

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Alemán-Frías LD, Barrios RA, Hernández R y col. Adenocarcinoma de unión esofagogástrica: determinación de la inmunomarcación del receptor HER2/neu. *Rev Arg Med* 2018;6[1]: 35-40

Recibido: 11 de enero de 2018.

Aceptado: 10 de febrero de 2018.

¹ Cirujano oncólogo.² Mastólogo.³ Cirujano plástico y reconstructivo.⁴ Médico general.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Luis Daniel Alemán-Frías.

Estado Bolívar, Venezuela. Tel.: (+5841)

4745-8415. Correo electrónico:

alemanfrías@gmail.com.

ADENOCARCINOMA DE UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA: DETERMINACIÓN DE LA INMUNOMARCACIÓN DEL RECEPTOR HER2/NEU

ADENOCARCINOMA OF THE GASTROESOPHAGEAL JUNCTION: DETERMINATION OF IMMUNOSTAINING OF HER2/NEU RECEPTOR

Luis Daniel Alemán-Frías,^{1,2} Rafael Andrés Barrios,^{1,2} Rubén Hernández,^{1,2} Milvis Paola Fleitas-Moreno,³ Carlos Eduardo Muñoz-Medina,⁴ Lizbeth Tovar-Duque,^{1,2} Milgaris Fleitas-Moreno,⁴ Eliécer Payares¹

RESUMEN

Objetivo. Determinar la sobreexpresión del receptor HER2/neu por inmunohistoquímica en el bloque celular de pacientes tratados en el Servicio Oncológico Hospitalario (SOH) del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) bajo el diagnóstico de adenocarcinoma de unión esofagogástrica (UEG) desde enero de 2010 hasta diciembre de 2014. **Método.** Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo. Los datos de los pacientes fueron tomados entre enero de 2010 y diciembre de 2014 y se consideró como población para este estudio a aquellos tratados con diagnóstico de adenocarcinoma de UEG en el SOH IVSS en el período indicado. La muestra es de 20 pacientes. El análisis estadístico es de tipo descriptivo. **Resultados.** Se recolectaron 20 muestras de biopsias de pacientes con adenocarcinoma de UEG entre enero de 2010 y diciembre de 2014. El promedio de edad fue de $60,1 \pm 9,34$. Hubo 16 casos (80%) de pacientes de sexo masculino y cuatro casos (20%) de pacientes de sexo femenino. Un total de cuatro casos (20%) reportó una inmunomarcación de +3 (tres hombres y una mujer); asimismo, de esos cuatro casos, uno correspondió al estadio IIA, otro al IIIA, otro al IIIC y el último al IVB. En general, el estadio más frecuentemente encontrado fue el IVB. Se encontraron diez casos Siewert II, siete Siewert I y tres Siewert III. **Conclusión.** Los datos obtenidos se correlacionan de forma adecuada con la literatura internacional, por lo cual se recomienda realizar el estudio inmunohistoquímico de HER2/neu a los pacientes con adenocarcinoma de UEG para brindar el beneficio de los tratamientos con terapias biológicas.

PALABRAS CLAVE. Adenocarcinoma, unión esofagogástrica, receptor HER2/neu, trastuzumab, cáncer, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Objective. To determine the overexpression of HER2/neu receptor by immunohistochemistry in the cell block of patients diagnosed with adenocarcinoma (ADC) of the gastroesophageal junction (GEJ) who underwent surgery in the Servicio Oncológico Hospitalario (SOH) del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) between January 2010 and December 2014. **Method.** A retrospective, descriptive exploration was performed. The patient data were taken from January 2010 to December 2014, considering population for this study patients diagnosed with adenocarcinoma of the GEJ who underwent surgery in the SOH IVSS in the period indicated. The sample totaled 20 patients. The statistical analysis is descriptive. **Results.** 20 samples from biopsies of patients with ADC GEJ were collected between January 2010 and December 2013. The mean age was 60.1 ± 9.34 . Sixteen cases (80%) were male and 4 (20%), female. A total of 4 (20%) patients reported an immunolabelling +3 (3 men and 1 woman). Also, of those 4 cases, 1 corresponded to stage IIA, another to IIIA, another to IIIC and the last to IVB. In general, the IVB stage was the most frequently found. Ten cases had a score of Siewert II; 7, Siewert I and 3, Siewert III.

Conclusion. *These data correlate adequately with international literature, so it is recommended that immunohistochemical study of HER2/neu be practiced in patients with ADC GEJ to provide the benefit of treatment with biological therapies.*

KEY WORDS. *ADC gastroesophageal junction, HER2/neu receptor, trastuzumab, cancer, immunohistochemistry.*

Introducción

El cáncer gástrico y el de unión esofagogástrica son las dos causas de mayor prevalencia de mortalidad mundial relacionada con el cáncer. Aunque la incidencia de cáncer gástrico ha disminuido lentamente en las últimas décadas, este sigue siendo el tercer cáncer más común en China, con 400.000 nuevos casos y una mortalidad estimada de 300.000. De manera reciente, algunos estudios han demostrado un aumento rápido en la incidencia de adenocarcinomas de unión esofagogástrica (ADC-UEG) en muchos países. La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico (CG) o cáncer de la unión esofagogástrica (CUEG) son diagnosticados en etapas avanzadas, metastásicos o inoperables, lo que trae como consecuencia pobres resultados. La tasa de supervivencia global a cinco años para CG y ADC-UEG avanzados es de aproximadamente 5-20%. El tratamiento de quimioterapia puede mejorar muy poco estas tasas de supervivencia global (1).

Los ADC-UEG incluyen los tumores originados en el esófago distal con invasión de la UEG, los tumores cardiales verdaderos y los tumores originados en el estómago proximal con invasión de la UEG. Para estos tumores –al igual que para otros del tracto gastrointestinal–, sin embargo, no se usa de forma rutinaria la estadificación TNM, dado que no permite establecer parámetros terapéuticos por sí sola, ya que el punto más importante para decidir la conducta quirúrgica es la ubicación del tumor en relación con la línea Z. Por esto, la clasificación topográfica propuesta por Siewert es la más utilizada. En ella, los tumores se dividen en tipos I, II y III si el origen primario es en el esófago distal, la propia UEG o del estómago proximal, respectivamente (1).

Debido a la necesidad de tratamientos más eficaces para el CG y el ADC-UEG, se encuentran bajo investigación distintas dianas para terapias moleculares, entre ellas el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que actúa contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2), el cual es un tratamiento efectivo y bien tolerado en CG y ADC-UEG positivo para HER2. En el análisis *ad hoc* del estudio FASE de trastuzumab para cáncer gástrico (ToGA, por sus siglas en inglés), los pacientes con CG y ADC-UEG con HER2 positivos para IHQ por hibridación 2+ o 3+ lograron los mejores índices de beneficio en la supervivencia global (16 contra 11,8 meses) (2).

La proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu), un receptor de tirosina quinasa transmembrana de 185-kDa, está asociada con proliferación,

migración y diferenciación. La sobreexpresión de HER2/neu en las células tumorales contra las células normales permite una identificación selectiva de las células malignas con terapia anti-HER2/neu. La sobreexpresión del HER2/neu ha sido identificada en una variedad de neoplasias, pero mucho más estudiada en cáncer de mama (3). Gracias al mayor conocimiento en la biología molecular del HER2 y a la disponibilidad de análisis genómico y proteómico, en la actualidad se reconoce que el HER2 está implicado en muchos otros tipos de cáncer, notablemente en el CG (4,5).

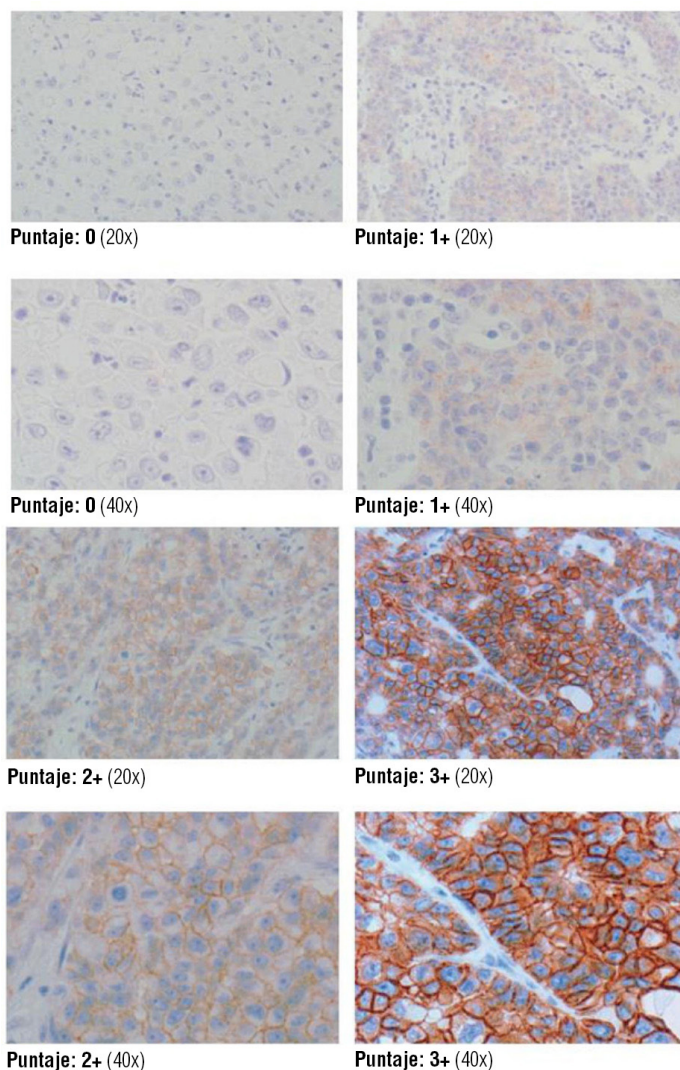


Figura 1. Patrón de tinción del receptor HER2/neu (HercepTest®).

El HER2 es un protooncogén codificado por ERBB2 en el cromosoma 17. Es miembro de la familia HER y consiste en cuatro receptores de tirosina quinasa ligados a la membrana plasmática que transmiten señales extracelulares que inician las vías de señalización celular a través de proteínas quinasas, fosfatidilinositol 3-quinasa, fosfolipasa C, proteína quinasa C y transcriptor y activador de transcripción. Como resultado de estudios recientes, está claro que el HER2 se expresa en muchos tejidos, incluidos mama, tracto gastrointestinal, riñón y corazón. Su mayor rol en estos tejidos es promover la proliferación celular y suprimir la apoptosis, lo cual facilitaría el crecimiento celular descontrolado y la tumorigénesis (4,5).

Debido a diferencias en el método de examen o los objetivos de los diferentes estudios, la frecuencia de HER2 positivo en el CG varía considerablemente y oscila de 6 a 29,5% en estudios previos. En un intento por disminuir estas inconsistencias, los investigadores del estudio ToGA condujeron un ensayo de validación para asegurar los protocolos de inmunohistoquímica (IHQ) o hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) para probar el estatus del HER2 en CG avanzado. Las muestras de 3.807 pacientes en 24 países fueron recolectadas y analizadas en un laboratorio central utilizando IHQ y FISH. El estatus del HER2 fue definido como positivo (IHQ 3+ o FISH positivo) sobre la base del patrón de inmunomarcación del espécimen quirúrgico o de la biopsia. Notablemente, no hubo contrastes marcados en cuanto a la etnia y la expresión del HER2; de hecho, las diferencias en cuanto a la expresión del HER2 fueron atribuidas sobre todo al sitio del tumor primario (gástrico contra unión esofagogástrica) y el tipo histológico. El criterio del estado del HER2 también difirió entre cáncer de mama y CG debido a las desemejanzas en el patrón de la IHQ para el HER2 entre estos dos sitios (6); principalmente, al sitio del tumor primario (gástrico contra unión esofagogástrica) y el tipo histológico. El criterio del estado del HER2 también difirió entre cáncer de mama y CG a causa de las diferencias en el patrón de la IHQ para el HER2 entre estos dos sitios (6).

El HER2 es estimado principalmente por IHQ o FISH usando biopsia o espécimen quirúrgico. Sobre la base de los resultados del estudio ToGA, el trastuzumab fue aprobado para CG positivo para HER2, el cual es definido como IHQ 3+ o FISH positivo en Estados Unidos y Japón. En Europa, al contrario, el estado positivo para HER2 se define como IHQ 3+ o IHQ 2+ y FISH positivo (7). Las guías para la prueba de HER2 en CG desarrolladas por la Sociedad Japonesa de Patología recomiendan que la prueba de HER2 debe ser realizada de rutina en pacientes con CG metastásico o recurrente. El algoritmo de la prueba desarrollada involucra IHQ primero, seguido de FISH para pacientes con IHQ 2+. Para confirmar la frecuencia de HER2 positivo en CG reportado en el estudio ToGA, actualmente se encuentra en desarrollo un estudio prospectivo para determinar la prevalencia del positivo para HER2 en CG en pacientes japoneses (8).

Los resultados de los estudios descritos previamente han proporcionado una idea clara en el uso de drogas dirigidas al HER2, como el trastuzumab, para tratar el CG (8).

Se ha demostrado que puede detectarse el ganglio centinela en AEG, con mayor efectividad en las lesiones precoces (displasia de alto grado y T1a-b), en alrededor del 85%. Este concepto podría abrir la puerta a nuevos manejos de la linfadenectomía estándar para estas lesiones, y es necesario continuar los estudios para demostrar totalmente su beneficio e introducirlo en el manejo rutinario de las lesiones tempranas (9).

Terapias adicionales dirigidas a dianas específicas en cáncer han mostrado beneficios en la sobrevida en ciertos tumores. Una de estas dianas celulares, la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu), un receptor de tirosina quinasa transmembrana de 185-kDa, está asociada con proliferación, migración y diferenciación. La sobreexpresión de HER2/neu en las células tumorales contra las células normales permite una identificación selectiva de las células malignas con terapia anti-HER2/neu. La sobreexpresión del HER2/neu ha sido identificada en una variedad de neoplasias, pero mucho más estudiada en cáncer de mama. Aproximadamente el 25-30% de los cánceres de mama expresan HER2/neu (10).

¿Tendrá utilidad la determinación IHQ del receptor HER2/neu en los pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS) con diagnóstico de ADC-UEG desde enero de 2010 hasta diciembre de 2014?

Este proyecto de investigación recae en la necesidad de individualizar el tratamiento oncológico con drogas antineoplásicas dirigidas, basado en marcadores proteicos y en el comportamiento biológico del tumor, con el fin de lograr tratamientos más eficaces para los pacientes con ADC-UEG, debido al rápido aumento en la incidencia de este tipo de lesiones y el mantenimiento, sostenido en el tiempo, de los bajos índices de sobrevida global con los tratamientos convencionales. La identificación del receptor HER2/neu en la población de pacientes con ADC-UEG brindaría un soporte racional a la toma de decisiones terapéuticas en este subgrupo de pacientes con el fin de ofrecer tratamientos dirigidos con terapia molecular, por lo que se plantea determinar la sobreexpresión del receptor HER2/neu por IHQ en el bloque celular de pacientes tratados en el SOH-IVSS bajo el diagnóstico de ADC-UEG desde enero de 2010 hasta diciembre de 2014.

Metodología

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo.

Población y muestra: pacientes tratados con diagnóstico de ADC-UEG en el SOH-IVSS en el período comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2014.

Criterios de inclusión: diagnóstico histológico de ADC-UEG. Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión: pacientes con adenocarcinoma gástrico de otra localización (antro, cuerpo, píloro). Antecedentes de algún otro tipo de patología maligna. Rechazo de la participación en el estudio.

Procedimiento

Se realizaron la revisión de bloques celulares y la IHQ de pacientes intervenidos en el SOH-IVSS en el período de enero de 2010 a diciembre de 2014, con una muestra de 20 bloques celulares. A cada uno de los pacientes se le proporcionó una planilla de consentimiento informado, la cual debió ser firmada para permitir la utilización del bloque celular para el estudio de IHQ. En caso de fallecimiento del paciente —u otra causa justificada—, el consentimiento tuvo que ser firmado por un familiar directo.

Tratamiento estadístico adecuado

Se calcularon la media y la desviación estándar de las variables continuas. En el caso de las variables nominales, se calcularon sus frecuencias y porcentajes. El contraste de la edad con respecto a HER2/neu se realizó con la prueba de análisis de varianza de una vía. En el caso de las variables nominales, se utilizó la prueba χ^2 de Pearson. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con *software* JMP de SAS, versión 12.

Resultados

Se recolectaron 20 muestras de pacientes con diagnóstico de ADC-UEG. La edad promedio de la muestra fue de $60,1 \pm 9,34$ desviación estándar (DE) años; según la distribución por sexo, cuatro casos (20%) correspondieron al sexo femenino y dieciséis casos (80%) al sexo masculino. Los estadios más frecuentes encontrados, por orden de frecuencia, fueron IVB (40%), IIA y IIIC (20% cada uno), IIB (10%), IIIA (5%) y un caso adicional de carcinoma adenoescamoso (5%), que no fue estadificado dentro de la clasificación TNM debido al componente escamoso. En cuanto a la inmunomarcación del receptor HER2/neu, la muestra se distribuye de la siguiente manera: conteo 0 o negativo (20%), nueve casos con marcaje +1 (45%), tres casos +2 (15%) y cuatro casos +3 (20%) (Tabla 1).

La Tabla 2 muestra la relación de la inmunomarcación del receptor HER2/neu respecto de las variables del estudio. La edad resultó estadísticamente no significativa ($p = 0,885$) y evidenció que el grupo de pacientes con +3 en la inmunomarcación de HER2/neu tuvo un rango de edad de 60 más o menos 6 años, mientras que el grupo con conteo +2 tuvo un rango de edad de 63 más o menos 14 años. El grupo que marcó +1 a la prueba del receptor HER2/neu está comprendido por 58 más o menos 9 años. El grupo con inmunomarcación negativo o 0 corresponde al rango de edad de 62 más o menos 13 años.

En cuanto a la distribución por sexo —como se comentó antes—, correspondió a 16 casos masculinos (80%) y cuatro casos de sexo femenino (20%). Entre los casos femeninos se evidenció un caso de inmunomarcación para cada re-

sultado (0, +1, +2 y +3), mientras que, para los hombres, la distribución fue de la siguiente manera: tres casos con marcaje negativo (75%), ocho casos con conteo +1 (88,9%), dos casos con resultado +2 (66,7%) y, por último, tres casos con inmunomarcación +3 (75%). Así, se consideró una p estadísticamente no significativa ($p = 0,825$).

Al correlacionar la variable de estadio clínico según el TNM con el conteo de HER2/neu, el resultado fue estadísticamente no significativo ($p = 0,662$). El estadio clínico encontrado con mayor frecuencia fue el IVB, con un total de ocho casos, de los cuales cuatro presentaron resultado +2 (44,4%) al realizar el estudio de IHQ, un caso arrojó +2 (66,7%) y los dos casos restantes, +3 y 0 (25% cada uno). Seguidamente en frecuencia se encontraron cuatro casos de estadios IIA y IIIC; para los IIA, dos presentaron resultado negativo (50%), uno marcó +1 (11,1%) y el caso restante demostró una inmunomarcación positiva +3 (25%). En cuanto a los casos de estadio IIIC, la distribución fue equitativa para los cuatro subgrupos, con un caso para cada uno (25%, 11,1%, 33,3% y 25% para 0, +1, +2 y +3, respectivamente).

Para finalizar, se comparó la relación entre el receptor y los diferentes tipos de la clasificación de Siewert y se encontró una $p = 0,091$; por tanto, su resultado tampoco fue estadísticamente significativo. Al analizar esta correlación se evidencia que, en cuanto a los pacientes Siewert I, se encontraron en total siete casos, distribuidos de la siguiente manera: uno con resultado +3 (25%) y los seis casos restantes, presentados de forma equitativa, con dos casos

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

Variables	Parámetros	
<i>n</i>	20	
Inmunomarcación HER2-neu		
0	4	20%
+1	9	45%
+2	3	15%
+3	4	20%
Edad (años)	60,1 ± 9,34	
Estadio TNM		
St. IIA	4	20%
St. IIB	2	10%
St. IIIA	1	5%
St. IIIC	4	20%
St. IVB	8	40%
No estadificado	1	5%
Sexo		
Hombre	16	80%
Mujer	4	20%

Edad expresada como promedio $\pm$ desviación estándar.

para los grupos 0, +1 y +2 (50%, 22,2% y 66,7% para cada uno, respectivamente). El total de pacientes Siewert II encontrado fue de 10 casos, los cuales se presentaron así: siete casos con HER2/neu positivo +1 (77,8%), dos casos negativos (20%) y un caso con marcaje +3 (25%). Para los Siewert III, los datos obtenidos muestran dos casos que presentaron inmunomarcación +3 (50%) y un caso con conteo +2 (33,3%), para un total de tres casos dentro de este subtipo.

Discusión

Ante el conocimiento actual de la alta mortalidad mundial relacionada con el CG y de UEG y, sobre todo, ante los datos ya conocidos del incremento acelerado en la incidencia de este último –lamentablemente, diagnosticado en estadios avanzados, metastásicos o inoperables, lo que conlleva resultados pobres–, se hace imperativo para el área de la oncología realizar investigación dirigida a la innovación y el descubrimiento de nuevos tratamientos cada vez más eficaces. En la actualidad, esta línea de investigación se dirige a las llamadas “terapias moleculares”. Entre ellas encontramos el trastuzumab.

El HER2/neu positivo está asociado con mayor agresividad y es un importante factor predictivo de respuesta a la terapia con trastuzumab (Herceptin®, elaborado por Genentech, Inc. en South San Francisco, California). Recientemente, algunos estudios han demostrado que una proporción de ADC-UEG

sobreexpresa HER2/neu, con un promedio de 19 a 22%. La significancia clínica de la sobreexpresión del HER2/neu en ADC gastroesofágico no está completamente dilucidada, y algunos estudios han mostrado resultados contradictorios entre el estado del HER2/neu y el pronóstico. Ciertos datos indican que la positividad del HER2/neu puede estar asociada con enfermedad avanzada, lo que sugiere un valor pronóstico significativo del estado del HER2 (11).

En esta investigación encontramos un total de cuatro casos con inmunomarcación francamente positiva +3 para el receptor HER2/neu, lo cual representa un 20% de la muestra obtenida, resultado cónsono con la literatura internacional (3,6), la cual es bastante escasa en referencia a este tema.

A diferencia de los trabajos publicados a nivel mundial, en los cuales se compara la eficacia del uso de una droga contra otra (4,6,8,10,12), nuestra investigación se centró en describir las características de los pacientes –tanto clínicas como demográficas– según su resultado de IHQ para el receptor HER2/neu; por lo tanto, luego de obtener los datos específicos de nuestra muestra apreciamos que no hay significancia estadística entre el receptor del HER2/neu y la edad, el sexo, el estadio clínico y la ubicación del ADC-UEG (clasificación de Siewert) ($p = 0,4$; $p = 0,5$; $p = 0,5$, y $p = 0,1$, respectivamente), por lo que inferimos que no hay ninguna evidencia en la actualidad que permita establecer una relación clara favorable ni desfavorable entre estos datos obtenidos.

El trabajo realizado en China por Dan Huang y colaboradores (5) y publicado en 2013 y el estudio ToGA publicado por

TABLA 2. RELACIÓN DE INMUNOMARCACIÓN DE HER2/NEU Y LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

HER2/neu				
Variables	0+	1+	2+	3+
N	4	9	3	4
Edad	62 ± 13	58 ± 9	63 ± 14	60 ± 6
Género				
Masculino	3 75%	8 88,9%	2 66,7%	3 75%
Femenino	1 25%	1 11,1%	1 33,3%	1 25%
Estadio				
IIA	2 50%	1 11,1%	0 0%	1 25%
IIB	0 0%	2 22,2%	0 0%	0 0%
IIIA	0 0%	0 0%	0 0%	1 25%
IIIC	1 25%	1 11,1%	1 33,3%	1 25%
IVB	1 25%	4 44,4%	2 66,7%	1 25%
NE	0 0%	1 11,1%	0 0%	0 0%
Siewert				
I	2 50%	2 22,2%	2 66,7%	1 25%
II	2 50%	7 77,8%	0 0%	1 25%
III	0 0%	0 0%	1 33,3%	2 50%

Edad: $p = 0,885$

Género: $p = 0,825$

Estadio: $p = 0,662$

Siewert: $p = 0,091$

Edad expresada como media ± desviación estándar.

Yung-Jue Bang y colaboradores (6) en 2010 son considerados, en conjunto, guías para la demostración de la utilidad de realizar IHQ para el receptor HER2/neu a las biopsias de ADC-UEG, y muestran ambos porcentajes muy similares a los obtenidos en nuestro estudio en cuanto a inmunomarcación: +3 (18,1% y 23%, respectivamente).

A pesar de que en la literatura revisada no se toma en cuenta la clasificación de Siewert referente al sitio donde está ubicada la lesión, una vez recolectados y analizados nuestros datos, de acuerdo con los análisis cruzados, parecería existir una relación directa entre Siewert III y mayor inmunomarcación del receptor HER2/neu y, contrariamente, los tumores Siewert I y menor inmunomarcación de este.

Otro hallazgo de la investigación, también evidenciado en la literatura internacional, se refiere a la evidencia de estadios avanzados al momento de diagnóstico de los pacientes con ADC-UEG: observamos cómo 14 (70%) de los 20 casos evaluados se presentan entre los estadios IIIA y IVB, siendo IVB el estadio con mayor número de pacientes, con un total de ocho casos.

De nuestra investigación podemos concluir que existe correlación entre el porcentaje de pacientes en nuestro país con diagnóstico de ADC-UEG y la tinción por IHQ del receptor HER2/neu, en relación con los datos publicados a nivel mundial, siendo las características clínicas —e inclu-

so las histológicas inherentes al tumor— similares a la data publicada previamente, de tal forma que los pacientes en nuestro país son susceptibles a recibir las nuevas líneas de tratamiento, aprobadas para este grupo de pacientes. Esto permite que las investigaciones continúen en lo referente a cálculos de sobrevida de los pacientes que se tratan con los esquemas convencionales de quimioterapia contra los que reciben terapia dirigida a blancos específicos, como el trastuzumab, por lo que vale la pena incluirlos en los protocolos de tratamiento. En todo caso, es pertinente ampliar la investigación hacia datos concretos de la respuesta de los pacientes al tratamiento con la terapéutica utilizada previamente y con los regímenes establecidos de modo reciente por las guías de tratamiento internacional y registrar los datos nacionales para fundamentar las estrategias de manejo multidisciplinario de nuestros pacientes.

Recomendamos, por lo tanto, la determinación por IHQ del receptor HER2/neu en los pacientes con ADC-UEG, lo cual podría convertirse en un procedimiento de rutina para poder concluir el informe anatomopatológico de los pacientes y permitir así lograr una correcta estimación de riesgo y, a su vez, otorgar a los pacientes la posibilidad de recibir terapia diana o terapias biológicas dirigidas de forma directa a las células que expresen este receptor, lo cual se traduciría en una mejor respuesta clínica para nuestros pacientes. **RAM**

Referencias bibliográficas

1. Posner MC, Vokes EE, Weichselbaum RR, et al. *Cancer of the upper gastrointestinal tract*. Hamilton (Ontario): B.C. Decker; 2002
2. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19(9):1523-9
3. Jeung J, Patel R, Vila L, et al. Quantitation of HER2/neu expression in primary gastroesophageal adenocarcinomas using conventional light microscopy and quantitative image analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(6):610-7
4. Gunturu KS, Woo Y, Beaubier N, et al. Gastric cancer and trastuzumab: first biologic therapy in gastric cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5(2):143-51
5. Huang D, Lu N, Fan Q, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer assessed by local and central laboratories: Chinese results of the HER-EAGLE study. *PLoS One* 2013;8(11):e80290
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova 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
7. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract 4556
8. 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 Clin Oncol* 2009;27:LBA4509
9. Pilco J, Stein J. Adenocarcinoma de la unión esofagagástrica. Revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru* 2006;26(2):194-9
10. Liakakos T, Katsios C, Roukos DH. Gastroesophageal junction carcinoma multimodal treatment: standards, debate and new therapeutic options. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(1):1-4
11. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014;17(1):1-12
12. Utsunomiya S, Kurimoto T. Efficacy of trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive gastroesophageal junction cancer that is refractory to S-1. *Int Canc Conf J* 2013;2(2):116-9