precisão no biomarcador



À CONTINUIDADE

Tratamento, manutenção e qualidade da jornada



ATÉ A PRÓXIMA DECISÃO

Progressão ou nova oportunidade

FIGURA 3. Duas jornadas de biomarcadores podem coexistir e convergir sobre a próxima decisão terapêutica.

05 Da identificação à próxima decisão: a jornada tornou-se mais informacional.

A evolução da oncologia de precisão aumenta o número de transições que precisam ser observadas. Uma estrutura longitudinal útil conecta: Identificada → Diagnosticada → Caracterizada → Elegível → Acesso → Tratada → Continuidade → Próxima decisão.

- Identificada → Diagnosticada: quem entrou na jornada, quanto tempo levou para confirmação e onde surgem diferenças regionais ou institucionais.
- Diagnosticada → Caracterizada: qual subtipo foi documentado, qual amostra foi testada e com que granularidade os biomarcadores foram registrados.
- Caracterizada → Elegível: resultado do biomarcador, HR, linha de tratamento, tratamentos prévios e condição clínica determinam elegibilidade real — não apenas teórica.
- Elegível → Acesso: decisão, autorização, barreiras e tempo até o início determinam se a oportunidade terapêutica chega ao paciente.
- Tratada → Continuidade: fase do tratamento, regime, componentes, duração, manutenção quando aplicável e modificações planejadas precisam ser distinguidos.
- Continuidade → Próxima decisão: progressão, nova informação biológica, decisão clínica, preferência do paciente ou acesso podem desencadear a transição seguinte.

06 Nem toda mudança de tratamento representa progressão.

Dados longitudinais precisam distinguir o que mudou de por que mudou. Um medicamento desaparecer de um regime não significa necessariamente progressão; um novo componente aparecer não significa automaticamente uma nova linha; e a próxima decisão não pode ser interpretada sem conhecer o contexto da transição.

Em alguns regimes, um componente pode ser concluído após uma fase inicial enquanto a terapia-alvo continua como manutenção. Em junho de 2026, por exemplo, a FDA aprovou palbociclib em combinação com trastuzumabe, com ou sem pertuzumabe, e terapia endócrina como manutenção após indução em pacientes HR-positivos/HER2-positivos com doença localmente avançada ou metastática.⁵

Ao mesmo tempo, a detecção de um biomarcador emergente pode justificar mudança terapêutica antes de progressão radiográfica, como exemplificado pelo paradigma ESR1 em doença HR-positiva/HER2-negativa.⁴

Uma taxonomia de transição mais útil

- manutenção planejada;
- conclusão planejada de componente;
- progressão da doença;

- decisão clínica;
- decisão ou preferência do paciente;
- acesso / administrativo;
- nova estratégia terapêutica;
- mudança por nova informação biológica;
- outro / não documentado.



FIGURA 4. A transição terapêutica precisa ser classificada pelo contexto e pelo motivo — não inferida apenas pela mudança de medicamentos.

07 Lente Brasil: a ciência é global; a jornada é local.

A transformação científica é internacional. A forma como ela chega ao paciente, entretanto, depende do sistema de saúde, das práticas diagnósticas, da disponibilidade terapêutica, dos fluxos institucionais e do acesso.

Uma sequência regulatória que mostra a velocidade da mudança

No Brasil, a Anvisa ampliou em setembro de 2025 a indicação de trastuzumabe deruxtecana para populações definidas com câncer de mama metastático ou irressecável HER2-low — IHC 1+ ou IHC 2+/ISH— — e HER2-ultralow — IHC 0 com coloração de membrana — após terapia endócrina no cenário metastático, entre outros critérios previstos na indicação.⁶

Em maio de 2026, a Anvisa aprovou trastuzumabe deruxtecana + pertuzumabe como primeira linha para doença HER2-positiva irressecável ou metastática. Em julho, aprovou trastuzumabe deruxtecana para tratamento adjuvante de pacientes HER2-positivos com doença invasiva residual após terapia neoadjuvante especificada.^{7,8}

A própria Anvisa destacou, com base em estudos citados de câncer de mama RH-positivo/HER2-negativo primário ou metastático, que aproximadamente 60%–65% dos casos eram HER2-low e 20%–25% HER2-ultralow. Esses percentuais descrevem populações estudadas e não devem ser interpretados como estimativa direta de toda a população brasileira.⁶

O que precisa ser observado na prática

- Testagem: os laudos preservam o escore IHC, o resultado de ISH quando aplicável e o contexto da amostra?
- Retestagem: quando novas amostras são obtidas e em que medida a classificação muda entre sítios ou momentos?
- Elegibilidade: quantos pacientes atendem aos critérios clínicos completos além do biomarcador?
- Acesso: quanto tempo transcorre entre decisão e início, onde surgem barreiras e por que pacientes elegíveis não iniciam?
- Continuidade: quanto tempo permanecem em tratamento e quais transições são planejadas versus motivadas por progressão ou outras decisões?
- Próxima decisão: quais biomarcadores são reconsiderados, qual tratamento vem depois e quanto tempo existe entre uma decisão e a seguinte?

08 Da evidência clínica à inteligência de decisão.

Ensaio clínico responde perguntas fundamentais sobre eficácia e segurança em populações definidas. A prática real acrescenta perguntas diferentes: quem foi encontrado; quem foi corretamente caracterizado; quem se tornou elegível; quem conseguiu acesso; quem iniciou; quem permaneceu; por que mudou; e o

que aconteceu depois.

A questão deixa de ser se há mais dados disponíveis e passa a ser se a informação correta está conectada longitudinalmente o suficiente para explicar as decisões que moldam a jornada.

09 O que deveria ser medido agora.

Uma inteligência moderna sobre câncer de mama orientado por biomarcadores precisa ir além de contar prescrições ou classificar pacientes em grandes grupos. O conjunto mínimo de informação longitudinal deveria conectar:

Biomarcador

Amostra, sítio, data, metodologia/plataforma quando disponível, IHC, ISH quando aplicável, interpretação, HR e retestagem; biomarcadores adicionais quando clinicamente relevantes para a próxima decisão.

Contexto clínico e elegibilidade

Subtipo, estágio/situação metastática, tratamentos prévios, linha/fase terapêutica e critérios de elegibilidade.

Acesso

Decisão terapêutica, solicitação, autorização, barreiras documentadas e tempo até o início.

Tratamento e continuidade

Regime, componentes, linha, datas, fase do tratamento, manutenção quando aplicável, tempo em terapia e persistência.

Transição e próxima decisão

Motivo documentado da transição, progressão quando aplicável, decisão clínica/paciente, acesso, nova informação biológica, próxima linha e tempo até o próximo tratamento.

10 Conclusão: a precisão terapêutica exige precisão de inteligência.

O câncer de mama HER2 ilustra uma transformação maior na oncologia: a precisão terapêutica está avançando mais rápido do que as categorias simplificadas tradicionalmente usadas para descrever a jornada do paciente.

HER2-positivo e HER2-negativo continuam sendo classificações importantes. Mas já não são suficientes, sozinhas, para explicar todas as decisões que podem ocorrer dentro da jornada. HER2-low e HER2-ultralow demonstram isso com clareza. A evolução simultânea da biologia endócrina e de biomarcadores como ESR1 amplia ainda mais essa necessidade de contexto longitudinal.

Quando diferenças sutis na expressão de um biomarcador podem alterar elegibilidade terapêutica, qualidade da testagem, interpretação, retestagem, acesso e continuidade deixam de ser detalhes operacionais. Tornam-se parte da própria inteligência clínica e comercial.

Da mesma forma, quando uma mudança de regime pode representar manutenção planejada, conclusão de componente, progressão, decisão clínica, preferência do paciente, barreira de acesso, nova estratégia ou nova informação biológica, observar apenas “tratamento anterior” e “tratamento atual” já não é suficiente.

Essa é a diferença entre observar pontos isolados e compreender uma jornada. À medida que a oncologia se torna mais precisa, a inteligência de mundo real precisa acompanhar essa precisão.

Sobre o mavePulse™

O mavePulse™ é uma plataforma de inteligência contínua baseada em evidências de mundo real e revisão longitudinal de prontuários médicos. Sua arquitetura foi desenvolvida para acompanhar a jornada do paciente ao longo do tempo — conectando caracterização clínica e biomarcadores, elegibilidade, acesso, tratamento, continuidade e próxima decisão — e transformar essas transições em inteligência acionável para equipes médicas, comerciais, de acesso e liderança.

Global insight. Local execution.

Referências e notas

1. College of American Pathologists (CAP) / American Society of Clinical Oncology (ASCO). HER2 Testing in Breast Cancer – 2023 Guideline Update. Atualização conjunta que reafirma a estrutura convencional de testagem HER2 e aborda a terminologia HER2-low.
<https://www.cap.org/cap-guidelines/her2-testing-in-breast-cancer-2023-guideline-update/>
2. Bardia A, Hu X, Dent R, et al.; DESTINY-Breast06 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2024;391:2110–2122.
doi:10.1056/NEJMoa2407086.

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2407086>

3. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HR-positive, HER2-low or HER2-ultralow breast cancer. 27 Jan 2025.

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-hr-positive-her2-low-or-her2>

4. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to camizestrant with a CDK4/6 inhibitor for ESR1-mutated HR-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. 4 Sep 2026.

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-camizestrant-cdk46-inhibitor-esr1-mutated-hr-positive-her2-negative>

5. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves palbociclib with trastuzumab, with or without pertuzumab, and endocrine therapy for maintenance treatment of HR-positive, HER2-positive metastatic breast cancer. 24 Jun 2026.

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-palbociclib-trastuzumab-or-without-pertuzumab-and-endocrine-therapy-maintenance>

6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Enhertu (trastuzumabe deruxtecana): nova indicação — câncer de mama metastático HER2 de baixa expressão e ultrabaixa expressão. 9 Sep 2025.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/enhertu-trastuzumabe-deruxtecana-nova-indicacao-1>

7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Enhertu (trastuzumabe deruxtecana) em combinação com pertuzumabe — primeira linha em câncer de mama HER2-positivo irrissecável ou metastático. 14 May 2026.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/enhertu-trastuzumabe-deruxtecana-1>

8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) — indicação adjuvante em câncer de mama HER2-positivo com doença invasiva residual após terapia neoadjuvante especificada. 6 Jul 2026.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/enhertu-r-trastuzumabe-deruxtecana>

9. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki with pertuzumab for first-line unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer. 15 Dec 2025.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-pertuzumab-unresectable-or-metastatic-her2-positive>

Nota editorial sobre terminologia

Os termos HER2-low e HER2-ultralow são utilizados neste documento para descrever populações definidas em estudos clínicos e indicações regulatórias. Eles não substituem a classificação patológica convencional de HER2-positivo/HER2-negativo nem implicam, por si só, um subtipo biológico independente.¹

Nota de escopo

Este documento apresenta uma perspectiva de inteligência de mercado e evidência de mundo real. Não constitui recomendação médica, guideline de tratamento ou aconselhamento para decisões clínicas individuais. Indicações regulatórias e práticas de tratamento variam por país, população, linha terapêutica e data; fontes oficiais e diretrizes locais devem ser consultadas para decisões clínicas ou regulatórias.