
Expressão de HER2 em Câncer Gástrico: Uma revisão sistemática

HER2 Expression in Gastric Cancer: A systematic review

Bruno de Faria Melquíades da Rocha¹, Laura Block Gurtat^{1,2}, Matheus Boss¹, Ricardo Cervini^{3,4}, Gustavo C. Dal-Pont^{3,4}, Ariana Centa^{3,4*}

RESUMO

Introdução: o receptor HER2 é capaz de induzir proliferação e transformação celular nos tecidos tumorais. Estudos recentes avaliam o papel da proteína nos tumores gástricos e sua influência sobre a doença. **Objetivo:** sumarizar os conhecimentos que respondem à pergunta “qual a influência do aumento na expressão do receptor HER2 sobre o prognóstico dos pacientes com câncer gástrico?”. **Método:** revisão integrativa da literatura utilizando as bases de dados PubMed e Lilacs, com os descritores *HER2*, *ErbB2*, *prognosis*, *survival*, *survival patients*, *stomach neoplasms*, *stomach cancers*, *gastric cancer*. **Resultados:** A base de dados apresentou 249 artigos compatíveis com os filtros de pesquisa. Após pré-seleção e uma seleção mais criteriosa pelos autores, 36 artigos foram incluídos na amostra final. **Conclusão:** A relação entre HER2 superexpresso e o prognóstico para o câncer gástrico é divergente. Mas, evidenciou-se que, devido a diferentes mecanismos de interação HER2-Tumor, sua expressão no tecido tumoral pode auxiliar na decisão da conduta terapêutica.

Palavras-chave: Câncer de estômago; Expressão de ErbB2; Alvo terapêutico;

ABSTRACT

Introduction: the HER2 receptor is capable of inducing cell proliferation and transformation in tumor tissues. Recent studies evaluate the role of the protein in gastric tumors and its influence on the disease. **Objective:** to summarize the knowledge that answers the question “what is the influence of the increase in HER2 receptor expression on the prognosis of patients with gastric cancer?”. **Method:** integrative literature review using PubMed and Lilacs databases, with the descriptors *HER2*, *ErbB2*, *prognosis*, *survival*, *survival patients*, *stomach neoplasms*, *stomach cancers*, *gastric cancer*. **Results:** The database presented 249 articles compatible with the search filters. After pre-selection and a more careful selection by the authors, 36 articles were included in the final sample. **Conclusion:** The relationship between overexpressed HER2 and the prognosis for gastric cancer is divergent. However, it was shown that, due to different mechanisms of HER2-Tumor interaction, its expression in the tumor tissue can help in the decision of the therapeutic approach.

Keywords: Stomach cancer; ErbB2 expression; Therapeutic target;

¹ Curso de Medicina. Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

² Curso de Medicina. Faculdades Pequeno Príncipe.

³ Curso de Medicina. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

⁴ Laboratório de Pesquisa Translacional em Saúde. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

*E-mail: ariana.aacc@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O receptor HER-2, que quando altamente expresso induz a transformação e proliferação celular (WANG et al., 2015), já é muito conhecido por seu importante papel no estadiamento do câncer de mama. Diferente deste, o câncer gástrico apresenta alta heterogeneidade tumoral em pacientes HER-2 positivos (WANG et al., 2018). Portanto, atualmente, essa correlação tem sido estudada mais a fundo e pesquisas recentes demonstraram que o aumento na expressão do receptor está associado a tumores gástricos de pior prognóstico (PEREIRA et al., 2019; ZHOU et al., 2012; LI, Fang et al.; LIU et al., 2012; KATAOKA et al., 2012; UPRAK et al., 2015; OTSU et al., 2015). Embora a literatura não seja concordante em sua totalidade, a expressão positiva de HER-2 no câncer gástrico (CHENG et al., 2019; YUAN et al., 2016; UPRAK et al., 2015; GENG et al., 2012; OTSU et al., 2015; CAO et al., 2017; KATAOKA et al., 2012; CHENG; ZHOU; LI, 2015; KUROKAWA et al., 2014; PEREIRA et al., 2019; FUSCO et al., 2013; ZHOU et al., 2012; SHEN et al., 2016; SHENG et al., 2013; LAGO et al., 2020; JIANG et al., 2015) e sua participação em mecanismos moleculares associados com o desenvolvimento do tumor (LI, Xuesong et al.; 2019) já é muito relatada na literatura.

Considerando as descobertas sobre o papel da proteína HER-2 nos tumores gástricos, novas pesquisas surgem com o objetivo de identificar a importância de tais conhecimentos para a prática médica (JIMÉNZ-FONSECA, et. Al., 2017).

Diante das novas informações, surge uma pergunta: qual a influência desse aumento na expressão do receptor HER-2 sobre o prognóstico dos pacientes com câncer gástrico? Através de uma revisão integrativa de literatura, os autores têm como objetivo sumarizar os conhecimentos acerca da temática que permitem a elucidação de tal dúvida.

Metodologia

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa de literatura, realizada conforme as seguintes etapas: 1) elaboração da pergunta norteadora; 2) busca em bases de dados; 3) avaliação dos dados conforme critérios pré-definidos; 4) análise dos dados para comparação das evidências sobre a temática; 5) apresentação dos resultados.

Para o desenvolvimento da pergunta norteadora, os autores utilizaram a estratégia PICO (acrônimo para *patient, intervention, comparison, outcomes*). Como população-

alvo, foram escolhidos pacientes com câncer gástrico positivo para a expressão de HER2, e que não apresentassem outras neoplasias com a expressão desse mesmo receptor. A intervenção consiste na avaliação da influência de HER2 positivo sobre o prognóstico dos pacientes com câncer gástrico. Essa população foi comparada com pacientes cujo câncer gástrico não expressa o receptor HER2. A hipótese levantada é de que o HER2 positivo tem influência no prognóstico do paciente com câncer gástrico. Assim, é importante avaliar se a expressão do receptor HER2 no câncer gástrico tem influência sobre o prognóstico do paciente.

As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram PubMed e Lilacs, sendo a busca realizada durante o período de 28 a 31 de maio de 2021. Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores: *HER2*, *ErbB2*, *prognosis*, *survival*, *survival patients*, *stomach neoplasms*, *stomach cancers*, *gastric cancer*. Através do uso de booleanos, os autores formaram a seguinte combinação para busca nas bases de dados: (((((Stomach neoplasm[Title/Abstract]) OR (gastric cancer[Title/Abstract])) OR (stomach cancer[Title/Abstract])) AND (prognosis[Title/Abstract])) AND (survival[Title/Abstract])) AND ((((((HER2[Title/Abstract]) OR (Her-2[Title/Abstract])) OR (ErbB2[Title/Abstract])) OR (Neu[Title/Abstract])) OR (c-erbB-2[Title/Abstract])) OR (c-erbB2[Title/Abstract])). Com essa combinação já está presente o filtro de Título ou Resumo. Os resultados obtidos através dessa combinação estão representados na Tabela 1.

Tabela 1:

Base de dados	Número de artigos
PubMed	228
Lilacs	21

Como critérios de inclusão, foram escolhidos: estudos de caso-controle, estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados e pacientes com câncer gástrico. Já como critérios de exclusão: relatos de caso, estudos com animais, estudos *in vitro*, pacientes com outras neoplasias HER2 positivo, artigos de revisão e artigos em idioma que não o inglês.

Inicialmente foi feita uma pré-seleção duplo-cega por dois dos pesquisadores, aplicando os critérios de inclusão e exclusão sobre o título e o resumo do total dos 249 artigos encontrados nas duas bases de dados. Em seguida, artigos considerados adequados para a pesquisa foram lidos na íntegra pelos autores do trabalho e selecionados de forma minuciosa para compor a amostra final.

Resultados

O primeiro resultado obtido pela busca nas bases de dados foi de 249 artigos, conforme descrito na Tabela 1. Após pré-seleção pela aplicação dos critérios de seleção sobre o Título e o Resumo, foram excluídos 187 artigos. Os 62 artigos incluídos na amostra inicial foram lidos na íntegra pelos autores para seleção mais minuciosa. Por fim, 36 artigos foram incluídos na amostra final, a partir da qual foi realizada a obtenção dos dados que compõem a análise presente neste trabalho. Os artigos selecionados estão sumarizados na Tabela 2.

AUTOR/ANO	RESVISTA	TÍTULO
Li Xuesong, et al, 2019	Biochemical and biophysical research communications	Upregulation of circular RNA circ-ERBB2 predicts unfavorable prognosis and facilitates the progression of gastric cancer via miR-503/CACUL1 and miR-637/MMP-19 signaling.
Aznab, et al, 2018	Asian Pacific journal of cancer prevention	The role of human epidermal growth factor receptor (HER2/neu) in the prognosis of patients with gastric cancer.
Sun, et al, 2020	Frontiers in oncology	The role of HER2 in self-renewal, invasion, and tumorigenicity of gastric cancer stem cells.
Park, et al, 2018	Gastric Cancer	The prognostic value of volume-based parameters using 18 F-FDG PET/CT in gastric cancer according to HER2 status.

Ozen, et al, 2013	Medical Oncology	The prognostic significance of p21 and Her-2 gene expression and mutation/polymorphism in patients with gastric adenocarcinoma.
Kim, et al, 2012	Anticancer research	The prognostic significance of HER2 positivity for advanced gastric cancer patients undergoing first-line modified FOLFOX-6 regimen.
Li Guo-Cai, et al, 2020	Medicine	The expression of epidermal growth factor receptor 1 and human epidermal growth factor receptor 2 based on tumor location affect survival in gastric cancer.
Shi, et al, 2017	World journal of gastroenterology	Serum HER2 as a predictive biomarker for tissue HER2 status and prognosis in patients with gastric cancer.
Li Fang, et al 2021	Pathology-Research and Practice	Relationship between HER2 expression and tumor interstitial angiogenesis in primary gastric cancer and its effect on prognosis.
He, et al, 2015	Journal of clinical pathology	Protein expression of HER2, 3, 4 in gastric cancer: correlation with clinical features and survival
Motoshima, et al, 2018	Oncotarget	Prognostic implications of HER2 heterogeneity in gastric cancer.
Jiménez, et al, 2017	Gastric Cancer	Prognostic significance of performing universal HER2 testing in cases of advanced gastric cancer.
Kataoka, et al, 2012	Gastric Cancer	HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer.
Ansari, et al, 2011	Iranian journal of cancer prevention	The prognostic significance of Her2-Neu over expression in gastric carcinomas.

Uprak, et al, 2015	Turkish Journal of Surgery	HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters.
Otsu, et al, 2015	Anticancer Research	Correlation of HER2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in resectable gastric cancer.
Zhou, et al, 2012	World Journal of Surgical Oncology	Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial.
Fu, et al, 2018	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Human epidermal growth factor receptor 2 expressions and Janus-activated kinase/signal transducer and activator of transcription 3-suppressor of cytokine signaling 3 pathway may be associated with clinicopathological features and prognosis of gastric cancer.
Cheng Gupxiong, et al, 2016	Open Life Sciences	Expression of HER2/c-erbB-2, EGFR protein in gastric carcinoma and its clinical significance.
Yuan, et al, 2016	Eur Rev Med Pharmacol Sci	Expression of SATB1 and HER2 in gastric cancer and its clinical significance.
Cao, et al, 2017	Bmc Cancer	Positive prognostic value of HER2-HER3 co-expression and p-mTOR in gastric cancer patients.
Fusco, et al, 2013	Modern Pathology	HER2 in gastric cancer: a digital image analysis in pre-neoplastic, primary and metastatic lesions.
Geng, et al, 2012	Biomedicine & Pharmacotherapy	Leptin and HER-2 are associated with gastric cancer progression and prognosis of patients.

Cheng Yu, et al, 2015	Clinical and Translational Science	Clinicopathologic Implications of Eukaryotic Initiation Factor 3f and Her-2/neu Expression in Gastric Cancer.
Kurowaka, et al, 2014	Gastric Cancer	Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER2 expression in patients with resectable gastric cancer.
Pereira, et al, 2019	Molecular Diagnosis & Therapy	Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: her-2, microsatellite instability and pd-l1
Shen, et al, 2016	World Journal of Gastroenterology	Association of HER2 status with prognosis in gastric cancer patients undergoing R0 resection: a large-scale multicenter study in china.
Sheng, et al, 2013	Annals of Oncology	HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four 297hinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance.
Lago, et al, 2020	Ecancermedicalscience	Impact of HER2 status in resected gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma in a Western population.
Jiang, et al, 2015	Surgical Oncology	High co-expression of Sp1 and HER-2 is correlated with poor prognosis of gastric cancer patients.
Junior, et al, 2016	Arquivos de gastroenterologia	HER 2 expression as a prognostic factor in metastatic gastric cancer.
Bayrak, et al, 2013	Clinical and Translational Oncology	Prognostic significance of c-erbB2 overexpression in patients with metastatic gastric cancer.

Liu, et al, 2012	Journal of clinical gastroenterology	HER-2/neu overexpression is an independent prognostic factor for intestinal-type and early-stage gastric cancer patients.
Janjigian, et al, 2012	Annals of Oncology	Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis.
Son, et al, 2014	Journal of gastric câncer	Correlation between HER2 Overexpression and Clinicopathological Characteristics in Gastric Cancer Patients Who Have Undergone Curative Resection.
Lorenzon, et al, 2013	TheScientificWorldJournal	Profiling the prognosis of gastric cancer patients: is it worth correlating the survival with the clinical/pathological and molecular features of gastric cancers?

Tabela 2: Relação dos artigos constituintes da amostra final.

Discussão

Inúmeros estudos têm sido realizados com o objetivo de analisar a influência da expressão do receptor HER2 no câncer gástrico sobre o prognóstico do paciente. O aumento na expressão de tal receptor tem se mostrado mais frequente na população masculina, mais idosa e principalmente em tumores localizados na região proximal da cárdia (AZNAB, Mozaffar et al.; 2019 KATAOKA *et al.*, 2012; PEREIRA *et al.*, 2019; UPRAK *et al.*, 2015; LAGO *et al.*, 2020; JIANG *et al.*, 2015; BAYRAK *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2012; SON *et al.*, 2014; LORENZON *et al.*, 2013; OTSU *et al.*, 2015; HE, Xiao Xiao et al.; 2015). Além disso, o aumento na expressão de HER2 está associada com tumores maiores, bem/moderadamente diferenciados, classificados como adenocarcinomas tubulares e, especialmente, do tipo intestinal de Lauren à histologia, além de se apresentar mais frequentemente em tumores de estágio mais avançados, e naqueles com metástases linfonodais (PEREIRA *et al.*, 2019; ZHOU *et al.*, 2012; LI, Fang et al; LIU *et al.*, 2012; KATAOKA *et al.*, 2012; UPRAK *et al.*, 2015; OTSU *et al.*, 2015). Contudo, os dados não são consistentes em toda a literatura: OZEN, Alaattin et al;

2013 não encontraram correlação significativa entre a expressão de HER2 e o tipo histológico do tumor em sua pesquisa. Pereira *et al.* (2019) a encontrou relacionada a tumores com um estágio pTNM menos avançado, e Zhou *et al.* (2012) não achou relação alguma entre a superexpressão de HER2 e o tamanho e o estágio tumoral e a idade e sexo do paciente.

A taxa de expressão positiva de HER-2 nos tecidos de câncer gástrico variam entre 8% e 35% (CHENG *et al.*, 2019; YUAN *et al.*, 2016; UPRAK *et al.*, 2015; GENG *et al.*, 2012; OTSU *et al.*, 2015; CAO *et al.*, 2017; KATAOKA *et al.*, 2012; CHENG; ZHOU; LI, 2015; KUROKAWA *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2019; FUSCO *et al.*, 2013; ZHOU *et al.*, 2012; SHEN *et al.*, 2016; SHENG *et al.*, 2013; LAGO *et al.*, 2020; JIANG *et al.*, 2015). O receptor HER2, ao participar de processos como transdução de sinais, proliferação e diferenciação celular, invasão tumoral e metástase, atua como importante promotor do desenvolvimento tumoral em alguns tumores sólidos, incluindo o câncer gástrico (SUN, Li-Fei *et al.*; 2020). Isso se dá pela ativação das vias miR-503/CACUL1 e miR-637/MMP-19, que proporcionam ao tumor maior capacidade de crescimento e invasão, respectivamente (LI, Xuesong *et al.*; 2019).

Fu *et al.* (2018), visando explorar a expressão de HER-2 e da via Janus-activated kinase/ STAT3-SOCS3 (JAK/ STAT3-SOCS3) no câncer gástrico e sua relação com o quadro clínico-patológico e prognóstico analisou um total de 105 peças cirúrgicas de pacientes com câncer gástrico comprovados por via endoscópica e sem quimioterapia ou radioterapia prévia à ressecção. Foi encontrado uma relação entre a superexpressão de HER-2, STAT3 ativado e SOCS3 na participação do desenvolvimento, invasão e metástase do câncer gástrico, demonstrando que esses marcadores podem servir como índices de referência para a evolução e o prognóstico de pacientes com esta patologia (FU *et al.*, 2018). Estes achados concordam com o estudo de Cheng *et al.* (2019), que visualizou uma possível relação entre a superexpressão de HER2/c-erbB-2 e EGFR e os comportamentos biológicos do tumor, como invasão e metástase do câncer gástrico.

Cao *et al.* (2017) também estudou os mecanismos da superexpressão de HER-2 na determinação da evolução do câncer gástrico, encontrando que a co-expressão de HER2-HER3 aumenta a fosforilação de Akt e mTOR, diminuindo a sobrevida dos pacientes com câncer gástrico através de uma via de sinalização dependente de p-mTOR (CAO *et al.*, 2017).

Com o objetivo de analisar as alterações em proliferação e renovação celular, invasão, migração, formação de colônias e tumorigênese mediante superexpressão de HER2, SUN, Li-Fei et al (2020) realizaram um experimento pelo uso de células de iniciação do tumor gástrico modificadas (GCSC). As GCSC geneticamente modificadas para menor expressão de HER2 apresentaram menor tumorigênese *in vitro*, mas *in vivo* o resultado foi o oposto, onde a *down-regulation* do receptor HER2 resultou em maior tumorigênese.

Park et al. (2018) avaliaram 124 pacientes com câncer gástrico avançado ou com metástase e que haviam sido previamente tratados com quimioterapia FDG. Através do exame PET/CT correlacionaram a positividade para o receptor HER2 com maior atividade celular. A partir dos dados obtidos, os autores defendem que os parâmetros de metabolismo celular avaliados pelo PET/CT podem facilitar o estadiamento dos pacientes com tumores gástricos, bem como prever a resposta à quimioterapia e o prognóstico ao correlacionar os dados com a positividade para HER2.

Jiang et al. (2015) avaliaram a co-expressão da proteína Sp1 e a expressão de HER2. Dos 227 pacientes analisados, 27 foram considerados HER2 positivos. Já em relação à expressão da proteína Sp1, 34 foram negativos, 109 foram positivos fracos e 84 foram positivos fortes. Em relação a taxa de sobrevida em 5 anos, pacientes HER 2 negativos apresentaram um melhor prognóstico do que os positivos (42,8% vs 27,3% respectivamente). O mesmo foi observado em relação à expressão de Sp1, onde pacientes positivos fortes apresentaram uma sobrevida em 5 anos inferior aos positivos fracos e negativos (10,3% vs 53,8% vs 88,9% respectivamente). Além disso, de acordo com o estudo, não há uma relação estatisticamente significativa entre a expressão de HER2 e da proteína Sp1, mas há sim uma significância da presença desses dois fatores no prognóstico dos pacientes, sendo ela um fator para pior prognóstico

Shi et al. (2017) avaliaram a influência dos valores séricos de HER2 no prognóstico de pacientes com câncer gástrico. Através da análise de 239 pacientes com câncer gástrico diagnosticado por histologia e patologia, o estudo retrospectivo de coorte estabeleceu uma relação entre a positividade de HER2 tecidual nos exames fluorescent *in situ* hybridization (FISH) e imuno-histoquímica, e a dosagem sérica da proteína. De acordo com os autores, o domínio extracelular de HER2 pode ser liberado na corrente sanguínea, permitindo sua identificação de forma menos invasiva (por coleta de sangue) se comparada à biópsia. Os autores demonstraram que pacientes com positividade para a

expressão de HER2 no tumor gástrico apresentaram concentração sérica significativamente maior da proteína: média de 25,2 ng/mL contra 9,9 ng/mL nos pacientes sem expressão de HER2. Ainda nesse estudo, os autores demonstraram taxa geral de sobrevida 2 meses menor nos pacientes com dosagem sérica de HER2 elevada em relação aos pacientes com baixa concentração da proteína. Em comparação, no (SUN, Li-Fei et al; 2020) pacientes com maior dosagem sérica de HER2 apresentaram tumor de menor tamanho e com maior grau de diferenciação, indicando possibilidade de melhor prognóstico. Os achados de Shi et al. (2017) permitiram concluir que a dosagem sérica de HER2 pode se tornar um importante biomarcador para o status tecidual do receptor, com a vantagem de permitir maior monitoração devido à menor invasividade do exame.

O status tecidual de HER2 (positivo ou negativo) pode ser muito importante na escolha do regime terapêutico para o paciente com câncer gástrico. Jiménez-Fonseca et al. (2017) demonstraram melhor prognóstico nos pacientes com positividade para o receptor quando tratados com trastuzumab, um medicamento cujo alvo é o HER2. Avaliando ainda mais minuciosamente o receptor, Motoshima et al. (2018) demonstraram que a expressão, por si só, do receptor HER2 talvez não seja o fator mais relevante, mas sim sua homogeneidade no tecido. A partir da análise de 248 pacientes com câncer gástrico confirmado por patologia, foi identificada uma taxa de sobrevida geral de 193 dias em pacientes com HER2 homogêneo, com o valor aumentando para 831 dias dentre os pacientes com heterogeneidade para o receptor. Os autores defendem que os achados são justificados por uma maior concentração de componentes oncogênicos mediante à homogeneidade do receptor HER2.

Além disso, a análise apenas da superexpressão do receptor HER2 apresentou resultados significantes em diversos estudos que observamos. Junior *et al.* (2016) observou que em um grupo de 32 pacientes, sendo 5 HER2 positivos, a sobrevida média, em meses, foi maior nos pacientes negativos do que para os positivos (16,9 vs 14,8). O mesmo foi observado em um estudo realizado por Bayrak *et al.* (2013) onde 46 pacientes, sendo 8 HER2 positivos, foram analisados e a sobrevida média em meses foi de 15,56 nos pacientes negativos e 8,22 nos pacientes positivos.

Embora a grande maioria dos autores demonstre resultados de associação de HER2 com um pior prognóstico nos pacientes com câncer gástrico, existem aqueles que apresentam dados diferentes. Cheng *et al.* (2019) observou que o tempo médio de sobrevida para os pacientes com expressão positiva de HER2/c-erbB-2 foi de 13,14

meses, enquanto que para os com expressão negativa, a sobrevida foi em média de 23,6 meses. Além disso, constatou que o tempo mediano de sobrevivência no grupo positivo foi significativamente menor do que aquele do grupo negativo (CHENG *et al.*, 2019). Já Fusco *et al.* (2013) obteve achados semelhantes, onde foi encontrada uma associação significativa entre HER2 positivo e baixa sobrevida com 14,1 e 40,8 meses de sobrevida global mediana para os casos positivos e negativos, respectivamente ($P = 0,006$) (FUSCO *et al.*, 2013). Já Ansari, A Chehrei e colaboradores (2011), ao analisar 100 casos de carcinoma gástrico, descreveram não haver correlação significativa entre a superexpressão de HER2 e a taxa de sobrevida geral dos pacientes ou a taxa de sobrevida livre de doença. Esses dados corroboram com os achados de Yuan *et al.* (2016), em que a diferença do tempo médio de sobrevivência dos pacientes HER2+ e HER2- não foram estatisticamente significativos (28,0 meses vs. 32,0 meses, respectivamente), e com o estudo de Uprak *et al.* (2015) que não observou diferença tanto na sobrevida geral entre os pacientes HER-2 negativos e os HER-2 positivos ($11 \pm 0,9$ meses e $9 \pm 1,3$ meses, respectivamente; $p = 0.52$), quanto na sobrevida de dois anos (18 ± 3 meses e 16 ± 3 meses, respectivamente). Já em um estudo realizado por Janjigian (2012) foi observado que pacientes HER2 positivos apresentaram uma sobrevida média em meses maior do que os pacientes negativos. Este estudo foi elaborado com 381 pacientes com adenocarcinoma estágio IV, onde deste total, 78 foram HER2 positivos e o restante considerado como HER2 negativos. Após análise foi constatado que pacientes positivos tiveram a sobrevida média de 13,9 meses e os pacientes negativos de 11,4 meses.

CONCLUSÃO

Apesar de o HER2 ser uma proteína muito estudada, ainda existem divergências na literatura quanto aos fatores de risco para a sua superexpressão, seu real papel na fisiopatologia tumoral e sua atuação na determinação do prognóstico do paciente com câncer gástrico. Todavia, diversos estudos já identificaram possíveis vias onde a superexpressão de HER-2 possa atuar como definidora da evolução da doença e consequente fator prognóstico. Portanto, identificar a expressão de HER2 no tecido tumoral gástrico pode se tornar um fator que venha a influenciar na tomada de decisão quanto à conduta terapêutica do paciente, uma vez que permite a adição de fármacos específicos, cujo alvo é o receptor HER2, na localização do tumor, funcionando como um marcador e no consequente aumento da sobrevida do paciente com câncer gástrico.

REFERÊNCIAS

- LI, Xuesong et al. Upregulation of circular RNA circ-ERBB2 predicts unfavorable prognosis and facilitates the progression of gastric cancer via miR-503/CACUL1 and miR-637/MMP-19 signaling. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 511, n. 4, p. 926-930, 2019
- AZNAB, Mozaffar et al. The role of human epidermal growth factor receptor (HER2/neu) in the prognosis of patients with gastric cancer. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 20, n. 7, p. 1989, 2019
- SUN, Li-Fei et al. The role of HER2 in self-renewal, invasion, and tumorigenicity of gastric cancer stem cells. **Frontiers in oncology**, v. 10, p. 1608, 2020
- PARK, Ji Soo et al. The prognostic value of volume-based parameters using 18 F-FDG PET/CT in gastric cancer according to HER2 status. **Gastric Cancer**, v. 21, n. 2, p. 213-224, 2018
- OZEN, Alaattin et al. The prognostic significance of p21 and Her-2 gene expression and mutation/polymorphism in patients with gastric adenocarcinoma. **Medical Oncology**, v. 30, n. 1, p. 1-6, 2013
- KIM, Jin Won et al. The prognostic significance of HER2 positivity for advanced gastric cancer patients undergoing first-line modified FOLFOX-6 regimen. **Anticancer research**, v. 32, n. 4, p. 1547-1553, 2012
- LI, Guo-Cai et al. The expression of epidermal growth factor receptor 1 and human epidermal growth factor receptor 2 based on tumor location affect survival in gastric cancer. **Medicine**, v. 99, n. 21, 2020
- SHI, Hong-Zhi et al. Serum HER2 as a predictive biomarker for tissue HER2 status and prognosis in patients with gastric cancer. **World journal of gastroenterology**, v. 23, n. 10, p. 1836, 2017
- LI, Fang et al. Relationship between HER2 expression and tumor interstitial angiogenesis in primary gastric cancer and its effect on prognosis. **Pathology-Research and Practice**, v. 217, p. 153280, 2021.
- HE, Xiao Xiao et al. Protein expression of HER2, 3, 4 in gastric cancer: correlation with clinical features and survival. **Journal of clinical pathology**, v. 68, n. 5, p. 374-380, 2015
- MOTOSHIMA, Shigenobu et al. Prognostic implications of HER2 heterogeneity in gastric cancer. **Oncotarget**, v. 9, n. 10, p. 9262, 2018
- JIMÉNEZ-FONSECA, Paula et al. Prognostic significance of performing universal HER2 testing in cases of advanced gastric cancer. **Gastric Cancer**, v. 20, n. 3, p. 465-474, 2017

- KATAOKA, Yoshiki *et al.* HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer. **Gastric Cancer**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 84-93, 14 mar. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-012-0150-9>.
- ANSARI, Jamshid *et al.* The prognostic significance of Her2-Neu over expression in gastric carcinomas. **Iranian journal of cancer prevention**, v. 4, n. 4, p. 170, 2011
- PEREIRA, Marina Alessandra *et al.* Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: her-2, microsatellite instability and pd-11. **Molecular Diagnosis & Therapy**, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 761-771, 8 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40291-019-00424-y>.
- UPRAK, Tevfik Kivilcim *et al.* HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters. **Turkish Journal Of Surgery**, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 207-213, 8 dez. 2015. AVES Publishing Co.. <http://dx.doi.org/10.5152/ucd.2015.2964>.
- OTSU, Hajime *et al.* Correlation of HER2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in resectable gastric cancer. **Anticancer Research**, Kavala, v. 4, n. 35, p. 2441-2446, abr. 2015.
- ZHOU, Fei *et al.* Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. **World Journal Of Surgical Oncology**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 274, 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-10-274>.
- FU, Jingwei *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 expressions and Janus-activated kinase/signal transducer and activator of transcription 3-suppressor of cytokine signaling 3 pathway may be associated with clinicopathological features and prognosis of gastric cancer. **Journal Of Cancer Research And Therapeutics**, [S.L.], v. 14, n. 9, p. 311, 2018. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.235348>.
- CHENG, Guoxiong *et al.* Expression of HER2/c-erbB-2, EGFR protein in gastric carcinoma and its clinical significance. **Open Life Sciences**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 119-125, 13 maio 2019. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/biol-2019-0013>.
- YUAN, C-L *et al.* Expression of SATB1 and HER2 in gastric cancer and its clinical significance. **Eur Rev Med Pharmacol Sci** ., [S.L.], v. 11, n. 20, p. 2256-2264, jun. 2016.
- CAO, Guo-Dong *et al.* Positive prognostic value of HER2-HER3 co-expression and p-mTOR in gastric cancer patients. **Bmc Cancer**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-16, dez. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3851-y>.
- FUSCO, Nicola *et al.* HER2 in gastric cancer: a digital image analysis in pre-neoplastic, primary and metastatic lesions. **Modern Pathology**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 816-824, 25

jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/modpat.hol.2012.228>.

GENG, Yiting *et al.* Leptin and HER-2 are associated with gastric cancer progression and prognosis of patients. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 66, n. 6, p. 419-424, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2012.03.002>.

CHENG, Yu; ZHOU, Jin; LI, Honglun. Clinicopathologic Implications of Eukaryotic Initiation Factor 3f and Her-2/neu Expression in Gastric Cancer. **Clinical And Translational Science**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 320-325, 14 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12263>.

KUROKAWA, Yukinori *et al.* Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER2 expression in patients with resectable gastric cancer. **Gastric Cancer**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 691-697, 16 set. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-014-0430-7>.

PEREIRA, Marina Alessandra *et al.* Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: her-2, microsatellite instability and pd-11. **Molecular Diagnosis & Therapy**, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 761-771, 8 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40291-019-00424-y>.

SHEN, Guo-Shuang *et al.* Association of HER2 status with prognosis in gastric cancer patients undergoing R0 resection: a large-scale multicenter study in china. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 22, n. 23, p. 5406, 2016. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i23.5406>.

SHENG, W.Q. *et al.* HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance. **Annals Of Oncology**, [S.L.], v. 24, n. 9, p. 2360-2364, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt232>.

LAGO, N.M. *et al.* Impact of HER2 status in resected gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma in a Western population. **Ecancermedicalsecience**, v.14, p. 1020, jan. 2020. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1020>

JIANG, W. *et al.* High co-expression of Sp1 and HER-2 is correlated with poor prognosis of gastric cancer patients. **Surgical Oncology**, v.14, n. 3, p. 220-225, set. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.05.004>

JUNIOR, P.N.A.; NETO, R.N.; FORONES, N.M. HER 2 expression as a prognostic factor in metastatic gastric cancer. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 53, n. 2, p. 62-67, abr. 2016. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000200003>

BAYRAK, M. *et al.* Prognostic significance of c-erbB2 overexpression in patients with metastatic gastric cancer. **Clinical and Translational Oncology**, v. 15, n.4, p; 307-312, abr. 2013. <https://doi.org/10.1007/s12094-012-0921-0>

LIU, W. *et al.* HER-2/neu overexpression is an independent prognostic factor for intestinal-type and early-stage gastric cancer patients. **Journal of clinical**

gastroenterology, v. 46, n. 4, p. 31-37. abr. 2012.

https://journals.lww.com/jcge/Abstract/2012/04000/HER_2_neu_Overexpression_is_an_Independent.3.aspx

JANJIGIAN, Y.Y. *et al.* Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis.

Annals of Oncology, v. 23, n. 10, p. 2656-2662, out. 2012.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mds104>

SON, H.S. *et al.* Correlation between HER2 Overexpression and Clinicopathological Characteristics in Gastric Cancer Patients Who Have Undergone Curative Resection.

Journal of gastric cancer, v. 14, n. 3, p. 180-186, set. 2014.

<https://doi.org/10.5230/jgc.2014.14.3.180>

LORENZON, L. *et al.* Profiling the prognosis of gastric cancer patients: is it worth correlating the survival with the clinical/pathological and molecular features of gastric cancers? **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 196541, jan. 2013.

<https://doi.org/10.1155/2013/196541>

WANG, Yang-Kun *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 expression in mixed gastric carcinoma. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 21, n. 15, p. 4680-4687, 21 abr. 2015. Baishideng Publishing Group Inc..

<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i15.4680>.

WANG, Yang-Kun *et al.* Methods and significance of the combined detection of HER2 gene amplification and chemosensitivity in gastric cancer. **Cancer Biomarkers**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 439-447, 6 fev. 2018. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/cbm-170671>.

Recebido em: 10/08/2022

Aprovado em: 12/09/2022

Publicado em: 24/09/2022