

genomicky stabilní (20 %) a chromozomálně instabilní (CIN) (70 %). CIN nádory představují tedy naprostou většinu případů. Pro tuto podskupinu je charakteristické, že nádory vykazují overexpresi Her2, která je nejvyšší v oblasti gastroesofageální junkce (GEJ) a proximálních nádorů žaludku, kde je to až 30 % (bez ohledu na molekulární subtyp a lokalizaci je pak přibližně 20 % nádorů žaludku Her2 pozitivních) (4).

Her2 onkogen (*ERBB2*) je lokalizován na dlouhém raménku 17 chromozomu (17q12) a kóduje transmembránový glykoproteinový receptor s vlastní tyrosinkinázovou aktivitou (5). Her2 onkogen na rozdíl od ostatních členů Her/EGFR/ERBB (EGFR/HER1, HER3, HER4) 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 (6, 7). Her2 amplifikace vede k Her2 overexpresi, zesílení přenosu signálu a konečně k nekontrolované proliferaci, CIN a tumorigenezi (8).

I přes vysokou efektivitu anti-Her2 terapie u pacientů s Her2 pozitivními nádory prsu napříč liniemi léčby, se tyto předpoklady zcela nenaplnily u pacientů s Her2 pozitivními nádory žaludku. Her2 pozitivní nádory žaludku se dle TCGA (The Cancer Genome Atlas) klasifikace řadí k CIN subtypu, který je ale současně bohatý na jiné receptorové tyrosinkinázy, které se podílejí na nádorové progresi a Her2 pozitivní karcinom žaludku je tak molekulárně heterogenní onemocnění, kde samotná blokáda Her2 nemusí být dostačující k usmrcení nádorové buňky (3). Tato skutečnost byla i dokumentována na souborů pacientů s Her2 pozitivními metastatickými nádory žaludku, kdy byly nejlepší výsledky pozorovány v populaci pacientů s největší expresí proteinu Her2, nižší pak v populaci pacientů s nižší expresí Her2 a současně bez alterací v jiných dráhách, následované pacienty s Her2 expresí a současně i s přítomnou alterací v jiných dráhách (9). Dle očekávání pacienti bez Her2 overexprese neměli benefit z anti-Her2 terapie. Navíc dalším z důvodů relativně menších úspěchů anti-Her2 tera-

pie u nádorů žaludku může být i významná prostorová (odlišná Her2 populace v rámci primárního nádoru, odlišná Her2 populace mezi primárním nádorem a metastatickými ložisky) a časová (ztráta, méně často získání Her2 fenotypu vlivem léčby) heterogenita overexprese a/nebo amplifikace Her2 u pacientů s nádory žaludku (10). Bioptická verifikace nádorového ložiska (primárního či metastatického) obvykle nedokáže zachytit nádorovou heterogenitu a může tak být příčinou jednak falešně pozitivních Her2 pozitivních nádorů, jednak příčinou falešně negativních Her2 pozitivních nádorů. V současnosti jsou k dispozici (zatím pouze experimentálně) i neinvazivní metody stanovení Her2 overexprese, které mohou lépe prokázat známou heterogenitu Her2 exprese u pacientů s nádory žaludku. Nedávno byly prezentovány první výsledky neinvazivního hodnocení Her2 v populaci pacientů s nádory jícnu, GEJ a žaludku pomocí PET (jednalo se o 89Zr-trastuzumab PET, tzv. Her2 PET). Do studie bylo zařazeno 33 pacientů. V rámci studie byly srovnávány nálezy na Her2 PET proti klasickému FDG PET, kde více lézí bylo nalezeno na FDG PET (medián 7), než na Her2 PET (medián 4). Studie je tak dalším potvrzením heterogenity Her2 u nádorů žaludku, kde dle předpokladů ne každá FDG PET avidní léze je současně Her2 pozitivní. Výsledkem je častokrát heterogenní vývoj odpovědi na podávanou terapii (11).

První linie léčby Her2 pozitivního metastatického onemocnění

ToGA

První studií, která prokázala benefit anti-Her2 terapie (trastuzumabu) v léčbě pacientů s Her2 pozitivním metastatickým karcinomem GEJ a žaludku, byla studie ToGA z roku 2010 (12). Trastuzumab, monoklonální protilátka proti Her2 receptoru, se váže na extracelulární doménu tohoto receptoru a inhibuje přenos signálu do nitra buňky a současně indukuje na protilátce závislou buněčnou cytotoxicitu. Vzhledem k odlišnostem Her2 pozitivního onemocnění mezi nádory prsu a žaludku popsaným výše, byla definována kritéria IHC specificky pro pacienty s nádory žaludku (13). Do studie bylo zařazeno 594 pacientů

s Her2 overexpresí dle imunohistochemie (Her2 3+), nebo genovou amplifikací pomocí FISH (Her2:CEP17 poměr > 2,0). Dominovali pacienti s nádory žaludku (přibližně 80 %) a intestinálním typem (přibližně 75 %) a naprostá většina měla metastatické onemocnění (97 %). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k chemoterapii cisplatina + 5-FU (13 %), ev. cisplatina + capecitabine (87 %) à 3 týdny, nebo k obdobné chemoterapii v kombinaci s i.v. trastuzumabem. Přidání trastuzumabu k chemoterapii vedlo k prodloužení mOS, kdy pacienti v experimentálním rameni měli mOS 13,8 měsíce vs. 11,1 měsíce u pacientů léčených samotnou chemoterapií (HR 0,74, $p = 0,0046$). Přidání trastuzumabu vedlo rovněž ke zlepšení v parametru mPFS (6,7 měsíce vs. 5,5 měsíce, HR 0,71, $p = 0,0002$). Současně došlo i ke zlepšení v parametru ORR (47 % vs. 35 %). Spektrum nežádoucích účinků bylo prakticky identické jak co do frekvence výskytu, tak i závažnosti. Nebyl pozorován ani rozdíl ve výskytu kardiálních nežádoucích účinků mezi jednotlivými rameny (6 % vs. 6 %).

Důležité je zmínit, že dle vstupních kritérií bylo do studie zařazeno přibližně 22 % pacientů, kteří měli onemocnění Her2 0, nebo Her2 1+ dle IHC, ale byli FISH pozitivní. V rámci předešlé plánované explorativní analýzy, kde byli pacienti rozděleni dle Her2 na Her2 high (IHC 2+ a FISH+ nebo IHC 3+) vs. Her2 low (IHC 0 a FISH+ a IHC 1+ a FISH+), bylo jasné prokázáno, že největší benefit z přidání trastuzumabu mají právě pacienti s Her2 high, kde byl mOS až 16,0 měsíce vs. 11,8 měsíce pro pacienty léčené samotnou chemoterapií (HR 0,65) (12).

LOGIC

Úspěch trastuzumabu v rámci studie ToGA vedl k iniciaci dalších studií majících za cíl rozšířit možnosti léčby anti-Her2 preparáty v populaci Her2 pozitivního onemocnění. Studie LOGIC hodnotila benefit lapatinibu přidaného k 1. linii léčby. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k chemoterapii (XELOX) s lapatinibem vs. chemoterapii s placebem. Na základě publikovaných výsledků studie ToGA byli zařazováni pouze pacienti s Her2 FISH+ onemocněním, nebo Her2 IHC 3+ onemocněním. Do studie bylo zařazeno celkem 545 pacientů, ale na základě znalosti benefitu lapatinibu u karcinomu prsu pouze