

Prevalencia de sobreexpresión de HER2 en cáncer gástrico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Patricia López-Jiménez^{1*}, Juan Alberto Tenorio-Torres², Felipe Villegas-Carlos¹, Arturo Pabel Miranda-Aguirre², Brenda Carbajal-Saldaña³ y Carlos Alberto Domínguez-Reyes²

¹Cirujano Oncólogo; ²Cirujano Oncólogo, Adscrito al Servicio de Oncología Quirúrgica; ³Oncólogo Médico. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El cáncer gástrico ocupa el segundo lugar de mortalidad a nivel mundial, su pronóstico está determinado por el nivel de invasión. El avance en el estudio de la biología molecular del cáncer ha permitido identificar receptores que estimulan la proliferación celular, lo que contribuye a la creación de nuevas terapias dirigidas y a evitar la morbilidad de los medicamentos antineoplásicos y potenciar el control tumoral, entre ellos la sobreexpresión de HER2, que ha mostrado ser un factor pronóstico en cáncer gástrico. Así mismo, la terapia blanco ha logrado incrementar la supervivencia en estos pacientes. **Material y métodos:** Se llevó a cabo una revisión de los casos de pacientes con cáncer gástrico y sus variables clínico-patológicas, entre ellas la sobreexpresión de HER2 en la pieza de patología. Así mismo, se calcularon las curvas de Kaplan Meier de supervivencia e intervalo libre de enfermedad para el factor sobreexpresión de HER2. Se determinó la prevalencia y la asociación de variables de interés. **Resultados:** La prevalencia de sobreexpresión de HER2 en nuestra unidad fue del 9%, que se encuentra dentro de los rangos reportados mundialmente, del 5 al 45%. Se encontró asociación de la sobreexpresión de HER2 con histología difusa y con el periodo libre de enfermedad (PLE). **Conclusiones:** La prevalencia de sobreexpresión de HER2 es similar a la reportada mundialmente. Se requieren estudios de mayor peso para determinar de manera confiable las asociaciones con la histología difusa y el PLE en nuestra población.

Palabras clave: Cáncer gástrico. Sobreexpresión de HER2.

Prevalence of overexpression of HER2 in gastric cancer at the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Abstract

Background: Gastric cancer ranks second in mortality worldwide, its prognosis is determined by the level of invasion. The advance in the study of the molecular biology of cancer has allowed to identify receptors that stimulate cell proliferation, contributing to the creation of new targeted therapies, avoiding the morbidity of antineoplastic drugs and potentiating tumor control among them, the overexpression of HER2, which has been shown to be a prognostic factor in gastric cancer. Likewise, white therapy has managed to increase survival in these patients. **Material and methods:** A review was made of the cases of patients with gastric cancer and its clinical-pathological variables, including the overexpression of HER2 in the piece of pathology. Likewise, Kaplan Meier survival and Disease Free Interval curves were calculated for the HER2 expression factor. The prevalence and association of variables of interest were determined. **Results:** The prevalence of HER2 overexpression in our unit was 9% which is within the globally reported ranges of 5-45%. We found an association of HER2 overexpression with diffuse histology and with disease-free period (PLE). **Conclusions:** The prevalence of HER2 overexpression is similar to that reported worldwide. Larger studies are required to reliably determine associations with diffuse histology and PLE in our population.

Key words: Gastric cancer. Overexpression of HER2.

Correspondencia:

*Patricia López-Jiménez

E-mail: patricia.lopez@fucam.org

Fecha de recepción: 12-01-2018

Fecha de aceptación: 19-01-2018

Disponible en internet: 18-04-2018

Rev Esp Méd Quir. 2018;23:5-9

www.remq-issste.com

1665-7330/© 2018 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer gástrico es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo. Para 2008, Globocan lo estimó como la cuarta causa de cáncer más frecuente en el mundo¹. En México, en 2003 se documentaron histológicamente 3,584 casos de cáncer gástrico, esto es el 3.3% del total de enfermedades malignas registradas. La frecuencia es mayor en varones y el grupo de 70 o más años es el más afectado². El pronóstico del cáncer gástrico depende del estadio de la enfermedad al diagnóstico y del tratamiento³. Los tumores localizados (estadio IA) tienen una supervivencia global (SG) a 5 años del 70 al 95%. Cuando existe infiltración más allá de la submucosa, la supervivencia desciende hasta el 20 a 30% (estadio II 34%; IIIA 20%; IIIB 8%; IV 7%)³. Por ello se han desarrollado estrategias terapéuticas para aumentar las tasas de curación, como técnicas quirúrgicas más radicales y/o administración de tratamientos complementarios con radioterapia, quimioterapia y/o inmunoterapia⁴. Esto ha permitido el desarrollo de nuevas terapias basadas en parámetros biológicos y adaptadas a cada tumor o a cada paciente. Dichos fármacos ejercen su efecto contra las células portadoras de una determinada alteración en sus sistemas biológicos, por ejemplo, HER2/neu en cáncer de mama, ovario o gástrico⁵, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en cáncer no microcítico de pulmón, cáncer de mama, cabeza, cuello u ovario, c-kit en sarcoma gastrointestinal o leucemia mielógena crónica, o CD20 en linfoma no Hodgkin⁶. El EGFR fue el primer receptor identificado de una familia de cuatro receptores de membrana HER o ErbB. EGFR constituye el tipo 1, también denominado HER1. La familia se completa con otros tres, denominados HER2 (revisado más adelante), HER3 y HER4. Estos receptores comparten una misma estructura, con un dominio extracelular rico en cistina donde se une el ligando, un dominio transmembrana en forma de hélice α y un dominio intracelular con actividad tirosina cinasa (TK) en el extremo carboxiterminal (excepto el HER3 que carece de esta actividad). Los dominios TK de HER2 y HER4 guardan una elevada homología con el de EGFR2 de hasta el 80%. HER2 no se une a ningún ligando conocido, pero es la proteína preferida para heterodimerización con EGFR tras la activación mediada por ligando. Los homodímeros EGFR/EGFR son inestables, mientras que los heterodímeros EGFR/HER2 son estables y reciclan más

rápidamente a la superficie celular. La dimerización del EGFR induce actividad catalítica TK, que lleva a la autofosforilación en uno o más de los cinco residuos de tirosina del extremo carboxiterminal y produce sitios fosfotirosina (Y992, Y1068, Y1086, Y1448 e Y1173) donde se unen moléculas «muelle»⁷. La señalización intracelular de EGFR está mediada principalmente a través de dos vías fuertemente interrelacionadas, la vía Ras-Raf-MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) y la vía PI3K/Akt (*phosphatidylinositol 3-kinase*)⁸. La activación de EGFR causa incremento en la proliferación, angiogénesis, metástasis y descenso en la apoptosis. El HER2 (erbB2/neu) es un receptor TK de la familia EGFR que se encuentra codificado en un gen localizado en el cromosoma 17q21. En los carcinomas actúa como oncogén. Se encuentra sobreexpresado hasta en el 20 a 25% de algunos tumores invasivos como los de la mama⁹. La sobreexpresión de HER2 ocurre a través de la amplificación del gen *wild-type* HER2, que se produce en las fases tempranas del desarrollo del tumor y se asocia con mal pronóstico del cáncer¹⁰.

En la actualidad, las técnicas de valoración utilizadas más frecuentemente son la inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación fluorescente in situ (FISH)^{11,12}. La técnica de IHQ emplea anticuerpos dirigidos específicamente contra un epítipo de la proteína HER2 en el tejido tumoral, mientras que la técnica FISH se basa en la detección de la amplificación del gen HER2, y es más específica y sensible que la IHQ. Permite evaluar el número de copias del gen HER2¹³. Estas dos pruebas han mostrado concordancia en el 80% de los casos. La Food and Drug Administration ha aprobado el empleo de ambas técnicas para seleccionar a pacientes candidatos al tratamiento con trastuzumab¹⁴. La técnica de hibridación cromogénica con plata in situ (SISH) es una alternativa a la técnica FISH que ha sido introducida recientemente para la detección de la amplificación del gen HER2. En ella se realiza la detección cromogénica del gen *HER2* utilizando una sonda marcada con la enzima peroxidasa en lugar de la tinción fluorescente¹⁵.

La sobreexpresión de HER2 en el cáncer gástrico se describió en 1986 por IHQ y varía de acuerdo al tipo histológico y a la localización del tumor¹⁵. Recientemente se publicó el primer estudio de fase III (ToGA)¹⁶ que demuestra el beneficio del trastuzumab en el tratamiento del cáncer gástrico metastásico con HER2 positivo. En la población de derechohabientes del ISSSTE que tienen diagnóstico de cáncer gástrico no conocemos la prevalencia de la sobreexpresión de

HER2 debido a que no se realiza rutinariamente su detección. El objetivo del presente estudio fue conocer la prevalencia de sobreexpresión de HER2 en la población derechohabiente del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE que ingresan con diagnóstico de cáncer gástrico, así como describir las características clínicas de este grupo de pacientes.

Material y métodos

Estudio observacional y transversal que incluyó pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico de cualquier etapa clínica en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 2011 y el 1 de enero de 2013, con consentimiento firmado. Se excluyeron aquellos pacientes con tumores gástricos de estirpe diferente a la epitelial, o bien metastásicos de órgano primario diferente al estómago, y aquellos pacientes en los que por cualquier motivo fue imposible realizar la prueba. Para la técnica de IHQ se emplearon anticuerpos dirigidos específicamente contra un epitopo de la proteína HER2 en el tejido tumoral, con lo que se detectó el HER2 en la superficie de la célula del tumor. La expresión de HER2 se reconoció por un patrón de tinción típico de las células tumorales, que fue interpretado semicuantitativamente por el observador, aplicando una escala de 0 a 3.

Para el análisis estadístico se calcularon media y desviación estándar, o mediana, mínimo y máximo, dependiendo de su distribución (Prueba de Kolmogorov-Smirnov). Se realizó un análisis de correlación de variables para medir el grado de asociación entre las variables de interés, Pearson o Spearman para variables cuantitativas y prueba Phi para variables nominales. Se calcularon curvas de periodo libre de enfermedad (PLE) y de SG. Todo se realizó con el programa SPSS versión 19.

Resultados

Se estudiaron 42 pacientes, 26 mujeres (61.9%) y 16 hombres (38.1%), con media de edad de 59.31 ± 12.6 años. Todos los pacientes tuvieron diagnósticos confirmados de adenocarcinoma gástrico. Al subdividir en subgrupos HER2 negativo, positivo e indeterminado, no se encontró ninguna diferencia en las variables de estudio ($p > 0.05$), lo cual traduce que las características de los pacientes fueron similares en cada subgrupo. Se presentaron en la unión gastroesfágica 5 casos (11.9%), 4 (9.5%) en el fondo, 10 (23.8%) en el cuerpo, 5 (11.9%) en el antro, 6 (14.3%) en la curvatura menor, 5 (11.9%)

prepilóricos, 4 (9.5%) en el píloro, y en 3 casos (7.1%) no se especificó el sitio. La histología fue intestinal en 18 casos (42.9%), mixto en 1 (2.4%), difuso en 20 (47.6%) y no especificado en 3 (7.1%). Tuvieron tumores bien diferenciados 2 casos (4.8%), 16 (38.1%) fueron mal diferenciados. Presentaron células en anillo de sello 25 casos (59.5%). De este subgrupo, 20 pacientes (80%) correspondieron a HER2 negativo, 4 (16%) fueron positivos y 1 (4%) indeterminado. La etapa clínica fue Ia en 2 casos (4.8%), Ib en 1 (2.4%), IIa en 1 (2.4%), IIb en 4 (9.5%), IIIa en 1 (2.4%), IIIb en 2 (4.8%), IIIC en 14 (33.3%) y IV en 9 (21.4%), no clasificable en 4 (9.5%) y no especificado en 4 (9.5%). Solo 10 casos (23.8%) no recibieron tratamiento oncológico debido a la falta de consentimiento informado o a las condiciones del paciente, el resto recibió al menos un tratamiento ya sea antes o después de su referencia a nuestra Unidad. Fueron tratados con cirugía 19 casos (45.2%). De ellos, 16 (38.1%) fueron tratados solo con cirugía y 3 con cirugía más otra modalidad de tratamiento. De los 19 casos, 8 (19%) fueron tratados con gastrectomía total más linfadenectomía completa (linfadenectomía D1 y D1 + disección de al menos 15 ganglios), 3% con gastrectomía subtotal más linfadenectomía completa, 1 (2.4%) con gastrectomía subtotal + linfadenectomía incompleta, 7 (16.7%) solo con laparotomía exploradora con hallazgos de irresecabilidad.

Se encontró asociación entre tipo histológico difuso y sobreexpresión de HER2 ($p = 0.015$), asociación que se traduce en que, en esta serie, la mayor frecuencia de casos con sobreexpresión de HER2 correspondieron a esta variante (Fig. 1).

Hubo 67.8% de recurrencias en etapa clínica III y IV, mientras que, en etapas tempranas, esta fue del 10.3% sin asociación por subgrupo HER2. El 21.9% de las recurrencias restantes se presentaron en etapas no clasificables y no especificadas.

La mediana de PLE fue de 8 meses (1-36 meses), considerándose ya sea progresión o recurrencia, con una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos HER2 ($p < 0.01$) (Fig. 2), con mayor PLE para casos HER2 negativos. La supervivencia fue 12.5 meses (1-47 meses), sin diferencias estadísticas entre subgrupos ($p = 0.876$) (Fig. 3).

Conclusiones

En nuestro estudio la prevalencia de sobreexpresión de HER2 fue del 9%. La relación de acuerdo al sexo fue del 61.9% en mujeres y del 38.1% en hombres.

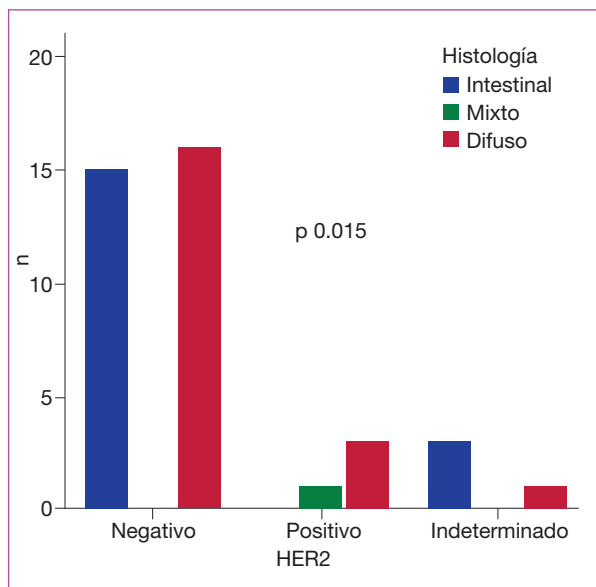


Figura 1. Asociación entre subtipo histológico difuso y sobreexpresión de HER2.

Encontramos asociación entre subtipo histológico difuso, que tiene una mayor proporción de sobreexpresión de HER2. Así mismo, el PLE mostró diferencias estadísticamente significativas en relación con los subgrupos de sobreexpresión de HER2 ($p < 0.01$).

Hubo recurrencia en el 67.8% en etapa clínica III y IV. Mientras que en etapas tempranas esta fue del 10.3%. El 21.9% de las recurrencias restantes se presentaron en etapas no clasificables y no especificadas. El resto de las variables no difirieron de la literatura mundial. No se identificó asociación entre la sobreexpresión de HER2 y el resto de las variables revisadas en este estudio. No hubo diferencia estadística en SG en los pacientes con cáncer gástrico y HER2 sobreexpresado.

Discusión

En nuestro estudio la prevalencia de sobreexpresión de HER2 correspondió a lo reportado en la literatura¹⁷. Sin embargo, existen estudios como el ToGA trial¹⁶ en donde se reporta una prevalencia de esta sobreexpresión superior al 22%. Esto puede ser explicado en parte por el tamaño de nuestra muestra. La media de la edad de diagnóstico de cáncer gástrico corresponde a lo reportado en Globocan 2008¹. Sin embargo, la relación de acuerdo al sexo fue del 61.9% en mujeres y del 38.1% en hombres, contrariamente a lo reportado en la literatura mundial donde predomina en el sexo

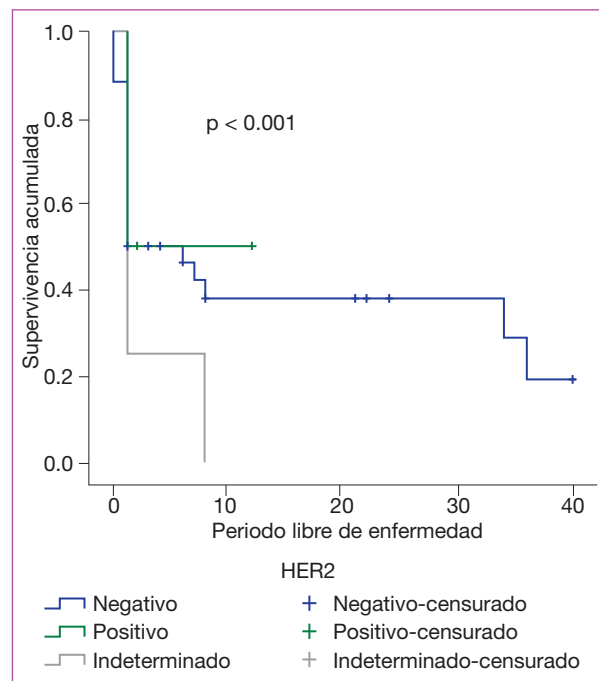


Figura 2. Intervalo libre de enfermedad en relación a la sobreexpresión de HER2.

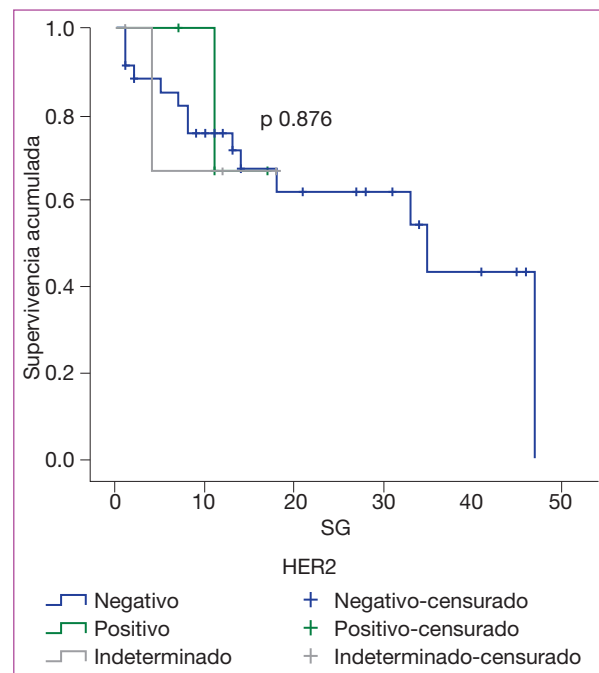


Figura 3. Supervivencia global en relación con la sobreexpresión de HER2.

masculino, con proporción de 2:1¹⁸. Sin embargo, sin asociación que se compruebe en metaanálisis¹⁹ y revisión sistemática revisados¹⁷.

De acuerdo a la clasificación de Lauren se ha reportado un decremento en la frecuencia del subtipo intestinal de hasta el 44%, excepto en el cardias, donde la frecuencia ha incrementado hasta el 17%. También ha habido un incremento del subtipo difuso en cardias hasta en el 37% y hasta del 62% en el resto del estómago²⁰. En un estudio japonés de 1995 se reportó prevalencia de subtipo difuso en el 30%²¹. En nuestro estudio se identificó una prevalencia del 47.9% del subtipo difuso asociado a la sobreexpresión del HER2 hasta el 75% ($p = 0.015$). Sin embargo, contrariamente a nuestros resultados, en una revisión sistemática se encontró una asociación de la sobreexpresión de HER2 con el tipo intestinal en 18 de 25 estudios analizados (75%), y se encontró el 27% de sobreexpresión, con rangos de 4 a 38%¹⁷.

La mediana de PLE fue de 8 meses (1-36 meses), considerándose a partir del diagnóstico y hasta la documentación de la progresión o recurrencia, con una diferencia estadísticamente significativa entre subgrupos HER2 ($p < 0.01$) con mayor PLE para casos HER2 negativos. Este resultado debe tomarse con reserva dada la poca muestra de pacientes en los otros subgrupos. No obstante, muestra que los casos HER2 positivo tienen menor PLE y habría que considerar una terapia dirigida.

Un metaanálisis de 2010 demostró que el tratamiento adyuvante en enfermedad localizada ha mejorado la supervivencia con HR: 0.82; IC 95%: 0.76-0.90; $p < 0.001$ ²². Sin embargo, por la heterogeneidad de los grupos incluidos en el mismo no se ha adoptado la adyuvancia en etapas tempranas como estándar de tratamiento²³. No obstante, en las etapas localmente avanzadas se ha establecido como manejo multidisciplinario estándar²⁴. En nuestro estudio se administró adyuvancia en el 19% de los pacientes.

Después de tratamiento con intento curativo se ha reportado una recurrencia del 40 al 60%²⁵. Lo observado en nuestro estudio fue una recurrencia del 66.7%, con 6.7% más de lo observado a nivel mundial. La SG se ha reportado de 21 meses (rango de 10-57) vs. 33 meses (rango de 10-80), y a 5 años se ha encontrado una supervivencia de 42 meses (0-49) vs. 52 meses (5-87) en pacientes con y sin sobreexpresión de HER2, respectivamente¹⁷. En nuestro estudio se mostró un periodo medio de supervivencia de 12.5 meses (1-47 meses), sin diferencia entre subgrupos ($p = 0.876$), y con la limitante del seguimiento menor a 5 años en nuestro estudio.

Bibliografía

1. World Health Organization. GLOBOCAN 2008 WHO. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. WHO 2010.
2. Secretaría de Salud. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. México: Dirección General de Epidemiología, 1994, 1998, 2000 y 2003.
3. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471.
4. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*. 1994;343:1309-12.
5. Gravalos C, Jimeno A. HER 2 in gastric cancer: A new prognostic factor and novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008;19:1523-9.
6. Baselga J, Albanell J, Molina MA, Arribas J. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol*. 2001;28(Suppl 16):4-11.
7. Atkins JH, Gershell LJ. Selective anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:491-2.
8. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (Washington DC)*. 1987;235:177-82.
9. Press MF, Bernstein L, Thomas P, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridisation: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1997;15:2894-904.
10. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Sève-Söderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10:1049-56.
11. Niehans GA, Singleton TP, Dykoski D, Kiang DT. Stability of HER-2/neu expression over time and at multiple metastatic sites. *J Natl Cancer Inst (Bethesda)*. 1993;85:1230-5.
12. Pauletti G, Danekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridisation and immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2000;18:3651-64.
13. Harris LN, Liotcheva V, Broadwater G, Ramirez MJ, Maimonis P, Anderson S, et al. Comparison of methods of measuring HER-2 in metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:1698-706.
14. Baselga J. Is circulating HER-2 more than just a tumor marker? *Clin Cancer Res*. 2001;7:2605-7.
15. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17:CD004064.
16. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Shen L, Sawaki A, Lordick F, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced cancer (GC). *J Clin Oncol*. 2009;27(Suppl 18) (Suppl; abstr LBA4509).
17. Terence C. Chua, Neil D. Merrett. Clinicopathologic factors associated with Her2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes – A systematic review. *Int J Cancer*. 2012;130:2845-56.
18. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) cancer statistics review 1975-2007: Table 24.15 cancer of the stomach (invasive). Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/browse_csr.php?section=24&page=sect_24_table.15.html. Último acceso: 30 de septiembre de 2011.
19. Wang S, Zheng G, Chen L, Xiong B. Effect of HER-2/neu Over-expression on Prognosis in Gastric Cancer: A Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(6):1417-23.
20. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa SS. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(7):1945.
21. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, Haraguchi Y, Saku M, Sugimachi K. Surgical management of gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995;72(2):424.
22. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al.; GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729-37.
23. Shah MA, Ajani JA. Gastric cancer – an enigmatic and heterogeneous disease. *JAMA*. 2010 ;303(17):1753-4.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. May 13, 2012.
25. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2004;240(5):808-16.