



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIONES MEDICAS
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA

TITULO

**PREVALENCIA DE SOBREEXPRESIÓN DEL GEN HER2-NEU EN PACIENTES CON CÁNCER
GÁSTRICO TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI IMSS**

REGISTRO

R-2016-3206-4

TESIS QUE PRESENTA

**Dr José Roberto Montes Ochoa
Para obtener el Título de Cirujano Oncólogo**

TUTOR:

Dr Rafael Medrano Guzman

Dr. Ismael Brito Toledo

Dra Isabel Alvarado Cabrero

CIUDAD DE MEXICO 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

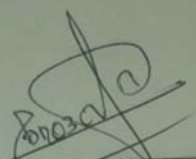


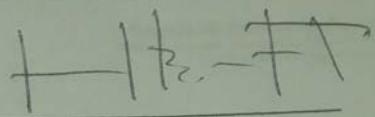
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

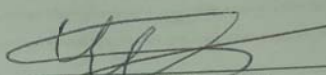
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

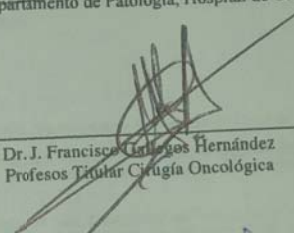
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

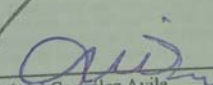
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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


Dr. José Roberto Montes Ochoa:
Medico Especialista en formación en Cirugía Oncologica


Dr. Ismael Brito Toledo.
Médico Adscrito al servicio de sarcomas y tumores de tubo digestivo alto y primario no conocido


Dra. Isabel Alvarado Cabrero
Jefa del Departamento de Patología, Hospital de Oncología


Dr. J. Francisco Carlos Hernández
Profesor Titular Cirugía Oncológica


Dr. Gabriel González Avila
Dirección de Educación e Investigación en Salud


IMSS
CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 15/02/2016

DR. ISMAEL BRITO TOLEDO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PREVALENCIA DE SOBREENPRESIÓN DEL GEN HER2-NEU EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3602-4

ATENTAMENTE

DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RIOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

INDICE

Resumen: -----	5
Introducción -----	7
Marco Teorico -----	9
Planteamiento del problema -----	22
Hipotesis -----	23
Justificación -----	23
Objetivos	
a) Objetivo primario -----	24
b) Objetivo secundario -----	24
Material y Métodos -----	25
a) Tipo de estudio -----	25
b) Población -----	25
c) Criterios de inclusión -----	25
d) Criterios de exclusión -----	25
e) Criterios de no inclusión -----	25
Metodología -----	26
Variables -----	27
A) Definición y operacionalización -----	27
Procedimiento recolección de datos -----	27
Análisis estadístico -----	27
Resultados: -----	28
Discusion: -----	33
Conclusiones: -----	35
Bibliografía -----	36
Hoja de recopilacion de datos -----	39

RESUMEN

Antecedentes: El Cáncer Gástrico se encuentra dentro de las primeras 10 causas de cáncer a nivel mundial. La mayoría de los pacientes con Cáncer Gástrico presentan al momento del diagnóstico un estadio clínico avanzado, metastásico o irresecable, por lo tanto con mal pronóstico. Her 2 Neu es un oncogén, el cual ha sido localizado en el cromosoma 17q21, elevados niveles en suero al momento del diagnóstico pueden ser indicativos de enfermedad progresiva y orientan hacia una terapéutica más agresiva.

Planteamiento del problema: Cuál es la prevalencia de sobreexpresión de her2-neu en pacientes con cáncer Gástrico tratados en el hospital de oncología del centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Justificación: Examinar la presencia de expresión del oncogén HER 2/ neu y conocer como es el comportamiento de la sobreexpresión de este gen en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico que permita estimar la conveniencia de adoptar el marcador de este gen para su determinación por inmunohistoquímica de manera rutinaria.

Objetivo: Determinar la prevalencia de sobreexpresión del gen her2-neu en pacientes con cáncer gástrico tratados en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, del año 2006 al 2011.

Material y Metodos: Transversal Analítico, Medida de frecuencia: prevalencia, Es un Estudio Retrospectivo, Observacional., Descriptivo. Pacientes con diagnóstico histopatológico establecido de cáncer gástrico sometidos a cirugía en el servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, del año 2006 al 2011.

Resultados: La expresión de la proteína Her 2 Neu se encontró solamente positiva (+++) por inmunohistoquímica en el 10 % (6 pacientes), indeterminado 20 % (12 pacientes), Negativo 70 % (42 pacientes). Siendo solo significativo en la tabla de Chi Cuadrada para la asociación de Expresión de Her 2 Neu y Grado de diferenciación. No Hubo significancia estadística en las demás variables comparadas.

Discusión: La sobreexpresión de la Proteína Her 2 Neu fue del 10 % en nuestra población de estudio, con significancia estadística para la asociación con el grado de diferenciación de P: < 0.004.

Conclusiones: En conclusión la sobreexpresión de la Proteína Her 2 Neu, se presenta principalmente en paciente con cáncer gástrico tipo intestinal y bien diferenciados, aunque la muestra analizada es limitada por lo que haría falta realizar un estudio prospectivo, en donde se pudiera valorar con un mayor número de pacientes la prevalencia de presentación y así valorara el inicio de manejo con terapia Blanco ya que se ha visto que los pacientes con sobreexpresión de esta proteína tiene peor pronóstico para sobrevida global y se podrían beneficiar de este tipo de terapia.

Palabras Clave: Her 2 Neu, Sobreexpresion, Inmunohistoquímica.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una de las neoplasias malignas más importantes en México por su frecuencia y su mortalidad. El diagnóstico en etapas avanzadas es casi una constante, debido entre otras cosas, a la indolencia de los individuos y médicos ante signos indicadores de afección gástrica. Aunque se conoce su evolución natural y patrones de diseminación, lo que ha posibilitado diseñar tratamientos más racionales, poco se ha logrado en cuanto a su control.

El cáncer gástrico sigue siendo una de las diez causas más comunes de cáncer en el mundo con variaciones en la incidencia y supervivencia basadas en el sitio geográfico.

A nivel mundial; es la segunda causa más común de muerte; 60% de los casos, se reportan en países desarrollados, con altas tasas de incidencia en hombres japoneses y tendencia en el incremento de las mismas en Europa del Este, Sudamérica y Asia pero inferiores en Estados Unidos, África del Norte y Australia.

En Latinoamérica también se muestran importantes variaciones geográficas en su incidencia y mortalidad. Teniendo tasas de mortalidad elevadas en países como Chile, Costa Rica, Jamaica Uruguay, Colombia, Ecuador, Paraguay, Salvador y República Dominicana.

En el mundo el promedio de sobrevivencia a 5 años para el cáncer Gástrico es de 21% pero en Costa Rica es menor del 15% y el porcentaje de detección del Cáncer Gástrico en su estadio temprano es solamente del 3% al 7%. (*1)

Con lo que respecta a *HER 2/ neu* y como se detallará más adelante: es un oncogén, también conocido como *c-erbB-2*, el cual codifica para un receptor de tirosinquinasa transmembranal, receptor homólogo al del factor de crecimiento epidérmico. Las moléculas de HER pertenecen a una familia de glicoproteínas que contienen un dominio extracelular para unir ligandos, un dominio transmembranal lipofílico corto y un dominio intracelular el cual lleva la actividad de tirosin-cinasa.

Su gen se encuentra ubicado en el locus 17q21, el cual está relacionada con el oncogén *v-erbB* del virus de la eritroblastosis aviar. La proteína codificada por este gen denominada *p185* se propone como un receptor de factores de crecimiento involucrados en el crecimiento y progresión de las células malignas. Sin embargo, el ligando de *p185* aún no se puede determinar. El gen *HER-2/ neu* se encuentra amplificado del 10% al 30% de los casos de cáncer de mama en humanos. Otros tipos de cáncer como lo son el de ovario, gástrico, adenocarcinoma de pulmón, cuello de útero, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello pueden tener amplificado el gen.

La prevalencia de expresión de *HER-2/ neu* muestra una amplia variación en diferentes estudios en los diferentes tumores. El valor pronóstico de *c-erbB-2* ha sido manifiesto en primer lugar en cáncer de mama en pacientes con sobreexpresión de este gen los cuales tienen una tasa menor de sobrevida libre de enfermedad y de sobrevida global que los pacientes sin sobreexpresión.

En el cáncer gástrico también existe evidencia que muestra que la sobreexpresión de esta proteína es un nuevo factor pronóstico independiente de supervivencia global. Sin embargo, algunos estudios no han logrado encontrar una asociación con el pronóstico. Por otra parte, con la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales como Trastuzumab, *HER-2/neu* puede ser objeto de tratamiento en esta enfermedad.

La inmunohistoquímica y la Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) son las técnicas que se recomienda de forma rutinaria para determinar el estado de *HER-2/neu*, en términos de proteína sobre expresada o de amplificación genómica respectivamente.

MARCO TEORICO.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el segundo tumor más frecuente en el mundo; común en ciudades en desarrollo, sin embargo este ha aumentado en ciudades industrializadas y esto se ha atribuido al uso de refrigeración en frutas y vegetales, uso de conservadores en alimentos, uso de agentes cancerígenos en la preparación de alimentos.

II. ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO

El Cáncer Gástrico es uno de los tumores más frecuentes, especialmente en países del Sureste Asiático, Sudamérica y Europa del Este.

La epidemiología del Cáncer Gástrico metastásico varía según las zonas geográficas (2,3), su incidencia es baja en países como Japón, donde los programas de detección lo identifican en sus primeras etapas (4), mientras que en países occidentales que no cuentan con programas de cribado es común su diagnóstico tardío. La mayoría de los pacientes con Cáncer Gástrico presentan al momento del diagnóstico un estadio clínico avanzado, metastásico o irresecable, por lo tanto con mal pronóstico (5).

El Cáncer Gástrico está asociado a elevada morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Es el cuarto tipo de carcinoma más diagnosticado, es la más frecuente de todas las neoplasias malignas del tracto digestivo y la segunda causa más común de muertes relacionadas con carcinoma a nivel mundial (1, 2,3). El Cáncer Gástrico es el segundo y tercer tipo de neoplasia que más frecuentemente causa la muerte a hombres y mujeres, respectivamente (1,8). En el año 2008, hubo 7,6 millones de muertes por carcinoma, de las cuales, el CG causó 736 000, lo cual lo ubicó en el segundo lugar de mortalidad (1)

En el 2009 en México, los tumores malignos de órganos digestivos ocuparon el segundo lugar dentro de las principales causas de morbilidad hospitalaria (6). Los tumores malignos de órganos digestivos fueron la segunda causa principal de morbilidad hospitalaria (17.5%) en hombres mientras que en las mujeres, la principal fue el carcinoma de mama (22.0%) (6). En cuanto a mortalidad, los tumores malignos de órganos digestivos tienen las tasas más altas entre los mexicanos de 30 a 59 años y en los adultos mayores (6).

Dentro de los tumores malignos, los de estómago ocupan el tercer lugar como causa de mortalidad masculina y el tercer lugar en la mortalidad femenina, en los hombres se presenta con mayor frecuencia a partir de los 55 años, esa frecuencia se incrementa con la edad (7). En México, los estados con mayor tasa de mortalidad son Chiapas, Yucatán, Morelos, Guerrero, Campeche, Oaxaca y el Distrito Federal (7).

Aunque la investigación en Japón ha llevado a una disminución en las tasas de mortalidad del Cáncer Gástrico, mejora las tasas de supervivencia a 5 años y en general reduce significativamente la incidencia global de Cáncer Gástrico avanzado en las poblaciones occidentales; a pesar de todo la tasa de supervivencia a 5 años para el Cáncer Gástrico metastásico es del 5-20%(4, 8).

El adenocarcinoma de estómago es una variante maligna del Cáncer Gástrico originada en las células epiteliales gástricas con patrón de crecimiento glandular, representa el 95% de los Cáncer Gástricos y el 10% de los carcinomas en todo el mundo (12,13). Durante el último medio siglo, la clasificación histológica del carcinoma gástrico se ha basado principalmente en los criterios de Lauren, que considera al tipo intestinal y al adenocarcinoma de tipo difuso como los 2 subtipos histológicos principales, más el tipo indeterminado como variante poco frecuente (21,28). Las frecuencias relativas son de aproximadamente 54% para el tipo intestinal, 32% para el tipo difuso, y 15% para el tipo indeterminado (11).

La clasificación de la OMS del 2010 reconoce a 4 grandes patrones histológicos del Cáncer Gástrico: tubular, mucinoso, papilar y discohesivo (incluyendo carcinoma de células en anillo de sello), además de variantes histológicas poco frecuentes (24). Esa clasificación se basa en el patrón histológico predominante del carcinoma que a menudo coexiste con elementos menos dominantes de otros patrones histológicos. El adenocarcinoma tubular es el tipo histológico más común de carcinoma gástrico temprano (11).

A pesar de una disminución constante en su tasa de incidencia en últimas décadas, su incidencia absoluta aumentó como consecuencia del envejecimiento de la población mundial (9,10). En Asia o Europa del Este consideradas regiones de alto riesgo, los cánceres de la región antro-pilórica son más comunes; mientras que los tumores del cardias son más frecuentes en América del Norte o Europa del Norte consideradas regiones de bajo riesgo (9).

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO

La carcinogénesis gástrica es un proceso multifactorial y de múltiples pasos, muchos factores de riesgo se asocian con la aparición del Cáncer Gástrico y varían en determinadas regiones del mundo (11). Hay algunos tipos específicos de Cáncer Gástrico en los que se ha comprobado que su aparición se ve favorecida por ciertos factores, como el de tipo intestinal que suele estar relacionado con la infección por *Helicobacter Pylori*, la dieta y el estilo de vida o bien el tipo difuso que se asocia con anomalías genéticas (11). La inflamación crónica, exposición a carcinógenos y susceptibilidad genética se asocian con un mayor riesgo de presentar Cáncer Gástrico (12).

El NCI identificó la variabilidad existente en diversos grupos étnicos para el riesgo de presentar Cáncer Gástrico clasificándolos en: alto (coreanos, vietnamitas, japoneses, nativos americanos y hawaianos); intermedio (latinos, chinos y negros) y bajo (filipinos y blancos) (13).

Otros factores asociados al desarrollo de Cáncer Gástrico son la exposición ambiental, gastritis crónica atrófica, enfermedad de Menetrier, pólipos gástricos, obesidad, un nivel socioeconómico bajo, hábitos alimenticios (altos consumos de sal, alimentos ahumados o con conservadores) (14), tabaquismo, alcoholismo, niveles bajos niveles de grelina.

La infección crónica por HP es la causa más importante de adenocarcinoma gástrico distal ya que comúnmente genera gastritis crónica y durante varias décadas, puede inducir la atrofia de la mucosa, lo que en algunos pacientes precede al desarrollo del cáncer (12). Por otro lado existen factores de riesgo protectores como el alto consumo de vegetales allium (cebollas, ajo y cebollines) y uso de AINES.

La mayoría de los Cáncer Gástrico ocurren de forma esporádica, solo 8 al 10% son hereditarios. En los casos hereditarios se han observado mutaciones en p53 (Síndrome de Li-Fraumeni), BRCA2 y e-cadherina (13).

DIAGNÓSTICO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO.

El diagnóstico de adenocarcinoma gástrico se realiza en base a los signos y síntomas del paciente los cuales pueden incluir: dolor abdominal, falta de apetito, pérdida de peso, malestar abdominal impreciso, sensación plenitud postprandial, acidez, indigestión, náuseas, vómitos con o sin sangre y acumulación de líquido en la cavidad abdominal, aunado a la sintomatología se toma en cuenta la historia familiar del paciente, si el médico considera que es probable que el paciente tiene adenocarcinoma gástrico, realiza una endoscopia superior, en presencia de una lesión sospechosa se confirma el diagnóstico mediante una biopsia (27). Lamentablemente el diagnóstico se realiza en etapas tardías de la enfermedad, la mayoría de los casos pasa desapercibido en etapas tempranas, así mismo solo un pequeño porcentaje de todos los casos se detecta en etapa I, es decir cuando es superficial, curable con cirugía y de carácter asintomático(19).

En la gran mayoría de los casos, en los que la enfermedad pasa desapercibida, el diagnóstico tardío va relacionado con un pobre pronóstico, es decir con enfermedad metastásica e inoperable, para estos pacientes la única opción como tratamiento posible es la quimioterapia, siendo apremiante la búsqueda de marcadores moleculares para el diagnóstico temprano o la utilización de marcadores tumorales de otros tipos de cánceres que sean de utilidad para el diagnóstico adenocarcinoma gástrico (19).

En estudios recientes se ha valorado la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2), en el ensayo ToGA se evaluó la adición de Trastuzumab en pacientes con adenocarcinoma gástrico irresecable, avanzado o metastásico en los cuales la expresión de HER-2 fue positivo, lo cual se determinó mediante técnicas de inmunohistoquímica e hibridación fluorescente in situ, lo que se relacionó con una mayor supervivencia en dichos pacientes (27).

B. HER-2 Y CANCER GASTRICO

HER 2 neu es un oncogén, el cual ha sido localizado en el cromosoma 17q y codifica para una glicoproteína de 185 kDa. La proteína completa consiste de tres porciones: una estructura intracitosplasmática con actividad tirosina quinasa, un corto segmento transmembrana lipofílico y un dominio extracelular de unión al ligando (ECD). La porción extracelular, de 97-115 kDa, funciona como un receptor del factor de crecimiento en células de origen epitelial. Las células normales expresan baja cantidad de proteína HER-2, la que ejerce un efecto modulador del crecimiento celular a través de la porción tirosina kinasa de la molécula.

El gen HER-2 posee homología con el gen neu de ratas, de allí su frecuente denominación como HER-2/neu.

Asimismo se relaciona, estructural y funcionalmente, a la familia de oncogenes del retrovirus v-erb-B (virus de la eritoblastosis aviaria), que codifica para 4 proteínas oncogénicas.

El receptor 2 al factor de crecimiento epidérmico humano, HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor), es comúnmente denominado c-erbB-2 y es el homólogo celular del gen viral erbB-2. Otros miembros de la familia son erbB-1 (HER-1), erbB-3 (HER-3) y erbB-4 (HER-4). Todos están involucrados en la normal regulación del crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria. (* 31)

El 25 y 35 % de los tumores mamarios humanos presentan amplificación del gen HER-2 y/o sobreexpresión de la proteína que codifica, pronosticando un crecimiento más agresivo e indirectamente, estableciendo las pautas del tratamiento. Es reconocida su importancia para nuevas terapéuticas en pacientes con cáncer de mama avanzado.

El estatus de HER-2/neu del tumor de un paciente es determinado, comúnmente, por la amplificación de DNA del tejido o por inmunohistoquímica, sin embargo, no es de mayor utilidad una vez removido el tumor. Por otra parte, el estudio del HER-2/ neu tisular es irrelevante a efectos del diagnóstico: muchos pacientes con cáncer diagnosticado y con HER-2/ neu inicialmente negativo pueden presentar niveles séricos elevados en suero si existe diseminación tumoral con el tiempo. (* 32)

Desde 1989 numerosos reportes han sugerido que cuantificar el dominio externo (ECD) de la proteína HER-2/neu, que es liberado a la circulación durante el crecimiento del tumor y durante el desarrollo de la metástasis, lo que puede ser de valor para determinar el estatus de HER-2/neu en pacientes con cáncer de mama.

La conclusión de muchos años de estudio, usando diversos métodos analíticos con tejido, suero o plasma indica que es un marcador de peor pronóstico, compatible con mayor agresividad del tumor y menor supervivencia de la paciente permitiendo sospechar la enfermedad metastásica. Elevados niveles en suero al momento del diagnóstico pueden ser indicativos de enfermedad progresiva y orientan hacia una terapéutica más agresiva. En los últimos años se ha demostrado que el HER-2 neu, también puede estar elevado en el suero de pacientes con otros cánceres epiteliales

incluyendo el cáncer de próstata, pulmón, colon, ovario, carcinoma hepatocelular, gástrico y pancreático.

A diferencia de los test basados en el empleo del tejido, la cuantificación de HER-2 neu en suero no está limitada a la disponibilidad del tumor y puede ser realizado de rutina para determinar el estatus de HER-2 neu. (* 31, *32)

Se posee más datos sobre factor NEU, también conocido como c-erbB-2. Se ha observado la amplificación de c-erbB-2 preferentemente en carcinomas gástricos poco diferenciados. En algunos estudios indican que este marcador se relaciona con la supervivencia. (* 29) Existen una serie de evidencias clínicas y experimentales que apoyan el papel del c-erbB-2 en la patogénesis y agresividad clínica de los tumores malignos. Así, se ha observado que la introducción del oncogén en células normales causa transformación maligna, o que los ratones transgénicos que lo sobreexpresan desarrollan tumores. Se ha demostrado que un porcentaje significativo de carcinomas gástricos sobre expresan el c-erbB-2. Además, se ha encontrado que las concentraciones intratumorales elevadas de la proteína ErbB-2 está asociada con una menor supervivencia total de los pacientes con cáncer gástrico, tanto irresecable como resecable quirúrgicamente (* 30). Esta observación podría tener especial interés si consideramos que este oncogén representa una diana terapéutica. En este sentido, estudios experimentales demostraron que anticuerpos monoclonales dirigidos contra c-erbB-2 inhiben el crecimiento de células de cáncer gástrico en cultivo que sobreexpresan el c-erbB-2. Asimismo, estudios similares demostraron que la utilización de oligonucleótidos antisentido anti-cerbB-2 inducen incremento de la sensibilidad al cisplatino en el cáncer gástrico.

En un estudio con 260 tumores gástricos se encontró relación entre la expresión inmunohistoquímica de la proteína codificada (p185) y el tipo histológico, afectación ganglionar e invasión de serosa y se indicó que los tumores p185 positivos mostraron una menor supervivencia. Otro estudio con 108 pacientes confirmó estos hallazgos. La supervivencia a los 10 años en

tumores p185 positivos fue de 37%, significativamente inferior que 91% encontrada en tumores p185 negativos. Además, la expresión de p185 se comportó como un parámetro predictivo independiente. También existen varias publicaciones sobre el papel de EGF y TGF en el adenocarcinoma gástrico. Parece que la sobreexpresión de estos factores se correlaciona con el grado de malignidad biológica. EGF estimula, de forma autocrina, el crecimiento tumoral y la división celular. Sin embargo, se necesitan más estudios para poder determinar el valor predictivo independiente en análisis multivariable. (* 33)

Con todas estas consideraciones se emiten los siguientes resultados:

0+ (negativo) ,1+ (Negativo), 2+ (equivoco), 3+ (positivo) (19).

Las pruebas de IHC son el principal método de elección para determinar el estado de HER-2 en cáncer gástrico mientras que la FISH se restringe a aquellos casos que tienen expresión dudosa/equívoca (HER2 ++). (20).

La positividad de HER-2 caracteriza a aproximadamente 15% a 20% de los tumores gastroesofágicos con morfología de adenocarcinoma (21).

Con el fin de un registro exacto y reproducible de la puntuación HER2, es esencial que la interpretación se base estrictamente en los criterios originalmente reportados en el estudio ToGA que se publicaron y se enumeran en la Tabla 1 (10).

Tabla 1. Criterios de puntuación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) para el cáncer gástrico.

Puntuación Sobre-expresión de HER2	Pieza quirúrgica	Muestra de Biopsia patrón de tinción	Valoración de la patrón de tinción
0 +	No reactividad o reactividad membranosa en < 10% de las células tumorales.	No reactividad o reactividad membranosa en cualquier célula tumoral.	Negativo

1+	Reactividad membranosa apenas perceptible > o = 10% de células tumorales, las células son reactivas solo en parte de sus membranas.	Racimo de células tumorales con una reactividad membranosa apenas perceptible, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Negativo
2+	Débil a moderada reactividad membranosa completa, baso-lateral o lateral en > o = 10% de las células tumorales.	Racimo de células tumorales con una débil a moderada reactividad membranosa completa, basolateral o lateral, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Equivoco
3+	Fuerte reactividad membranosa completa, basolateral o lateral en > o = 10% de las células tumorales.	Racimo de células tumorales con una fuerte reactividad membranosa completa, basolateral o lateral, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Positivo

Patólogos expertos de la Unión Europea y el resto del mundo recomiendan que si la inmunohistoquímica se usa como prueba inicial, cualquier tipo de muestra (mediante resección quirúrgica o biopsia) con <10% de células tumorales fuertemente teñidas deben ser sometidas a pruebas confirmatorias de FISH para evitar falsos negativos (5,16).

Si la muestra está mal conservada, muestra tinción no específica en citoplasma y núcleos de células tumorales, o bien la tinción revela mucosa benigna con metaplasia intestinal, la muestra debe volver a ser analizada por FISH para excluir resultados falsos positivos (5,16).

El pronóstico del cáncer de estómago avanzado es malo: con los tratamientos actuales, la mediana de supervivencia de los pacientes es de 10-11 meses tras el diagnóstico. Aproximadamente el 15 - 18% de los tumores gástricos presentan cifras altas de HER2. Su diagnóstico precoz resulta difícil, pues la mayoría de los pacientes no tienen síntomas en las fases incipientes de la enfermedad. Algunos pacientes con cáncer de mama con HER 2/ neu positivo obtienen mejor beneficio al ser

sometidos a quimioterapia con inhibidores de la topoisomerasa II alfa; comúnmente doxorubicina o epirubicina. Esto es debido a que los genes de la amplificación del Her 2 / neu y de la topoisomerasa II alfa se encuentran localizados adyacentemente en el cromosoma 17 q12-q21. Algunos estudios in vitro han demostrado que la amplificación del gen de la proteína de la topoisomerasa II alfa provee de sobreexpresión de topoisomerasa II, lo que hace a las células más sensibles a doxorubicina y además aumenta los sitios para terapia blanco.

En un estudio realizado en Finlandia en el 2005 por Tanner se analizó la amplificación de HER 2/ neu y de la Topoisomerasa II alfa en una serie de 131 pacientes con cáncer gástrico y 100 con carcinoma de cardias y de esófago distal usando la técnica de hibridación cromogénica in situ (CISH). En donde se encontró que en el carcinoma gástrico la terapia anti HER 2/ neu puede ser un blanco sensible en las líneas celulares con Trastuzumab. (* 35).- La amplificación de HER 2/ neu se encontró fuertemente asociada con la variante histológica de cáncer gástrico de tipo intestinal (según la clasificación de Lauren) Esta presente en el 21.5% de los Adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal y solo en el 2.2% de los de tipo difuso y en el 5.3% de los carcinomas mal diferenciados o anaplásicos con una (P = 0.0051) La amplificación de HER 2/ neu no se encontró asociada con el género, la edad al momento del diagnóstico o el estadio clínico en ninguno de los grupos estudiados. La amplificación de HER 2/ neu fue significativamente asociada con un pobre pronóstico y con una supervivencia específica menor (P= 0.0089) Esta asociación fue mucho más fuerte en pacientes con adenocarcinoma de tipo intestinal (P= 0.0019) . El intervalo de supervivencia en los pacientes con cáncer de la unión esófago gástrica fue peor que la mediana de supervivencia, alrededor de 9 meses. Pacientes que fueron sometidos a una cirugía con intento curativo tienen una media de supervivencia de 19 meses.

El promedio de sobrevida en los pacientes con HER 2/ neu negativo es de 12.7 meses la cual es mayor que los pacientes con cáncer con HER 2/ neu positivo cuyo promedio es de 6.6 meses, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa ($P= 0.37$) (*35)

En un estudio realizado en China en el 2009 por Xie y colaboradores se estudiaron 208 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico sometidos a cirugía con intento curativo R0 en donde por técnicas de inmunohistoquímica se encontró que los pacientes que no presentaron expresión de HER 2/ neu presentaron una tasa de sobrevida global a 5 años de 70.6%, en comparación con el grupo que si presentó expresión de HER 2/ neu (18.2% del total de las muestras) presentaron una tasa de sobrevida a 5 años del 34.3% ($P<0.001$) En este estudio no se presentó significancia estadística para la expresión de HER 2 neu asociado a: el género, la edad, la localización en el estómago del tumor, el tamaño del tumor, a la variante histológica a la afectación de serosas, a la presencia de ganglios positivos (*36)

Raziee y colaboradores realizaron en Irán un estudio en el 2007 el cual trató de evaluar la sobreexpresión de HER-2/neu en el cáncer gástrico resecable en 100 pacientes del Noreste de Irán y evaluar la relación entre la expresión de Her 2 neu y los parámetros clínico-patológicos del tumor. La sobreexpresión de HER-2/neu estuvo presente en 26 (26%) de 100 carcinomas gástricos. Esto fue más común en el tipo intestinal de cáncer gástrico (33%) en comparación con el tipo histológico difuso (5%) o el tipo mixto (0%). (0%).

La sobreexpresión de HER-2/neu fue también más común en los cánceres gástricos diferenciados en comparación con otros grados histológicos. (41% vs 7%). Sin embargo, no se asoció con el sexo, la edad al diagnóstico o la etapa clínica. Por lo que concluyeron que la sobreexpresión de HER-2/neu es común en el carcinoma gástrico y más frecuentes en el tipo intestinal y en los bien diferenciados. No existe una correlación entre la expresión de HER-2/neu y el estadio tumoral. Por lo cual el porcentaje relativamente alto de sobreexpresión de Her 2 neu en cáncer gástrico puede ser usado para un tratamiento con inmunoterapia (* 37)

En ASCO 2009 Vergara y colaboradores presentaron un trabajo titulado sobreexpresión de HER 2 neu en cáncer gástrico (HER 2/ neu overexpression in gastric cancer) en donde mencionan que la sobreexpresión de HER 2 ha demostrado ser una importante variable pronóstica negativa, con estimaciones que van de 6% a un 35%. Analizaron 90 casos con diagnóstico histológico de cáncer gástrico, en donde se valoró por inmunohistoquímica la presencia de HER 2 además de otros parámetros clínicos, histológicos, características demográficas, y el tratamiento administrado. Encontraron que la sobreexpresión de HER-2 fue del 5,6% (cuatro casos de tipo intestinal y un caso de tipo difuso). 63,3% de los pacientes presentaron en estadio clínico IV, que se asocia con una peor supervivencia ($p < 0,001$). 40% de los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica completa de la neoplasia, de los cuales 44% recibió quimioterapia adyuvante y radioterapia. 52,2% de los pacientes murieron por lo cual concluyeron que la mayoría de los pacientes se presentan en estadios clínicos avanzados por lo que la sobreexpresión de HER 2 fue de solo el 5.6% sin encontrar significancia estadística al compararse con el tipo histológico, ni con la supervivencia ($p = 0,086$). (* 39)

En Corea Il Dong Parque y colaboradores determina la relación entre la expresión de HER-2/neu y las características clínico-patológicas de los tumores, incluyendo la supervivencia En donde la sobreexpresión de HER-2/neu y la amplificación del gen se examinó con inmunohistoquímica estandarizada semicuantitativa de tinción, por hibridación in situ (CISH), y la fluorescencia de hibridación in situ (FISH) en 182 pacientes con cáncer gástrico que fueron sometidos a cirugía curativa; en donde el 15,9% de 182 pacientes expresaron la proteína HER-2/neu mediante técnicas de inmunohistoquímica. La amplificación del gen de HER-2/neu, se detectó en siete pacientes por CISH y FISH. El Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal mostró tasas más altas de la amplificación de HER-2/neu que los cánceres de tipo difuso ($P < 0,05$). Los tumores con amplificación de HER-2/neu se asociaron con bajas tasas de supervivencia media (922 vs 3243 días) y las tasas de supervivencia a 5 años (21,4% vs 63,0%, $p < 0,05$). Edad, estadio TNM, y la amplificación de HER-2/neu se consideraron relacionados con la supervivencia de forma independiente mediante análisis multivariado..Por lo que concluye que la amplificación de HER-

2/neu puede constituir un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer gástrico y los pacientes que presentan amplificación de HER-2/neu pueden ser posibles candidatos a nuevos tratamientos complementarios que impliquen el uso de anticuerpos monoclonales humanizados. (* 40)

La sobreexpresión de HER 2 / neu (c-erbB2) es considerado el factor pronóstico molecular más importante en Cáncer Gástrico, ya que se correlaciona con invasión serosa y linfática, metástasis hepáticas y peritoneal y menor sobrevida a 5 años (* 41)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE SOBREENPRESIÓN DE HER2-NEU EN PACIENTES CON
CANCER GASTRICO TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI IMSS?

HIPOTESIS

Por ser un trabajo descriptivo no es necesario elaborar una hipótesis

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El propósito del presente estudio es conocer las características clínico - patológicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico tratados en el servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, DEL 2006 AL 2011. así como examinar la presencia de expresión del oncogén *HER 2/ neu* y conocer como es el comportamiento de la sobreexpresión de este gen en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico que permita estimar la conveniencia de adoptar el marcador de este gen para su determinación por inmunohistoquímica de manera rutinaria.

Según el estudio ToGa las pruebas de IHC son el principal método de elección para determinar el estado de HER-2 en cáncer gástrico mientras que la FISH se restringe a aquellos casos que tienen expresión dudosa/equívoca (HER2 ++) (20).

La positividad de HER-2 el cual se considera cuanto hay por IHC *HER 2 neu +++* caracteriza aproximadamente 15% a 20% de los tumores gastroesofágicos con morfología de adenocarcinoma. Conocer si en la del Hospital se expresa el mismo porcentaje de *Her 2 neu* en cáncer gástrico en comparación con la literatura mundial.

Dar una orientación a futuros trabajos debido a la alta prevalencia en cáncer gástrico en este país y a su mal pronóstico, para orientar a nuevos tratamientos basados en Trastuzumab en aquellos pacientes con sobreexpresión del oncogén *HER 2 neu*.

OBJETIVOS:

OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar la prevalencia de sobreexpresión del gen her2-neu en pacientes con cáncer gástrico tratados en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, del año 2006 al 2011.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- A) Conocer los datos epidemiológicos de los pacientes tales como edad, sexo, síntomas principales, tiempo de evolución de los síntomas.
- B) Valorar los hallazgos de las piezas quirúrgicas obtenidas tras la cirugía, al respecto de la localización del tumor en el estomago, ganglios linfáticos obtenidos y cuantos positivos a metástasis, márgenes, tipo histopatológico y grado de diferenciación.
- C) Describir la clasificación endoscópica y clínico patológica según la AJCC (séptima edición 2009), de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con el diagnóstico de cáncer gástrico
- D) Por medio de la tinción de inmunohistoquímica valorar la expresión de HER 2 Neu en las laminillas de las piezas quirúrgicas de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Trasversal Analítico

Medida de frecuencia: prevalencia

TIPO DE ESTUDIO:

1. Retrospectivo.
2. Observacional.
3. Descriptivo.

POBLACION EN ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico histopatológico establecido de cáncer gástrico sometidos a cirugía en el servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, del año 2006 al 2011 que cuenten con expedientes clínicos completos con la información requerida para este estudio.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes atendidos primariamente en la unidad de Sarcomas del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, del año 2006 AL 2011.
- Que cuenten con expediente completo en el archivo clínico o SICEH
- Pacientes mayores de 18 años

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Expediente clínico incompleto o ausente en el archivo clínico del servicio de Oncología
- Pacientes manejados previamente fuera de la unidad.
- Se excluirán todos los pacientes con Her 2 Neu + y ++ que se consideran negativos o equivocados

METODOLOGIA:-

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico sometidos a cirugía en el servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, en el periodo comprendido del 2006 al 2011 Los cuales se llevaron a cabo por la Dra Isabel Alvarado Cabrera de los pacientes operados en ese año y que fueron revisados por ella. Se apoyo para la obtención de datos de SICEH (expediente electrónico) ya que en archivo clínico muchos de los expedientes ya se habían depurado.

Con apoyo del servicio de Patología se realizó la tinción de inmunohistoquímica. Se utilizaron muestras de tejido fijadas en formol e incluidas en parafina. Posteriormente a la obtención de datos tanto de patología como del expediente electrónico y físico se llevo a cabo registro en la base de datos, donde se registraron la información de cada uno de los pacientes, Posteriormente se llevo el análisis estadístico mediante el programa SPSS versión 22.

VARIABLES CLINICAS Y DEMOGRAFICAS

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Clasificación	Unidad de Medición	Análisis
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Se relizara mediante a agregado enn el numero Carnet del IMSS	Cuantitativa	Años	Promedio Desviación estándar
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Mediante interrogatorio inspección durante la exploración	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino	Porcentaje
				Femenino	
Hematemesis	es la expulsión de vomito con sangre procedente del tubo digestivo alto	Se llevara a cabo de acuerdo a lo referido en cuadro clínico en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si	Porcentaje
				No	
Vómito	es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.	Se llevara a cabo de acuerdo a lo referido en cuadro clínico en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si	Porcentaje
				No	
Pérdida de peso	reducción de la masa corporal de un individuo	Se llevara a cabo de acuerdo a lo referido en cuadro clínico en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si	Porcentaje
				No	
Dolor abdominal	Sensación de malestar en el área que esta entre la ingle y el pecho	Se llevara a cabo de acuerdo a lo referido en cuadro clínico en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si	Porcentaje
				No	
Regurgitación	el regreso sin esfuerzo del contenido alimentario a través de esófago, hasta la orofaringe	Se llevara a cabo de acuerdo a lo referido en cuadro clínico en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si	Porcentaje
				No	
Pirosis	Sensación de quemadura que sube desde el estómago hasta la faringe, producida por la regurgitación de líquido estomacal cargado de ácido.	Se llevara a cabo de acuerdo a lo referido en cuadro clínico en el expediente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si	Porcentaje
				No	
Localización de tumor	Sitio donde se localiza el tumor según la endoscopia	Se medira de acuerdo a lo reportado en la endoscopia	Cualitativa nominal	Fondo gástrico	Porcentaje
				Cuerpo gástrico	
				Antro gástrico	
Clasificación de Borrmann	Este cáncer es el que compromete las capas muscular propia	Se realizara de acuerdo a lo reportado en la endoscopia	Cualitativa nominal	Tipo I (polipode)	Porcentaje
				Tipo II (ulcerado)	
				Tipo III (Crateriforme)	
				Tipo IV Difuso	
Clasificación de Lauren	tipo de crecimiento celular maligno producido con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos y órganos	Se realizara de acuerdo a lo reportado en la endoscopia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Intestinal	Porcentaje
				Difuso	
Grado de Diferenciación	Descripción de un tumor que se basa en la forma como se ven las células y el tejido de un tumor a microscopio	Lo realizado por reporte patología en el tejido estudiado del tejido resecado	Cualitativa Ordinal	Bien Diferenciado	Tasa/ Porcentaje
				Moderadamente diferenciado	
				Pobremente Diferenciado	
VARIABLE DEPENDIENTE					
Proteína Her 2/Neu	Proteína que participa en el crecimiento normal de las células	Lo reportado por el patólogo en el tejido resecado y mediante tinción de inmunohistoquímica reportado como positivo Her 2 Neu +++	Cualitativa Ordinal	0 - Negativo	Tasa/ Porcentaje
				1 + Negativo	
				2 + Indeterminado	
				3 + Positivo	

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre 2006 a 2011 se llevaron a cabo en 92 pacientes la realización de Her 2 Neu en pacientes Post-operados de cáncer gástrico, de los cuales solo se encontraron 60 expedientes, debido a que el resto no se encontraban en el SICEH ni en el archivo de forma física.

De los 60 expedientes encontrados 55 % (33 Pacientes) fueron del sexo masculino y 45 % (27 pacientes) fueron del sexo femenino. (Tabla 1) La edad media fue de 62.47 años con una desviación estándar de 11.57 años. (Tabla 2)

SEXO DEL PACIENTE

Tabla 1.

	Frecuencia	Porcentaje
Válido hombre	33	55.0
mujer	27	45.0
Total	60	100.0

EDAD DEL PACIENTE

Tabla 2.

N	Válido	60
	Perdidos	0
Media		62.47
Desviación estándar		11.574

La expresión de la proteína Her 2 Neu se encontró solamente positiva (+++) por inmunohistoquímica en el 10 % (6 pacientes), indeterminado 20 % (12 pacientes), Negativo 70 % (42 pacientes). (Tabla 3

EXPRESION DE PROTEINA

Tabla 3.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NEGATIVO	36	60.0
	NEGATIVO +	6	10.0
	INDETERMINADO ++	12	20.0
	POSITIVO +++	6	10.0
	Total	60	100.0

De las características clínicas la que con mayor frecuencia se presentó en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico fue la hematemesis en un 73 % seguido de dolor en epigastrio en un 65 %, vomito 57 %, pirosis en un 53 % y pérdida de peso del paciente en un 48 %. (Tabla 4)

CUADRO CLINICO

Tabla 4.

	HEMATEMESIS	VOMITO	PESO DE PACIENTE	DOLOR EPIGASTRICO	REGURGITACION	DOLOR URENTE
N Válido	60	60	60	60	60	60
Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media	.73	.57	.48	.65	.47	.53
Moda	1	1	0	1	0	1

La principal localización anatómica fue en antro 41.7 % (25 pacientes) seguido de cuerpo 33.3 % (20 pacientes) y por ultimo fondo 23.3 % (14 pacientes). (Tabla 5)

LOCALIZACION ANATOMICA

Tabla 5.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Fondo	14	23.3
	Cuerpo	20	33.3
	Antro	25	41.7
	Linitis	1	1.7
	Total	60	100.0

En las medidas de asociación en donde se comparo la expresión de la proteína Her 2 Neu con localización anatómica, clasificación de Lauren, clasificación endoscópica de Bormman y Etapa clínica sin mostrar significancia estadística con $P > 0.5$. (Tabla 6- 8). De los 6 pacientes que mostraron positividad a la proteína Her 2 Neu el 50 % se localización en cuerpo, 33.3 % en antro y 16.7 % en fondo. Y el tipo que predomino fue el intestinal en el 100 % de los que fueron positivos a Her 2 Neu.. En cuanto a la Etapa clínica el 50 % se encontraron en EC III A, e 33.3 % en EC III B y el y el 16.7 % en EC IIA. De los pacientes que expresaron Her 2 Neu se comparo por el grado de diferenciación siendo bien diferenciado el 66.6 % (4 pacientes), 16 .6 % moderadamente y pobremente diferenciados respectivamente. (Tabla 6) siendo significativo con una $P < 0.004$. (Tabla 9)

EXPRESION DE PROTEINA/ CLASIFICACION ENDOSCOPICA

Tabla 6.

		CLASIFICACION ENDOSCOPICA				Total
		POLIPOIDE	ULCERADO	CRATERIFORME	DIFUSO	
EXPRESION DE	NEGATIVO	3	16	13	4	36
PROTEINA	NEGATIVO +	0	4	2	0	6
	INDETERMINADO ++	1	5	5	1	12
	POSITIVO +++	0	2	3	1	6
Total		4	27	23	6	60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	3.117a	9	.959
N de casos válidos	60		

EXPRESION DE PROTEINA/CLASIFICACION DE LAUREN

Tabla 7

		CLASIFICACION PATOLOGICA			Total
		INTESTINAL	DIFUSO	MIXTO	
EXPRESION DE PROTEINA	NEGATIVO	14	20	2	36
	NEGATIVO +	3	3	0	6
	INDETERMINADO ++	4	7	1	12
	POSITIVO +++	6	0	0	6
Total		27	30	3	60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	9.006 ^a	6	.173
N de casos válidos	60		

EXPRESION DE PROTEINA/LOCALIZACION ANATOMICA

Tabla 8.

		LOCALIZACION ANATOMICA				Total
		FONDO	CUERPO	ANTRO	LINITIS	
EXPRESION DE PROTEINA	NEGATIVO	7	12	16	1	36
	NEGATIVO +	4	1	1	0	6
	INDETERMINADO ++	2	4	6	0	12
	POSITIVO +++	1	3	2	0	6
Total		14	20	25	1	60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	8.338 ^a	9	.500
N de casos válidos	60		

EXPRESION DE PROTEINA/GRADO DE DIFERENCIACION

Tabla 9.

		Grado de diferenciacion			Total
		bien diferenciado	moderadamente diferenciado	pobrementemente diferenciado	
EXPRESION DE	NEGATIVO	2	14	20	36
PROTEINA	NEGATIVO +	2	3	1	6
	INDETERMINADO ++	1	6	5	12
	POSITIVO +++	4	1	1	6
Total		9	24	27	60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	18.858 ^a	6	.004
N de casos válidos	60		

DISCUSION:

Este es el primer estudio que se realiza en nuestro hospital en donde retrospectivamente se analiza la prevalencia de expresión de la proteína Her 2 Neu en paciente con cáncer gástrico, en paciente con diagnóstico de Adenocarcinoma gástrico sometidos a resección quirúrgica en este hospital.

Este estudio muestra que la prevalencia de la sobre expresión de la proteína Her 2 Neu es de 10 % (6 pacientes de 60 estudiados), comparando con la bibliografía la cual se sitúa aproximadamente 15% a 20% de los tumores gastroesofágicos con morfología de adenocarcinoma según el estudio TogA (21).). Sin embargo al tratarse de un estudio retrospectivo, en donde no se pudo llevar a cabo una elección adecuada de los pacientes y que la muestra fue pequeña probablemente aun podamos encontrar mayor prevalencia de sobre-expresión. Contamos además con 12 pacientes que el resultado fue indeterminado los cuales si tuviéramos la posibilidad de realizar estudio de CISH o FISH podríamos tener significancia estadística aun así los resultados están no muy por debajo de lo reportado en la literatura mundial.

Se demuestra que la sobreexpresión es más frecuente en el tipo intestinal alcanzando el 100 % según la clasificación de Lauren, y sin expresión para el tipo difuso, lo que según el estudio realizado en Finlandia en el 2005 por Tanner encontró fuertemente asociada con la variante histológica de cáncer gástrico de tipo intestinal (según la clasificación de Lauren) esta presente en el 21.5% y solo en el 2.2% de los de tipo difuso (35).

EL grado de diferenciación en nuestro estudio se presenta con mayor prevalencia en tumores bien diferenciados alcanzando 66.6 % y el 16.6 % moderadamente diferenciados, y pobremente diferenciados, correspondiendo con lo reportado por Raziee y colaboradores donde se realizó en Irán un estudio en el 2007 demostrando la sobreexpresión de HER-2/neu fue también más común en los cánceres gástricos diferenciados en comparación con otros grados histológicos. (41% vs 7%).

Sería de importancia poder realizar estudios prospectivos en donde podamos eliminar el sesgo y poder identificar si la presentación mas frecuente según la clasificación de Lauren y la mayor expresión de Her 2 Neu en grado bien diferenciado si tienen un impacto o una tendencia para este comportamiento y así saber que aun siendo pacientes con reportes de patología con grados bien diferenciados el comportamiento es mas agresivo con pobre pronostico y por ende realizar las pruebas de sobre-expresion para iniciar terapia blanco.

En relación a la sintomatología presentada no hay un cuadro clínico el cual nos haga sospechar antes de contar con el resultado de la pieza de patología cuales pacientes tienen mayor agresividad, siendo el cuadro clínico equiparable en todos los escenarios.

Considero que para poder identificar variables las cuales nos orienten hacia una mayor agresividad deberíamos de poder realizar un estudio bien seleccionado, prospectivo, donde no se elimine o tome solo una población e incluir a un numero de pacientes aleatorizados, y de los pacientes que expresen Her 2 Neu, ahora si poder identificar alguna tendencia hacia algún síntoma en particular.

CONCLUSIONES

En conclusión la sobreexpresión de la Proteína Her 2 Neu, se presenta principalmente en paciente con cáncer gástrico tipo intestinal y bien diferenciados, aunque la muestra analizada es limitada por lo que haría falta realizar un estudio prospectivo, en donde se pudiera valorar con un mayor numero de pacientes la prevalencia de presentación y así valorara el inicio de manejo con terapia Blanco ya que se ha visto que los pacientes con sobreexpresión de esta proteína tiene peor pronostico para sobrevida global y se podrían beneficiar de este tipo de terapia.

Además de los 60 pacientes analizados 12 % (20 pacientes) el resultado fue ideterminado por lo que a estos pacientes seria conveniente poder realizar la Prueba de CISH o FISH para poder determinar con mayor precisión el estatus de la expresión de Her 2 Neu.

BIBLIOGRAFIA

1. World health organization. Globocan. 2008. Disponible en: <http://globo-can.iarc.fr/> consultado el 9 de Enero de 2013.
2. Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. Global Cancer Facts and Figures 2007. American Cancer Society 2007; Atlanta, GA, USA, 2010, Available at:<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/globalfactsandfigures2007rev2p.pdf> (accessed 12 November 2010).
3. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137–2150.
4. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 2005; 81:419–424.
5. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012;25:637-50
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía Aguascalientes. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Revisado el 4 de Febrero de 2012.
7. Secretaría de Salud. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Registrohistopatológico de neoplasiasmalignas. 2010.; 83- 82;93;108-111
8. Lee KJ, Inoue M, Otani T, et al. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow- up in Japan. *Int J Cancer* 2006;118:2315–2321.
9. HyeSeung Han, MD, phd. Gregory y. Lauwers, MD. Gastric carcinoma. Connection 2010
10. Bang YJ, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687 97.
11. Bing Hu, Nassim El Hajj, ScottSittler, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J. GastrointestOncol.* 2012 September; 3: 251–261.
12. HyeSeunghan, md, phd. Gregory y. Lauwers, md. Gastric carcinoma. Connection 2010.
13. Figueroa BP y cols. Relación entre la expresión de la proteína HER2/neu y las características clínico-patológicas del adenocarcinoma gástrico.
14. Bang YJ, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687 97.
15. Heriberto Medina-Franco. Cáncer Gástrico *Revista de Gastroenterología de México* 2011;supl.1(76):88-91
16. López Ríos, Concha, Corominas, García Caballero, 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. *Rev EspPatol.* 2011;44(1):32—48.

17. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J GastroenterolHepatol* 2010;25:512-8.
18. Jan bornschein, theodorerochkas, michaelsselgrad and peter malfertheiner. 2011. Gastric cancer: clinical aspects, epidemiology and molecular background.
19. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012;25:637-50.
20. Josef Rüschoff, Manfred Dietel, Gustavo Baretton, Susanne Arbogast, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer—guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. Springer. 2010.
21. Laura j. Tafe, md; Yelena y. Janjigian, md; Michael Zaidinski, mt;et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastroesophageal cancer correlation between immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. 2011.
22. 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 gastric cancer (GC). *J ClinOncol* 2009;27:LBA 4509.
23. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-8
24. Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GJ, et al. Prognostic value of Laurén classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann SurgOncol* 1999;6:290-7.
25. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-9.
26. Marx AH, Tharun L, Muth J, et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Hum Pathol* 2009;40:769-77.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer (Including cancer in the proximal 5cm of the stomach). Version 2.2012.
28. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
29. Esquivel OH, Ervey E, Espinoza M. Expresión de Her-2/neu en adenocarcinoma gástrico. Experiencia de 10 años(2010-2011) en la Unidad Médica de Alta especialidad No. 25, Centro Médico Nacional Noreste. *Patología Revista Latinoamericana* 2012;50(2):80-86
30. García I, Vizoso F Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 234-41.
31. .Bargmann, C.I. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. *Nature*, 1986 (319): p. 226-230

32. Brandt-Rauf, P. The c-erbB-2 Protein in Oncogenesis: Molecular Structure to Molecular Epidemiology. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 1994. 5 ((2&3)): p 313-329.
33. Diez Alonzo J.M. Biological markers in gastric adenocarcinomas *Gastroenterología Integrada* 2008 ;3(4): 229-241
34. Dong, P, Jung Y. HER-2/neu Amplification Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-9.
35. Tanner M. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Annals of Oncology* 16: 273–278, 2005
36. Sd Xie . HER 2/neu protein expression in gastric cancer is Associated with poor survival I. *Molecular Medicine Reports* 2: 943-946, 2009
37. Raziee HR. HER-2/neu expression in gastric cancerresectable and its relationship with Histopathologic Subtype, Grade, Stage and histopathological subtype, grade and stage Iranian *Journal of Basic Medical Sciences* Vol Vol. 10, No. 2, Summer 2007, 139-145 10,
38. Allgayer H. C-erbB-2 is independent of Prognostic relevance in gastric cancer and is associated with expression of the protease-associated tumor system. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2201-2209.
39. Vergara R. HER 2/ne overexpression in gastric cáncer. *J Clin Oncol* 27, 2009 (supl; abstr e15679)
40. Il Dong Parque. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer *Digestive diseases and science*. 2006, vol. 51, n o 8, pp. 1371-1379.
41. Yonemura Y. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1034-8.
42. Tsuda H. Immunohistochemical study on overexpression of c-erbB-2 protein in human breast cancer: its correlation with gene amplification and long term survival of patients. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 327-32.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:		EDAD:	
N.S.S:		SEXO	M F

TNM INICIAL	T	N	M	EC	
SINTOMA PRINCIPAL	HEMATEMESIS	NAUSEAS	VOMITO	PERDIDA DE PESO	
	DOLOR ABDOMINAL	REGURGITACION	PIROSIS		
LOCALIZACION DEL TUMOR	FONDO GASTRICO		CUERPO GASTRICO		ANTRO GASTRICO
CLASIFICACION BORMMAN	TIPO I POLIPIDE		TIPO II ULCERADO		TIPO III CRATERIFORME
					TIPO IV DIFUSO
CLASIFICACION DE LAURED	INTESTINAL	DIFUSO	GRADO HISTOLOGICO	BIEN DIF	MOD DIF
EXPRESION DE HER 2 NEU	0+ NEGATIVO	1+ NEGATIVO	2+ INDETERMINADO	3+ POSITIVO	
SOBREVIDA GLOBAL (% EN AÑOS)		2 AÑOS		3 AÑOS	
PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD. (MESES)					