

SUPEREXPRESSÃO DO HER2 NOS ADENOCARCINOMAS GÁSTRICO E DA JUNÇÃO ESÔFAGO GÁSTRICA

Doutoranda: Ivanir Martins de Oliveira

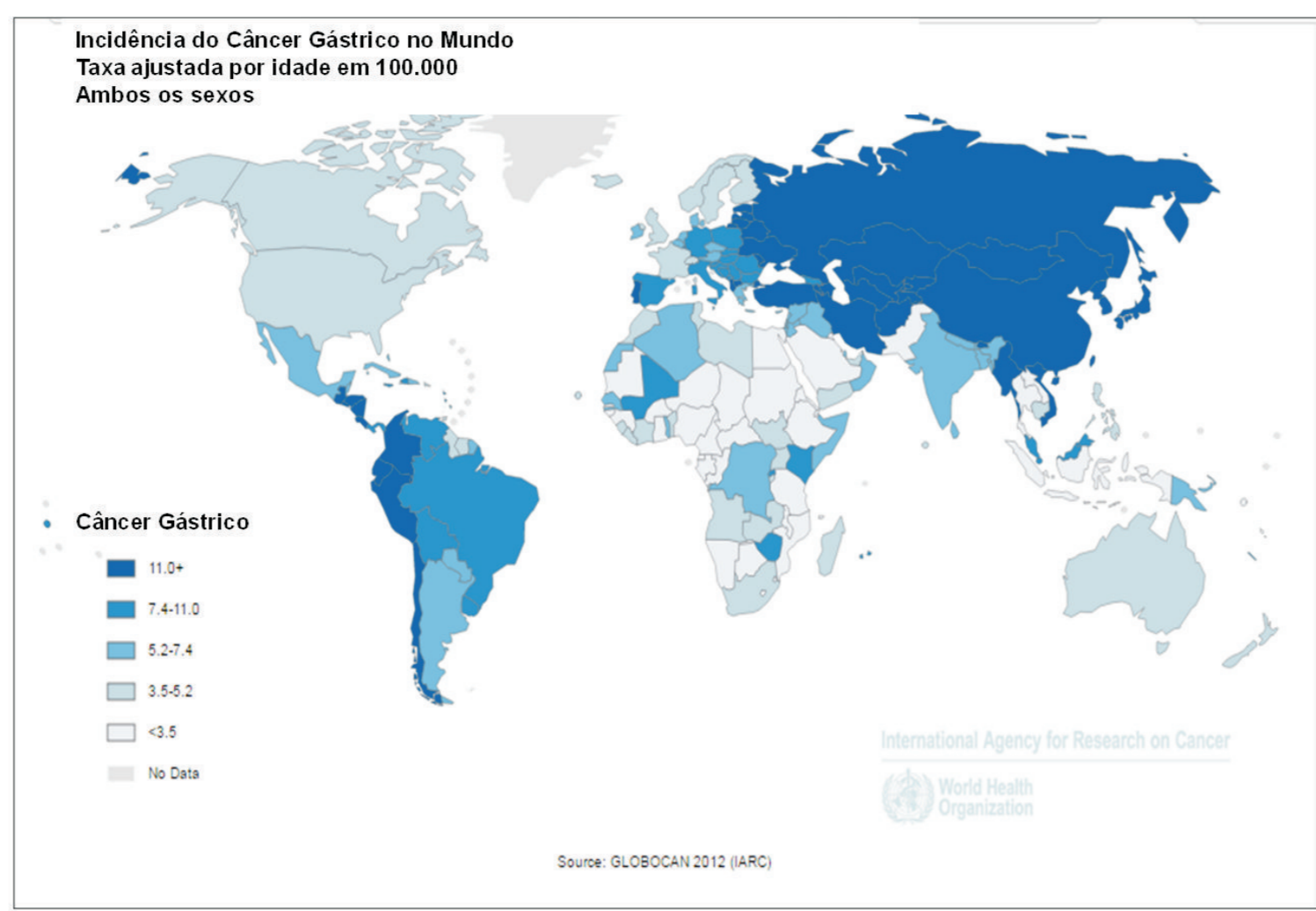
Orientador: Luis Felipe Ribeiro Pinto

Co-orientador: Leila Chimelli

INTRODUÇÃO

Em 2012 foi estimada a ocorrência de 952.000 novos casos de câncer gástrico no mundo (6,8% do total), representando o quinto câncer mais comum, sendo os mais frequentes, os de pulmão, mama, colorretal e próstata. Em estimativa global é a terceira causa de morte em ambos os sexos, sendo responsável por 8,8% do total de mortes por câncer (GLOBOCAN, 2012).

No Brasil, a estimativa de novos casos de câncer para o período de 2016-2017, indicam que o câncer de estômago é o quarto tipo mais frequente nos homens e é o quinto tipo mais frequente e nas mulheres.



Estimativas

Brasil (Consolidado)

Estimativas para o ano de 2016 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária (ICQ/INCA 1)

Localização Primária da Neoplasia Maligna	Homens		Mulheres	
	Estados	Capitais	Estados	Capitais
Próstata	61.200	61.200	13.940	64.930
Colo do Útero	-	-	-	-
Trâqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	17.49	4.430	30.59
Cérvix e Rato	16.860	16.84	5.560	25.80
Estômago	12.920	12.04	3.130	14.54
Glândula Tireoide	11.140	11.27	2.780	12,89
Endométrio	6.960	6,63	2.660	2,90
Colo do Útero	7.200	7,26	1.110	9,79
Bexiga	7.990	8,04	1.440	9,79
Glândula Tireoide	1.440	1,46	450	1,74
Glândula Tireoide	5.110	5,27	1.950	7,15
Glândula Tireoide	1.090	1,08	350	1,27
Glândula Tireoide	5.440	5,50	2.290	5,06
Glândula Tireoide	5.540	5,63	1.370	6,38
Glândula Tireoide	3.000	3,03	840	3,86
Glândula Tireoide	51.850	52,38	13.890	55,45
Glândula Tireoide	214.810	214,48	229.200	230,56
Glândula Tireoide	80.850	81,66	17.370	80,80
Glândula Tireoide	223.300	223,13	238.270	238,24

Distribuição proporcional dos tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pelo não melanoma* (ICQ/INCA 1)

Localização primária	casos novos	%	Localização primária	casos novos	%
Trâqueia, Brônquio e Pulmão	81.200	28,6%	Mama Feminina	57.860	20,5%
Colo do Útero	14.660	5,2%	Colo do Útero	14.340	5,1%
Estômago	12.920	4,6%	Trâqueia, Brônquio e Pulmão	10.990	3,9%
Estômago	11.940	4,3%	Estômago	7.660	2,7%
Bexiga	7.990	2,8%	Coro do Útero	6.950	2,5%
Bexiga	7.200	2,6%	Glândula Tireoide	6.130	2,2%
Bexiga	6.960	2,5%	Glândula Tireoide	5.870	2,1%
Glândula Tireoide	5.540	2,0%	Linfoma não Hodgkin	5.030	1,8%
Glândula Tireoide	5.440	2,0%	Sistema Nervoso Central	4.830	1,7%

O câncer de estômago é mais frequente no sexo masculino, no Brasil, o que também é observado em praticamente todos os países do mundo, ocorrendo de duas a quatro vezes mais do que no sexo feminino.

O adenocarcinoma gástrico e da cárdia ou junção esôfago-gástrica (JEG) tem apresentado aumento de incidência nos Estados Unidos e em vários países da Europa. Esse aumento na incidência tem sido associado ao aumento na ocorrência da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) devido ao número elevado de indivíduos obesos, o que vem alcançando proporções epidêmicas entre os norte-americanos e europeus.

O câncer gástrico originado distal à cárdia não se comporta como uma única doença, mas como várias doenças afetando as diversas regiões do estômago e apresentando aspectos histológicos diferentes. O Sistema de Classificação de Lauren (1965) e a Organização Mundial da Saúde descreveram dois tipos de câncer no estômago distal, que apresentam características e epidemiológicas distintas, o tipo intestinal e o tipo difuso.

Fatores de Risco

- Infecção pelo *Helicobacter pylori*
- Obesidade
- Fatores dietéticos

Condições e Lesões Pré-malignas

- Gastrite crônica atrofica
- Metaplasia intestinal
- Côto gástrico
- Síndromes de Imunodeficiência
- Úlcera péptica crônica
- Doença de Menétrier
- Lesões pré-malignas = displasia

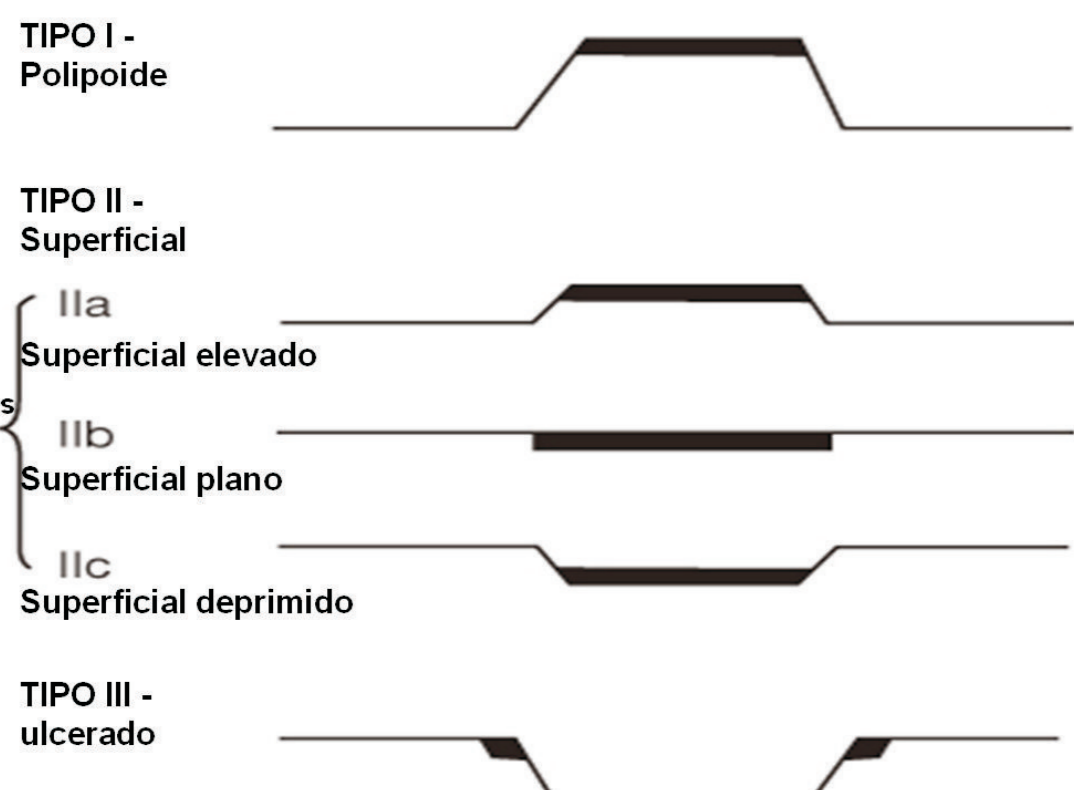
CLASSIFICAÇÃO DA OMS PARA TUMORES GÁSTRICOS

I - Tumores epiteliais

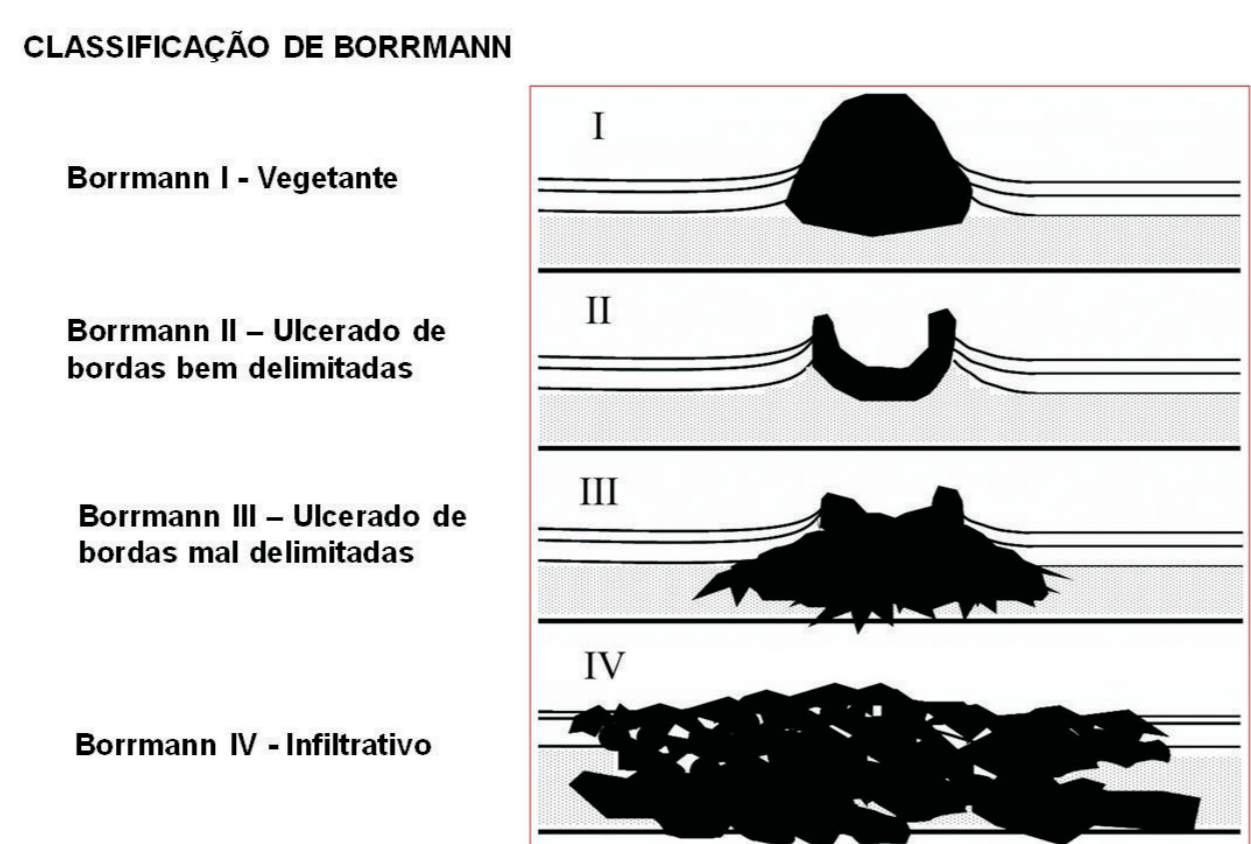
- Neplasia
- Adenoma
- Carcinomas
 - Adenocarcinoma tipo intestinal e tipo difuso
 - Adenocarcinoma papilífero
 - Adenocarcinoma tubular
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Carcinoma com células em "anel de sinete"
 - Carcinoma adenocarcinoma
 - Carcinoma de célula escamosa (epidermóide)
 - Carcinoma de células pequenas
 - Carcinoma indiferenciado
 - Outros

- Neoplasia neuroendócrina bem diferenciada (tumor carcinóide)

FORMAS MACROSCÓPICAS DO CÂNCER GÁSTRICO PRECOCE



FORMAS MACROSCÓPICAS DO CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO



HER2 e os Adenocarcinomas gástrico e de Junção Esôfago Gástrica

As informações sobre a expressão do *HER2* em adenocarcinomas gástricos (ADG) e de junção esôfago gástrica (ADE), podem contribuir para estabelecer condutas terapêuticas mais eficazes, uma vez que estes tumores apresentam péssimo prognóstico com os tratamentos tradicionais. A frequência da superexpressão do *HER2* nos ADG e ADE varia de 4,4% a 53,4%, ocorrendo em média em 17,9% dos casos, segundo vários estudos publicados nos últimos 15 anos.

OBJETIVOS

Principal:

- Analisar o impacto da superexpressão do *HER2* em ADG e ADE;

Secundários:

- Avaliar a expressão gênica do *HER2* em amostras de ADG e ADE por PCR em Tempo Real, comparando-os com a expressão pareada na mucosa normal;
- Avaliar a superexpressão proteica de *HER2* por imuno-histoquímica e comparar com a expressão gênica;
- Avaliar a amplificação gênica de *HER2* por FISH nas amostras que tiverem superexpressão destas proteínas;
- Comparar a superexpressão do *HER2* em amostras de biópsias, espécimes cirúrgicos e nas metástases dos ADG e ADE;
- Correlacionar a superexpressão do *HER2* com o grau histológico, localização, classificação de Lauren, estadiamento (TNM);
- Correlacionar os dados de superexpressão de *HER2* com o prognóstico e a sobrevida dos pacientes.

METODOLOGIA

Foram diagnosticados 724 casos de ADG e de ADE em espécimes cirúrgicos no período de 1999-2006, destes foi selecionada amostra de 270 casos, dos quais 227 portadores de ADG primário e 43 pacientes portadores de ADE primário; os dados etioclínicopatológicos dos pacientes (sexo, idade, consumo de tabaco, álcool, performance status, tipo de cirurgia, sobrevida global, sobrevida livre de doença e recidiva) foram obtidos dos prontuários; foram feitas revisões de lâminas em HE para coleta dos dados histopatológicos e seleção dos blocos de parafina para imuno-histoquímica; incluídas amostras em parafina de biópsias, fragmentos de peças cirúrgicas de tumor, de mucosa normal e de metástases.

RESULTADOS

Dos 270 pacientes, 57% eram do sexo masculino e 43% do sexo feminino; a média de idade foi de 60 anos e mediana 61 anos; 56,7% relataram tabagismo e 44% relataram etilismo; 61% foram submetidos à gastrectomia subtotal; 28% dos pacientes estadiados em E IV e 63% dos pacientes tinham evoluído para o óbito (2014).

Quarenta e três por cento (43%) dos tumores estavam localizados no antro gástrico; 39% dos tumores eram do tipo Borrmann III; 67% dos tumores mediam 5,0 cm ou mais; 43% diagnosticados como Adenocarcinoma moderadamente Diferenciado; 42,0% do tipo Intestinal, 40% do tipo difuso e 18% do tipo misto de Lauren; 77% dos tumores eram avançados; 50% apresentaram invasão linfática e 60% apresentavam metástases linfonodal; a pesquisa de *Helicobacter pylori* foi positiva em 52%.

Variável	Frequência	Porcentagem (%)	Local de Tumor	Frequência	Porcentagem (%)	Local de Tumor	Frequência	Porcentagem (%)
Sexo	155	57,4%	Estômago	227	83,7%	Estômago	227	83,7%
Idade	115	42,6%	Junção	43	15,9%	Junção	43	15,9%
Tabagismo	155	57,4%	Metástase	20	7,4%	Metástase	20	7,4%
Etilismo	119	44,1%	Outros	20	7,4%	Outros	20	7,4%
Performance Status	270	100,0%	Local de Tumor	43	15,9%	Local de Tumor	43	15,9%
Estádio	179	66,3%	Estômago	11	4,1%	Estômago	11	4,1%
Com oprimado	29	10,7%	Junção	10	3,7%	Junção	10	3,7%
Sem oprimado	150	55,6%	Metástase	20	7,4%	Metástase	20	7,4%
Total	270	100,0%	Outros	20	7,4%	Outros	20	7,4%
Estádio	138	51,1%	Local de Tumor	43	15,9%	Local de Tumor	43	15,9%
Presente	119	44,1%	Estômago	11	4,1%	Estômago	11	4,1%
Sem informado	13	4,8%	Junção	10	3,7%	Junção	10	3,7%
Total	270	100,0%	Metástase	20	7,4%	Metástase	20	7,4%
Tabagismo	155	57,4%	Outros	20	7,4%	Outros	20	7,4%
Não	103	37,9%	Local de Tumor	43	15,9%	Local de Tumor	43	15,9%
Sim	52	18,9%	Estômago	11	4,1%	Estômago	11	4,1%
Sem informado	8	2,9%	Junção	10	3,7%	Junção	10	3,7%
Total	270	100,0%	Metástase	20	7,4%	Metástase	20	7,4%
História Familiar de Câncer	127	47,0%	Outros	20	7,4%	Outros	20	7,4%
Sim	113	41,9%	Local de Tumor	43	15,9%	Local de Tumor	43	15,9%
Não	107	39,3%	Estômago	11	4,1%	Estômago	11	4,1%
Sem informado	7	2,6%	Junção	10	3,7%	Junção	10	3,7%
Total	270	100,0%	Metástase	20	7,4%	Metástase	20	7,4%
Performance Status	2	0,7%	Outros	20	7,4%	Outros	20	7,4%
P0	260	95,3%	Local de Tumor	43	15,9%	Local de Tumor	43	15,9%
P1	2	0,7%	Estômago	11	4,1%	Estômago	11	4,1%
P2	6	2,2%	Junção	10	3,7%	Junção	10	3,7%
P3	6	2,2%	Metástase	20	7,4%	Metástase	20	7,4%
Total	270	100,0%	Outros	20	7,4%	Outros	20	7,4%

Variável	Frequência	Porcentagem (%)	Metástase	Frequência	Porcentagem (%)	Metástase	Frequência	Porcentagem (%)
Metástase	20	7,4%	Não	194	71,9%	Metástase	13	4,8%
Completa Focal	31	11,5%	Sim	76	28,1%	Comprometido	227	83,7%
Completa Multifocal	115	42,6%	Não	270	100,0%	Limite	270	100,0%
Incompleta Focal	44	16,3%	Óbito e Causas	101	37,4%	Estadiamento pTNM	41	15,2%
Incompleta Multifocal	25	9,3%	Não-óbito	104	38,5%	Ia	20	7,4%
Total	270	100,0%	Sim por câncer	31	11,5%	Ib	19	7,0%
Agregado Linfóide	30	11,1%	Sim outras causas	31	11,5%	Ic	38	13,9%
Ausente	240	88,9%	Sim sem informação	34	12,6%	Iii	21	7,8%
Presente	270	100,0%	Total	270	100,0%	Iiv	36	13,3%
Fórmula Linfóide	48	17,8%	Local de Tumor	43	15,9%	Total	270	100,0%
Ausente	222	82,2%	Estômago	11	4,1%	pTNM Avançado x	229	84,8%
Presente	270	100,0%	Junção	10	3,7%	Inicial	41	15,2%
Alteraçãõ Regenerativa	268	99,3%	Metástase	20	7,4%	Total	270	100,0%
Ausente	4	1,5%	Local de Tumor	43	15,9%	pTNM Metastático	76	28,1%
Presente	270	100,0%	Estômago	11	4,1%	Metastático	194	71,9%
Púlpão Hiperplásico	256	94,8%	Junção	10	3,7%	Outros	20	7,4%
Ausente	14	5,2%	Metástase	20	7,4%	Limite	270	100,0%
Presente	270	100,0%	Outros	20	7,4%	Comprometido	6	2,2%
Células de Glândulas	232	85,9%	Local de Tumor	43	15,9%	Limite	270	100,0%
Ausente	38	14,1%	Estômago	11	4,1%	Comprometido	6	2,2%
Presente	270	100,0%	Junção	10	3,7%	Limite	270	100,0%
Helicobacter pylori	127	47,0%	Metástase	20	7,4%	Comprometido	6	2,2%
Negativo	141	52,0%	Local de Tumor	43	15,9%	Limite	270	100,0%
Positivo	2	0,7%	Estômago	11	4,1%	Comprometido	6	2,2%
Omissão	2	0,7%	Junção	10	3,7%	Limite	270	100,0%
Total	270	100,0%	Metástase	20	7,4%	Comprometido	6	2,2%
Recidiva	254	94,1%	Local de Tumor	43	15,9%	Limite	270	100,0%
Não	16	5,9%	Estômago	11	4,1%	Comprometido	6	2,2%
Sim	9	3,3%	Junção	10	3,7%	Limite	270	100,0%
Total	270	100,0%	Metástase	20	7,4%	Comprometido	6	2,2%

A expressão do *HER2* utilizando a técnica de imuno-histoquímica em 45 casos, foi de 2+ em 28 amostras; 2+ em 09 amostras, 1+ em 30 amostras e negativa em 75 amostras.