

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ISSSTE CMN 20 DE NOVIEMBRE



TESIS



PARA OBTENER TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS

PREVALENCIA DE LA SOBREEXPRESIÓN DE HER 2 EN PACIENTES
CON CÁNCER GÁSTRICO DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20
DE NOVIEMBRE”

DRA. PATRICIA VERÓNICA LÓPEZ JIMÉNEZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE

ASESOR DE TESIS

NUMERO DE CONTROL 718

Ciudad Universitaria, CD. MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DRA AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. JORGE RAMIREZ HEREDIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA ONCOLOGICA

DR. ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE

ASESOR DE TESIS

DRA PATRICIA VERONICA LOPEZ JIMENEZ

SUSTENTANTE

AGRADECIMIENTOS

Gracias mi Dios por estar a cada momento, por ser tu quien me dio la fuerza, coraje y resistencia necesarios para completar esta tarea para la que me has creado, gracias por hacerme un instrumento para tu gloria.

Gracias Alfredo López Rosas por la dureza, disciplina y exigencia que nos inculcaste desde niños, que nos han impulsado hasta este punto de nuestra vida.

Gracias Zorina del Carmen Jiménez Méndez por tu valor, ejemplo, fortaleza y apoyo incondicional en todo momento para continuar a pesar de las adversidades.

Gracias Alfredo Rafael López Jiménez por tu apoyo, tu amor y compañía, gracias ser mi ejemplo a seguir, desde que nací.

Gracias Christian Jorge Guevara López por tu amor, comprensión, apoyo, compañía, gracias por completar mi vida y hacerla increíblemente maravillosa.

Gracias familia López Jiménez por su amor, apoyo, cariño y comprensión al tener que ausentarme de tantos eventos familiares importantes.

Gracias familia Guevara López por ser una parte de mí, por aceptarme y ser parte de este logro también.

Gracias Horeb por reencontrar en ustedes el camino de Dios y su verdadero propósito para mi vida.

Gracias UNAM por la gran oportunidad de superación, por tu generosidad y gratuidad, sin la cual jamás hubiera podido lograr mis sueños.

Gracias ISSSTE y sus pacientes por su nobleza y las enseñanzas diarias.

Gracias Arturo Pabel Miranda Aguirre por tu amistad, enseñanzas, apoyo en momentos difíciles para poder culminar esta meta tan importante en mi vida.

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y METODO	9
RESULTADOS	10
A. EDAD	12
B. SOBREEXPRESIÓN DE HER 2	13
C. GÉNERO	14
D. LOCALIZACIÓN	15
E. HISTOLOGÍA	15
F. ETAPA CLÍNICA	17
G. TRATAMIENTO PREVIO FUERA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE	18
H. TRATAMIENTO EN CMN 20 DE NOVIEMBRE	19
I. RECURRENCIA	20
J. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD	21
K. SOBREVIDA	22
L. DESENLACE	23
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	25
BIBLIOGRAFIA	26

RESUMEN

El cáncer gástrico ocupa el segundo lugar de mortalidad a nivel mundial, su pronóstico está determinado por el nivel de invasión, en etapas tempranas la sobrevida a 5 años es de 70% disminuyendo drásticamente en etapas localmente avanzadas y metastásicas las cuales son diagnosticadas hasta en 76% de los casos.

El avance en el estudio de la biología molecular del cáncer ha permitido identificar receptores que estimulan la proliferación celular contribuyendo a la creación nuevas terapias dirigidas evitando la morbilidad de los medicamentos antineoplásicos y potencializando el control tumoral.

La determinación de sobreexpresión de Her 2 en cáncer gástrico ha mostrado ser un factor pronóstico reportado mundialmente y con implementación de terapia blanco se ha logrado incrementar la sobrevida en esos pacientes.

En este estudio se determinó la prevalencia de sobreexpresión de Her 2 en pacientes con cáncer gástrico en población mexicana derechohabiente del ISSSTE mostrando una prevalencia del 9% la cual se encuentra dentro de los rangos reportados mundialmente de 5-45%.

En nuestro estudio también se analizaron otras variables demográficas, histológicas y clínicas de los pacientes con cáncer gástrico encontrando solamente una asociación estadísticamente significativa con la sobreexpresión de Her 2 siendo la presencia de histología difusa. También se identificó una tendencia en la disminución de sobrevida en pacientes con sobreexpresión de HER 2, la cual se podrá comprobar realizando trabajos futuros con muestras más numerosas, sirviendo este estudio como base para nuevas investigaciones en nuestra población.

RESUME

Gastric cancer ranks second worldwide mortality, prognosis is determined by the level of gastric invasion, in early stages survival rates at 5 years is 70%, declining sharply in locally advanced and metastatic stages which are diagnosed up to 76 % of cases.

Progress in the study of molecular biology of cancer has identified receptors that stimulate cell proliferation by helping to create new targeted therapies preventing morbidity and potentiate antineoplastic drugs on tumor control.

The determination of HER2 overexpression in gastric cancer has been shown to be a prognostic factor reported worldwide and implementation of target therapy has been able to increase survival in these patients.

In this study we determined the prevalence of HER2 overexpression in gastric cancer patients entitled ISSSTE Mexican population showing a prevalence of 9% which is within the range of 5-45% reported globally.

In our study also examined other demographic variables, histological and clinical characteristics of patients with gastric cancer, we only found a statistically significant association with HER2 overexpression being the presence of diffuse histology. We also identified a trend in decreased survival in patients with HER2 overexpression, which can be verified by performing future work with larger samples, this study serve as a basis for further research in our population.

INTRODUCCION

El cáncer gástrico es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo¹. El pronóstico del cáncer gástrico depende del estadio de la enfermedad al diagnóstico y del tratamiento.

Para el 2008 el globocan estimó cerca de un millón de nuevos casos de cáncer gástrico (988 000 casos, 7.8% del total de tumores malignos), siendo la cuarta causa de cáncer más frecuente en el mundo, solo detrás del cáncer de pulmón, mama y colorectal. Más del 70% de los casos (713 000 casos) ocurrirían en países desarrollados, siendo 467 000 en hombres y 246 000 en mujeres, la mitad de los casos aparecen en Asia del Este, predominando China y Japón. La relación hombre-mujer es de 2:1. El cáncer gástrico sería la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos (736 000 muertes, 9.7% del total de muertes por cáncer)¹.

En Estados Unidos el SEER reportó la incidencia del cáncer gástrico del 2004-2008 con tasa de 7.7 por 100 000 habitantes por año, con una media de edad al diagnóstico de 70 años. La prevalencia de los pacientes con cáncer gástrico fue de 66,010 (37,739 hombres y 28,271 mujeres). La tasa ajustada de mortalidad fue de 3.7/100 000 hab por año con una edad media de 73 años².

En México³, en 2003 se documentaron histológicamente 3 584 casos de cáncer gástrico, lo que representó 3.3% del total de casos de enfermedades malignas registrados, con una incidencia de 3.3 por 100 000 individuos. La frecuencia fue mayor en varones: 1 721 casos, lo que constituye el tercer lugar de incidencia (57%) entre las neoplasias malignas; en las mujeres se registraron 1 292 casos, es decir, el quinto lugar (43%). La incidencia aumentó con la edad: el grupo de 70 y más años (tanto en varones como en mujeres) resultó el más afectado. Las entidades con mayor proporción de casos fueron el Distrito Federal (27.7%) y Nuevo León (8.9%).

En cuanto a la mortalidad, en 2003 ocupó el tercer lugar entre las neoplasias malignas en ambos sexos, con 5 201 casos y una tasa de 5/100 000 habitantes. En hombres precedido del cáncer de próstata y pulmón, en mujeres precedido del cáncer de mama y cervicouterino³.

En México para el 2008, las estimaciones del globocan son una incidencia de 7859 nuevos casos y una mortalidad del 8.7% con 684 pacientes¹.

El pronóstico del cáncer gástrico depende del estadio de la enfermedad al diagnóstico y del tratamiento. Los tumores localizados (IA) diagnosticados principalmente en el occidente, donde esta neoplasia es endémica por el tipo de alimentación y en donde programas de detección oportuna en la población han sido implementados, tienen una supervivencia global (SG) a 5 años de 70-95%. Cuando existe infiltración más allá de la

submucosa, la supervivencia desciende hasta el 20-30% (estadio II 34%; IIIA 20%; IIIB 8%; IV 7%).

La sobrevida a 5 años se relaciona con el nivel de invasión del cáncer gástrico; así la enfermedad localizada en estómago que se diagnostica en el 24% de los casos tiene sobrevida del 57 al 70%, la enfermedad con afección locoregional del 9 al 45% y metastásica del 4%⁴.

Por lo anterior se han desarrollado estrategias terapéuticas para aumentar las tasas de curación, como técnicas quirúrgicas más radicales y/o administración de tratamientos complementarios con radioterapia (RT), quimioterapia (QT) y/o inmunoterapia. En la actualidad está aceptada la realización de QT neoadyuvante y de quimioirradiación postoperatoria⁵. En la enfermedad avanzada la QT sistémica prolonga la supervivencia, aunque no existe un claro régimen estándar⁶. Los esquemas ECF (epirrubicina, cisplatino, 5-FU) y CF (cisplatino, 5-FU) son los regímenes más usados, con una mediana de supervivencia de 7-9 meses.⁷ Recientemente, el esquema DCF (docetaxel, cisplatino, 5-FU) se considera más eficaz que el ECF, pero de mayor toxicidad, por lo que debe aplicarse a pacientes seleccionados⁸. La introducción de nuevos fármacos con combinaciones de irinotecan, oxaliplatino, capecitabina, y fármacos dirigidos a blancos terapéuticos como bevacizumab y cetuximab, ha conseguido ampliar las opciones terapéuticas y ha demostrado un incremento en la supervivencia^{9,10}.

Los enormes avances en el conocimiento de la biología del cáncer están llevando a una reclasificación de las enfermedades neoplásicas, basada en una ordenación biológica y/o genética. Esto ha permitido el desarrollo de nuevas terapias basadas en parámetros biológicos y adaptadas a cada tumor o a cada paciente. El objetivo es ofrecer a los enfermos terapias ajustadas individualmente, que sean mejor toleradas y que permitan convertir su enfermedad en una enfermedad crónica en los casos en que la curación no es posible.

El empleo de terapias dirigidas contra blancos biológicos parte de un mejor entendimiento del origen de las enfermedades neoplásicas. El empleo de fármacos antineoplásicos clásicos, cuyo mecanismo de acción antiproliferativo es relativamente indiscriminado, tiene un margen terapéutico estrecho, es decir, afectan con mayor intensidad a las células tumorales pero ejercen su acción en mayor o menor medida contra todas las células del organismo. En cambio, los fármacos antineoplásicos dirigidos contra dianas biológicas ejercen su efecto contra las células portadoras de una determinada alteración en sus sistemas biológicos. Esta alteración puede ser la amplificación incontrolada de alguna proteína de membrana reguladora, resultado de una mutación genética, por ejemplo, HER-2/neu en cáncer de mama, ovario o gástrico¹¹, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés epidermal growth factor receptor) en cáncer no microcítico de pulmón (CNMP), mama, cabeza, cuello u ovario, c-kit en sarcoma gastrointestinal o LMC, o CD20 en linfoma no Hodgkin. Otros ejemplos son la desregulación de vías intracelulares de control (ras/raf/MEK en cáncer de páncreas o cabeza y cuello, Akt/mTOR en cáncer de mama, o PKC

en CNMP), las alteraciones en el ciclo celular, o el bloqueo de los mecanismos de muerte celular programada (amplificación de bcl-2 en cáncer de pulmón)¹².

El EGFR fue el primer receptor identificado de una familia de cuatro receptores de membrana HER o ErbB. EFGR constituye el tipo 1, también denominado HER-1. La familia se completa con otros tres, denominados HER-2 (revisado más adelante), HER-3 y HER-4. El EGFR tiene múltiples ligandos (epidermal growth factor [EGF], TGF α , amfíregulina). 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 HER-3 que carece de esta actividad). Los dominios TK de HER-2 y HER-4 guardan una elevada homología con el de EGFR2 de hasta el 80%. Tras su activación por ligando o por interacción con otras proteínas de membrana, el EGFR se dimeriza con otros EGFR (homodimerización) o con otros tipos de proteínas HER (heterodimerización). Sin embargo, HER-2 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/HER-2 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, produciendo sitios fosfotirosina (Y992, Y1068, Y1086, Y1448 y Y1173) donde se unen moléculas «muelle»¹³.

La señalización intracelular de EGFR está mediada principalmente a través de dos vías fuertemente interrelacionadas, la vía Ras-Raf-MAPK (mitogen-activated protein kinases), también conocida como ERK (extra-cytoplasmic regulated kinases), y la vía PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase).

La activación de EGFR causa incremento en la proliferación, angiogénesis, metástasis y descenso en la apoptosis. En condiciones fisiológicas para activar al EGFR es necesario que exista unión de ligando, pero en células cancerosas existen mecanismos adicionales para la activación del EGFR.

Primero, en tumores sólidos humanos es común encontrar sobreexpresión del receptor que causa dimerización ligando independiente. Segundo, la producción autocrina de ligandos (como el TGF α) por células tumorales se ha relacionado con sobreexpresión del receptor, y representa un mecanismo muy eficiente de crecimiento dirigido por el EGFR. En tercer lugar, se han descrito formas mutadas del gen EGFR, que conducen a isoformas truncadas del receptor que carecen del dominio extracelular, y que presentan activación constitutiva de la TK.

Se han descrito mutaciones activadoras en el dominio TK que inducen autofosforilación y activación intrínseca. La sobreexpresión de EGFR se ha asociado con estadios más avanzados, resistencia a tratamientos convencionales, y peor pronóstico.

Existen dos grupos de terapias dirigidas contra el EGFR. En primer lugar, se han desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular del EGFR. En segundo lugar, se han sintetizado diversas moléculas dirigidas a inhibir la actividad TK intracelular.

El principal objetivo de los nuevos fármacos antitumorales es actuar directamente sobre las lesiones moleculares localizadas en las células tumorales, proporcionando un aumento de la eficacia y minimizando la toxicidad en las células normales. Los avances en biología molecular han facilitado la identificación de marcadores tumorales que no sólo predicen el pronóstico y respuesta terapéutica, sino que también funcionan como potenciales dianas terapéuticas¹⁴.

HER 2

El HER-2 (erbB2/neu) es un receptor tirosina-cinasa de la familia EGFR que se encuentra codificado en un gen localizado en cromosoma 17q21. En los carcinomas actúa como oncogen, dado que su amplificación en el gen induce sobreexpresión de la proteína en la membrana celular con la subsecuente adquisición de propiedades de ventaja de una célula maligna.

HER- 2 se encuentra sobreexpresado hasta en el 20-25% de algunos tumores invasivos como los de la mama¹⁵. La sobreexpresión de HER-2 ocurre a través de la amplificación del gen wild-type HER-2, que se produce en las fases tempranas del desarrollo del tumor y se asocia con mal pronóstico del cáncer, incluyendo una reducción de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de supervivencia global (SG) ¹⁶, y puede relacionarse con resistencia a diversos tipos de quimioterapia.

En la actualidad, las técnicas de valoración utilizadas más frecuentemente son la inmunohistoquímica (IHC) y la Hibridación fluorescente in situ (FISH [por su siglas en inglés *Fluorescence In Situ Hybridization*])¹⁷. Ambas técnicas son fiables, consistentes y específicas cuando se realizan utilizando protocolos de ensayo estandarizados y validados. La técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH, chromogenic in situ hybridization) ha sido recientemente validada como un alternativa de la técnica FISH¹⁸.

La técnica de IHC emplea anticuerpos dirigidos específicamente contra un epítipo de la proteína HER-2 en el tejido tumoral, detectándose de ese modo el HER-2 en la superficie de la célula del tumor. Esta técnica está optimizada para su uso en tejidos tumorales fijados e incluidos en parafina, que constituye el material habitualmente utilizado en la práctica

clínica. La fiabilidad de esta técnica depende del empleo de un método de ensayo validado y de un protocolo de tinción en condiciones de ensayo estandarizadas. La expresión de HER-2 se reconoce por un patrón de tinción típico de las células tumorales, que es interpretado semicuantitativamente por el observador, aplicando una escala de 0-3. Una puntuación IHC 3+ indica la intensidad de tinción más fuerte.

La técnica FISH se basa en la detección de la amplificación del gen HER-2 y es más específica y sensible que la IHC. Permite evaluar directamente el número de copias del gen HER-2. Utiliza sondas de ADN complementario marcadas para detectar las secuencias específicas por hibridación¹⁹.

En general, IHC y FISH han demostrado concordancia en el 80% de los casos. La FDA ha aprobado el empleo de ambas técnicas para seleccionar a pacientes candidatas al tratamiento con trastuzumab. Una proporción de muestras definidas como equívocas mediante IHC (es decir, IHC 2+) revelan también amplificación del gen HER-2. Por consiguiente, se recomienda analizar las muestras de los tumores IHC 2+ para detectar la amplificación del gen HER-2 mediante FISH o SISH, con el fin de asegurar que se identifica a todas las pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento blanco dirigido²⁰.

La interpretación del resultado de la prueba es numérica, y más cuantitativa que con la técnica de IHC. Al igual que la IHC, la técnica FISH se realiza en muestras de tejido tumoral fijadas en formalina e incluidas en parafina, evaluándose además los niveles de HER-2 célula a célula. Los tumores IHC 3+ y/o FISH+ se denominan «HER-2 positivo», y estos pacientes son idóneos para recibir tratamiento con tratamiento blanco dirigido con un anticuerpo monoclonal llamado trastuzumab²¹. Si el puntaje es 2+ debe repetir la prueba por FISH o mediante hibridación aumentada con plata in situ (SISH) para confirmar positividad a HER2 y puntaje por IHQ de 0 o 1+ debe tomarse como HER2 negativo.

La técnica SISH es una alternativa a la técnica FISH que ha sido introducida recientemente para la detección de la amplificación del gen HER-2. En ella se realiza la detección cromogénica del gen HER-2 utilizando una sonda marcada con la enzima peroxidasa en lugar de la tinción fluorescente. Ello supone una menor demanda de equipo técnico (no se necesita un microscopio de fluorescencia). Las señales de tinción mediante SISH pueden observarse con un microscopio de luz convencional, la histología puede evaluarse de forma simultánea y la tinción permanece estable durante un largo periodo de tiempo. Un estudio de validación realizado a nivel internacional ha demostrado que los resultados obtenidos mediante SISH son reproducibles entre laboratorios. Estos resultados apoyan el papel de la técnica SISH en la determinación clínica de la amplificación del gen HER-2.

La sobreexpresión de HER2 en cáncer gástrico se describió en 1986 por inmunohistoquímica. En 1990 se reportaron series de 9 a 38% de sobreexpresión. También se ha identificado que la sobreexpresión de HER 2 varía de acuerdo al tipo histológico de

tumor, presentándose en 34% de los pacientes que presentan adenocarcinoma tipo intestinal, en 6% de los tipo difuso y en 20% del tipo mixto. Por otro lado, la sobreexpresión de este receptor también varía de acuerdo a su localización, presentándose en un 32% en pacientes con cáncer localizado en la unión esofagogastrica y en tan solo el 18% en los que se localizan en el resto del estómago⁶.

De esta forma, cada vez hay más pruebas del papel de la sobreexpresión de HER2 en pacientes con cáncer gástrico y ha sido sólida la correlación entre un pronóstico pobre y enfermedad más agresiva en este subgrupo de pacientes. Con el uso de inmunohistoquímica basado en anticuerpos monoclonales y/o amplificación del gen mediante FISH, diferentes series han reportado rangos de sobreexpresión de entre el 13 y el 91% del total de tumores malignos del estomago^{22,23,24,25,26}.

Recientemente se publicó el primer estudio fase III (ToGA)²⁷ que demuestra beneficio del trastuzumab en el tratamiento del cáncer gástrico metastásico con Her 2 positivo. Para el tamizaje se realizó calificación de IHQ 3+ y FISH positivo para definir positividad a HER2. En este estudio se incluyeron 584 pacientes con cáncer gástrico metastásico dividiéndose en dos brazos de tratamiento: quimioterapia + trastuzumab (294 pacientes) o quimioterapia sola (290 pacientes). La variable de interés primaria fue la sobrevida total, secundariamente la tasa de respuesta total, periodo libre de progresión de la enfermedad y duración de la respuesta.

La mediana de supervivencia fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron trastuzumab con quimioterapia, comparados con los del grupo de quimioterapia sola (13.8 vs 11.1 meses) HR de 0.74 (IC 95% 0.60, 0.91; $p < 0.005$). La respuesta total también fue significativamente más alta en el grupo de trastuzumab mas quimioterapia que el de quimioterapia sola (47% vs 35%; $p = 0.002$) al igual que la mediana de duración de la respuesta (6.9 vs 4.8 meses); HR de 0.54 (IC 5% 0.40, 0.73; $p < 0.001$). De igual modo la mediana de supervivencia libre de progresión de la enfermedad se extendió de manera significativa en los pacientes que recibieron trastuzumab mas quimioterapia comparados con los del grupo de quimioterapia sola (6.7 vs 5.5 meses HR 0.71 (IC 95% 0.59, 0.85; $p < 0.001$).

Todos los beneficios del tratamiento con trastuzumab fueron nulos en lo pacientes en quienes se encontró HER2 negativo²⁸.

Como se podrá ver entonces, se han realizado estudios a nivel mundial sobre el beneficio de la terapia blanco en pacientes con sobreexpresión de HER 2 en carcinoma gástrico. En la población mexicana con cáncer gástrico no conocemos cual es la prevalencia de la sobreexpresión de HER 2 debido a que no se realiza rutinariamente su detección, lo cual es de importancia ya que se ha demostrado que dicha sobreexpresión confiere mal pronóstico al paciente y la aplicación de terapias blanco dirigidas al receptor HER2 ha

mejorado la sobrevida en estos pacientes. El objetivo del presente estudio fue conocer la prevalencia de sobreexpresión de Her2 en la población derechohabiente del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE que ingresan con diagnóstico de cáncer gástrico.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, ambilectivo en el que se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma gástrico sin importar la etapa clínica en que se encuentren, obtenidos en los registros de la consulta externa del servicio de oncología en el periodo comprendido entre el 01 Junio 2011 y 01 de Enero 2013, que den su consentimiento a participar en el estudio permitiendo ser utilizada una muestra del tejido tumoral para realizar identificación de la sobreexpresión de HER 2 pertenecientes al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se excluyeron aquellos pacientes con tumores gástricos de estirpe diferente a la epitelial, o bien metastásicos de órgano primario diferente al estómago, así como pacientes que no aceptaron participar en el protocolo de investigación. Se eliminaron aquellos pacientes con muestras insuficientes o mal conservadas que imposibiliten la realización de pruebas de inmunohistoquímica para determinar sobreexpresión de Her2, en quienes por estado de salud, tratamiento previo del tumor, muerte o falta de aceptación no sea posible toma de nueva muestra tumoral.

El estudio se dividió en en dos fases: Para la fase retrolectiva se analizó el expediente clínico de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de cáncer gástrico y se analizaron los bloques de parafina de biopsias o pieza quirúrgica obtenida para realización de prueba de inmunohistoquímica para la determinación de sobreexpresión de Her2.

En la fase prolectiva se analizaron a los pacientes que ingresaron al Servicio de Oncología con diagnóstico de Cáncer gástrico y se realizaron biopsias o revisión de material de diagnóstico, donde se llevo a cabo la determinación de sobreexpresión de Her2.

Para la técnica de IHC se emplearon anticuerpos dirigidos específicamente contra un epítipo de la proteína HER-2 en el tejido tumoral, detectándose de ese modo el HER-2 en la superficie de la célula del tumor. Esta técnica está optimizada para su uso en tejidos tumorales fijados e incluidos en parafina, que constituye el material habitualmente utilizado en la práctica clínica. La expresión de HER-2 se reconoció por un patrón de tinción típico de las células tumorales, que fue interpretado semicuantitativamente por el observador, aplicando una escala de 0-3. Una puntuación IHC 3+ indica la intensidad de tinción más fuerte.

La técnica FISH se baso en la detección de la amplificación del gen HER-2, y es más específica y sensible que la IHC. Permitió evaluar directamente el número de copias del gen HER-2.

Para el análisis estadístico se utilizaron graficas de estadística descriptiva, media para variables de distribución normal, mediana para variables de distribución anormal, así como desviación estándar, máximo y mínimo así como intervalo de confianza, mediante el programa SPSS versión 19.

RESULTADOS

La muestra fue de 42 pacientes con Ca gastrico, los cuales se dividieron en 3 grupos para su estudio con respecto a la sobreexpresion de Her 2. En la **tabla 1** se muestran las características demográficas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativa por lo que se consideraron muestras comparables.

Tabla 1. Distribución demográfica.

VARIABLE	HER 2 NEG	HER 2 INDET	HER 2 POS	VALOR (p)
EDAD	58.8 +/- 12.7	67 +/- 13.4	55.5 +/- 11.7	0.634
SEXO				0.685
HOMBRE	12 (64.7)	3 (75)	1 (25)	
MUJER	22 (35.3)	1 (25)	3 (75)	
LOCALIZACION				0.361
UNION EG	5 (14.7)	0	0	
FONDO	4 (11.8)	0	0	
CUERPO	8 (23.5)	1 (25)	1 (25)	
ANTRO	3 (8.8)	1 (25)	1 (25)	
CURV MENOR	4 (11.8)	2 (50)	0	
PREPILORICA	4 (11.8)	0	1 (25)	
PILORO	3 (8.8)	0	1 (25)	
NO ESPECIF	3 (8.8)	0	0	
HISTOLOGIA				0.140
INTESTINAL	15 (44.1)	3 (75)	0	
MIXTA	0	0	1 (25)	
DIFUSA	16 (47.1)	1 (25)	3 (75)	
NO ESPECIF	3 (8.8)	0	0	
CELS ANILLO DE SELLO				0.111
SI	20 (58)	1 (25)	4 (100)	
NO	14 (41.2)	3 (75)	0	
GRADO DE DIFERENCIACION				0.876
BIEN	2 (5.9)	0	0	
MODERADO	12 (35.3)	2 (50)	2 (50)	
POCO	17 (50)	2 (50)	1 (25)	
NO ESPECIF	3 (8.8)	0	1 (25)	

PRESENTACION				0.732
PRIMARIO	33 (97.1)	4 (100)	4 (100)	
RECURRENTE	1 (2.9)	0	0	
EC				0.423
IA	2 (5.9)	0	0	
IB	1 (2.9)	0	0	
IIA	1 (2.9)	0	0	
IIB	4 (11.8)	0	0	
IIIA	1 (2.9)	0	0	
IIIB	2 (5.9)	0	0	
IIIC	10 (29.4)	2 (50)	2 (50)	
IV	6 (17.6)	2 (50)	1 (25)	
NO CLASIF	3 (8.8)	0	1 (25)	
NO ESPECIF	4 (11.8)	0	0	
TXPREVIO				0.363
QUIMIOTERAP	4 (11.8)	0	0	
CIRUGIA	8 (23.5)	2 (50)	1 (25)	
MULTIDISCIPL	2 (5.9)	0	1 (25)	
NINGUNO	20 (58.8)	2 (50)	2 (50)	
TXCMN				0.084
CIRUGIA	12 (35)	1 (25)	3 (75)	
QT/RT ADYUV	3 (8.8)	0	0	
RT ADYUVANTE	0	0	1 (25)	
QT PALIATIVA	5 (14.7)	1 (25)	0	
QT/RT PALIATIVA	1 (2.9)	0	0	
RT PALIATIVA	2 (5.9)	0	0	
NINGUNO	8 (23.5)	2 (50)	0	
TX MULTIDISCIPL	3 (8.8)	0	0	
QXCMN				0.204
GT + LINF COMPL	7 (50)	0	1 (33.3)	
GST + LINF COMP	3 (20)	0	0	
GST + LIN INCOM	0	0	1 (33.3)	
LAPE	5 (30)	1 (100)	1 (33.3)	
RESECCION				0.210
R0	9 (60)	0	1 (33.3)	
R1	0	0	1 (33.3)	
R2	6 (40)	1 (100)	1 (33.3)	
ADYUVANCIA				0.138
SI	6 (17.6)	0	2 (50)	
NO	28 (82.4)	4 (100)	2 (50)	
TIPOADY				0.088
QT	1 (16.6)	4 (100)	0	
QT/RT	5 (83.3)	0	1 (50)	
RT	0	0	1 (50)	
RECURRENCIA				0.569
SI	22 (64.7)	4 (100)	2 (50)	

NO	12 (35.3)	0	2 (50)	
PLE	22.7 +/- 3.5	6.2 +/- 1.5	9.2 +/- 2.3	0.467
SOBREVIDA	29.8 +/- 3.6	13.3 +/- 3.8	15 +/- 3.4	0.064
DESCENLACE				0.504
VIVO SIN AT	8 (23.5)	0	0	
VIVO CON AT	6 (17.6)	2 (50)	0	
VIVO EN TX INIC	1 (2.9)	0	0	
PERDIDO SIN AT	3 (8.8)	0	1 (25)	
PERDIDO CON AT	1 (2.9)	1 (25)	1 (25)	
FINADO SIN AT	1 (2.9)	0	1 (25)	
FINADO CON AT	14 (41.2)	1 (25)	1 (25)	

A. EDAD

Mediante prueba de curtosis se encontró distribución normal para edad global con media de 59.3, desviación estandar de ± 12.6 con un mínimo de 31 y máximo de 84. Figura 1.

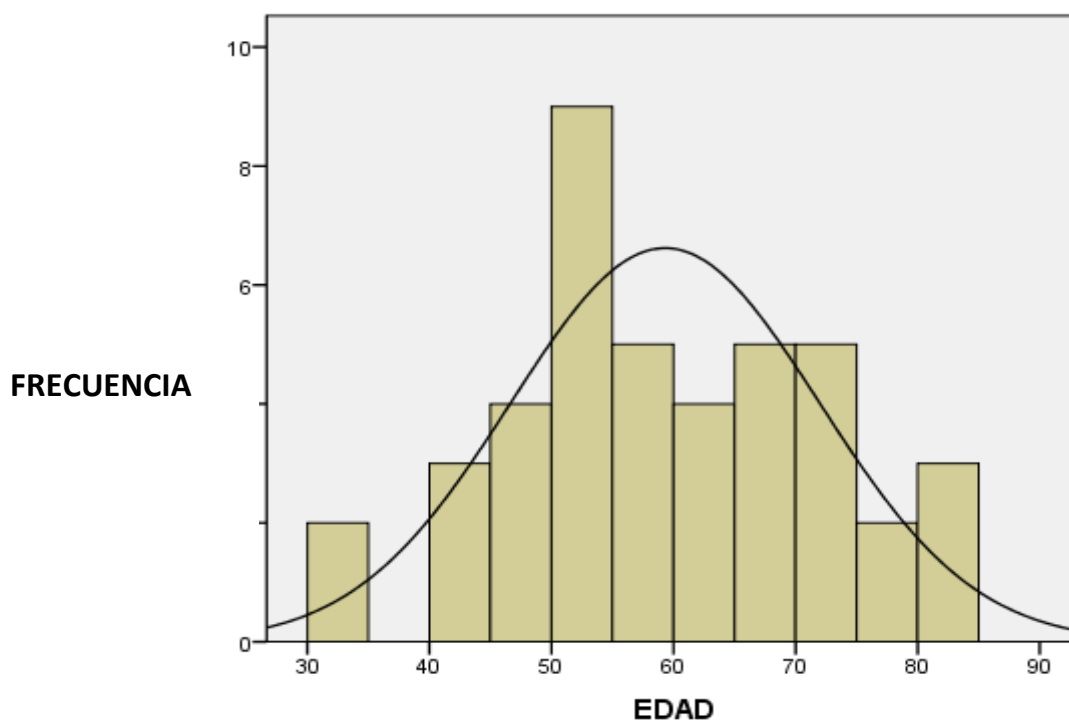


Figura 1. Distribución por edad

Por grupos, la edad media y su desviación estandar fue de 58.8 +/- 12.7 para Her 2 negativos, 67 +/- 13.4 Her 2 indeterminados y 55.5 +/- 11.7 para el grupo con sobreexpresión de Her 2. Con una p=0.634.

Mediante análisis bivariado con coeficiente de asociación Phi mediante tabla de contingencia no se encontró asociación entre las variables Sobreexpresión de Her 2 y edad con una $p=0.210$.

B. SOBREEXPRESION DE HER 2

Se incluyeron en el estudio 42 pacientes con Dx de Ca gástrico con la distribución en cuanto a sobreexpresión de Her 2 por inmunohistoquímica como se muestra en **Tabla 2** y **Fig. 2**

Tabla 2. Distribución por Sobreexpresión de Her 2

	HER 2
NEGATIVO	34 (81%)
INDETERMINADO	4 (9.5%)
POSITIVO	4 (9.5%)

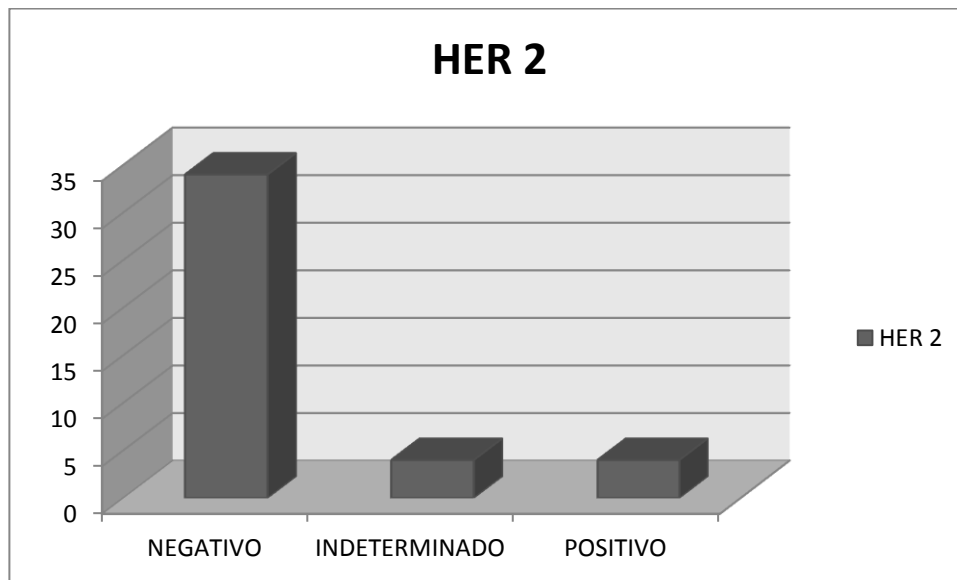


Fig. 2 Distribución de sobreexpresión de Her 2.

En este estudio se identificó una prevalencia de sobreexpresión de Her 2 en pacientes con Cancer Gastrico del 9%.

Es pertinente aclarar que a los pacientes con resultado indeterminado no fue posible realizar prueba de Fish para confirmación del estado de Her 2 por falta de tejido en las muestras de los pacientes quienes por desenlace, ausencia de tumor actual, gravedad o muerte no fue posible tomar nueva muestra para realización de estudio.

C. GENERO

Se estudiaron 16 hombres siendo el 38.1% de la muestra y 26 mujeres siendo 61.9%. La Distribución del género con respecto a la sobreexpresión de Her2. se muestra en la Tabla 3 y Figura 3.

Tabla 3. Distribución por Género según estado de Her2

	HOMBRE	MUJER
HER 2 NEG	12	22
HER 2 INDET	3	1
HER 2 POS	1	3

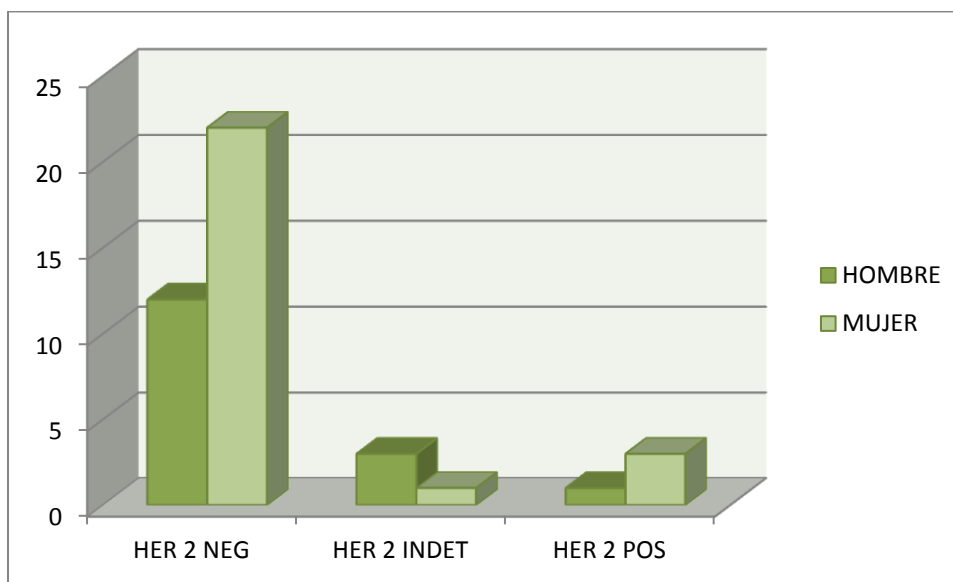


Fig. 3 Distribución por género según estado de Her 2

Mediante análisis bivariado con coeficiente de asociación Phi mediante tabla de contingencia no se encontró asociación entre las variables Sobreexpresión de Her 2 y género con una $p=0.685$.

D. LOCALIZACIÓN

Respecto a la localización se observó 11.9% cáncer en cardias, 9.5% en fondo, 23.8% en cuerpo, 11.9% en antro, 14.3% en curvatura menor, 11.9% prepilórico y 9.5% en píloro. En 3 casos (7.1%) no se especificó la localización de la lesión en expediente o en hoja de envío con tumor ya tratado.

Mediante análisis bivariado con coeficiente de asociación Phi mediante tabla de contingencia no se encontró asociación entre las variables Sobreexpresión de Her 2 y localización con una $p=0.686$.

E. HISTOLOGIA

Con respecto a la histología y factores histológicos de mal pronóstico como presencia de células en anillo de sello y grado histológico se muestra la distribución en Tabla 4 Y 5, según la sobreexpresión de Her2. (Figura 4 Y 5).

Tabla 4. Distribución por subtipo histológico y factores histológicos de mal pronóstico.

	INTESTINAL	MIXTO	DIFUSO	NO ESPECIFICADO	CELS EN ANILLO DE SELLO
HER 2 NEG	15	0	16	3	19
HER 2 INDET	3	0	1	0	1
HER 2 POS	0	1	3	0	4

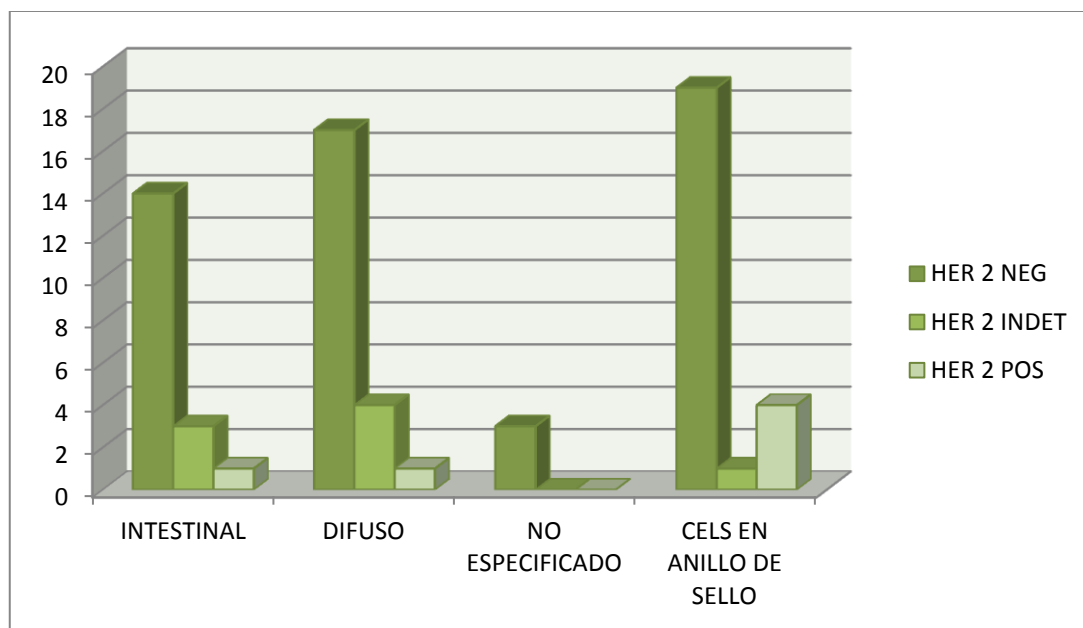


Fig. 4 Distribución por subtipo histológico y factores histológicos de mal pronóstico

Mediante análisis bivariado con coeficiente de asociación Phi mediante tabla de contingencia se encontró asociación únicamente entre la variable de histología difusa y sobreexpresión de Her2 con $p=0.030$.

La presencia de células en anillo de sello no se encontró asociada a la sobreexpresión de Her 2 con $p=0.111$.

Tabla 5. Distribución por grado histológico y estado de Her 2

	BIEN DIF	MODERAD DIF	POCO DIF	NO ESPECIFICADO
HER 2 NEG	2	11	17	4
HER 2 INDET	0	2	2	0
HER 2 POS	0	2	1	1

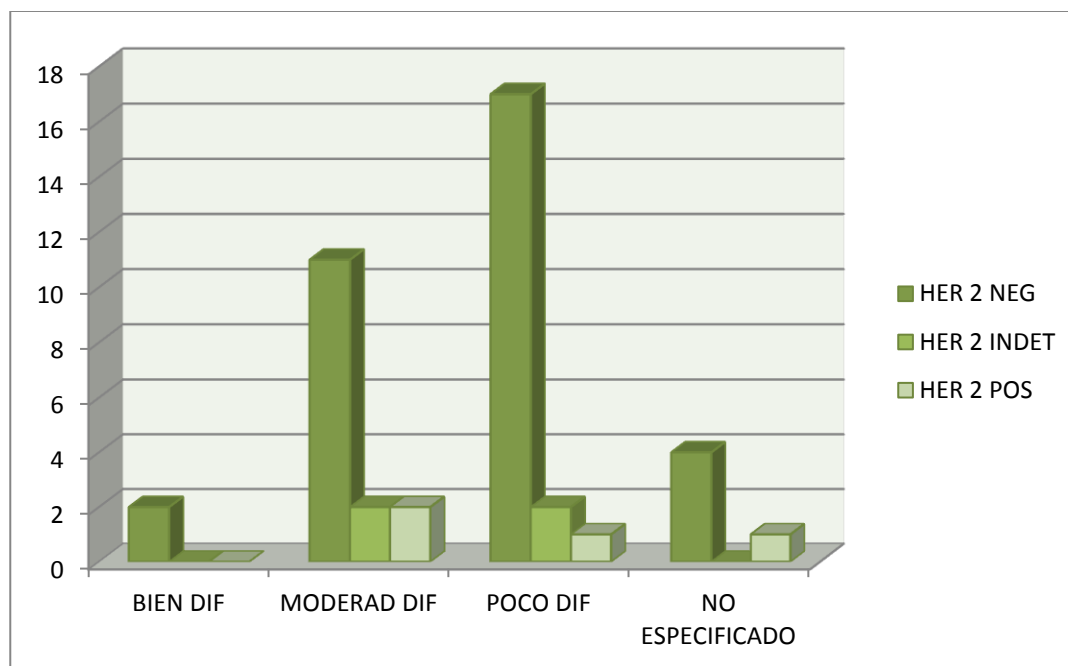


Fig. 5. Distribución por grado histológico y estado de Her 2

Mediante análisis bivariado con coeficiente de asociación Phi mediante tabla de contingencia no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la variable de grado histológico y sobreexpresión de Her2 con $p=0.876$.

F. ETAPA CLÍNICA

La etapa clínica al momento del diagnóstico con respecto a la sobreexpresión de Her 2 se distribuye como se muestra en la **Tabla y Figura 6**. En total se diagnosticaron 8 pacientes (19.1%) en etapas tempranas, 26 pacientes (40.8%) en etapa localmente avanzada, 9 pacientes (21.4%) con enfermedad metastásica y 8 pacientes (19%) no etapificables o no especificados.

Algunos pacientes ya tratados previamente fuera de nuestro CMN que al envío no especifican la EC inicial del paciente se catalogan como EC desconocida, mientras que los pacientes con cirugías realizadas con linfadenectomía incompleta o descripción histopatológica deficiente de la pieza quirúrgica que no permite adecuada estadificación según los criterios de la AJCC 2010 se catalogaron como no etapificables.

Tabla 6. Distribución por Etapa Clínica.

HER	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	DESCONOC	NO ETAPIF
NEG	2	1	1	4	1	2	10	6	4	3
INDET	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
POS	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1

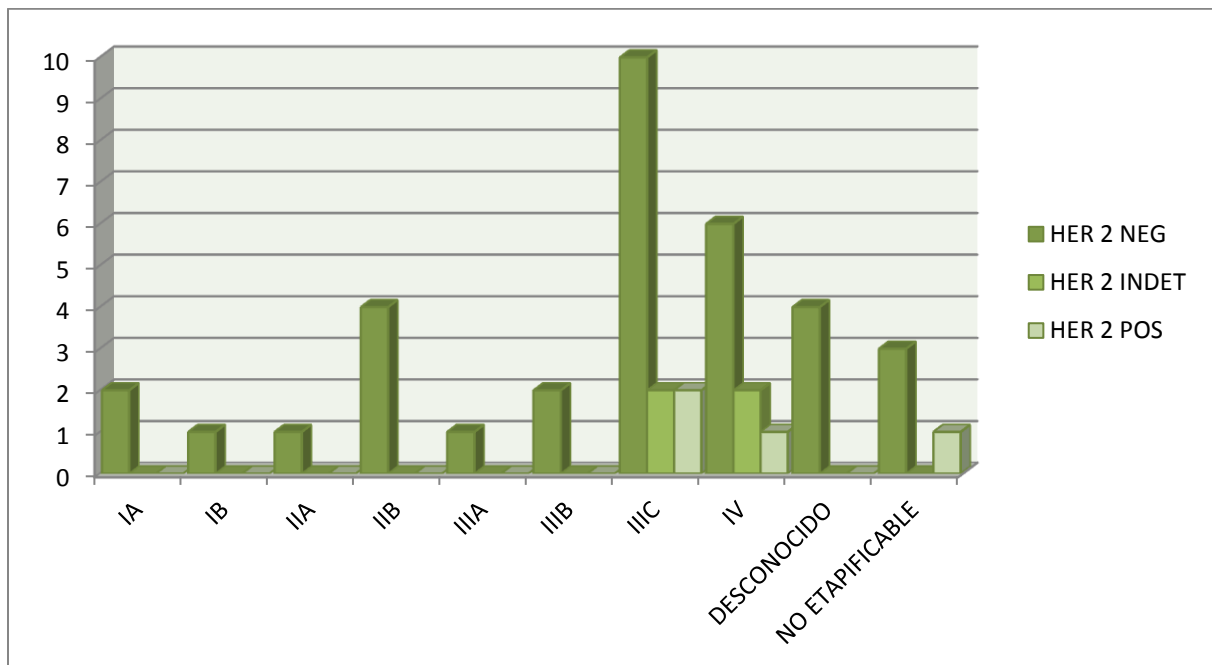


Fig 6. Distribución por Etapa Clínica.

Mediante análisis bivariado con coeficiente de asociación Phi mediante tabla de contingencia no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la variable etapa clínica y sobreexpresión de Her2 con $p=0.423$.

G. TRATAMIENTO PREVIO FUERA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE

Al ingresar al CMN 20 de Noviembre 57.1% de los pacientes no habían recibido tratamiento previo, 9.5% habían recibido quimioterapia, 26.2% habían sido sometidos a cirugía es decir 11 pacientes y 3 pacientes (7.1%) sometidos a ambos tratamientos.

Así de los 14 pacientes sometidos a cirugía previo a su ingreso al CMN 20 de Noviembre a 10 pacientes o el 71.4% se les realizó linfadenectomía completa, a 3 pacientes (21.4%) no se les realizó linfadenectomía completa no permitiendo su estadificación según criterios de la AJCC. 1 paciente (7.1%) solo se realizó laparotomía con toma de biopsia por irresecabilidad.

H. TRATAMIENTO EN CMN 20 DE NOVIEMBRE

Con base al tratamiento previo recibido y a la ausencia del mismo a su ingreso a este CMN 20 de Noviembre se dieron los tratamientos especificados en Tabla y Figura 7.

TABLA 7. Tratamiento inicial en CMN 20 de Noviembre

HER 2	CIRUGIA	QT/RT ADYUV	RT ADYUV	QT PALIAT	QT/RT PALIAT	RT PALIAT	TRATAM MULTIDISC	SIN TRATAM
NEG	12	3	0	5	1	2	3	8
INDET	1	0	0	1	0	0	0	2
POS	3	0	1	0	0	0	0	0

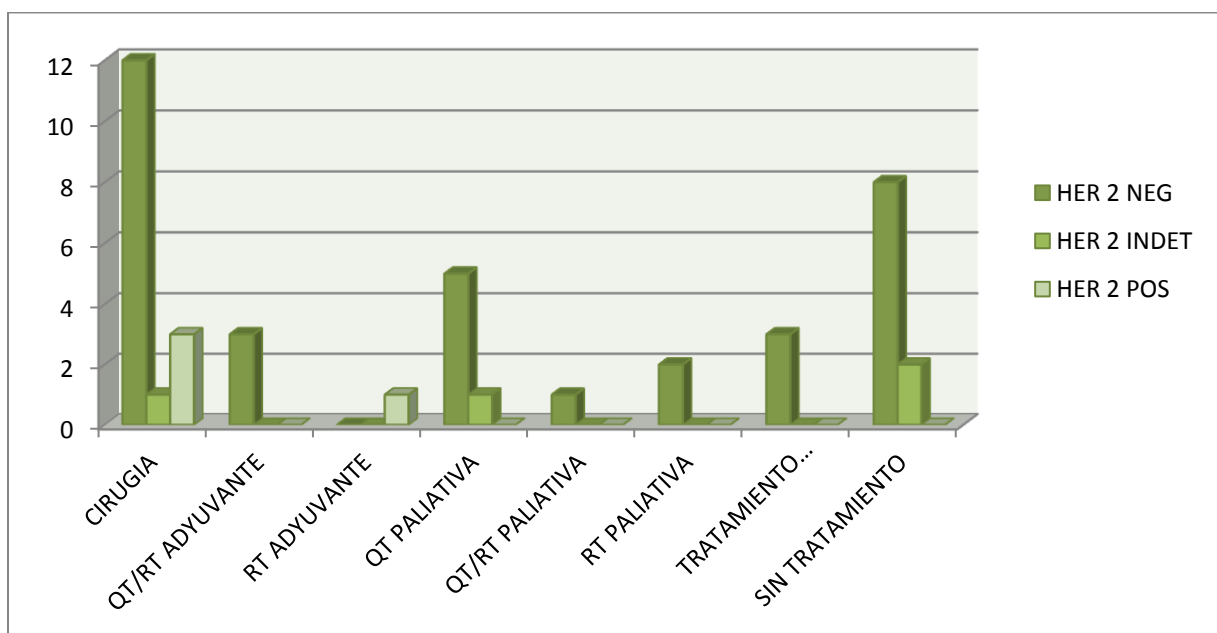


FIG. 7 Tratamiento inicial en el CMN 20 de Noviembre

Los pacientes que no recibieron tratamiento 4 fueron por no acudir a valoraciones con los especialistas, 3 pacientes por envío extemporáneo para adyuvancia, 2 por comorbilidades que contraindicaron tratamiento y 1 por no estar indicada la adyuvancia por etapa clínica temprana.

Los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en este CMN 20 de Noviembre fueron 19, de los cuales 3 se incluyen en tratamiento multidisciplinario, 1 paciente con QT/RT neoadyuvante y cirugía posterior y 2 pacientes sometidos inicialmente a cirugía y consolidados con QT/RT.

De las cirugías realizadas 8 (42.1%) consistieron en gastrectomía total con Lifenectomía completa, 3 (15.7%) fueron gastrectomías subtotales con lifenectomía completa, 1 (5.2%) gastrectomía total con lifenectomía incompleta (reporte de ganglios linfáticos menor a 16 en pieza patológica), 1 (5.2%) paciente sometido a gastrectomía subtotal con lifenectomía incompleta y en 7 (36.8%) pacientes se realizó laparotomía con toma de biopsia por irreseccabilidad.

Los tipos de resección obtenidos durante las cirugías realizadas 10 (52.6%) fueron R0 con resección tumoral completa, 1 resección R1 con tumor residual microscópico (5.2%) y 8 resecciones R2 dejando residual macroscópico (42.1%).

Los pacientes que recibieron adyuvancia posterior a tratamiento quirúrgico inicial ya sea en el CMN 20 de Noviembre o fuera de éste fueron 8 pacientes (19%), distribuidos según sobreexpresión de Her 2 negativo 6 pacientes y positivo 2 pacientes.

I. RECURRENCIA

La recurrencia tumoral posterior a tratamiento oncológico se observó en 66.7% distribuido con respecto a sobreexpresión de Her 2 como se muestra en **Tabla 8** y **Figura 8**.

TABLA 8. Progresión tumoral posterior al término del tratamiento oncológico

	SI	NO
HER 2 NEG	22 (64.7%)	12 (35.3%)
HER 2 INDET	4 (100%)	0
HER 2 POS	2 (50%)	2 (50%)

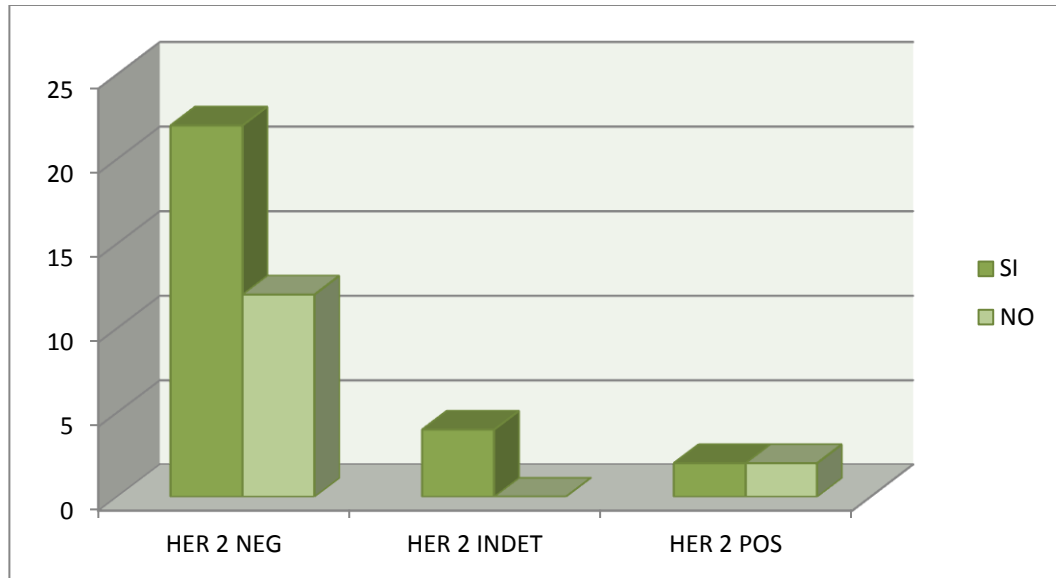


FIG. 8 Progresión tumoral posterior al término del tratamiento oncológico

Mediante análisis bivariado con coeficiente de asociación Phi mediante tabla de contingencia no se encontró asociación entre las variables Sobreexpresión de Her 2 y recurrencia con una $p=0.278$.

J. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD

El periodo libre de enfermedad medio global fue de 7.7 meses con desviación estándar de 11.5 como máximo 40 meses y mínimo 0.

Por grupos de Her 2 se encontró PLE de 22.7 +/- 3.5 meses en Her 2 negativos, 6.2 +/- 1.5 en Her 2 indeterminados mostrando comportamiento similar a los pacientes con Her 2 positivos con PLE de 9.2 +/- 2.3 con $p=0.647$. Como lo muestra la Figura 9.

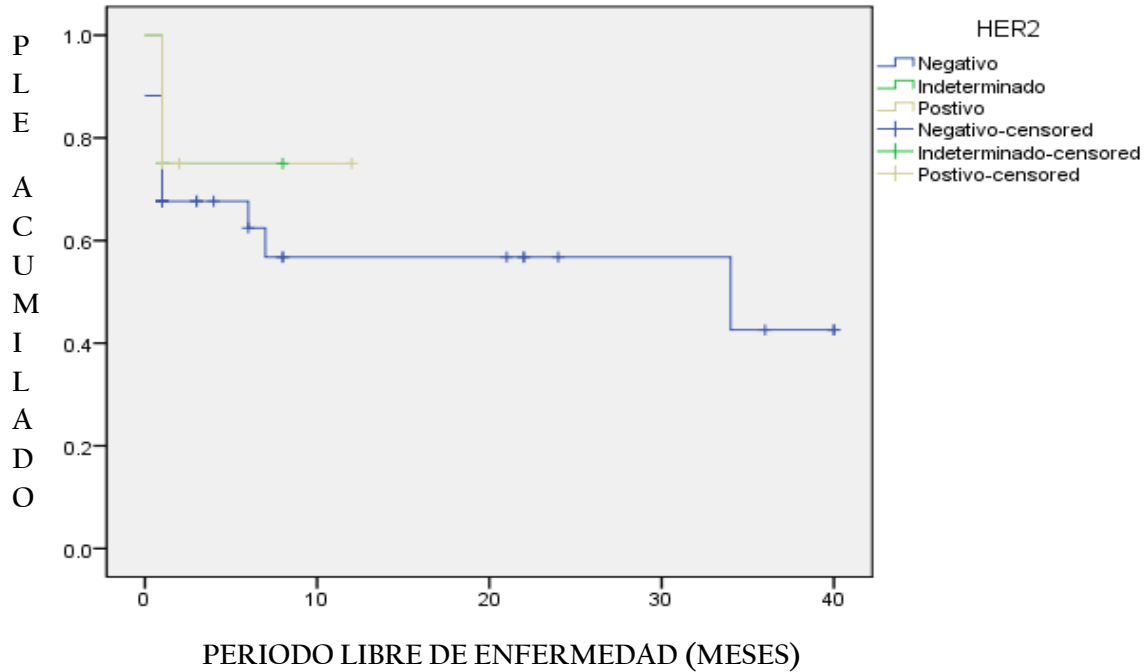


FIGURA 9. Periodo libre de enfermedad

K. SOBREVIDA

La sobrevida global media fue de 16.5 meses con desviación estándar de 13.5, con mínimo de 1 y máximo de 47 meses.

En la **Figura 10** se muestra el comportamiento de la SV por grupos de Her 2, siendo de 29.8 +/- 3.6 meses en Her 2 negativos, 13.3 +/- 3.8 en Her 2 indeterminados mostrando comportamiento similar a los pacientes con Her 2 positivos con SV de 15 +/- 3.4 con $p=0.064$, si bien la p no es estadísticamente significativa sí muestra tendencia a la significancia que podrá corroborarse obteniendo una muestra más numerosa.

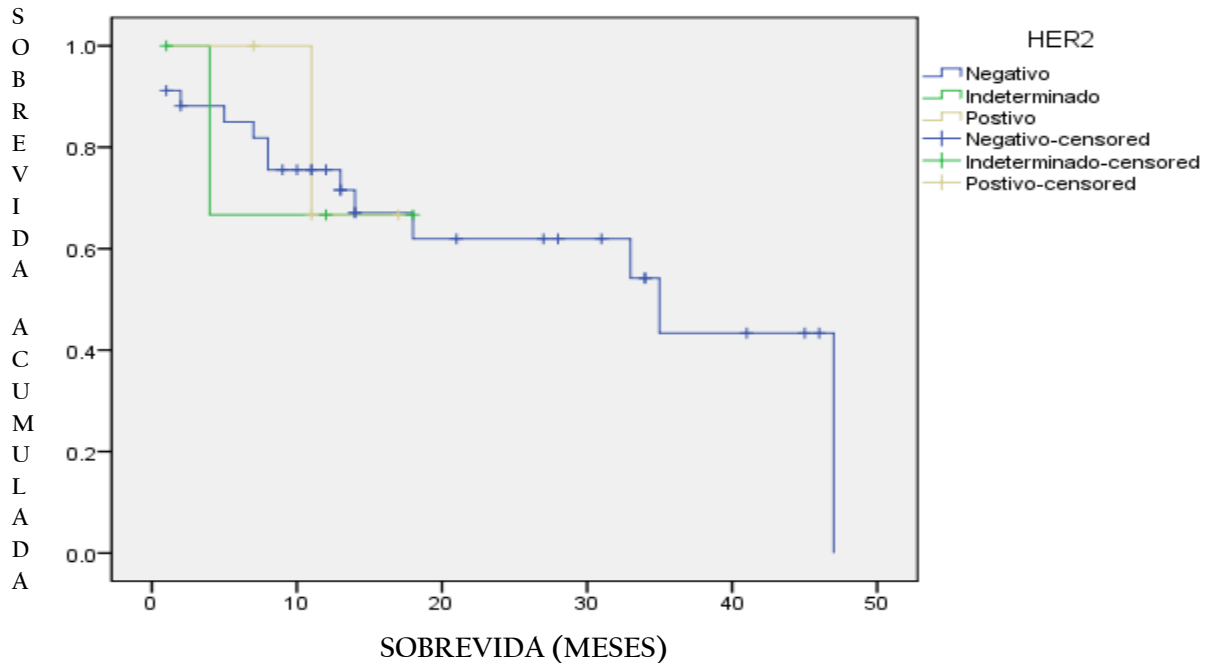


FIGURA 10. Sobrevida

Se realizaron analisis no parametrico de Kolmogorov-Smirnov para el periodo libre de enfermedad y sobrevida encontrando distribución anormal. Mediante análisis bivariado con coeficiente de asociación Phi mediante tabla de contingencia no se encontró asociación entre las variables con una $p=0.556$ en PLE y $p=0.585$ en sobrevida.

L. DESENLACE

La evolución de los pacientes hasta el momento actual o última consulta otorgada se muestra en la Tabla 9 y Figura 11.

TABLA 9. Desenlace

	VIVO SIN AT	VIVO CON AT	VIVO EN TRATAM	FINADO SIN AT	FINADO CON AT	PERDIDO SIN AT	PERDIDO CON AT
HER 2 NEG	8	6	1	1	14	3	1
HER 2 INDET	0	2	0	0	1	0	1
HER 2 POS	0	0	0	1	1	1	1

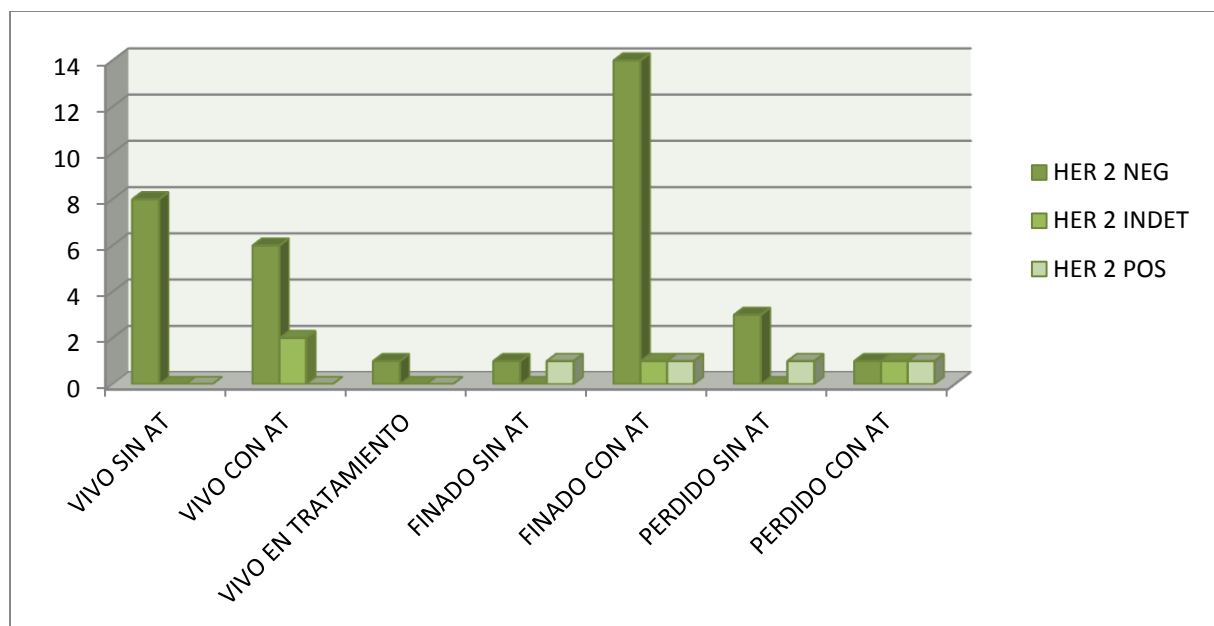


FIGURA II. Desenlace

Mediante análisis bivariado con coeficiente de asociación Phi mediante tabla de contingencia no se encontró asociación entre las variables Sobreexpresión de Her 2 y desenlace con una $p=0.238$.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la prevalencia sobreexpresión de HER 2 fue del 9%, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura donde una revisión sistemática realizada en 2012 reportó 18% con rangos de 3 a 53% en 49 estudios²⁹. Sin embargo, existen estudios como el ToGA trial²⁷ en donde se reporta una prevalencia de esta sobreexpresión mayor de hasta el 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 61.9% en mujeres y 38.1%. Contrario a lo reportado en la literatura mundial donde predomina en sexo masculino con proporción de 2:1² sin embargo sin asociación que se compruebe en metanálisis³⁰ y revisión sistemática realizados²⁹.

Con respecto a la localización se ha reportado un incremento en la incidencia del 10 al 23% de cáncer en cardias^{26 31}. En nuestro estudio se la localización más frecuente en el cuerpo, seguido por la curvatura menor. En el cardias la localización fue solo del 11.9%.

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 estómago.³² En un estudio japonés, en 1995 se reportó prevalencia de subtipo difuso en 30%³³. En nuestro estudio se identificó una prevalencia del 47.9% del subtipo difuso asociado a la sobreexpresión del HER 2 hasta 75% ($p=0.030$); sin embargo, contrario a nuestros resultados, en una revisión sistemática se encontró una asociación de la sobreexpresión de Her 2 con el tipo intestinal en 18 de 25 estudios analizados (75%), encontrando 27% de sobreexpresión con rangos de 4 a 38%²⁹.

Se mostró recurrencia del 67.8% en EC III y IV. Mientras que en etapas tempranas ésta fue del 10.3%. El 21.9% de las recurrencias restantes se presentaron en etapas no clasificables y no especificadas.

Un metanálisis en 2010 demostró que el tratamiento adyuvante en enfermedad localizada ha mejorado la sobrevida con HR 0.82 (IC 95% 0.76-0.90; $p < 0.001$)³⁴, sin embargo, por la heterogeneidad de los grupos incluidos en el mismo no se ha adoptado la adyuvancia en etapas tempranas como estándar de tratamiento³⁵. No obstante en las etapas localmente avanzadas se ha establecido como manejo multidisciplinario estándar.³⁶ 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%³⁷. Lo observado en nuestro estudio fue una recurrencia del 66.7% con 6.7% más de lo observado a nivel mundial. Con periodo libre de enfermedad medio de 7.7 meses con desviación estándar de 11.5 como máximo 40 meses y mínimo 0.

La sobrevida global 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 sobrevida de 42 meses (0-49) vs 52 meses (5-87) en pacientes con y sin sobreexpresión de Her 2 respectivamente²⁹. En nuestro estudio se mostró un periodo medio de sobrevida de 16.5 meses con desviación estándar de 13.5, con mínimo de 1 y máximo de 47 meses ($p=0.064$), sin poder calcular por el diseño del estudio el porcentaje de sobrevida a 5 años.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio la prevalencia de la sobreexpresión de Her 2 fue del 9%, lo cual se encuentra dentro de los rangos documentados en la bibliografía mundial. Se identificó claramente la asociación entre la sobreexpresión de Her 2 con la histología difusa. No se identificó asociación entre la sobreexpresión de Her 2 y el resto de las variables revisadas en este estudio.

Se identificó una tendencia en la significancia con respecto a la disminución en sobrevida global en los pacientes con cáncer gástrico y Her 2 sobreexpresado; sin embargo, debido al tamaño de la muestra son necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes para poder determinar el comportamiento en la población mexicana. Los estudios internacionales disponibles hasta el momento han demostrado que los anticuerpos monoclonales disponibles dirigidos contra Her 2 pueden mejorar la sobrevida en este subgrupo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ GLOBOCAN 2008 WHO. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008
- ² National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) cancer statistics review 1975-2007: Table 24.15 cancer of the stomach (invasive). Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/browse_csr.php?section=24&page=sect_24_table.15.html. Accessed September 30, 2011
- ³ Secretaría de Salud. Compendio del Registro Histopatológico de Neo-plasias Malignas en México. México, Dirección General de Epidemiología 1994, 1998, 2000 y 2003
- ⁴ 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
- ⁵ Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in respectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*. 1994;343:1309-12
- ⁶ Wagner AD, Unverzagt S, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;17:CD004064
- ⁷ Kim DY, Kim H, Lee SH, et al. Phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2003;14:383-7
- ⁸ Ajani JA. Docetaxel for gastric and esophageal carcinomas. *Oncology (Huntingt)* 2002;16:89-96
- ⁹ Shah MA, Jhaver M, et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:868-74
- ¹⁰ Chan JA, Blazzkowsky LS, et al. A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2011;22:1367-73
- ¹¹ Gravalos C, Jimeno A. HER 2 in gastric cancer: A new prognostic factor and novel therapeutic target. *Annals of Oncology* 19: 1523-1529, 2008
- ¹² Baselga J, Albanell J, Molina MA, et al. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol*. 2001;28 Suppl:4-11
- ¹³ Atkins JH, Gershell LJ. Selective anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:491-2
- ¹⁴ Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (Washington DC)*. 1987;235:177-82
- ¹⁵ Press MF, Bernstein L, Thomas P, 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
- ¹⁶ Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic importance of c-erbB2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10:1049-56
- ¹⁷ Niehans GA, Singleton TP, Dykoski D, et al. Stability of HER-2/neu expression over time and at multiple metastatic sites. *J Natl Cancer Inst (Bethesda)*. 1993;85:1230-5
- ¹⁸ Pauletti G, Dankekar S, Rong H, 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
- ¹⁹ Harris LN, Liotcheva V, Broadwater G, 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

-
- ²⁰ Baselga J. Is circulating HER-2 more than just a tumor marker? *Clin Cancer Res.* 2001;7:2605-7
- ²¹ Sakai K, Mori S, Kawamoto T et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 1047-52
- ²² Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU et al. C-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2201-2209
- ²³ Park DI, Yun JW, Park JH et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-1379
- ²⁴ Lordick F, Bang YJ, Kang YK et al. HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 5(4): 271 (Abstr 3541)
- ²⁵ Gravalos C, Márquez A, García-Carbonero R et al. Correlation between Her2/neu overexpression/amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. 130 (Abstr 89)
- ²⁶ Croxtall J, McKeage K, et al. Trastuzumab. In *Her2-Positive Metastatic Gastric Cancer.* *Drugs* 2010; 70(17):2259-2267
- ²⁷ Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, 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(18 Suppl)
- ²⁸ Rüschoff J, Dietel M. HER 2 diagnostics in gastric cancer. *Virchows Arch* (2010) 457:299-307
- ²⁹ 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, 2845-2856.
- ³⁰ Shyi Wang, Gang Zheng et. al. Effect of HER-2/neu Over-expression on Prognosis in Gastric Cancer: A Meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011, 12, 1417-1423
- ³¹ Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, et al. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000;29(4):645.
- ³² Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, et al. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(7):1945.
- ³³ Ikeda Y, Mori M, et al. Surgical management of gastric cancer. *Br J Cancer.* 1995;72(2):424.
- ³⁴ Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. *JAMA.* 2010 May 5;303(17):1729-37.
- ³⁵ Shah MA, Ajani JA. Gastric cancer -- an enigmatic and heterogeneous disease. *JAMA.* 2010 May 5;303(17):1753-4.
- ³⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer May 13, 2012
- ³⁷ D'Angelica M, Gonen M, Brennan et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2004 Nov;240(5):808-16.