



# CÂNCER GÁSTRICO COM EXPRESSÃO POSITIVA DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO ALFA: UMA SÉRIE DE CASOS DE UM ÚNICO CENTRO OCIDENTAL

GASTRIC CANCER WITH POSITIVE EXPRESSION OF ESTROGEN RECEPTOR ALPHA: A CASE SERIES FROM A SINGLE WESTERN CENTER

Alice Cristina Castro **DA SILVA**<sup>1</sup>, Marina Alessandra **PEREIRA**<sup>2</sup>, Marcus Fernando Kodama Pertille **RAMOS**<sup>2</sup>, Leonardo **CARDILI**<sup>2</sup>, Ulysses **RIBEIRO JR**<sup>2</sup>, Bruno **ZILBERSTEIN**<sup>2</sup>, Evandro Sobroza de **MELLO**<sup>2</sup>, Tiago Biachi de **CASTRIA**<sup>2</sup>

**RESUMO – RACIONAL:** Apesar do avanço nas terapias, o prognóstico de pacientes com câncer gástrico (CG) avançado permanece ruim. Vários estudos demonstraram a expressão do receptor de estrogênio alfa (REa), porém seu significado no CG permanece controverso. **OBJETIVO:** relatar uma série de casos de CG com expressão de REa-positivo, e descrever suas características clinicopatológicas e prognóstico. **MÉTODOS:** Avaliamos retrospectivamente os pacientes com CG submetidos à gastrectomia com intenção curativa entre 2009 e 2019. A expressão do REa foi avaliada por imuno-histoquímica por meio da construção de microarranjos de tecido (TMA). Pacientes com adenocarcinoma gástrico REa-negativos serviram como grupo comparação. **RESULTADOS:** No período selecionado, foram identificados 6 (1,8%) CG REa-positivos entre os 345 CG analisados. Todos os REa-positivos eram homens, com idades entre 34-78 anos, tinham CG do tipo difuso de Lauren e pN+. Comparado aos REa-negativos, os CG REa-positivos associaram-se a maior diâmetro ( $p=0,031$ ), gastrectomia total ( $p=0,012$ ), tipo de Lauren difuso/misto ( $p=0,012$ ), presença de invasão perineural ( $p=0,030$ ) e metástase linfonodal ( $p=0,215$ ). O estágio final foi o IIA em um caso; IIIA em três e IIIB em dois casos. Entre os 6 pacientes REa-positivos, 3 tiveram recorrência da doença (peritoneal) e morreram. Não houve diferença significativa na sobrevida entre os grupos REa-positivo e negativo. **CONCLUSÃO:** A expressão do REa é menos comum no CG, estando associada à histologia difusa e presença de metástases linfonodal, podendo servir como um marcador relacionado à progressão tumoral e pior prognóstico. Além disso, uma alta taxa de recorrência peritoneal foi observada em pacientes REa-positivos.

**DESCRITORES:** Neoplasias Gástricas. Receptor alfa de Estrogênio. Imuno-Histoquímica. Terapia de Alvo Molecular. Prognóstico

**ABSTRACT – BACKGROUND:** Despite advances in therapies, the prognosis of patients with advanced gastric cancer (GC) remains poor. Several studies have demonstrated the expression of estrogen receptor alpha (ERa); however, its significance in GC remains controversial. **AIM:** The present study aims to report a case series of GC with ERa-positive expression and describe their clinicopathological characteristics and prognosis. **METHODS:** We retrospectively evaluated patients with GC who underwent gastrectomy with curative intent between 2009 and 2019. ERa expression was assessed by immunohistochemistry through tissue microarray construction. Patients with ERa-negative gastric adenocarcinoma served as a comparison group. **RESULTS:** During the selected period, 6 (1.8%) ERa-positive GC were identified among the 345 GC patients analyzed. All ERa-positive patients were men, aged 34–78 years, and had Lauren diffuse GC and pN+ status. Compared with ERa-negative patients, ERa-positive patients had larger tumor size ( $p=0.031$ ), total gastrectomy ( $p=0.012$ ), diffuse/mixed Lauren type ( $p=0.012$ ), presence of perineural invasion ( $p=0.030$ ), and lymph node metastasis ( $p=0.215$ ). The final stage was IIA in one case, IIIA in three cases, and IIIB in two cases. Among the six ERa-positive patients, three had disease recurrence (peritoneal) and died. There was no significant difference in survival between ERa-positive and ERa-negative groups. **CONCLUSIONS:** ERa expression is less common in GC, is associated with diffuse histology and presence of lymph node metastasis, and may be a marker related to tumor progression and worse prognosis. Also, a high rate of peritoneal recurrence was observed in ERa-positive patients.

**HEADINGS:** Stomach Neoplasms. Estrogen Receptor alpha. Immunohistochemistry. Molecular Targeted Therapy. Prognosis

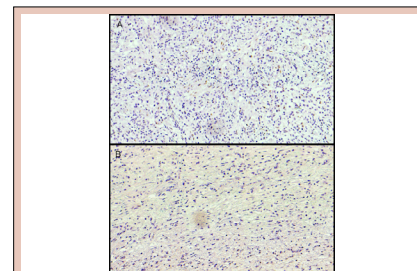


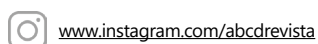
Figura 1 - Achados imuno-histoquímicos: (A) adenocarcinoma gástrico positivo para coloração com ERa e (B) adenocarcinoma negativo para coloração com ERa (20x).

## Mensagem central

De acordo com a avaliação do receptor de estrogênio, 1,8% dos cânceres gástricos (CG) foram identificados como ERa-positivos. Todos os pacientes ERa-positivos eram homens, com idade entre 34-78 anos. Além disso, em comparação com os CG ERa-negativo, os pacientes ERa-positivos foram relacionados à histologia difusa de Lauren e a presença de metástase linfonodal.

## Perspectivas

A expressão de ERa é menos comum no câncer gástrico, e foi associada à histologia difusa, presença de metástases linfonodal, podendo representar um marcador relacionado à progressão tumoral e pior prognóstico.



Trabalho realizado no 1 Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, - Brasília - Distrito Federal – Brasil e 2 Instituto do Câncer, Hospital de Clínicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - SP - Brasil.

Como citar esse artigo: da Silva ACC, Pereira MA, Ramos MFKP, Cardili L, Ribeiro Jr U, Zilberstein B, Mello ES, Castria TB. Câncer gástrico com expressão positiva do receptor de estrogênio alfa: uma série de casos de um único centro ocidental. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2021;34(4):e1635. <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1635>

**Correspondência:**  
Marina Alessandra Pereira.  
Email: marina.pereira@hc.fm.usp.br

Fonte de financiamento: Não  
Conflito de interesses: Não  
Recebido: 01/06/2021  
Aceito: 20/08/2021

## INTRODUÇÃO

O Câncer Gástrico (CG) é o quarto tipo de câncer mais comum no mundo, ocupando o terceiro lugar em mortalidade por câncer.<sup>6</sup> O diagnóstico é realizado com maior frequência em estágios avançados e, apesar dos avanços nas terapias nos últimos anos, a eficácia das opções terapêuticas ainda tem sido baixa - tanto no câncer locorregional quanto no metastático.<sup>11,20,21</sup>

O uso de um anticorpo monoclonal que interfere na ativação do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) foi o primeiro passo para a terapia alvo molecular no CG. O trastuzumabe mostrou benefício na sobrevida de pacientes com CG metastático<sup>3</sup>. No entanto, desde a aprovação do trastuzumabe, vários estudos foram conduzidos investigando outros agentes-alvo<sup>7,14</sup>.

O estrogênio faz parte de uma classe de esteróides envolvidos não apenas na regulação do sistema reprodutor, mas também nos sistemas cardiovascular, neuroendócrino e musculoesquelético. Existem dois subtipos de receptores de estrogênio (ER): alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ), que possuem distribuição tecidual variável e diferentes funções biológicas<sup>2,5,16,24</sup>.

O bloqueio do REa tem a capacidade de suprimir, in vitro, o comportamento maligno das células CG, por meio da modulação da expressão de p27, p21, p53, ciclina D1 e E-caderina<sup>23</sup>. No entanto, algumas controvérsias permanecem quanto à expressão de ERa no CG, assim como seu impacto prognóstico nestes pacientes<sup>8,16</sup>.

Deste modo, embora a terapia hormonal tenha sido usada por décadas em tumores com positividade para receptores hormonais, tais como câncer de mama e de próstata, no CG ainda são necessárias maiores evidências para determinar seu significado clínico-patológico e prognóstico<sup>8</sup>. Assim, o presente estudo tem como objetivo relatar uma série de casos de CG com expressão positiva de ERa, e descrever suas características clínico-patológicas e prognóstico. Além disso, as características e resultados de sobrevida foram comparados aos pacientes com CG ERa-negativo

## MÉTODOS

Todos os pacientes com CG submetidos à gastrectomia com intenção curativa entre 2009 e 2019 foram avaliados retrospectivamente a partir de banco de dados médico. Os critérios de inclusão foram: confirmação histológica de adenocarcinoma gástrico e blocos de tecido fixados em formalina e incluídos em parafina (FFPE) disponíveis para análise. Os critérios de exclusão foram: ressecções paliativas, cirurgias de emergência e doença metastática sistêmica (M1). A gastrectomia total ou subtotal e a dissecação dos linfonodos foram realizadas com base nas diretrizes da *Japanese Gastric Cancer Association*<sup>11</sup> e de acordo com as diretrizes do consenso brasileiro<sup>4</sup>. O estágio patológico do tumor foi determinado de acordo com a 8ª edição do TNM, conforme proposto pela *International Union Against Cancer* (UICC)<sup>1</sup>.

Variáveis clínicas, cirúrgicas e patológicas foram avaliadas, incluindo: sexo, idade (anos), índice de massa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>), classificação ASA (I/II ou III/IV), hemoglobina (g/dL), albumina (g/dL), extensão da ressecção, extensão da linfadenectomia, tamanho do tumor (cm), tipo histológico de *Lauren*, invasão linfática, invasão venosa, invasão perineural, número de linfonodos e estágio pTNM.

Por se tratar de um estudo não intervencionista e retrospectivo, foi obtida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (plataformabrasil.saude.gov.br; registro CAAE: 38156720.0.0000.0068).

### Construção de microarranjos de tecidos (*tissue microarray* - TMA) e reação imuno-histoquímica

Todas as lâminas coradas com hematoxilina e eosina (HE) foram revisadas e amostras de tecido representativas foram

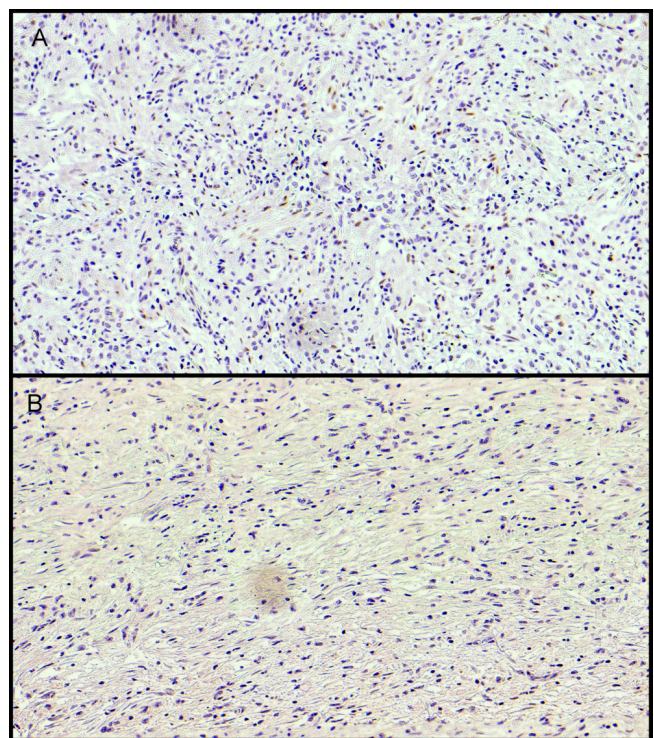
selecionadas para cada caso. Três amostras (*spots*) de tecido tumoral e duas amostras de mucosa adjacente foram extraídas a partir de blocos FFPE e realocadas em um novo bloco de TMA usando um sistema mecanizado de precisão. Seções (4  $\mu$ m de espessura) de cada bloco de TMA foram realizadas para coloração de HE e imuno-histoquímica.

A IHQ foi realizada através de um sistema de coloração automatizado *Ventana BenchMark ULTRA*, utilizando o anticorpo monoclonal primário para receptor de estrogênio (ER)- $\alpha$  (Clone SP1, *Ventana Medical Systems, Inc* - ref 790-4324), de acordo com as instruções do fabricante.

Os casos foram avaliados com base na coloração citoplasmática marrom e/ou nuclear, e a intensidade da coloração foi graduada através do sistema de escore de *Allred* (gradação de 0-8)<sup>2</sup>, expresso como a soma dos escores representados pela proporção e intensidade de coloração no núcleo de células tumorais negativas e positivas. Casos com escore=2 foram designados como positivos para a expressão de ERa. A imunorreatividade foi observada por dois patologistas de forma independente e cega. Se houvesse diferença entre os dois observadores, essas lâminas eram reanalisadas por ambos usando um microscópio multicabeças.

### Análise estatística

A estatística descritiva incluiu frequências com porcentagem para variáveis nominais; e média com  $\pm$  desvio padrão (DP) para variáveis contínuas. O teste exato de *Fisher* foi usado para comparação de dados categóricos, e o teste *t* para dados contínuos. A sobrevida foi estimada através do método de Kaplan-Meier, e a diferença entre as curvas foi examinada usando o teste *Log-Rank*. A sobrevida livre de doença (SLD) foi calculada a partir da data da cirurgia até a data da recorrência ou último seguimento. A sobrevida global (SG) foi definida como o tempo entre a cirurgia e o óbito (por qualquer causa), ou último acompanhamento. Todos os dados foram analisados com o uso do software estatístico SPSS versão 20.0 (*Inc., Chicago, IL*). A significância estatística foi definida como  $P < 0,05$ .



**Figura 1** - Achados imuno-histoquímicos: (A) adenocarcinoma gástrico positivo para coloração com ERa e (B) adenocarcinoma negativo para coloração com ERa (20x).

## RESULTADOS

Durante o período selecionado, um total de 345 pacientes foram incluídos no estudo e avaliados quanto à expressão de ERα. A maioria dos pacientes com CG era do sexo masculino (60%), com média de idade de 62,4 anos. A gastrectomia subtotal foi o tipo de cirurgia mais frequente, e 83,7% dos pacientes foram submetidos à linfadenectomia D2.

De acordo com a avaliação do receptor de estrogênio, 6 (1,8%) pacientes foram identificados como ERα-positivos. Os

demais 339 (98,2%) pacientes classificados com ERα-negativo serviram como grupo de comparação (Figura 1).

Na Tabela 1 são apresentadas as características dos dois grupos conforme a expressão de ERα. Gastrectomia total ( $p = 0,012$ ), tumores de maior diâmetro ( $p = 0,031$ ), tipo de Lauren difuso/misto ( $p = 0,012$ ), presença de invasão perineural ( $p = 0,030$ ) e metástase linfonodal ( $p = 0,215$ ) foram características associadas ao grupo ERα-positivo. Não houve diferenças estatísticas em relação ao sexo, idade, número de linfonodos dissecados e estágio TNM entre os grupos.

Na Tabela 2 são resumidas as características de cada um dos 6 casos de CG ERα-positivos. Todos os pacientes ERα-positivo eram homens, com idades entre 34-78 anos. Além disso, todos apresentavam CG do tipo difuso de Lauren e status pN+. O estágio final foi o IIA em um caso; IIIA em três e IIIB em dois casos. Todos os pacientes ERα-positivos receberam algum regime de quimioterapia (QT): 1 QT neoadjuvante, 3 QT adjuvante, e 2 foram submetidos à QT paliativa.

O tempo mediano de seguimento foi de 45,1 meses, a taxa de SG para toda a população foi de 53,1%. Entre os 6 pacientes ERα-positivos, 3 tiveram recorrência da doença e foram à óbito. O sítio de recidiva foi peritoneal nos três pacientes ERα-positivos.

Não houve diferença na taxa de SG entre os grupos ERα-negativo e ERα-positivo ( $p = 0,752$ ). A SG mediana para os pacientes ERα-positivos foi de 26,3 meses. Em relação à SLD, não foi encontrada diferença na sobrevivência entre os grupos ( $p = 0,325$ ). A SLD mediana para pacientes ER-positivos foi de 15 meses (Figura 2).

**Tabela 1** - Características clínicas e patológicas dos pacientes com câncer gástrico de acordo com a expressão do receptor de estrogênio alfa (ERα).

Variáveis	ERα-negativo	ERα-positivo	P
	n = 339 (%)	n = 6 (%)	
Sexo			
Femino	138 (40,7)	0 (0)	0,085
Masculino	201 (59,3)	6 (100)	
Idade (anos)			
Média (DP)	62,4 (11,7)	62,4 (15,0)	0,999
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			
Média (DP)	24,1 (5,5)	21,9 (1,7)	0,347
Classificação de ASA			
ASA I / II	293 (86,4)	6 (100)	0,605
ASA III / IV	46 (13,6)	0 (0)	
Hemoglobina (g/dL)			
Média (DP)	12,1 (2,3)	13,9 (2,0)	0,060
Albumina (g/dL)			
Média (DP)	4,1 (1,8)	4,2 (0,5)	0,888
Tipo de ressecção			
Subtotal	178 (52,5)	0 (0)	<b>0,012</b>
Total	161 (47,5)	6 (100)	
Extensão da Linfadenectomia			
D1	55 (16,2)	1 (16,7)	1,0
D2	284 (83,8)	5 (83,3)	
Tamanho do tumor (cm)			
Média (DP)	5,0 (3,2)	7,8 (3,2)	<b>0,031</b>
Tipo histológico			
Intestinal	179 (52,8)	0 (0)	<b>0,012</b>
Difuso/misto	160 (47,2)	6 (100)	
Invasão Linfática			
Ausente	170 (50,1)	1 (16,7)	0,215
Presente	169 (49,9)	5 (83,3)	
Invasão Venosa			
Ausente	231 (68,1)	5 (83,3)	0,669
Presente	108 (31,9)	1 (16,7)	
Invasão Perineural			
Ausente	170 (50,1)	0 (0)	<b>0,030</b>
Presente	169 (49,9)	6 (100)	
No de Linfonodos Dissecados			
Média (DP)	39,2 (18,6)	36,7 (14,3)	0,744
pT			
T1/T2	127 (37,5)	1 (16,7)	0,418
T3/T4	212 (62,5)	5 (83,3)	
pN			
N+	149 (44)	0 (0)	<b>0,039</b>
N1	190 (56)	6 (100)	
pTNM			
I / II	185 (54,6)	1 (16,7)	0,099
III / IV	154 (45,4)	5 (83,3)	

DP, desvio padrão, ASA, *American Society of Anesthesiologists*; IMC, índice de massa corporal.

Valores de P em negrito são estatisticamente significativos

## DISCUSSÃO

O câncer gástrico (CG) é uma doença heterogênea e, na maioria dos casos, o diagnóstico é estabelecido já em estágios avançados da doença. O tratamento do CG depende de fatores como, expressão de biomarcadores, estadiamento TNM, além das condições clínicas do paciente. Além disso, apesar dos avanços nas terapias, o prognóstico dos pacientes com CG avançado permanece desfavorável<sup>4, 11, 21</sup>. Por sua vez, a identificação de marcadores tumorais que possam ser utilizados para fins de diagnóstico, prognóstico e resposta à terapia parecem promissores<sup>18, 19, 22</sup>.

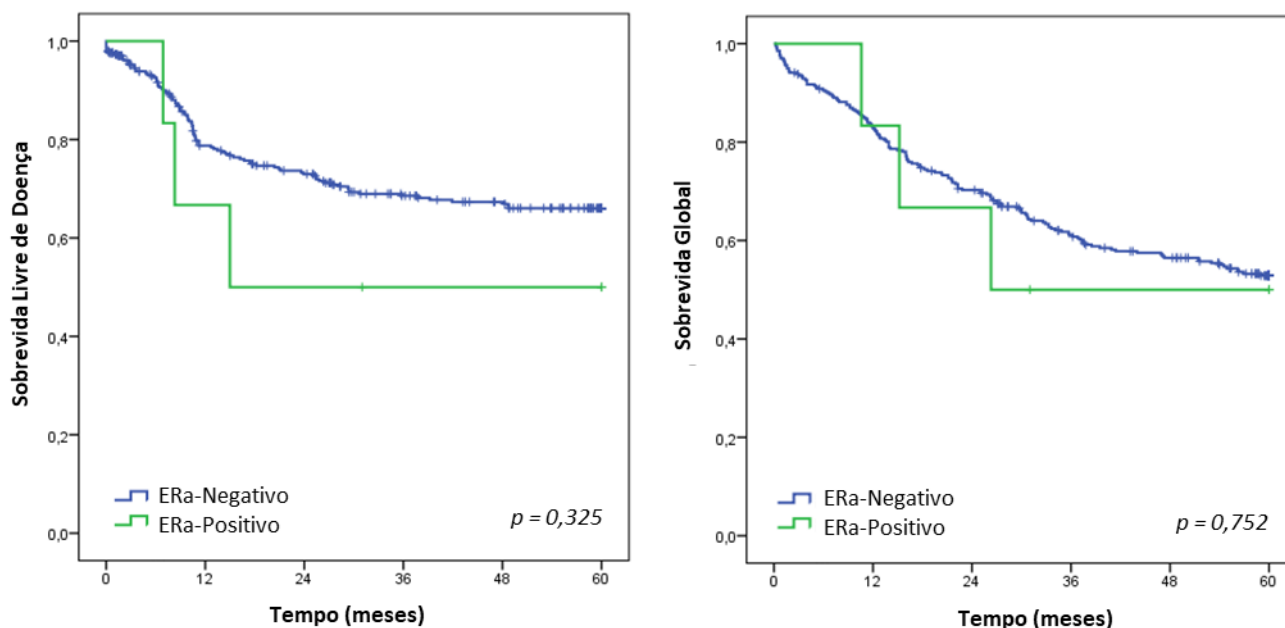
Assim, no presente estudo descrevemos uma série de casos de pacientes com adenocarcinoma gástrico positivos para coloração com ERα submetidos à ressecção cirúrgica, e os comparamos com aqueles negativos para ERα. Embora a frequência de positividade tenha sido baixa, encontramos homogeneidade em relação às características dos pacientes. Todos os CGs que exibiram positividade para ERα apresentaram histologia pouco diferenciada, tipo difuso de Lauren e a presença de metástases linfonodais, em concordância com o que tem sido relatado na literatura<sup>23,25</sup>. De fato, em comparação com outros alvos terapêuticos, poucos estudos examinaram a expressão de ERα no GC, de forma que ainda há controvérsia quanto ao nível de expressão dos receptores de estrogênio e seu valor prognóstico no CG.

O primeiro alvo terapêutico identificado para o tratamento no CG foi o HER-2. O HER-2, também chamado de ERB-2, é um receptor de tirosina quinase que quando sofre mutação tem efeito na oncogênese<sup>3</sup>. Ele altera a proliferação celular, diferenciação celular e a morte celular programada e a mobilidade celular. Além disso, está correlacionado com o potencial progressivo e metastático do tumor<sup>15</sup>. Após os resultados do ensaio ToGA, o trastuzumabe (anticorpo anti-HER2) foi aprovado para uso em pacientes com expressão positiva para HER-2<sup>3, 15</sup>.

**Tabela 2** - Características clínico-patológicas e desfechos de todos os pacientes ER $\alpha$ -positivos.

Caso	Idade (anos)	Sexo	ASA	Score IHQ ER $\alpha$	Tipo de Lauren	Tamanho (cm)	LN+ / LN total	Invasão Linfática	Invasão Venosa	Invasão Perineural	pTNM	Está-dio Final	SLD (meses)	SG (meses)	Síto de Recidiva	Status
1	63	Masculino	II	2	Difuso	11,5	6+/47	Presente	Ausente	Presente	T1 N2 M0	IIA	115,9	115,9	-	Vivo
2	78	Masculino	II	3	Difuso	4,5	2+/40	Presente	Ausente	Presente	T4a N1 M0	IIIA	8,3	10,6	Peritônio	Óbito
3	34	Masculino	II	2	Difuso	5,5	12+/45	Presente	Presente	Presente	T4a N3a M0	IIIB	15,0	26,3	Peritônio	Óbito
4	68	Masculino	II	2	Difuso	7,9	8+/50	Presente	Ausente	Presente	T4a N3a M0	IIIB	6,9	15,2	Peritônio	Óbito
5	62	Masculino	II	3	Difuso	5,6	3/23	Ausente	Ausente	Presente	T4a N2 M0	IIIA	31,0	31,0	-	Vivo
6	67	Masculino	II	2	Difuso	12	5+/15	Presente	Ausente	Presente	T3 N2 M0	IIIA	81,1	81,1	-	Vivo

ASA, American Society of Anesthesiologists Classification; IHQ, Imuno-histoquímica; LN, linfonodos; SLD, sobrevida livre de doença; SG, sobrevida global.

**Figura 2** - Sobrevida livre de doença e sobrevida global de acordo com os grupos: ER $\alpha$  negativo e positivo.

Receptores de estrogênio, por outro lado, é uma classe de esteroides que está envolvida em várias funções do corpo. Além de regular o desenvolvimento e o crescimento do sistema reprodutor humano, também desempenha um papel na fisiologia dos sistemas cardiovascular, esquelético e neuroendócrino<sup>24,25</sup>. Por meio de seus receptores - ER $\alpha$  e ER $\beta$  - o estrogênio é capaz de traduzir sinais em respostas transcricionais. É importante notar que ambos os receptores, apesar de estruturas semelhantes, têm funções diferentes<sup>9,25</sup>.

O estrogênio desempenha um papel por meio de vias genômicas e não genômicas. Na via genômica, quando o estrogênio se liga ao seu receptor, ele é translocado para o núcleo, no qual elementos se ligam ao DNA genômico regulando a expressão de genes<sup>19</sup>. Enquanto na via não genômica, os receptores de estrogênio interagem com outras moléculas de sinalização, como o PI3K/Akt, ou a proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK). Receptores de estrogênio ER $\alpha$  e ER $\beta$  atuam em ambas as vias<sup>5,13</sup>.

Os receptores hormonais são extremamente importantes no papel da oncogênese em tumores dependentes de hormônios. No câncer de mama, por exemplo, o ER $\alpha$  promove a tumorigênese e a progressão do tumor. Já a expressão de ER $\beta$  está geralmente associada à inibição da invasão, proliferação e morte celular programada. No CG, no entanto, o papel prognóstico do ER ainda permanece controverso<sup>9,24,27</sup>.

Tokunaga et al.<sup>24</sup> foram os primeiros autores a estudar a correlação entre receptores hormonais e o CG. Em seu estudo, a presença de receptores de estrogênio e progesterona foi relatada em 20% dos tumores gástricos. Além disso, os resultados sugeriram que o CG pode ser influenciado por fatores hormonais<sup>24</sup>.

Em relação à frequência de expressão relatada na literatura, pode-se notar que a taxa de expressão de ER $\alpha$  no CG é bastante variável. Xu et al.<sup>27</sup> observaram positividade para ER $\alpha$  em 22,7% dos pacientes com CGs. No entanto, a alta frequência pode ser atribuída ao predomínio de tumores com histologia indiferenciada entre os pacientes avaliados (cerca de 80% dos casos). Além disso, os autores consideraram a expressão citoplasmática fraca como positiva<sup>27</sup>. Tang et al.<sup>23</sup>, por sua vez, observaram expressão positiva de ER $\alpha$  em 6% dos casos (9/150)<sup>23</sup>. Notável, há estudos em que nenhuma expressão de ER $\alpha$  foi observada no CG, e outros onde o tumor exibiu apenas baixo nível de expressão<sup>12,23,27</sup>. Em nosso estudo, semelhante a alguns estudos anteriores, a frequência de expressão de ER $\alpha$  em pacientes CG foi inferior a 2%. Isso pode ser explicado, em parte, pela alta frequência de tumores intestinais em nossa coorte de pacientes analisada.

Na presente série, foi avaliada somente a expressão de ER $\alpha$ . De fato, alguns estudos relataram que apenas o ER $\beta$  exibe uma frequência de expressão significativa no CG, ao

contrário de outros que mencionam que ambos os receptores são expressos<sup>23, 25</sup>. Além disso, o impacto prognóstico de cada subtipo de ER também é controverso, com resultados diferentes quanto à presença de metástase linfonodais e à distância, e em relação à sobrevida global<sup>23, 25</sup>.

Tang et al.<sup>23</sup> avaliaram em pacientes com CG a expressão de ER $\alpha$ , ER $\beta$  e de receptor de andrógeno por IHQ, e encontraram que os tumores ER $\alpha$ -positivo apresentaram pior prognóstico. Além disso, a expressão associou-se à proliferação, migração e invasão celular<sup>13</sup>. Em nosso estudo, embora a relação com a sobrevida não tenha sido estatisticamente significativa, os pacientes com positividade para ER $\alpha$  também apresentaram características patológicas relacionadas a pior prognóstico, como metástase linfonodal e tipo histológico de Lauren difuso. Além disso, entre os três pacientes ER-positivos que tiveram recidiva em nosso estudo, todos apresentavam metástase peritoneal, o que se refere a um pior prognóstico — além de estar relacionado à indução do fenótipo de transição epitélio-mesenquimal (EMT)<sup>17, 26</sup>. O fenótipo EMT está relacionado à invasão e metástase de tumores de origem epitelial<sup>26</sup>, e a relação entre a expressão de ER $\alpha$  e EMT foi já relatada anteriormente<sup>27</sup>.

Atualmente, associações inconsistentes dos ERs com o CG foram relatadas. Resultados de uma meta-análise demonstraram que a taxa de positividade para a expressão de ER $\beta$  no CG foi maior do que a de ER $\alpha$ , demonstrando também padrões diferentes nos subtipos de tumores. O CG positivo para ER $\alpha$  foi associado à adenocarcinomas pouco diferenciados e à pior SG. Em contraste, a positividade para ER $\beta$  poderia ter um efeito protetor contra a invasividade tumoral<sup>25</sup>. Outra meta-análise que incluiu 11 estudos também revelou uma associação entre a expressão de ER $\alpha$  com histologia indiferenciada e pior SG, enquanto a expressão de ER $\beta$ , ao contrário, foi relacionada à tumores com histologia bem diferenciada e a melhor sobrevida<sup>28</sup>.

No presente estudo, a partir de uma coorte de 345 pacientes com CG, 6 (1,8%) foram classificados como ER $\alpha$ -positivo. A positividade para ER $\alpha$  associou-se a tamanho do tumor, tipo histológico de Lauren difuso/misto, presença de invasão perineural e à presença de metástases em linfonodos. Apesar de apresentar características associadas à pior prognóstico e doença avançada, não houve diferença significativa nos resultados de sobrevida. No entanto, isso pode ser atribuído ao baixo número de pacientes positivos para ER $\alpha$  encontrados na presente série.

Houve algumas limitações no presente estudo. Algumas inerentes a estudos retrospectivos, como o viés de seleção, que poderia interferir nos resultados considerando a interação entre as variáveis. Apenas pacientes submetidos à ressecção cirúrgica foram incluídos. Deste modo, não sabemos se a expressão do ER $\alpha$  apresenta diferenças em pacientes em tratamento paliativo. Além disso, são previstas variações nos resultados em relação a outros estudos, devido aos diferentes critérios de avaliação dos resultados de IHQ e clones de anticorpos utilizados<sup>8, 23, 28</sup>. Ainda, a análise considerou apenas os ER $\alpha$ , o subtipo que está mais associado ao prognóstico no CG na literatura<sup>9, 28</sup>. Variações também podem ser atribuídas em relação à amostragem do tumor. Neste estudo, os pacientes foram avaliados por meio da construção de TMA's. Isso pode aumentar a chance de resultados falsos negativos no caso de marcadores em que a expressão é restrita. No entanto, seguimos as orientações e, conforme sugerido, usamos 3 amostras (spots) de tecido de tumor de cada paciente - que são recomendados para uma avaliação adequada da heterogeneidade do tumor<sup>10</sup>.

## CONCLUSÃO

A expressão do ER $\alpha$  no CG foi associada à histologia difusa e a presença de metástases linfonodais, podendo sugerir um

papel deste como marcador relacionado a pior prognóstico e progressão tumoral. Além disso, uma alta taxa de recorrência peritoneal foi observada nos pacientes ER $\alpha$ -positivos. Como a frequência de expressão do ER $\alpha$  parece ser baixa, estudos que envolvam coortes maiores de pacientes e a padronização dos métodos de avaliação de IHQ são necessários para definir seu impacto na sobrevida em pacientes com CG.

## REFERÊNCIAS

1. Ajani JA, In H, Sano T, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8th edition. Stomach. Springer. 2017; 17: 203 - 20.
2. Allred DC, Bustamante MA, Daniel CO, Gaskill HV, Cruz AB Jr. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas. Evaluation of 130 cases and review of the literature regarding concordance with biochemical assay and clinical relevance. Arch Surg. 1990;125(1):107-13. doi: 10.1001/archsurg.1990.01410130113018.
3. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Erratum in: Lancet. 2010;376(9749):1302.
4. Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR, Andreollo NA, Weston AC, Lourenço LG, Malheiros CA, Kassab P, Zilberstein B, Ferraz ÁAB, Charruf AZ, Brandalise A, et al. II Brazilian consensus on gastric cancer by the Brazilian Gastric Cancer Association. Arq Bras Cir Dig. 2020;33(2):e1514. doi: 10.1590/0102-672020190001e1514.
5. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(21):5842-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0325.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
7. Fontana E, Smyth EC. Novel targets in the treatment of advanced gastric cancer: a perspective review. Ther Adv Med Oncol. 2016;8(2):113-25. doi: 10.1177/1758834015616935.
8. Gan L, He J, Zhang X, Zhang YJ, Yu GZ, Chen Y, Pan J, Wang JJ, Wang X. Expression profile and prognostic role of sex hormone receptors in gastric cancer. BMC Cancer. 2012;12:566. doi: 10.1186/1471-2407-12-566.
9. Ge H, Yan Y, Tian F, Wu D, Huang Y. Prognostic value of estrogen receptor  $\alpha$  and estrogen receptor  $\beta$  in gastric cancer based on a meta-analysis and The Cancer Genome Atlas (TCGA) datasets. Int J Surg. 2018;53:24-31. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.03.027.
10. Ilyas M, Grabsch H, Ellis IO, Womack C, Brown R, Berney D, Fennell D, Salto-Tellez M, Jenkins M, Landberg G, et al. Guidelines and considerations for conducting experiments using tissue microarrays. Histopathology. 2013;62(6):827-39. doi: 10.1111/his.12118.
11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer. 2017;20(1):1-19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
12. Kojima O, Takahashi T, Kawakami S, Uehara Y, Matsui M. Localization of estrogen receptors in gastric cancer using immunohistochemical staining of monoclonal antibody. Cancer. 1991;67(9):2401-6. doi: 10.1002/1097-0142(19910501)67:9<2401::aid-cnrcr2820670931>3.0.co;2-h.
13. Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, O'Brien CA, Bodenner DL, Han L, Han K, DiGregorio GB, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. Cell. 2001;104(5):719-30. PMID: 11257226.

14. Lee SY, Oh SC. Changing strategies for target therapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1179-89. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1179.
15. Lei YY, Huang JY, Zhao QR, Jiang N, Xu HM, Wang ZN, Li HQ, Zhang SB, Sun Z. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):68. doi: 10.1186/s12957-017-1132-5.
16. Matboli M, El-Nakeep S, Hossam N, Habieb A, Azazy AE, Ebrahim AE, Nagy Z, Abdel-Rahman O. Exploring the role of molecular biomarkers as a potential weapon against gastric cancer: A review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016;22(26):5896-908. doi: 10.3748/wjg.v22.i26.5896.
17. Nishii T, Yashiro M, Shinto O, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. Cancer stem cell-like SP cells have a high adhesion ability to the peritoneum in gastric carcinoma. *Cancer Sci*. 2009;100(8):1397-402. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01211.x.
18. Pereira MA, Ramos MFKP, Dias AR, Faraj SF, Ribeiro RRE, de Castria TB, Zilberstein B, Alves VAF, Ribeiro U Jr, de Mello ES. Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: HER-2, Microsatellite Instability and PD-L1. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(6):761-771. doi: 10.1007/s40291-019-00424-y.
19. Ramos MFKP, Pereira MA, Amorim LC, de Mello ES, Faraj SF, Ribeiro U, Hoff PMG, Cecconello I, de Castria TB. Gastric cancer molecular classification and adjuvant therapy: Is there a different benefit according to the subtype? *J Surg Oncol*. 2020;121(5):804-813. doi: 10.1002/jso.25792.
20. Ramos MFKP, Pereira MA, Yagi OK, Dias AR, Charruf AZ, Oliveira RJ, Zaidan EP, Zilberstein B, Ribeiro-Júnior U, Cecconello I. Surgical treatment of gastric cancer: a 10-year experience in a high-volume University Hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e543s. doi: 10.6061/clinics/2018/e543s.
21. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v38-v49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
22. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, Lee KW, Kim EH, Yim SY, Lee SH, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4441-4449. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2211.
23. Tang W, Liu R, Yan Y, Pan X, Wang M, Han X, Ren H, Zhang Z. Expression of estrogen receptors and androgen receptor and their clinical significance in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(25):40765-40777. doi: 10.18632/oncotarget.16582.
24. Tokunaga A, Kojima N, Andoh T, Matsukura N, Yoshiyasu M, Tanaka N, Ohkawa K, Shiota A, Asano G, Hayashi K. Hormone receptors in gastric cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19(5):687-9. doi: 10.1016/0277-5379(83)90186-4.
25. Ur Rahman MS, Cao J. Estrogen receptors in gastric cancer: Advances and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016;22(8):2475-82. doi: 10.3748/wjg.v22.i8.2475.
26. Xia P, Xu XY. Epithelial-mesenchymal transition and gastric cancer stem cell. *Tumour Biol*. 2017 May;39(5):1010428317698373. doi: 10.1177/1010428317698373.
27. Xu CY, Guo JL, Jiang ZN, Xie SD, Shen JG, Shen JY, Wang LB. Prognostic role of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2503-9. doi: 10.1245/s10434-010-1031-2.
28. Zhang D, Ku J, Yi Y, Zhang J, Liu R, Tang N. The prognostic values of estrogen receptor alpha and beta in patients with gastroesophageal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e17954. doi:10.1097/MD.0000000000017954.