

**Título:** Impacto del estatus de HER2 en el adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) operado en población occidental.

**Autores:**

Nieves Martínez Lago<sup>1</sup>, María Vieito Villar<sup>2</sup>, Rafael Varela Ponte<sup>3</sup>, Ihab Abdulkader Nallib<sup>4</sup>, Juan José Carrera Alvarez<sup>4</sup>, José Ramón Antúnez López<sup>4</sup>, Rafael López López<sup>5</sup>, María Elena Padin Iruegas<sup>6</sup>

**Filiación:**

<sup>1</sup> Medical Oncology Department, University Hospital A Coruña, Spain.

<sup>2</sup> GU, Sarcoma and Neuroncology Unit. Vall d'Hebron University Hospital, Spain

<sup>3</sup> Radiology Department, University of Santiago Hospital Complex, Santiago de Compostela, Spain.

<sup>4</sup> Pathology Department, University of Santiago Hospital Complex, Santiago de Compostela, Spain.

<sup>5</sup> Medical Oncology Department, University of Santiago Hospital Complex, Santiago de Compostela, Spain.

<sup>6</sup> Human Anatomy and Embryology Area, Faculty of Physiotherapy, Department of Functional Biology and Health Sciences, Pontevedra, Vigo University.

**Direcciones de correo electrónico:**

NML: [Nieves.Purificacion.Martinez.Lago@sergas.es](mailto:Nieves.Purificacion.Martinez.Lago@sergas.es) tel: +34 981178000

MVV: [mvieito@vhio.net](mailto:mvieito@vhio.net) tel: +34 934893000

RVP: [Rafael.Varela.Ponte@sergas.es](mailto:Rafael.Varela.Ponte@sergas.es) tel: +34 981950000

IAN: [Ihab.Abdulkader.Nallib@sergas.es](mailto:Ihab.Abdulkader.Nallib@sergas.es) tel: +34 981950850

JJCA: [Juan.Jose.Carrera.Alvarez@sergas.es](mailto:Juan.Jose.Carrera.Alvarez@sergas.es) tel: +34 981950850

JRAL: [Jose.Ramon.Antunez.Lopez@sergas.es](mailto:Jose.Ramon.Antunez.Lopez@sergas.es) tel: +34 981950850

RLL: [Rafael.Lopez.Lopez@sergas.es](mailto:Rafael.Lopez.Lopez@sergas.es) tel: +34 981950000

## **Resumen:**

### **Introducción:**

El estatus de HER2 es un biomarcador predictivo de respuesta a trastuzumab en el adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado. Sin embargo, es relativamente poco conocido el papel de HER2 en el adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecaado en población occidental.

### **Métodos:**

Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE sometidos a cirugía con intención curativa entre enero 2007 y junio 2014 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. La expresión de HER2 se determinó mediante inmunohistoquímica (IHC) utilizando DAKO-HerceptTest™ y la amplificación génica con DuoCISH mediante DAKO-DuoCISH kit. El estudio de la expresión y amplificación de HER2 fue realizada en todos los pacientes; y se correlacionó con parámetros clinicopatológicos clásicos, supervivencia y patrón de recurrencia.

### **Resultados:**

Se incluyeron 106 pacientes. La expresión de HER2 mediante fue la siguiente: 71.7% HER2 negativos, 21.7% HER2 equivoco y 6.6% HER2 positivo, o con sobreexpresión de HER2. El 13.2% de los pacientes (14/106) presentaron amplificación de HER2 mediante DuoCISH. Se objetivó una asociación significativa entre la sobreexpresión y la amplificación de HER2 ( $p < 0.001$ ).

La positividad de HER2 se asoció con el subtipo intestinal ( $p = 0.010$ ) y el bajo grado de diferenciación ( $p = 0.018$ ). Asimismo, HER2 se asoció significativamente con un peor pronóstico: SG 32.3 meses HER2 positivos vs. 93.9 meses HER2 negativos (HR 0.42; IC 95% 0.18 – 0.93;  $p = 0.028$ ); y con la presencia de metástasis a distancia sin recidiva locorregional acompañante ( $p = 0.048$ ).

### **Conclusión:**

El estatus de HER2 define un subgrupo con características clinicopatológicas diferenciadas, peor pronóstico y la diseminación a distancia, sin recidiva locorregional acompañante, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE operado en población occidental.

**Palabras clave:**

HER2, cáncer gástrico, pronóstico, inmunohistoquímica, DuoCISH.

**Antecedentes/Introducción:**

El cáncer gástrico representa la quinta neoplasia en frecuencia y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial(1). La cirugía es el tratamiento de elección en el adenocarcinoma gástrico resecable. Sin embargo, pese a los avances llevados a cabo en el tratamiento quirúrgico en los últimos años, la cirugía continúa siendo curativa exclusivamente en estadios iniciales. En tumores localmente avanzados resecables, las tasas de supervivencia a los 5 años continúan siendo pobres, oscilando entre el 10 y el 50%, por lo que son necesarias estrategias de tratamiento complementario(2).

Diversas estrategias como la quimioterapia perioperatoria, la quimioterapia o radiquimioterapia adyuvantes han sido testadas con un beneficio absoluto en términos de SG en torno al 10-15%, pero sin que, a fecha de hoy, exista unanimidad sobre cuál es la estrategia de elección(3-6).

El oncogén HER2/neu se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y codifica la proteína HER2, de 185kDa, un receptor transmembrana formado por una porción extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana y una porción intracelular con actividad tirosina quinasa. El receptor HER2 ha sido ampliamente estudiado, inicialmente en cáncer de mama y, más recientemente, en cáncer gástrico(7).

La sobreexpresión y/o amplificación de HER2 ha sido descrita en el 10-15% de los pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzados y ha demostrado ser predictivo de respuesta a quimioterapia y trastuzumab(8,9).

Así, en el estudio TOGA, un estudio fase III randomizado se evidenció el beneficio, en términos de SG, SLP y tasa de respuestas, de añadir trastuzumab al tratamiento quimioterápico de primera basado en cisplatino y una fluoropirimidina en pacientes con sobreexpresión intensa y/o amplificación de HER2. Sin embargo, no ha podido ser demostrado el beneficio de otros fármacos antiHER2 como lapatinib, TDM1 o pertuzumab, ni el beneficio de continuar con terapia antiHER2 tras la progresión(10-13).

En contraposición, en cáncer gástrico localizado, el papel de HER2 continúa siendo controvertido. Así, mientras en población asiática la positividad de HER2 ha demostrado ser un factor de mal pronóstico, en población occidental su papel no ha sido aclarado todavía. Así, debido a los escasos datos de los que disponemos en población occidental y heterogeneidad de los mismos, con la inclusión simultánea de pacientes resecados y metastásicos, de carcinomas gástricos, de la unión gastroesofágica (UGE) o

incluso esofágicos; así como la utilización de diferentes metodologías para su evaluación e interpretación, que incluyen en algunos casos exclusivamente técnicas de inmunohistoquímica (IHC), mientras que en otros se complementan con técnicas de hibridación, han llevado a la obtención de resultados muy dispares y difícilmente comparables(14).

Por dicho motivo, la hipótesis de nuestro estudio fue que el estatus de HER2 define un subgrupo de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecaado en población occidental; con características clinicopatológicas diferenciadas, peor pronóstico y distinto patrón de recurrencia.

### **Métodos:**

Llevamos a cabo un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico de pacientes con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma gástrico o de la UGE, sometidos a cirugía con intención curativa entre enero 2007 y junio de 2014 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (España) y cuyas muestras histológicas se encontraban almacenadas en el Biobanco de dicho complejo.

Se excluyeron a los pacientes con antecedentes de neoplasia en los cinco años previos, que hubiesen recibido tratamiento antineoplásico previo a la cirugía, que hubiesen fallecido en el postoperatorio inmediato (definido como los 60 días tras la cirugía); que careciesen de material histológico o con datos clinicopatológicos o de seguimiento incompleto.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente y se realizó de acuerdo a los estándares éticos de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes habían dado su consentimiento previo para la inclusión de muestras en el Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y la realización de estudios secundarios con dichas muestras.

La determinación de HER2 se llevó a cabo en muestras procedentes de resección quirúrgica. En primer lugar, previo a la realización de técnicas de inmunohistoquímica (IHC) e hibridación in situ, se evaluaron todas las preparaciones histológicas disponibles, seleccionando muestras representativas de la neoplasia y evitando áreas hipocelulares, con necrosis o hemorragia, escasa calidad tisular, autólisis o artefactos. En el caso de tumores mixtos, se seleccionaron áreas con histología de tipo intestinal.

### Determinación de la expresión de la proteína HER2 mediante IHC.

El estudio de la expresión de la proteína HER2 se realizó mediante técnicas de IHC utilizando el kit aprobado por la FDA para la determinación de HER2 en carcinoma gástrico avanzado, Herceptest™ Kit (Dako, Carpinteria, California USA). El procedimiento se llevó a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante. La evaluación fue llevada a cabo por dos observadores de forma independiente, de acuerdo a la metodología de Rüschoff/Hoffman para muestra quirúrgica (Tabla 1). En los casos discordantes se realizó un acuerdo interobservadores para el análisis estadístico final.

<b>Puntuación</b>	<b>Descripción</b>	<b>Resultado</b>
0	Ausencia de tinción o tinción en menos del 10% de las células	Negativo
1	Tinción de membrana, al menos lateral, casi imperceptible, en al menos el 10% de las células	Negativo
2	Tinción de membrana, al menos lateral, moderada, en al menos el 10% de las células	Equívoco
3	Tinción de membrana, al menos lateral, intensa, en al menos el 10% de las células	Positivo

Tabla 1. Criterios de Rüschoff/Hoffman para la evaluación de la expresión de HER2 por IHC en adenocarcinoma gástrico o de la UGE en muestra quirúrgica.

### Determinación de la amplificación del gen HER2 mediante DuoCISH

La amplificación de HER2 se determinó mediante la técnica de DuoCISH, empleando los kits HER2 FISH pharmDx™ y DuoCISH™ (Dako, Carpinteria, California USA). Dicha determinación se realizó en todos los pacientes, independientemente del resultado de la expresión HER2. El

procedimiento fue realizado siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la evaluación, se seleccionaron 20 núcleos y se cuantificaron las señales de HER2 y CEN-17, calculando el ratio HER2/CEN-17. Se consideró HER2 amplificado o positivo si ratio HER2/CEN-17  $\geq 2$  y no amplificados o negativos, si HER2/CEN-17  $< 2$ .

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó usando el software estadístico SPSS 19.0. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de variables cualitativas y cuantitativas, utilizando un análisis de frecuencias o porcentajes en el caso de variables cualitativas y la determinación de media, mediana y rango; en el caso de variables cuantitativas. Las comparaciones de las variables categóricas se analizaron utilizando la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en función del tamaño muestral. La comparación de grupos independientes, respecto a las variables cuantitativas, se realizó mediante la aplicación del test T-Student o Anova si la variable seguía una distribución normal y el test no paramétrico Wicoxon-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, si no seguía distribución normal.

En lo referente a los datos de supervivencia, definimos SG como el intervalo entre la fecha de la cirugía hasta la fecha de la muerte por cualquier causa o la pérdida seguimiento; y SG específica por carcinoma gástrico como el intervalo desde la fecha de la cirugía a la fecha de muerte por dicha patología, siendo censurados los pacientes fallecidos por otras causas.

Para el análisis de la SG y la SG específica se aplicó un modelo de Kaplan-Meier, estimando la mediana y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Las diferencias en las curvas de supervivencia fueron comparadas mediante el test de Log-Rank. Para todos los análisis realizados se estableció un riesgo bilateral, o nivel de significación  $p=0.05$ .

## **Resultados**

### Características de la población

Se incluyeron 106 pacientes. Las principales características clinicopatológicas aparecen detalladas en la Tabla 2. El 64.2% de los pacientes eran varones y la mediana de edad fue de 69 años (rango 38-81 años). El 66% de los tumores estaban localizados en el estómago distal, el 72.6% subtipo histológico de Lauren y el 60.3% tumores de bajo grado. La mediana de adenopatías resecaadas fue de 24 (rango 3-65) y el 83% resección  $\geq 15$  adenopatías, realizándose una linfadenectomía D2 en el 58.5% de los pacientes. El 59% de los pacientes presentaban tumores localmente avanzados (T3-4) y el 54.7%, afectación ganglionar. El 56.6% recibieron tratamiento con radioquimioterapia adyuvante.

<b>Características</b>	<b>N (%)</b>
<b>Edad</b>	
Mediana (Rango)	69 (38-81)
<b>Sexo</b>	
Hombre	68 (64.2)
Mujer	38 (35.8)
<b>Localización Tumoral</b>	
Proximal	35 (33.0)
Distal	70 (66.0)
Desconocido	1 (1.0)
<b>Subtipo Histológico de Lauren</b>	
Intestinal	77 (72.6)
Difuso	25 (23.6)
Mixto	4 (3.8)
<b>Grado Diferenciación</b>	
Bajo grado (G1-G2)	64 (60.4)
Alto grado (G3-G4)	42 (39.6)
<b>Linfadenectomía</b>	
D0-1	44 (41.5)
D2	62 (58.5)

<b>Adenopatías Resecadas</b>	
<15	18 (17.0)
≥15	88 (83.0)
<b>Invasión Tumoral (T)</b>	
T1-T2	43 (40.6)
T3-T4	64 (59.4)
<b>Afectación Ganglionar (N)</b>	
N0	48 (45.3)
N1-3	58 (54.7)
<b>Invasión Linfovascular</b>	
No	48 (45.3)
Si	58 (54.7)
<b>Invasión perineural</b>	
No	52 (49.1)
Si	54 (50.9)
<b>Tratamiento adyuvante</b>	
No	46 (43.4)
Si	60 (56.6)

Tabla 2. Características de la población

### Expresión y amplificación de HER2

En relación a la expresión de HER2, 60 muestras (56.6%) no presentaban expresión y se clasificaron como 0+, 16 (15.1%), expresión débil o 1+; 23 pacientes (21.7%) expresión moderada o 2+, y los 7 restantes (6.6%) expresión intensa o 3+. Así, de acuerdo a la clasificación de Hoffmann, 76 pacientes (71.7%) se clasificaron como HER2 negativos, 7 (6.6%), como positivos y los 23 restantes (21.7%), como equívocos (Figura 1). Posteriormente, se realizaron técnicas de hibridación en los 106 pacientes (100%) incluidos en el estudio, objetivándose amplificación de HER2 en 14



pacientes (13.2%); 7 pacientes con expresión intensa de HER2 o 3+ (100%), 7 (30.4%) con expresión moderada o 2+ y ninguno (0%) con expresión ausente o débil (0.1+); identificándose una asociación estadísticamente significativa entre la expresión y la amplificación de HER2 ( $p < 0.001$ ) (Figura 2).

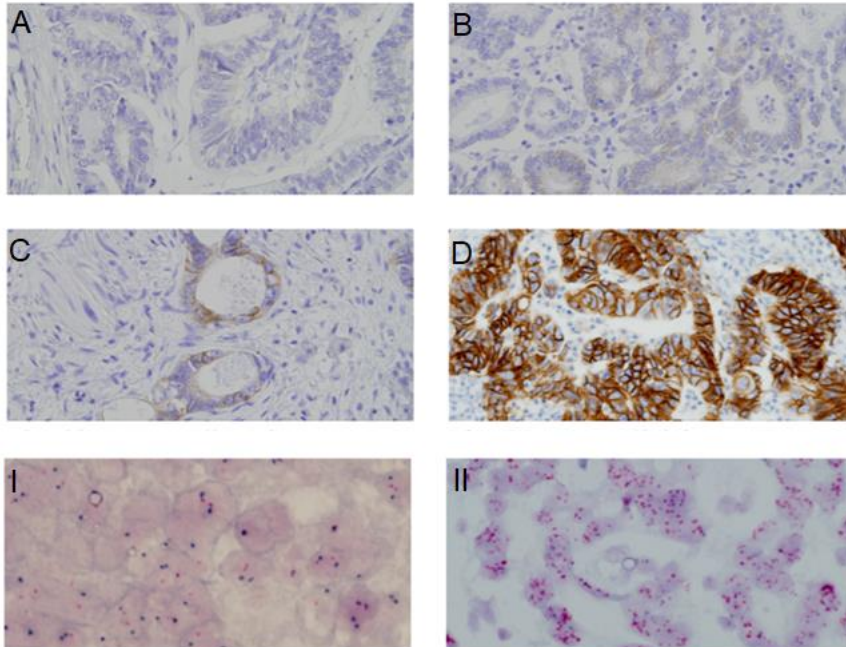


Figura 1. Expresión de HER2 mediante IHC. A. Expresión ausente (HER2 0+). B. Expresión débil (HER2 1+). C. Expresión moderada (HER2 2+). D. Expresión intensa (HER2 3+). I. HER2 no amplificado. II. HER2 amplificado.

IHC	DuoCISH (Ratio HER2/CEN-17)		Total
	<2	≥2	
0-1+	76	0	76
2+	16	7	23
3+	0	7	7
<b>Total</b>	92	14	106

T. exacto Fisher  $p < 0.001$

Figura 2. Relación entre la expresión de HER2 (IHC) y la amplificación de HER2 (DuoCISH).

## HER2 y su asociación con parámetros clinicopatológicos clásicos

La positividad HER2 se asoció significativamente con el subtipo intestinal de Lauren (100% vs. 68.5%,  $p=0.010$ ), los tumores de bajo grado, definidos como G1-G2, (92.9% vs. 55.4%,  $p=0.008$ ) y una menor invasión tumoral en profundidad, definida como T1-T2 (71.4% vs. 35.9%,  $p=0.018$ ), sin diferencias significativas en la afectación ganglionar (64.3% vs. 53.3%,  $p=0.568$ ). Además, se observó una tendencia a una asociación no significativa entre la positividad de HER2 y los tumores de localización proximal (42.9% vs. 31.5%,  $p=0.074$ ). Sin embargo, no observamos relación entre la positividad de HER2 y la edad al diagnóstico ( $p=0.753$ ), el sexo ( $p=0.370$ ), la invasión linfovascular ( $p=0.539$ ) o la invasión perineural ( $p=0.776$ ) (Tabla 3).

Características	HER2 negativo 92 (86.7%)	HER2 positivo 14 (13.2%)	P
Edad			
>65 años	64 (69.6)	11 (78.6)	0.490
<65 años	28 (30.4)	3 (21.4)	
Sexo			
Hombre	57 (62.0)	11 (78.6)	0.227
Mujer	35 (38.0)	3 (21.4)	
Localización			
Proximal	29 (31.5)	6 (42.9)	0.074
Distal	63 (68.5)	7 (50.0)	
NA	0 (0.0)	1 (7.1)	
Subtipo Lauren			
Intestinal	63 (68.5)	14 (100.0)	0.010
No intestinal	29 (31.5)	0 (0.0)	
Grado Diferenciación			

Bajo grado (G1-2)	51 (55.4)	13 (92.9)	0.008
Alto grado (G3-4)	41 (44.6)	1 (7.1)	
Invasión Tumoral (T)			
T1-T2	33 (35.9)	10 (71.4)	0.018
T3-T4	59 (64.1)	4 (28.6)	
Afectación Ganglionar (N)			
N0	43 (46.7)	5 (35.7)	0.568
N1-3	49 (53.3)	9 (64.3)	
Invasión Linfocascular			
No	42 (45.7)	6 (42.9)	0.539
Si	50 (54.3)	8 (57.1)	
Invasión perineural			
No	46 (50.0)	6 (42.9)	0.776
Si	46 (50.0)	8 (57.1)	
Tratamiento adyuvante			
No	38 (41.3)	8 (57.1)	0.141
Si	54 (58.7)	6 (42.9)	

Tabla 3. HER2 y características clinicopatológicas clásicas.

### HER2 e impacto en supervivencia

Con una mediana de seguimiento de 54 meses, la mediana SG fue de 93.9 meses. La expresión de HER2 se asoció de manera no significativa a un peor pronóstico: mediana SG HER2 negativo/equívoco/positivo de 93.9 meses vs. no alcanzada vs. 25.9 meses ( $p=0.102$ ), tendencia mantenida en la SG específica ( $p=0.194$ ). La positividad de HER2, combinando expresión y amplificación, se asoció significativamente a una peor supervivencia: SG 32.3

meses HER2 positivos vs. 93.9 meses HER2 negativos (HR 0.42; IC 95% 0.18 – 0.93 Log Rank p=0.028); que se confirmaba en el análisis de la SG específica por carcinoma gástrico (HR 0.37; IC 95% 0.14-0.93 Log Rank p=0.029) (Figura 3).

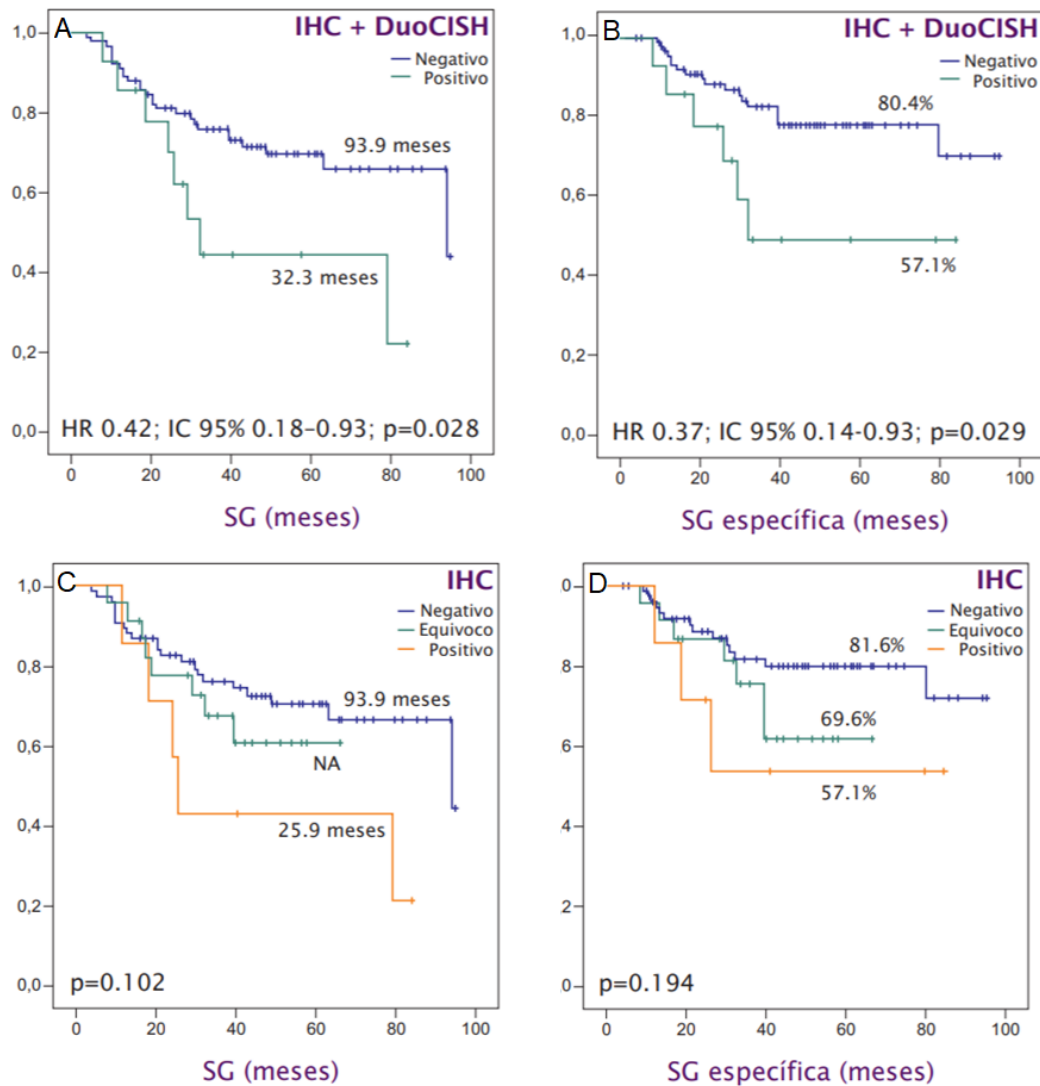


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de SG específica para estimar el impacto pronóstico del estatus de HER2. A. SG en función de la expresión HER2. B. SG específica en función de la expresión de HER2. C. SG en función del estatus de HER2. D. SG específica en función del estatus de HER2.

### HER2 y patrón de recurrencias

El 30.2% de los pacientes presentaron recidiva tumoral, observándose una asociación significativa entre la positividad de HER2 y la recidiva tumoral (42.8% vs 19.6%, p=0.049). El 58.3% de los pacientes presentaron metástasis a distancia, identificándose una asociación significativa entre la

positividad de HER2 y las metástasis a distancia sin recidiva local o peritoneal acompañante (83.3% vs. 38.9%,  $p=0.048$ ) (Figura 4).

HER2	Recidiva local	Recidiva regional	Recidiva a distancia
Negativo	2	7	9
Positivo	0	1	5
Total	2	8	14

T. exacto Fisher  $p= 0.048$

Figura 4. Patrón de recurrencias en función del estatus de HER2.

## Discusión

El uso de trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico o de la UGE HER2 positivo avanzado ha sido el primer ejemplo de éxito de la medicina personalizada en el carcinoma gastroesofágico. Sin embargo, los resultados decepcionantes de otros estudios con fármacos dirigidos contra esta vía subrayan la importancia de entender el papel de la vía de HER2 en la tumorigénesis del carcinoma gástrico, empezando por su papel en la enfermedad localizada.

Por dicho motivo, en nuestro estudio hemos analizado el papel del estatus de HER2 en 106 pacientes sometidos a cirugía con intención radical con el objetivo de determinar si definían un subgrupo con características clinicopatológicas diferenciadas, impacto pronóstico y patrón de diseminación y/o recurrencia diferenciado.

En primer lugar, procedimos al análisis de las características clinicopatológicas de nuestra población, observando una mediana de edad al diagnóstico en torno a la séptima década de la vida, con un ratio hombre mujer 2:1, un 10% de tumores localizados en la UGE, así como un predominio del subtipo intestinal de Lauren; en línea con lo previamente reportado (9).

En lo referente al análisis del estatus de HER2, en nuestro estudio objetivamos positividad de HER2 en 14 pacientes (13.2%); porcentaje que se encuentra en consonancia con los estudios previamente publicados, realizados en población occidental, con enfermedad avanzada, y que combinaban técnicas de expresión proteica y amplificación génica; cuyo porcentaje de positividad oscilaba entre el 10% y el 20%(9,15,16).

En relación a la metodología utilizada para la determinación de HER2, en nuestro estudio hemos combinado técnicas de IHC, para determinar la expresión proteica, con técnicas de hibridación (DuoCISH), para las amplificaciones génicas; ambas aprobadas por la FDA y estandarizadas en la práctica clínica habitual. Además, todas las muestras han sido evaluadas por dos patólogos independientes, de acuerdo a las principales guías de consenso para la determinación e interpretación de HER2 en carcinoma gástrico avanzado, con la única salvedad de que las técnicas de hibridación han sido realizadas en todos los pacientes, y no solo en aquellos con expresión moderada o equívoca; con el objetivo de identificar posibles casos discordantes, como la presencia de tumores negativos amplificados o viceversa(17,18).

En nuestro estudio el 100% de los pacientes con expresión intensa o 3+ y el 0% de los pacientes con expresión ausente/débil o 0-1+, presentaron amplificación génica; mostrándonos una concordancia del 100% entre ambas técnicas diagnósticas. Sin embargo, solo se evidenció amplificación en el 30.4% de las muestras con expresión moderada o 2+, denominados equívocos, donde, según los principales guías de consenso, la realización de técnicas de hibridación son mandatorias; en línea con los estudios previos en enfermedad avanzada (9,15,16).

Estos resultados confirmarían la validez del algoritmo de HER2 en enfermedad avanzada para su uso en población localizada, en el que las técnicas de IHC son de primera elección en todos los pacientes y las técnicas de hibridación se reservan para los pacientes con expresión moderada o equívocos, minimizando los costes y el tiempo para la determinación.

Otro aspecto a destacar es el hecho de que hemos observado, por primera vez en población occidental europea reseca, la asociación entre la positividad de HER2 y parámetros clinicopatológicos clásicos como el subtipo intestinal de la clasificación de Lauren y la localización proximal, ya identificados previamente en enfermedad avanzada; así como el mejor grado de diferenciación, observado con anterioridad en el metaanálisis de población fundamentalmente asiática sobre el impacto de HER2.

Finalmente, hemos corroborado por primera vez en población occidental europea reseçada, que la presencia de amplificación de HER condiciona una SG significativamente inferior, debido a un mayor porcentaje de recurrencias. Además, hemos documentado un patrón de recurrencia característico en la población HER2 positiva, consistente en la presencia de metástasis, a nivel intrahepático o más allá de la cavidad peritoneal, sin la presencia de recidiva local o en forma de carcinomatosis peritoneal acompañante (9,16,19).

Todos estos hallazgos nos dan una idea de la agresividad de este subtipo tumoral, y se encuentran en la línea con los estudios realizados previamente en cáncer de mama, en la que los tumores HER2 positivos habían sido relacionados con un peor pronóstico y una mayor tasa de recurrencias, predominantemente a nivel visceral, frente a los subtipos luminales caracterizados por una mejor supervivencia y asociados con la recurrencia a nivel óseo.

El hecho que HER2 perfile un subgrupo con características diferenciadas, sobre todo en lo referente a pronóstico, porcentaje y patrón de recurrencias, podría tener no sólo implicaciones pronósticas sino también terapéuticas. Así, en lo referente a las estrategias de tratamiento complementario clásicas, como la radioquimioterapia adyuvante, que ha demostrado beneficio en la tasa de recurrencias, esencialmente disminuyendo las recurrencias locoregionales pero sin impacto en las a distancia, esta estrategia podría carecer de utilidad en población HER2 positiva, tal y ha sido observado en el análisis retrospectivo no planificado del estudio INT0116 en función del estatus de HER2, donde el beneficio se limitaba a la población HER2 negativa(20).

Además de ayudarnos a priorizar el tipo de tratamiento adyuvante, HER2 podría ser un target para disminuir el porcentaje de recaídas o aumentar la tasa de respuestas mediante la adicción de terapias antiHER2 al tratamiento neo/adyuvante.

En la actualidad, en lo referente a la quimioterapia perioperatoria, contamos con los resultados de dos pequeños estudios Fase II, el estudio NEOHX y el estudio HER-FLOT, en los que la adicción de trastuzumab a un esquema CAPOX o FLOT, respectivamente, se acompañó de unas tasas de

respuesta patológica completa del 8.3% y 22.2% sin incrementar de forma significativa la toxicidad o las complicaciones quirúrgicas (21,22).

Por otra parte, en el ámbito de la radioquimioterapia adyuvante, el estudio TOXAG, mostró que la adicción de trastuzumab a la radioquimioterapia adyuvante es tolerable en términos de toxicidad, aunque carecemos, por el momento, de datos de eficacia(23).

Se encuentra en marcha dos estudios fase III randomizados, INNOVATION y PETRARCA, que pretenden evaluar el beneficio de la terapia antiHER2 en combinación con quimioterapia perioperatoria en adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado, y cuyos resultados nos darán una idea del valor predictivo de HER2 en población resecable, así como de su impacto en las tasas de resección y supervivencia de estos pacientes(24,25).

## **Conclusiones**

En nuestro estudio hemos corroborado la validez del algoritmo para la determinación del estatus de HER2 en enfermedad avanzada para su aplicación en adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecado. Asimismo, hemos evidenciado la asociación entre la positividad de HER2 y características clinicopatológicas clásicas como el subtipo intestinal de Lauren, la localización proximal o los tumores de bajo grado (G1-2). Por otra parte, hemos confirmado el impacto predictivo negativo de la positividad de HER2, con una mayor tasa de recurrencias y la presencia de recidivas a distancia sin recidiva locorregional acompañante. Por lo tanto, la presencia de amplificación de HER2 juega un papel en la patogénesis del cáncer gástrico, presentándose ya desde los estadios más precoces y determinando una serie de características moleculares que producen un fenotipo diferenciado de peor pronóstico.

### **Lista de abreviaturas:**

IHC: inmunohistoquímica.

SG: Supervivencia Global

UGE: unión gastroesofágica



## **Conflictos de interés:**

“Los autores declaran que no existe conflicto de interés”.

## **Contribuciones de los autores**

Todos los autores han realizado contribuciones intelectuales sustantivas a este artículo.

## **Agradecimientos**

Al Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, especialmente a Dora Insua, Patricia Viaño, Elena Couso, Raquel Becerra, Yolanda Rodríguez y María Ares; cuyo asesoramiento técnico han sido imprescindible en el desarrollo del trabajo experimental de este estudio.

## **Referencias**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Sep 12.
2. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(12):3077–9. 6
3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725–30.
4. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl S a, Estes NC, Ajani J a, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30(19):2327–33.
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11–20.
6. Noh SH, Park SR, Yang H-K, Chung HC, Chung I-J, Kim S-W, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389–96.
7. Fornaro L, Lucchesi M, Caparello C, Vasile E, Caponi S, Ginocchi L, et al. Anti-HER agents in gastric cancer: from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(7):369–83.
8. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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(9742):687–97.
9. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al.

- Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008;52(7):797–805.
10. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):443–51.
  11. Satoh T, Doi T, Ohtsu A, Tsuji A, Omuro Y, Mukaiyama A, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN - A randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039–49.
  12. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640–53.
  13. Taberero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1372–84.
  14. Liang JW, Zhang JJ, Zhang T, Zheng ZC. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: A meta-analysis of the literature. *Tumor Biol*. 2014;35(5):4849–58.
  15. Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, Alés I, Queralt B, Márquez A, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(3):179–84.
  16. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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(9742):687–97.
  17. Lopez-Rios F, Concha Angel, Corominas JM, Garcia-Caballero T, Garcia-Garcia E, Iglesias M, 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 Esp Patol*. 2011;44(1):32–48.
  18. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):446–64.
  19. Wang S, Zheng G, Chen L, Xiong B. Effect of HER-2/neu over-expression on prognosis in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]*. 2011;12(6):1417–23.

20. Gordon M a, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, et al. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1754–61.
21. Rivera F, Jiménez-Fonseca P, Garcia Alfonso P, Gallego J, Limon ML, Alsina M, et al. NEOHX study: Perioperative treatment with trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin (XELOX-T) in patients with HER-2 resectable stomach or esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma—18 m DFS analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(3\_suppl):107–107.
22. Hofheinz R, Hegewisch-Becker S, Thuss-Patience PC, Kunzmann V, Fuchs M, Graeven U, et al. HER-FLOT: Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(15\_suppl):4073–4073.
23. Abali H, Yalcin S, Onal HC, Dane F, Oksuzoglu B, Ozdemir N, et al. A study of the combination of oxaliplatin, capecitabine, and herceptin (trastuzumab) and chemoradiotherapy in the adjuvant setting in operated patients with HER2+ gastric or gastro-esophageal junction cancer (TOXAG study). *J Clin Oncol.* 2016;34(4\_suppl):TPS182–TPS182.
24. Anna Dorothea Wagner, Yoon-Koo Kang, Jolanda van Dieren, Murielle E. Mauer, Heike I Grabsch, Michela Lia. EORTC-1203: Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive stomach cancer—INNOVATION trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):suppl.TPS4133.
25. Ralf Hofheinz, Gerrit zur Hausen, Kersten Borchert, Albrecht Kretschmar, Matthias Philip Ebert, Thomas Jens Ettrich, Michael Koenigsmann, Georg Martin Haag, Volker A. Hagen, Thomas Hoehler, Nils Homann, Hendrik Kroening, Peter Reichardt, Michael Rieg S-EA-B. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2 positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Petrarca—A phase II trial of the German AIO. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):suppl.TPS4133.