

Detección de sobreexpresión del Oncogen HER2 como blanco molecular en cáncer gástrico: un paso más hacia la terapia biológica dirigida

¹Preciado J., ²Alvarado C., ³Aponte D., ⁴Sabaggh L. C.

1. Residente gastroenterología y endoscopia digestiva - Clínica Universitaria Colombia.
2. Gastroenterólogo Clínica Reina Sofía, Clínica Universitaria Colombia, Coordinador académico postgrado gastroenterología Fundación Universitaria Sanitas.
3. Patóloga Clínica Reina Sofía, Clínica Universitaria Colombia.
4. Jefe Departamento de Gastroenterología Clínica Reina Sofía.

El cáncer gástrico es la primera causa de muerte en hombres y la tercera en mujeres en Colombia, con cerca de 6000 muertes por año. La prevalencia es de 30 casos x 100000 habitantes, con 10000 casos nuevos por año. (www.incancerología.gov.co)

En el mundo, es el cuarto tumor maligno más frecuente, con cerca de un millón de casos nuevos por año y la segunda causa de mortalidad por cáncer, con una gran variabilidad de distribución geográfica, asociación de dieta, estilo de vida, nivel socioeconómico y prevalencia de infección por *H. pylori* (2).

El cáncer gástrico es una enfermedad de marcada heterogeneidad, dada por sus diferentes localizaciones, origen celular, arquitectura histológica y alteraciones genéticas. Debido a la complejidad de una clasificación histológica minuciosa, el sistema propuesto por Lauren en 1964 que lo divide en tipo intestinal y difuso, es el más ampliamente utilizado para lograr un entendimiento general. El primero usualmente se localiza en el cuerpo y el antro, se asocia con infección por *H. pylori*, gastritis atrófica preexistente seguida

por metaplasia intestinal y displasia, con mayor incidencia en pacientes mayores de 55 años y en áreas geográficas de alto riesgo. El tipo difuso es en general, pobremente diferenciado, localizado más frecuentemente en el estómago proximal y su incidencia ha aumentado rápidamente en hombres jóvenes con sobrepeso y reflujo gastroesofágico, asociado con peor pronóstico (3).

Muchos avances se han logrado en cuanto al diagnóstico y tratamiento, pero pese a ello el pronóstico sigue siendo pobre. En el mundo occidental la mayoría de los casos son diagnosticados en estados avanzados, teniendo la oportunidad de llevar a resección quirúrgica con intención curativa a menos del 50%, dos tercios de los cuales pueden presentar recurrencia a los 2 años y sobrevida global a los 5 años entre el 5 y 15% (4).

La introducción de nuevos tratamientos multimodales como quimioterapia neoadyuvante y quimiorradioterapia postoperatoria, ha tenido un bajo impacto en la sobrevida libre de recurrencia y en la sobrevida total.

En términos generales, los estudios sobre protocolos de quimioterapia no diferencian entre los dos tipos histológi-

• Correspondencia: calle 22B número 66 - 46. Clínica Universitaria Colombia. Departamento de Gastroenterología. Teléfono 594 8660 - didimauro673@yahoo.es
Fechas de aceptación: 20/10/2010 - Fechas de aprobación: 04/04/2011



cos de tumor. Sin embargo, diferencias en la expresión de moléculas específicas, como la HER2, sugieren que la terapia molecular dirigida puede tener diferentes respuestas y eficacia en cada una de ellas (5).

La proteína HER2 hace parte de la familia de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), conformado por el EGFR 1 o HER1, HER3 y HER4, siendo el 1 y el 2 los de mayor importancia por representar blancos para terapia biológica. El oncogén HER2 está localizado en el cromosoma 17q 12-212, y codifica para una glicoproteína de membrana de 185Kd con actividad tirosín quinasa, cuya activación inicia una cascada de señales que promueve la división celular, migración e inhibición de la apoptosis (5).

En el caso del cáncer de seno, la terapia molecular dirigida contra el HER2 hace parte del armamentario bien establecido y disponible actualmente. Al igual que en este tipo de tumores, más del 20% de los cánceres gástricos muestran sobreexpresión de la proteína y/o amplificación del oncogén HER2, llegando al 33% en cánceres de la unión gastroesofágica.

La amplificación del oncogén HER2 en adenocarcinoma gástrico fue descrita en 1986, predominantemente en los del tipo intestinal. La importancia del HER2 dentro de la biología del adenocarcinoma gástrico fue mostrada por estudios in Vitro, en los cuales se encontró que su bloqueo producía supresión de la proliferación celular en una línea portadora de amplificación del gen, y regresión tumoral in vivo, en un modelo

animal (6). En 1991, Yonemura y colaboradores demostraron una correlación negativa entre la sobreexpresión de HER2 y el pronóstico de recurrencia y sobrevida en cáncer gástrico (7).

En 2004 las investigaciones sobre terapia biológica para múltiples enfermedades llamaron nuevamente la atención sobre la posibilidad de utilizar el HER2 como un potencial blanco molecular, realizándose varios estudios sobre el tema, reportando algunos resultados contradictorios en cuanto a la utilidad del trastuzumab, incluso en publicaciones recientes de grandes series europeas (8).

Estas aparentes contradicciones pueden ser atribuidas a múltiples factores, como poblaciones de diferente origen étnico, geográfico, falta de estandarización de las técnicas de detección y la ausencia de consenso en la interpretación de los resultados.

En 2009 fueron publicados los resultados del estudio ToGa. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, de fase III, con la participación de 24 países en los cinco continentes, sobre la utilización de trastuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado contra HER2) en conjunto con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica avanzados, con sobreexpresión y/o amplificación de HER2 (9).

El estado HER2 fue evaluado en 3807 pacientes con la prueba de FISH (fluorescence in situ hybridization) para cuantificar la amplificación del gen 17 y con IHC (immunohistochemistry) para evidenciar la sobreexpresión de la proteína a nivel de membrana, por un único laboratorio centralizado. 584 paciente tuvieron HER 2 positivo y fueron incluidos en el estudio, asignándolos aleatoriamente a recibir quimioterapia con 5 FU o Capecitabine y Cisplatino o quimioterapia más Trastuzumab. El principal objetivo fue medir la sobrevida global, pero también se midió la tasa de respuesta y la tasa de sobrevida libre de enfermedad.

Uno de los aspectos más importantes para poder estandarizar los resultados fue el establecimiento de criterios para la evaluación e interpretación de las pruebas para HER2, debido a que los del cáncer gástrico no son asimilables con

NUESTRA INSTITUCIÓN DISPONE DEL RECURSO DE ESTUDIOS DE INMUNO HISTOQUÍMICA, ESPECÍFICAMENTE PARA HER2, ENTRE OTROS, DESDE HACE APROXIMADAMENTE 8 AÑOS.

los del cáncer de seno, claramente establecidos. La adopción de estos criterios resultaría en un bajo número de casos positivos, con una tasa de más de 50% de falsos negativos. Esto se debe a la diferencia biológica, morfológica y clínica entre las dos patologías.

Los resultados fueron clasificados como IHC 0 (negativo), IHC 1+ (indeterminado), IHC 2+ (moderado) e IHC 3+ (fuerte) y FISH positivo como una relación IHC/CEN-17 > 2, siendo el CEN-17 el número de copias del gen.

El grado de intensidad de la reactividad de la membrana fue clasificada como ausente, débil, moderada o fuerte. En cuanto al patrón de tinción de la membrana no se requiere que esta sea completa, cualquier segmento de la membrana positiva, incluso la tinción baso lateral es considerada como positiva. Para el número de células positivas, al menos el 10% de las células del espécimen quirúrgico o de una



biopsia debe demostrar tinción para ser considerado como positivo. Es necesario un adecuado entrenamiento por parte de los patólogos para el procesamiento e interpretación de los resultados, ya que de esto depende la inclusión de un paciente en el protocolo de tratamiento adecuado. De acuerdo con el estudio, estos criterios probaron ser efectivos para predecir la respuesta al tratamiento que incluye trastuzumab.

Los resultados reportaron que el 22.1% de los pacientes con cáncer gástrico avanzado fueron HER2 positivo, siendo mayor la incidencia en tumores de la unión gastroesofágica (33%) y en los tumores de tipo intestinal en comparación a los tumores del tipo difuso (solo el 6%). En el grupo tratado con quimioterapia y trastuzumab, la supervivencia global fue de 13.5 meses en comparación a los 11.1 meses del grupo de solo quimioterapia ($P=0.0048$) y la tasa de respuesta y supervivencia libre de enfermedad fue más favorable en el grupo del Trastuzumab. La ganancia de tiempo de supervivencia global de solo 2.4 meses pareciera desalentadora, pero en un análisis de subgrupo de 446 pacientes, quienes tuvieron IHC 3+ ó IHC 2+ más FISH positivo, la supervivencia global fue de 11.8 meses en el grupo de solo quimioterapia frente a 16 meses en el grupo de quimioterapia más Trastuzumab. En el estudio no se encontró beneficio para los pacientes con IHC 0 a 1+ con FISH +, lo que sugiere que la prueba de IHC selecciona mejor los pacientes para recibir Trastuzumab.

Los resultados de este estudio fueron incluidos en las guías de la European Medicines Agency, que recomienda tratamiento basado en Trastuzumab para pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado metastático con prueba de HER2 3+ por IHC ó HER2 2+ más prueba de FISH positiva. (10). Figura 1.

La FDA en los Estados Unidos aprobó recientemente la utilización de trastuzumab en asociación con quimioterapia para adenocarcinoma gástrico avanzado metastático en pacientes HER2 positivo, interpretado como FISH positivo ó HER2 3+, ó HER2 2+ más FISH positivo. (HYPERLINK "http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s52501bl.pdf" www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s52501bl.pdf)

Nuestra institución dispone del recurso de estudios de inmunohistoquímica, específicamente para HER2, entre otros, desde hace aproximadamente 8 años, y hace poco para el test de FISH, siendo de gran importancia en la selección de pacientes para el tratamiento coadyuvante con anticuerpos monoclonales en el cáncer de seno.

Desde la publicación de los estudios sobre la utilidad de Trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico avanzado metastático, se ha visto un incremento paulatino en la solicitud de identificación de sobreexpresión y/o amplificación del HER2, tanto en las piezas quirúrgicas como en biopsias gástricas de pacientes con cáncer avanzado. El control de

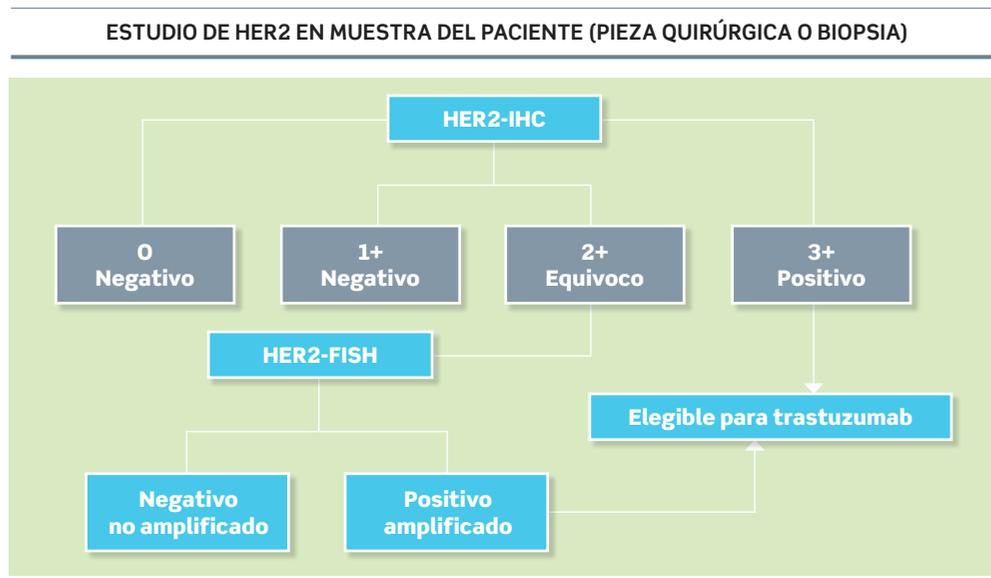


Figura 1. Algoritmo propuesto de elección de pacientes para terapia con Trastuzumab, según identificación y cuantificación de HER2, teniendo como prueba estándar inmunohistoquímica (6).

calidad de las pruebas utilizadas para este propósito es de suma importancia, puesto que un error en los resultados implica un cambio total en el plan terapéutico. El manejo centralizado en una unidad de inmuno histoquímica con experiencia que permita la estandarización de todos los procesos e interpretación de los resultados es una condición imprescindible para obtener resultados confiables.

Es importante conocer las indicaciones de solicitud de las pruebas, así como los criterios para iniciar tratamientos con Trastuzumab basados en la evidencia disponible para no incurrir en sobrecostos innecesarios.

La utilización de blancos moleculares para el tratamiento del cáncer gástrico es un campo nuevo, cuyos resultados

favorables son una alternativa más para los pacientes en el tratamiento de la enfermedad avanzada, y para todo el personal médico que se enfrenta a este grupo de pacientes a diario. Las investigaciones continúan. En la actualidad se encuentran estudios en fase II sobre inhibidores de angiogénesis, anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosín quinasa (5), con reportes preliminares prometedores, lo que muestra el aprendizaje alcanzado sobre la biología molecular del cáncer y el amplio campo por explorar en busca de la terapia ideal para combatir la enfermedad e, incluso, intentar prevenirla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. 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.
3. Cervantes A, Rodríguez Braun E, Pérez Fidalgo A, Chirivella González I. Molecular biology of gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2007; 9:208-215.
4. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2009;71:127-164.
5. Wagner A, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr op in Oncol.* 2009 21: 381-385.
6. Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 testing in Gastric Cancer. *Adv Anat Pathol* 2011; 18:53-59.
7. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, et al. Evaluation of immunoreactivity.
8. For erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res.* 1991;51:1034-1038.
9. Okines AFC, Cunningham D. Trastuzumab in gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46:1949-1959.
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687-697.
11. NICE. Technology Appraisal TA208. Guidance on trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. November, 2010. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Published> (accessed Nov 16, 2010). 10.