

# Prediktivní diagnostika adenokarcinomu žaludku

– stav v roce 2018

Ondřej Daum<sup>1,2</sup>, Magdaléna Dubová<sup>1,2</sup>, Alena Skálová<sup>1,2</sup>, Tomáš Rozkoš<sup>3</sup>, Jan Laco<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni a FN Plzeň

<sup>2</sup> Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

<sup>3</sup> Fingerlandův ústav patologie LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

## SOUHRN

V současné klinické praxi cílenou terapií žaludečního adenokarcinomu představuje použití anti-HER2 monoklonální protilátky trastuzumabu u nádorů s imunohistochemickým skóre 3+ a zároveň s prokázanou amplifikací genu *HER2* in situ hybridizací. Na základě současných poznatků o molekulární biologii adenokarcinomu žaludku, roli nádorového mikroprostředí a jeho cévním zásobením se jako slibné možnosti dalšího vývoje cílené terapie jeví zejména ovlivnění PD-1/PD-L1 a inhibice VEGFR2. Studie efektivity nových postupů cílené terapie, stejně jako zavádění metodik prediktivní diagnostiky, jsou však komplikovány nedostatečnou subtypizací nádorů ve studovaných souborech.

**Klíčová slova:** žaludek – adenokarcinom – prediktivní diagnostika – cílená terapie – HER2 – PD-1 – PD-L1 – VEGFR

## Predictive diagnostics of gastric cancer in 2018

### SUMMARY

Anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab remains the only targeted therapy of gastric carcinoma based on histopathological predictive diagnostics used in current routine clinical practice. In the Czech Republic only the adenocarcinomas with HER2 immunohistochemical score of 3+, together with *HER2* amplification detected with in situ hybridization are indicated for treatment with trastuzumab. There has been recent progress in our understanding of the molecular biology of gastric cancer, the role of its tumor microenvironment and vascular supply points to PD-1/PD-L1 and VEGFR2 as possible future targets of targeted therapy. Unfortunately, the interpretation of the results of pharmacological studies, as well as establishing new algorithms of predictive diagnostics are complicated by insufficient molecular stratification of tumors enrolled in the study groups.

**Keywords:** stomach – gastric – adenocarcinoma – predictive diagnostics – targeted therapy – HER2 – PD-1 – PD-L1 – VEGFR

*Cesk Patol 2018; 54(1): 23–26*

### SEZNAM ZKRATEK

**ARRHGAP26:** Rho GTPase Activating Protein 26

**ARID1A:** AT-rich Interactive Domain-Containing Protein 1A

**CCND1:** Cyclin D1

**CCNE1:** Cyclin E1

**CDH1:** Cadherin 1

**CDKN2A:** Inhibitor cyklin-dependentní kinázy 2A (Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A)

**CIN:** Chromozomální nestabilita (Chromosome Instability)

**CLDN18:** Claudin 18

**EGFR:** Receptor pro epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor Receptor)

**GATA6:** GATA-Binding Factor 6

**GS:** Stabilita genomu (Genome stability)

**HER:** Lidský receptor pro epidermální růstový faktor (Human Epidermal Growth Factor Receptor)

**HGF:** Růstový faktor hepatocytů (Hepatocyte Growth Factor)

**HGFR:** Receptor pro růstový faktor hepatocytů (Hepatocyte Growth Factor Receptor, MET)

**ISH:** In situ hybridizace

**KRAS:** homolog virového onkogenu Kirsten Rat Sarcoma

**MLH1:** MutL homolog 1

**MSI:** Nestabilita mikrosatelitů (Microsatellite Instability)

**MSS/EMT:** Nádor se stabilitou mikrosatelitů a epiteliálně-mezenchymální tranzicí

### ✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.

Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

tel.: +420377402523

email: DAUM@fnplzen.cz

**MSS/TP53-:** Nádor se stabilitou mikrosatelitů a inaktivací tumor-supresorové funkce genu *TP53*

**MSS/TP53+:** Nádor se stabilitou mikrosatelitů a intaktní tumor-supresorovou funkcí genu *TP53*

**mTOR:** Mechanistický (dříve savčí) cíl rapamycinu (mechanistic (formerly mammalian) Target of Rapamycin)

**MYC:** Lidský homolog virového onkogenu ptačí myelocytomatózy (Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog)

**NRAS:** gen Neuroblastoma RAS

**PD-1:** Receptor programované smrti-1 (Programmed Death Receptor-1)

**PD-L1:** Ligand receptoru programované smrti-1 (Programmed Death Ligand-1)

**PIK3CA:** Katalytická podjednotka alfa Fosfatidylinositol 3-kinázy (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)

**PTEN:** Phosphatase and Tensin Homolog

**RASA1:** Aktivátorový protein 1 GTPázy proteinu RAS (RAS p21 Protein Activator 1, Ras GTPase Activating Protein)

**RHOA:** Ras Homolog Gene Family, Member A

**SF:** Scattered Factor

**TP53:** Tumor Protein 53

**VEGF:** Vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

**VEGFR2:** Receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2)

Počátky cílené terapie adenokarcinomu žaludku založené na morfologické prediktivní diagnostice byly položeny v roce 2010 studií ToGA, která určila kritéria indikace k léčbě monoklonální protilátkou proti HER2 (1). Od té doby došlo jak k pokrokům v poznání molekulární biologie žaludečního karcinomu, tak k vývoji nových monoklonálních protilátek a nízkomolekulárních inhibitorů receptorových tyrozinkináz potenciálně využitelných