

Ocena receptorów Her2 w raku żołądka

Tomasz Jastrzębski¹, Kamil Drucis¹, Tomasz Polec¹, Wojciech Biernat², Janusz Jaśkiewicz¹

1 - Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

2 - Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Tomasz Jastrzębski

Klinika Chirurgii Onkologicznej

Gdański Uniwersytet Medyczny

80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

tel./fax 58 3492 440, jasek@gumed.edu.pl

Streszczenie:

Rak żołądka jest nowotworem o złym rokowaniu. Większość nowotworów jest wykrywana w zaawansowanym stopniu rozwoju, często uniemożliwiającym leczenie operacyjne, które jest podstawową formą postępowania leczniczego. Leczenie systemowe (chemioterapia) nie przynosi spodziewanych pozytywnych wyników terapeutycznych mimo stosowanych licznych schematów i połączeń z innymi sposobami leczenia (radioterapia). Stąd stałe poszukiwanie nowych rozwiązań leczniczych mających na celu poprawę wyników w walce z tym nowotworem. Jednym z ostatnio ocenianych w badaniach klinicznych czynników prognostycznych i jednocześnie predykcyjnych jest ekspresja HER2 – jednej z onkoprotein należących do grupy receptorów nabłonkowych czynników wzrostu (Epidermal Growth Factor Receptors – EGFRs). Nadekspresja i/lub amplifikacja HER2 jest wykrywana w około 20% w raku inwazyjnym gruczołu piersiowego. Jest złym czynnikiem rokowniczym ale także czynnikiem predykcyjnym wskazującym na gorszą odpowiedź na chemioterapię i hormonoterapię. Wyodrębnienie spośród chorych z rakiem żołądka grupy z mutacją genu HER2, umożliwiłoby wdrożenie leczenia celowanego za pomocą przeciwciał monoklonalnych będących inhibitorami HER2.

Summary

Gastric cancer is a malignancy with a poor prognosis. Generally it is diagnosed in an advanced stage, often disqualified from surgery, that remains the standard treatment option. Systemic chemotherapy results remain unsatisfactory, although many treatment schedules are implemented including regimens including radiotherapy. One of evaluated prognostic and predictive factors is expression of HER2 - one of the oncoproteins belonging to Epidermal Growth Factor Receptors. Overexpression and/or amplification of HER2 is observed in over 20% of invasive breast cancers. It is regarded as poor prognostic and predictive factor for chemotherapy and antihormonal therapy. Subdivision of group of gastric cancer patients with HER2 gene mutation might lead to introduction of targeted therapy with anti-HER2 monoclonal antibodies.

Ocena receptorów Her2 w raku żołądka

Zachorowalność na raka gruczołowego żołądka w Polsce w roku 2006 wynosiła 3447 nowych zachorowań u mężczyzn (5,4% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych) oraz 1870 u kobiet (3,0 %). Ilość zgonów w roku 2006 wynosiła odpowiednio 3535 u mężczyzn (6,83% zgonów z powodu choroby nowotworowej) oraz 1978 u kobiet (4,96%). Pod względem zachorowalności nowotwory żołądka znajdują się na 6 miejscu u mężczyzn oraz na 11 u kobiet. Jest 3 nowotworem złośliwym w kolejności pod względem umieralności u mężczyzn oraz 8 u kobiet. Współczynnik zachorowalności na 100.000 osób populacji w Polsce wynosi 18,9 u mężczyzn oraz 9,5 u kobiet.

Rak żołądka jest wykrywany najczęściej w postaci zaawansowanej, jedynie 5% wszystkich przypadków zachorowań na ten nowotwór stanowią wczesne postacie ograniczone jedynie do błony śluzowej i podśluzowej.

Zaawansowany miejscowo rak żołądka jest źle rokującym nowotworem zarówno w odniesieniu do wznowy lokoregionalnej jak i przeżyć odległych. Dotychczasowe badania w zakresie oceny leczenia uzupełniającego zabieg (chemioterapia, radioterapia) nie wykazały znaczącego wpływu na rokowanie lub obejmowały niejednorodny materiał, przez co ich wiarygodność jest wątpliwa, zaś w leczeniu uzupełniającym raka żołądka nadal nie ustalono konsensusu (1-3)

Klasyfikacja TNM jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym. Jednak rokowanie u chorych o tym samym stopniu zaawansowania klinicznego ocenianego na podstawie tej klasyfikacji jest różne. Z tego powodu dla określenia przebiegu biologicznego choroby w tych przypadkach potrzebna jest ocena dodatkowych czynników.

Jednym z ostatnio ocenianych w badaniach klinicznych czynników prognostycznych i jednocześnie predykcyjnych jest ekspresja HER2 – jednego z onkoprotein należących do grupy receptorów nabłonkowych czynników wzrostu (Epidermal Growth Factor Receptors – EGFRs).

Nadekspresja i/lub amplifikacja HER2 jest wykrywana w około 20% w raku inwazyjnym gruczołu piersiowego. Jest złym czynnikiem rokowniczym ale także czynnikiem predykcyjnym wskazującym na gorszą odpowiedź na chemioterapię i hormonoterapię (4).

Nadekspresja białka HER2 w raku żołądka zostało opisane po raz pierwszy w 1986 roku (5). Gen c-erbB-2 jest umiejscowiony w chromosomie 17, kodując białko p185, będące receptorem dla kinazy tyrozynowej umiejscowionym w błonie komórkowej (17). Występuje u około 10%-27% chorych z tym nowotworem i jest związana z gorszym rokowaniem (6-11,20). Gravalos i wsp. podają, że nadekspresja HER2 częściej występuje w typie jelitowym aniżeli rozlanym (16% vs 7%) oraz częściej raku o umiejscowieniu w połączeniu przełykowo-żołądkowym niż w innych częściach żołądka (25% vs 9,5%, $p=0.01$) (10). Zależność taką potwierdzają także wyniki badania Lordick i wsp. (11), którzy obserwowali nadekspresję HER2 w typie jelitowym u 34% (vs 6% w typie rozlanym) i dwukrotnie częściej w guzach o umiejscowieniu w połączeniu przełykowo-żołądkowym (32% vs 18%). Mechanizm nadekspresji białka p185 i wysoki stopień amplifikacji genu c-erbB-2 w raku żołądka jest podobny do obserwowanego w raku piersi (18).

Nadekspresja i/lub amplifikacja HER2 jest, według wielu autorów związana z gorszym rokowaniem. Yonemura podaje, że ekspresja HER2 jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, związanym z takimi czynnikami klinicznymi jak wielkość guza, naciekanie błony surowiczej i przerzuty do węzłów chłonnych (12). Gorsze rokowanie w przypadku nadekspresji HER2 w raku żołądka obserwowali także inni autorzy (13,14), także we wczesnych postaciach tego nowotworu (6). Z drugiej strony gorsze rokowanie obserwuje się u chorych z typem rozlanym według klasyfikacji Laurena, który stanowi mniejszość przypadków stwierdzonej nadekspresji receptora HER2 (20). Może to świadczyć, że wśród chorych z typem jelitowym można wyróżnić grupę o gorszym rokowaniu, porównywalnym do rokowania w typie rozlanym.

Hayashi i wsp. nie obserwowali gorszego rokowania u chorych z nadekspresją HER2, zwracając jednocześnie uwagę na jej zróżnicowanie w zależności od klasyfikacji Laurena (typ jelitowy vs typ rozlany, $p=0.007$). W odróżnieniu do HER1 i HER3, nadekspresja HER2 nie była powiązana z klinicznymi czynnikami rokowniczymi takimi jak naciekanie surowicówki, przerzutami do węzłów chłonnych, stopniem zaawansowania klinicznego czy obecnością przerzutów odległych (15). Lordick i wsp. obserwowali podobną zależność dotyczącą klasyfikacji Laurena: nadekspresja c-erbB-2 występowała w 34% w typie jelitowym, 6% w typie rozlanym i w 20% w typie mieszanym. Dwukrotnie więcej przypadków dotyczyło umiejscowienia guza w okolicy wpustu i połączenia przełykowo-

żołądkowego w stosunku do innych umiejscowień raka (19).

Dong i wsp. oceniali amplifikację HER2 u 182 chorych z rakiem żołądka. Wyniki badań wykazały gorsze rokowanie u chorych z amplifikacją HER2 a także gorszą przeżywalność 5-letnią (21,4% vs 63%). Analiza wieloczynnikowa wykazała także, że amplifikacja HER2, wiek i klasyfikacja TNM stanowiły niezależne czynniki rokownicze (16). Także Polkowski i wsp. obserwowali gorsze rokowanie u chorych z typem jelitowym i mieszanym, u których stwierdzono nadekspresję c-erbB-2 w stosunku chorych, u których tej nadekspresji nie obserwowano, aczkolwiek w całej grupie chorych z rakiem żołądka zależność taka nie była statystycznie istotna (20).

Z kolei Garcia i wsp., nie obserwowali zależności pomiędzy występowaniem nadekspresji HER2 a czynnikami klinicznymi, jednak w przypadku występowania nadekspresji tego onkogenu stwierdzili znacząco krótszy okres przeżycia (21).

Park i wsp., opracowali wyniki przeżyć odległych u 182 chorych z rakiem żołądka, obserwując zależność pomiędzy amplifikacją c-erbB-2 a gorszym rokowaniem. 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosiło 21,4% w porównaniu do 63% u grupie chorych, u których nie stwierdzono nadekspresji. Wyniki te sugerują istnienie grupy chorych z rakiem żołądka z amplifikacją c-erbB-2, u których stwierdza się gorsze rokowanie, niezależnie od czynników klinicznych i patomorfologicznych (22).

Wyniki przytoczonych prac nie odpowiadają w sposób spójny, która grupa chorych jest obarczona gorszym rokowaniem w zależności od umiejscowienia guza i typu histologicznego według klasyfikacji Laurena i wymagają dalszych badań w zakresie oceny wiarygodności klinicznej ekspresji HER2 zarówno pod względem rokowania u chorych z rakiem żołądka jak i właściwości predykcyjnych tego białka.

Piśmiennictwo

1. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicolson M, Scarffe H, Lofts J, Falk J, Iveson J, Smith B, Langley E, Verma M, Weeden S, Chua J, MAGIC Trial Participants: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-22;
2. Macdonald J, Smalley R, Benedetti J, Hundahl A, Estes C, Stemmermann N, Haller G, Ajani A, Gunderson L, Jessup M, Martenson A: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730;
3. Sastre J, Garcia-Saenz J., Diaz-Rubio E.: Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:2004-2013;
4. Kaptain S., Tan K, Chen B.: Her2/neu and breast cancer. *Diagn Mol Pathol* 2001;10:139-152;
5. Sakai K, Mori S, Kawamoto T, Taniguchi S, Kobori O, Morioka Y, Kuroki T, Kano K.: Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:451-459;
6. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, Watanabe A, Tatsumi M, Yamashita J, Matsuda M, Sakaguchi T, Hirao T, Nakano H.: The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb-B2 in human gastrin carcinoma. *Cancer* 1999;85:1894-1902;
7. Orita H, Maehara Y, Emi Y, Kakeji Y, Baba H, Korenaga D, Sugimachi K.: c-erb-B2 expression is predictive for lymphatic spread of clinical gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1997;44:294-298;
8. Im S., Lee K., Nam E., Nam S., Kim D., Seong C., Park H., Han W., Seoh J., Lee S.: The prognostic significance of the overexpression of HER-2/neu in Korean gastric carcinomas and in vitro effects of anti-HER-2/neu antibody on cell growth in the gastric carcinoma cell lines. *Cancer Res Treat* 2003;35:109-116;
9. Yano T., Doi A., Ohtsu A., Ochiai A.: Expression of HER2 in gastric cancer: comparison between

- protein expression and gene amplification using a new commercial kit. *J Clin Oncol* 2004;22:14S (abstr. 4053);
10. Gravalos C, Jimeno A: HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-1529;
 11. Lordick F., Bang Y., Kang Y.: HER2-positive advanced gastric cancer : similar HER2-positivity levels to breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;5:271(abstr. 3541);
 12. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, Miyazaki I, Endou Y, Tanaka M, Sasaki T.: Evaluation of immunoreactivity for erb-B2 protein as a marker of poor-term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991;51:1034-1038;
 13. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Kinoshita T, Sasako M, Saito T, Kobayashi M, Hirohashi S.: Overexpression of c-erb-B2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer* 1993;72:3179-3184;
 14. Mizutani T, Onda M, Tokunaga A, Yamanaka N, Sugisaki Y.: Relationship of c-erb-B2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1993;72:2083-2088;
 15. Hayashi M, Inokuchi M, Takagi Y, Yamada H, Kojima K, Kumagai J, Kawano T, Sugihara K.: High expression of HER3 is associated with a decreased survival in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:7843-7849;
 16. Dong I., <http://www.springerlink.com/content/?Author=Dong+I+Park> Jung Y. Jung P. Suk O., Hong K.: HER2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006;51:1371-1379;
 17. Slamon D., Godolphin W., Jones L., Holt J., Wong S., Keith D., Lewin W., Stuart S., Udove J., Ullrich A.: Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-712;
 18. Takehana T., Kunitomo K., Kono K., Kitara F., Iizuka H., Matsumoto Y., Fujino M.: Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence In situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer* 2002;98:833-837;
 19. Lordick F., Leon-Chong J., Kim Y.: Her2 status of advanced gastric cancer is similar In Europe and Asia. *Ann Oncol* 2007;18(suppl7):253 (abstract);
 20. Polkowski W., van Sandick J., Offerhaus G., ten Kate F., Mulder J., Obertop H., van Lanschot J.: Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 1999;6:290-297;
 21. Garcia I., Vizoso F., Martin A., Sanz L., Abel-Lah O., Raigoso P., Garcia-Muniz J.: Clinical significance of the epiderma growth factor receptor and HER2 receptor In resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:234-241;
 22. Park D., Yun J., Park J.: HER-2/neu amplification i san independent prognostic factor In gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006a;51:1371-1379;