

PREDIKTIVNÍ BIOMARKER ERBB2 U ADENOKARCINOMU ŽALUDKU A GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE

Martina Peřinová^{1,2}, Denisa Drozdková^{1,3}

¹ Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

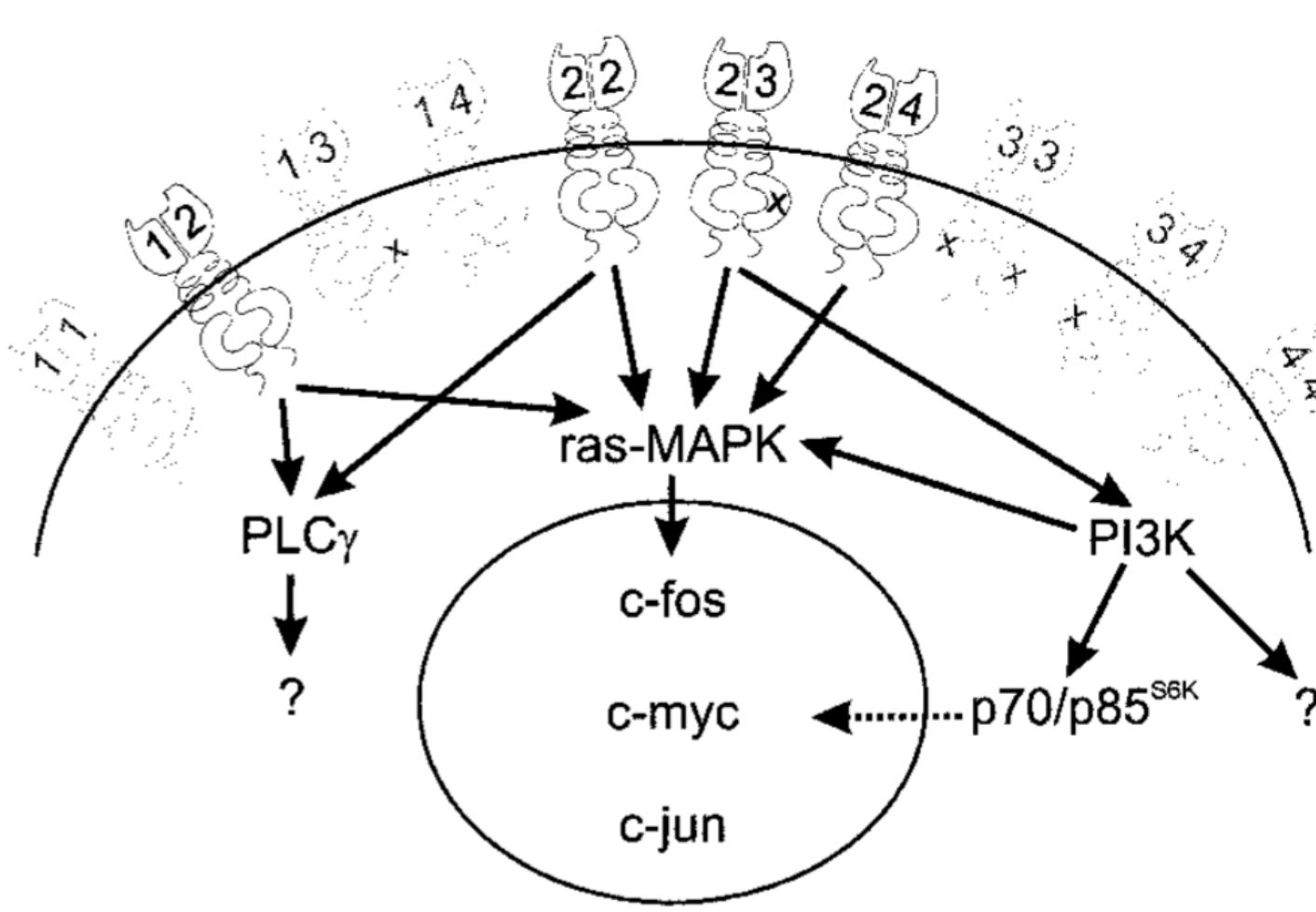
² Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

³ Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita

ÚVOD

ERBB2 (*HER2*), lidský epidermální růstový faktor, je klíčovým membránovým receptorem, ovlivňující signální dráhy PI3K/Ras/MAPK, která se primárně podílí na mitóze, a PI3K/Akt, která ovlivňuje buněčnou proliferaci a apoptózu (Obr. 1). *HER2* může také vytvářet heterodimery s dalšími členy rodiny *EGFR*, aby reguloval buněčnou proliferaci, diferenciaci, migraci a tumorigenezi. [1] U nádorů žaludku a gastroezofageální junkce (GEJ) působí *HER2* jako onkogen. Overexprese je spojena s amplifikací segmentů chromozomu 17, které mohou tvořit tandemové duplikace nebo double-minute chromozomy. *HER2* je nadměrně exprimován u 15-30% adenokarcinomu žaludku a nádorů GEJ. [2]

BIOMARKER



Obr. 1 – Signalizační transdukční dráhy *HER2* [3]

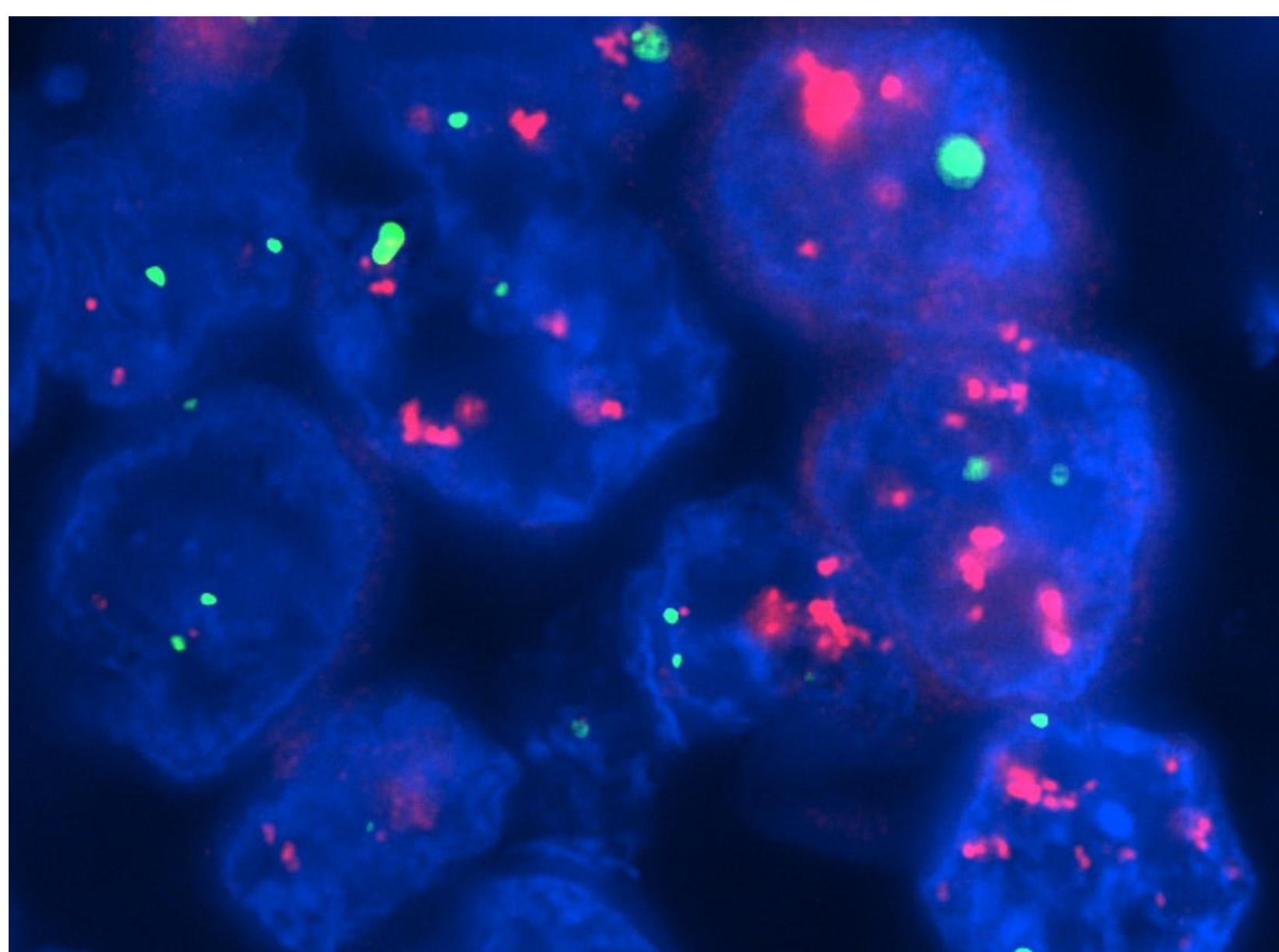
I přes globálně klesající incidenci karcinomu žaludku dochází k nárůstu počtu nádorů gastroezofageální junkce a proximální třetiny žaludku [3]. Bylo provedeno mnoho výzkumů *HER2* jako prognostického faktoru. Ačkoli neexistují žádné univerzální závěry, pozitivní výsledek stavu *HER2* se zdá být špatným prognostickým faktorem [5]. *HER2* v prediktivním testování solidních nádorů je dle společného stanoviska VZP, České onkologické společnosti a Společnosti českých patologů indikováno u karcinomu prsu, žaludku a dalších solidních nádorů. Podle tohoto stanoviska se od prosince 2023 za *HER2* pozitivní nádor považuje IHC 2+ a 3+ s pozitivitou ISH. Do prosince 2023 se případy IHC 2+ s ISH nevyšetřovaly a byly uzavřeny jako *HER2* negativní. V případě prokázané *HER2* positivity může onkolog indikovat cílenou anti-*HER2* terapii [5, 6].

MATERIÁL A METODY

K hodnocení detekce *HER2* se obecně využívají principem odlišné metody: detekce proteinu v membráně – imunohistochemie (IHC) a detekce DNA pomocí ISH (dle způsobu barvení rozlišujeme: fluorescenční ISH – FISH, chromogenní ISH – CISH a ISH značená stříbrem – SISH). Od r. 2022 byly na pracovišti Ústavu klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava (ÚKMPLG, FNO) vyšetřeny na tři desítky pacientů s nádory žaludku a GEJ, u kterých byl vyšetřován stav *HER2*. K hodnocení detekce *HER2* se na našem pracovišti rutinně využívá metoda imunohistochemie a fluorescenční *in situ* hybridizace. Stanoví se intenzita exprese *HER2* proteinu v membráně pomocí specifické protilátky (Ventana, klon 4B5) a následně je hodnocen počet kopií genu *HER2* v jádře nádorové buňky pomocí hybridizace fluorescenční sondy (IQFISH *HER2:CEN17*, DAKO) s komplementárním úsekem na genu *HER2*. Hodnocení IHC se opírá o průkaz membránové positivity barvení, kde je hodnocen stupeň intenzity barvení, charakter positivity a množství nádorových buněk. Hodnocení výsledků metody FISH je jako kritérium amplifikace obecně přijímán poměr mezi počtem kopií genu *HER2* a centromerické oblasti chromozomu 17 ($HER2/CEN17 \geq 2$).

VÝSLEDKY A ZÁVĚR

Stav *HER2* byl vyšetřen u pacientů s karcinomem žaludku (22) a nádory GEJ (9). Všechny vzorky IHC 1+ byly FISH negativní (5) a ve všech IHC 3+ vzorcích byla nalezena amplifikace genu



Obr. 2 – FISH pozitivita *HER2* – sonda IQFISH *HER2:CEN17* (DAKO), [ÚKMPLG, FNO]

HER2 (3, viz obr. 2). Ve všech vzorcích s nejednoznačnou expresí proteinu Her2 v membráně (IHC 2+) bylo vyšetřeno FISH (22), kdy ze 13 vzorků Ca žaludku byla amplifikace zjištěna u 4 případů a v případě GEJ z 9 vzorků bylo FISH pozitivních 5. Přestože je předložený soubor pacientů s vyšetřeným *HER2* (IHC, FISH) malý, poukazuje na pozitivitu FISH ve 31 % případů karcinomu žaludku hodnocených jako IHC 2+, které se nově dle doporučení z prosince 2023 [6] uzavírají jako *HER2* pozitivní. Dle zahraničních doporučení (ASCO, 2017) se za pozitivní *HER2* považuje navíc i IHC 3+ bez následného vyšetření ISH. Anti-Her2 terapie podávána těmto pacientům v kombinaci s chemoterapií významně zlepšuje jejich přežití s pokročilým *HER2* pozitivním adenokarcinomem žaludku a nádory GEJ. Toto vysoké procento *HER2* IHC 2+/ISH+ vzorků podporuje význam nových kritérií pro hodnocení *HER2* positivity a optimalizaci léčby pacientů s karcinomem žaludku a GEJ.

IHC	1+	2+	3+
FISH	-	-	+
žaludek	5	9	4
GEJ	0	4	5
celkem	5	13	9

REFERENCE

- [1] Zhu, Y., Zhu, X., Wei, X., Tang, C., & Zhang, W., *HER2*-targeted therapies in gastric cancer. *Biochimica et biophysica acta – Reviews on cancer*, 2021 1876(1), 188549.
- [2] Bartley A. N., et al., *HER2* Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline Summary From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology, 2016
- [3] Novotvary 2018, ČR, Cancer Incidence in the Czech Republic, 2018
- [4] Menard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of *HER2* gene overexpression in breast carcinoma, *Journal Cell Physiology*, 2000, 182:150-162
- [5] <https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/her2-in-gastric-cancer>
- [6] Společné stanovisko VZP ČR, ČOS ČLS JEP a SČP ČLS JEP, Prediktivní testování solidních nádorů, 2023
- [7] Modrá kniha České onkologické společnosti, Masarykův onkologický ústav, 2023

Typ nádoru	IHC barvení	IHC	FISH	<i>HER2</i>
Solidní nádory* a karcinom žaludku	Slabě/sotva znatelná membránová pozitivita ve $\geq 10\%$ nádorových buněk	1+	nevyšetřováno	Neg
Solidní nádory* a karcinom žaludku	Slabá až středně silná membránová pozitivita ve $\geq 10\%$ buněk	2+	$HER2/CEN17 \geq 2$ $HER2/CEN17 < 2$	Poz Neg
Solidní nádory*	Kompletní silná membránová pozitivita ve $\geq 10\%$ nádorových buněk	3+	Nevyšetřováno	Poz
Karcinom žaludku			$HER2/CEN17 \geq 2$ $HER2/CEN17 < 2$	Poz Neg

* jiné než Ca žaludku a prsu