

УДК 616.33-006.615.37

*Р.В. Сенютович, Б.І. Шумко, Н.В. Зелінська, Т.В. Крук, О.В. Чорний, В.М. Пилипів\*,  
М.А. Сенютович\**

## ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ РАКУ ШЛУНКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці  
\*Прикарпатський національний університет ім. В. Стефаника, м. Івано-Франківськ

**Резюме.** Представлений огляд літератури з таргетної терапії раку шлунка. Анти-Her2 терапія моноклональними антитілами застосовується разом із хіміотерапією

і продовжує виживання хворих на поширений рак шлунка на 6-8 місяців.

**Ключові слова:** рак, шлунок, таргетна терапія, моноклональні антитіла.

Таргетні препарати – це речовини, що взаємодіють із специфічними молекулами, необхідними для росту і прогресування пухлин. Мета таргетних препаратів – зниження кількості ракових клітин більш точними методами, з меншими побічними ефектами, ніж це робиться хіміотерапією. Таргетні протиракові препарати розділяються на моноклональні антитіла або малі молекули.

Моноклональні антитіла атакують специфічні антигени на поверхні клітин – такі, як трансмембранні рецептори або позаклітинні фактори росту.

Дрібні молекули проходять крізь мембрани і знаходять мішені в середині клітини. Зазвичай вони порушують дію ензимів.

**Фактори росту** – клас невеликих природних пептидів та білків, що беруть участь у сигнальних системах організму еукаріотів, зв'язуючись із рецепторами на поверхні клітин із метою стимулювання росту їх та росту і диференціації. Крім того, фактори росту важливі для регулювання різноманітності клітинних процесів.

### Епідермальний фактор росту (EGF) та його рецептори

Епідермальний фактор росту (EGF – Epidermal Growth Factor, урогастрон, фактор росту епідермальний) – поліпептид із молекулярною масою 6000, молекула якого складається з 53 амінокислотних залишків, вперше ізольований із слинних залоз миші. Згодом він виявлений у багатьох нормальних і патологічно змінених тканинах.

### Рецептори факторів росту

Родина HER складається із чотирьох рецепторів HER-1 (epidermal growth factor receptor<sup>1</sup> (EGFR), HER-2, HER-3, HER-4. HER-2 не потребує ліганду для активації. Активація цих рецепторів веде до гомо-або гетеродимеризації та ініціює каскади фосфорилляції і активації фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), Акт-mammalian target of rapamycin (m TOR), Ras-Raf - мітогенактивованої протеїнкінази (ERR), MEK – ERK мітогенного шляху.

HER-2 надекспресія спостерігається у 10-38 % пухлин шлунка (Aizawa et al., 2014) [11].

Прогностичне значення надекспресії HER-2 при пухлинах шлунка пов'язане з поганим прогнозом (Deng et al., 2013) [9].

Блокатор HER-2 рецепторів – трастузумаб у комбінації з хіміотерапією давав ремісії (ORR-

overall response rate) у 35-44 % (Nolting et al., 2014) [24]. У дослідженні Lee [20] (>3800 хворих), контрольовані рандомізовані дослідження, 594 хворих із HER-2 3+ одержували трастузумаб як доповнення до хіміотерапії. Загальне виживання (OS) зросло до 13,8 місяця, є 11,1 місяця (p=0,0046). Незважаючи на достовірні дані – це жалюгідний успіх. Цетукс – це рекомбіноване химерне моноклональне антитіло людини і миші, направлене проти EGFR-2. Загальне виживання з різними режимами хіміотерапії при його застосуванні склало 9,5-16 місяців (Palacio et al., 2014) [28].

Згадаємо, ще інші таргетні препарати – панітумумаб – повністю гуманізоване людське моноклональне антитіло та інші препарати, механізми дії яких представлені на рисунку, взятому з роботи Yamamoto et al. (2014) [3].

Препарати сорафеніб, бевацизумаб, сулітиніб. OS (загальне виживання) при застосуванні сунітинібу склало 6,8 місяця (Ajani et al., 2013) [13]. Знову є жалюгідне покращання виживання.

За даними Bilici et. al [4] загальне виживання хворих на місцево-поширений рак шлунка за різними схемами хіміотерапії, за даними 10 онкологів (роботи опубліковані 2007-2011 рр.) склало від 3,3 до 16,6 місяця.

Огляди літератури, присвячені в 2013-2014 роках ролі рецепторів епідермального фактору росту при раку шлунка, представлені в роботах: Jorgensen (2014) [18], Lee et al. (2014) [17], Bilici et al. (2014) [4], Yan et al. (2014) [14], Luis et al. (2013) [25], de Mello et al. (2013) [8], Montemurro et al. (2014) [24], Sanford et al. (2013) [27].

Проводиться паралельне вивчення різних рецепторів та шляхів росту пухлинних клітин при раку шлунка, як можливих ланок таргетної терапії. У цьому аспекті цікава робота Nagatsuma et al. (2014) [12], в якій одночасно досліджена активність HER-2, EGFR, MET FGFR-2.

У роботі Vucson et al. (2014) [26] розглянуте прогностичне значення експресії TSC і TOR, у роботі Li et al. (2013) [5] розглянуті HER-2, MET та FGFR-2, як онкогенні драйвери пошкоджень і „молекулярні сегменти” таргетної терапії.

Sakai et al. (2013) [2] – дослідили HER-2 експресію і пошкодження PI3K –Акт мітогенного

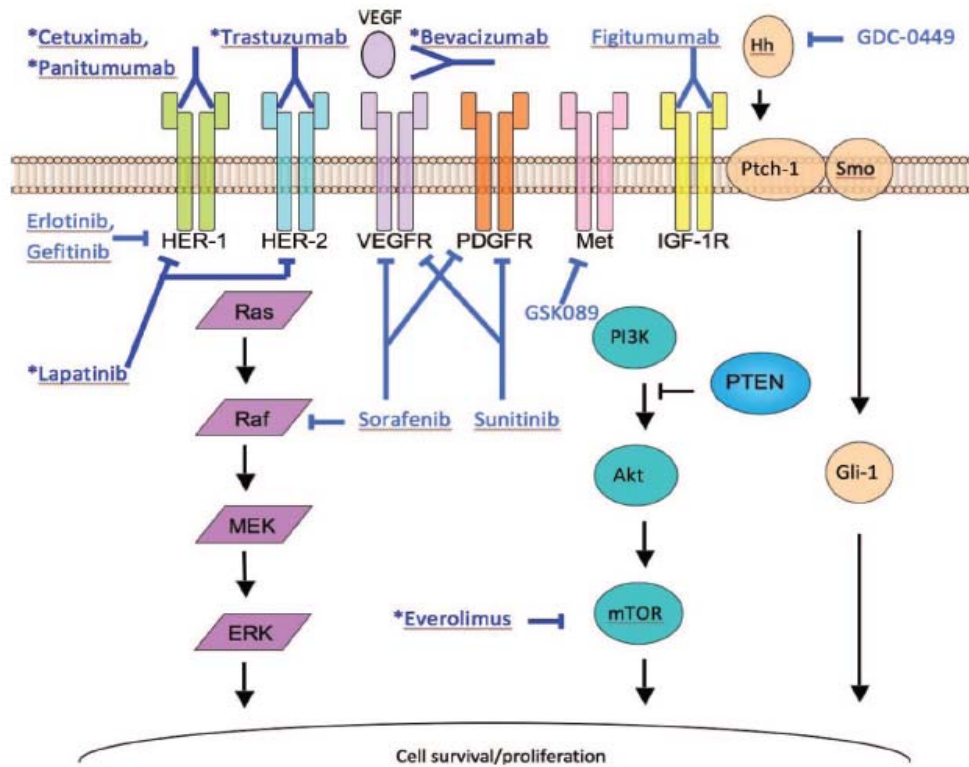


Рис. Сигнальні шляхи при раку шлунка і місця дії різних таргетних препаратів (за Yamamoto et al., 2014) [3]

шляху Moronn a. Roa et al. (2014) – Met рецептори тирозин-кінази. Клінічне значення і позитивні кореляції між Fox M1 і HER-2 експресією представили Li et al. (2013) [5].

Є роботи, які порівнюють вміст HER-2 рецепторів у біопсійному і хірургічному матеріалах. Вони вказують на високу відповідність обох способів одержання матеріалу для визначення рецепторів, що важливо для лікаря, який планує проводити неoad'ювантну таргетну терапію (Yoshida et al., 2014) [6]. Показана частота ампліфікації HER-2 гена та його надмірної експресії при поширеному раку шлунка (Roa et al., 2013) [15].

Представлені кореляційні зв'язки між рецепторами епідермального фактору росту 2, клініко-патологічними характеристиками і прогнозом раку шлунка (He et al., 2013) [7].

Lee et al. (2013) [20] пропонують нові діагностичні технології, що базуються на протеомному аналізі для виявлення гетерогенних змін у сигнальних шляхах при раку шлунка, а також огляді літератури розглянули нові шляхи таргетної терапії інгібіцією HER-2 – мутації та ампліфікації таргетних генів на шляхах ангиогенезу.

Lee et al. (2013) [16] представляють методику ідентифікації ROS/rearrangement при раку шлунка.

Показано ефект MNCI siRMA на резистентність до трастузумабу (Deng et al., 2013) [9].

Aizawa et al. (2014) [11] вивчили біологічні особливості HER-2 у 1006 японців. Показано, що ліпоплекс медіатори пригнічення (silencing) мембранних регуляторів (CD 46, CD55, CD 59) підвищують протипухлинну дію трастузумабу і пертизумабу.

Описані випадки успішного лікування поширеного раку шлунка препаратами S-1+CDDP+trastuzumab capecitabine, cisplatin і trastuzumab (Degushi et al., 2013) [1].

Yasuyama et al. (2013) [29] – різними комбінаціями хіміопрепаратів та trastuzumab (Namikawa et al., 2013) [10].

Satoh et al. (2014) [19] порівняли ефективність лапатинібу з паклітакселом і тільки паклітакселу в терапії другої лінії поширеного раку шлунка в азіатських країнах. Це т.зв. TuTAN-A рандомізоване дослідження 3-ї фази.

Позитивний ефект trastuzumab'у з антрацикліновими цитостатиками відмітили при HER-2 позитивному раку шлунка Palacio et al. (2014) [28].

Досвідом застосування trastuzumab-вмісних режимів хіміотерапії при поширеному і рецидивному раку шлунка діляться Namikawa et al. (2013) [10].

Рівень HER-2 ампліфікації гена є предиктором ремісії та загального виживання (Gomaz-Martin et al., 2013) [21].

Досліджуються нові інгібітори HER-2 рецепторів afatimib (Janjigian et al., 2013) [22] trastuzumab emtansine (T-DMI).

Інгібітори HER-2 рекомендуються NCCN у протоколах для лікування раку шлунка (Ajani et al., 2013) [13].

У великому дослідженні 2-ї фази, проведеного японськими вченими (Sakai et al., 2013) [2] показано, що trastuzumab посилює дію іринотекану при поширеному HER-2 позитивному раку шлунка, рефрактерному до хіміотерапії.

Детально аналіз мультицентрованого, рандомізованого контрольованого дослідження 3-ї фази по застосуванні хіміотерапії з trastuzumab представлено (Sanford et al., 2013) [27].

### Висновки

1. Таргетна терапія раку шлунка застосовується переважно як доповнення до хіміотерапії.

2. Порівняно з хіміотерапією комбіноване лікування цитостатиками і таргетними препаратами продовжує життя хворих на рак шлунка на кілька місяців.

### Література

1. A case of HER2-positive advanced gastric cancer successfully treated with a combination of capecitabine, cisplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy / K. Deguchi, K. Nishikawa, K. Iwase [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2013. – Vol. 40, № 12. – P. 2253-2255.
2. A phase II trial of trastuzumab combined with irinotecan in patients with advanced HER2-positive chemorefractory gastric cancer: Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group OGS1203 (HERBIS-5) / D. Sakai, T. Satoh, Y. Kurokawa [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 43, № 8. – P. 838-840.
3. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and vice versa / H. Yamamoto, Y. Watanabe, T. Maehata [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 14, № 20 (14). – P. 3927-3937.
4. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives / A. Bilici // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 14, № 20 (14). – P. 3905-3915.
5. Clinical significance and positive correlation of FoxM1 and Her-2 expression in gastric cancer / X. Li, D. Tang, Y. Yao [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 8, № 12 (3). – P. 105-109.
6. Comparison of HER2 status between surgically resected specimens and matched biopsy specimens of gastric intestinal-type adenocarcinoma / H. Yoshida, N. Yamamoto, H. Taniguchi [et al.] // *Virchows Arch.* – 2014. – Vol. 3, № 22 (11). – P. 3707-3712.
7. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer / C. He, X.Y. Bian, X.Z. Ni [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 14. – P. 2171-2178.
8. de Mello R.A. HER2 therapies and gastric cancer: a step forward / R.A. de Mello, A.M. Marques, A. Araújo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 7, № 37. – P. 6165-6169.
9. Deng M. Effect of MUC1 siRNA on drug resistance of gastric cancer cells to trastuzumab / M. Deng, D.D. Jing, X.J. Meng // *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 127-131.
10. Efficacy of trastuzumab-containing regimens in patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer / T. Namikawa, E. Munekage, M. Shiga [et al.] // *Gan. To Kagaku Ryoho*. – 2013. – Vol. 40, № 12. – P. 2250-2252.
11. Evaluation of HER2-based biology in 1,006 cases of gastric cancer in a Japanese population / M. Aizawa, A.K. Nagatsuma, K. Kitada [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2014. – Vol. 17, № 1. – P. 34-42.
12. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma / A.K. Nagatsuma, M. Aizawa, T. Kuwata [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 53-61.
13. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines / J.A. Ajani, D.J. Bentrem, S. Besh [et al.] // *National Comprehensive Cancer Network. – J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 531-546.
14. HER2 aberrations in cancer: Implications for therapy / M. Yan, B.A. Parker, R. Schwab [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 770-780.
15. HER2 gene amplification and overexpression in advanced gastric cancer / I. Roa, J. Slater, D. Carvajal [et al.] // *Rev. Med. Chil.* – 2013. – Vol. 141, № 11. – P. 1411-1419.
16. Identification of ROS1 rearrangement in gastric adenocarcinoma / J. Lee, S.E. Lee, S.Y. Kang [et al.] // *Cancer.* – 2013. – Vol. 1. – P. 1627-1635.
17. Innovative personalized medicine in gastric cancer: time to move forward / J. Lee, K.M. Kim, W.K. Kang [et al.] // *Clin. Genet.* – 2014. – Vol. 86, № 1. – P. 37-43.
18. Jorgensen J.T. Role of human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: biological and pharmacological aspects / J.T. Jorgensen // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 28, № 20 (16). – P. 4526-35.
19. 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 / T. Satoh, R.H. Xu, H.C. Chung [et al.] // *J Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 27. – P. 613-616.
20. Lee J. Towards the goal of personalized medicine in gastric cancer-time to move beyond HER2 inhibition. Part II: Targeting gene mutations and gene amplifications and the angiogenesis pathway / J. Lee, S.H. Ou // *Discov. Med.* – 2013. – Vol. 16, № 86. – P. 7-14.
21. Level of HER2 gene amplification predicts response and overall survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab / C. Gomez-Martin, J.C. Plaza, R. Pazo-Cid [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 10, № 31. – P. 4445-4452.
22. Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with 18F-FDG and 89Zr-trastuzumab PET / Y.Y. Janjigian, N. Viola-Villegas, J.P. Holland [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2013. – Vol. 54, № 6. – P. 936-943.
23. Montemurro F. Biomarkers of drugs targeting HER-family signalling in cancer / F. Montemurro, M. Scaltriti // *J. Pathol.* – 2014. – Vol. 232, № 2. – P. 219-229.
24. Nolting M. Lapatinib / M. Nolting, T. Schneider-Merck, M. Trepel // *Recent Results Cancer Res.* – 2014. – Vol. 201. – P. 125-143.
25. Personalizing therapies for gastric cancer: molecular mechanisms and novel targeted therapies / M. Luis, A. Tavares, L.S. Carvalho [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 14, № 19 (38). – P. 6383-6397.
26. Prognostic implication of TSC1 and mTOR expression in gastric carcinoma / S.J. Bycon, N. Han, J. Choi [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 109, № 8. – P. 812-817.
27. Sanford M. Trastuzumab: a review of its use in HER2-positive advanced gastric cancer / M. Sanford // *Drugs.* – 2013. – Vol. 73, № 14. – P. 1605-1615.
28. Successful use of Trastuzumab with anthracycline-based chemotherapy followed by trastuzumab maintenance in patients with advanced HER2-positive gastric cancer / S. Palacio, A. Loaiza-Bonilla, M. Kittaneh [et al.] // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34, № 1. – P. 301-306.
29. Two cases of human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancer successfully treated with S-1, cisplatin, and trastuzumab combination therapy followed by curative resection / A. Yasuyama, S. Mikata, Y. Soma [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2013. – Vol. 40, № 12. – P. 2203-2206.

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Р.В. Сениотович, Б.И. Шумко, Н.В. Зелинская, Т.В. Крук, О.В. Черный,  
В.М. Пилипів\*, М.А. Сениотович\**

**Резюме.** Представлен обзор литературы по таргетной терапии рака желудка анти-Her-2 моноклональными антителами. Таргетные препараты применяются вместе с химиотерапией и удлиняют выживаемость больных с распространенным раком желудка на 6-8 месяцев.

**Ключевые слова:** рак, желудок, таргетная терапия, моноклональные антитела.

**TARGETED THERAPY OF STOMACH CANCER (REVIEW OF THE REFERENCES)**

*R.W. Seniutovich, B.I. Shumko, N.V. Zelinska, T.V. Kruk, O.V. Chornyi,  
V.M. Pylypiv\*, M.A. Seniutovich\**

**Abstract.** An review of the literature on targeted therapy of gastric cancer is presented. Monoclonal antibody therapy anti-Her2 used along with chemotherapy prolonged survival of patients with advanced stomach cancer for 6-8 months.

**Key words:** cancer, stomach, targeted therapy, monoclonal antibodies.

Higher State Educational University "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)  
Vasyl Stefanyk Subcarpathian National University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 1 (77). – P. 220-223

Надійшла до редакції 28.10.2015 року