

Madrid, 9 de mayo de 2012

USCAP
& AACR
HIGHLIGHTS

Avances en patología gastrointestinal

Dra. Mar Iglesias
Hospital del Mar, Barcelona



Her2 y cáncer gástrico

Introducción I

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

Yung-Jue Bang, Eric Van Cutsem,* Andrea Feyereislova, Hyun C Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, Atsushi Ohtsu, Yasushi Omura, Taroh Satoh, Giuseppe Aprile, Evgeny Kulikov, Julie Hill, Michaela Lehle, Josef Rüschoff, Yoon-Koo Kang, for the ToGA Trial Investigators†*

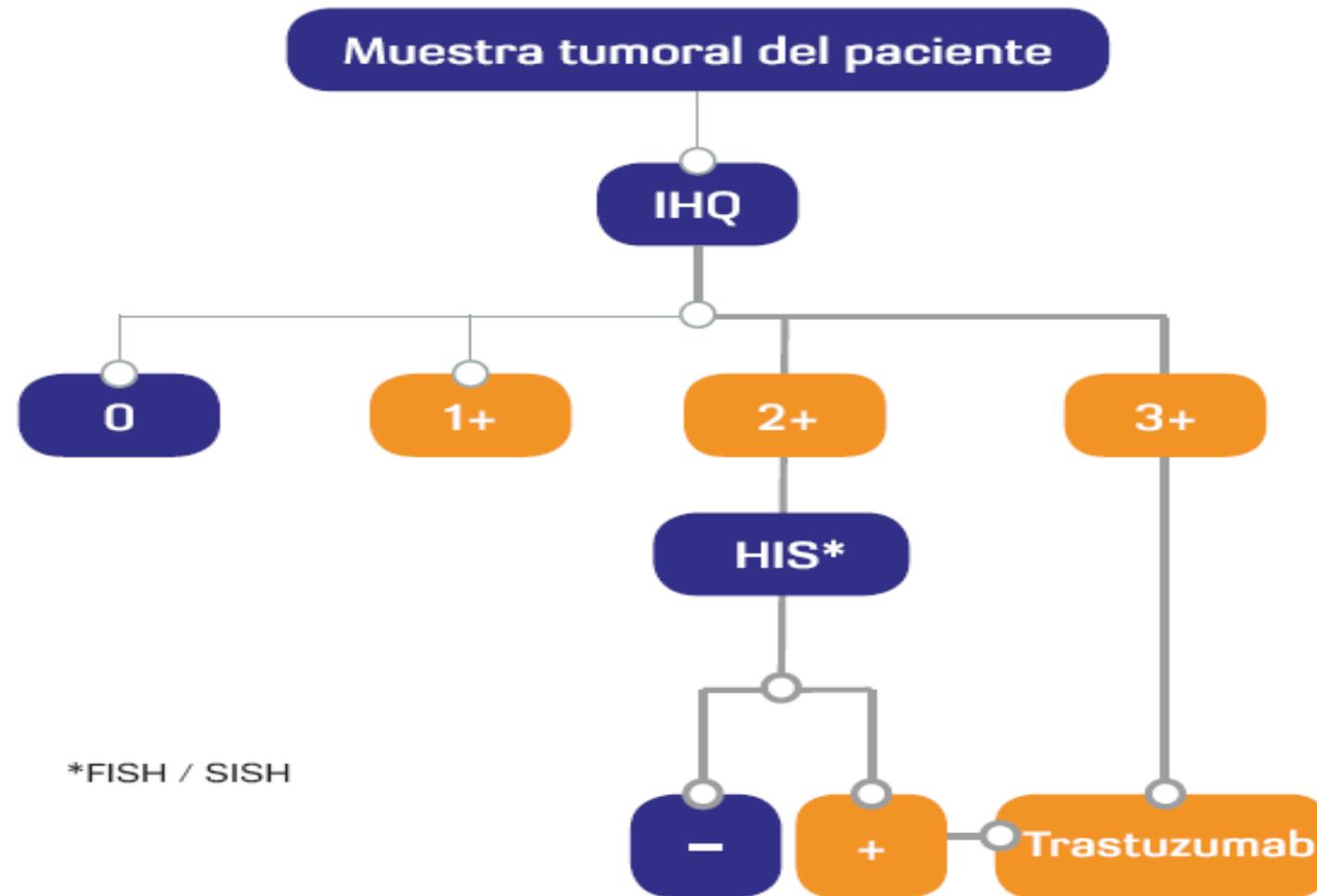
Herceptin + Cisplatino/5-Fluorouracilo aprobado por la EMA y la FDA para cáncer gástrico metastásico

Bang YJ et al. Lancet 2010; 376:687-97.

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_López Rios et al, Rev Esp Patol. 2011;44(1);32-48

Her2 y cáncer gástrico

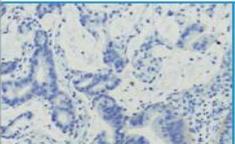
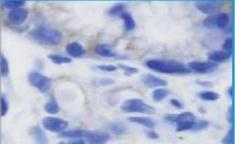
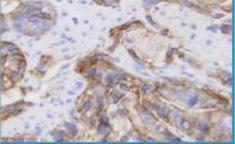
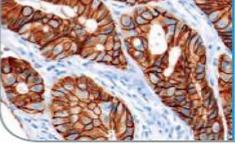
Introducción II



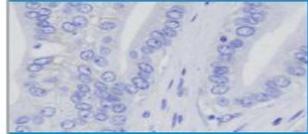
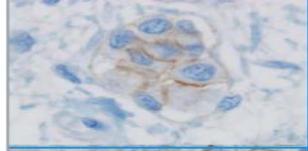
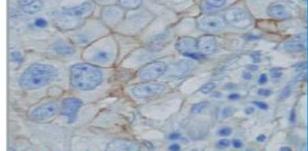
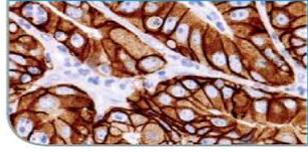
Her2 y cáncer gástrico

Introducción III

IHQ - Biopsia

Biopsias				
Imagen microscopio	Objetivo	Patrón de tinción	Puntuación	Valoración HER2
	40X	No reactividad de membrana en ninguna célula tumoral	0	Negativo
	40X	Células tumorales con expresión de membrana basolateral o lateral , de intensidad muy débil , mínimo 5 células agrupadas independientemente del porcentaje	1+	Negativo
	10-20X	Células tumorales con expresión de membrana basolateral o lateral , de intensidad débil-moderada , mínimo 5 células agrupadas independientemente del porcentaje	2+ [realizar técnica HIS]	Borderline
	5X	Células tumorales con expresión de membrana basolateral o lateral , de intensidad fuerte , mínimo 5 células agrupadas independientemente del porcentaje	3+	Positivo

IHQ – Pieza Quirúrgica

Piezas quirúrgicas				
Imagen microscopio	Objetivo	Patrón de tinción	Puntuación	Valoración HER2
	40X	No reactividad o reactividad basolateral o lateral de membrana en < 10% de las células del tumor	0	Negativo
	40X	Células tumorales con expresión de membrana basolateral o lateral , de intensidad muy débil en > 10% de las células del tumor	1+	Negativo
	10-20X	Células tumorales con expresión de membrana basolateral o lateral , de intensidad débil-moderada en > 10% de las células del tumor	2+ [realizar técnica HIS]	Borderline
	5X	Células tumorales con expresión de membrana basolateral o lateral , de intensidad fuerte en > 10% de las células del tumor	3+	Positivo

Virchows Arch. 2010; 457:299-307

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_López Rios et al, Rev Esp Patol. 2011;44(1);32-48

Her2 y cáncer gástrico

Bx vs pieza quirúrgica

Biopsias tienen mejor fijación

Pieza evita heterogeneidad intra-tumoral, en biopsias pueden existir falsos negativos

Objetivo: Valorar si biopsias son suficientes para analizar el estado de Her2

Her2 y cáncer gástrico

Bx vs pieza quirúrgica - Resultados

Media número de fragmentos: 5.9

Media número fragmentos con cáncer: 3.2

10% de los casos Her2 + (IHQ o SISH)

70% concordancia con IHQ entre bx y pieza

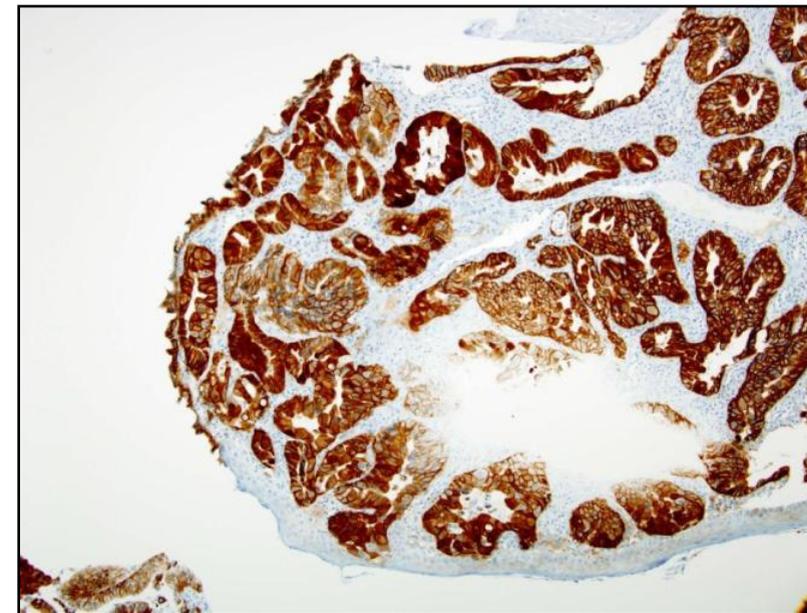
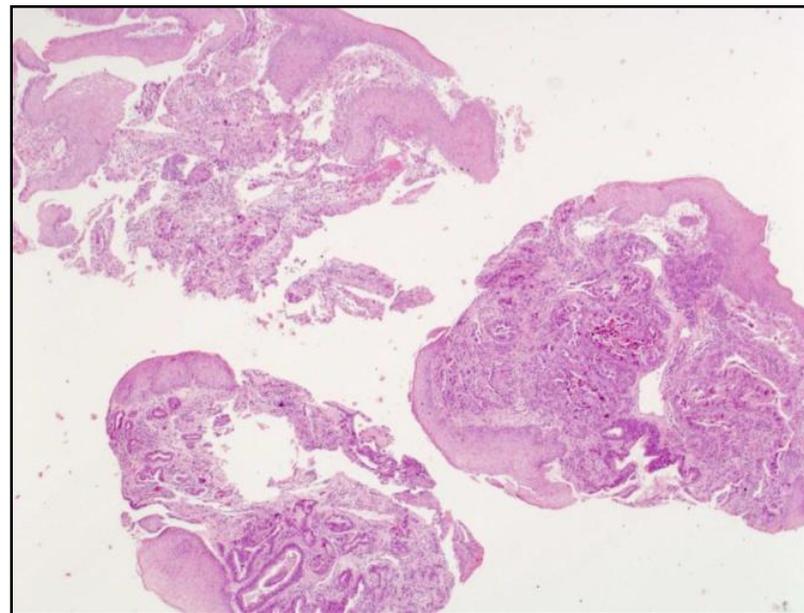
**85% concordancia con IHQ entre bx y pieza si agrupamos
Her2 0 y 1 como negativos**

95% concordancia con SISH en casos 2+ entre bx y pieza

Her2 y cáncer gástrico

Bx vs pieza quirúrgica - Conclusión

Biopsias son apropiadas para establecer el estado de Her2 utilizando IHQ y HIS en casos Her2 2+



Her2 y cáncer gástrico

Heterogeneidad intra-tumoral

Objetivo: Valoración de la heterogeneidad intra-tumoral del Her2, tanto en tumores primarios como en metástasis

Her2 y cáncer gástrico

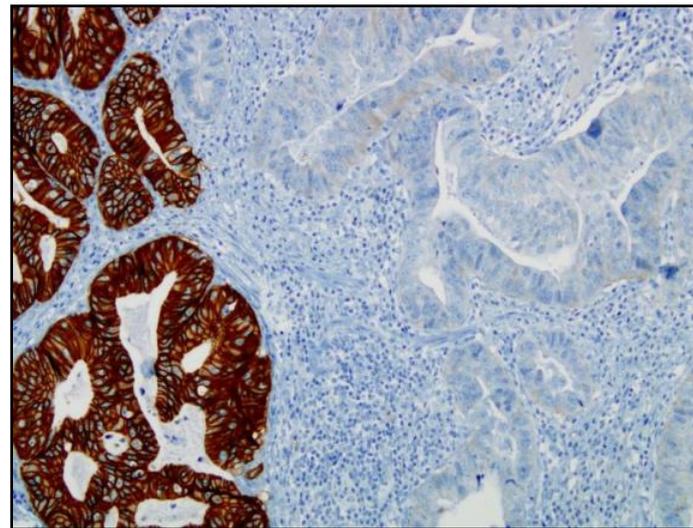
Heterogeneidad intra-tumoral- Resultados

**12% de los casos resultaron IHQ +
Más frecuentemente en casos esofágicos y de tipo intestinal
17% de los casos discordancia en más de 1 punto en la IHQ
de dos o más bloques
De estos casos discordantes, el 78% hubiera cambiado el
estado de Her2 o hubiera necesitado FISH**

Her2 y cáncer gástrico

Heterogeneidad intra-tumoral- Conclusiones

**Existe una heterogeneidad intra-tumoral de Her2 significativa
En casos heterogéneos realizar IHQ en más de un bloque**



Her2 y cáncer gástrico

4B5 vs HercepTest™

Objetivo: Comparación de la lectura de Her2 mediante dos anticuerpos: 4B5 y HercepTest™

Her2 y cáncer gástrico

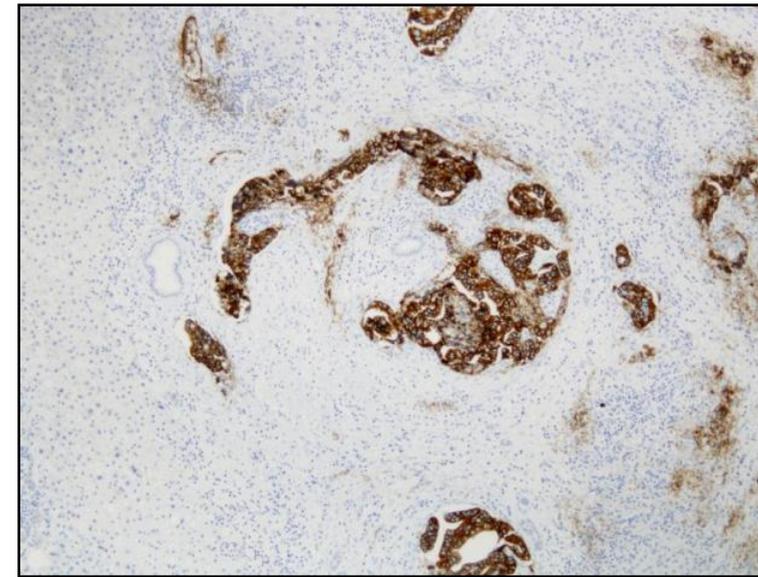
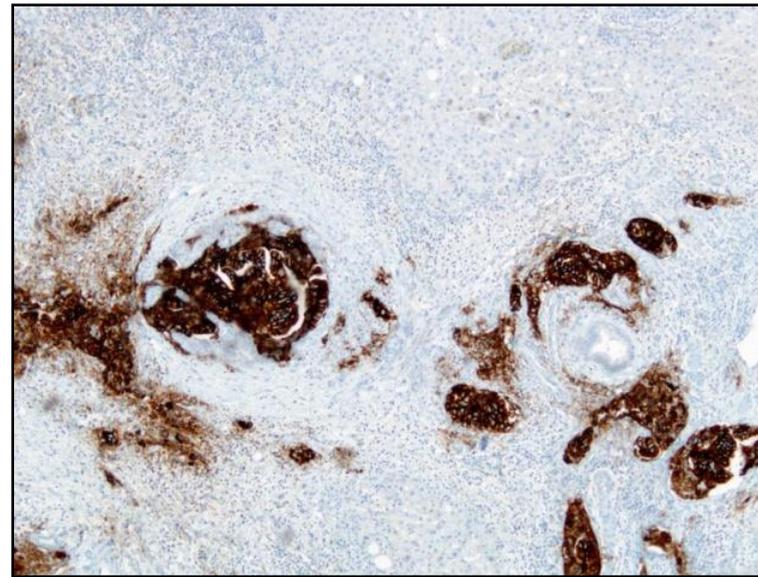
4B5 vs HercepTest™ - Resultados y conclusiones

Coincidencia del 81%

Más expresión con 4B5

Concordancia entre 4B5 y FISH es del 96%

Concordancia entre HercepTest™ es del 89%



Her2 y cáncer gástrico

SISH

Objetivo: Comunicación oral y pósteres comparando resultados de FISH, SISH e IHQ

668, 674

Her2 y cáncer gástrico

SISH - Resultados

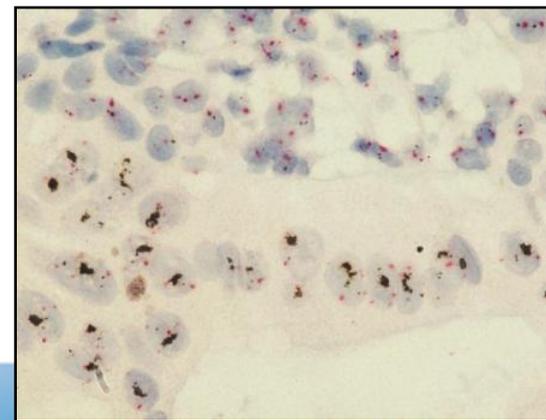
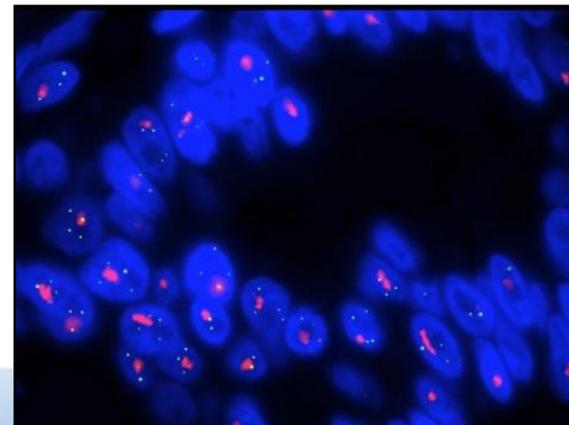
Concordancia del 98% entre Dual SISH y FISH

Único caso discordante IHQ 2+ FISH NA, SISH A (2.17) - heterogéneo

Ningún caso IHQ 0 o 1+ resultó A por FISH o SISH

Entre casos SISH amplificado 29/31 fueron IHQ 3 o 2+ y 2/31 IHQ 1+

Todos los casos resultaron ser de tipo intestinal o mixto



Her2 y cáncer gástrico

SISH - Conclusiones

**Excelente correlación entre FISH y Dual SISH
Dual SISH es más rápido, fácil de interpretar,
permite identificar la morfología, evitar heterogeneidad intra-tumoral**

**Concordancia excelente entre SISH y IHQ 3+ o 0
Muy buena concordancia entre SISH - y IHQ 1+
Combinación IHQ y SISH excelente al utilizar campo claro
Fácil acceso en todos los laboratorios**

668, 674

Her2 y cáncer gástrico

GRB7 (Growth Factor Receptor-bound Protein 7)

Molécula implicada en tumorigénesis

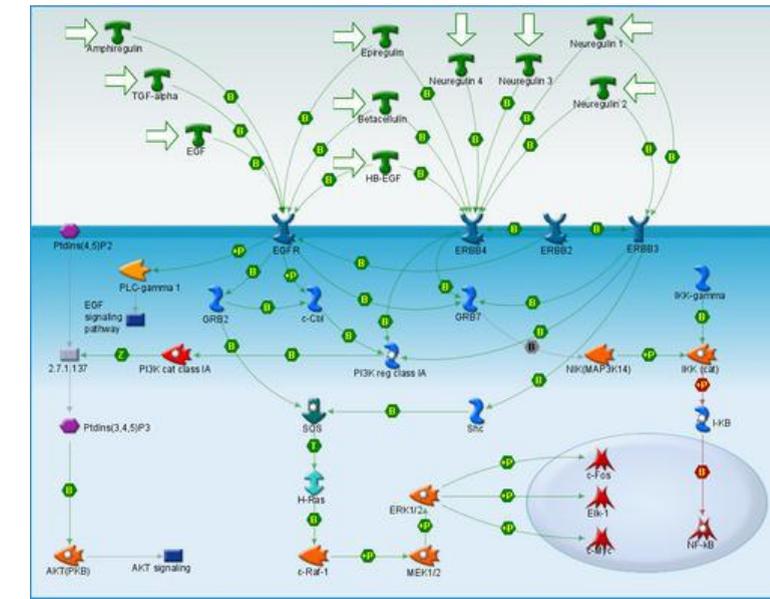
Relacionada con resistencia a trastuzumab

Localizado en 17q12, cerca de ErbB2

A menudo co-amplificados

Sobre-expresados en tumores mama (peor pronóstico), tumores germinales, gástricos y esofágicos

Objetivo: Demostrar expresión de Her2 y GRB7 en tumores del tracto gastrointestinal alto y correlacionarlo con estadiaje



Her2 y cáncer gástrico

GRB7 -Resultados

	Her2 3+	Her2 2+	Her2 1/0+
GRB7 +	6	2	1
GRB7 -	0	5	46

UEG

	Her2 3+	Her2 2+	Her2 1/0+
GRB7 +	1	0	0
GRB7 -	1	1	31

CG

Her2 y cáncer gástrico

GRB7 -Conclusiones

GRB7 sólo se ve en casos Her2 NO 0+

Típicamente con Her2 alto (70% son Her2 3+)

**Es altamente específico de Her2 amplificado,
polisomía como posible causa de falso positivo**

**Útil para pacientes que potencialmente se podrían beneficiar
de terapia anti-GRB7**

Madrid, 9 de mayo de 2012

USCAP & AACR HIGHLIGHTS



USCAP
& AACR
HIGHLIGHTS
2012

GIST - Pérdida de SDHB

SDHB (subunidad B de la succinato deshidrogenasa)

85% GIST presentan mutación en *KIT* o *PDGFR*

15% de los GIST de adultos, >90% en niños, en relación con Tríada de Carney y Sdr. Carney-Stratakis son WT

Estos GIST suelen ser gástricos, multifocales, plexiformes y epitelioides, metastatizan a ganglios, aunque con curso indolente y son resistentes a imatinib

GIST - Pérdida de SDHB

SDHB

Estudios recientes sugieren que algunos GIST WT presentan pérdida de la subunidad B de la succinato deshidrogenasa (SDHB)

Complejo enzimático que actúa en la mb mitocondrial
Gen supresor tumoral

Objetivos: Evaluar la expresión de SDHB (Ac SDHB clon 21A11AE7, Abcam) en 261 GISTs genotipados

GIST - Pérdida de SDHB

SDHB - Resultados

SDHB se pierde en el 39% de los GISTs WT

Resto de tumores presenta SDHB intacta

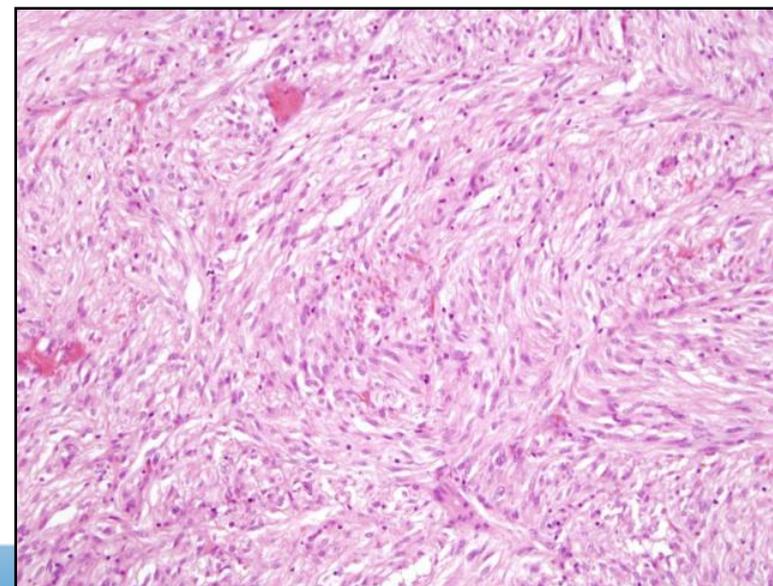
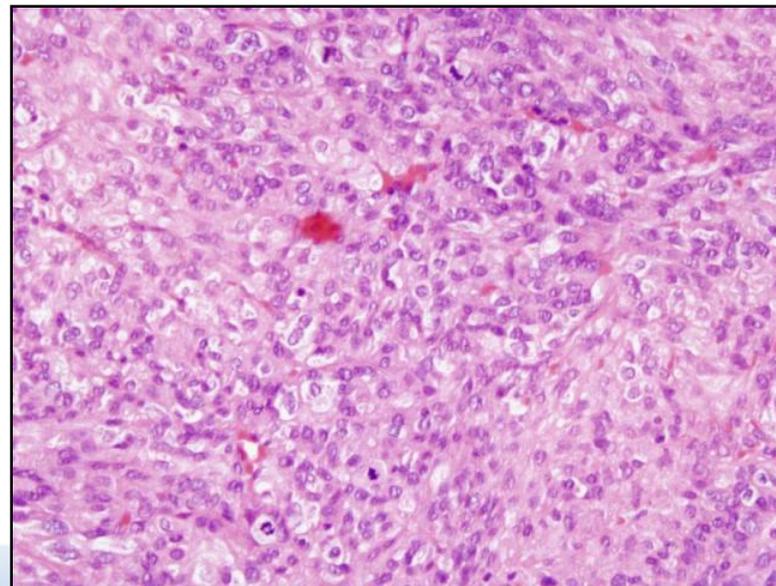
Todos los casos con pérdida de SDHB son gástricos, plexiformes, epitelioides o mixtos

GIST - Pérdida de SDHB

SDHB - Conclusiones

**GIST con deficiencia de SDHB son tumores gástricos WT
con unos rasgos característicos**

**Se puede realizar IHQ frente a SDHB
Éste tiene valor pronóstico, terapéutico y
para diagnóstico de los casos sindrómicos**



Madrid, 9 de mayo de 2012

USCAP & AACR HIGHLIGHTS



USCAP
& AACR
HIGHLIGHTS
2012

Cáncer de colon y MSI

Introducción I

Table 1. Patterns of Genomic Instability in Colorectal Cancer.*

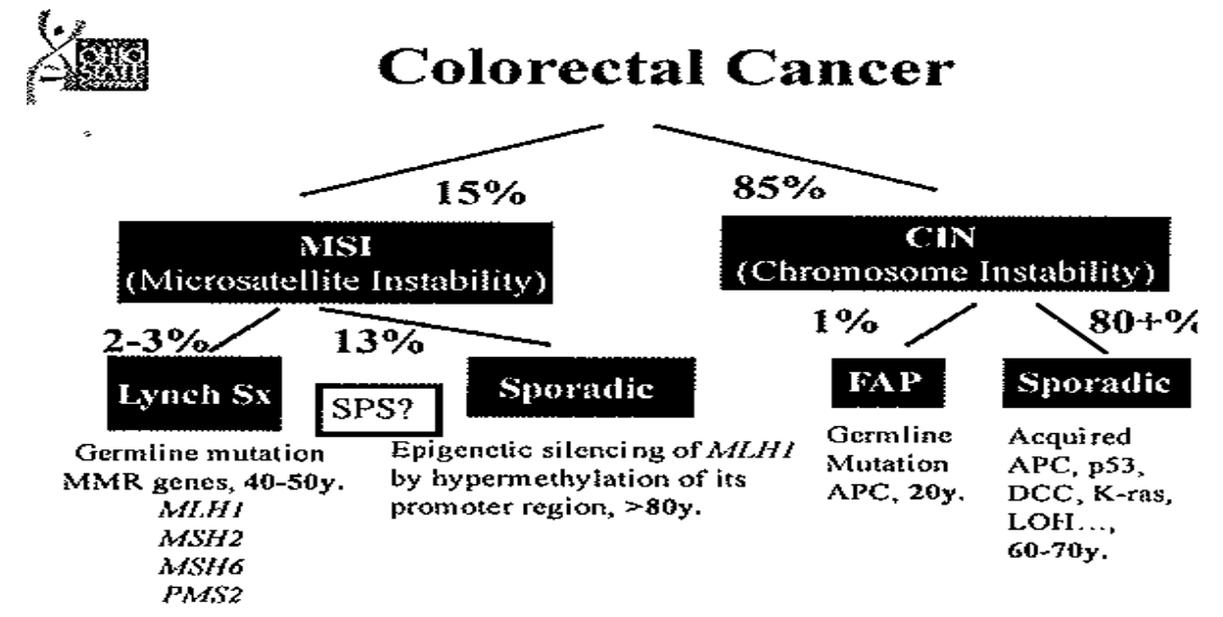
Type of Instability and Syndrome	Type of Defect	Genes Involved	Phenotype
Chromosomal instability — loss of heterozygosity at multiple loci	Somatic	Loss of heterozygosity at <i>APC</i> , <i>TP53</i> , <i>SMAD4</i> ^{7,8}	Characteristic of 80 to 85% of sporadic colorectal cancers, depending on stage
DNA mismatch-repair defects			
Hereditary nonpolyposis colon cancer	Germ-line	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> germ-line gene mutations ⁹⁻¹⁴	Multiple primary colorectal cancers, accelerated tumor progression, and increased risk of endometrial, gastric, and urothelial tumors
Sporadic colorectal cancer with mismatch-repair deficiency	Somatic	<i>MLH1</i> somatic methylation ¹⁵⁻¹⁷	Colorectal cancer with increased risk of poor differentiation, more commonly located in right colon, less aggressive clinical behavior than tumors without mismatch-repair deficiency
CpG island methylator phenotype — methylation target loci	Somatic	Target loci <i>MLH1</i> , <i>MINT1</i> , <i>MINT2</i> , <i>MINT3</i> ¹⁸⁻²³	Characteristic of 15% of colorectal cancers, with most showing mismatch-repair deficiency from loss of tumor <i>MLH1</i> expression

Markowitz & Bertagnolli, NEJM, 2009

Cáncer de colon y MSI

Introducción II

- Los CCR MSI tienen mejor pronóstico
- CCR MSI no responden a QT con 5-FU
- Identificación de Sdr de Lynch ayuda a pacientes y familiares:
 - Riesgo de cáncer en otras localizaciones
 - Screening con colonoscopia



Cáncer de colon y MSI

Introducción III

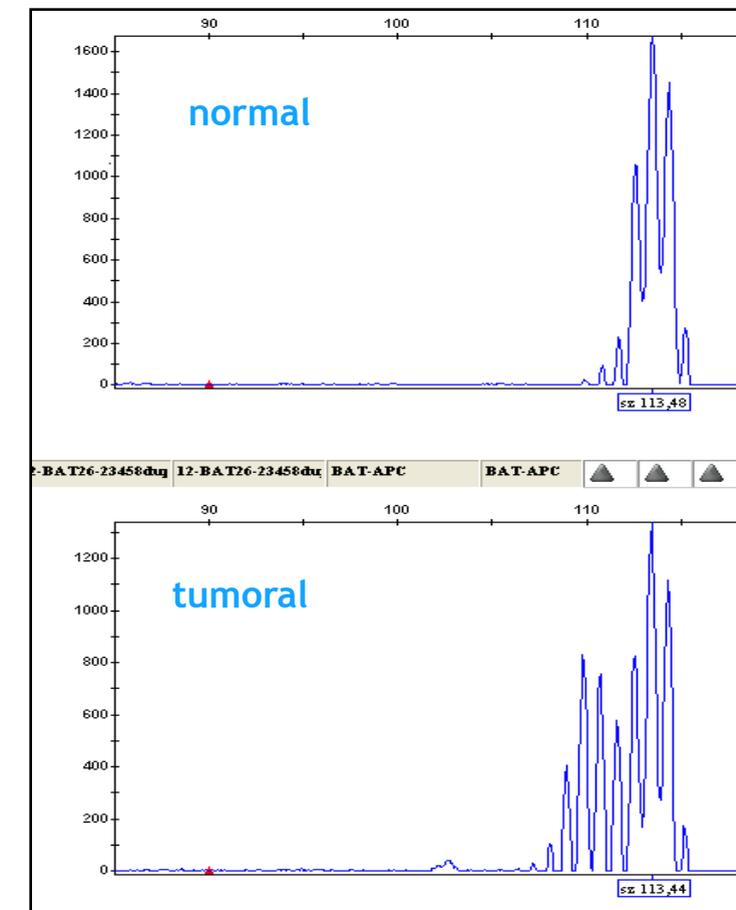
Para detección de inestabilidad:

Estudio Molecular:

Da el detalle molecular de cinco regiones conocidas como áreas de microsatélites (secuencias repetitivas (1-4 nucleótidos) del DNA conocidas)

Necesita tejido tumoral y tejido normal para comparar la ganancia o pérdida de material en las zonas de microsatélites

BAT26

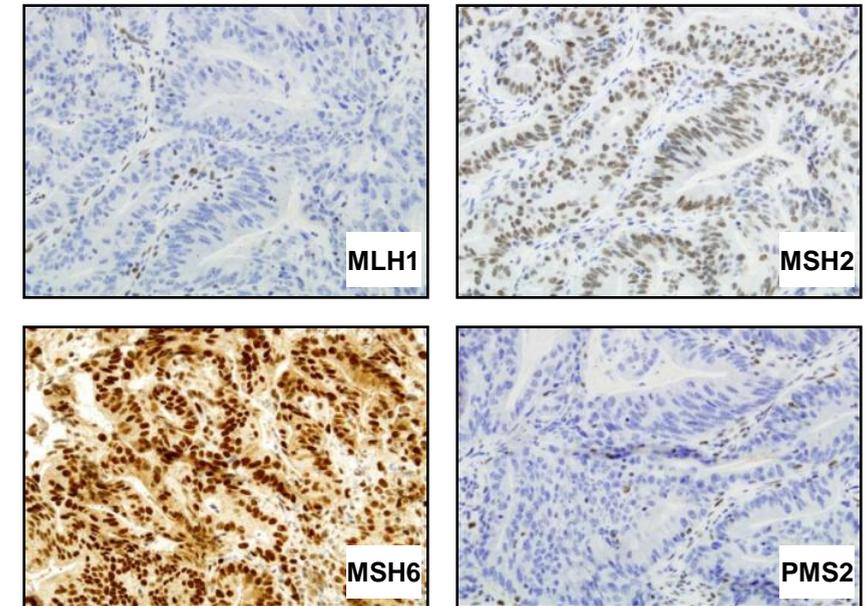


Cáncer de colon y MSI

Introducción IV

Estudio inmunohistoquímico:

- Detecta presencia o pérdida de la proteína
- Se usan paneles de 4 Anticuerpos (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
- 100% de los tumores con IHQ alterada son MSI
- 95% de los tumores MSI tienen IHQ alterada
- Se puede realizar en cualquier Servicio de Anatomía Patológica



Cáncer de colon y MSI

MLH1 y BRAF

Metilación de *MLH1* y mutación de *BRAF* se relacionan con CRC esporádicos MSI (negativos para *MLH1* por IHQ)

Objetivos: Evaluar estado de *MLH1* y de *BRAF* en 2162 CRC

Cáncer de colon y MSI

MLH1 y BRAF - Resultados

14.8% de los CRC son MSI y de ellos el 81% presentan pérdida de MLH1

Metilación de MLH1 se encuentra en el 89% de los CRC MSI MLH1 -
y en el 4% de los MSI MLH1+

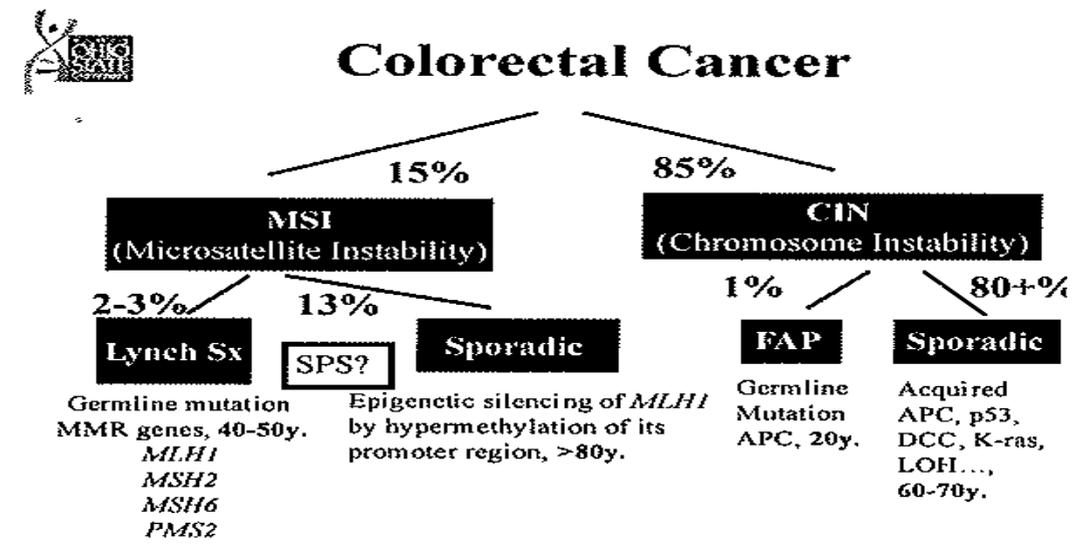
Mutación en BRAF se encuentra en el 68% de los CRC MSI MLH1 -
y en el 2% de los MSI MLH1+

Mutación en BRAF se encuentra sólo en casos con metilación de MLH1

Cáncer de colon y MSI

MLH1 y BRAF - Conclusiones

Metilación de *MLH1* y mutación de *BRAF* ocurren en un gran grupo de CRC MSI con *MLH1* IHQ - Realizar estas técnicas si hay sospecha de Sdr. Lynch



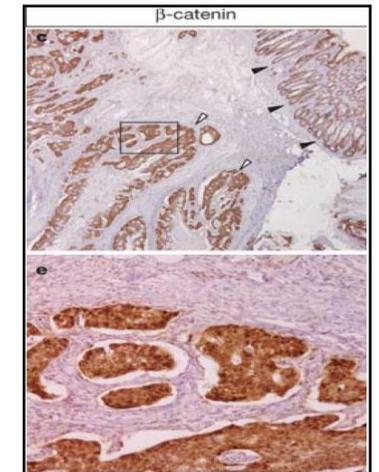
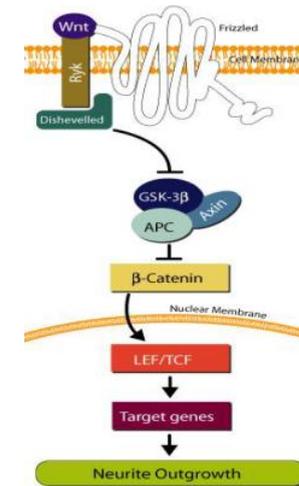
Cáncer de colon y MSI

MSI y vía de Wnt

Mayoría de tumores de colon nacen de adenomas con mutación en la vía de Wnt (acúmulo de β catenina nuclear)

Adenomas aserrados presentan mutación en BRAF y metilación del DNA - cuando malignizan son tumores MSI

Wnt y MSI se consideran mutuamente excluyentes



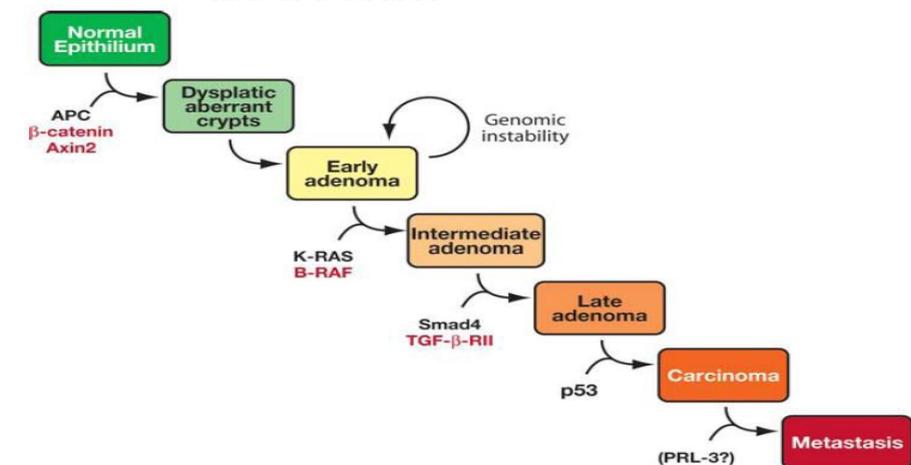
nature

Vol 435|23 June 2005|doi:10.1038/nature03626

LETTERS

EphB receptor activity suppresses colorectal cancer progression

Eduard Batlle^{1,2,3}, Julinor Bacani³, Harry Begthel¹, Suzanne Jonkeer^{1,2}, Alexander Gregorieff¹, Maaike van de Born¹, Núria Malats³, Elena Sancho^{1,2}, Elles Boon^{1,2}, Tony Pawson³, Steven Gallinger³, Steven Pals¹ & Hans Clevers¹



Cáncer de colon y MSI

MSI y vía de Wnt

Objetivos: Evaluar β catenina en CRC esporádicos y determinar inestabilidad de microsatélites en 43 CRC proximales

Cáncer de colon y MSI

MSI y vía de Wnt - Resultados

23/43 CRC tienen pérdida de MLH1 y PMS2

De éstos el 70% tienen BRAF mutado y

4% β catenina anormal y BRAF WT

20/43 son MSS y BRAF WT

De éstos el 75 % presentan β catenina anormal

Cáncer de colon y MSI

MSI y vía de Wnt - Conclusiones

CRC MSS son BRAF WT y muestran β catenina anormal reflejando alteración en la Vía de Wnt

β catenina anormal es rara en CRC MSI esporádicos

Vía de Wnt parece ser que NO relevante biológicamente en la patogénesis de los CRC MSI

Madrid, 9 de mayo de 2012

USCAP & AACR HIGHLIGHTS

The logo is a white, irregular shape resembling a torn corner of a page. It contains the text "USCAP & AACR HIGHLIGHTS 2012" in a clean, sans-serif font, arranged in four lines.

USCAP
& AACR
HIGHLIGHTS
2012

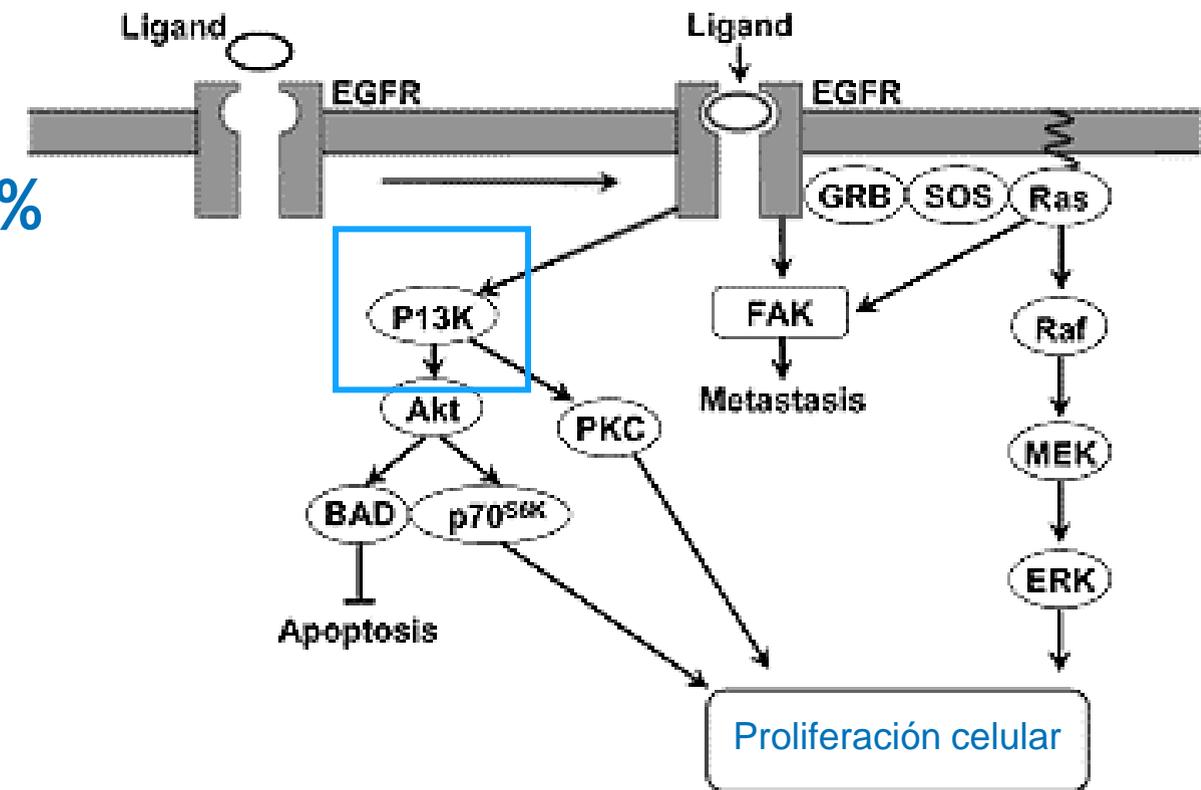
Cáncer de colon y PI3K

Introducción

Papel importante en la carcinogénesis del CRC

Mutaciones en PI3KCA se han descrito en un 10-20% de los CRC

Pocos estudios analizando su significado biológico



Cáncer de colon y PI3K

Mutaciones en PI3KCA - Resultados

Mutación en el 11.3% de los casos

También presente en casos de adenomas

Exón más frecuentemente afectado es el 9 (63.8%)

Más frecuentes en tumores de colon derecho

Más frecuentemente mutados en CRC MSI (29% vs 9.7%)

Más frecuentemente en tumores con KRAS mutado (16% vs 7.7%)

No relación con pronóstico

descriptivo

Cáncer de colon y PI3K

Mutaciones en PI3KCA

- Mutaciones en el exón 9 y 20 tienen papeles biológicos diferentes, y mutaciones concomitantes podría tener efectos sumatorios

Objetivo: Valorar comportamiento tumoral según la mutación en PI3KCA

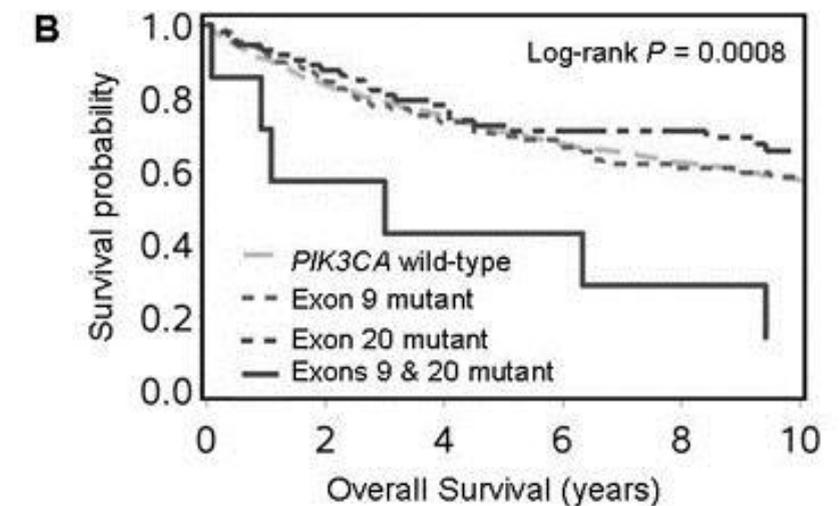
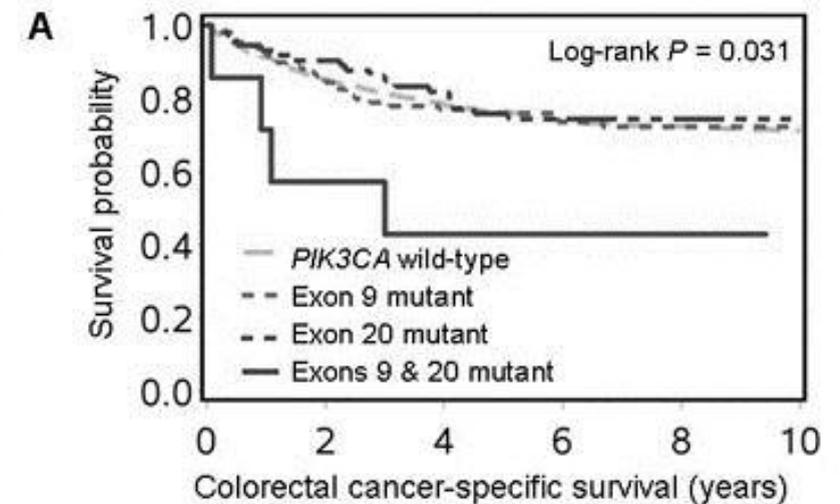
Cáncer de colon y PI3K

Mutaciones en PI3KCA- Resultados

16% (189/1170) de los CRC presentan mutaciones en PI3KCA
109 casos sólo en exón 9
73 casos sólo en exón 20

7 casos en ambos exones y presentan mayor mortalidad específica para el CRC y mayor mortalidad global

Figure 1



Cáncer de colon y PI3K

Mutaciones en PI3KCA- Conclusiones

**La presencia de mutaciones en PI3KCA en ambos exones (9 y 20)
confiere peor pronóstico en casos de CRC
Doble mutación en PI3KCA sugiere un mayor potencial oncogénico**

Madrid, 9 de mayo de 2012

USCAP & AACR HIGHLIGHTS

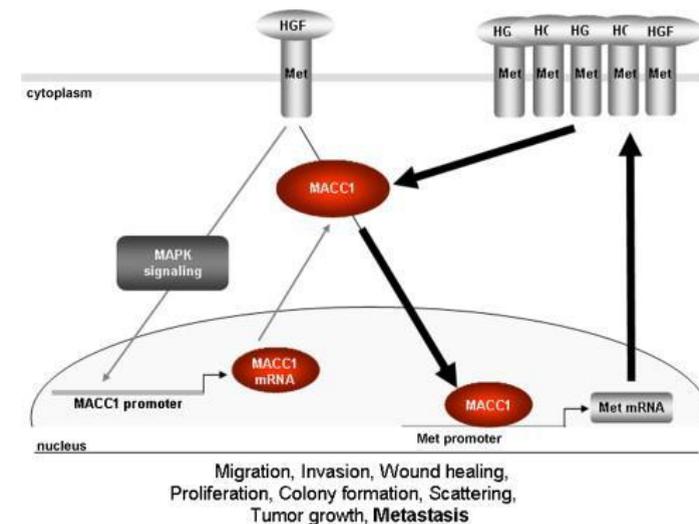


USCAP
& AACR
HIGHLIGHTS
2012

Cáncer de colon y MACC1

MACC1 (Metastasis-Associated in Colon Cancer 1)

Nuevo gen que actúa como regulador en la vía HGF-MET
Asociado con CRC primario y metastásico



Objetivo: Evaluar expresión de MACC1 (expresión citoplasmática) en adenomas, adenoma con displasia de alto grado, pólipos malignizados y adenocarcinomas con metástasis

nature
medicine

MACC1, a newly identified key regulator of HGF-MET signaling, predicts colon cancer metastasis

Ulrike Stein^{1,2}, Wolfgang Walther^{1,2}, Franziska Arlt^{1,2}, Holger Schwabe², Janice Smith¹, Iduna Fichtner¹, Walter Birchmeier¹ & Peter M Schlag²

732

Cáncer de colon y MACC1

MACC1 - Resultados

MACC1 + en:

15% adenomas

63% adenomas con DAG

89% de pólipos malignizados

100% ADC con metástasis

Niveles elevados de MACC1 en:

16% de pólipos malignizados

100% ADC con metástasis

No en adenomas o adenomas con DAG

80% de los ADC metastásicos mostraban expresión elevada de MACC1

Cáncer de colon y MACC1

MACC1 - Conclusiones

MACC1 puede ser un buen indicador de transición maligna de adenoma a DAG y a ADC infiltrante

**Puede servir como marcador de diagnóstico precoz de CRC
MACC1 y MET implicadas en el proceso metastásico**

Madrid, 9 de mayo de 2012

USCAP
& AACR
HIGHLIGHTS

Muchas gracias por su atención

USCAP
& AACR
HIGHLIGHTS
2012