

rým výsledkům v terapii například HER2+ karcinomu prsu (včetně HER2-low), HER2+ karcinomu žaludku, endometria, žlučových cest a vedla k registraci trastuzumab derux-tecanu v dubnu 2024 jako tumor agnostické terapie HER2+ nádorů. Jedná se o první tzv. antibody drug conjugate, který obdržel tuto registraci.

V rámci mCRC byl trastuzumab derux-tecan testován ve studii fáze II, DESTINY-CRC 01, v populaci chemorefrakterního mCRC (medián předchozích linií léčby byl 4). Studie měla 3 kohorty: kohorta A (53 pacientů) s HER2 overexpresí IHC3+ a IHC2+ a FISH+, kohorta B (15 pacientů) s IHC2+ a FISH-, kohorta C (18 pacientů) s IHC1+. Důležité je zmínit, že na rozdíl od všech předchozích uvedených studií, byli v této studii zařazováni i pacienti, kteří již v minulosti byli anti-HER2 terapií léčeni (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, tucatinib). Trastuzumab derux-tecan byl podáván v dávce 6,4 mg/kg v intervalu 3 týdny. I zde se ukázala velmi slibná efektivita této molekuly. Studie prokázala jednoznačný benefit v kohortě A, kde ORR byl 45,3% a kontrola onemocnění v 83,0% (ale ORR 0% v kohortě B a C). Medián PFS byl 6,9 měsíce, mOS 15,5 měsíce. Obávaná toxicita trastuzumab derux-tecanu, intersticiální pneumoniti-

da byla reportována u 8 (9,3%) pacientů – 4 pacienti s G2, 1 pacient s G3 a 3 pacienti s G5 toxicitou (30, 31).

Na ASCO 2023 byly prezentovány i první výsledky studie DESTINY-CRC 02, která hodnotila efektivitu trastuzumab derux-tecanu ve dvou dávkách: 6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg. Do studie byli zařazováni i pacienti s mtRas statutem, negativním prediktorem efektivitu anti-HER2 terapie. Studie prokázala efektivitu obou dávek, ale paradoxně nižší dávka trastuzumab derux-tecanu vedla k numericky vyšší míře ORR (37,8% vs. 27,5%). Současně ale podle očekávání byla nižší dávka spojena s nižším výskytem toxicity, a proto je do dalších studií s trastuzumab derux-tecanem plánována dávka 5,4 mg/kg (30). mCRC je tak další onkologická diagnóza, u které trastuzumab derux-tecan prokazuje své schopnosti (zvláště s přihlédnutím na předlčenost anti-HER2 preparáty a současně i přítomnost mtRas statutu).

Závěr

Z uvedeného přehledu možností terapie HER2+ mCRC je zřejmé, že naše možnosti jsou již i v současnosti poměrně široké a s každou další studií, resp. novým preparátem dochází ke zlepšování prognózy pacientů mCRC

s touto alterací. I přes relativní vzácnost této alterace jsou výsledky prezentovaných studií jasným důkazem, že kromě standardně vyšetřovaných alterací Kras, Nras, Braf, MSS, resp. MSI-H by součástí vstupního molekulárního vyšetření u pacientů s mCRC před zahájením 1. linie paliativní terapie mělo být i vyšetření HER2 amplifikace (doporučováno rovněž ESMO guidelines), které nás jednak může informovat o omezeném benefitu anti-EGFR preparátů v 1. linii léčby, a jednak nám pro tuto podskupinu mCRC dává k dispozici další účinnou terapii, která prokazatelně vede k prodloužení přežívání při očekávané a zvladatelné míře toxicity. Vzhledem k tomu, že samotné vyšetření HER2 může být provedeno pomocí imunohistochemie, FISH, či případně v rámci NGS vyšetření, nepředstavuje tak překážku v zařazení tohoto markeru jako vstupního vyšetření u pacientů s mCRC s cílem lepšího pochopení biologie aktuálního onemocnění již nyní v běžné klinické praxi. Závěrem lze konstatovat, že naše porozumění biologii nádorových onemocnění se s rozvojem molekulárně-biologických metod prohlubuje, poznatky přibývají, nicméně je potřeba dalšího výzkumu v této oblasti s cílem maximalizovat benefit terapie při přijatelné míře toxicity.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Molecular Subtypes and the Evolution of Treatment Decisions in Metastatic Colorectal Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:231-238. doi: 10.1200/EDBK_200929. PMID: 30231342.
3. Popescu NC, King CR, Kraus MH. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12.31. *Genomics.* 1989;4(3):362-366. doi: 10.1016/0888-7543(89)90343-1. PMID: 2565881.
4. Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The role of overexpressed HER2 in transformation. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1:S9-13. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s9. PMID: 11521729.
5. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene.* 2007;26(45):6469-6487. doi: 10.1038/sj.onc.1210477. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17471238; PMCID: PMC3021475.
6. Ahcene Djabballah S, Daniel F, Milani A, et al. S. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1-14. doi: 10.1200/EDBK_351354. PMID: 35580290.
7. Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget.* 2017;8(49):86356-86368. doi: 10.18632/

- oncotarget.21169. PMID: 29156800; PMCID: PMC5689690.
8. Ross JS, Fakih M, Ali SM, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer.* 2018;124(7):1358-1373. doi: 10.1002/cncr.31125. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29338072; PMCID: PMC5900732.
9. Cenaj O, Ligon AH, Hornick JL, et al. Detection of ERBB2 Amplification by Next-Generation Sequencing Predicts HER2 Expression in Colorectal Carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2019;152(1):97-108. doi: 10.1093/ajcp/aqz031. PMID: 31115453.
10. Richman SD, Southward K, Chambers P, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *J Pathol.* 2016;238(4):562-570. doi: 10.1002/path.4679. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26690310; PMCID: PMC4785607.
11. Tan RYC, Camat MD, Ng M, et al. HER2 positive rates are enriched amongst colorectal cancer brain metastases: a study amongst 1920 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1598-1599. doi: 10.1093/annonc/mdy156. PMID: 29868843.
12. Chen PC, Yeh YM, Chu CT, et al. HER2 amplification in colorectal cancer with brain metastasis: A propensity score matching study. *Eur J Cancer.* 2023;181:62-69. doi: 10.1016/j.ejca.2022.12.019. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36640475.
13. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Aglietta M, et al. Central Nervous System as Possible Site of Relapse in ERBB2-Positive Metastatic Colorectal Cancer: Long-term Results of Treatment With Trastuzumab and Lapatinib. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):927-929. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0571. PMID:

- 32324210; PMCID: PMC7180725.
14. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol.* 2015;28(11):1481-1491. doi: 10.1038/modpathol.2015.98. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26449765.
15. Cercek A, Kimmie Ng, Strickler JH, et al. HER2 testing in colorectal cancer: Concordance analysis between breast and gastric scoring algorithms from the MOUNTAINEER trial. *JCO.* 2023;41:198-198. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.198.
16. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.jannonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056.
17. Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of HER2 Amplification as a Predictive Biomarker for Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1-13. doi: 10.1200/PO.18.00226. PMID: 35100667.
18. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2019;24(10):1395-1402. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0785. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952821; PMCID: PMC6795149.
19. Bekaii-Saab TS, Lach K, Hsu LI, et al. Impact of Anti-EGFR Therapies on HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *Oncologist.* 2023;28(10):885-893. doi: 10.1093/oncolo/oyad200. PMID: 37463037; PMCID: PMC10546818.