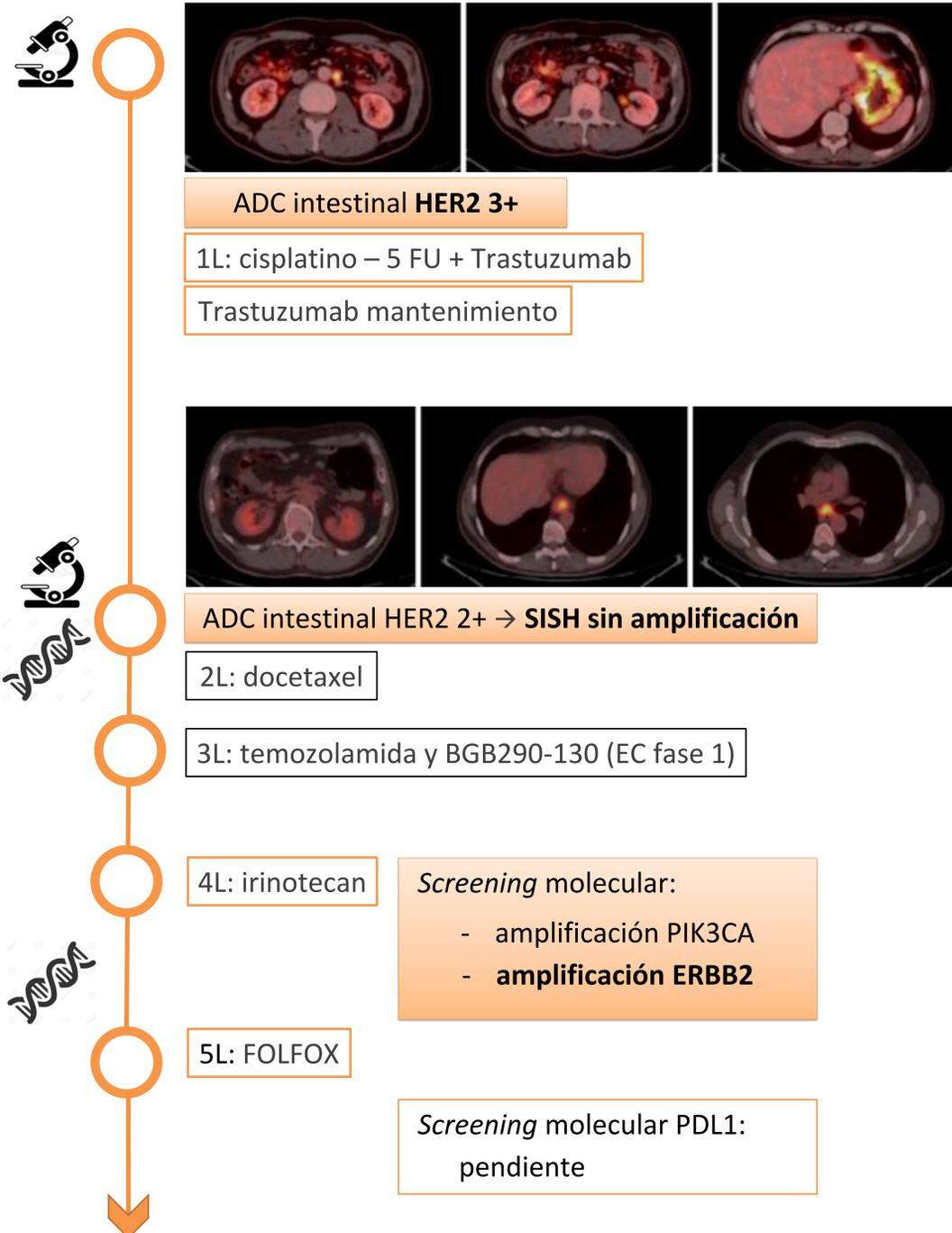


## INTRODUCCIÓN

Un 15-20% de los adenocarcinomas (ADC) gástricos sobreexpresan HER2. El tratamiento dirigido asociado a quimioterapia (QMT) estándar se ha establecido como la primera línea de tratamiento en estos casos (6), pero el beneficio en líneas posteriores es controvertido (10, 11). La pérdida de expresión de HER2 es una de las causas descritas de resistencia adquirida al bloqueo (12). Dada la heterogeneidad de HER2 observada en una misma lesión, se hipotetiza la selección de clonas con los tratamientos aplicados. Este caso ejemplifica esta secuencia.



## CASO CLÍNICO

Varón de 49 años sin antecedentes de interés, diagnosticado en 2016 de **adenocarcinoma de cardias Siewert III** estadio IV de debut por adenopatías retroperitoneales (Fig. 1,2,3), **HER2 positivo (IHK 3+)**, expresión de proteínas reparadoras conservada (MSS).

1ª línea QMT paliativa: **cisplatino y 5-fluorouracilo + trastuzumab** → realiza 8 ciclos con buena respuesta del primario y desaparición de las adenopatías retroperitoneales.

Continua con **trastuzumab de mantenimiento** durante 38 ciclos → progresión a nivel ganglionar paraesofágico, mediastínico y supraclavicular en abril 2018 (Fig. 5,6). Mantenía respuesta de las adenopatías retroperitoneales (Fig. 4).

Una nueva biopsia del primario mostró **pérdida de expresión de HER2** [(IHK 2+), no amplificación por SISH].

2ª línea QMT con docetaxel x 7 ciclos → progresión en nov 2018.

3ª línea (EC fase 1) con BGB290-130 (iPARP) y temozolamida x2 ciclos → progresión en feb 2019

4ª línea QMT con irinotecan → respuesta parcial. Suspensión tras 6 ciclos por toxicidad hematológica a pesar de reducción de dosis → progresión en enero 2020

Se realizó *screening* molecular detectando **amplificación de PIK3CA** y **amplificación de ERBB2**, sin disponibilidad de ensayo clínico para tratamiento dirigido.

5ª línea QMT con FOLFOX x 15 ciclos con reducción de dosis por neurotoxicidad G1 → mantiene enfermedad estable radiológica, pero por progresión clínica (disfagia progresiva) se ha solicitado *screening* de PDL1 para valorar inclusión en ensayo clínico.

## DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es la 5ª neoplasia más frecuente y la 3ª causa de mortalidad por cáncer (1). La mayoría corresponden a adenocarcinomas, que se clasifican según características clínicas, histológicas, moleculares o genéticas, a veces interrelacionadas.

La sobreexpresión o la amplificación de HER2 es más frecuente en subtipos intestinales de Lauren, en bien diferenciados y en los localizados en la unión gastroesofágica. Hay resultados contradictorios respecto al valor pronóstico del status HER (3,4), pero sí tiene beneficio el tratamiento dirigido con trastuzumab. El estudio TOGA mostró un aumento de casi 3 meses en supervivencia global (SG) con la adición de trastuzumab a la QMT convencional, convirtiéndose en tratamiento de primera línea (5,6).

En el cáncer de mama el beneficio del bloqueo anti-HER2 se mantiene más allá de la progresión (7,8,9), pero hasta ahora no se había demostrado en cáncer gástrico (10). Esto parece estar cambiando con la introducción de nuevos agentes como el trastuzumab-deruxtecan, que ha demostrado beneficio en SG en segunda línea (11). La pérdida de expresión de HER2 puede ser una de las causas de resistencia adquirida al tratamiento, llegando hasta el 30% en algunos estudios (12). La 'ganancia' de HER2+ a la progresión de tumores inicialmente negativos también ha sido descrita.

## CONCLUSIÓN

El cáncer gástrico es una enfermedad clonal, heterogénea y dinámica desde el punto de vista molecular. El efecto seleccionador de clonas tumorales por parte de los diferentes tratamientos es un campo por explorar en cáncer gástrico, dadas las potenciales implicaciones terapéuticas y pronósticas. La revaloración anatomopatológica de factores pronósticos es clave para ofrecer la mejor estrategia terapéutica en cada momento.