

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**



**EXPRESIÓN DE LA ONCOPROTEÍNA C-ERBB-2 EN CÁNCER GÁSTRICO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO O ESPECIALIDAD EN ANATOMIA  
PATOLOGICA**

**PRESENTA:**

**DR. HÉCTOR SEBASTIÁN FIGUEROA OCHOA**

**ASESORES:**

**DR. ELIO GERMAN RECINOS CARRERA**

**DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ**

**MEXICO D.F. JULIO 2011**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

***No tengas miedo de hacer algo que te cueste mucho tiempo. El tiempo pasara de todas formas, por eso debemos utilizar bien el tiempo que pasa.***

***Earl Nightingale***

**Esta tesis es para ustedes Purpura y Matilda que entendieron mis ausencias y a pesar de la distancia siempre estuvieron conmigo. Por todo este tiempo sacrificado para prepararme y poderles brindar muchos momentos de felicidad.**

**A mis padres por ser fuente de inspiración.**

**A mis queridas compañeras Anali y Yuri por compartir estos tres años que nos trasformaron en médicos especialistas y amigos para toda la vida.**

**Gracias Dr. Braulio Martínez Benítez y Dr. Paris Ramos Martínez por sus comentarios, asesorías y apoyo desinteresado.**

**Y a todo aquel que de manera directa o indirecta participo en la realización de esta tesis.**

**Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la división de Anatomía Patológica bajo la Dirección del Dr. Elio German Recinos Carrera.**

**Este trabajo de Tesis con No. PROT- 01- 46 – 2011, presentado por el alumno Héctor Sebastián Figueroa Ochoa, se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la Tesis Dr. Elio German Recinos Carrera, con fecha del 29 de julio del 2011 para su impresión final.**

**Tutor principal**

**Dr. Elio German Recinos Carrera**

## **Autorizaciones**

**Dr. Octavio Sierra Martínez**  
**Director de Enseñanza e Investigación**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dr. María Elisa Vega Memije**  
**Subdirectora de Investigación**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dr. Elio German Recinos Carrera**  
**Adscrito de la División de Anatomía Patológica y Asesor Titular de Tesis**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dra. Sara Parraguirre Martínez**  
**Jefa de la División de Anatomía Patológica y Asesora de Tesis**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Expresión de la oncoproteína c-erbB-2 en cáncer gástrico**

**Colaboradores:**

**Nombre: Dr. Elio German Recinos Carrera**

**Firma:** \_\_\_\_\_

**Nombre: Dra. Sara Parraguirre Martínez**

**Firma:** \_\_\_\_\_

**Nombre: Dr. Héctor Sebastián Figueroa Ochoa**

**Firma:** \_\_\_\_\_

**Nombre: Ht. Javier Benjamín Contreras**

**Firma:** \_\_\_\_\_

## INDICE

Glosario .....	1
Relación de figuras y tablas .....	3
Resumen .....	4
Abstract .....	5
1. Introducción .....	6
2. Antecedentes.....	8
3. Justificación .....	12
4. Objetivos.....	13
5. Material y Métodos .....	14
6. Resultados.....	16
7. Discusión .....	22
8. Conclusiones .....	24
9. Bibliografía.....	25

## GLOSARIO

**Cáncer gástrico:** Neoplasia maligna del estómago.

**Adenocarcinoma gástrico:** Neoplasia maligna originada en las células epiteliales gástricas con patrón de crecimiento glandular.

**Adenocarcinoma gástrico intestinal:** glándulas intestinales neoplásicas que infiltran la pared gástrica pero tienden a crecer de forma cohesiva amplia con un patrón de crecimiento expansivo. Las células frecuentemente contienen vacuolas de mucina.

**Adenocarcinoma gástrico difuso:** compuesto por células mucosas de tipo gástrico que no forman glándulas, sino que infiltran la mucosa y la pared como células individuales diseminadas o en pequeños grupos en un patrón de crecimiento infiltrativo. Las vacuolas de mucina expanden las células malignas y empuja el núcleo hacia la periferia dando una imagen en anillo de sello.

**Oncoproteína c-erbB-2:** Proteína transmembrana de 185 kD, se localiza en el cromosoma 17q21, con actividad de tirosinasa, que funciona como receptor de factor de crecimiento.

**Inmunohistoquímica:** Estudio histopatológico que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad de un anticuerpo para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico fijada e incluida en parafina.

### **Escala de expresión de HER2/neu por inmunohistoquímica en cáncer gástrico:**

0- Completamente negativo o con débil tinción de membrana incompleta en menos del 10% de las células neoplásicas.

1+ Tinción de membrana (incompleta) débil o vagamente perceptible en más del 10% de las células neoplásicas. Las células se tiñen solo en parte de la membrana.

2+ Tinción de membrana completa débil o moderada (anillo delgado), se observa en más del 10% de las células neoplásicas.

3+ Tinción de membrana completa y fuerte (anillo grueso) en más del 10% de las células neoplásicas.

## RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

**Cuadro 1.** Características clinicopatológicas de expresión de c-erbB-2 en 71 pacientes con adenocarcinoma gástrico.

**Grafico 1.** Expresión de c-erbB-2 por edad.

**Grafico 2.** Expresión de c-erbB-2 por género.

**Grafico 3.** Expresión c-erbB-2 por tipo histológico.

**Figura 1.** Valoración de c-erbB-2 NEGATIVA (0)

**Figura 2.** Valoración de c-erbB-2 NEGATIVA (1+)

**Figura 3.** Valoración de c-erbB-2 NEGATIVA (2+)

**Figura 4.** Valoración de c-erbB-2 POSITIVA (3+)

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar cuántos casos de adenocarcinoma gástrico, mediante inmunohistoquímica presentaron expresión de la oncoproteína c-erbB-2.

Se estudiaron 71 casos de los cuales 44 (62%) fueron hombres y 27 (38%) mujeres. La expresión de c-erbB-2 fue de + 3 en dos casos (3%), 2+ en 29 casos (40.8%), 1+ en 27 casos (38%) y 0 en 13 casos (18%).

El promedio de expresión de 3+ fue de 70 años+, de 2+ fue de 61.5 años, de 1+ fue de 59 años y de 0 fue de 52.3 años.

El tipo histológico intestinal se presentó en el 47.8% de los casos y el difuso 52.2%. Los dos casos positivos c-erbB-2 tuvieron el tipo intestinal.

En CG la expresión de c-erbB-2 en nuestro estudio se presenta en un porcentaje bajo (2.8%), con histología intestinal. Los casos 2+ fueron el 40.8% por lo que abre la posibilidad de extender este trabajo y realizar FISH a estos últimos casos para confirmar cuales son realmente positivos y en un futuro poder darle una aplicación en la correlación con el curso clínico, como un marcador pronóstico en nuestro medio y en un futuro podría evaluarse su utilidad terapéutica.

## ABSTRACT

The aim of this study was to determine how many cases of gastric adenocarcinoma by immunohistochemistry showed expression of the oncoprotein c-erbB-2.

We studied 71 cases of which 44 (62%) were male and 27 (38%) women. The expression of c-erbB-2 was 3+ in two cases (3%), 2+ in 29 cases (40.8%), 1+ in 27 cases (38%) and 0 in 13 cases (18%).

The average expression of 3+ was 70 years, of 2+ was 61.5 years, 1+ was 59 years and 0 was 52.3 years.

Intestinal histologic type occurred in 47.8% of cases and 52.2% diffuse. The two positive cases c-erbB-2 had the intestinal type in GC expression of c-erbB-2 in our study is presented in a low percentage (2.8%) with histology, 2+ cases were 40.8% which opens the possibility of extending this work and perform FISH to confirm the latter cases which are really positive and give it a future application in correlation with the clinical course, as a marker prognosis in our midst and in the clinical course, as a marker prognosis in our midst and in the future could evaluate its therapeutic utility.

## INTRODUCCION

El cáncer gástrico actualmente es la cuarta neoplasia más diagnosticada y segunda causa más común de muertes relacionadas con cáncer a nivel mundial. 90% de todos los tumores del estómago son malignos de los cuales el adenocarcinoma gástrico representa el 95% del total. Alrededor del 80% son cáncer gástrico avanzado. El cáncer gástrico metastásico tiene un mal pronóstico con una supervivencia global a 5 años del 20%.

Existen diversos factores de riesgo como: grupo étnico, dieta, tabaquismo, herencia, infección por *Helicobacter pylori*, gastritis crónica atrófica, enfermedad de Menetrier, pólipos gástricos, obesidad y nivel socioeconómico bajo. El diagnóstico definitivo es con confirmación histológica. Existen estudios que han identificado la expresión de genes y proteínas y su asociación con mayor invasión, metástasis linfáticas y etapa clínica avanzada en diversas neoplasias, uno de estos es el gen c-erbB-2 que codifica una proteína con función de receptor de factor de crecimiento (HER-2/neu).

Esta proteína ha sido estudiada en cáncer de mama donde ha demostrado ser un factor predictivo de respuesta a quimioterapia, terapia endocrina e inmunológica y un factor pronóstico independiente. En el cáncer gástrico se han realizado estudios de inmunohistoquímica que reportan una frecuencia de expresión de c-erbB-2 del 6 al 35%. Algunos estudios han mostrado que la expresión de esta proteína se asocia con mal pronóstico, mientras que algunos otros no han encontrado una asociación<sup>1</sup>. La escala de medición de expresión de HER2/neu (sinónimo antigénico de c-erbB-2) utilizada para cáncer de mama, ya ha sido validada en pacientes con adenocarcinoma gástrico<sup>2</sup>.

El estudio Trastuzumab of Gastric Cancer (ToGA) que evalúa la eficacia de Trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico HER2/neu no operable, ya sea localmente avanzado, recidivante o metastásico. Se realizó la prueba de sobreexpresión de HER2/neu a unos 3800 pacientes. Este tratamiento selectivo permite bloquear el desarrollo de las células cancerígenas interfiriendo en la actividad de las moléculas específicas responsables del crecimiento tumoral. Con los resultados de este estudio se aprobó en la unión europea el uso de este tratamiento.

Después de diagnosticar CG el primer estudio indispensable es realizar inmunohistoquímica en estos pacientes para valorar la expresión del receptor de crecimiento epidérmico humano.<sup>3</sup>

La positividad de la oncoproteína c-erbB-2 se plantea como un factor pronóstico negativo en cáncer gástrico, correlacionado con pobres tasas de sobrevida. Por lo que este trabajo busca saber cuál es la expresión en pacientes de nuestra población.

## ANTECEDENTES

El cáncer gástrico (CG) actualmente es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en el mundo, se reportó casi un millón de nuevos casos estimados en 2008 (988 000 casos que representa el 7.8% de todas las neoplasias)<sup>4</sup>

En los últimos 60 años ha habido una variación importante en cuanto a la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el mundo entero. En los países desarrollados encontramos una reducción importante en cuanto a su incidencia, sin embargo, en los países en vías de desarrollo encontramos un claro patrón ascendente, en México se refleja en el incremento de tasas de mortalidad por tumores malignos<sup>5</sup>

Según el reporte Histológico Nacional de Neoplasias Malignas de México, en 2001 se descubrieron 3, 395 casos nuevos de CG, de los cuales el 55% en hombres y 45% en mujeres. En global ocupó el 5to lugar de tumores malignos (hombres el 3er lugar y en mujeres el 5to). La mortalidad en México alcanzó el 4.9 por 100, 000 habitantes, consolidándose como el tumor de tubo digestivo más frecuente.<sup>6</sup>

A nivel mundial la Agencia Internacional de la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud en 2008 reportó en hombres una incidencia de 4,327 casos y mortalidad de 3641. En mujeres una incidencia 3532 y mortalidad de 3110 casos.<sup>7</sup>

Existen diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasias gástricas. El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos ha identificado a diversos grupos étnicos y los ha clasificado de acuerdo a riesgo en: Riesgo Alto (Coreanos, Vietnamitas, Japoneses, Indios americanos y Hawaianos), Riesgo Intermedio (Latinos, Chinos y Negros) y Riesgo Bajo (Filipinos y Blancos).<sup>8</sup> El hecho de que las poblaciones que migran de un país con alta incidencia a otro donde es baja muestren a partir de la segunda generación, un descenso significativo de casos de CG sugiere que la causa puede ser ambiental y que exista un factor causal con los hábitos alimenticios.<sup>9</sup> Ramón y cols. identificaron que las dietas ricas en sal, alimentos ahumados, nitratos, nitritos y aminos secundarias se asocian un riesgo aumentado de cáncer gástrico. El tabaquismo se ha relacionado con un riesgo relativo.<sup>10</sup>

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) cobro un interés importante en salud pública desde su identificación en 1982, es un bacilo Gram-negativo, microaerofílico, con forma espiral que puede colonizar la mucosa gástrica. La infección afecta a la mitad de la población mundial, la cual está

relacionada con las condiciones socioeconómicas y de salud de los países. El bacilo se reconoce como la causa principal de gastritis atrófica, úlcera gástrica y duodenal así como cáncer gástrico de tipo intestinal. En 1994, la International Agency for Research on Cancer y la Organización Mundial de la Salud reconocieron al bacilo como un carcinógeno categoría I en humanos.<sup>11</sup> Un estudio mexicano de seroprevalencia, realizado en más de 11,000 casos de 1 a 90 años y en sujetos residentes de todos los Estados de la República Mexicana, fue dirigido para detectar la presencia de anticuerpos IgG contra *H. pylori* mediante ELISA, los resultados del ensayo mostraron positividad en el 20% de los niños menores de 1 año, 50% en los de 10 años y 80% en los mayores de 25 años<sup>12</sup>. Además, se observó alta seroprevalencia y tasa de mortalidad por cáncer gástrico en el norte, centro y sur de la República Mexicana<sup>13</sup>. Aunque la prevalencia de la infección por *H. pylori* es elevada, se reporta que entre el 10% y el 20% de los casos desarrollan síntomas de la infección mientras que el 17% de los infectados desarrolla úlcera gástrica, el 4% cursan con complicaciones de la úlcera y solo 1% desarrolla cáncer gástrico.

El 90% de los tumores gástricos son malignos, el adenocarcinoma es la estirpe histológica más frecuente (95%).<sup>14</sup> Esta neoplasia es rara en pacientes menores de 40 años y su incidencia aumenta progresivamente de los 50 a los 70 años, hasta alcanzar su máximo en la séptima década de la vida.<sup>15</sup> Las variaciones con respecto al sexo son escasas, siguiendo una proporción de dos veces más frecuente en los hombres que en las mujeres. En un estudio retrospectivo con más de 50,000 pacientes, Hundahl y cols. demostraron que el 65% de los pacientes tratados por cáncer gástrico primario en países occidentales se presentan en etapas avanzadas (T3/T4) y casi 85% de estos presentan metástasis ganglionares.<sup>16</sup> Además, 40 a 65% de los pacientes tratados quirúrgicamente con intento curativo presentan recurrencia. La supervivencia de pacientes con cáncer gástrico ha mejorado en algunos países como Japón, sin embargo se ha mantenido sin cambios en otros lugares como nuestro país, a pesar de avances tecnológicos tanto diagnósticos como terapéuticos.<sup>17</sup> El pronóstico de los pacientes con CG es en extremo malo en los países occidentales. La supervivencia global es de 5 a 15% a cinco años.<sup>18</sup>

La localización más común de CG es el píloro y antro 50 a 60%, seguido del cardias 25% y fondo 15 a 25%. Típicamente en curvatura menor y mayor.<sup>19</sup>

En etapas tempranas no causa síntomas, el 50% de los pacientes se queja de síntomas gastrointestinales inespecíficos como dispepsia. En etapas avanzadas los síntomas se caracterizan por dolor abdominal que persiste con alimentos. Tumores ulcerados pueden causar sangrado y si el tumor obstruye la luz, causa vomito. De síntomas sistémicos anorexia y pérdida de peso que sugieren enfermedad diseminada. En consecuencia el 80 a 90% de pacientes con CG se diagnostican en etapas avanzadas dando un mal pronóstico.

La endoscopia es una herramienta para un diagnóstico temprano en Japón se utiliza como programa de tamizaje y aproximadamente el 80% de las lesiones de CG se detectan en etapas tempranas.<sup>20</sup> El diagnóstico definitivo del CG requiere confirmación histológica. Se clasifican según su localización en el estómago y sobre todo, según la morfología macroscópica e histológica. La mayoría de los adenocarcinomas gástricos afectan al antro y la curvatura menor se afecta más a menudo que la mayor.<sup>7</sup> Desde el punto de vista morfológico se describe de acuerdo a la Clasificación de Borrmann (Tipo 1: cánceres polipoides o fungosos, Tipo 2: lesiones ulceradas de bordes elevados, Tipo 3: lesiones ulceradas que infiltran la pared gástrica, Tipo 4: lesiones infiltrantes difusas, Tipo 5: lesiones o neoplasias no clasificables)<sup>21</sup>. Las clasificaciones histológicas más utilizadas son la de Lauren y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La clasificación de Lauren divide a los cánceres gástricos en dos tipos histológicos principales: Intestinal (glándulas intestinales neoplásicas que infiltran la pared gástrica pero tienden a crecer de forma cohesiva amplia con un patrón de crecimiento expansivo. Las células frecuentemente contienen vacuolas de mucina) y Difuso (compuesto por células mucosas de tipo gástrico que no forman glándulas, sino que infiltran la mucosa y la pared como células individuales diseminadas o en pequeños grupos en un patrón de crecimiento infiltrativo. Las vacuolas de mucina expanden las células malignas y empuja el núcleo hacia la periferia dando una imagen en anillo de sello), basándose en la configuración microscópica y patrón de crecimiento<sup>22</sup>. La OMS clasifica al carcinoma gástrico en 5 subtipos con base en su similitud al tejido metaplásico intestinal, estos son: Adenocarcinoma (intestinal y difuso), papilar, tubular, mucinoso y con células en anillo de sello<sup>23</sup>.

La propagación transcelómica es común en lesiones locales avanzadas, puede ser extensa y con cierta frecuencia compromete los ovarios (tumor de Krukenberg) o fondo de saco posterior (tumor de Blumer). Algunas veces el primario permanece silente y son las metástasis ováricas las que suscitan la atención del paciente y el clínico. La diseminación hematogena es rara; cuando tiene lugar lo hace a partir de tumores de progresión local y recurrente, con afección habitual de hígado y pulmones<sup>24</sup>.

Si bien la mayoría de los CG no son hereditarios, las mutaciones identificadas en el cáncer gástrico familiar han aportado información importante sobre los mecanismos de carcinogénesis de los casos esporádicos. Las mutaciones germinales CDH1, que codifican la E-cadherina, una proteína que contribuye a la adherencia intercelular epitelial, se asocian al cáncer gástrico familiar, normalmente de tipo difuso. Las mutaciones del gen CDH1 aparecen en el 50% de los casos esporádicos de tumores gástricos difusos, mientras que la expresión de E-cadherina disminuye drásticamente en el resto de los casos, a menudo por la metilación del gen promotor CDH1. Por tanto la pérdida de la función de la E-cadherina parece ser un paso clave en el desarrollo del cáncer gástrico difuso. Las mutaciones del gen CDH1 son también frecuentes en el carcinoma

lobular de mama esporádico o familiar, que también tiende a infiltrar con células aisladas y las personas con mutaciones BRCA2 tienen un mayor riesgo de desarrollar un CG difuso.

Al contrario de lo que sucede en los tumores gástricos difusos, existe un mayor riesgo de CG de tipo intestinal en las personas con PAF, en particular en Japón, lo que implica una interacción entre la base genética del anfitrión y los factores ambientales, ya que el riesgo de CG es mucho menor en los sujetos con PAF que residen en áreas de incidencia baja de CG. Por último, el CG de tipo intestinal esporádico también se han descrito mutaciones de la B-catenina, una proteína que se relaciona con la E-cadherina y también con la poliposis adenomatosa de colon (APC por sus siglas en inglés), así como con la inestabilidad de microsatélites e hipermetilación de varios genes como TGFbRII, BAX, IGFRII y p16/INK4a.<sup>25</sup>

## JUSTIFICACION

La positividad a la oncoproteína c-erbB-2 se plantea como un factor pronóstico negativo en cáncer gástrico, correlacionado con pobres tasas de supervivencia. Los reportes de tasa de positividad varían ampliamente (6- 35%). Recientemente el estudio Trastuzumab of Gastric Cancer (ToGA) demostró un beneficio en supervivencia (11.8 vs 16 meses) en los pacientes con Her2 positivos que recibían trastuzumab más quimioterapia convencional comparado con los pacientes Her2 positivos que recibieron solo quimioterapia. Por lo que se recomienda que los médicos deban asegurarse de la realización de una prueba de la expresión de Her2 en los pacientes con cáncer gástrico.

## **OBJETIVO**

Determinar cuántos casos de adenocarcinoma gástrico presentan expresión de la oncoproteína c-erbB-2.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio abierto, observacional, retrospectivo y transversal, en el cual se revisaron libretas de registros de reportes histopatológicos archivados en la división de Anatomía Patología del Hospital “Dr. Manuel Gea González”, del 1 enero del 2006 al 31 de diciembre del 2010, con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, se obtuvieron la edad y el sexo. Se revisaron las laminillas para confirmar el diagnóstico y seleccionar material representativo y suficiente para el estudio.

A cada bloque de parafina seleccionado se le realizó inmunohistoquímica para detectar expresión de la oncoproteína c-erbB-2.

La inmunoreacción para c-erbB-2 fue evaluada en la membrana citoplasmática de las células neoplásicas malignas de acuerdo a la intensidad de la reacción y porcentaje de células reactivas, con lo que se clasificaron de la siguiente forma:

- Positiva: 3+
- Negativa: 0, 1+ y 2+

Criterios de Inclusión: Casos con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico que contara con datos del paciente (edad y sexo), laminilla en Hematoxilina/Eosina, material en parafina representativo y suficiente para realizar las reacciones de inmunohistoquímica.

Criterios de Eliminación: Desprendimiento del tejido durante la técnica de inmunohistoquímica y que no se contaran con material suficiente para reponerse, defecto en la técnica o no adecuado para valoración.

Las variables independientes fueron el diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico con patrón intestinal o difuso, la edad del paciente, el sexo del paciente. La variable dependiente fue la expresión positiva o negativa de c-erbB-2

El tamaño de la muestra incluyo todos los casos con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico estudiados en la división de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo comprendido del 1 enero del 2006 al 31 de diciembre del 2010. Fueron identificados 71 casos, todos contaron con laminillas y bloques de parafina.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva (Resumen y Dispersión). Para identificar diferencias en las medias entre grupos se utilizó prueba T y para identificar diferencias entre todos los grupos se utilizó prueba de ANOVA. Para analizar las variables categóricas se utilizó la prueba de  $\chi^2$ . Se consideraron valores significativos cuando la P era menor a 0.05. Se utilizó el programa SPSS v 15

Técnica de inmunorreacción: En portaobjetos previamente con poly-L-lisina se montan cortes de tejido de 2 a 3 micras, los cuales se secan en forma horizontal, posteriormente se desparafinan a 80° C y se hidratan con agua destilada. Se efectúa recuperación antigénica en microondas con solución buffer a pH 9 por 20 minutos, después se enfría y se enjuaga con agua corriente. Se inhibe la peroxidasa endógena 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación se enjuaga en agua destilada y se incuba con solución buffer de fosfatos salinos 10 minutos, se procede a enjuagar en tres ocasiones, posteriormente se incuba en cámara húmeda con anticuerpo primario (oncoproteína c-erbB-2, laboratorio DAKO Código No A 0485) media hora a temperatura ambiente, se enjuagan las laminillas una por una y se incuban en solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, se incuban con anticuerpo de enlace (inmunoglobulinas biotinadas) por 15 minutos, se enjuagan las laminillas una por una y se incuban con solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, en seguida se incuban con streptavidina 15 minutos, nuevamente se enjuagan las laminillas una por una y se incuban en solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, se revelan con diaminobencidina por 5 minutos, se observan al microscopio deteniendo la reacción enjuagando con agua destilada; el siguiente paso consiste en contra teñir con hematoxilina de Harris realizando 5 baños, enjuagar, azular con carbonato de litio y volver a enjuagar. Finalmente las laminillas se deshidratan, aclaran y montan en estellan.

## RESULTADOS

Se estudiaron 71 casos de los cuales 44 (62%) fueron hombres y 27 (38%) mujeres. La expresión de c-erbB-2 fue de + 3 en dos casos (3%), 2+ en 29 casos (40.8%), 1+ en 27 casos (38%) y 0 en 13 casos (18%).

El promedio de edad fue de en expresión de 3+ fue de 70 años+, de 2+ fue de 61.5 años, de 1+ fue de 59 años y de 0 fue de 52.3 años.

El tipo histológico intestinal se presentó en el 47.8% de los casos y el difuso 52.2%. los dos casos positivos c-erbB-2 tuvieron el tipo intestinal.

	<b>0</b> n = 13(18%)	<b>1 +</b> n = 27(38%)	<b>2+</b> n = 29(40%)	<b>3+</b> n = 2 (3%)	<b>Valor P</b>
<b>Edad (años)</b>	52.3 +/- 14.6	59 +/- 14.5	61.5 +/- 16	70 +/- 16	0.335
<b>Genero</b>					
<b>Masculino</b>	12 (16.9%)	17 (23.9%)	14 (19.7%)	1 (1.4%)	0.057
<b>Femenino</b>	1 (1.4%)	10 (14%)	15 (21.1%)	1 (1.4%)	
<b>Tipo Histológico</b>					
<b>Intestinal</b>	3 (4.2%)	13 (18.3%)	16 (22.5%)	2 (2.8%)	0.112
<b>Difuso</b>	10 (14%)	14 (19.7%)	13(18.3%)	0 (0%)	

**Cuadro 1. Características clínico-patológicas de expresión de c-erbB-2 en 71 pacientes con adenocarcinoma gástrico.**

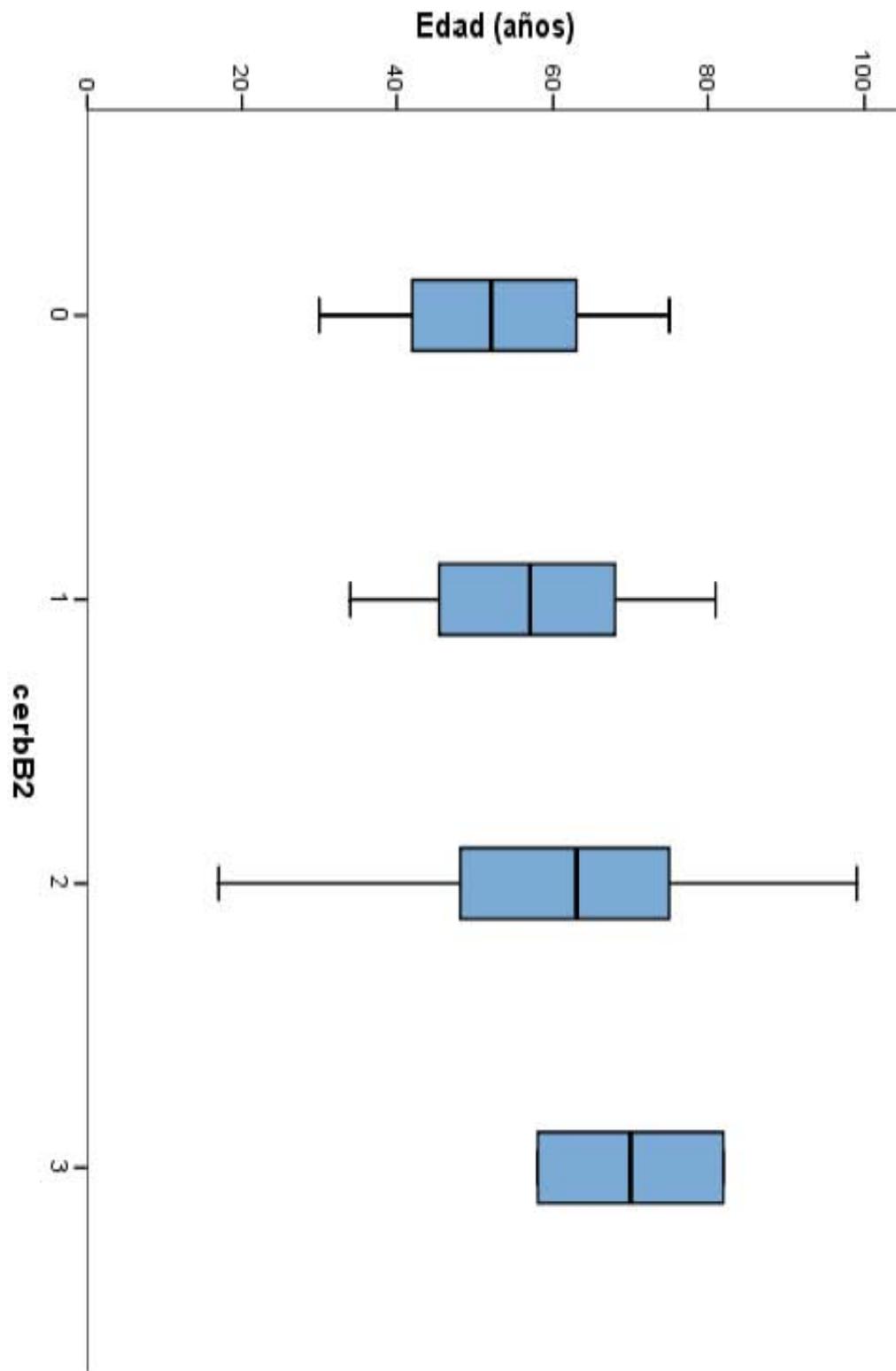


Grafico 1. Expresión de cerbB2 por edad.

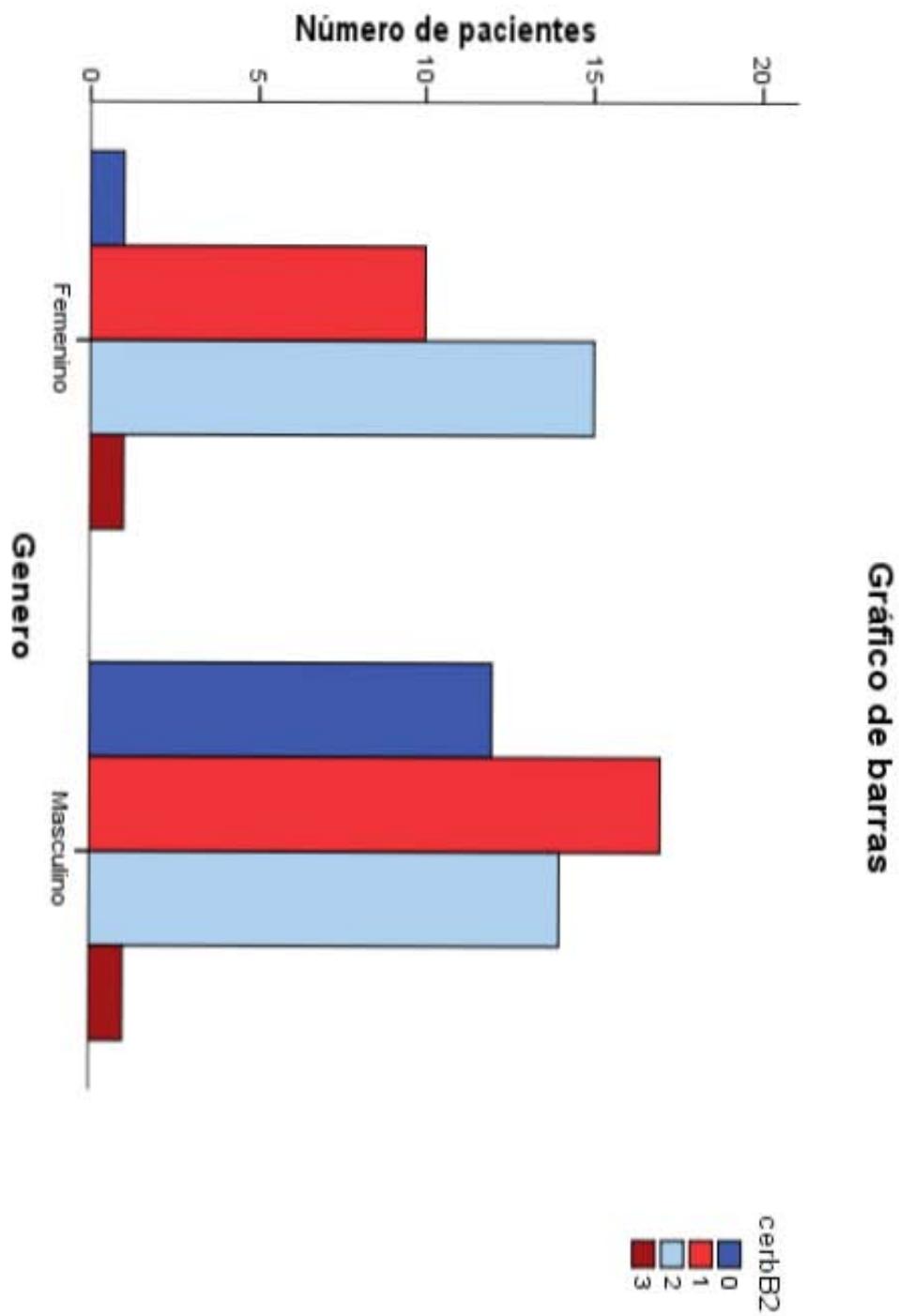


Gráfico 2. Expresión de cerbB2 por género.

Gráfico de barras

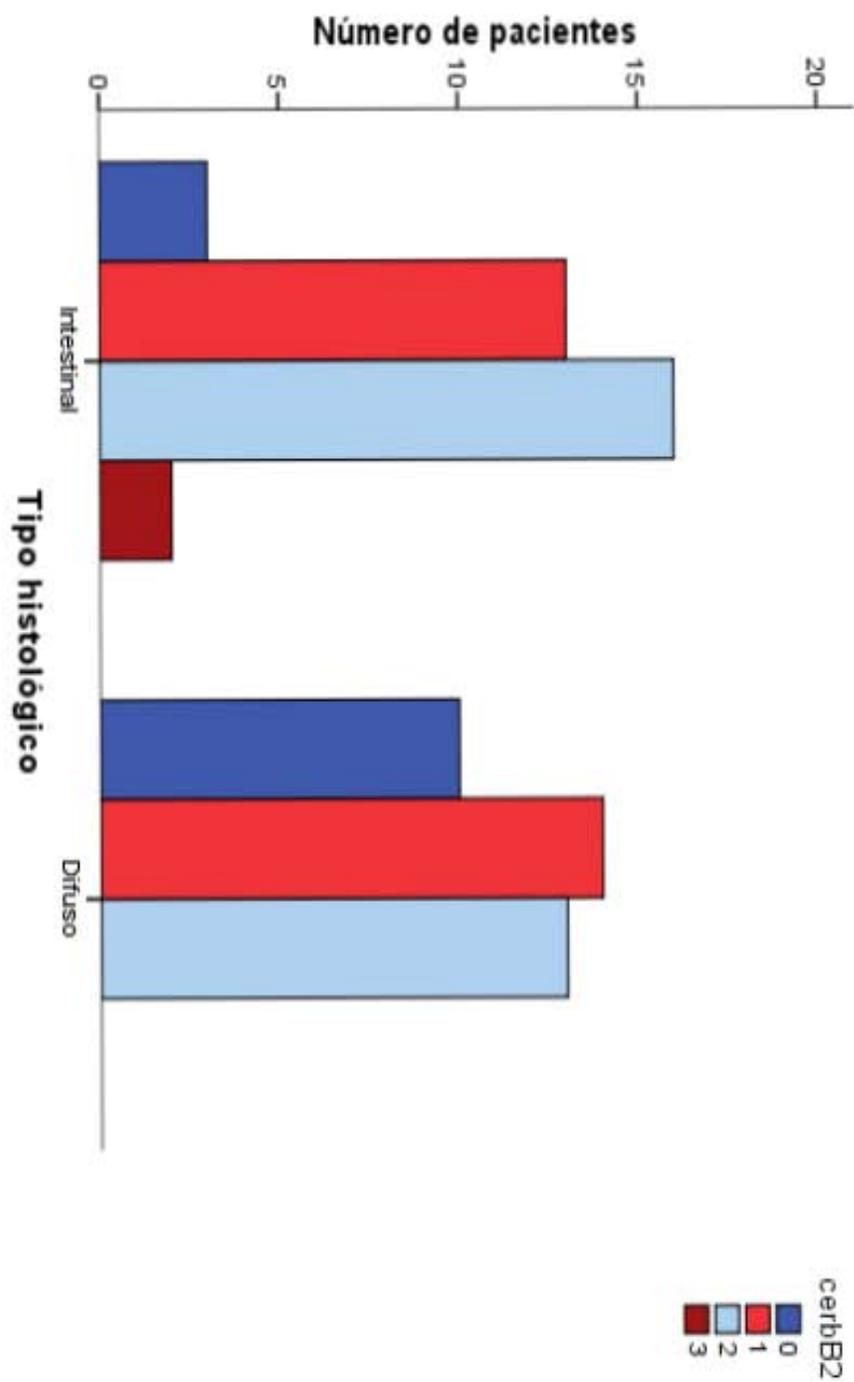
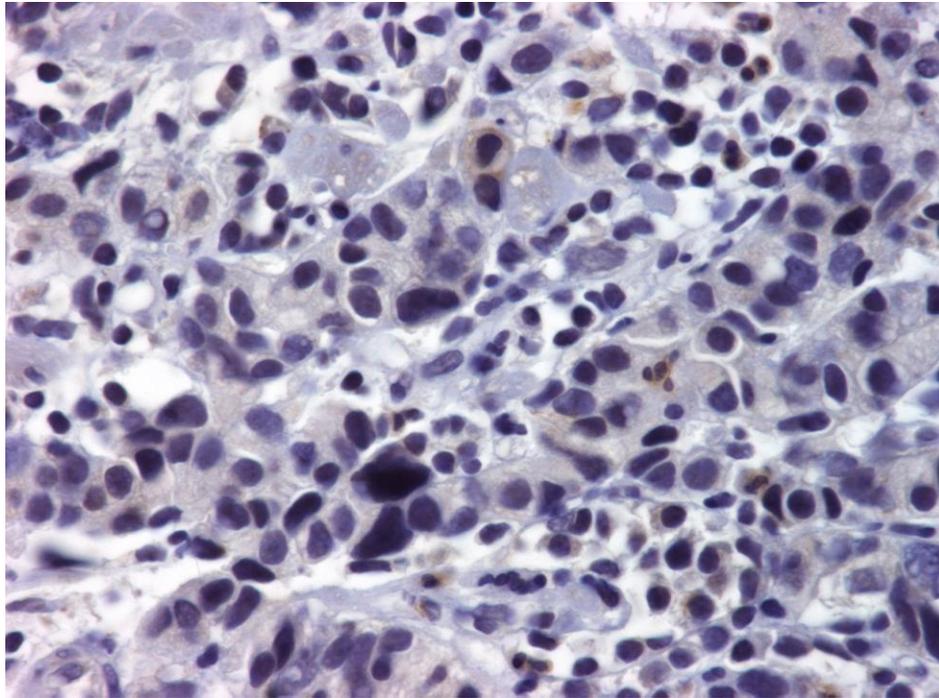
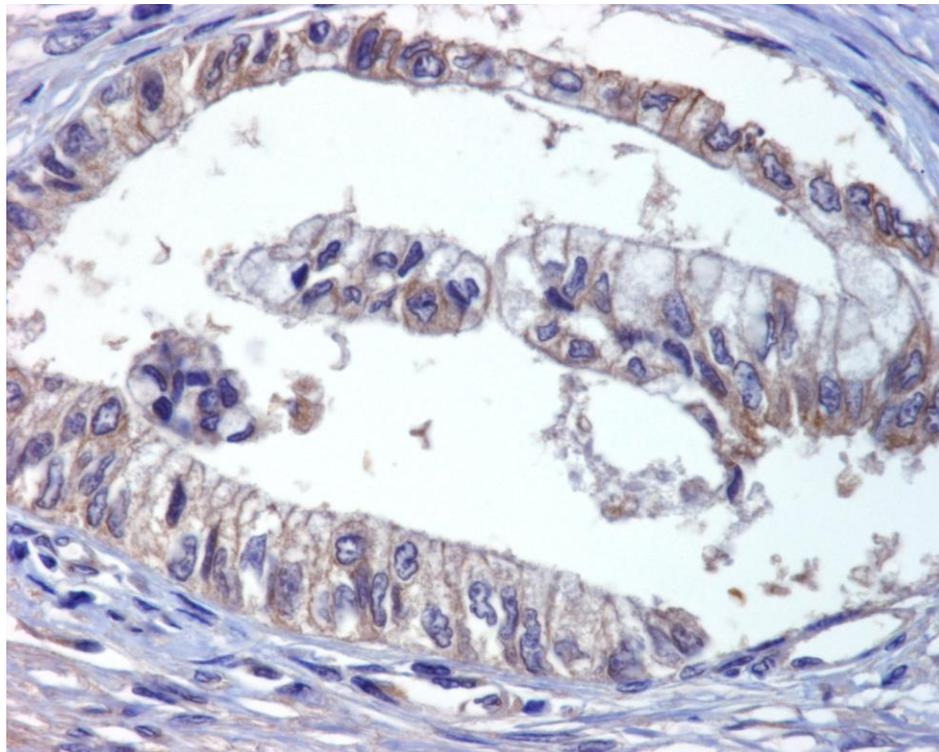


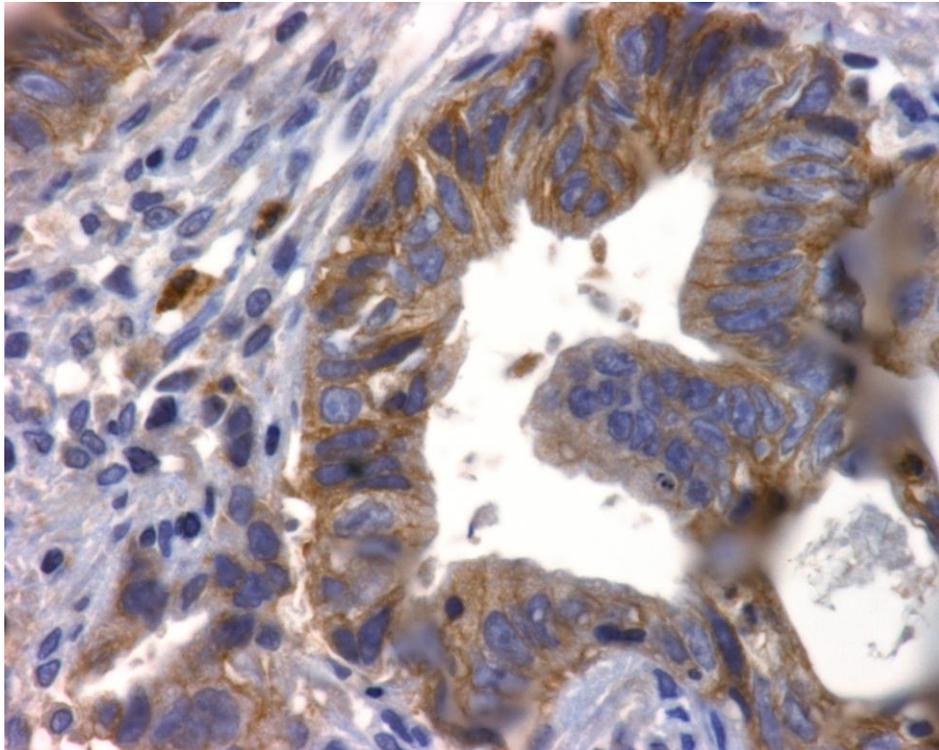
Gráfico 3. Expresión cerbB2 por tipo histológico



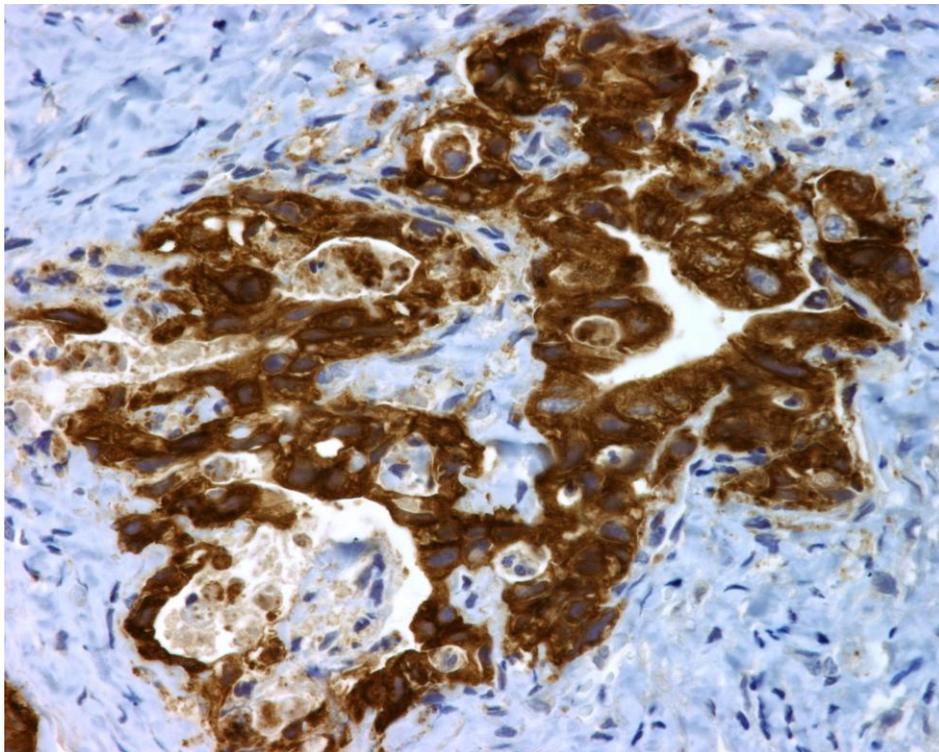
**Imagen 1. Sin expresión membranosa en ninguna célula cancerosa.  
Valoración de c-erbB-2 NEGATIVA (0)**



**Imagen 2. Expresión membranosa tenue apenas perceptible.  
Valoración de c-erbB-2 NEGATIVA (1+)**



**Imagen 3. Células cancerosas con expresión membranosa débil a moderada completa basolateral o lateral. Valoración de c-erbB-2 NEGATIVO (2+)**



**Imagen 4. Expresión membranosa fuerte, completa. Valoración de c-erbB-2 POSITIVA (3+)**

## DISCUSION

La proteína c-erbB-2 (p185, HER2/neu) es un receptor de tirosinaquinasa transmembrana de 185 KDa y es un miembro de los receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico. Esta familia de receptores está compuesta por cuatro miembros: HER1 (también conocido como EGFR), HER2, HER3 y HER4. Estos receptores comparten la misma estructura molecular con un dominio de enlazamiento extracelular para el ligando, un dominio corto transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosinacinasasa. La unión del ligando con los dominios extracelulares genera una cascada de señales de transducción que pueden influenciar en varios aspectos de la biología celular del tumor incluyendo proliferación, apoptosis, adhesión, migración y diferenciación. En carcinomas c-erbB-2 actúa como oncogén, principalmente por el alto nivel de amplificación del gen que induce una sobreexpresión proteica en la membrana celular y subsecuente adquisición de propiedades ventajosas para la célula maligna.

La sobreexpresión de la proteína HER2 en cáncer gástrico usando IHQ fue descrita en 1986.<sup>26</sup> Estudios recientes empleando IHQ con un anticuerpo monoclonal (HercepTest) y/o amplificación del gen por FISH detectaron entre el 6-35%. Un grupo japonés detectó 23% por IHQ y por FISH 27% de 200 tumores estudiados.<sup>27</sup> Otro grupo detectó 13% en 166 biopsias de especímenes de CG. Sin embargo el estudio más grande fue el estudio ToGa que incluyó a 3807 pacientes con CG de 24 países. Los resultados finales mostraron una positividad del 22.1%. La tasa de positividad fue similar en Europa y Asia. En el presente estudio la positividad de c-erbB-2 solo alcanzó un 2.8% porcentaje bajo comparado con otros estudios, una razón podría ser que en nuestro estudio se incluyeron todos los casos de CG a diferencia del ToGA que solo involucró pacientes con enfermedad metastásica siendo conocido la mayor expresión en estadios avanzados. El estudio ToGa encontró que la positividad fue más alta en los cánceres de unión gastroesofágica que del estómago (33.2% vs 20.9%) y en nuestro estudio no se incluyeron de unión gastroesofágica.<sup>28</sup>

Los casos positivos histológicamente corresponden a tipo intestinal como se reporta en la literatura mundial. Otro aspecto interesante del estudio es que el 40.8% fue 2+ un porcentaje alto comparado a lo publicado en otros trabajos.

## **CONCLUSIONES**

En CG la expresión de c-erbB-2 en nuestro estudio se presenta en un porcentaje bajo (2.8%), con histología intestinal. Los casos 2+ fueron el 40.8% por lo que abre la posibilidad de extender este trabajo y realizar FISH a estos últimos casos para confirmar cuales son realmente positivos y en un futuro poder darle una aplicación en la correlación con el curso clínico, como un marcador pronóstico en cáncer gástrico en nuestro medio y en un futuro podría evaluarse su utilidad terapéutica.

## BIBLIOGRAFIA

---

<sup>1</sup>Webb A, Scott-Mackie P, Cunningham D, et al. The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 63-8.

<sup>2</sup>Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*, June 2008; 52(7): 797-805.

<sup>3</sup>Josef Rüschoff & Manfred Dietel. HER2 diagnostics in gastric cancer—guide line validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* (2010) 457:299–307

<sup>4</sup>GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer

<sup>5</sup> Villalobos-Pérez J, Olivera-Martínez M, Loeza Del Castillo A et al. Estudio de 25 años de Cáncer del Aparato Digestivo en cuatro instituciones de la ciudad de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71(4):400-12.

<sup>6</sup>Dirección General de Epidemiología; SSA; Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones, 2001.

<sup>7</sup>International Agency for Research on Cancer(IARC) Section of Cancer Information 2010

<sup>8</sup>World Health Organization, Cancer Surveillance Database.

<sup>9</sup>Gore R. Gastrointestinal cancer. *Radiol Clin North Am.* 1997; 35: 295–310.

<sup>10</sup>Ramon JM, Serra L, Cerdo C, et al. Dietary factors and gastric cancer risk. A case–control study in Spain *Cancer*. 1993; 71: 1731–35.

<sup>11</sup>Serrano et al, *Helicobacter pylori* y Cáncer Gástrico. *Cancerología* 4 (2009): 193-204

<sup>12</sup> Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, et al. A community- based epidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infection Dis* 1998; 178: 1089-1094

<sup>13</sup> Torres J, López L, Lazcano E, et al. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1874-1877

---

<sup>14</sup> Soto AV, Cruz OH, Salas GJ, Murgia D. Cáncer Gástrico caso clínico patológico. Rev Fac Med UNAM 2001; 44(3): 133-36.

<sup>15</sup>Gastrointestinal and Liver Pathology a Volumen in the Series Foundations in Diagnostic Pathology. Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E. Churchill Livingstone Elsevier, 2005; Chapter 4: 131-36.

<sup>16</sup>Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition American Joint Committee on Cancerstaging, proximal disease, and the 'differentdisease' hypothesis. Cancer.2000; 88: 921–32.

<sup>17</sup> Davis P, Takeshi S. The difference in gastric cancer between Japan, USA, and Europe: what are the facts? What are the suggestions? CritRevOncolHematol.2001; 40: 77-94.

<sup>18</sup>Manual de Oncología Procedimientos medico quirúrgicos Instituto Nacional de Cancerología McGraw Hill, 3era Edición, 2006; Capitulo 37: 371-83

<sup>19</sup>Gastrointestinal and Liver Pathology a Volumen in the Series Foundations in Diagnostic Pathology. Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E. Churchill Livingstone Elsevier, 2005; Chapter 4: 131-36.

<sup>20</sup>Murakami T (1971). Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Gann Monogr 11: 53.

<sup>21</sup>Fenoglio- Preiser CM. Gastrointestinal Pathology an Atlas and Text.Third Edition.Wolters Kluwer 2008. Chapter 5

<sup>22</sup>Lauren T. The two histological main types of gastric carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965; 64: 34.

<sup>23</sup>Fenogilo-Preiser C, Carneiro F, Correa P, et al. Gastric carcinoma. In: Hamilton S, Aaltonin L, eds. Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System, vol 1. Lyon, France: Lyon Press; 2000: 37–52.

<sup>24</sup>Rosai, J., Rosai and Ackerman`s Surgical Pathology, Vol 1. Editorial Mosby, 9ª Edicion, 2004

---

<sup>25</sup>Kumar V., Abbas A., Faustano N., Aster J. Robbins and Conran Pathologic Basis of Disease, Professional edition, 8<sup>a</sup>, Saunders, 2009.

<sup>26</sup> Sakai K, Mori S, Kawamoto T. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 1986; 77: 1047-52.

<sup>27</sup> Yano T, Ochiai A, Expression of Her2 in gastric cancer: comparison between protein expression and gene amplification using a new comercial kit. J Clin Oncol 2004; 22: 14S

<sup>28</sup> Bang Y, Chung H, Xu J. pathological features of advance gastric cancer. Relationship to HER2 positivity in the global screening programme of ToGA trial. J Clin Oncol 27:15S, 2009