

A CORRELAÇÃO ENTRE EXPRESSÃO DE HER2, ER E PR E CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Fernanda Cristina Poscai Ribeiro¹; Vitor da Nóbrega Nascimento²; Jorge Henrique Fernandes da Rocha³; Thiago Branco Mendes⁴; Carlos Alberto Fontes⁵.

¹²³⁴Estudante de Medicina, UNOESTE, Guarujá, São Paulo.

⁵Docente da Disciplina de Bases Patológicas, UNOESTE, Guarujá, São Paulo.

DOI: 10.47094/IIICONRES.2023/RE.26

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma Endometrial. Marcadores tumorais. Valor prognóstico.
ÁREA TEMÁTICA: Áreas afins.

INTRODUÇÃO

O câncer (carcinoma) endometrial (CE) é uma neoplasia comum em mulheres pós-menopausa, caracterizada pela proliferação anormal das glândulas endometriais, na maioria das vezes devido ao estímulo pelo hormônio (estrogênio). Nesse contexto, o CE é o sexto câncer mais diagnosticado em pacientes do sexo feminino sendo que a incidência vem aumentando em todo o mundo, em cerca de 26 países. A classificação histopatológica isolada para as neoplasias glandulares do endométrio sempre foi o método de escolha para diagnóstico desta lesão, no entanto, agora, com a proposta de utilização de novas técnicas com marcadores moleculares pelo método de Imuno-histoquímica, surge uma nova forma que é a inclusão da classificação molecular, dando origem então a dois padrões de avaliação diagnóstica, originando dois subtipos patogênicos que diferem nas características histológicas e moleculares, proposto por Bokhman, considerando-se agora dois – subtipos, I e II.

O tipo I molecular, consiste em lesões estrógeno-dependentes de baixo grau com morfologia endometrióide (Histológico) e com grandes mutações no gene supressor tumoral, ligado a proteína fosfatase homóloga a tensina (PTEN). Estes tumores são mais comuns (80% dos casos) e considerados menos agressivos.

O tipo II, raro, caracterizado por lesões de alto grau histológico, aspecto seroso e de células claras com frequente mutação no gene supressor tumoral, que codifica uma fosfoproteína de 53kDa (TP53) e alta expressão e/ou amplificação do HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano).

Embora essa classificação com base em características clínicas, histológicas e moleculares forneça uma estrutura poderosa para detectar marcadores prognósticos potenciais para o CE, há heterogeneidade e sobreposição entre os tumores dos tipos I e II, sendo assim deve-se ter cautela ao se determinar o significado prognóstico baseado somente no estado do receptor hormonal como na classificação binária proposta por Bokhman. Dessa forma, marcadores como ER (receptor de estrogênio), PR (receptores de progesterona) e HER2 podem ser marcadores prognóstico para CE devido à relação íntima desses receptores na manutenção e regulação da saúde endometrial.

Atualmente, há uma nova classificação molecular que subdivide os carcinomas endometriais da seguinte forma: POLE ultramutado, MSI hipermutado, número de cópias (CN) baixo e CN alto.

A hiperplasia endometrial pode ser rapidamente estabelecida em casos de expressão excessiva de receptores de estrogênio, enquanto a progesterona age como um antagonista do estrogênio controlando de forma negativa a expressão de ER, inibindo a divisão celular e promovendo diferenciação celular por meio do PR. O HER2, por sua vez, pode ser um biomarcador para câncer de endométrio na medida em que sua super expressão pode resultar em diferenciação anormal e excessiva por meio da ativação constitutiva do domínio quinase em um ligante.

Torna-se evidente, no contexto da importância da expressão dos receptores de estrogênio, progesterona e HER2 exercerem seus efeitos no endométrio, a atividade do receptor pode ser determinada como marcador de prognóstico para o carcinoma endometrial.

METODOLOGIA

A pesquisa é uma revisão integrativa que visa analisar a expressão de HER2, ER e PR no câncer de endométrio, sendo que essa classificação imuno-histoquímica é atualmente utilizada para câncer de mama. Ademais, a pesquisa visa correlacionar a expressão de receptores com o quadro clínico e prognóstico dos casos. A revisão foi realizada em fevereiro de 2023, utilizando as bases de dados Medline e Pubmed. A partir das palavras-chaves; (estrogen receptor) AND (progesterone receptor) AND (HER2 receptor) AND (endometrial câncer), foi feita a seleção dos estudos sobre o tema realizados nos últimos 10 anos, obtendo 5 resultados.

RESULTADOS

Em 2020, na China, foi realizado um estudo imunohistoquímico com 204 mulheres chinesas, entre elas, 89 diagnosticadas com EC e 115 como controle. As amostras foram coletadas e analisadas de acordo com estadiamento histológico e cirúrgico baseado nos critérios da Federação de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). O kit S-P (Beijing Zhongshan Jinqiao Biotechnology Co., Ltd.) foi usado na coloração de ER e PR enquanto HER2 utilizou o kit Ultrasensitive™ S-P e tampão fosfato-salino foi usado como controle.

Como resultado deste estudo, ER foi detectado em 59,8% das amostras, PR em 75% e HER2 em 71,1%. Não houve nenhuma correlação clínica-patológica com a expressão de HER2. O PR se mostrou mais prevalente no tipo histológico I (77%) e maior expressão de ER foi relacionada com estágios mais avançados do câncer.

Quanto às metástases, foram comparadas as expressões de ER, PR e Her-2/neu entre os tumores primários e o tecido de metástase obtidos de um centro de Ginecologia e Obstetrícia da Tailândia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as expressões de ER e HER2, porém, foi constatado que os tumores primários tinham maior expressão de PR.

O valor prognóstico da expressão de HER2 e PR nas lavagens peritoneais de carcinoma endometrial também foi avaliada. Nesse estudo, foi empregado anticorpos monoclonais AR-3 e B72.3 na imunocitoquímica dos lavados analisados. No resultado, HER2 foi relacionado a menor sobrevida, no entanto, os resultados quanto a correlação com a expressão de PR foi inconclusiva devido superexpressão de HER2 influenciar o resultado do paciente no grupo com menor expressão de PR.

Outro estudo, com 400 amostras de tumores primários coletados retrospectivamente de uma coorte de pacientes operados na Medical University of Gdansk, visou associar a expressão de HER2, ER e PR com o prognóstico. A combinação tumoral mais agressiva encontrada foi ER-/PR-/HER2+ enquanto o subtipo ER+/PR+/HER2- foi associado ao prognóstico mais favorável.

O valor preditivo do diagnóstico de triplo negativo também foi avaliado. Um estudo no qual 265 participantes com câncer de endométrio foram submetidas a imuno-histoquímica e divididas entre um grupo, triplo negativo (TNP), e um controle. O TNP foi encontrado em menos de 15% dos casos e não teve diferença estatisticamente significativa no risco de morte e na sobrevida dos pacientes.

Não foram encontrados estudos onde a expressão HER2, ER e PR foi correlacionada com a nova classificação molecular em POLE ultramutado, MSI hipermutado, número de cópias (CN) baixo e CN alto.

CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos realizada pela pesquisa, nota-se a importância clínico-evolutiva da classificação molecular com relação ao status dos receptores na tentativa de se estabelecer alterações no prognóstico do carcinoma de endométrio. Neoplasias com superexpressão de ER, PR e ausência de HER2, foi definida com bom prognóstico, enquanto a superexpressão de HER2 e, por outro lado, ausência de ER e PR determinou piores prognósticos. Além disso, notou-se que a neoplasia primária do endométrio possui alta expressão de PR, enquanto as metástases possuem alta expressão de ER e HER2, podendo sugerir que essas neoplasias possam ter um comportamento mais agressivo.

REFERÊNCIAS

WANG, Caifeng; TRAN, Davis A.; FU, Melinda Z.; CHEN, Wei; FU, Sidney W.; LI, Xu. Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Markers in Endometrial **Cancer. Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 1693-1701, 2020. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/jca.41943>.

TANGJITGAMOL, Siriwan; TANVANICH, Sujitra; SRIJAIPRACHAROEN, Sunamchok; MANUSIRIVITHAYA, Sumonmal. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/ neu in primary and extra-corporeal endometrial cancer. *Histology And Histopathology*, [S.L.], n. 28, p. 787-794, 30 abr. 2013. Sercrisma International s.l.. <http://dx.doi.org/10.14670/HH-28.787>.

BENEVOLO, Maria; VOCATURO, Amina; NOVELLI, Flavia; MARIANI, Luciano; VOCATURO, Giuseppe; CIANCIULLI, Anna Maria; MARANDINO, Ferdinando; PERRONE-DONNORSO, Raffaele; GIANNARELLI, Diana; NATALI, Pier Giorgio. Prognostic value of HER2 and progesterone receptor expression in endometrial carcinoma with positive peritoneal washing. *Anticancer Research*, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 2838-2844, 2017.

BULSA, Michal; URASINSKA, Elzbieta. Triple negative phenomenon in endometrial cancer: recognition criteria and impact on survival. *Ginekologia Polska*, [S.L.], v. 93, n. 2, p. 91-98, 28 fev. 2022. VM Media SP. zo.o VM Group SK. <http://dx.doi.org/10.5603/gp.a2021.0082>.

ŁAPIŃSKA-SZUMCZYK, Sylwia; SUPERNAT, Anna; MAJEWSKA, Hanna; GULCZYŃSKI, Jacek; ŁUCZAK, Agata; BIERNAT, Wojciech; WYDRA, Dariusz; ŚACZEK, Anna J.. HER2-Positive Endometrial Cancer Subtype Carries Poor Prognosis. *Clinical And Translational Science*, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 482-488, 9 set. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12207>.