

Evaluación de HER-2 en una población con alto riesgo de cáncer gástrico

Esther Uña Cidón (1), Rosa García (2), José Ignacio Peral (2), Elena García (2)

1. Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid
2. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción (I)



La amplificación del oncogen HER-2 y sobreexpresión de oncoproteína en cáncer gástrico fueron descritas por primera vez en 1986.

Las tasas de sobreexpresión de la proteína HER-2 varían entre 8.2-53.4% en carcinoma gástrico (24 estudios)

media de 19%
total de 6.542 tumores

Las tasas de amplificación del gen varían entre 16-27.1% (5 estudios)

media 19.4%
total de 869 tumores



Introducción (II)



Sobreexpresión se relaciona con tipo histológico de Lauren (intestinal) y con la localización alta (unión gastroesofágica).

Papel pronóstico controvertido:

Factor independiente relacionado con:

tamaño tumoral,
invasión serosa,
metástasis ganglionares,
peor supervivencia a 10 años.

El bloqueo selectivo de la actividad del HER-2 con Anticuerpos monoclonales inhibe el crecimiento de células de cáncer gástrico en modelos experimentales

Jorgensen, Oncology 2010; Yonemura et al, Cancer Res 1991, Uchino et al, Cancer 1993; Grávalos et al, Gastrointestinal Cancer Symposium 2007; Matsui et al, Int J Oncol 2005; Fujimoto-Ouchi et al, Cancer Chemother Pharmacol 2007.

Objetivos

1 Objetivo principal

- **Determinar las tasas de SLE y SG en los pacientes intervenidos quirúrgicamente de CG de acuerdo al status de HER-2**

Objetivos secundarios

- 2 **Conocer la tasa de sobreexpresión y/o amplificación de HER-2 en CG en nuestro medio.**
- 3 **Conocer la relación entre el status de HER-2 y las características patológicas, anatómicas y demográficas relevantes.**

Material y métodos (I)

Diseño → estudio *retrospectivo* de
pacientes diagnosticados en **2003-2005**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de adenocarcinoma gástrico
- Cirugía radical R0 (tumor primario y linfadenectomía D1)
- Ausencia de metástasis a distancia
- Seguimiento periódico en nuestro centro de acuerdo al protocolo estándar
- No sometidos a tto neoadyuvante

Evaluación Patológica de HER-2:

IHQ: de rutina a todos los
elegibles (Kit de HercepTest DAKO)

Gradación según panel
de consenso

(Uchino S, Cancer 1993).

FISH: a todos los pacientes
con sobreexpresión de
al menos +.

Métodos estadísticos:

Análisis estadístico descriptivo, Test de Chi cuadrado
SG y SLE → método de Kaplan-Meier, test log rank
Análisis uni y multivariantes de Cox

Resultados (I)

N = 120 casos
Positividad para HER-2
7,5 % (9/120)

IHQ	Nº de CASOS	FISH	Tasa de Concordancia
+++	8	8 / 8	100%
++	6	1 / 6	16,6%
+	7	0 / 7	100%
0	99	0 / 99	100%

Parámetro Clínico-patológico	N Her-2 posit	p
Sexo		
Varón	3	0.019
Mujer	6	
Grado histológico		
1	3	0.024
2	2	
3	4	
Tipo histológico		
Intestinal	8	0.038
Otro	1	
Localización		0.096
Antropíloro	7	
Cardias-cuerpo	2	
pT		
pT3-4	7	0.034
otro	2	
Gg metastásicos		
Sí	7	0.031
No	2	

7.

Resultados (II)

HER-2 POSITIVO	HER-2 NEGATIVO		Significación estadística
14 meses (2-22 m)	27 meses (15-43)	SLE	P 0.05
25 meses (10-62 m)	47 meses (29-62)	SG	P 0.043

Univariante:

HER-2, sexo, estadio, gg → peor SG

Multivariante:

HER-2 y estadio → factores pcos independientes para SG



Discusión

Autor	N	Area geográfica	IHQ (sobreexp)	FISH (amplific)
Yano et al	200	Japón	23%	27%
Grávalos et al	166	Europa	13%	No de rutina
Park et al	182	Korea	16%	4%
Nuestro	120	Valladolid	6,5%	7,5%

Asociación con

Sexo femenino

Grados 2-3

Tipo intestinal

Gg metastásicos (> 6 gg, p 0.052)

No asociación

Localización tumoral

Tanner et al: UGE 24%; CG 12%

ToGA trial: UGE 32%; CG 18%

Concordancia

Nuestro 42.8%

IHQ +++: 100%

IHQ ++: 16.6%

ToGA y **Yano et al** 87%

IHQ 0/1+ con amplificación **ToGA**

IHQ +++ 88% **Yano**

IHQ ++ 59% **Yano**

Discusión

Factor pronóstico independiente para SLE y SG

En consonancia:

Yonemura et al: tamaño, inv serosa, gg

Uchino et al: supervivencia a 10 años

Mizutani et al: supervivencia

Nakajima et al: el segundo factor pco tras gg

conclusiones

CG problema de salud relevante (2ª causa de mortalidad)

Diagnóstico en fases tardías, expectativas escasas

HER-2 clave de procesos tumorigénicos; más agresividad, peor pronóstico

Relevancia de su detección de rutina como parte del estudio global