



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA  
“DR. ERNESTO RAMOS BOURS”

**Expresión de oncogén Her-2-Neu en especímenes estudiados y diagnosticados como Adenocarcinoma Gástrico en el Hospital General del Estado de Sonora**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN  
ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:  
DR. CÉSAR RICARDO CASTAÑEDA VÁZQUEZ

ASESORA:  
DRA. IRMA LETICIA LEÓN DUARTE

HERMOSILLO, SONORA, FEBRERO 2014.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA  
“DR. ERNESTO RAMOS BOURS”  
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**DR. FRANCISCO RENE PESQUEIRA FONTES**  
Director general

---

**DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR**  
Director Médico

---

**DRA. CARMEN AMALIA ZAMUDIO REYES**  
Coordinador de enseñanza e investigación

---

**DR. ROBERTO DE LEÓN CABALLERO**  
Jefe del servicio de Anatomía Patológica

---

**DR. MINOR RAÚL CORDERO BAUTISTA**  
Profesor titular del curso de Anatomía Patológica

---

**DRA. IRMA LETICIA LEÓN DUARTE**  
Asesora de tesis

---

**DR. CÉSAR RICARDO CASTAÑEDA VÁZQUEZ**  
Residente de la especialidad de Anatomía Patológica

## **AGRADECIMIENTOS.**

Gracias a Dios por regalarme salud, por no dejarme solo en tiempos difíciles y por rodearme de personas importantes en mi vida para que este proyecto de vida se hiciera realidad.

A mis Padres que sin ellos definitivamente esto no se hubiera logrado, a mi Madre Alicia Vázquez por sus palabras cariñosas y siempre positivas, a mi Padre Claudio Castañeda por su ejemplo, su apoyo incondicional y por toda la ayuda.

A mi hijo Ricardo Emiliano que con su inocencia me dio la fuerza para seguir adelante. Siempre has sido el motivo de todo esto!!!!!!!

Mis hermanos María del Carmen y Claudio que con su ejemplo de fortaleza y perseverancia me han enseñado a nunca rendirme y que cualquier adversidad por mala que esta sea, no dura para siempre. Gracias por todo su apoyo.

Al resto de mi familia, a mis cuñados (Paola Álvarez y Jacobo García), porque siempre me hicieron sentir cerca a pesar de la distancia.

Gracias a la Dra. Irma Leticia León Duarte por ser la asesora de esta tesis y apoyarme en el proceso de su realización. Gracias doctora por ser paciente y exigente en muchos momentos, por aportarme sus enseñanzas y experiencia.

Gracias a mis maestros Dr. Roberto de León, Dr. Minor Cordero y Dra. Ema Ruiz por enseñarme y sacrificar tiempo en ello. Me siento muy agradecido y orgulloso de que ustedes fueran quien me guiaran en este camino

Agradezco también a mis amigos Christian Torres, Alejandro Cacique y Luis Barragán por llenarme de alegría y de su amistad incondicional.

Gracias a Neydeli Ayala por apoyarme, quererme y ayudarme. Muchas gracias por todo, llegaste en el mejor momento!!!!!!!

Gracias a mis compañeros Daniel Blanco, Esteban Peral, Irazú Pérez y Rosalba Soufflé, los cuales llegaron hacer mis mejores amigos.

Muchas gracias a Omar, Jesús (el maromero), Cruz, MaryLolys, Sari, Olga y Sandra por darle el toque de alegría al laboratorio.

# INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	iii
indice .....	v
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO .....	2
1.1 Embriología del estómago .....	2
1.2 Anatomía del estómago .....	3
1.3 Histología del estómago.....	4
1.4 Adenocarcinoma gástrico.....	6
1.5 Etiología y patogenia.....	6
1.6 Signos y síntomas .....	9
1.7 Lesiones precursoras del adenocarcinoma gástrico. ....	10
1.8 Clasificaciones del adenocarcinoma gástrico .....	12
1.9 Expresión de Her-2-Neu. ....	18
CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
2.1 Planteamiento del problema .....	22
2.2 Justificación .....	22
2.3 Hipótesis .....	22
2.4 Objetivos .....	22
2.5 Diseño del estudio.....	23
2.6 Población .....	23
2.7 Muestra .....	23
2.8 Criterios de inclusión.....	23
2.9 Criterios de exclusión.....	23
2.10 Variables evaluadas en el presente estudio.....	24

2.11 Descripción de estudio.....	24
2.12 Técnica de inmunohistoquímica para Her-2-Neu.....	24
CAPÍTULO 3. RESULTADOS .....	26
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN.....	35
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES .....	39
CAPÍTULO 6. RECOMENDACIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que el cáncer gástrico ocupa el segundo lugar como causa de muerte en hombres y el tercero en mujeres. A nivel mundial existen grandes variaciones considerándose a México como un área de bajo riesgo con una tasa de mortalidad de 5 por cada 100 000 habitantes y representando el 8.2% de las muertes por tumores malignos durante el año 2008. Dentro del país tiene una gran variabilidad geográfica, Chiapas tiene la mortalidad más alta con una tasa de > 6.5 por 100 000 habitantes y Sonora se encuentra con una tasa de 5.1 a 6.4 por 100 000 habitantes.<sup>1,2</sup> Los factores de riesgo pueden ser tanto hereditarios como ambientales. La alimentación de los sonorenses incide en este tipo de cáncer como principal factor ambiental.

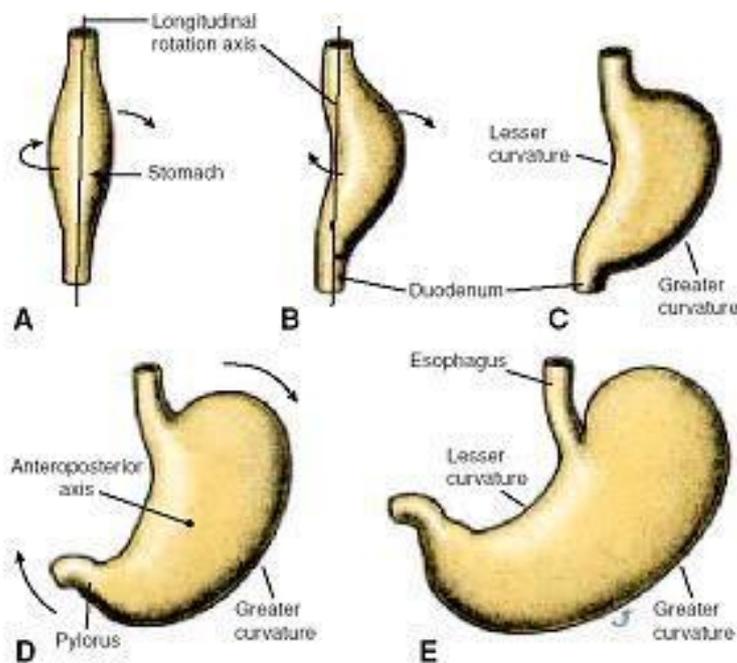
El cáncer gástrico implica una alta mortalidad a menos que se encuentre en etapas tempranas, desafortunadamente esta enfermedad se detecta generalmente en estadios avanzados. A pesar de lo anterior los pacientes se pueden tratar con el fin de disminuir sus síntomas y prolongar su supervivencia. Tradicionalmente las medidas terapéuticas para este cáncer han incluido cirugía, radioterapia y quimioterapia; sin embargo, los aspectos más importantes en el tratamiento del carcinoma gástrico siguen siendo controvertidos.<sup>3,4</sup> El avance en la investigación de terapias moleculares dirigidas puede abrir nuevas oportunidades en el tratamiento de este tipo de pacientes. Trastuzumab es el primer tratamiento biológico que ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia en pacientes con carcinoma gástrico avanzado y sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her-2)<sup>5</sup>

Por esta razón el objetivo del presente trabajo es conocer la frecuencia de la expresión del oncogén Her-2-neu en pacientes del Hospital General del Estado de Sonora en la búsqueda de proporcionarles mayor efectividad en su tratamiento, lo cual repercute en una mejor sobrevida. Se ha mencionado en otros estudios que los factores que más se relacionan con esta expresión son la edad, el sexo y las variantes histológicas. Y son estas mismas las variables que se consideran en el presente trabajo.

## CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Embriología del estómago

El estómago aparece como una dilatación fusiforme del intestino anterior en la cuarta semana del desarrollo. Los cambios de posición del estómago se explican fácilmente suponiendo que efectúa una rotación alrededor de dos ejes: uno longitudinal y otro anteroposterior (Figura 1).<sup>6</sup>



**Figura 1.** Rotación del estómago alrededor del eje longitudinal, visto por delante (A, B y C). Esquemas que muestran la rotación del estómago alrededor del eje anteroposterior (D y E).

Alrededor del eje longitudinal, el estómago efectúa una rotación de 90° en el sentido de las agujas del reloj, de modo que el lado izquierdo se orienta hacia delante y el derecho hacia atrás. Durante esta rotación la pared posterior original del estómago crece con más rapidez que la porción anterior, lo cual resulta en la formación de las curvaturas mayor y menor.<sup>6</sup>

En un principio, los extremos cefálico y caudal del estómago se encuentran en la línea media, pero durante el crecimiento el estómago efectúa una rotación alrededor

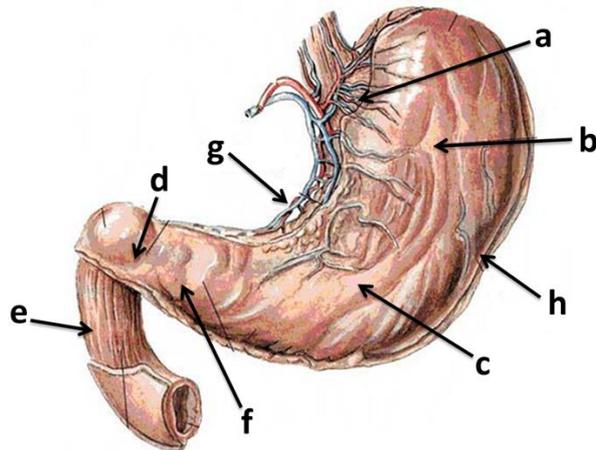
de su eje antero-posterior, de manera que la porción pilórica o caudal se desplaza hacia la derecha y arriba mientras que la porción cardiaca o cefálica se mueve hacia la izquierda y algo hacia abajo. Así el estómago va a ocupar su posición definitiva, con su eje longitudinal descendente de izquierda a derecha.<sup>6</sup>

## 1.2 Anatomía del estómago

El estómago es un órgano en forma de saco que suele contener un volumen de 1200-1500 ml, aunque puede llegar a contener 3000 ml. Se extiende inmediatamente hacia la izquierda de la línea media, por arriba donde se une con el esófago hasta inmediatamente a la derecha de la línea media, donde desemboca en el duodeno. Posee una curva interna cóncava hacia la derecha, llamada curvatura menor y una convexidad externa hacia la izquierda, la curvatura mayor. Un ángulo existente en la curvatura menor, la incisura angularis, marca el lugar aproximado en que el órgano se estrecha antes de su unión con el duodeno. El estómago se divide en cinco regiones anatómicas (Figura. 2) el cardias es la porción cónica estrecha situada inmediatamente distal a la unión gastroesofágica. El fondo es la región en forma de cúpula del estómago proximal que se extiende en sentido supero lateral a la unión gastroesofágica. El cuerpo comprende el resto del estómago proximal a la incisura angularis. Mas allá de este ángulo se sitúa el antro, separado del duodeno por el píloro, un esfínter muscular.<sup>7,8,9</sup>

Cada curvatura es recorrida por dos arterias que le llegan por ambos extremos, caminan en sentido inverso una de otra y vienen a anastomosarse, finalmente el estómago tiene cuatro pedículos arteriales.<sup>7,8,9</sup>

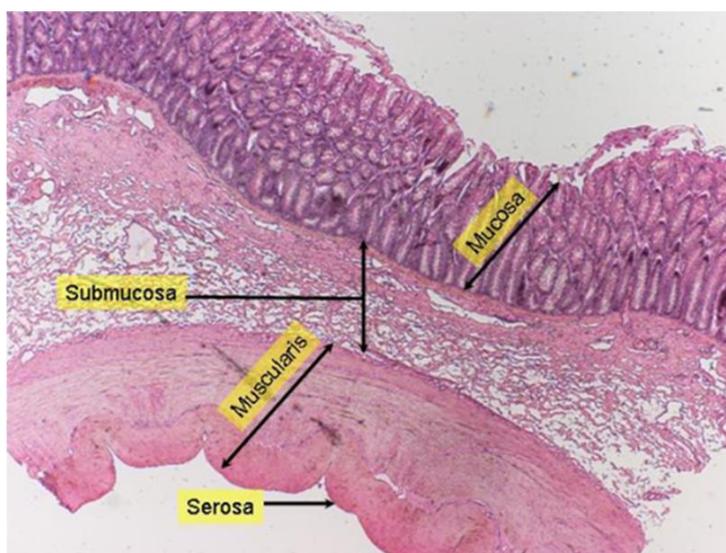
El arco arterial de la curvatura menor está formado por la arteria coronaria estomacal y la arteria pilórica. La primera nace del tronco celiaco, asciende verticalmente para alcanzar el estómago; levanta el peritoneo (hoz de la coronaria) y luego se acoda para alcanzar la parte superior de la curvatura menor del estómago y finalmente dirigirse al epiplón menor. Está situada entre dos ramas nerviosas formadas por los ramos gástricos de los neumogástricos. Se divide en dos ramas terminales que se anastomosan con las ramas de la pilórica.<sup>7,8,9</sup>



**Figura 2.** Anatomía del estómago: (a) Cardias, (b) Fondo, (c) Cuerpo, (d) Píloro, (e) Duodeno, (f) Antro (g) Curvatura menor (h) Curvatura mayor.

### 1.3 Histología del estómago

La pared gástrica está formada por mucosa, submucosa, muscular propia y serosa (Figura 3) la cara más interna del estómago muestra pliegues gruesos. Estos pliegues de la mucosa y la submucosa se extienden longitudinalmente, son muy marcados en el estómago proximal y se aplanan cuando el órgano está distendido. La mucosa presenta también pequeños surcos que dibujan un patrón en mosaico más fino. Por último, la delicada superficie mucosa está cubierta por millones de orificios o foveolas gástricas en las que desembocan las glándulas mucosas.<sup>8,9</sup>



**Figura 3.** Corte histológico de la pared gástrica.

Toda la superficie mucosa al igual que el revestimiento de las foveas, esta formada por células foveolares superficiales. Se trata de células cilíndricas altas, secretoras de mucina, con núcleos en la base y cúmulos de gránulos pequeños y relativamente claros que contienen moco, situados en la porción supranuclear. En la parte mas profunda de las foveas están las denominadas células mucosas del cuello que poseen un contenido menor de mucina y que se cree son las progenitoras tanto de las células superficiales como de las que constituyen las glándulas. Las mitosis son muy frecuentes en esta región ya que la totalidad de la mucosa gástrica sufre recambio cada dos a tres días.

Las glándulas del estomago varían con cada región anatómica, de la forma siguiente:

- Las glándulas del cardias contienen células secretoras de mucina.
- Las glándulas secretoras u oxinticas se presentan en el fondo y en el cuerpo, y contienen células parietales, principales y algunas células endocrinas.
- Las glándulas antrales o pilóricas contienen células secretoras de moco y endocrinas
- Los tipos principales de células glandulares son:
  - Células mucosas, que pueblan las glándulas del cardias y de la región antral que secretan moco y pepsinógeno II. Las células mucosas del cuello de las glándulas corporales y fúngicas secretan moco y pepsinógeno de los grupos I y II
  - Células parietales situadas predominantemente en la parte superior de las glándulas gástricas del fondo y el cuerpo. Pueden identificarse por su eosinofilia brillante en las preparaciones teñidas con Hematoxilina-Eosina debido a su riqueza en mitocondrias. La membrana apical de las células parietales esta invaginada, formando una red extensa de canalículos con abundantes microvellosidades.
  - Las células principales tienden a encontrarse en la base de las glándulas fundicas y corporales y son las responsables de la secreción de las proenzimas proteolíticas pepsinógeno tipo II. Se caracterizan por su citoplasma basófilo y, con el microscopio

electrónico, son las clásicas células sintetizadoras de proteínas con un extenso retículo endoplásmico rugoso subnuclear, un aparato de Golgi supranuclear prominente y numerosos gránulos de secreción apicales.

- Las células endocrinas o enteroendócrinas están diseminadas entre las células epiteliales de las glándulas del fondo, cuerpo y antro. Se trata de células triangulares que contiene pequeños gránulos eosinófilos brillantes, situados en la cara basal del citoplasma. Pueden actuar de forma endocrina, liberando sus productos hacia la circulación, o de forma paracrina haciendo que su secreción pase al tejido local.<sup>8,9</sup>

#### **1.4 Adenocarcinoma gástrico**

El adenocarcinoma gástrico ocupa el cuarto lugar de las neoplasias malignas en México, se considera que es la tercera mas frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte en hombres, a nivel mundial se considera a México como un área de bajo riesgo. En el tubo digestivo ocupa el primer lugar en frecuencia se presenta hasta en el 90 a 95%. La tasa de mortalidad es de 5 de cada 100,000 habitantes y la relación hombre: mujer es de 2:1 representando el 8.2 % de las muertes por tumores malignos en el año 2008.<sup>10, 1, 2</sup> Dentro del país tiene una gran variabilidad geográfica, Chiapas tiene la mortalidad más alta con una tasa de > 6.5 por 100 000 habitantes y Sonora se encuentra con una tasa de 5.1 a 6.4 por 100 000 habitantes.<sup>10, 1, 2</sup> En la mayoría de los casos salvo en Japón el adenocarcinoma gástrico se diagnostica en etapas avanzadas.<sup>10, 11</sup>

#### **1.5 Etiología y patogenia.**

La etiología del adenocarcinoma gástrico es multifactorial, los cuales pueden ser genéticos y/o ambientales, incluso se pueden presentar de manera simultánea. En esta neoplasia son más frecuentes los factores ambientales y de estos destacan la dieta y la infección por *Helicobacter Pilory*. Los casos reportados con este último como único factor solamente representan el 1% de los adenocarcinomas, por esta razón se explica que no solamente depende de un factor.<sup>12</sup>

Tabla 1. Factores que predisponen el carcinoma gástrico.

<b>Factores Genéticos</b>	<b>Factores Ambientales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mutación de E-Cadherina- CDH1.</li> <li>▪ Polimorfismos para Citoqueratinas pro y antiinflamatorias.</li> <li>▪ Polimorfismos para receptores celulares de la respuesta inmune innata.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infección por <i>Helicobacter Pylori</i> o virus de Epstein-Barr.</li> <li>▪ Nutrición (sales, nitritos, consumos de antioxidantes).</li> <li>▪ Anemia perniciosa.</li> <li>▪ Género.</li> <li>▪ Etapa posterior a resección gástrica subtotal.</li> <li>▪ Tabaquismo.</li> </ul>

Las lesiones que predisponen al adenocarcinoma gástrico se han estudiado extensamente y su relación con los factores de riesgo ha quedado bien establecida. El encontrarse con alguna de estas de forma aislada tiene poco valor; sin embargo, la presencia simultánea de varias de ellas si es importante, por ejemplo inflamacion de la mucosa (Figura 4), presencia de folículos linfoides (Figura 5), atrofia, metaplasia intestinal (Figura 6) y la presencia de *Helicobacter pylori* (Figura 7) en una sola biopsia, deben de tomarse como una señal de alerta e incrementar la vigilancia. En la metaplasia intestinal es posible encontrar trastornos moleculares como la expresión del oncogén P53 que reflejan en si el daño celular grave.<sup>12</sup>

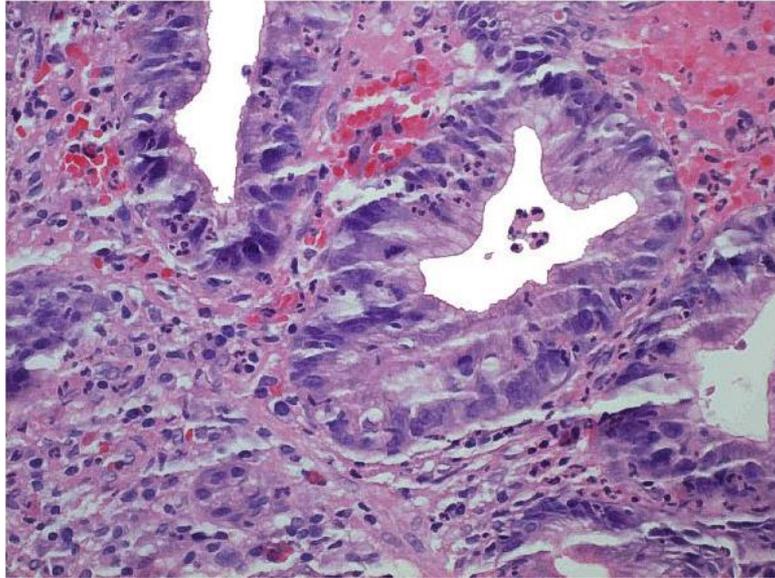


Figura 3. Presencia de numerosos neutrófilos permeando el epitelio hiperplásico acompañado de infiltrado inflamatorio mononuclear en la lámina propia.

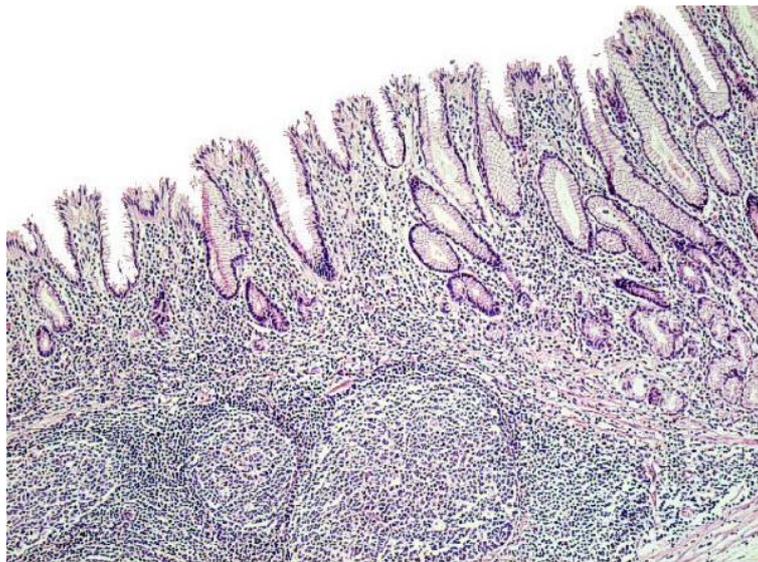


Figura 4. Foliculos linfoides con centros claros germinales, frecuentemente hallados en la gastritis por *Helicobacter*, en la porción profunda de la lámina propia "cabalgando" sobre la muscularis mucosae.



Figura 5. Metaplasia intestinal. (→) Presencia de células caliciformes alternadas con células cilíndricas correspondientes a metaplasia intestinal incompleta en biopsia gástrica.

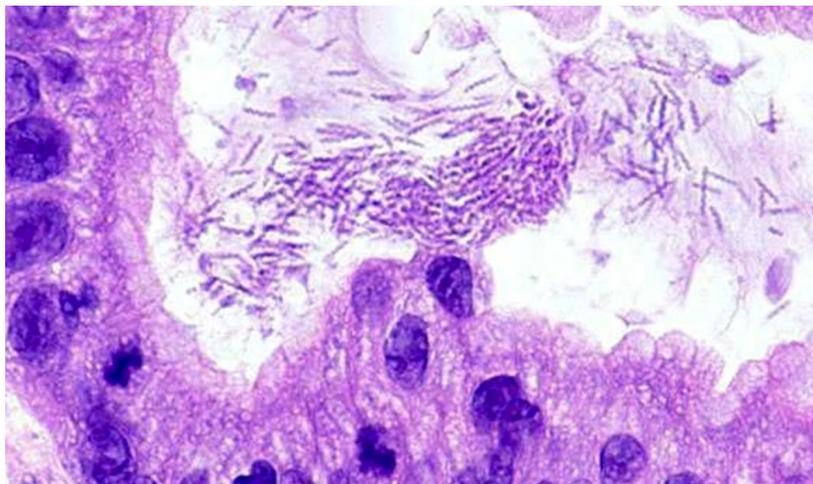


Figura 6. Presencia de *Helicobacter pylori* en la luz de una glándula gástrica.

Otras lesiones que predisponen es la gastritis atrófica autoinmune que favorece el desarrollo de cáncer en 1-3% y la gastritis por reflujo alcalino que se presenta en pacientes tratados con gastrectomía subtotal y gastroentero-anastomosis en estos la frecuencia de malignización es muy baja a largo plazo.<sup>12</sup>

## 1.6 Signos y síntomas

Dentro de los signos y síntomas encontramos que son muy inespecíficos siendo estos la dispepsia, dolor abdominal, sensación de plenitud, los tumores ulcerados comúnmente causan sangrados así como hematemesis. Los tumores que obstruyen

la luz pueden causar vómitos, se añaden además síntomas sistémicos como anorexia y pérdida de peso.<sup>13, 11, 12, 8, 14</sup>

## **1.7 Lesiones precursoras del adenocarcinoma gástrico.**

La lesión más común que predispone al desarrollo del cáncer gástrico es la displasia. Esta ha sido extensamente estudiada sobre todo en los adenocarcinomas de tipo intestinal. Las displasias se clasifican de acuerdo con el grado de atipia que presenta a nivel celular y glandular. Se han propuesto varios sistemas de gradación cuyo objetivo final es estimar con cierta precisión, el riesgo que tiene un individuo portador de alguna de estas lesiones para desarrollar carcinoma gástrico.<sup>13, 11, 12, 8, 14</sup>

Los sistemas de clasificación más utilizados en la actualidad incluyen tres y dos grados excluyentes entre sí. En el primer sistema la displasia se gradifica en leve, moderada y severa, mientras que en el segundo se clasifica como de bajo y alto grado. El grado bajo incluye la displasia moderada y el grado alto la displasia severa y el carcinoma insitu. Este sistema presenta dos ventajas indiscutibles el primero es que no considera a la displasia leve que en muchas ocasiones es casi imposible de diferenciar con los cambios regenerativos de la mucosa, y el segundo es que considera bajo el mismo rubro la displasia grave y el carcinoma insitu, que también resultan difíciles de identificar. Cuando no es posible identificar la naturaleza reactiva o neoplásica de una lesión se recomienda utilizar la categoría de indefinido para displasia ello implica mantener en vigilancia a los pacientes con biopsias posteriores a tratamiento antiinflamatorio.<sup>13, 11, 12, 8, 14</sup>

La displasia gástrica se observa en 40 a 100% y en 5 a 80% de los carcinomas temprano y avanzado respectivamente. Por lo general las displasias leves desaparecen con el tiempo en 60 a 70% de los pacientes, en cambio las displasias graves involucionan en 30 a 45% de los casos. Finalmente de 10 a 14% de las displasias leves y moderadas progresan a lesiones más graves mientras que la progresión a carcinoma se ha documentado hasta en 20 a 80% de los casos de displasia grave.<sup>13, 11, 12, 8, 14</sup>

Las alteraciones vistas en la displasia son crecimiento, hiperchromatismo y pleomorfismo nuclear, nucléolos eosinófilos, mayores a una micra, mitosis anormales, pérdida de la relación núcleo: citoplasma y estratificación del epitelio de revestimiento glandular, con presencia de núcleos en el borde luminal. Estructuralmente las glándulas son de forma y tamaño variables con escaso o nulo estroma entre ellas, ramificaciones y en ocasiones en patrón cribiforme (Figura 8). En la Tabla 2 se resumen las características de las lesiones precursoras del carcinoma de tipo intestinal, que pueden aparecer en el contexto de metaplasia intestinal o bien como cambios adenomatosos que pueden asentar en una lesión circunscrita plana o polipoide. El carcinoma de tipo difuso puede también ser precedido aunque con menos frecuencia por cambios displásicos de las glándulas gástricas afectadas. <sup>13, 11, 12, 8, 14</sup>

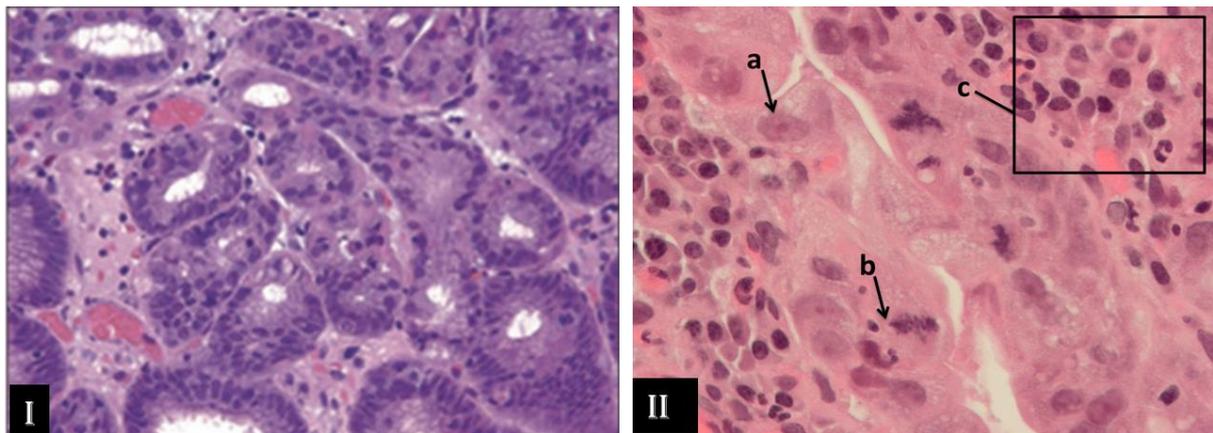


Figura 7. Epitelio glandular y foveolar mostrando cambios displásicos. (I) Lesión de bajo grado y (II) Lesión de alto grado a) Crecimiento nuclear con presencia de nucléolo eosinófilo prominente, b) Mitosis atípicas y c) Presencia de infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas.

Tabla 2. Características microscópicas en lesiones de alto y bajo grado.

<b>Característica</b>	<b>Displasia de bajo grado</b>	<b>Displasia de alto grado</b>
Localización	Superficial	Profunda
Estructura	Túbulos con ramificación y pseudoestratificación	Túbulos elongados con ramificaciones complejas y patrón cribiforme
Células	Columnar alta	Redonda u ovoide
Núcleo	Basal, hiper cromático, mitosis escasas	Pleomórfico, vesicular, mitosis abundantes
Nucléolo	Regular	Irregular
Citoplasma	Anfófilo	Basófilo

## 1.8 Clasificaciones del adenocarcinoma gástrico

Las formas de clasificar al adenocarcinoma gástrico son por su localización, por el nivel de invasión, por su aspecto macroscópico, por el patrón de crecimiento, por el patrón histológico y por el grado de diferenciación. A continuación se describe brevemente cada clasificación. <sup>13, 11, 12, 8, 14</sup>

1. Por su localización: los carcinomas proximales (cardias y unión esofagogástrica) son más semejantes a los adenocarcinomas esofágicos que a los gástricos y los carcinomas clásicos son los que se producen más comúnmente en el antro. <sup>12</sup>

2. Por el nivel de invasión: los carcinomas tempranos son los que afectan la mucosa y submucosa, independientemente de la existencia o no de las metástasis; y los avanzados se extienden más allá de la submucosa, afectando la muscular propia o incluso la serosa. De acuerdo al patrón de crecimiento estos se subdivide en:

Tipo I Prominente

Tipo II Superficial con tres variantes

Tipo III excavado

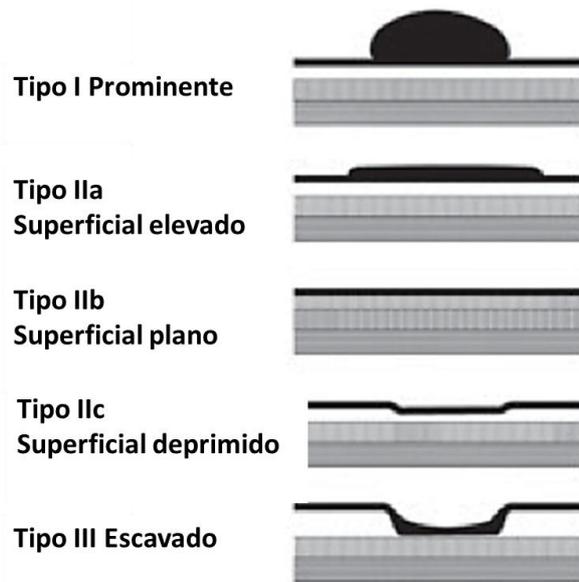


Figura 8. Patrones de crecimiento del adenocarcinoma gástrico.<sup>8</sup>

Esta clasificación es muy importante desde el punto de vista del pronóstico, en estudios japoneses la supervivencia del carcinoma intramucoso a 5 años es de 95% y en el submucoso con metástasis a ganglios regionales es de 85% a 5 años.<sup>12,8,10</sup>

3. Por su aspecto macroscópico: la clásica clasificación de Borrmann la cual tiene implicaciones pronósticas. Las formas infiltrantes son más agresivas que los tumores polipoides que crecen hacia la luz, en etapas tardías se observan con frecuencia estos dos patrones.<sup>12,8</sup>

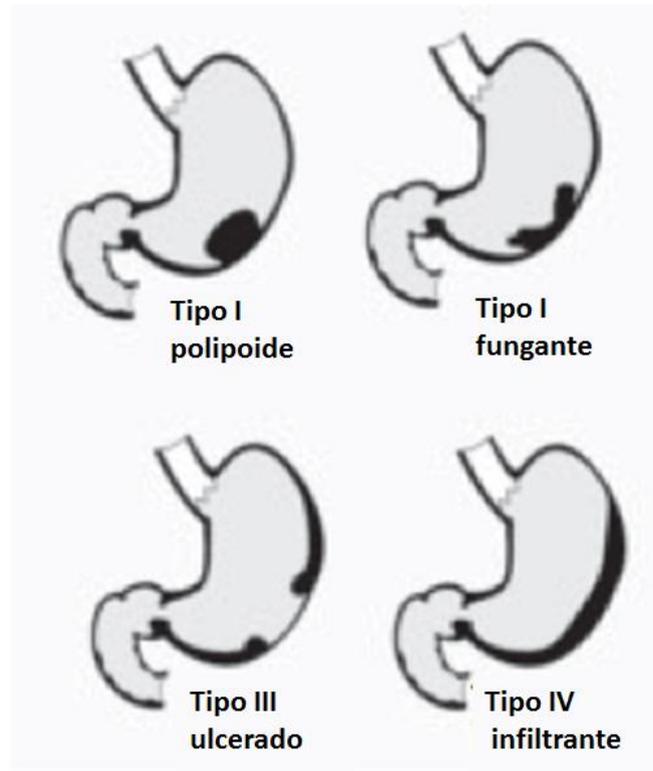


Figura 9. Clasificación de Borrmann. <sup>8</sup>

4.-Por el patrón de crecimiento: esta clasificación propuesta por Ming en 1977, tiene también implicaciones pronósticas, si el tumor infiltra a los tejidos circundantes, la capacidad de invasión local del tumor es mayor que si los bordes son expansibles y solo empujan los tejidos que rodean a la neoplasia. <sup>12,8</sup>

5.- Por el patrón histológico. Se clasifica en intestinal y difuso propuesto por Lauren en 1965, esta clasificación es muy importante ya que epidemiológicamente establece áreas de riesgo alto y bajo para adenocarcinoma gástrico siendo el adenocarcinoma de tipo intestinal el de peor pronóstico, teniendo a su vez mas prevalencia en comparación con el difuso. <sup>12,8</sup>

El adenocarcinoma de tipo intestinal tiene mayor predilección por el sexo masculino con una relación 2:1 en comparación con el sexo opuesto. Presenta una supervivencia 5 años del 20% y 100% esta asociado a metaplasia intestinal e infección por *Helicobacter Pilory*. <sup>13, 11, 12, 8</sup>

Macroscópicamente es exófitico y con bordes empujantes (Figura 13a). Microscópicamente se observa proliferación de células grandes, con núcleos de

diversas formas, nucléolo eosinófilo y prominente, mitosis atípicas frecuentes y citoplasma de escaso a moderado (Figura 11). Estas se disponen en papilas, túbulos y glándulas, las cuales infiltran la submucosa muscular como se puede observar en la Figura 12. Cabe mencionar que la infiltración a la submucosa muscular y serosa depende de la cronicidad de la lesión.<sup>13, 11, 12, 8</sup>

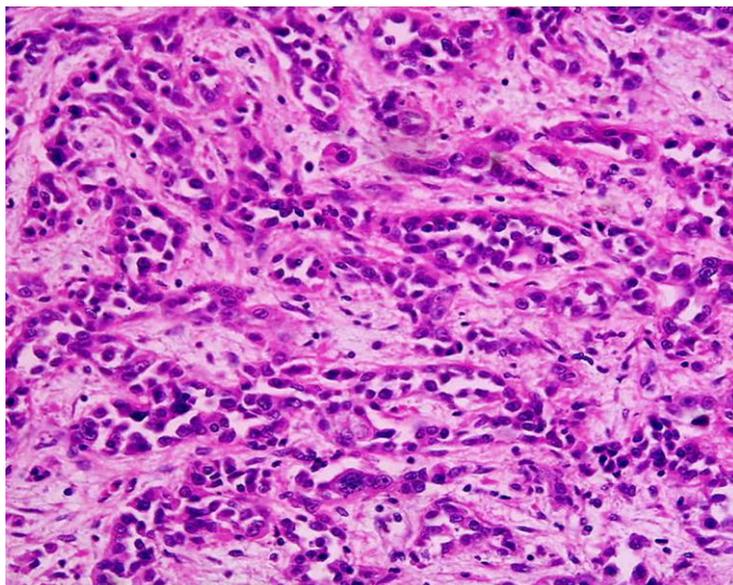


Figura 10. Detalle celular del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal

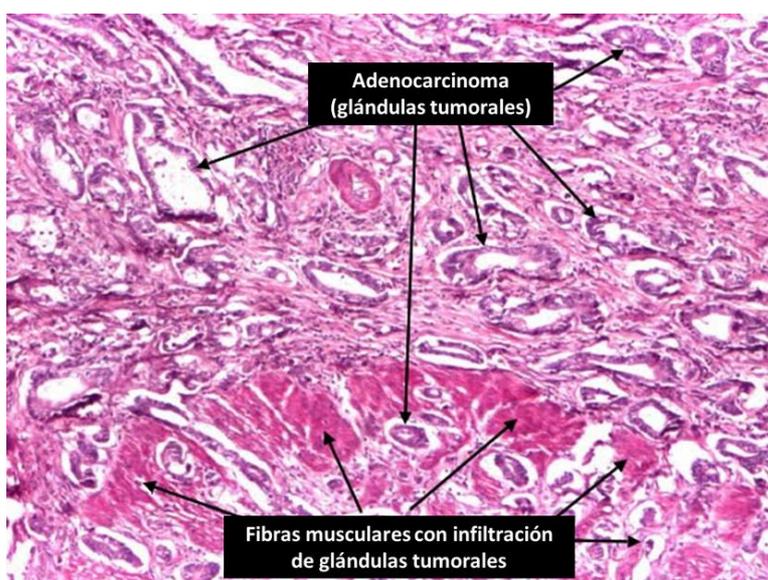


Figura 11. Adenocarcinoma gástrico bien diferenciado de tipo intestinal (Lauren) con infiltración a la capa muscular.

El adenocarcinoma difuso se presenta comúnmente en pacientes jóvenes del sexo femenino <sup>13, 11, 12, 8, 9</sup>. En México en carcinoma gástrico de tipo difuso es el más común según lo reportado en estudios realizados en el Instituto de Nacional de Cancerología. Presenta una supervivencia 5 años del 10% con menor asociación a infección por *Helicobacter Pilory* y metaplasia intestinal. <sup>12, 10</sup>

Macroscópicamente el adenocarcinoma difuso se distingue por ser ulcerado e infiltrativo (Figura. 13b). Además, se observa linitis plástica, la cual corresponde a un engrosamiento de la pared gástrica (Figura 14).<sup>9</sup>

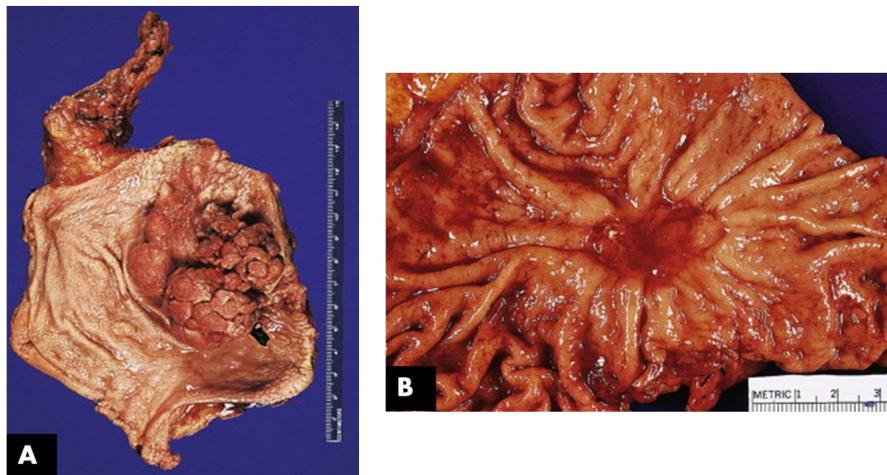


Figura 12. Características macroscópicas del adenocarcinoma gástrico. (A) Tumoración exofítica de tipo polipoide y (B) Lesión gástrica ulcerada.<sup>9</sup>



Figura 13. Linitis plástica. Obsérvese el engrosamiento de la pared en la curvatura mayor del estómago.<sup>9</sup>

Microscópicamente es poco diferenciado con áreas mucinosas, y células discohesivas en anillo de sello con ocasionales estructuras tubulares (Figura 15)<sup>13, 11,9</sup>

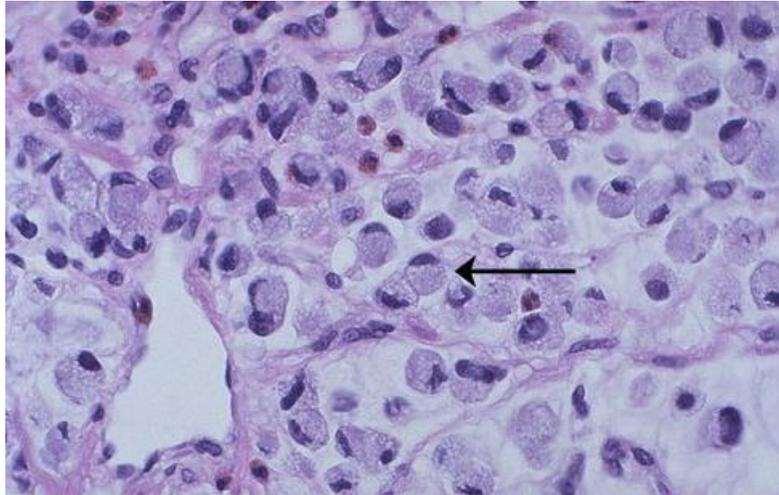


Figura 14. Adenocarcinoma gástrico de tipo difuso (Lauren). (→) Células en anillo de sello mostrando citoplasma amplio con núcleo hiper cromático y excéntrico.

Además de la clasificación de Lauren la OMS los divide como:<sup>8</sup>

- Papilar
- Células en anillo de sello
- Tubular
- Mucinoso
- Adenoescamoso
- Carcinoma de células escamosas
- De células pequeñas
- Indiferenciado

6. Por el grado de diferenciación se clasifica en bien, moderadamente y poco diferenciado, los cuales se describen a continuación. <sup>8</sup>

**Bien diferenciado:** el tumor presenta glándulas bien formadas, revestidas por epitelio intestinal (Figura 16a).

**Moderadamente diferenciado:** el tumor presenta áreas sólidas y formaciones glandulares ocasionales (Figura 16b).

**Poco diferenciado:** el tumor el compuesto por áreas solidas o células sueltas (Figura 16c).

Esta gradificación de los tumores solo se aplica a los tumores de tipo tubular (OMS) o a la variante de tipo intestinal (Lauren).<sup>8</sup>

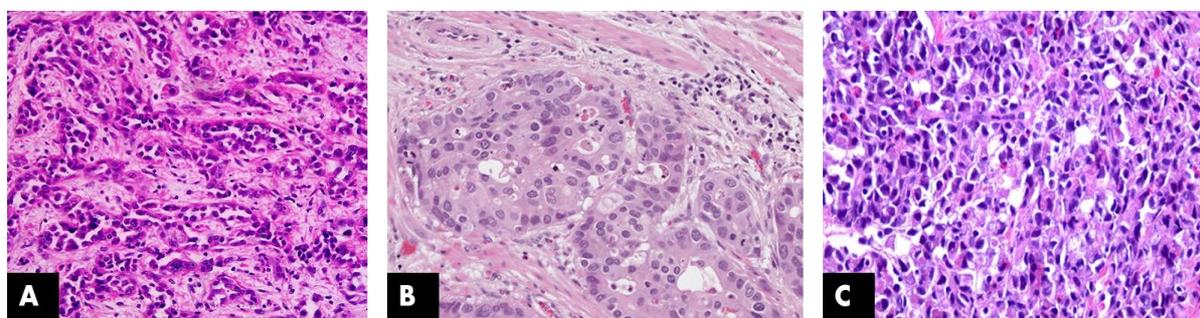


Figura 15. Grado de diferenciación del adenocarcinoma gástrico. (A) Bien diferenciado, (B) Moderadamente diferenciado y (C) Poco diferenciado.

## 1.9 Expresión de Her-2-Neu.

Los primeros trabajos sobre la amplificación del gen *HER2* y su sobreexpresión proteica en carcinomas gástricos fueron publicados en 1986. Fue aislado inicialmente de neuroblastomas inducidos en ratas por un agente químico; codifica una proteína con actividad de tirosina-cinasa. El oncogén c-erbB-2 es uno de los genes que codifican a estos receptores. Varios trabajos mostraron que la supervivencia total y el tiempo de aparición de las recidivas en pacientes portadores de estas neoplasias era menor en aquellos que tenían mayores niveles de este oncogén, sugiriendo que el c-erbB-2 podría ser utilizado como factor pronóstico. La mayoría de los investigadores coincide en que la sobreexpresión está relacionada con una menor supervivencia y con una mayor diseminación del tumor. Se ha demostrado que la sobreexpresión de Her2/ neu se correlaciona con la invasión tumoral y metástasis en los ganglios linfáticos, por lo que indica un mal pronóstico.<sup>10</sup>

Está localizado en el cromosoma 17 (17q11.2-q12) y codifica una proteína (HER2) de 185-kDa con tres dominios, uno extracelular rico en residuos de cisteína, uno transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosincinasa.<sup>10</sup>

HER2 actúa como receptor en la superficie de la célula y pertenece a la familia erbB, constituida por cuatro miembros (HER1 o EGFR, el propio HER2, HER3 y HER4). La activación de estos receptores requiere la formación de homodímeros o heterodímeros tras la unión de un ligando a su receptor específico.<sup>10</sup>

No se han descrito ligandos específicos de HER2, por lo que la formación de los homodímeros de HER2 se ha descrito causada por mecanismos alternativos como la sobreexpresión del receptor secundario a la amplificación génica del propio oncogén *HER2*, defectos en la internalización y degradación de HER2 de la membrana o la ausencia o mutación del gen supresor *FOXP3*.<sup>10</sup>

*HER2* puede estar asimismo activado de manera aberrante por mutaciones espontáneas en su secuencia. Independientemente de cuál sea el mecanismo causal, la sobreexpresión de moléculas de HER2 facilita la formación de dímeros de manera espontánea en la superficie de la célula tumoral, desencadenando la activación de distintas vías de señalización intracelular cuyas consecuencias son un incremento de la proliferación celular, una mayor supervivencia celular por evasión de la apoptosis, una pérdida del control del ciclo celular, mayor desdiferenciación y aumento de la migración celular.<sup>10</sup>

La gama de resultados en los estudios basados en series analizadas por Inmunohistoquímica es muy amplia, desde un 8,25% hasta un 53,4%. Los criterios de positividad consta de la presencia de al menos un 10% de las células tumorales con expresión de HER2 en una pieza de resección. En los casos de biopsias endoscópicas, se establece como válido un mínimo de 5 células con expresión del receptor. Es importante recordar que aproximadamente un 25% de los casos positivos por FISH son negativos (0 o 1+) por los estudios de Inmunohistoquímica.<sup>15</sup>

Los criterios para la interpretación de Her-2-Neu se muestran en la Tabla 3 y se representan en la Figura 17.<sup>10, 15</sup>

Tabla 3. Criterios de interpretación de Her-2-Neu en adenocarcinoma gástrico.

Expresión	Valor de tinción	Patrón
0	Negativa	No se observa o la tinción de membrana es menos del 10% de las células tumorales (piezas quirúrgicas)*.
1+	Negativa	Una tinción débil de membrana apenas perceptiva se detecta en más del 10% de células tumorales. Las células se tiñen solamente en la membrana (piezas quirúrgicas)*.
2+	Positiva	Positivo débil a moderada, la tinción completa de la membrana se observa en el 10% de las células tumorales (piezas quirúrgicas)*.
3+	Positiva	Una fuerte tinción completa de la membrana se observa en más del 10% de las células tumorales (piezas quirúrgicas)*.

\*En las biopsias endoscópicas se consideran positivos nidos tumorales de al menos 5 células, independientemente del porcentaje de tinción.<sup>10</sup>

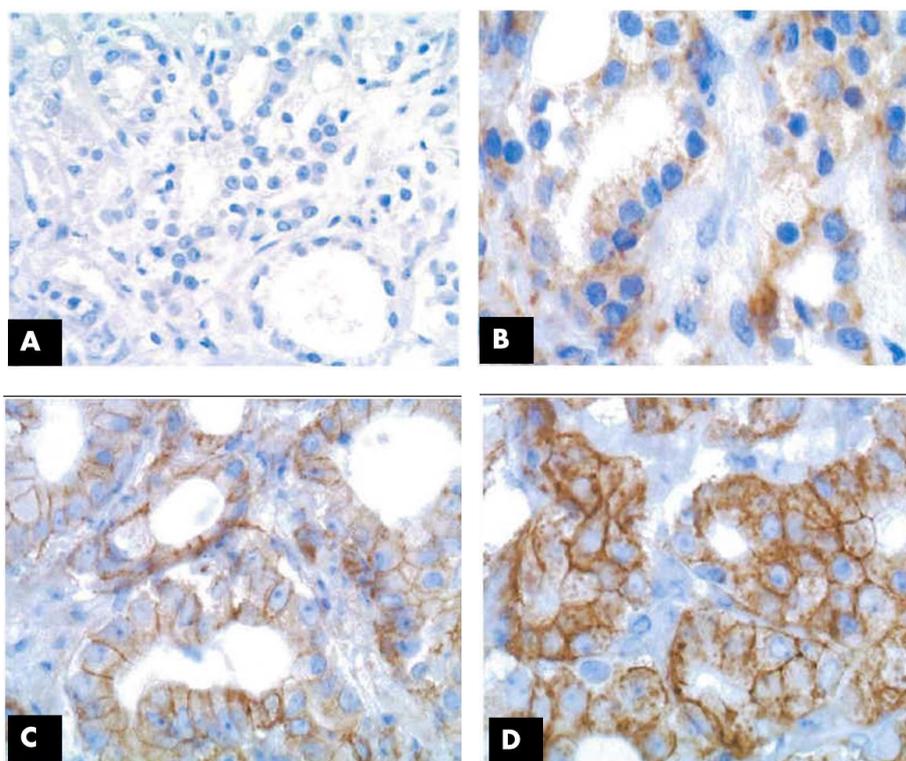


Figura 16. Expresión de Her-2-Neu en células tumorales. (A) Negativo, (B) Negativo 1+, (C) Positivo 2++ y (D) Positivo 3+++.

El objetivo de evidenciar la sobreexpresión de este oncogén es de gran importancia en la actualidad, ya que en estudios anteriores han reportado buena respuesta a tratamiento con Trastuzumab que es un anticuerpo anti-Her-2-neu el cual ha sido de gran impacto en el tratamiento de carcinomas como el de mama.<sup>16</sup> En adenocarcinoma gástrico el estudio ToGA demuestra que la adición de trastuzumab

a la quimioterapia mejoró significamente la supervivencia global en comparación con la quimioterapia sola. Concretamente la supervivencia global mejoro 16 meses en pacientes con expresión positiva de Inmunohistoquímica (2+ mas FISH positivo o 3+) de este oncogén.<sup>4</sup>

## **CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.1 Planteamiento del problema**

¿Cuál es la frecuencia por edad, por subtipo histológico y por grado de diferenciación de la expresión de la oncoproteína Her-2-Neu en los adenocarcinomas gástricos en el Hospital General del Estado de Sonora en un rango de tiempo de enero del 2010 a diciembre del 2012?

### **2.2 Justificación**

El adenocarcinoma gástrico ocupa el cuarto lugar de las neoplasias malignas en México y es la más común a nivel mundial. En el tubo digestivo ocupa el primer lugar en frecuencia se presenta hasta en el 90 a 95%. La tasa de mortalidad es de 5 de cada 100,000 habitantes y la relación hombre:mujer es de 2:1.

La Identificación del oncogén Her-2-Neu nos permitirá identificar los pacientes del Hospital General del Estado de Sonora con un pronóstico menos favorable.

### **2.3 Hipótesis**

La expresión del oncogén Her-2-Neu es un marcador tumoral que se presenta comúnmente en el adenocarcinoma gástrico y que se asocia a adultos mayores así como a la variante intestinal bien diferenciada.

### **2.4 Objetivos**

#### **2.4.1 Objetivo general**

Determinar la frecuencia de expresión de Her-2-Neu según su tipo histológico, grado de diferenciación y su asociación a pacientes de mayor edad así como el género.

### **2.4.2 Objetivos específicos**

1. Correlacionar la expresión del oncogén Her-2-Neu según la variante histológica
2. Correlacionar la edad y sexo de los pacientes con la expresión del oncogén Her-2-Neu así como de cada variante histológica.

### **2.5 Diseño del estudio**

Descriptivo, analítico, transversal, observacional y retrospectivo.

### **2.6 Población**

Se estudiaron todos los especímenes diagnosticados como adenocarcinoma gástrico recibidos en el servicio de anatomía patológica del Hospital General del Estado de Sonora durante el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2012 que integran un total de 37 muestras.

### **2.7 Muestra**

Una vez evaluados los criterios establecidos se recabaron 34 casos diagnosticados como adenocarcinoma gástrico los cuales cumplen con los criterios de inclusión. Por lo tanto fue un tipo de muestra no aleatoria.

### **2.8 Criterios de inclusión**

- Producto de procedimiento quirúrgico de gastrectomía total o biopsias obtenidas por endoscopia, en un periodo de enero del 2010 a diciembre del 2012.
- Bloques de parafina con material representativo y adecuadamente procesado.

### **2.9 Criterios de exclusión.**

- Bloques de parafina con poca muestra para efectuar la marcación por Inmunohistoquímica.

- Toda neoplasia que no se considere de estirpe epitelial.
- Material con abundante necrosis o mal procesado.

## **2.10 Variables evaluadas en el presente estudio**

- Variables independientes: Edad y sexo
- Variables dependientes: Subtipo histológico, grado de diferenciación y expresión de Her-2-Neu por método de Inmunohistoquímica.

## **2.11 Descripción de estudio.**

- Se revisaron todos los registros del servicio de Patología del Hospital General del Estado de Sonora diagnosticados como adenocarcinoma gástrico para la selección de los casos.
- Se revisaron los casos y se clasificaron por su variante histológica así como su grado de diferenciación.
- Se obtuvieron los bloques de parafina y laminillas teñidas con hematoxilina y eosina.
- De los bloques de parafina se tomaron cortes para realizar marcación por Inmunohistoquímica (Her-2-Neu), las muestras fueron valoradas según los criterios de interpretación para Her-2-neu en carcinoma gástrico (Tabla 3).
- Se analizaron los resultados obtenidos del material descrito anteriormente mediante estadística descriptiva.

## **2.12 Técnica de inmunohistoquímica para Her-2-Neu**

Todas las muestras de tumor gástrico fueron fijadas en formol al 10% e incluidos en parafina de acuerdo con los procedimientos estándar seccionados de serie (4 micras de espesor) colocados en laminillas cargadas positivamente fueron utilizadas para la

tinción de hematoxilina y eosina e inmunohistoquímica para la detección de her-2-neu.

Las muestras incluidas se desparafinaron y rehidrataron por inmersiones secuenciales en xilol (xilol I: 10 min y xilol II:10 min), etanol (alcohol 100%:5 minutos; alcohol 80 %:5 minutos y alcohol 70%:5 minutos) y agua destilada durante 5 min. La peroxidasa del tejido se inactiva tras la inmersión del tejido en alcohol 100%, con una solución de 0.5 % de peróxido de hidrogeno en metanol absoluto por 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente los cortes se lavaron tres veces en PBS por 5 minutos. Posteriormente se realizó desenmascaramiento antigénico tras el cual los cortes se incubaron durante 20 minutos en suero. El paso siguiente consistió en la colocación del anticuerpo primario para her-2-neu con incubación durante una noche. Luego se incubó una solución de anticuerpo secundario biotinilado por 30 minutos y posteriormente con una solución de avidina-peroxidasa también durante 30 minutos. Finalmente para el revelado, se utilizó una solución con diaminobencidina (forma un precipitado oscuro por reacción con el agua oxigenada mediado por la peroxidasa) por 5 minutos y se contrastó con hematoxilina.<sup>10</sup>

La interpretación de la determinación inmunohistoquímica de Her-2-neu se evaluó únicamente en el componente infiltrante y la tinción de membrana. (Tabla 3 y Figura 17).

### CAPÍTULO 3. RESULTADOS

Se estudiaron 34 casos totales diagnosticados como adenocarcinoma gástrico (N=34), de los cuales 29 eran biopsias y 5 gastrectomías totales, todos estos cumplían con los criterios de inclusión según la metodología planteada en la sección de materiales y métodos (Figura 17). Del total de casos, 27 fueron del sexo masculino (79%) y 7 femenino (21%). Las edades de los pacientes oscilaron entre 38 a 81 años con una media de 58.55 (DE= 13.24) y una mediana de 61 años (Figura 19).

Todos estos resultados se resumen en la Tabla 4.

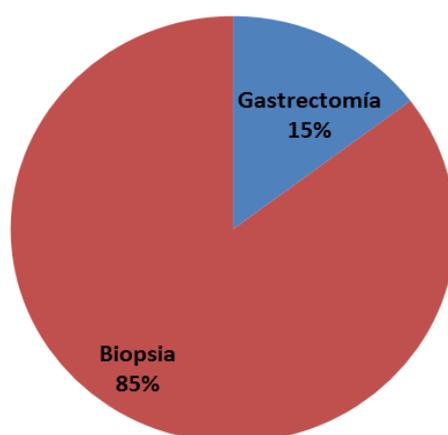


Figura 17. Tipos de muestra analizadas en pacientes con adenocarcinoma gástrico

Microscópicamente se identificaron los subtipos histológicos, Intestinal, Difuso o Mixto, según la clasificación de Lauren.<sup>17, 14, 13</sup> Del total de casos se encontraron 21 de tipo intestinal (62%), 12 de tipo difuso (35%) y 1 mixto (3%).

En el subtipo histológico de tipo intestinal el 90% de los casos correspondieron al sexo masculino y el 10% al femenino (Figura 18). Los casos se encontraron en un rango de edad de 39 a 81 años, con una media de 62.28 años (DE= 11.7) y una mediana de 63 años.

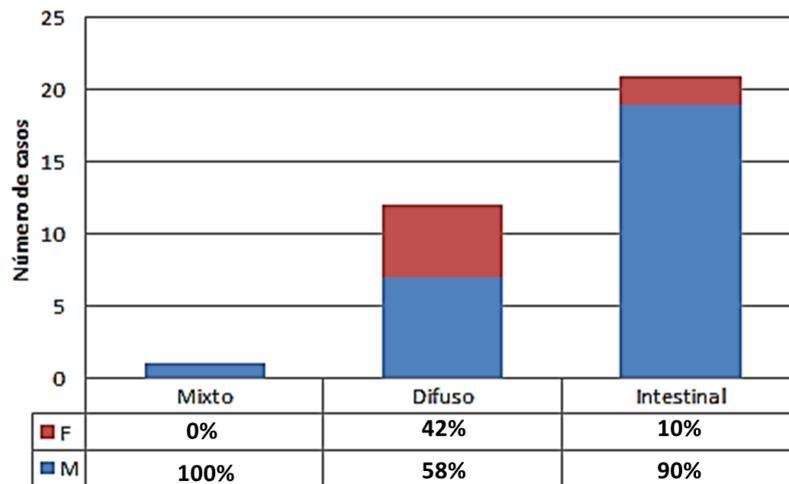


Figura 18. Número de casos de cada subtipo histológico y porcentaje según el género.

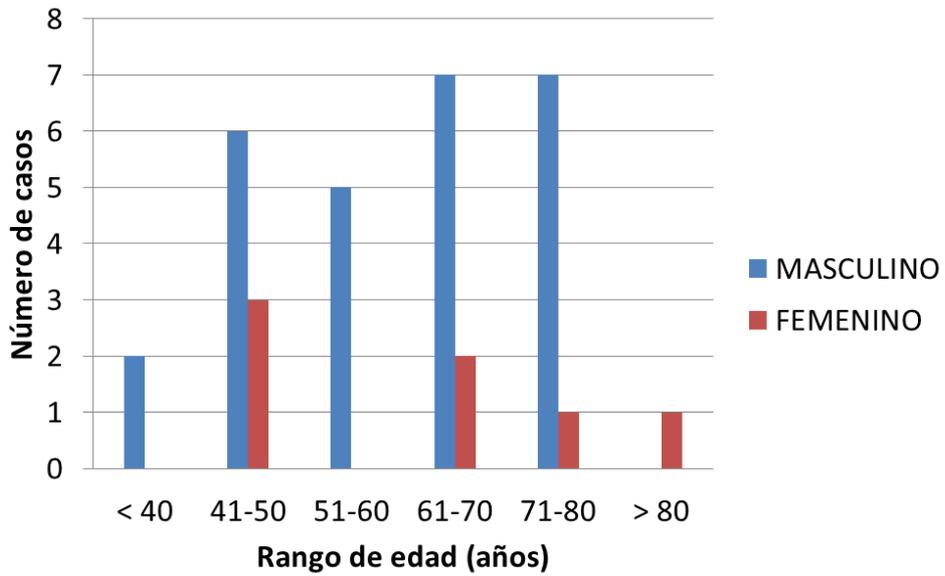


Figura 19. Prevalencia carcinoma gástrico según sexo y edad.

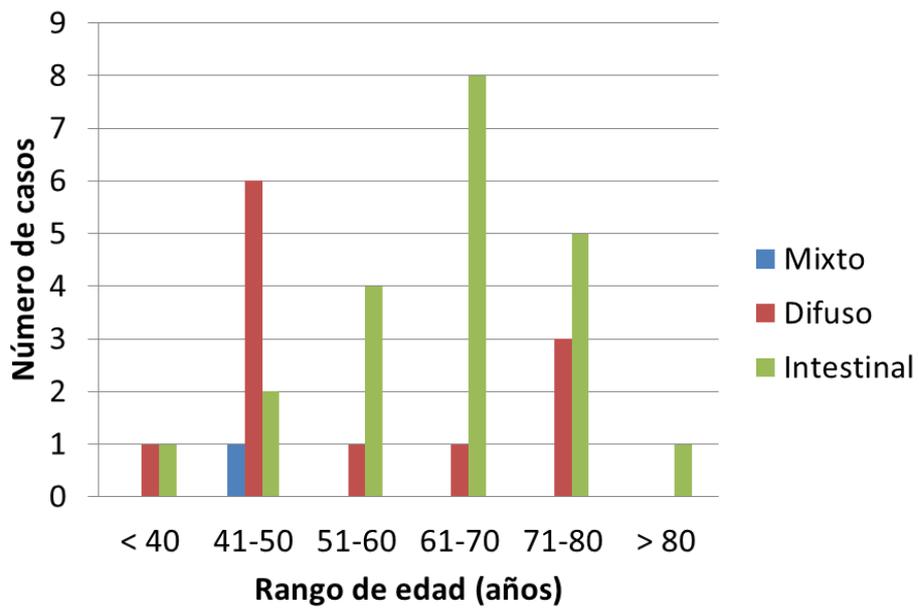


Figura 20. Subtipos histológicos identificados según el rango de edad.

De los 21 casos que presentaron un subtipo histológico de tipo intestinal, 8 se observaron bien diferenciados, 7 moderadamente diferenciados y 6 poco diferenciados (Figura 21 y 22). En la Figura 20 se puede observar la distribución de los subtipos histológicos por rango de edades.

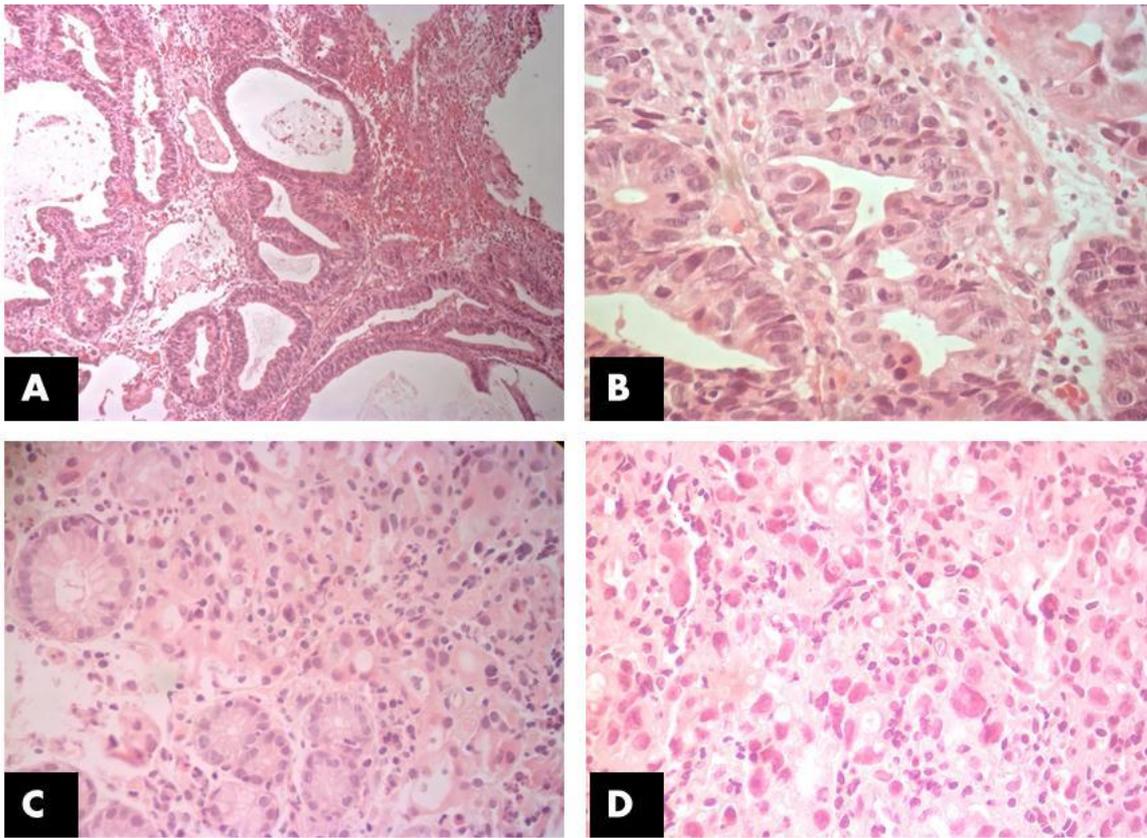


Figura 21. Variantes histológicas de adenocarcinoma gástrico. A) y B) Células neoplásicas en patrón glandular bien diferenciado (Caso 2). C) Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal moderadamente diferenciado (Caso 3). D) Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal poco diferenciado (Caso 17).

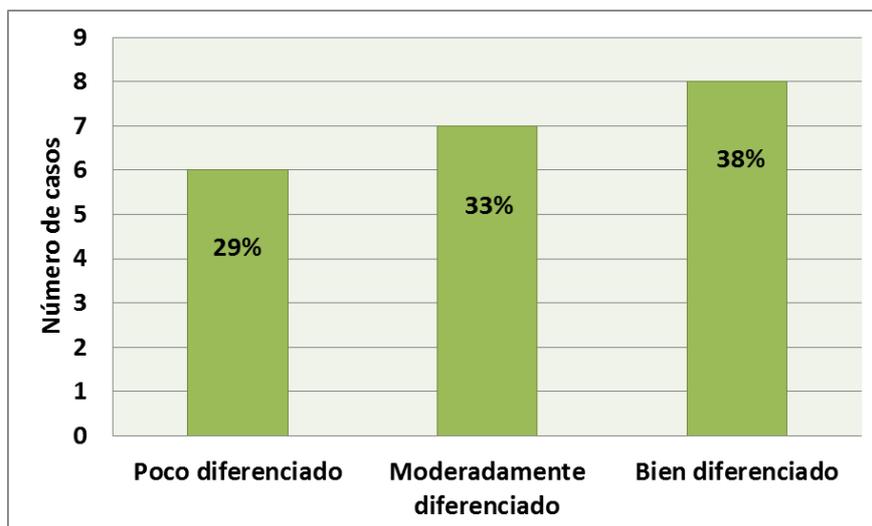


Figura 22. Grado de diferenciación.

En la variante histológica de tipo difuso se encontraron 12 casos (Figura 23). El 58% de los casos fueron del sexo masculino y 48% del femenino. Los casos se

presentaron en un rango de edad de 38-78 años, con una media de 53.41 (DE= 13.9) y una mediana de 46.5 años.

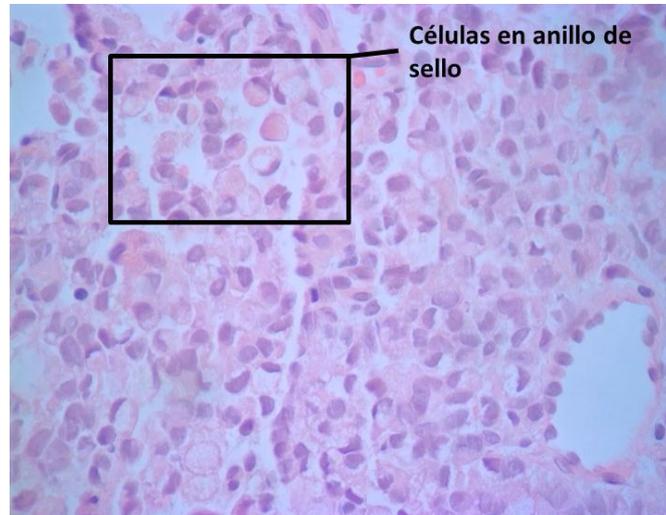


Figura 23. Aspecto histológico encontrado en los casos de adenocarcinoma gástrico de tipo difuso. Mostrando la presencia característica de células en anillo de sello.

El caso número 24 fue diagnosticado como mixto, ya que presentó características microscópicas de subtipo intestinal y difuso en una misma proporción (Figura 24). Este corresponde a un paciente masculino de 42 años.

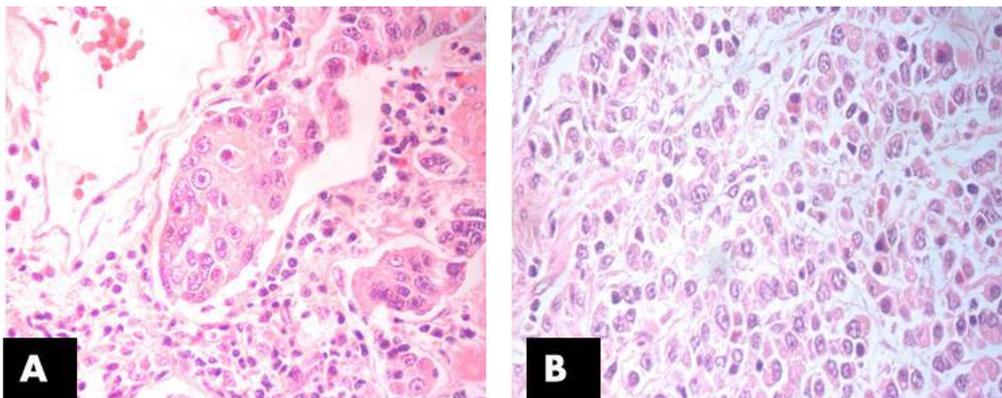


Figura 24. Adenocarcinoma gástrico de tipo mixto presentado en el caso 24. A) Células neoplásicas dispuestas en glándulas. B) Células neoplásicas dispuestas en patrón difuso.

La reacción producida por el anticuerpo Her-2-Neu se expresó de manera focal en la membrana citoplasmática con una intensidad de 1+ y 3+ en los casos 20 y 22 respectivamente (Figura 26b y 26c). Basándose en los criterios de interpretación

para biopsia gástrica descritos en la Tabla 3. Correspondiendo al 6 % de la muestra (Figura 25).

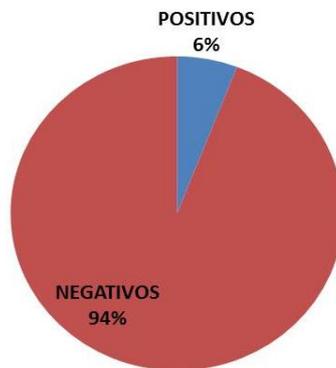


Figura 25. Porcentajes de casos positivos y negativos para Her-2-neu del total de la muestra.

Ambos casos se clasificaron con variante histológica de tipo intestinal. El primer caso se observó moderadamente diferenciado, el cual correspondió a un paciente masculino de 66 años. Y el segundo caso se observó bien diferenciado, el cual correspondió a un paciente masculino de 61 años. El tipo de muestra analizada fue biopsia en ambos casos (Tabla 4).

El 94% de los casos restantes presentaron negatividad para inmunoexpresión en del oncogén Her-2-neu en la membrana citoplasmática (Figura 26a).

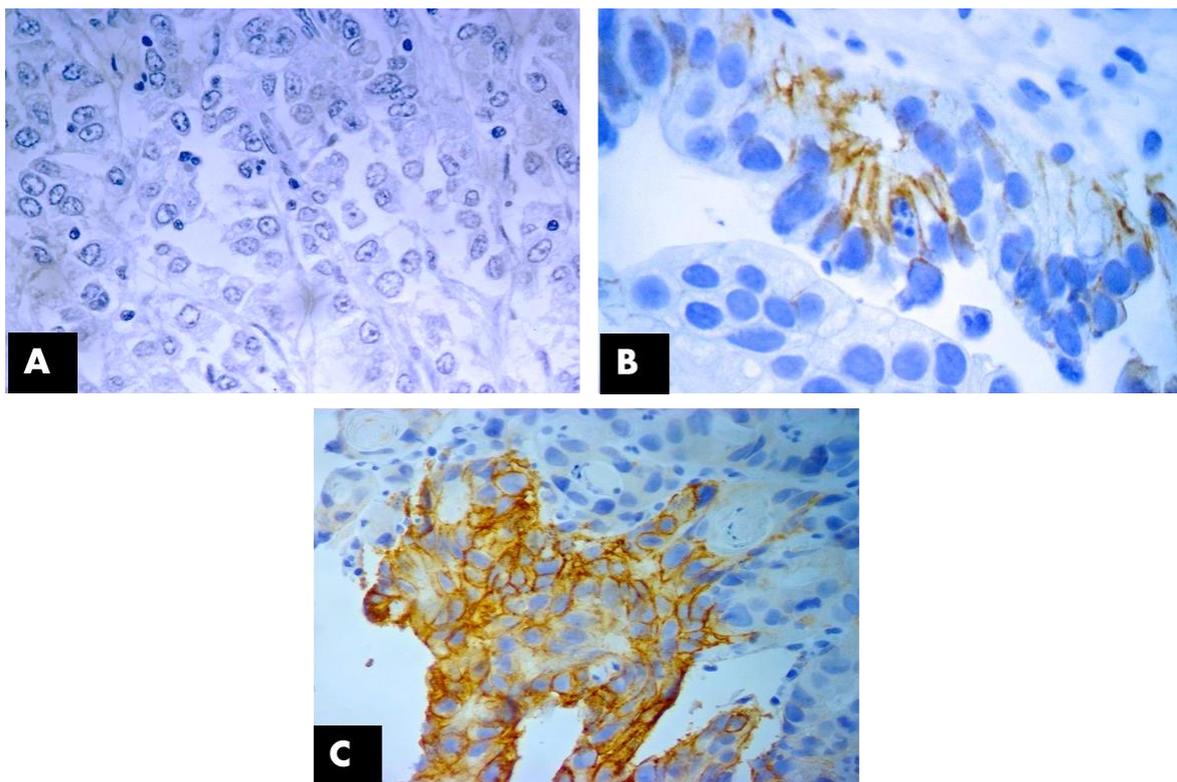


Figura 26. Expresión de Her-2-neu en la membrana citoplasmática. A) Negativo (0), B) Caso número 20 positivo (1+) y C) Caso número 22 positivo (3+).

Tabla 4. Resultados clinicopatológicos e inmunohistoquímicos correspondientes a los 34 casos analizados en el presente estudio.

No. de caso	Año	Sexo*	Edad (años)	Tipo de muestra	Diagnóstico		Expresión Her-2-Neu
					Subtipo histológico	Grado de diferenciación	
1	2010	M	48	Gastrectomía total	Difuso	No aplica	NEGATIVO
2	2010	M	75	Biopsia	Intestinal	Bien diferenciado	NEGATIVO
3	2010	M	45	Biopsia	Intestinal	Moderadamente diferenciado	NEGATIVO
4	2010	M	76	Biopsia	Intestinal	Moderadamente diferenciado	NEGATIVO
5	2010	M	45	Biopsia	Difuso	No aplica	NEGATIVO
6	2010	M	44	Biopsia	Difuso	No aplica	NEGATIVO
7	2010	F	61	Gastrectomía total	Difuso	No aplica	NEGATIVO
8	2010	M	38	Biopsia	Difuso	No aplica	NEGATIVO
9	2010	M	74	Biopsia	Intestinal	Moderadamente diferenciado	NEGATIVO
10	2010	M	45	Biopsia	Intestinal	Bien diferenciado	NEGATIVO
11	2010	M	51	Biopsia	Intestinal	Bien diferenciado	NEGATIVO
12	2010	M	71	Biopsia	Difuso	No aplica	NEGATIVO
13	2010	M	67	Biopsia	Intestinal	Moderadamente diferenciado	NEGATIVO
14	2010	M	57	Biopsia	Intestinal	Bien diferenciado	NEGATIVO
15	2010	M	63	Biopsia	Intestinal	Poco diferenciado	NEGATIVO
16	2011	M	51	Biopsia	Intestinal	Moderadamente diferenciado	NEGATIVO
17	2011	F	81	Biopsia	Intestinal	Poco diferenciado	NEGATIVO
18	2011	F	78	Biopsia	Difuso	No aplica	NEGATIVO
19	2011	M	39	Biopsia	Intestinal	Poco diferenciado	NEGATIVO
20	2011	M	66	Biopsia	Intestinal	Moderadamente diferenciado	POSITIVO 1+

21	2011	M	61	Biopsia	Intestinal	Moderadamente diferenciado	NEGATIVO
22	2011	M	61	Biopsia	Intestinal	Bien diferenciado	POSITIVO 3+
23	2011	M	53	Biopsia	Difuso	No aplica	NEGATIVO
24	2011	M	42	Gastrectomía total	Mixto	No aplica	NEGATIVO
25	2011	M	79	Biopsia	Intestinal	Bien diferenciado	NEGATIVO
26	2012	M	54	Biopsia	Intestinal	Bien diferenciado	NEGATIVO
27	2012	F	61	Biopsia	Intestinal	Poco diferenciado	NEGATIVO
28	2012	M	65	Biopsia	Intestinal	Poco diferenciado	NEGATIVO
29	2012	M	72	Gastrectomía total	Intestinal	Bien diferenciado	NEGATIVO
30	2012	F	43	Biopsia	Difuso	No aplica	NEGATIVO
31	2012	F	44	Gastrectomía total	Difuso	No aplica	NEGATIVO
32	2012	F	42	Biopsia	Difuso	No aplica	NEGATIVO
33	2012	M	74	Biopsia	Difuso	No aplica	NEGATIVO
34	2012	M	65	Biopsia	Intestinal	Poco diferenciado	NEGATIVO

---

\* M, Masculino y F, Femenino

## CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que el cáncer gástrico ocupa el segundo lugar como causa de muerte en hombres y el tercero en mujeres. A nivel mundial existen grandes variaciones considerándose a México como un área de bajo riesgo. Específicamente en Sonora se encuentra con una tasa de mortalidad de 5.1 a 6.4 por 100 000 habitantes.<sup>1,2</sup> Los factores de riesgo pueden ser tanto hereditarios como ambientales. La alimentación de los sonorenses incide en este tipo de cáncer como principal factor ambiental.

El cáncer gástrico implica una alta mortalidad a menos que se encuentre en etapas tempranas, desafortunadamente esta enfermedad se detecta generalmente en estadios avanzados. A pesar de lo anterior los pacientes se pueden tratar con el fin de disminuir sus síntomas y prolongar su supervivencia. Sin embargo, los aspectos más importantes en el tratamiento del carcinoma gástrico siguen siendo controvertidos.<sup>3,4</sup>

Se ha reportado que el adenocarcinoma gástrico se manifiesta en un rango de edades muy amplio y la mayoría de los casos ocurren entre la sexta y octava década de la vida.<sup>17,1</sup> El rango de edades de los pacientes de nuestro estudio oscilaron entre los 38 y 81 años de edad con una media de 58.55 (DE= 13.24) y una mediana de 61 años. Walter y col. (2010) mencionan una mayor frecuencia en el sexo masculino en relación de 1.5:1 a 2:1 con respecto al femenino.<sup>2</sup> El presente estudio coincide en la prevalencia por sexo, siendo el masculino el más frecuente; sin embargo, la relación masculino: femenino fue mayor (3.8:1) comparado con el estudio antes mencionado.

Como se menciona en la sección de resultados se determinaron los subtipos histológicos del carcinoma gástrico (Intestinal, Difuso o Mixto). En la Figura 18 se muestran estos resultados, se puede observar que en los tres subtipos histológicos se encontró mayor incidencia en el sexo masculino. Esto concuerda con Gattuso y col.<sup>13</sup>, quienes mencionan que en el subtipo histológico de tipo intestinal se presenta mayormente en el género masculino; sin embargo, difiere

un poco en el subtipo histológico de tipo difuso, ya que mencionan que este se presenta mayormente en el género femenino. Además, en nuestro estudio se identificó un caso clasificado como mixto, este subtipo histológico ya se ha observado en otros estudios con baja frecuencia.<sup>18</sup>

Los casos identificados con el subtipo histológico tipo intestinal representaron el 62% del total de la muestra, de estos un 90% de los casos fueron del sexo masculino y la edad de mayor incidencia se encontró en un rango entre la séptima y la octava década de la vida. Esto coincide con Ciendenes y col. (1995) quienes reportaron un 67% de casos clasificados como de tipo intestinal, teniendo un predominio en el sexo masculino y el mismo rango de edades.

La literatura reporta un predominio del sexo femenino para el tipo difuso en un rango de edad entre la cuarta y sexta década de la vida<sup>17</sup>; en nuestro estudio predominó el sexo masculino, sin embargo la relación en cuanto al sexo femenino fue casi similar (1.08:1).

Como se mencionó en la sección de resultados se encontraron dos casos positivos para Her-2-neu, estos representan el 6% del total de la muestra. En estudios previos sobre la expresión de Her-2 en adenocarcinoma gástrico se ha reportado un porcentaje de hasta 18% como positivos.<sup>19</sup> Esquivel y col. (2012) reportaron una reacción positiva para Her-2 en 9.23% de los casos estudiados (de un total de 65), lo cual coincide con Beltrán y col (2010).<sup>10, 20</sup>

Existen estudios que han reportado mayor expresión en adenocarcinoma de tipo intestinal y ausencia de la misma en el tipo difuso. Se cree que el motivo por el cual se expresa con mayor frecuencia en el tipo intestinal es complejo e involucra los factores que dan origen al tumor;<sup>21</sup> sin embargo, no todos los tumores intestinales expresan la proteína por lo que estos factores no son la única causa de que este oncogén se exprese. Lo cual coincide con nuestro estudio en donde se observó que ambos casos se presentan en pacientes del sexo masculino, edad en la séptima década de la vida, un subtipo histológico tipo intestinal y un grado de diferenciación de moderado a bien diferenciado.

Desde los primeros trabajos sobre la amplificación del gen Her-2 y su sobreexpresión proteica en carcinomas gástricos, multitud de estudios han

confirmado la presencia de amplificación y sobreexpresión de este oncogén y del receptor que codifica en el cáncer gástrico. La gama de resultados en los estudios en series analizadas por inmunohistoquímica es muy amplia desde un 8.25% hasta un 53.4%. En la Tabla 5 se resumen los trabajos publicados con mayor número de casos. La variación de los resultados puede deberse a varios factores. Uno de ellos es el tamaño de muestra, ya que en los estudios antes mencionados contemplan un número mayor de casos. López-Ríos y col.<sup>22</sup> mencionan que la técnica de estudio para la interpretación de la sobreexpresión del oncogén Her-2-neu también influye en los resultados, reportaron que aproximadamente un 25% de los casos positivos para Her-2 por FISH presentan negatividad por inmunohistoquímica.

Tabla 5. Estudios de sobreexpresión de Her-2 en el carcinoma gástrico.<sup>22</sup>

Referencia	n	Procedencia	Sobreexpresión, %	Casos intestinales, %	Anticuerpo
Yonemura Y 1991	260	Japón	11,9	No especificado	Policlonal pAB-1 (Triton Bioscience)
Uchino S 1993	214	Japón	9,8	No especificado	Policlonal (Nichirei)
Lee HR 1996	225	Corea	27,4	No especificado	Monoclonal TAB-250 (Triton Bioscience)
Shun CT 1996	112	Taiwán	30,3	56	Monoclonal 3B5 (Oncogene Science)
Ooi A 1998	396	Japón	10,1	No especificado	Monoclonal CB11 (Novocastra) + Policlonal (Nichirei)
Ishikawa T 1997	375	Japón	10,4	57	Monoclonal CB11 (Novocastra)
Wu MS 1997	163	Taiwán	26,4	54	Monoclonal 3B5 (Oncogene Science)
Allgayer H 2000	189	Alemania	53,4	53	Monoclonal 3B5 (Oncogene Science)
Ougolkov A 2000	116	Japón	16	No especificado	Policlonal (Nichirei)
Sanz-Ortega J 2000	143	España	31	75,5	Monoclonal CB11 (Novocastra)
Wang YL 2002	100	Taiwán	32	85	Policlonal A0485 (Dako)
Ghaderi A 2002	146	Irán	16,4	65	Monoclonal ICR12 (Santa Cruz Biotech)
Takehana T 2002	352	Japón	8,2	No especificado	Policlonal (Nichirei)
Pinto-de-Sousa J 2002	147	Portugal	15,3	51	Policlonal A0485 (Dako)
Lee KE 2003	6.141	Corea	17	38	Monoclonal CB11 (Novocastra)
Yano T 2006	200	Japón	23	100	Herceptest (Dako)
Park DI 2006	182	Corea	15,9	48	Policlonal (Zymed Labs)
Hofmann M 2008	168	China/México/Alemania	10,7	71	Herceptest (Dako), modificado
Barros-Silva JD 2009	463	Portugal	9,3	40	Monoclonal CB11 (Novocastra)
Marx AH 2009	166	Alemania	16,9	63	Heceptest (Dako)
Yu GZ 2009	1.143	China	28	No especificado	Monoclonal SP3 (Lab Vysion)
Bang YJ 2009	3.807	Global	10,97	52	Herceptest (Dako)
Grabsch 2010	924	Alemania/Reino Unido	6-10	62	Monoclonal CB11 (Novocastra)

## CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES

En el pasado, los pacientes con carcinoma gástrico avanzado o metastásico han tenido pocas opciones de tratamiento y las tasas de supervivencia general son pobres. El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) ha sido identificado como un potencial objetivo terapéutico debido a su sobreexpresión o amplificación de genes en 6% a 35% de los cánceres gástricos y/o de unión gastroesofágica, aunque los métodos de evaluación y el valor pronóstico de HER2 ha sido sujeto a debate.

El trastuzumab ensayo en fase III para el cáncer gástrico (ToGA) mostró que la adición del anticuerpo monoclonal humanizado HER2 trastuzumab, a la quimioterapia mejora significativamente la supervivencia sin afectar negativamente la calidad de vida en pacientes con cáncer gástrico avanzado. Como resultado, el trastuzumab es ahora la única terapia HER2 aprobado en varios países para esta indicación. El ensayo ToGA también demostró que los pacientes que expresan niveles más altos de HER2 (determinado por detección inmunohistoquímica) recibieron el mayor beneficio de la terapia con trastuzumab. Este hallazgo subraya la importancia de la prueba HER2 exacta.<sup>23,19</sup>

En este estudio se concluye que es importante considerar los factores que rodean al paciente como edad y sexo ya que comparado con la literatura estos factores son constantes a la hora de evaluar la expresión de esta oncoproteína, ya que la expresión se presenta más comúnmente en el sexo masculino y en personas de edad avanzada por arriba de la séptima década de la vida.

De igual manera también se encontró que la expresión es más frecuente en el subtipo histológico intestinal. Aunque en algunas literaturas mencionan la expresión de Her/2 en el subtipo difuso este es en una menor frecuencia.

Definir estas constantes nos permitirá identificar más fácilmente a los pacientes que se pueden beneficiar con el tratamiento a base de terapia monoclonal con

Trastuzumab esto también permitirá ahorrar recursos y no dar un uso indiscriminado al material de laboratorio haciendo que el estudio sea dirigido.

Con la información proporcionada llegamos a la conclusión que la expresión de Her/2 se presenta comúnmente en el subtipo intestinal bien y moderadamente diferenciado, aunque la frecuencia en este estudio coincide con otros artículos es baja la proporción. A pesar de ser poca la frecuencia de la expresión de factor de crecimiento epidérmico 2 un porcentaje de pacientes se beneficiarían mejorando su pronóstico.

## **CAPÍTULO 6. RECOMENDACIONES**

Durante el análisis de los casos que resultaron positivos y que fueron analizados, se identificaron factores independientes constantes en varios estudios, estos son edad, sexo y subtipo histológico. Otro factor descrito en la literatura son las metástasis a ganglios linfáticos. Esta variable no fue analizada en el presente estudio, ya que la muestra fue en su mayoría biopsias.

Existen en la literatura pocos estudios que correlacionan las variantes antes mencionadas con la expresión de Her-2-neu, ya que la mayoría las correlacionan solamente con la variante histológica y con la infiltración a la pared gástrica. Por tal razón se recomienda la realización de nuevas investigaciones dirigidas a la correlación de los datos clínicos y el análisis de las muestras con la expresión de este oncogén. Por otro lado, estudios mencionan que la expresión de Her-2-neu por inmunohistoquímica en algunos casos no es precisa y se ha comprobado que es necesaria la determinación de la expresión de este protooncogén por el método de FISH. Por lo tanto es indispensable que se efectúen estos dos métodos para hacer más confiable el resultado.

El presente trabajo es un preliminar que da pie a nuevas investigaciones para la realización de un método de gradificación para identificar pacientes positivos a Her-2-neu. La importancia de identificarlos radica en su tratamiento a base de terapia monoclonal con trastuzumab, lo cual mejora considerablemente su pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. INEGI *Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México*. 108–110 (2011).
2. Enr, W. K. *et al.* Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico . Epidemiología , factores historia natural. **2**, 237–239 (2010).
3. Calderillo, Ruiz, G. HER 2 + CANCER GASTRICO. *PERMANYER* **99**, 5–10 (2011).
4. Tellez, T. G. trastuzumab: mecanismo de accion y farmacocinética, tolerancia y toxicidad. *PUBLICACIONES PERMANYER* 1–5 (2011).
5. Gong, S. J., Jin, C. J., Rha, S. Y. & Chung, H. C. Growth inhibitory effects of trastuzumab and chemotherapeutic drugs in gastric cancer cell lines. *Cancer Letters* **214**, 215–224 (2004).
6. Sadler, T. W. & Langman, J. *Fundamentos de embriolog{í}a m{éd}ica*. (Editorial Medica Panamericana Sa de: 2006).
7. Latarjet, M. & Liard, A. R. *ANATOMIA HUMANA 4ED*. (Editorial Medica Panamericana Sa de: 2004).
8. Morris, W. R. Carcinoma of the stomach. *The American Journal of Surgery* **86**, 216–221 (1953).
9. Rosai, J. & Ackerman, L. V *Patolog{í}a quir{ú}rgica*. (Panamericana: 2013).
10. Esquivel, O., Castelan, E. & Espinoza, M. de la P. Expresión de Her-2/neu en adenocarcinoma gástrico. experiencia de 10 años (2001-2011 en la Unidad de Alta Especialidad Numero 25 , Centro Médico Nacional Noroeste. *Revista latinoamericana de Patología* **50**, 80–86 (2012).
11. Weidner Noel, J. Richard, Suster Saul, W. M. L. *Modern Surgical Pathology*. (Philadelphia, PA, 2009).
12. ARTURO, A. A. BIOPSIA ENDOSCOPICA DE TUBO DIGESTIVO. 94–104 (2002).
13. Gattuso, P. *Differential diagnosis in surgical pathology*. (2009: Philadelphia, PA, 2009).
14. Hamilton, S. R. & Aaltonen, L. A. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Edited by. (2000).

15. Anatomía, D. *et al.* Consenso de la Sociedad Española. **44**, 32–48 (2012).
16. Diagnosis, B. C. *et al.* Cáncer de mama : HER2 / neu , métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. **11**, 40–57
17. Ciendenes, D., Cok, J. & Bussalleu, A. Tipos Histológicos de Cáncer Gástrico de acuerdo a la Clasificación de Lauren en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. (1995).
18. Quiñones, J., Portanova, M. & Yabar, A. Relación entre Tipo Histológico y la Localización del Adenocarcinoma Gástrico en el Hospital Rebagliati. *Rev. Gastroenterol. Perú* 139–145 (2011).
19. Bang, Y. *et al.* Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *Journal of Clinical Oncology* **Vol 27**, (2009).
20. Beltran, B. *et al.* Expresión de HER2 en Cancer Gástrico en el Perú. 324–327
21. Lemoine, N. R. *et al.* Amplification and overexpression of the EGF receptor and c-erbB-2 proto-oncogenes in human stomach cancer. *British journal of cancer* **64**, 79–83 (1991).
22. López-Ríos, F. *et al.* Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre la determinación de HER2 en el carcinoma gástrico. *Revista Española de Patología* **44**, 32–48 (2011).
23. YJ., B. Advances in the management of HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *J Clin Gastroenterol.* **46**, 637–648 (2012).