

Her2 pozitivní metastatický karcinom žaludku

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Her2 pozitivní metastatický karcinom žaludku je diagnostikován u přibližně 20 % nemocných. Více než dekádu byla standardem léčby pro tyto pacienty paliativní chemoterapie v kombinaci s anti-Her2 preparátem, trastuzumabem. Četné snahy o zavedení dalších anti-Her2 preparátů do algoritmu léčby metastatického onemocnění byly neúspěšné. Až v posledních letech dochází k posunu v této oblasti díky lepšímu pochopení nádorové biologie, racionálním kombinacím preparátů a novým molekulám. Cílem článku je podat přehled o stěžejních studiích týkajících se Her2 pozitivního metastatického onemocnění včetně nejnovějších, které vedou po letech stagnace ke zlepšení léčebných výsledků.

Klíčová slova: Her2 pozitivita, metastatický karcinom žaludku, trastuzumab, imunoterapie, konjugát protilátka-léčivo.

Her2 positive metastatic gastric cancer

Her2 positive metastatic gastric cancer is diagnosed in approximately 20% of patients. For more than a decade, palliative chemotherapy in combination with the anti-Her2 agent, trastuzumab, has been the standard of care for these patients. Numerous efforts to introduce additional anti-Her2 agents into the treatment algorithm for metastatic disease have been unsuccessful. It is only in recent years that a better understanding of tumour biology has led to a shift in this field, with rational combinations of agents and new molecules. The aim of this article is to provide an overview of pivotal studies on Her2-positive metastatic disease, including the most recent ones that are leading to improved therapeutic outcomes after years of stagnation.

Key words: Her2 positivity, metastatic gastric cancer, trastuzumab, immunotherapy, antibody-drug conjugate.

Úvod

Karcinom žaludku je onemocnění, kde je vzhledem k chybějícím, resp. nespecifickým projevům časných stadií, převážná většina pacientů diagnostikována v metastatickém stadiu. Jedná se o významný medicínský problém, protože karcinom žaludku se globálně řadí mezi onemocnění s vysokou incidencí, kdy je ročně diagnostikováno přibližně 1 milion nemocných a přes 750 000 nemocných ročně na tuto nemoc umírá (1). Metastatické onemocnění je léčeno paliativní systémovou terapií s cílem úlevy od projevů onemocnění a alespoň udržení kvality života. Vzhledem

k prohlubujícím se poznatkům o nádorové biologii je terapie pacientů individualizována na základě znalosti prognostických a prediktivních markerů, kdy se za nepodkročitelné minimum v současnosti považuje stanovení exprese/amplifikace Her2, exprese PD-L1 CPS a vyšetření exprese MMR proteinů.

Karcinom žaludku je heterogenní onemocnění, které lze rozdělit do subtypů dle anatomické lokalizace, histologie, molekulárních charakteristik a genomiky (2, 3). Z molekulárního hlediska lze nádory žaludku rozdělit do 4 podskupin: EBV pozitivní (5 %), mikrosatelitně instabilní (MSI-H) (5 %),

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(4):249-253

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.051>

Článek přijat redakcí: 20. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 8. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

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

v populaci s Her2 amplifikací bylo v rámci hodnocení efektivity hodnoceno 487 pacientů Her2 FISH+. Studie LOGIC neprokázala benefit kombinace trastuzumabu s lapatinibem, kdy mOS v experimentálním rameni byl 12,2 měsíce vs. 10,5 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,91, $p = 0,3244$). Pacienti v experimentálním rameni měli delší mPFS (6,0 měsíce vs. 5,4 měsíce, HR 0,82, $p = 0,0381$) a rovněž lepší ORR (53 % vs. 39 %, $p = 0,0031$). Benefit přidání lapatinibu byl pozorován pouze v asijské populaci (mOS: 16,5 měsíce vs. 10,9 měsíce, HR 0,68, $p = 0,0261$) a u mladších (< 60 let) pacientů (mOS: 12,9 měsíce vs. 9,0 měsíce, HR 0,69, $p = 0,0141$). Kombinace vedla k vyšší míře toxicity, zejména průjmů (14).

JACOB

Dalším „pokusem“ o zlepšení přežívání pacientů s Her2 pozitivním metastatickým onemocněním byla, opět po vzoru úspěchu v léčbě Her2 pozitivního karcinomu prsu, kombinace pertuzumab plus trastuzumab. V rámci studie JACOB bylo randomizováno celkem 780 pacientů. Her2 pozitivita byla definována jako Her2 IHC2+ a FISH+, nebo Her2 IHC 3+, bez ohledu na FISH. Pacienti byly randomizováni v poměru 1 : 1 k chemoterapii (identický režim jako v ToGA studii) v kombinaci s pertuzumabem a trastuzumabem vs. chemoterapii v kombinaci s placebem. Primárním cílem byl mOS. Studie prokázala numerické zlepšení mOS ve prospěch experimentálního ramene, nicméně nebylo dosaženo statistické signifikance (17,5 měsíce vs. 14,2 měsíce, HR 0,84, $p = 0,057$). Experimentální rameno bylo spojeno s delším mPFS (8,5 měsíce vs. 7,0 měsíce) a s lepším ORR (56,7 % vs. 48,3 %). Tyto výsledky nebyly statisticky testovány, protože nebyl splněn primární cíl studie, mOS, a jsou tedy pouze informativní. S ohledem na toxicitu nebyly identifikovány nové nežádoucí účinky a profil toxicity jednotlivých preparátů odpovídal známým skutečnostem. Nejčastějším nežádoucím účinkem v obou ramenech byly průjmy, které byly o něco častější a závažnější v experimentálním rameni (15).

KEYNOTE-811

Ukazuje se tak, že testování samotné anti-Her2 terapie v kombinaci s chemoterapií po vzoru nádorů prsu není spojeno s klinickým

benefitem v populaci Her2 pozitivního metastatického karcinomu žaludku. Na druhou stranu, existují data, které signalizují, že anti-Her2 terapie trastuzumabem vede k upregulaci exprese PD-L1 a v konečném důsledku k rezistenci na trastuzumab v průběhu léčby (16). Tyto poznatky tak vedly k iniciativám testujícím kombinaci chemoterapie s anti-Her2 terapií a imunoterapií. Průlomovou studií v tomto ohledu byla studie KEYNOTE 811, která vedla k definici nového standardu léčby pro tuto populaci pacientů (17, 18). Již první interim analýza této studie prokázala superioritu experimentálního ramene v parametru ORR (17). S delší dobou sledování byly reportovány i další výsledky studie KEYNOTE 811. V rámci studie bylo randomizováno 698 pacientů s Her2 pozitivním onemocněním (Her2 IHC 2+ a FISH+, nebo Her2 IHC 3+, bez ohledu na FISH) v poměru 1 : 1 mezi chemoterapií (fluoropyrimidin a platinový derivát: 85 % XELOX, 15 % cisplatina a 5-FU) v kombinaci s trastuzumabem a pembrolizumabem vs. chemoterapií s trastuzumabem. Aktualizované výsledky v rámci třetí interim analýzy (medián sledování asi 38 měsíců od začátku léčby) prokazují, že experimentální rameno bylo superiorní v parametru mPFS (10,0 měsíce vs. 8,1 měsíce, HR 0,73, $p = 0,0002$) v celkové populaci a rovněž tak v populaci s PD-L1 CPS > 1 (85 % pacientů), kde byl mPFS 10,9 měsíce vs. 7,3 měsíce, HR 0,71). Pacienti v experimentálním rameni měli delší mPFS bez ohledu na rozsah onemocnění, počet metastatických ložisek, výkonnostní stav. Byly publikovány i výsledky mOS: 20,0 měsíce vs. 16,8 měsíce, HR 0,84 v celkové populaci a mOS: 20,0 měsíce vs. 15,7 měsíce, HR 0,81 v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 1. I s delší dobou sledování se potvrzuje superiorita experimentálního ramene, kdy ORR bylo 72,6 % vs. 60,1 % a kompletní odpověď dosáhlo 17 % pacientů v experimentálním rameni a 11 % v kontrolním rameni. Grade 3 a vyšší toxicita byla zaznamenána u 58 % pacientů v experimentálním rameni a 51 % pacientů v kontrolním rameni. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s terapií byly průjmy, nauzea a anémie s obdobným výskytem mezi rameny (18). 1. května 2024 bylo společností Merck v tiskovém prohlášení oznámeno, že studie KEYNOTE 811 dosáhla i duální primární

cíl, a sice mOS (19). Konkrétní, úplné výsledky jsou očekávány v nejbližší době.

Druhá linie léčby Her2 pozitivního metastatického onemocnění

Naprostá většina pacientů s metastatickým onemocněním po přechodné odpovědi na léčbu podávanou v rámci 1. linie progreduje kvůli sekundární rezistenci a selekci rezistentních klonů buněk. Z řady onkologických onemocnění víme, že pokračování v další (jiné) terapii bývá spojeno s navozením opětovné alespoň dočasné senzitivity na terapii s následnou kontrolou onemocnění. V případě Her2 pozitivního metastatického karcinomu žaludku se nabízí pokračování v systémové terapii v kombinaci s jiným anti-Her2 preparátem, než který byl podáván v 1. linii léčby. V tomto ohledu máme k dispozici několik studií, které objasňují postavení anti-Her2 terapie ve vyšších liniích léčby u pacientů předléčených trastuzumabem.

TyTAN

Asijská studie TyTAN randomizovala 261 pacientů s Her2 pozitivním metastatickým karcinomem žaludku (Her2 pozitivita byla definována jako Her2/CEP poměr > 2,0 bez ohledu na stav Her2 dle IHC) v poměru 1 : 1 mezi experimentální rameno paclitaxel týdně v kombinaci s lapatinibem vs. chemoterapii samotnou. Pouze 6 % pacientů bylo předléčeno trastuzumabem v 1. linii. Studie neprokázala benefit kombinace chemoterapie s lapatinibem proti chemoterapii samotné v parametru mOS (11,0 měsíce vs. 8,9 měsíce, HR 0,84, $p = 0,1044$). Současně nebyl pozorován benefit v parametru mPFS mezi rameny. Experimentální rameno bylo spojeno s vyšší mírou ORR (27 % vs. 9 %, $p < 0,001$), nicméně tento výsledek se nepromítl do primárních cílů studie. Navíc pacienti v experimentálním rameni měli vyšší toxicitu, která vedla k trvalému ukončení léčby (16 % vs. 9 %) (20).

GATSBY

Další studií, která hodnotila postavení anti-Her2 terapie po progresi na 1. linii, byla studie GATSBY, která testovala efekt konjugátu protilátka-léčivo, trastuzumab emtansinu (21). Zatímco ve studii TyTAN byl předléčeno

anti-Her2 terapií pouze 6 % pacientů, tak ve studii GATSBY to bylo přibližně 78 % pacientů. Her2 pozitivita ve studii GATSBY byla definována obdobně jako v předchozích, tedy Her2 IHC 2+ a FISH+, nebo Her2 IHC 3+, bez ohledu na FISH. Důležité je zmínit, že k zařazení do studie nebyla nutná nová biopsie k ověření Her2 statutu. Jednalo se o studii fáze II/III, kdy v první části studie byli pacienti randomizováni v poměru 2:2:1, 70 pacientů k trastuzumab emtansinu 3,4 mg/kg à 3 týdny vs. 75 pacientů k trastuzumab emtansinu 2,4 mg/kg à 3 týdny vs. 37 pacientů k chemoterapii dle volby investigátora (docetaxel 75 mg/m² à 3 týdny, nebo paclitaxel 80 mg/m² týdně). V rámci druhé části studie pak byli další pacienti (n = 153) léčeni doporučenou dávkou trastuzumab emtansinu z první části (2,4 mg/kg) a další pacienti (n = 80) byli zařazeni do kontrolního ramene s chemoterapií. Studie nesplnila primární cíl, kdy mOS byl 7,9 měsíce v experimentálním rameni vs. 8,6 měsíce v kontrolním rameni (HR 1,15, p = 0,86) a nebyla nalezena ani podskupina pacientů, která by měla benefit z trastuzumab emtansinu. Na druhou stranu, pacienti léčení trastuzumab emtansinem měli nižší frekvenci toxicity grade 3 a vyšší (60 % vs. 70 %) (21). Jedná se tak o další velkou studii, která neprokázala benefit pokračující anti-Her2 inhibice ve vyšší linii léčby. Jedním z potenciálních důvodů selhání se zdá být významná prostorová a časová heterogenita Her2 exprese u karcinomu žaludku ve srovnání s nádory prsu.

T-ACT

Recentní studií, která hodnotila benefit trastuzumabu po progresi na režimu obsahujícím trastuzumab v 1. linii, byla studie T-ACT (22). Pacienti (n = 91) s Her2 pozitivními nádory GEJ a žaludku (kritéria positivity stejná jako v předchozích studiích), refrakterní na kombinaci platinový derivát plus fluoropyrimidin plus trastuzumab v 1. linii, byli randomizováni v poměru 1:1 k paclitaxelu 80 mg/m² D1, D8, D15, každé 4 týdny vs. ke stejnému režimu v kombinaci s trastuzumabem (8 mg/kg nasycovací dávka, následně 6 mg/kg, každé 3 týdny). Primárním cílem studie byl mPFS, kde nebyl pozorován rozdíl (3,2 měsíce vs. 3,7 měsíce, HR 0,91, p = 0,33). Současně nebyl nalezen ani rozdíl v sekundárních cílech,

kdy mOS byl identický mezi rameny, 10 měsíců (HR 1,2, p = 0,2) a ORR byl 32 % vs. 33 %. Zajímavější a klinicky důležitější než výsledky primárního a sekundárního cíle studie jsou ale data z explorativní analýzy, která ukázala, že až u 11 pacientů (69 %) z 16, u kterých byly k dispozici vzorky, došlo ke ztrátě Her2 positivity po 1. linii léčby anti-Her2 preparáty (22). Tato studie je důkazem velmi heterogenní exprese Her2 v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku. Další recentní studie VARIANZ pro změnu poukazuje na heterogenitu Her2 exprese mezi lokálním a centrálním hodnocením, a rovněž na skutečnost, že lepší odpověď na terapii mají nádory s Her2/CEP ratio > 3 (standardně > 2) (23).

DESTINY GASTRIC-01 a 02

Bezprecedentní úspěchy trastuzumab deruxtecenu v léčbě Her2 pozitivního karcinomu prsu vedly k zájmu testovat tento preparát i v populaci pacientů s nádory žaludku. První slibné výsledky byly reportovány na základě studie DESTINY GASTRIC-01 (24). Jednalo se o studii fáze II na čistě asijské populaci, kde byl trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg každé 3 týdny) srovnáván s chemoterapií (irinotecan, nebo paclitaxel) dle volby investigátora (randomizace v poměru 2:1) u pacientů s Her2 pozitivním onemocněním (IHC 2+ a současně FISH+, IHC 3+, bez ohledu na FISH) a progresí na alespoň 2 řadách systémové léčby. Jednalo se o značně předléčenou populaci, kdy přibližně 28 % pacientů mělo za sebou již 3 linie léčby pro metastatické onemocnění. Celkem bylo zařazeno 187 pacientů, 125 k experimentálnímu rameni a 62 k rameni s chemoterapií. Primární cíl studie byl splněn, kdy pacienti v experimentálním rameni měli ORR 51 % vs. 14 % v případě chemoterapie dle volby investigátora (p < 0,0001). Současně byl splněn i sekundární cíl studie, kdy mOS byl významně delší v rameni s trastuzumab deruxtecane (12,5 měsíce vs. 8,4 měsíce, HR 0,59, p = 0,01). Nežádoucí účinky odpovídaly profilu toxicity preparátu u karcinomu prsu, kdy obavy představuje hlavně intersticiální plicní nemoc, resp. pneumonitida (24).

Vzhledem k tomu, že výsledky v populaci asijských nemocných nejsou zcela přenositelné na evropskou populaci, byla iniciována studie DESTINY GASTRIC-02. Tato studie fáze II hodnotila efekt trastuzumab derux-

tecenu v populaci pacientů z Evropy a USA. Zařazováni byli pacienti s Her2 pozitivními nádory GEJ a žaludku, kteří byli předléčeni režimem obsahujícím trastuzumab. Všichni zařazení pacienti museli mít potvrzený Her2 status po progresi na 1. linii léčby před zařazením do studie (toto nebylo nezbytnou podmínkou zařazení ve studii DESTINY GASTRIC-01). Trastuzumab deruxtecan byl podáván ve standardní dávce 6,4 mg/kg každé 3 týdny. Studie neměla kontrolní rameno. Zařazeno bylo 79 pacientů a primárním cílem studie byla ORR. I v neasijské populaci byl pozorován jednoznačný benefit trastuzumab deruxtecenu s ORR 42 %, včetně 5 % kompletních remisí. V rámci dalších reportovaných výsledcích byl mPFS 5,6 měsíce a mOS 12,1 měsíce. I v této studii byla reportována známá plicní toxicita trastuzumab deruxtecenu (25). V současnosti probíhá studie fáze III, DESTINY GASTRIC-04, která u pacientů s Her2 pozitivním onemocněním a progresí na režimu obsahujícím trastuzumab randomizuje pacienty v poměru 1:1 k trastuzumab deruxtecenu vs. kombinaci paclitaxel plus ramucirumab (26). Studie by tak měla dát definitivní odpověď na postavení trastuzumab deruxtecenu ve druhé linii Her2 pozitivního metastatického onemocnění vůči aktivní kontrole.

Závěr

Her2 pozitivní karcinom žaludku představuje onemocnění, kde jsme na rozdíl od nádorů prsu čekali na další průlomovou studii více než jednu dekádu od publikování výsledků studie ToGA v roce 2010. Teprve v roce 2021 byly publikovány pozitivní výsledky studie KEYNOTE 811, které tak definovaly nový standard léčby Her2 pozitivního onemocnění (za předpokladu splnění současné podmínky PD-L1 CPS > 1). Naštěstí až 80 % pacientů s nádory žaludku je PD-L1 CPS > 1. Jedním z důvodů dlouhého čekání na pozitivní studii je do značné míry i heterogenita Her2 exprese u nádorů žaludku a nedostatečný efekt klasické anti-Her2 terapie. Naše lepší poznání vztahu mezi nádorovými buňkami, stromatem a imunokompetentními buňkami vedlo k volbě kombinovaných režimů, které jsou schopny tuto překážku překonat. Průlomové změny v léčbě vyšších linií tohoto onemocnění vidíme v podobě trastuzumab derux-

tecenu, jenž našel své další uplatnění této oblasti. Vzhledem k tomu, že druhá a vyšší linie metastatického karcinomu žaludku je

historicky spojena s neúspěchy, jsou výsledky studií DESTINY GASTRIC-01 a 02 zvláště povzbudivé. Lze doufat, že budoucnost terapie

Her2 pozitivního metastatického karcinomu žaludku bude kopírovat nadějný vývoj léčby takto alterovaných nádorů prsu.

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2022. Accessed May 19, 2024.
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541(7636):169-175. doi: 10.1038/nature20805. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28052061; PMCID: PMC5651175.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209. doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25079317; PMCID: PMC4170219.
4. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):476-484. doi: 10.1007/s10120-014-0402-y. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25038874; PMCID: PMC4511072.
5. Popescu NC, King CR, Kraus MH. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics*. 1989;4(3):362-366. doi: 10.1016/0888-7543(89)90343-1. PMID: 2565881.
6. 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.
7. 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.
8. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 1:S3-8. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s3. PMID: 11521719.
9. Janjigian YY, Sanchez-Vega F, Jonsson P, et al. Genetic Predictors of Response to Systemic Therapy in Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov*. 2018;8(1):49-58. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0787. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29122777; PMCID: PMC5813492.
10. Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, et al. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(8):473-487. doi: 10.1038/s41571-021-00492-2. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33790428.
11. Lumish MA, Maron SB, Paroder V, et al. Noninvasive Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Esophagogastric Cancer Using ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2023;64(5):724-730. doi: 10.2967/jnuclmed.122.264470. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36418168; PMCID: PMC10152123.
12. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9749):1302. PMID: 20728210.
13. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008;52(7):797-805. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18422971.
14. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC-A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):443-451. doi: 10.1200/JCO.2015.62.6598. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26628478.
15. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1372-1384. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30217672.
16. Chaganty BKR, Qiu S, Gest A, et al. Trastuzumab upregulates PD-L1 as a potential mechanism of trastuzumab resistance through engagement of immune effector cells and stimulation of IFN γ secretion. *Cancer Lett*. 2018;430:47-56. doi: 10.1016/j.canlet.2018.05.009. Epub 2018 May 8. PMID: 29746929; PMCID: PMC6004098.
17. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021;600(7890):727-730. doi: 10.1038/s41586-021-04161-3. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34912120; PMCID: PMC8959470.
18. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37871604.
19. Merck Announces Phase 3 KEYNOTE-811 Trial Met Dual Primary Endpoint of Overall Survival (OS) as First-Line Treatment in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online; cit. 2024-06-08]. Available from: <https://www.merck.com/news/merck-announces-phase-3-keynote-811-trial-met-dual-primary-endpoint-of-overall-survival-os-as-first-line-treatment-in-patients-with-her2-positive-advanced-gastric-or-gastroesophageal-junction-gej/>.
20. Satoh T, Xu RH, Chug HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039-2049. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6136. Epub 2014 May 27. PMID: 24868024.
21. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-653. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28343975.
22. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1919-1927. doi: 10.1200/JCO.19.03077. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32208960.
23. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E, et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1468-1478. doi: 10.1200/JCO.20.02761. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33764808; PMCID: PMC8099392.
24. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
25. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):744-756. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00215-2. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37329891.
26. Shitara K, Barlas F, Franke F, et al. P-159 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric04): A randomized phase 3 study. *Annals of Oncology*. 2022;33:S306-S307. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.249>.