

А.В. Чайка¹, М.С. Гусакова¹, В.М. Хомяков¹, А.Б. Рябов¹, А.Д. Каприн^{1,2}

Терапия HER2-положительного рака желудка — обзор молекулярно-генетических особенностей сигнального пути, результатов клинических исследований

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Рак желудка (РЖ) — это онкологическое заболевание с низкой общей выживаемостью, характеризующееся преимущественно агрессивным течением. Прогноз заболевания крайне неблагоприятен, несмотря на современные достижения хирургии, химиотерапии, молекулярно-генетических технологий. В связи с этим поиск дополнительных терапевтических мишеней является важной задачей. В исторической перспективе HER2-ориентированная таргетная терапия, продемонстрировавшая высокую эффективность в лечении рака молочной железы, послужила причиной для поиска высокого уровня экспрессии HER2 (эпидермального фактора роста 2) в злокачественных новообразованиях других локализаций. Выяснено, что 10-20% аденокарцином желудка имеют высокую экспрессию HER2. Результаты клинического исследования ToGA позволили включить трастузумаб в первую линию системной химиотерапии неоперабельного местнораспространенного и метастатического HER2-положительного РЖ. Настоящий обзор посвящен комплексному рассмотрению HER2-ориентированной таргетной терапии РЖ, с раскрытием молекулярно-генетических особенностей данного сигнального пути, оценкой результатов существующих клинических исследований и поиску новых перспективных противоопухолевых лекарственных средств.

Ключевые слова: HER2-положительный рак желудка, *ERBB2* ген, трастузумаб

Для цитирования: Чайка А.В., Гусакова М.С., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Каприн А.Д. Терапия HER2-положительного рака желудка — обзор молекулярно-генетических особенностей сигнального пути, результатов клинических исследований. Вопросы онкологии. 2023;69(1):45-54. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-45-54

Введение

Рак желудка (РЖ) является агрессивной злокачественной опухолью, занимая 5 место в

структуре заболеваемости и 3 место в структуре смертности от новообразований в мире [1]. Более 70% заболеваемости приходится на развивающиеся страны, особенно Восточную Азию. Хирургическое лечение, сопровождающееся стандартизированной лимфаденэктомией D2, остается золотым стандартом в лечении РЖ. Выживаемость сильно варьирует в зависимости от стадии заболевания, диагностированной в момент хирургического вмешательства. Так общая пятилетняя выживаемость пациентов с IA и IB стадиями, получивших хирургическое лечение, составляет 94% и 88% соответственно, но при IIIС это значение составляет лишь 18% [2-4].

При выявлении местнораспространенного неоперабельного и/или метастатического РЖ радикальное хирургическое лечение невозможно, в таком случае стандартным выбором является системная терапия. Эффективность химиотерапии в сравнении с результатами лечения других опухолей часто недостаточно эффективна (общая выживаемость в среднем меньше года), ограничена к применению в связи с высокой токсичностью и нередко сниженным ECOG-статусом пациентов. A.D. Wagner и соавт, 2017, проанализировав результаты 64 клинических рандомизированных исследований, включающих 11 698 наблюдений, отмечает, что системная монотерапия 5-фторурацилом повышает выживаемость с 4,3 до 11 мес, а время до прогрессирования увеличивается с 2,5 до 7,4 мес, по сравнению с поддерживающей терапией [5]. В связи с этим на современном этапе главным стандартом лечения местнораспространенного неоперабельного и метастатического РЖ является системная химиотерапия, состоящая из дуплетных или триплетных комбинаций на основе препаратов платины и 5-фторурацила.

В настоящее время предполагается, что классификации РЖ, основанные на особенностях генотипов и молекулярных фенотипов этого злокачественного заболевания, могут оказаться более прогностически эффективными по сравнению с традиционными гистопатологическими классификациями. Они позволяют прецизионно подойти к выбору лечебной тактики, расширят возможности

использования таргетной или иммунотерапии. Поиск «горячих точек» сигнальных путей онкогенеза на данный момент является приоритетной задачей.

Выделение HER2-положительного РЖ как особой молекулярно-генетической подгруппы, имеющей важное терапевтическое значение, является результатом более чем 30 лет фундаментальных и клинических исследований важнейших сигнальных путей, ответственных за реализацию стимулов клеточного роста и пролиферации через семейство тирозинкиназных рецепторов. Эта подгруппа нашла свое место в современных молекулярно-генетических классификациях РЖ, таких как исследование «Singapore-Duke» [6, 7] и TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) — «Атлас генома рака» [8-10].

В настоящий момент рекомендовано два таргетных препарата для лечения распространенного неоперабельного или метастатического РЖ — анти-HER2 (трастузумаб) и анти-VGFR (рамуцизумаб). Трастузумаб является первым одобренным целевым препаратом [11]. Далее в литературном обзоре будут рассмотрены молекулярно-генетические обоснования и доказательства клинической эффективности HER2 ориентированной таргетной терапии РЖ.

Появление HER2 как мишени для таргетной терапии рака — история вопроса

ERBB2 (HER2) и *neu* — это гомологичные онкогены рецепторов фактора роста человека и грызунов, которые были независимо открыты в начале 1980-х [12].

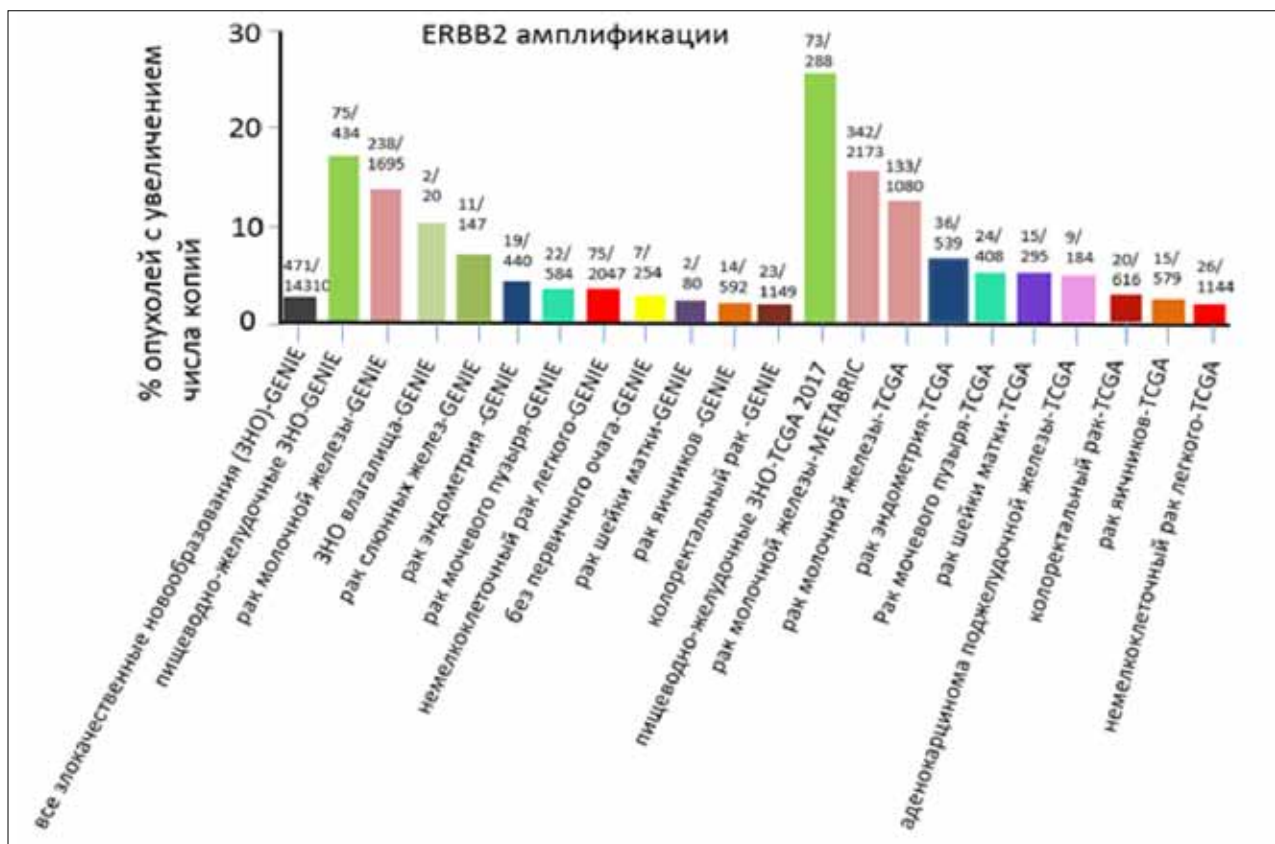
Neu — онкоген, кодирующий тирозинкиназный рецептор млекопитающих, первоначально ассоциировался с трансформирующим фактором в развитии опухолей нервной системы у крыс, и был идентифицирован в сериях моделей глио- / нейроглиобластом этих грызунов, индуцированных этилнитрозомочевинной [13]. Выяснилось, что онкоген гомологичен вирусу птичьего эритробластома — *v-erbB* [14]. *Neu* ответственен за синтез белка, имеющего существенное сходство в строении с рецептором эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor или EGFR, ErbB-1). Однако, несмотря на значительную гомологию, был сделан вывод о том, что это различные белки, и, возможно, существует еще один неизвестный эпидермальный фактор роста [15].

В 1985 г. опубликованы работы, посвященные поиску гомологичных *v-erbB* последовательностей в ДНК человека. К. Semba и соавт. из человеческой геномной библиотеки получили шесть клонов ДНК, идентичных *v-erbB* [16]. Пять из них соответствовали *ERBB1*, а один отличался от *EGFR* и был гомологичен *v-erbB*. С.Р. King и соавт. идентифицировали в карциноме молоч-

ной железы человека последовательность ДНК, гомологичную *v-erbB*, но амплифицированную иначе, что отличает ее от гена *EGFR* [17]. Этот ген назван *ERBB2*, он отвечает за синтез человеческого эпидермального рецептора фактора роста, или HER2. Эта находка подтвердилась в исследованиях клеточных линий аденокарциномы слюнных желез и РЖ. В связи с полным соответствием *neu* и *ERBB2* с последовательностью ДНК вируса эритробластома птиц используют запись HER2/*neu* [18].

HER2 — это уникальный представитель семейства рецепторов ErbB, не имеющий собственного лиганд-связывающего домена, он не взаимодействует ни с одним из известных факторов роста, постоянно находится в открытой конформации, является ключевым звеном в передаче митогенных сигналов. Он представлен одним трансмембранным доменом и внутриклеточным доменом, состоящим из активной киназы и С-хвоста с множественными сайтами фосфорилирования тирозина. В норме неактивный рецептор ERBB2 связан с белком теплового шока — шапероном 90 (HSP90) [19] (белки теплового шока участвуют в регуляции процесса апоптоза, пролиферации, дифференцировки, эпителиально-мезенхимального перехода и прочее), а также с белком ERBB2IP (также известным как ERBIN или LAP2), ответственным за правильную локализацию ERBB2 [20-21]. Эти регуляторные белки обладают противоопухолевыми свойствами. HER2, после диссоциации вышеуказанных белков-регуляторов, активируется путем образования гомодимера с таким же HER2 рецептором или гетеродимера с другим членом семейства EGFR, ErbB3 или ErbB4, активированным лигандом. Гетеродимеры HER2 функционируют, способствуя пролиферации, выживанию и дифференцировке клеток. В зависимости от клеточного контекста рецептор ErbB2 также может быть активирован гомодимеризацией, когда он сверхэкспрессирован, что хорошо демонстрируется в опухолевых тканях [22].

Mark M. Moasser в обзорной статье отмечает, что существуют значительные различия между генами грызунов и человека, и механизмами онкогенной активации *neu* и *HER2* соответственно: человеческий ген *ERBB2* обладает онкогенным потенциалом в большинстве случаев за счет высокого уровня амплификации и/или сверхэкспрессии [12]. Лишь недавно потенциально онкогенные соматические мутации *ERBB2* гена были обнаружены в различных типах рака (рис.) [24]. J.W. Lee и соавт. обнаружили мутации киназного домена *ERBB2* в 9 из 180 карцином желудка (5,0%), в 3 из 104 колоректальных карцином (2,9%) и в 4 из 94 карцином молочной железы (4,3%) [25].



Частота амплификации *ERBB2* в выбранных наборах данных с BioPortal и GENIE

Белки семейства HER широко экспрессируются и играют важную роль в негематопоэтических тканях млекопитающих, нормальные ткани обладают низкой экспрессией HER2 [26]. Годы исследований *HER2/neu* привели авторов к обоснованной уверенности в туморогенности сверхэкспрессии и/или амплификации *ERBB2*, которая также является важным предиктором как общей выживаемости, так и времени до рецидива при раке молочной железы [27]. Роль *HER2* в патогенезе других опухолей оставалась неясной.

HER2– перспективная мишень для таргетной терапии рака желудка

J.B. Park и соавт. провели анализ сверхэкспрессии и перестройки протоонкогена *ERBB2* в первичных карциномах желудка человека (1989). В 4 из 51 образцов амплификация гена совпала со сверхэкспрессией мРНК *ERBB2* в пределах от 8 до 32 раз выше уровней, наблюдаемых в опухолях без генной амплификации [28]. В 1992 г. экспрессия продукта гена *Her2/neu* (p185) была ретроспективно проанализирована J. Jaehne и соавт. у 58 пациентов с аденокарциномой желудка: HER2-положительное окрашивание обнаружено у 38% пациентов, мембранное окрашивание было значительно выше в хорошо и умеренно дифференцированных опухолях кишечного типа

по сравнению с аденокарциномами диффузного типа. Общая выживаемость не показала различий между HER2-положительными и отрицательными случаями. Многофакторный анализ определил пациентов со стадиями IIIA, IIIB и IV и R0-резекцией, которые имели худшую выживаемость в случае экспрессии *ERBB2*. Амплификация *Her2/neu* и избыточная экспрессия соответствующего тирозинкиназного рецептора, по-видимому, являются характерными молекулярными событиями канцерогенеза в желудочно-кишечном тракте [29].

Разница в экспрессии HER2 между нормальными тканями и опухолями определила этот рецептор как идеальную терапевтическую мишень. В серии работ (1980-1990 гг.), посвященных изучению противоопухолевой активности специфических антител по отношению к продукту *ERBB2* или *neu* онкогенов в мышинных и человеческих опухолевых моделях показано, что наиболее выразительно ингибирует опухолевый рост моноклональное антитело против HER2 в монослойной культуре, обозначенное как tumAb 4D5 (мышинное каппа-антитело IgG1) [30-33]. Исследуемое антитело было активно не во всех опухолевых клеточных линиях со сверхэкспрессией HER2. В 1993 г. авторы в эксперименте с tumAb 4D5 продемонстрировали ингибирование опухолевого роста в монослойной культуре

клеточных линий опухолей молочной железы и яичников, сверхэкспрессирующих HER2, но не было никакого влияния на рост клеток аденокарциномы толстой кишки или желудка, также характеризующихся повышением содержанием этого рецептора. Авторы сделали вывод, что для увеличения числа потенциально восприимчивых к анти-HER2-терапии опухолей необходимо сконструировать химерное антитело мыши и человека [34]. Мышиные антитела mAb 4D5 были гуманизированы путем вставки мышиных переменных областей в структуру иммуноглобулина G1 человека, а в 1998 г. был одобрен препарат Трастузумаб (Герцептин) для лечения HER2-положительного (позитивного или с доказанной амплификацией онкогена HER2 или избыточной экспрессией белка HER2 в опухоли) метастатического рака молочной железы [35-37].

В начале 2000 г. продолжают публиковаться исследования сверхэкспрессии/амплификации HER2 в эпителиальных новообразованиях разного гистогенеза [38]. В 2003 г. Tomonogi Yano и соавт. продемонстрировали избыточную экспрессию HER2 в 46 из 200 (23%) случаев РЖ. Анализ FISH показал, что амплификация гена *erbB2* наблюдалась в 27,1% случаях [39]. В 2003 г. выполнена оценка прогностической значимости гиперэкспрессии HER-2/*neu* в корейской популяции в клеточных линиях РЖ: сверхэкспрессия HER2 положительно коррелирует с метастазированием в лимфатические узлы, отдаленным метастазированием, более высокой частотой рецидивов и ассоциацией со стадией pT (TNM). Сверхэкспрессия HER2 чаще встречалась при уже распространенном РЖ, чем на ранних этапах опухолевого процесса (54,1% против 24,2%). Трастузумаб ингибировал пролиферацию HER2 сверхэкспрессированной линии клеток РЖ на 21% с подавлением экспрессии тирозиназного рецептора. ДНК-флуоресцентная проточная цитометрия ядер показала снижение митотической активности после обработки трастузумабом [40].

В связи с доказанной эффективностью комбинации трастузумаба при раке молочной железы, предприняты попытки оценить действие этих сочетаний относительно клеточных линий аденокарциномы желудка. В 2004 г. S.J. Gong и соавт. в эксперименте оценивали эффект по ингибированию опухолевого роста при воздействии трастузумаба и трех химиотерапевтических агентов, доксорубицина, цисплатина и паклитаксела как по отдельности, так и в комбинациях: сопутствующее лечение трастузумабом с доксорубицином увеличивает цитотоксичность химиотерапевтического препарата, улучшает выживаемость мышей с перитонеальной диссеминацией клеток [41]. Так постепенно трастузумаб стано-

вится потенциальным кандидатом для нового метода лечения HER2-сверхэкспрессирующего РЖ [42].

Клинические испытания HER2- ориентированной таргетной терапии при неоперабельном распространенном или метастатическом РЖ

В 2005 г. С. Rebeschung с соавт. опубликовали клиническое наблюдение метастатического РЖ у 28-летней женщины со сверхэкспрессией *c-erbB-2*, которой проводилась терапия трастузумабом в сочетании с химиотерапией. Полный ответ был получен в результате применения комбинации трастузумаба и оксалиплатина, далее поддерживался монотерапией трастузумабом в течение 18 мес. Общая продолжительность жизни составила около 4 лет. Авторы пришли к выводу, что комбинация трастузумаба и химиотерапии эффективна при лечении метастатической карциномы желудка со сверхэкспрессией белка *c-erbB-2* [43].

В этом же году стартовало клиническое исследование ToGA (Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer) — исследование трастузумаба в сочетании с химиотерапией в сравнении с использованием только химиотерапии у пациентов с HER2-положительным распространенным РЖ и желудочно-пищеводного перехода. В 2014 г. были представлены результаты этого открытого международного рандомизированного контролируемого исследования фазы III, проведенного в 122 центрах в 24 странах. Пациенты включались в исследование, если с помощью иммуногистохимии (ИГХ) в опухолях наблюдалась сверхэкспрессия белка HER2 или амплификация *ERBB2* с помощью флуоресцентной гибридизации *in-situ* (FISH). Участники были случайным образом распределены в соотношении 1:1 для получения схемы химиотерапии капецитабин+цисплатин или 5-фторурацил+цисплатин, назначаемых каждые 3 нед в течение шести циклов, или химиотерапии в сочетании с внутривенным введением трастузумаба. 584 пациента были включены в первичный анализ. Медиана наблюдения составила 18,6 мес в группе трастузумаб плюс химиотерапия и 17,1 мес в группе только химиотерапии, медиана общей выживаемости — 13,8 мес в группе трастузумаб+химиотерапия, по сравнению с 11,1 мес в группе пациентов с только химиотерапией. Наибольшую пользу от лечения трастузумабом получали пациенты в HER2-положительной подгруппе с ИГХ2+/FISH+ или ИГХ3+: медиана общей выживаемости была улучшена до 16,0 мес [44].

II фаза исследования JFMC45-1102 эффективности и безопасности трастузумаба и паклитаксела для пациентов, не получавших ранее таксаны и трастузумаб, с HER2-положительным, ранее леченым, запущенным или рецидивирующим РЖ демонстрирует медиану выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости, составив 5,1 и 17,1 мес соответственно. Трастузумаб в сочетании с паклитакселем хорошо переносился, это сочетание стало многообещающим режимом в указанной когорте пациентов [45].

В настоящий момент продолжается проспективное рандомизированное открытое исследование фазы II исследования EORTC (Европейская организация по исследованию и лечению рака) «INNOVATION» корейской и голландской групп, в котором оценивается влияние трёх терапевтических направлений периоперационной терапии у пациентов с резектабельным РЖ и желудочно-пищеводного перехода на частоту патоморфологического ответа (опухолевая стадия IB-III — TNM7): 1) использование только стандартной периоперационной химиотерапии; 2) периоперационной химиотерапии в сочетании с трастузумабом; 3) периоперационной химиотерапии с трастузумабом и пертузумабом. Ожидаемый срок завершения испытания и оценки результатов около 10 лет [46].

Новые перспективы

Цитотоксические препараты оказывают влияние не только на опухолевые клетки, но и существенно повреждают нормальные делящиеся клетки, что приводит к серьезным побочным реакциям. Для получения эффекта целенаправленного действия только на опухолевые клетки в последние годы активно создаются препараты — конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC — antibody-drug conjugate), представляющие собой антиген-специфические антитела в сочетании с цитотоксической полезной нагрузкой. Такое лекарственное средство включает цитотоксические агенты и моноклональные антитела, которые устойчивы к антигену-мишени за счет химических связей (линкеров) и предназначены для передачи цитотоксических агентов к опухолевым клеткам, при этом моноклональные антитела действуют как транспортеры, направляющие цитотоксические препараты в злокачественные клетки [47].

На сегодняшний день существует несколько препаратов на основе анти-HER2 моноклональных антител. Одним из первых таких препаратов был адотрастузумаб, или трастузумаб эмтанзина (T-DM1) — конъюгат моноклонального анти-HER2 антитела с ингибитором полимери-

зации тубулина DM1 (производное мейтанзина). В связи с успешным его использованием в терапии метастатического рака молочной железы, предпринята попытка оценить эффективность применения T-DM1 по сравнению со стандартным лечением препаратами группы таксанов (доцетакселом или паклитакселом) у пациентов с распространенным РЖ, которые ранее получали лечение трастузумабом, в многоцентровом рандомизированном адаптивном исследовании GATSBY II/III фазы. Целью исследования было получить большую эффективность от таргетной терапии, улучшив селективную доставку химиотерапевтического агента T-DM1. Трастузумаб эмтанзин не превосходил по эффективности доцетаксел или паклитаксел у пациентов с ранее пролеченным HER2-положительным распространенным РЖ: медиана общей выживаемости в этих группах составила 7,9 против 8,6 мес [48].

В декабре 2019 г. FDA одобрило применение препарата Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) для лечения распространенного HER2-положительного рака молочной железы у пациентов, которые ранее получали лечение двумя или более анти-HER2 препаратами. Препарат представляет собой конъюгат моноклонального антитела против рецептора HER2, расщепляемого линкера на основе тетрапептида, и лекарственного средства — активного ингибитора топоизомеразы I. Проведено рандомизированное исследование DESTINY-Gastric01 [49], проанализированы результаты лечения 187 пациентов с метастатическим РЖ и пищеводно-желудочного перехода с прогрессированием на фоне предшествующих двух линий химиотерапии. Отмечено значительное улучшение результатов лечения в виде повышения частоты ответа (51%) и общей выживаемости (медиана 12,5 мес) по сравнению со стандартной терапией у больных с HER2-положительным РЖ. Таким образом, применение препарата трастузумаба дерукстекана представляется перспективным у больных с HER2-положительным РЖ.

RC48 (Disitamab Vedotin) также представляет собой инновационный конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из гертузумаба (антиHER2 антитело), связывающего противоопухолевый агент монометил ауристатин Е (ММАЕ) (ведотин, сильнодействующее антимитотическое противоопухолевое средство с высокой токсичностью) через расщепляемый линкер. Основным детальным механизмом действия RC48 является альтернативная доставка противоракового агента (ведотина) к HER2-экспрессирующим раковым клеткам. Линкер к моноклональному антителу стабилен во внеклеточной жидкости, но расщепляется катепсином,

как только конъюгат попадает в опухолевую клетку, таким образом, активируя антимиотический механизм. Результаты исследования I фазы RC48 по лечению РЖ с низким уровнем экспрессии HER2 показали, что противоопухолевый ответ у пациентов с HER2 ИГХ 2+/FISH-напоминал таковой у пациентов с ИГХ 2+/FISH+ и ИГХ 3+: противоопухолевый ответ отмечен у 72,7%, 60,0% и 52,6% пациентов соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что RC48 обладает определенным противораковым эффектом у пациентов с РЖ даже с низкой экспрессией HER2 [50, 51].

Трастузумаб также может усиливать экспрессию PD-1 и PD-L1, индуцировать экспансию опухолеспецифических CD4 и CD8 Т-клеток и модулировать экспрессию МНС (молекул комплекса гистосовместимости) класса II [52], что может повысить эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек. Комбинация трастузумаба с терапией против PD-1 продемонстрировала противоопухолевую активность на мышинной модели [53], что явилось предпосылкой к клиническому испытанию, в исследовании фазы II показавшему, что у 70% (n = 26/37) пациентов, получавших комбинацию пембролизумаба с капецитабином, препаратов платины и трастузумаба, период без прогрессирования составил 6 мес, общая частота ответа составила 91% (95% ДИ 78-97), медиана до прогрессирования — 13,0 мес (95% ДИ 8,6 — не достигнуто), что явилось предпосылкой для проведения III фазы испытания [54].

В настоящее время ведется также активный поиск других путей воздействия на опухолевые клетки РЖ с гиперэкспрессией HER2: Маргетуксимаб (Fc-модифицированное моноклональное антитело против HER2), одобрено FDA, проводятся клинические испытания как в монотерапии, так и в сочетании с другими таргетными препаратами; Zanidatamab (ZW25) (Занидатамаб), являющееся биспецифическим антителом против HER2, показавший большую эффективность по сравнению с комбинацией трастузумаба и пертузумаба; KN026 — другое биспецифическое антитело, которое показало активность как в отношении HER2-положительного РЖ, так и при низком уровне экспрессии HER2; SBT6050 (состоит из линкера — агониста толл-подобного рецептора 8 (TLR8), конъюгированного с пертузумабом). Изучаются и другие агенты, в том числе ингибиторы тирозинкиназных рецепторов HER2 — Tucatinib (Тукатиниб), Afatinib (Афатиниб), Pozotinib (Позиотиниб), Pyrotinib (Пиротиниб), уже включенные в клинические испытания [47]. Ингибитор тирозинкиназы Апатиниб, блокирующий VEGFR-2, продемонстрировал определенную эффективность у пациентов с

РЖ на поздних стадиях заболевания и с метастатическим РЖ, резистентным к химиотерапии, что позволяет рассматривать его как возможный препарат третьей или последующих линий терапии.

Молекулярно-генетическая гетерогенность HER2

HER2 сигнальный путь, по сообщениям исследователей, имеет различную частоту уровня экспрессии соответствующего гена и активности в общей популяции пациентов с РЖ. Нередки сообщения о сомнительной его роли как в качестве прогностического биомаркера, так и мишени терапии при РЖ. Например, в 2010 г. H. Grabsch и соавт. в крупном исследовании 924 случаев двух независимых серий образцов РЖ утверждают, что экспрессия HER2 не связана с прогнозом: менее 10% всех случаев демонстрируют экспрессию HER2-рецептора в более чем 5% опухолевых клеток, морфологически 91% из них кишечного типа. В обеих группах не было выявлено связи между экспрессией HER2, выживаемостью пациента или TNM стадией [55]. В противоположность этому мнению в настоящем обзоре продемонстрированы результаты японской и корейской групп исследователей [29, 30]. Это наводит на мысль о географической молекулярно-генетической гетерогенности HER2 положительного РЖ. В связи с этим современные многоцентровые рандомизированные клинические исследования, каким также является исследование ToGA, стремятся изучить различные когорты пациентов.

Заключение

Таким образом, изучая в исторической перспективе вопросы появления современных высокоэффективных таргетных препаратов, исследования чувствительности злокачественных опухолей к различным терапевтическим агентам, поиска точек приложения различных их комбинаций и изучения молекулярно-генетических предпосылок чувствительности и минимизации побочных эффектов, становится понятно, что проблема лежит в плоскости современных молекулярно-генетических исследований, изучения нестандартных и неочевидных путей преодоления лекарственной устойчивости, поиска новых специфических клеточных мишеней и новых лекарственных агентов с целенаправленным действием. В то же время, несмотря на блестящие научные разработки и, казалось бы, беспроеигрышные варианты, в организме человека многие перспективные *in vitro* лекарственные агенты часто демонстрируют довольно

скромные клинические результаты и нуждаются в дальнейшей проработке возможностей.

Молекулярно-генетическая классификация РЖ, изложенная в «Атласе ракового генома» [8-10], выделяет четыре типа РЖ, одним из которых является тип с хромосомной нестабильностью, составляющие 50% от всех случаев РЖ. При исследовании этого вида опухолей выявляется повторная амплификация таких генов, как HER2, EGFR, MET, VEGFA, FGFR2 и другие, которые могут представлять собой потенциальную мишень для таргетной терапии.

Проводится поиск новых вариантов HER2-ориентированной таргетной терапии сочетаний с препаратами других групп: цитотоксические препараты, иммунотерапевтические агенты, конъюгатные таргетные препараты, способствующие высвобождению высокоэффективного цитотоксического противоопухолевого вещества непосредственно в опухолевых клетках, избегая таким образом выраженного проявления токсичности химиопрепарата.

У значительного разнообразия комбинаций таргетных препаратов при лечении РЖ отмечается большой клинический потенциал в отношении не только при гиперэкспрессии HER2-рецепторов, но и, что особенно ценно, при слабой экспрессии HER2-рецепторов. В настоящее время на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано более 100 клинических исследований, изучающих терапию HER2-позитивного РЖ.

Углубление в молекулярные механизмы реализации своего онкогенного потенциала *ERBB2* гена при РЖ должно разрешить многие спорные вопросы и позволит расширить возможности лечения онкологических больных, однако для разработки и внедрения этих новейших подходов необходимо проведение большого количества трансляционных и клинических исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(3):534-542. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.045.
2. Cisto M, Filip AA, Arnold Offerhaus GJ, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology. Oncotarget. 2018;9(27):19427-42. doi:10.18632/oncotarget.24827.
3. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol. 2019;14(1):26-38. doi:10.5114/pg.2018.80001.
4. Wang F-H, Shen L, Li J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. Cancer Communications. 2019;39(1):10. doi:10.1186/s40880-019-0349-9.
5. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; doi:10.1002/14651858.cd004064.pub4.
6. Alessandrini L, Manchi M, De Re V, et al. Proposed molecular and miRNA classification of gastric cancer. Int J Mol Sci. 2018;19(6):1683. doi:10.3390/ijms19061683.
7. Lei Z, Tan IB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. Gastroenterology. 2013;145(3):554-65. doi:10.1053/j.gastro.2013.05.010.
8. Sanjeevaiah A, Cheedella N, Hester C, et al. Gastric cancer: recent molecular classification advances, racial disparity, and management implications. J Oncol Pract. 2018;14(4):217-24. doi:10.1200/JOP.17.00025.
9. Chia N-Y, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. Ann Oncol. 2016;27(5):763-9. doi:10.1093/annonc/mdw040.
10. Zhang W. TCGA divides gastric cancer into four molecular subtypes: implications for individualized therapeutics. Chin J Cancer. 2014;33(10):469-470. doi:10.5732/cjc.014.10117.
11. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27:v38-49. doi:10.1093/annonc/mdw350.
12. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007;26(45):6469-87. doi:10.1038/sj.onc.1210477.
13. Schechter AL, Hung M-C, Vaidyanathan L, et al. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. Science. 1985;229(4717):976-8. doi:10.1126/science.2992090.
14. Shih C, Padhy LC, Murray M, et al. Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts. Nature. 1981;290(5803):261-4. doi:10.1038/290261a0.
15. Bargmann CI, Hung M-C, Weinberg RA. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. Nature. 1986;319(6050):226-30. doi:10.1038/319226a0.
16. Semba K, Kamata N, Toyoshima K, et al. A v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1985;82(19):6497-501; doi:10.1073/pnas.82.19.6497.
17. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. Science. 1985;229(4717):974-6. doi:10.1126/science.2992089.
18. Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, et al. Similarity of protein encoded by the human c-erbB-2 gene to epidermal growth factor receptor. Nature. 1986;319(6050):230-4. doi:10.1038/319230a0.
19. Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, et al. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. Trends Biochem Sci. 2006;31(3):164-72. doi:10.1016/j.tibs.2006.01.006.
20. Orlic-Milacic M, Neckers LM, Xu W. Signaling by ERBB2 [Internet]. Reatcome. 2021:20. Available from: <https://reactome.org/content/detail/R-HSA-1227986>.
21. Tao Y, Shen C, Luo S, et al. Role of Erbin in ErbB2-dependent breast tumor growth. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(42). doi:10.1073/pnas.1407139111.

22. Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):55-62. doi:10.5858/2010-0454-RAR.1.
23. Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R. Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(24):7479-7491. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0636.
24. Mishra R, Hanker AB, Garrett JT. Genomic alterations of ERBB receptors in cancer: clinical implications. *Oncotarget.* 2017;8(69):114371-114392. doi:10.18632/oncotarget.22825.
25. Lee JW, Soung YH, Seo SH, et al. Somatic mutations of ERBB2 kinase domain in gastric, colorectal, and breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2006;12(1):57-61. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0976.
26. Natali PG, Nicotra MR, Bigotti A, et al. Expression of the p185 encoded by HER2 oncogene in normal and transformed human tissues. *Int J Cancer.* 1990;45(3):457-61. doi:10.1002/ijc.2910450314.
27. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82. doi:10.1126/science.3798106.
28. Park JB, Rhim JS, Park SC, et al. Amplification, overexpression, and rearrangement of the erbB-2 protooncogene in primary human stomach carcinomas. *Cancer Res.* 1989;49(23):6605-9.
29. Jaehne J, Urmacher C, Thaler HT, et al. Expression of Her2/neu oncogene product p185 in correlation to clinicopathological and prognostic factors of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992;118(6):474-9. doi:10.1007/BF01629433.
30. Drebin JA, Link VC, Greene MI. Monoclonal antibodies specific for the neu oncogene product directly mediate anti-tumor effects in vivo. *Oncogene.* 1988;2(4):387-94.
31. Drebin JA, Link VC, Stern DF, et al. Down-modulation of an oncogene protein product and reversion of the transformed phenotype by monoclonal antibodies. *Cell.* 1985;41(3):697-706. doi:10.1016/s0092-8674(85)80050-7.
32. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science.* 1986;232(4758):1644-6. doi:10.1126/science.3012781.
33. Stancovski I, Peles E, Levy RB, et al. Signal transduction by the neu/erbB-2 receptor: A potential target for anti-tumor therapy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 1992;43(1-3):95-103. doi:10.1016/0960-0760(92)90192-L.
34. Lewis GD, Figari I, Fendly B, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother.* 1993;37(4):255-63. doi:10.1007/BF01518520.
35. Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res.* 1998;58(13):2825-31.
36. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. Trastuzumab. *The Oncologist [Internet].* 2011;16(6):800-10. doi:10.1634/theoncologist.2010-0035.
37. Trastuzumab Product Approval Information — Licensing Action 9/25/98. U.S. Drug&Food Administration. 1998. Available from: [https://web.archive.org/web/20170128163102/https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedand](https://web.archive.org/web/20170128163102/https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080591.htm)
38. Koeppen HKW, Wright BD, Burt AD, et al. Overexpression of HER2/neu in solid tumours: an immunohistochemical survey. *Histopathology [Internet].* 2001;38(2):96-104. doi:10.1046/j.1365-2559.2001.01084.x.
39. Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncology Reports.* 2006. doi:10.3892/or.15.1.65.
40. Im SA, Lee KE, Nam E, et al. The prognostic significance of the overexpression of HER-2/ neu in Korean gastric carcinomas and the in vitro effects of Anti-HER-2/neu antibody on cell growth in the gastric carcinoma cell lines. *Cancer Res Treat.* 2003;35(2):109-16. doi:10.4143/crt.2003.35.2.109.
41. Gong SJ, Jin CJ, Rha SY, et al. Growth inhibitory effects of trastuzumab and chemotherapeutic drugs in gastric cancer cell lines. *Cancer Lett.* 2004;214(2):215-24. doi:10.1016/j.canlet.2004.04.029.
42. Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, Sonoda K, Shiraiishi N, Kitano S. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol.* 2005;27(3):681-5.
43. Rebeschung C, Barnoud R, Stfani L, et al. The effectiveness of trastuzumab (Herceptin) combined with chemotherapy for gastric carcinoma with overexpression of the c-erbB-2 protein. *Gastric Cancer.* 2005;8(4):249-52. doi:10.1007/s10120-005-0342-7.
44. 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):687-97. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
45. Nishikawa K, Takahashi T, Takaishi H, et al. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naïve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102). *Int J Cancer.* 2017;140(1):188-196. doi:10.1002/ijc.30383.
46. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, et al. EORTC-1203-GITCG — the “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12885-019-5675-4.
47. Fong C, Chau I. HER2 Inhibition in Gastric Cancer—Novel Therapeutic Approaches for an Established Target. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3824. doi:10.3390/cancers14153824.
48. 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.
49. 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.
50. Singh AP, Sharma S, Shah DK. Quantitative characterization of in vitro bystander effect of antibody-drug conjugates. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016;43(6):567-582. doi:10.1007/s10928-016-9495-8.
51. Xu Y, Wang Y, Gong J, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Gastric Cancer.* 2021;24(4):913-925. doi:10.1007/s10120-021-01168-7.
52. Chaganty BKR, Qiu S, Gest A, et al. Trastuzumab up-regulates 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.
53. Stagg J, Loi S, Divisekera U, et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(17):7142-7. doi:10.1073/pnas.1016569108.
54. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):821-831. doi:10.1016/S1470-2045(20)30169-8.
55. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, et al. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value — conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol.* 2010;32(1-2):57-65. doi:10.3233/CLO-2009-0497.

Поступила в редакцию 18.01.2022
 Прошла рецензирование 14.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*A.V. Chayka¹, M.S. Gusakova¹, V.M. Khomyakov¹,
 A.B. Ryabov¹, A.D. Kaprin^{1,2}*

HER2-positive cancer therapy — review of clinical findings and of molecular genetic features of the signaling pathway

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, the Russian Federation,
²Peoples Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

Gastric cancer (GC) is a malignant tumor with a low overall survival rate, which usually has an aggressive course. Despite recent advances in surgery, chemotherapy and molecular genetic techniques, the prognosis is extremely poor. For this reason, it is important to find additional therapeutic targets. Previously, HER2-targeted therapy demonstrated high efficacy in the treatment of breast cancer. This inspired the search for high levels of HER2 (epidermal growth factor receptor 2) expression in malignant tumors of other localizations. The findings showed that HER2 is overexpressed in approximately 10%-20% of gastric adenocarcinomas. ToGA clinical trial results allowed to include trastuzumab in the first-line systemic chemotherapy of inoperable locally disseminated and metastatic HER2-positive gastric cancer. This literature review is dedicated to comprehensive examination of HER2-oriented targeted therapy for gastric cancer treatment. It reveals molecular and genetic features of this signaling pathway, evaluates the results of existing clinical studies, and searches for new promising cancer drugs.

Keywords: HER2-positive gastric cancer, *ERBB2* gene, trastuzumab

For citation: Chayka AV, Gusakova MS, Khomyakov VM, Ryabov AB, Kaprin AD. HER2-positive cancer therapy — review of clinical findings and of molecular genetic features of the signaling pathway. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):45-54. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-45-54

Сведения об авторах

Чайка Анна Валентиновна, канд. мед. наук, врач-онколог, науч. сотр. торакоабдоминального отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д.3; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2178-9317>, annachayka@mail.ru.

Гусакова Мария Сергеевна, врач-онколог торакоабдоминального отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0036-9241>, gusakova.95@bk.ru.

Хомяков Владимир Михайлович, канд. мед. наук, руководитель торакоабдоминального отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, vladimirkhom@mail.ru.

Рябов Андрей Борисович, д-р мед. наук, заместитель генерального директора по хирургии, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>, ryabovdoc@mail.ru.

Каприн Андрей Дмитриевич, акад. РАН, д-р. мед. наук, д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ; проф., ФГАОУ ВО «РУДН», Медицинский институт, кафедра онкологии и рентгенрадиологии им.В.П.Харченко, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, contact@nmicr.ru.

Chayka Anna Valentinovna, MD, PhD (Med.), Oncologist, Researcher, Thoracoabdominal Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, 3,

2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284, annachayka@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2178-9317>.

Gusakova Maria Sergeevna, MD, Oncologist, Thoracoabdominal Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284; gusakova.95@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0036-9241>.

Khomyakov Vladimir Mikhailovich, PhD (Med.), Head of Thoracoabdominal Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284, vladimirkhom@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>.

Ryabov Andrey Borisovich, DSc (Med.), Deputy Director General for Surgery, Head of the Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284; ryabovdoc@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>.

Kaprin Andrey Dmitrievich, DSc (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Radiological Centre, Prof., the Department of Oncology and X-ray Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples Friendship University of Russia, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284; contact@nmicr.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.