

Prediktivní diagnostika HER2 v adenokarcinomu žaludku

Daum O.¹, Skálová A.², Rozkoš, T.³, Laco J.³

¹ Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni a FN Plzeň

² Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

³ Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Trastuzumab je monoklonální protilátka proti receptoru HER2, jehož zvýšená exprese je prokazatelná asi u 20 % adenokarcinomů žaludku charakterizovaných horší prognózou. Zároveň však bylo prokázáno signifikantní prodloužení celkové doby přežití pacientů s HER2-pozitivními metastazujícími karcinomy při kombinované terapii s trastuzumabem. Indikace této cílené léčby je založena na stanovení HER2-pozitivity tumoru. Tato HER2 pozitivita se primárně stanovuje imunohistochemickým průkazem overexpresce proteinu, a to podle skórovacího systému specifického pro žaludeční lokalizaci, který rozlišuje, zda jde o materiál z resekátu či z endoskopické biopsie. V případě sporné positivity imunohistochemického vyšetření (skóre 2+) se provádí analýza amplifikace genu *HER2*. Za znak HER2-pozitivity je stanoveno imunohistochemické skóre 3+ a dále skóre 2+ s prokázanou amplifikací genu *HER2*. O případném dalším rozšíření spektra biologické terapie žaludečního adenokarcinomu rozhodnou výsledky probíhajících klinických studií s dalšími monoklonálními protilátkami a inhibitory receptorových tyrosinkináz.

Klíčová slova: biologická terapie – HER2 – karcinom – trastuzumab – žaludek

Predictive diagnosis of HER2 in gastric adenocarcinoma

SUMMARY

Trastuzumab is a monoclonal antibody directed against the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). This receptor is overexpressed in approximately 20% of gastric adenocarcinomas. The overexpression is associated with a worse prognosis, but on the other hand, patients with HER2-positive cancers were shown to benefit from the addition of trastuzumab to standard chemotherapy. To begin the targeted therapy with trastuzumab, HER2 testing is now mandatory with immunohistochemistry being the primary test followed by in situ hybridization analysis of *HER2* amplification in cases with equivocal immunopositivity (score 2+). The immunohistochemical HER2 scoring system has been modified to include incomplete basolateral and lateral membrane staining, and to differentiate between surgical and endoscopical samples of the tumor. Benefit from trastuzumab treatment can be expected in tumors showing an immunohistochemical score 3+, and in cases with score 2+ and a positive finding of *HER2* amplification. Clinical trials with further monoclonal antibodies and receptor tyrosine kinase inhibitors are recently ongoing to broaden the spectrum of possibilities of a multitargeted approach to the treatment of gastric cancer.

Keywords: carcinoma – HER2 – stomach – targeted therapy – trastuzumab

Cesk Patol 2011; 47(4): 160–163

Přestože je adenokarcinom žaludku jedním z nejčastějších maligních nádorů (1) a ve světovém měřítku druhým nejčastějším nádorem vedoucím ke smrti pacienta (2), zavedení cílené (biologické) terapie do jeho léčby mělo téměř deset let zpoždění za počátky použití monoklonální protilátky proti receptoru pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2) trastuzumabu jako součásti léčebného schématu HER2-pozitivního pokročilého karcinomu prsu (3). Současné poznatky o možnostech užití trastuzumabu a prediktivního významu exprese proteinu HER2 a amplifikace jeho genu jsou založeny především na výsledcích studie ToGA (4). V této studii bylo celkové přežití skupiny léčené kombinací konvenční chemoterapie s trastuzumabem signifikantně vyšší než u skupiny léčené pouze konvenč-

ní chemoterapií. Vzhledem k tomu, že byla prokázána závislost terapeutické odpovědi na stupni exprese proteinu HER2 a amplifikace jeho genu, je role patologie v řízení terapie nezbytná.

GEN A PROTEIN HER2

HER2 (HER-2/neu, c-erbB2) je protoonkogen lokalizovaný na dlouhém raménku 17. chromozomu (5). Patří spolu s *HER1* (EGFR, c-erbB1), *HER3* (c-erbB3) a *HER4* (c-erbB4) do molekulární rodiny receptoru pro lidský epidermální růstový faktor (EGFR). Gen *HER2* kóduje stejnojmennou transmembránovou receptorovou tyrosinkinázu, jejíž přirozený ligand není znám, a předpokládá se, že je aktivována především tvorbou homodimerů a heterodimerů s ostatními členy této receptorové rodiny (6). Za nejvýznamnější kombinaci se pokládá heterodimer s *HER3*, jehož ligandem je Heregulin; tvorba homodimerů však může být vyvolána i samotnou overexpresí proteinu *HER2* bez nutnosti aktivace ligandem (7,8). Charakter odpovědi postreceptorových intracelulárních signálních kaskád se liší v závislosti

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.

Šiklův patologicko-anatomický ústav FN a LF UK Plzeň

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

tel: +420377402523; fax: +420377402634

e-mail: Daum@fnplzen.cz