



**Manejo de pruebas HER2 en Cáncer Gástrico**

Mauricio Lema Medina MD  
Astorga Clínica de Oncología / Clínica SOMA / Medicáncer

Albarelo, L, et al- **HER2 Testing in Gastric Cancer.** *Adv Anat Pathol* 2011; 18(1): 53-59

---

---

---

---

---

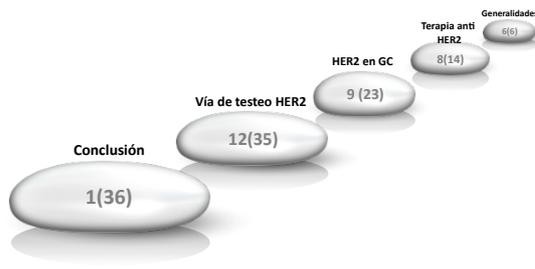
---

---

---

**Evaluación del HER2 en cáncer gástrico (GC)**

**Temario**



Item	Duration
Conclusión	1(36)
Vía de testeo HER2	12(35)
HER2 en GC	9 (23)
Terapia anti HER2	8(14)
Generalidades	6(6)

HER2 en cáncer gástrico

---

---

---

---

---

---

---

---

**Epidemiología mundial**

- 1 millón de casos (año 2008) – 7.8% del total
- Cuarto en incidencia
  - Después de pulmón, mama, y colon y recto.
- 70% en países en vías de desarrollo
  - ½ millón en Asia Oriental – (Especialmente, China)
- Incidencia Hombre / Mujer: 2/1
- Segunda causa de muerte en el mundo
  - Aprox. ¾ millón

<http://globocan.iarc.fr/>

---

---

---

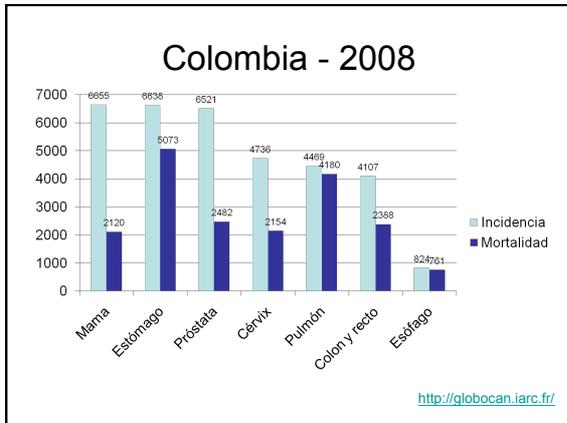
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

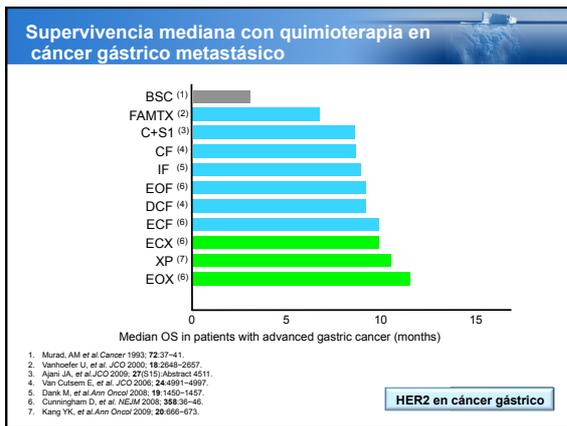
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

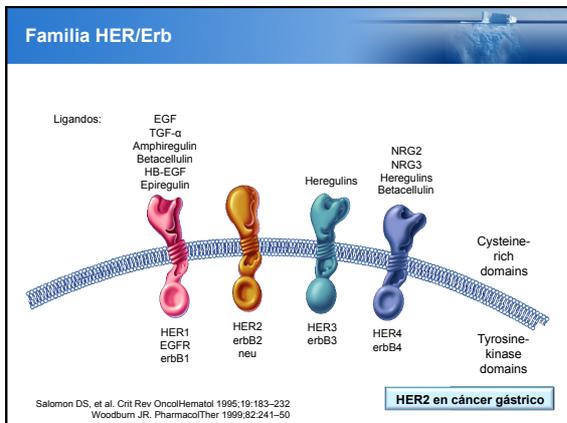
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

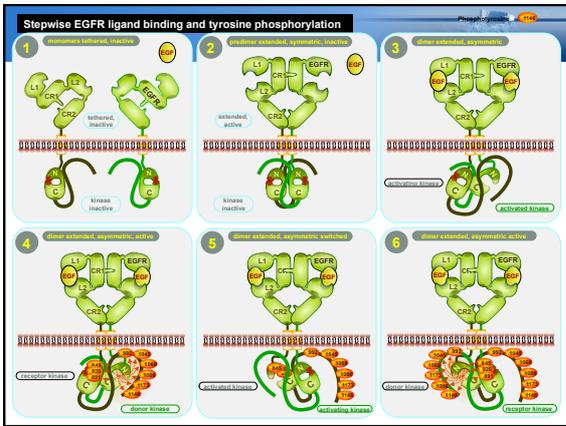
---

---

---

---

---




---

---

---

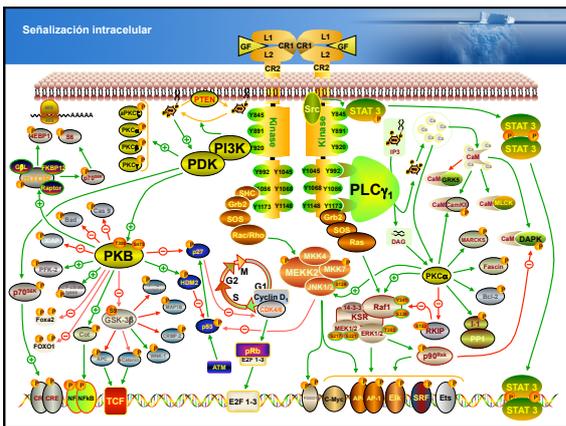
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Por que Herceptin® puede ser útil en los pacientes con GC HER2 positivos**

- Herceptin inhibe la proliferación celular y ha probado su beneficio clínico en pacientes con CA de mama HER2 positivo<sup>1-3</sup>
- Herceptin en combinación de quimioterapia ha mostrado eficacia y seguridad<sup>1,2</sup>
- Herceptin es efectivo en las células tumorales gástricas que sobre-expresan el receptor HER2 (*in vitro* y en modelos *in vivo*)<sup>4-6</sup>

1. Marty, et al. JCO 2005; 2. Slamon, et al. NEJM 2001  
3. Smith, et al. Lancet 2007; 4. Shinohara, et al. J Surg Res 2002  
5. Fujimoto-Ouchi, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2007  
6. Gravalos, Jimeno. Ann Oncol 2008

---

---

---

---

---

---

---

---

# Estudio ToGA

---

---

---

---

---

---

---

---

## ToGA: Estudio Fase III de Herceptin en CA gástrico

HER2-positive advanced gastric cancer (n=584)

R

5-FU or Xeloda + cisplatin (n=290)

5-FU or Xeloda + cisplatin + Herceptin (n=294)

5-FU (CI) 800 mg/m<sup>2</sup>/day, d1-5 q3w x 6  
 Xeloda 1000 mg/m<sup>2</sup> bid d1-14 q3w x 6  
 cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>, d1 q3w x 6  
 Herceptin 6 mg/kg loading dose followed by 6 mg/kg q3w until PD

- Desenlace primario: OS
- Desenlaces secundarios: ORR, PFS, TTP, duration of response, safety

Van Cutsem, et al. ASCO 2009 Abstract LBA4509

---

---

---

---

---

---

---

---

## Trastuzumab en cáncer gástrico avanzado HER2+

Adenocarcinoma gástrico (o de la unión gastroesofágica) avanzado (CGA), No curable.  
 Desempeño PS 0-2  
 HER2+ (22.1% de los tamizados)

CGA - HER2+ PS 0-2

ToGA

n=584

n=294 Trastuzumab + CF

n=290 CF

PFS: 6.7 m OS: 13.8 m

PFS: 5.5 m OS: 11.1 m

- TCF: Trastuzumab 8 mg/kg x1, seguido por 6 mg/kg cada 3 semanas + CF
- CF: Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas + Capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día 14 días, cada 21 días (FU infusional también aceptado)
- HR para PFS: 0.71, p=0.0002
- HR para OS: 0.74, p=0.0046

•Trastuzumab + Cisplatino + Fluoropirimidinas aumentan la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión, y supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico avanzado HER2+.

Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 27:186, 2009 (suppl; abstr: LBA4509) LemaTeachFile® - 2009

---

---

---

---

---

---

---

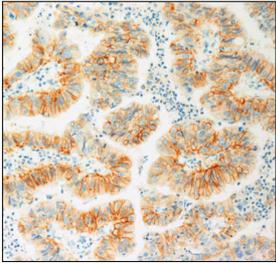
---





### Evaluación del HER2 en cáncer gástrico

Parámetros



**Intensidad**

- IHC 2+
- Intensidad moderada que afecta principalmente la porción lateral de la membrana celular

**REGLA DE MAGNIFICACIÓN**

- <5X – IHC 3+
- 10X – IHC 2+
- 20X – IHC 0-1+

Page • 19 [Albarelo, L, et al- HER2 Testing in Gastric Cancer. Adv Anat Pathol 2011; 18\(1\): 53-59](#)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Evaluación del HER2 en cáncer gástrico

Intensidad por inmunohistoquímica

Patrón de tinción en espécimen quirúrgico	Patrón de tinción en biopsia	Score	Evaluación
No reactividad o reactividad membranosa en <10% de las células tumorales	No reactividad o no reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	0	Negativo
Reactividad membranosa apenas perceptible en >= 10% de las células tumorales; sólo son reactivas en parte de la membrana	Cluster de células tumorales con tinción membranosa apenas perceptible independiente de porcentaje de células tumorales	1+	Negativo
Tinción membranosa <b>basolateral o lateral débil</b> en >= 10% de las células tumorales	Tinción membranosa <b>basolateral o lateral débil a moderada</b> en clusters de células tumorales, <b>independientemente del porcentaje de células teñidas</b>	2+	Indeterminado
Reactividad membranosa fuerte, completa, <b>basolateral o lateral</b> en >= 10% de las células tumorales	Reactividad membranosa fuerte completa, <b>basolateral o lateral</b> en clusters tumorales. <b>Independientemente del porcentaje de células teñidas</b>	3+	Positivo

Page • 20 [Herceptin EU SmPC: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/emea-combined-4278en.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/emea-combined-4278en.pdf)

---

---

---

---

---

---

---

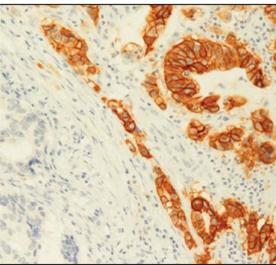
---

---

---

### Evaluación del HER2 en cáncer gástrico

Parámetro



**Heterogeneidad**

- Frecuente en cáncer gástrico
- Raro en cáncer de mama

**Porcentaje de células positivas**

- En biopsia: 1 o más acúmulos (clusters) de 5 o más células IHC 3+
- En espécimen quirúrgico: >10% de células IHC 3+

Page • 21 [Albarelo, L, et al- HER2 Testing in Gastric Cancer. Adv Anat Pathol 2011; 18\(1\): 53-59](#)

---

---

---

---

---

---

---

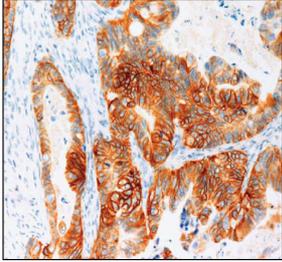
---

---

---

### HER2 en Cáncer Gástrico

Parámetro



**Homogeneidad**

- Otro ejemplo de un patrón IHC 3+ alternando con IHC negativo
- Necesidad de VARIAS MUESTRAS

Page • 22 [Albarelo, L, et al- HER2 Testing in Gastric Cancer. Adv Anat Pathl 2011; 18\(1\): 53-59](#)

---

---

---

---

---

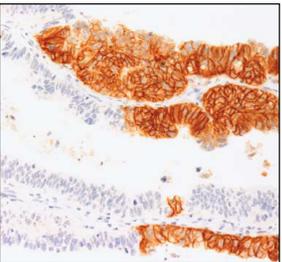
---

---

---

### HER2 en Cáncer Gástrico

Parámetro



**Homogeneidad**

- Otro ejemplo de un patrón IHC 3+ alternando con IHC negativo
- Necesidad de VARIAS MUESTRAS

Page • 23 [Albarelo, L, et al- HER2 Testing in Gastric Cancer. Adv Anat Pathl 2011; 18\(1\): 53-59](#)

---

---

---

---

---

---

---

---

### Evaluación del HER2 en cáncer gástrico

Parámetro



Émbolo tumoral HER2 3+ por IHC en un trasfondo de carcinoma difuso

**Histología**

- HER2 ocurre en la variedad intestinal
- HER2 raro (6%) en la variedad difusa

**Ubicación**

- HER2+ en +/- 20%
- HER2+ en +/- 30% de la unión gastroesofágica

Page • 24 [Albarelo, L, et al- HER2 Testing in Gastric Cancer. Adv Anat Pathl 2011; 18\(1\): 53-59](#)

---

---

---

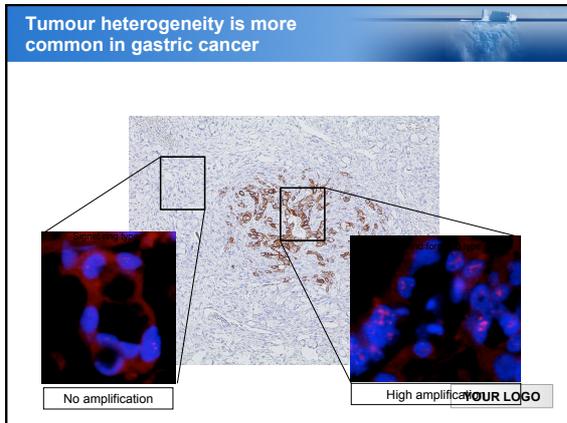
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Evaluación de HER2 en cáncer gástrico**

Correlación inmunohistoquímica con FISH

Inmunohistoquímica	FISH+	HER2 /CEN-17	Autor	Comentario
IHC 2+	58%	-	Yano	
IHC 3+	88%	-	Yano	
IHC 3+	87%	>3	ToGA	
IHC 0-1	22%	<3	ToGA	No beneficio de Trastuzumab
Correlación IHC – FISH	93%	>2	ToGA	

Albarelo, L. et al. **HER2 Testing in Gastric Cancer.** *Adv Anat Pathol* 2011; 18(1): 53-59

---

---

---

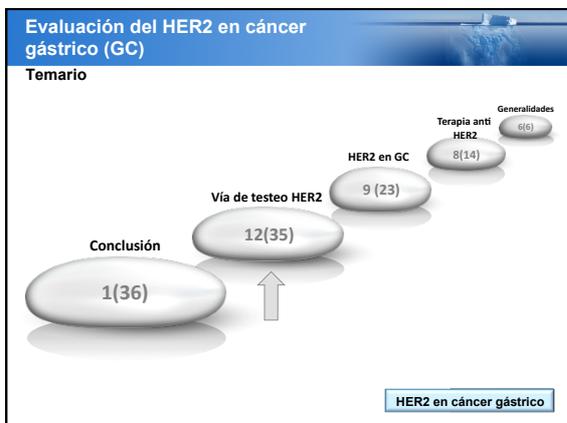
---

---

---

---

---




---

---

---

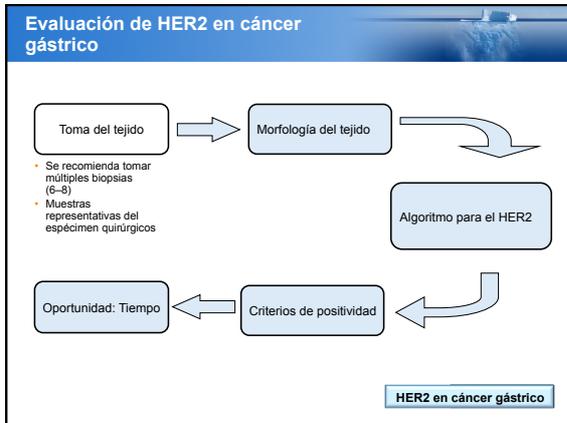
---

---

---

---

---



---

---

---

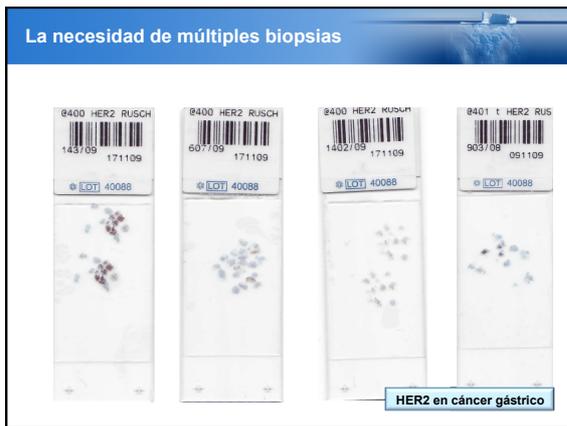
---

---

---

---

---



---

---

---

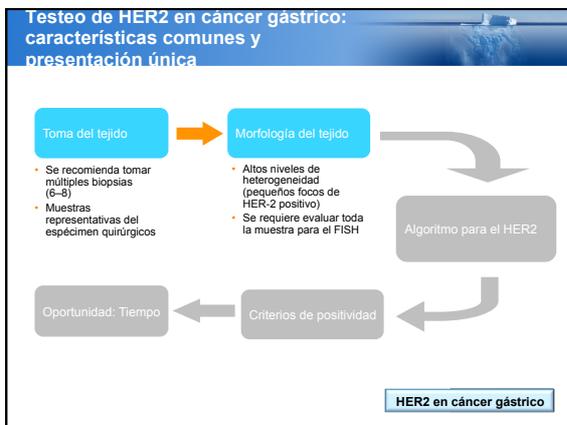
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

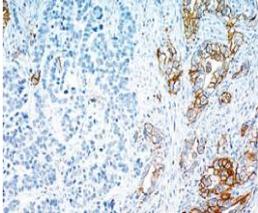
---

---

---

**La evaluación por IHQ de las áreas HER2-positivas**

- Es mas común la tinción heterogénea de los tumores gástricos o de la unión GE, en comparación al CA de mama<sup>1</sup>
- En el tumor gástrico, la heterogeneidad ocurre en 5-30% de los casos<sup>1,2</sup>



HER2 en cáncer gástrico

---

---

---

---

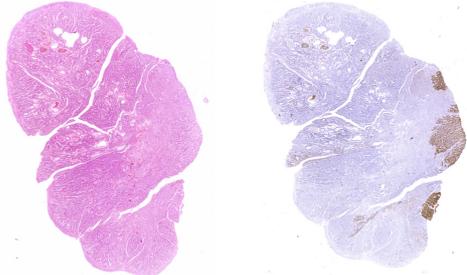
---

---

---

---

**Heterogeneidad del tumor**



HER2 en cáncer gástrico

---

---

---

---

---

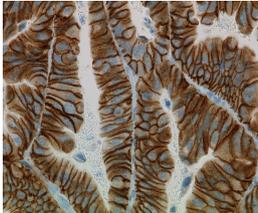
---

---

---

**Tinción de la membrana: completa, basolateral o lateral de la**

- Los tumores gástricos HER2 positivos pueden mostrar tinción de su membrana completa, basolateral o lateral.



HER2 en cáncer gástrico

Hofmann M, et al. Histopathology 2008; 52:797-805.

---

---

---

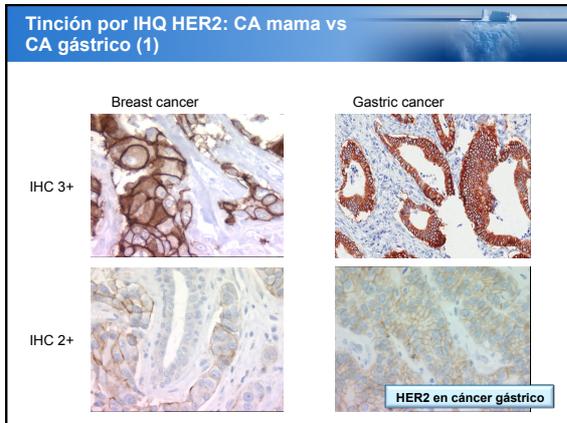
---

---

---

---

---




---

---

---

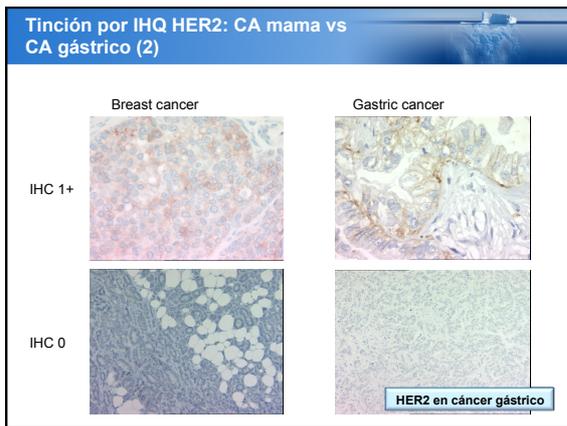
---

---

---

---

---




---

---

---

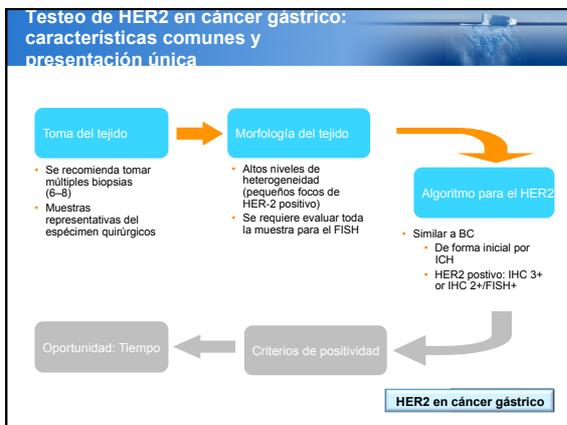
---

---

---

---

---




---

---

---

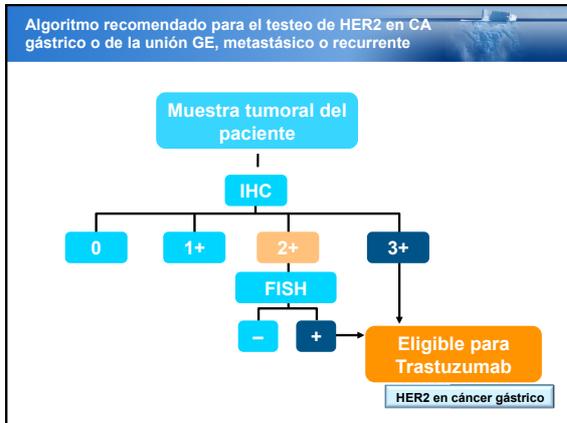
---

---

---

---

---




---

---

---

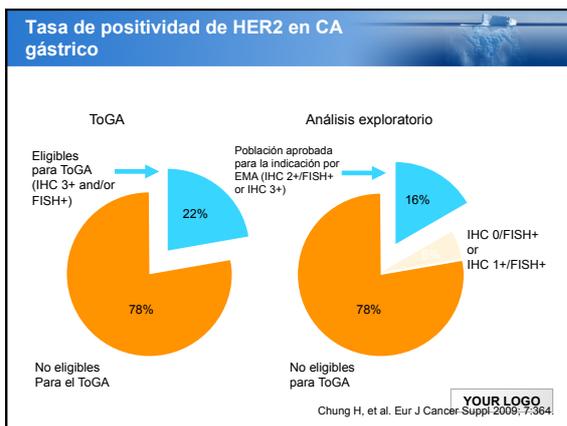
---

---

---

---

---




---

---

---

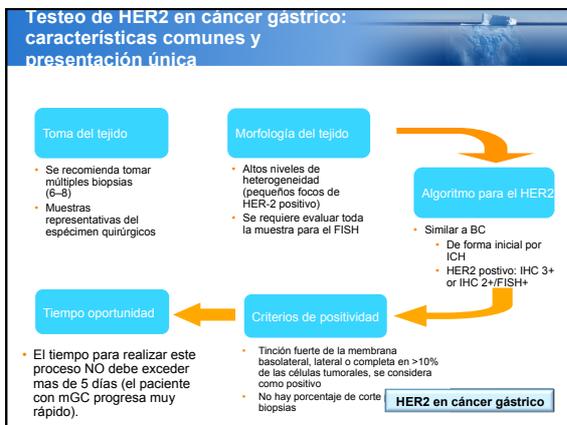
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Evaluación de HER2 en cáncer gástrico**

**El HER2 es una diana molecular importante en cáncer gástrico metastásico**

HER2 en pacientes con cáncer gástrico es importante

Los pacientes con HER2+ enfermedad metastásica pueden beneficiarse de terapia dirigida

Patólogos experimentados son esenciales para la interpretación del HER2

Conclusiones

Futuro

HER2 en cáncer gástrico

---

---

---

---

---

---

---

---

**8 tonterías que hacen los pacientes en consulta**

Tontería

- 1 Hablar por celular
- 2 Mentir sobre lo que todos mentimos
- 3 No especificar al principio TODOS los motivos de consulta
- 4 No especificar al principio TODAS las expectativas
- 5 No saber qué medicamentos está tomando
- 6 No traer resultados, imágenes o historias clínicas importantes
- 7 No ser capaz de disentir con su médico cuando es necesario
- 8 Irse sin resolver preguntas o dudas que les preocupan

Page # 41

Gracias por su atención... (CNN.com 26/05/2011)

---

---

---

---

---

---

---

---