

členů HER/EGFR/ERBB rodiny nemá vlastní ligand, kterého navázáním by došlo k jeho aktivaci. Aktivace je zprostředkována homo-, heterodimerizací s jinými receptory rodiny EGFR (HER1/EGFR, HER3, HER4) s následným přenosem signálu do buňky s aktivací řady drah vedoucích k proliferaci, diferenciaci, inhibici apoptózy a nádorové progresi (4, 5).

HER2+ CRC je onemocnění, které představuje asi 2 % všech CRC a 5 % wtRas mCRC (6). Retrospektivní analýza 1 730 nádorů tlustého střeva prokázala rostoucí prevalenci HER2 overexpresce/amplifikace od pravého kolon k levému kolon a rektu, což je dalším důkazem, že genomické alterace u pacientů s CRC se kontinuálně mění v závislosti na lokalizaci ve střevě a naše arbitrární dělení na pravou a levou stranu je poměrně velkým zjednodušením komplexnosti tohoto onemocnění (7). Obecně platí, že přítomnost dvou řídících mutací v nádorové buňce je velmi vzácná a důkazem toho je i raritní současná přítomnost HER2 overexpresce a/nebo amplifikace HER2 a mtRas statutu (8). Vyšší míra zastoupení HER2 mCRC, je typicky pozorována u levostranných nádorů tlustého střeva ve shodě s vyšší mírou wtRas statutu v této oblasti (8). Cenaj et al. prokázali, že přítomnost HER2 amplifikace je korelována s nepřítomností Ras, nebo Raf mutace ($p = 0,0001$). Konkrétně, 62 (71 %) z 87 HER2 nonamplifikovaných případů, mělo alespoň jednu hotspot mutaci v Kras, Nras, Braf, nebo PIK3CA genech. Na druhou stranu pouze 3 (20 %) z 15 HER2 amplifikovaných případů mělo alteraci v těchto genech (konkrétně 2 případy mtKras a jeden PIK3CA) (9). Existují i další práce které dokládají skutečnost, že HER2 amplifikace je častější v případě wtKras, wtNras, wtBraf nádorů (2,1–5,4 % případů) a méně častá v případě mtKras, mtNras, mtBraf nádorů (pozorováno v 0,2–1,4 % případů) (10).

Z klinického hlediska se ukazuje, že přítomnost HER2 amplifikace v případě mCRC je spojena s vyšší frekvencí výskytu metastáz plic a centrálního nervového systému (11, 12, 13).

Laboratorní diagnostika HER2

HER2 overexpresce a amplifikace je rutinně vyšetřována pomocí imunohistochemie a fluorescenční in situ hybridizace (FISH) a je standardizována pro pacienty s karcinomy prsu a žaludku. Standard pro vyšetřování HER2

pozitivity v případě mCRC se vyvíjel postupně a prvně byl aplikován k výběru pacientů do studie HERACLES, kde byla kritéria HER2 pozitivity pro karcinom prsu a žaludku adaptována na populaci pacientů s mCRC; jedná se o tzv. HERACLES diagnostická kritéria (14). V současnosti se za standardní metodu HER2 testování považuje imunohistochemie, FISH a NGS. Základním vyšetřením je stanovení overexpresce HER2 pomocí imunohistochemie, kde za HER2 3+ onemocnění je považována přítomnost HER2 overexpresce u > 50 % nádorových buněk. HER2 3+ overexpresce je definována jako intenzivní membránové barvení, které může být cirkumferenční, bazolaterální, nebo laterální. Pacienti s HER2 2+ overexpresí by měli být reflexně testováni pomocí FISH. Amplifikace HER2 pomocí FISH je považována za pozitivní v případě, kdy je poměr HER2 : CEP17 > 2 u více než 50 % buněk (14). Další možností stanovení HER2 amplifikace je NGS s vysokou mírou korelace s HER2 overexpresí (9).

Nicméně na ASCO GI 2024 byl prezentován poster, který hodnotil konkordanci HER2 v populaci pacientů s mCRC v rámci studie MOUNTAINEER, s využitím algoritmu HER2 testování pro karcinom prsu, nebo žaludku. Studie prokázala 100 % konkordanci HER2 statutu s využitím jednoho nebo druhého algoritmu. Autoři toto pozorování uzavřeli konstatováním, že oba přístupy mohou být použity k identifikaci pacientů s mCRC vhodných pro anti-HER2 terapii do doby dostupnosti FDA-schváleného HER2 testu specificky pro populaci mCRC pacientů (15).

Stanovení HER2 overexpresce a/nebo amplifikace je doporučováno i recentními ESMO guidelines již vstupně při diagnóze mCRC s vědomím, že případná anti-HER2 terapie může být zvažována u pacientů až ve vyšších liniích léčby (16).

Prediktivní a prognostický význam HER2

Přítomnost HER2 amplifikace je obecně přijímána jako negativní prediktor účinnosti anti-EGFR terapie v léčbě mCRC. Raghav et al. hodnotili význam přítomnosti HER2 amplifikace na efektivitu anti-EGFR terapie. Jednalo se o populaci 90 pacientů (kohorta 1, kde HER2 amplifikace byla identifikována pomocí FISH), kteří po progresi na 1. linii non

anti-EGFR léčby, byli ve 2., nebo 3. linii léčeni anti-EGFR preparáty. V této populaci autoři prokázali, že pacienti s HER2 amplifikací měli signifikantně kratší PFS ve srovnání s pacienty bez HER2 amplifikace (2,8 měsíce vs. 8,1 měsíce, HR 7,05, $p < 0,001$) v případě léčby anti-EGFR preparáty. Populace 70 pacientů (kohorta 2, kde HER2 amplifikace byla identifikována pomocí NGS) byla tvořena opět pacienti, kteří po progresi na 1. linii non anti-EGFR léčby, byli ve 2., nebo 3. linii léčeni anti-EGFR preparáty. Výsledky této kohorty 2 jsou prakticky identické s výše uvedenými pro kohortu 1 (konkrétně: 2,8 měsíce vs. 9,3 měsíce, HR 10,66, $p < 0,001$). Na druhou stranu, pacienti, kteří byli léčeni terapií, která neobsahovala anti-EGFR preparáty, měli podobný PFS bez ohledu na přítomnost, nebo nepřítomnost HER2 amplifikace (9,7 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 1,01, $p = 0,97$) (17). Obdobné výsledky byly reportovány italskými autory, kdy HER2 amplifikace byla negativním prediktorem benefitu anti-EGFR preparátů. Pacienti s HER2 amplifikací měli nižší míru objektivních odpovědí (ORR) 31,2 % vs. 46,9 % a kratší PFS (5,7 měsíce vs. 7,0 měsíce) (18). Počtem pacientů největší a zcela recentní je práce zahrnující 594 pacientů léčených anti-EGFR preparáty, která prokázala 2,84násobně vyšší riziko progresie a smrti u pacientů HER2+ vs. HER2-. Je nutno podotknout, že se jednalo o značně heterogenní populaci, kdy pacienti byli léčeni anti-EGFR preparáty v rozmezí 1–5 linie léčby, a někdy se jednalo i o monoterapii anti-EGFR preparáty (19).

Na druhou stranu, na rozdíl od obecně přijímané HER2 amplifikace jako negativního prediktivního faktoru efektivity anti-EGFR preparátů, je prognostický význam HER2 amplifikace v současnosti nejasný. V rámci stadia III CRC, byl prokázán vliv HER2 alterace na kratší dobu do vzniku recidivy (HR 1,55, $p = 0,04$) a celkové přežívání (HR 1,57, $p = 0,05$) (20). Další retrospektivní analýzy velkých souborů pacientů napříč stadii CRC ale neprokázaly signifikantní asociaci mezi HER2 statusem a přežíváním (21).

Amplifikace HER2 je v onkologii dobře známý terapeutický cíl u nádorů prsu, kde je tato terapie spojena s významným klinickým benefitem pro pacienty v monoterapii, případně i v kombinacích. V případě mCRC