

Ф.М. Кипкеева<sup>1\*</sup>, Т.А. Музаффарова<sup>1</sup>, М.П. Никулин<sup>2</sup>, П.В. Апанович<sup>1</sup>, А.В. Карпухин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

## Перспективные гены-мишени таргетной терапии и прогностические биомаркеры рака желудка

*Представление о молекулярно-генетических особенностях рака желудка (РЖ), и в первую очередь функционировании сигнальных каскадов, задействованных в его возникновении и развитии, имеет определяющее значение для выявления наиболее перспективных генов-мишеней таргетной терапии. На этой основе проводится разработка, а затем и внедрение в практику эффективных препаратов и схем лечения. В статье подробно рассматриваются индукторы сигнальных путей и их функционирование. mTOR является основным сигнальным каскадом при многих типах рака, в том числе при РЖ. Индукторы mTOR — факторы ангиогенеза, эпидермальный фактор роста и их рецепторы — наиболее активно исследуются в качестве терапевтических мишеней. Особое внимание уделяется стимулированию и развитию лимфангиогенеза, при этом участвующие в нем гены не все пока еще вскрыты и исследованы. Приводится информация о возможном достижении существенного терапевтического эффекта при одновременном ингибировании действия генов ангио- и лимфангиогенеза. Сообщается о таргетных препаратах для терапии РЖ, как уже используемых в протоколах лечения, включая иммунотерапию, так и проходящих стадию клинических испытаний. Рассматриваются одновременная активация нескольких генов и их возможное взаимодействие при развитии опухолевого процесса, что предполагает комбинированный эффект совместного влияния двух и более факторов. Учтена также возможность сохранения активированного сигнального каскада при блокировании одного из активированных рецепторов в результате действия экспрессируемого рецептора. Сообщается о разработке препаратов, ориентированных одновременно на несколько мишеней, а также об эффективности комбинированного применения разных таргетных препаратов. Существенное значение для улучшения качества терапии РЖ может иметь персонализация лечения, в том числе с использованием молекулярной классификации. Обсуждается прогностическое значение экспрессии генов-мишеней и некоторых других генов, а также подтипов РЖ по молекулярной классификации.*

**Ключевые слова:** рак желудка, гены, таргетная терапия.

**(Для цитирования:** Кипкеева Ф.М., Музаффарова Т.А., Никулин М.П., Апанович П.В., Карпухин А.В. Перспективные гены-мишени таргетной терапии и прогностические биомаркеры рака желудка. *Вестник РАМН*. 2018;73(4):262–272. doi: 10.15690/vramn999)

262

F.M. Kipkeeva<sup>1\*</sup>, T.A. Muzaffarova<sup>1</sup>, M.P. Nikulin<sup>2</sup>, P.V. Apanovich<sup>1</sup>, A.V. Karpukhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> NN Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, Russian Federation

## Promising Targeted Therapies Genes and Prognostic Biomarkers of Gastric Cancer

*Understanding the molecular genetic features of gastric cancer (GC) and principally the functioning of signaling cascades involved in its occurrence and development is determining for identifying the most promising genes for targeted therapy. On this basis, development and consequent implementation of effective drugs and treatment regimens is conducted. The inductors of signaling paths, the main one of which is the mTOR pathway, and the functioning of the pathway are considered in details. mTOR inductors (angiogenesis factors, epidermal growth factor and their receptors) are most actively studied as therapeutic targets. Particular attention is paid to the consideration of stimulation and development of lymphangiogenesis where not all genes are discovered and examined yet. The possibility of achieving a significant therapeutic effect with simultaneous inhibition of the action of genes of angi- and lymphangiogenesis is considered. The review covers the administered target drugs and pharmaceuticals under investigation for GC therapy, including immunotherapy. The review provides details on the simultaneous activation of several genes — potential targets of therapy and possible interactions in the development of the tumor process. As a result the combined effect of the simultaneous action of two or more factors can be detected. The possibility of maintaining the activated signaling cascade when one of the activated receptors is blocked in consequence of the action of another expressed receptor is also considered. The article presents information on development of drugs affecting several targets and on effectiveness of combined therapy with different targeted drugs. Essential effectiveness of GC therapy can be achieved by personified treatment including application of molecular classification. The review discusses the prognostic value of target and other genes expression, as well as GC subtypes according molecular classification.*

**Key words:** gastric cancer, genes, target therapy.

**(For citation:** Kipkeeva FM, Muzaffarova TA, Nikulin MP, Apanovich PV, Karpukhin AV. Promising Targeted Therapies Genes and Prognostic Biomarkers of Gastric Cancer. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(4):262–272. doi: 10.15690/vramn999)

**Введение**

Рак желудка (РЖ) входит в число лидирующих причин смерти от онкозаболеваний. Выживаемость в течение пяти лет среди пациентов с раком желудка составляет только 20–30%. При переходе болезни в метастатический этап, медиана выживаемости больных — всего 9–10 мес [1].

Стандартом лечения при РЖ является хирургическое вмешательство с дополнительной химиотерапией. Но в ряде случаев, когда заболевание выявлено на поздней стадии, основным методом ведения пациентов становится консервативная терапия. В настоящее время применяются комбинированные схемы химиотерапии, что приводит к существенному повышению показателей общей выживаемости по сравнению с терапией одним препаратом или симптоматической поддерживающей терапией. Однако необходимость улучшить понимание патогенеза рака желудка и разработать более эффективные и менее токсичные терапевтические стратегии все еще существует, особенно при поздних стадиях этого заболевания.

В последнее время разрабатываются и внедряются в практику новые противоопухолевые средства. К ним относятся препараты таргетной терапии: чаще всего это ингибиторы тирозинкиназы, способные воздействовать на мишень внутри клетки, и моноклональные антитела (такие как трастузумаб, бевацизумаб и т.д.), связывающиеся на поверхности клетки со специфическими антигенами — своими мишенями. Мишенями обычно являются ростовые факторы и их рецепторы.

Из рассматриваемых в настоящее время терапевтических мишеней РЖ наиболее активно исследуются эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), факторы ангио- и лимфангиогенеза, такие как фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor PDGF), и активируемые ими сигнальные пути.

На данный момент в лечении рака желудка используется трастузумаб — моноклональное антитело против

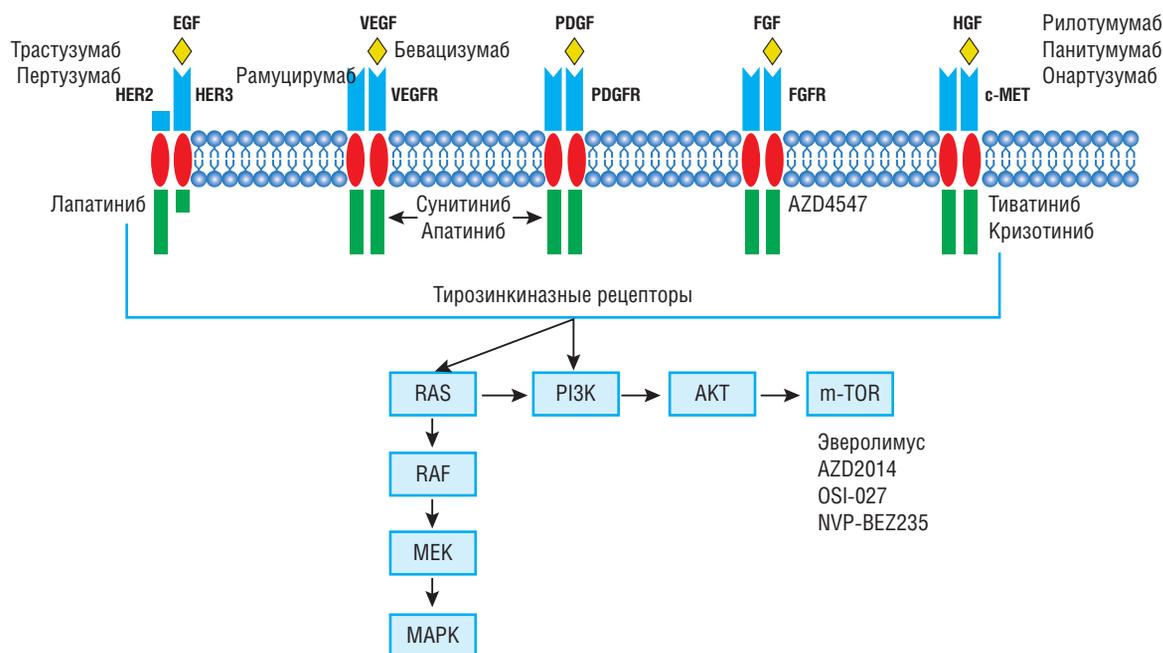
второго рецептора эпидермального фактора роста (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) и рамуцирумаб, мишенью которого является внеклеточный домен VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2). Также исследуются мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназы, мишенями которых являются медиаторы ангио- и лимфангиогенеза. Основные сигнальные пути развития РЖ и применяемые или исследуемые для терапии рака желудка таргетные препараты представлены на рис.

**Факторы ангио- и лимфангиогенеза как индукторы развития опухоли и мишени таргетной терапии при раке желудка**

Рак желудка в 95% случаев представлен аденокарциномой [2]. В процессах роста, развития и прогрессирования аденокарциномы желудка, как и других солидных опухолей, немаловажное значение имеет ангио- и лимфангиогенез.

С открытием ангиогенных факторов ингибирование сигнального пути VEGF стало стандартной терапевтической стратегией для многих видов рака. Однако распространение метастазов возможно и лимфогенным путем. В частности, при раке желудка поражение регионарных лимфоузлов на ранних стадиях наблюдается в 10–14% случаев; на поздних стадиях с инвазией в мышечный слой (*muscularis propria*, MP), субсерозу (subserosa, SS), за пределы серозной оболочки (exposed beyond the serosa, SE), в прилежащие структуры (invasion to adjacent organ, SI) лимфоузлы поражаются в 52,2; 66,9; 74,4 и 82,6% соответственно [3]. Учитывая значимость лимфогенного пути метастазирования, в последнее время активно изучаются механизмы нелимфангиогенеза и его ключевые медиаторы.

На ранних стадиях онкогенеза сосудистая сеть начинает формироваться, когда для доставки питательных веществ и кислорода к тканям растущей опухоли простой диффузии уже недостаточно. На более поздних стадиях кровоснабжение необходимо для дальнейшего роста



**Рис.** Основные сигнальные пути развития рака желудка и направленные на ингибирование участвующих в них генов таргетные препараты (применяемые и разрабатываемые)

опухоли и развития метастазов. Ангиогенез регулируется про- и антиангиогенными факторами. VEGF, PDGF и FGF — одни из регуляторов ангио- и лимфангиогенеза. Их взаимодействие было описано как «переключатель ангиогенеза». В норме факторы ангиогенеза находятся в состоянии динамического равновесия. При онкогенезе баланс сдвигается в сторону проангиогенных факторов [4]. Есть предположение, что регуляция лимфангиогенеза имеет тот же механизм. Факторы лимфангиогенеза, так же как факторы ангиогенеза, в нормальных сформированных органах и тканях находятся в состоянии равновесия. При нелимфангиогенезе активируется «лимфангиогенный переключатель» [5].

### Фактор роста эндотелия сосудов

VEGF — один из ключевых факторов ангиогенеза. Наиболее изучены пять структурно родственных VEGF-лигандов — VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный ростовой фактор (PlGF). Все лиганды представляют собой гомодимеры. Также существует три тирозинкиназных рецептора VEGF — VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3.

VEGF-A является основным медиатором физиологического и патологического ангиогенеза. Он опосредует свои эффекты путем связывания с двумя поверхностными тирозинкиназными рецепторами — VEGFR1 и VEGFR2. Активация VEGFR2 считается более важной для ангиогенеза. При связывании VEGF с VEGFR2 происходят димеризация и активация этого рецептора, что запускает сигнальные пути (см. рис.), включающие фосфатидилинозитол-3-киназный каскад (mammalian target of rapamycin; путь mTOR) и каскад RAS-RAF-ERK (mitogen-activated protein kinase; путь MAPK), которые способствуют выживаемости клетки и стимулируют пролиферацию [6].

Рак желудка устойчив к анти-VEGF терапии (бевацизумабу). VEGFR2 (второй рецептор фактора роста эндотелия сосудов) рассматривается в качестве более перспективной терапевтической мишени при РЖ. Сообщается об увеличении медианы выживаемости по сравнению с плацебо при применении анти-VEGFR2 терапии. Основываясь на результатах исследования RAINBOW (NCT01170663), гуманизированное моноклональное антитело против внеклеточного домена VEGFR2 рамудирумаб было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в качестве второй линии терапии при метастатическом раке желудка и пищеводно-желудочного перехода.

Рассматривается также возможность включения этого препарата в схему первой линии терапии при РЖ. Были опубликованы результаты II фазы рандомизированного исследования, в котором оценивалась эффективность рамудирумаба в сочетании с режимом mFOLFOX6 в качестве первой линии терапии при метастатическом раке пищевода, пищеводно-желудочного перехода и желудка. Комбинация рамудирумаба с режимом mFOLFOX6 не продемонстрировала увеличения показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на исследуемой выборке. По мнению авторов, это может быть связано с высокой частотой преждевременной отмены лечения среди пациентов экспериментальной группы, вызванной, как предполагается, повышенной токсичностью данной комбинации. Также авторы отметили клиничко-морфологическую неоднородность выборки: в данном исследовании у значительной части пациентов

(почти половины) был рак пищевода, тогда как в другие аналогичные исследования пациенты с раком пищевода не включались [7]. В настоящее время той же группой исследователей ведется третья фаза клинических испытаний рамудирумаба в сочетании с режимом цисплатин/фторпиримидин в качестве первой линии терапии при раке желудка и пищеводно-желудочного перехода (RAINFALL, Clinicaltrials.gov identifier: NCT02314117).

VEGF-C — основной активатор лимфангиогенеза и один из активаторов ангиогенеза. В качестве медиатора ангиогенеза VEGF-C выступает, связываясь со вторым рецептором VEGF. Центральный домен VEGF-C (VHD), на 30% сходный по структуре с другими членами VEGF-семейства, имеет C- и N-концевые пропептиды. В результате протеолиза оба пропептида отщепляются, и образуется активная («зрелая») форма VEGF-C, которая способна связываться с основным ангиогенным рецептором VEGFR2 [8].

Было изучено совместное влияние генов VEGF-A и VEGF-C на развитие опухолевого процесса при раке желудка: у пациентов с повышенным уровнем экспрессии VEGF-A и VEGF-C наблюдались увеличение размеров опухоли, плотности перитуморальных лимфатических сосудов, кровеносных микрососудов опухоли, инвазия лимфатических сосудов, а также более высокая степень метастазирования в лимфатические узлы и худший прогноз по сравнению с пациентами со сниженной экспрессией VEGF-A и VEGF-C. В экспериментах, проведенных на культуре клеток рака желудка, одновременное ингибирование VEGF-A и VEGF-C значительно снижало клеточную пролиферацию по сравнению с избирательным подавлением какого-либо одного из этих факторов [9]. Возможно, в будущем это станет эффективной тактикой лечения для пациентов с РЖ.

Непосредственный рецептор VEGF-C — VEGFR3 — активируется при связывании с лигандами VEGF-C и, в меньшей степени, VEGF-D. Этот сигнальный путь задействован в опухолевом лимфангиогенезе и лимфогенном метастазировании. Обнаружена корреляция между экспрессией генов VEGFC, VEGFR3 и наличием метастазов в лимфоузлах при раке желудка [10].

Для терапии рака желудка ограниченно используются многоцелевые ингибиторы тирозинкиназы — телатиниб (telatinib) и маситиниб (masitinib), мишенями которых являются VEGFR2, VEGFR3, PDGFR и KIT. Возможно, их применение к определенному подтипу РЖ в соответствии с молекулярной классификацией позволит достичь большей эффективности.

### Фактор роста тромбоцитов

PDGF — медиатор ангиогенеза, его активация рассматривается в качестве одного из механизмов адаптации к анти-VEGF терапии. Семейство PDGF включает пять лигандов (гомодимеры PDGF A–D и гетеродимер PDGF-AB) и два тирозинкиназных рецептора PDGFR —  $\alpha$  и  $\beta$ . Рецепторы PDGF экспрессируются главным образом перицитами сосудистой стенки опухоли и, в меньшей степени, эндотелиоцитами. PDGF участвует в ангиогенезе преимущественно путем стимулирования интеграции перицитов в стенку формирующихся сосудов опухоли [11].

### Нейропептиды

Наряду с ростовыми факторами и их рецепторами в развитии и прогрессировании опухоли принимают участие многофункциональные корцепторы — нейропи-

лины. Роль нейропилинов в туморогенезе обусловлена их взаимодействием с ключевыми сигнальными путями в клетках опухоли. Нейропилины 1 (neuropilin, NRP1) и 2 (NRP2) являются трансмембранными гликопротеинами, участвуют в аксональном росте и VEGF-опосредованном ангиогенезе.

**Нейропилин 1** экспрессируется эндотелиальными клетками артерий.

Комплекс VEGFR2 и NRP1 опосредует направление роста и ветвление кровеносных сосудов. NRP1 также может связываться и модулировать активность разных лигандов, таких как трансформирующий ростовой фактор бета (transforming growth factor beta, TGF $\beta$ ), FGF, PDGF. Выступая в качестве корецептора, NRP1 участвует в инициации, развитии и метастазировании клеток опухоли [12].

NRP1 рассматривается в качестве мишени антиангиогенной терапии. Не исключено, что при терапии рака (в том числе рака желудка) более эффективной стратегией будет одновременное ингибирование экспрессируемой мишени и ее корецептора. Разработанные против NRP1 моноклональные антитела взаимодействуют и с изоформой VEGF165, подавляя рост опухоли и ангиогенез. Также было обнаружено, что при их комбинации с бевацизумабом эффективность препаратов возрастала [13].

**Нейропилин 2** экспрессируется эндотелиальными клетками венозных и лимфатических сосудов [14]. Он специфически связывается с VEGF-A и VEGF-C и взаимодействует с VEGFR2 и VEGFR3, принимая участие в лимфангиогенезе [15]. Обнаружилось, что уровень экспрессии NRP2 в эндотелиальных клетках опухолевой ткани желудка значительно повышен по сравнению с его экспрессией в эндотелиальных клетках нормальной слизистой оболочки, что имеет значение для развития сосудистой сети опухоли при РЖ [16].

### Фактор роста фибробластов

Еще одним регулятором ангиогенеза является основной фактор роста фибробластов (basic FGF, bFGF). Как и VEGF, он обладает проангиогенной активностью. Помимо этого, bFGF способствует пролиферации и миграции клеток. Предполагается, что во время ангиогенеза между bFGF и VEGF возникает перекрестная связь (cross-talk), так как bFGF увеличивает экспрессию NRP1 — корецептора семейства VEGF [17]. Одновременная экспрессия VEGF и bFGF приводит к активному росту опухоли, с высокой плотностью и проходимость сосудов [18].

bFGF также участвует в регуляции и развитии физиологического и патологического лимфангиогенеза. Обнаружено, что bFGF усиливает экспрессию VEGF-C. При одновременной экспрессии генов bFGF и VEGF-C был отмечен аддитивный ангио- и лимфангиогенный эффект [19].

Первый рецептор bFGF (FGFR1) экспрессируется эндотелиальными клетками лимфатических сосудов и опосредует лимфангиогенный эффект bFGF. Этот сигнальный путь активируется при участии VEGFR3. Блокада VEGFR3 подавляет bFGF-индуцированный лимфангиогенез [20].

Второй рецептор фактора роста фибробластов (FGFR2) рассматривается как прогностический признак при раке желудка. Повышение уровня его экспрессии связано с пролиферацией опухолевых клеток и неблагоприятным прогнозом для пациентов с диссеминированным раком желудка [21]. Из всех факторов роста фибробластов FGFR2 преимущественно активируется двумя лигандами — основным (bFGF) и кислым (aFGF, FGF1), повышенный уровень экспрессии которого наблюдался в 56,7% случаев при аденокарциноме желудка [22].

FGFR2 рассматривается в качестве одной из перспективных мишеней таргетной терапии при РЖ. Препараты, разработанные против FGFR2, в настоящее время проходят клинические испытания. Бемаритузумаб (FPA144) — моноклональное антитело, которое избирательно связывается с FGFR2b, препятствуя связыванию лиганда с рецептором и блокируя сигнальный каскад. Первая фаза исследований продемонстрировала приемлемый профиль безопасности и эффективность монотерапии FPA144 при раке желудка. В настоящее время проводится международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, оценивающее эффективность бемаритузумаба в сочетании с режимом mFOLFOX6 в первой линии терапии пациентов с метастатическим РЖ с FGFR2-положительным статусом [23].

### Трансформирующий фактор роста

TGF $\beta$ , играя существенную роль в развитии гастроинтестинального рака, также представляет собой перспективную терапевтическую мишень. Он участвует в поддержании клеточного гомеостаза и активации фиброза. На ранних стадиях онкогенеза TGF $\beta$  является супрессором опухоли, на поздних — онкогеном. TGF $\beta$  также может самостоятельно выступать в качестве промотора опухоли, поскольку является регулятором эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial-mesenchymal transition, EMT). TGF $\beta$  усиливает инвазивный потенциал опухоли и ангиогенез [24].

Обнаружено, что TGF $\beta$  стимулирует экспрессию гена VEGF, и уровень его продукта в плазме крови коррелирует с васкуляризацией опухоли при гепатоцеллюлярном раке [25].

Проводимые клинические исследования подтвердили эффективность блокаторов TGF $\beta$  в качестве монотерапии или в сочетании с системной химиотерапией при ряде солидных опухолей [26].

Недавние исследования продемонстрировали, что TGF $\beta$  регулирует инфильтрацию опухоли клетками иммунной системы и ассоциированными с опухолью фибробластами, что приводит к изменениям сигнального каскада в опухолевых клетках. Также TGF $\beta$  в значительной степени ингибирует противоопухолевый иммунный ответ [27]. Было показано, что подавление сигнального пути TGF $\beta$  в сочетании с блокадой иммунологических контрольных точек дает мощный и устойчивый терапевтический эффект, вызывая значительную регрессию опухоли и метастазов [28].

### Рецепторы эпидермального фактора роста при раке желудка

Семейство EGF-рецепторов (включает HER1, HER2, HER3 и HER4) также относится к активаторам сигнального пути mTOR (см. рис.). Эти рецепторы имеют сходную с другими тирозинкиназными рецепторами молекулярную структуру: внеклеточный домен, который обычно связывается с лигандом, трансмембранный участок и внутриклеточный домен с тирозинкиназной активностью. В структуре мембраны клетки EGF-рецепторы представлены в виде гомо- и гетеродимеров.

**EGFR** (HER1; ERBB1) — первый из рецепторов EGF-семейства. Неудовлетворительные результаты клинических испытаний продемонстрировали, что EGFR не может быть эффективной терапевтической мишенью при раке желудка.

Из четырех рецепторов EGF-семейства HER2 и HER3 не являются полноценными. Внеклеточный домен HER2 с лигандом не взаимодействует, HER3 может связываться с несколькими лигандами, но его внутриклеточный домен не обладает тирозинкиназной активностью. Это означает, что как функциональные рецепторы сигнального пути они будут действовать только в виде гетеродимеров.

Гиперэкспрессия HER2 наблюдается при разных типах рака, включая рак молочной железы, рак яичников, рак легких, рак толстой кишки и желудка. Частота повышенной амплификации HER2 при раке желудка довольно вариабельна и в среднем составляет 17,9% [29]. Включение ингибитора HER2 — трастузумаба — в схему лечения пациентов с РЖ, у которых наблюдалась гиперэкспрессия HER2, позволило увеличить их общую выживаемость. Медиана общей выживаемости в группе HER2+ пациентов, получавших химиотерапию в комбинации с трастузумабом, составила 13,8 мес по сравнению с 11,1 мес в контрольной группе (без трастузумаба). Частота объективного ответа в экспериментальной группе составила 47% против 35% в группе плацебо [30].

В последнее время обнаружена коэкспрессия HER2 и HER3 при некоторых видах рака, включая рак желудка. Уровень экспрессии HER3 при раке желудка коррелирует с глубиной инвазии опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах и неблагоприятным прогнозом. Сообщается, что формирование гетеродимера HER2/HER3 связано со снижением общей выживаемости больных [31].

Несмотря на то, что внеклеточный домен HER2 и внутриклеточный домен HER3 нефункциональны, гетеродимер, образуемый этими рецепторами, наиболее эффективен из всех комплексов EGF-рецепторов. Как предполагается, сигнальный путь mTOR активируется преимущественно HER2/HER3 гетеродимером [32].

Пертузумаб, рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело против HER2, предотвращает его димеризацию с другими рецепторами EGF, и в первую очередь с HER3.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании JACOV оценивалась эффективность комбинации трастузумаба с пертузумабом и стандартной химиотерапии (цисплатин/фторпиримидин) при метастатическом раке желудка и кардиоэзофагеальном раке (КЭР) по сравнению с применением одного трастузумаба с тем же режимом (NCT01774786). В сентябре 2017 г. были опубликованы предварительные результаты: наблюдали увеличение медианы общей выживаемости в экспериментальной группе на 3,3 мес, которое не было статистически значимым. В дальнейшем будут представлены конечные результаты исследования [33]. В настоящее время ведутся исследования, оценивающие эффективность комбинации трастузумаба и пертузумаба с системной химиотерапией в качестве неoadъювантной и периоперационной терапии при более ранних стадиях рака желудка [34] и РЖ/КЭР [35].

Последний из рецепторов EGF — HER4 — в настоящее время также активно изучается, но как терапевтическая мишень при раке желудка он не рассматривается.

### Сигнальные пути mTOR и HGF/MET как мишени таргетной терапии при раке желудка

Кроме сигнальных путей, активируемых описанными выше рецепторами, для развития рака желудка существенное значение имеет также сигнальный путь

HGF/MET. Фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) является лигандом, который активирует свой единственный известный на данный момент рецептор — тирозинкиназу MET. Этот путь регулирует многие процессы, стимулирующие клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию, ангиогенез, апоптоз и метастазирование. При раке желудка, преимущественно на поздних стадиях, гиперэкспрессия HGF отмечается в 73–88%, MET — в 26–82% случаев [36].

Опубликованы результаты третьей фазы рандомизированного плацебоконтролируемого исследования R1LOMET1. Включение рилотумамаба (моноклональное антитело против HGF) в схему терапии первой линии при РЖ/КЭР не продемонстрировало значимой эффективности среди пациентов с MET-положительным статусом [37]. Как одна из основных причин устойчивости к анти-MET терапии описана активация альтернативных сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и MEK/MAPK. Также отмечено, что в половине случаев MET-позитивного РЖ наблюдается одновременная амплификация HER2, EGFR и MET, что также может быть причиной неэффективности ингибирования сигнального пути HGF/MET [38]. На клеточных линиях глиобластомы и рака желудка была продемонстрирована взаимосвязь MET и EGFR. При гиперэкспрессии MET и EGFR подавление одного из рецепторов приводило к тому, что клетка переключалась на другой онкогенный тирозинкиназный рецептор, сохраняя активированный сигнальный каскад mTOR [39].

Путь mTOR, тесно связан с путем митогенактивированной протеинкиназы (MAPK) и является ключевым внутриклеточным сигнальным каскадом в развитии многих типов рака, в том числе и рака желудка. Его активация индуцирует ангио- и лимфангиогенез [40], трансформацию и пролиферацию клеток, что в конечном итоге ведет к развитию онкологического процесса.

Сигнальный путь mTOR включает фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), киназы AKT и mTOR.

Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) активируется множеством различных факторов, включая рецепторы тирозинкиназы семейств EGF, VEGF, FGF, PDGF и др. Существуют два механизма активации пути mTOR. Первый — рецепторы тирозинкиназы активируют PI3K, связываясь с ее регуляторной субъединицей p85; второй — тирозинкиназные рецепторы активируют RAS, который в последующем связывается с субъединицей p110 PI3K [41].

Активация PI3K приводит к конформационному изменению серин-треонинкиназы AKT.

AKT (или протеинкиназа B) имеет два домена — центральный, с треониновым остатком, который связывается с фосфоинозитидзависимой протеинкиназой 1 (PDK1), и терминальный, который связывается со вторым комплексом mTOR (mTORC2). Фосфорилируемый AKT (p-AKT) способствует ангиогенезу и предотвращает апоптоз клетки.

mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) — серин-треониновая протеинкиназа. В зависимости от чувствительности к рапамицину mTOR формирует два функционально и структурно отличающихся комплекса — мишень рапамицина mTORC1 (включает белок Raptor) и нечувствительный к рапамицину mTORC2 (основной белок Rictor).

Активация сигнального пути mTOR при раке желудка послужила основанием для использования ингибитора mTOR в качестве таргетной терапии. Однако, по результатам клинического исследования, аналог рапамицина

эверолимус оказался недостаточно эффективным. Предполагается, что это связано с воздействием препарата на mTORC1/S6K, в то время как АКТ/mTORC2 не ингибируется. Блокирование mTORC1 дезактивирует обратную связь от S6K с рецептором инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R). Это приводит к активации АКТ, что может быть причиной резистентности опухолевых клеток к рапамицину [42]. В настоящее время разрабатывается новое поколение селективных ингибиторов mTOR, нацеленных на mTORC1 и mTORC2, и превосходящих рапамицин по эффективности. Ожидается, что ингибирование обоих комплексов mTOR станет эффективной терапевтической стратегией при раке желудка в будущем [43].

### Иммунотерапия рака желудка

Помимо ингибирования генов основных сигнальных путей развития рака, в последнее время активно развивается еще одно направление таргетной терапии, мишенями в которой выступают гены иммунологических контрольных точек (immunological checkpoints). Такой подход является перспективным направлением иммунотерапии, которая подразумевает индукцию эффективного иммунного ответа организма против опухолевых клеток и основана на способности иммунной системы распознавать и устранять чужеродные агенты, в том числе клетки рака. Задействованные в генезе опухоли сигнальные пути с участием иммунологических контрольных точек — одна из причин подавления противоопухолевого иммунитета. Иммунотерапия — метод, направленный на преодоление иммунологической устойчивости опухоли [44]. Иммунологические контрольные точки инициируются взаимодействием рецептор–лиганд. Их активацию можно подавить, в частности, блокируя такое взаимодействие соответствующими антителами. Установлено, что резистентность к противоопухолевому иммунитету связана с активацией цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена (CTLA-4) и белка программируемой смерти-1 (PD-1), а также ассоциированных с ними лигандов и белков. CTLA-4 экспрессируется Т-лимфоцитами, является гомологом CD28, и с большей аффинностью способен связываться с костимуляторными молекулами B7-1 и B7-2 на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Но в отличие от CD28, CTLA-4 не активирует, а ингибирует функции Т-клетки.

PD-1 является рецептором Т-клеток и, как и CTLA-4, относится к семейству CD28. PD-1 имеет два лиганда — PD-L1 и PD-L2. Доказано, что лиганды белка PD-1 экспрессируются опухолевыми клетками при многих типах рака, включая рак желудка (экспрессию PD-L1 обнаруживают примерно в 30% опухолей РЖ) [45]. PD-L1 подавляет противоопухолевый иммунитет, инактивируя Т-клетку, когда связывается со своим рецептором PD-1 на ее поверхности [46].

Препараты ипилимумаб и тремелиумаб являются анти-CTLA4 моноклональными антителами. Их эффективность была оценена во второй фазе клинических испытаний при РЖ/КЭР. За исключением единичных случаев, ни один из препаратов не продемонстрировал значимого эффекта [47].

Монотерапия антителами против PD-1/PD-L1, включающая пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб, дурвалумаб и атезолизумаб, продемонстрировала частоту эффективного ответа от 7 до 26% при РЖ и КЭР у пациентов в разных популяциях. Эффект от лечения был выше

у пациентов с PD-L1-положительным статусом [48]. Во второй фазе исследования KEYNOTE-059 частота эффективного ответа среди пациентов с РЖ/КЭР (259 человек), получавших пембролизумаб в качестве третьей линии терапии, составила 12%, медиана выживаемости — 5,5 мес [49]. Основываясь на этих результатах, FDA одобрила пембролизумаб в качестве третьей линии терапии пациентов с метастатическим РЖ и КЭР с PD-L1-положительным статусом.

Недавно были опубликованы предварительные результаты третьей фазы исследований, в которых моноклональные антитела против PD-L1 не продемонстрировали значимого эффекта по сравнению с поддерживающей химиотерапией у пациентов с метастатическим РЖ/КЭР [50].

В исследовании KEYNOTE-061, оценивавшем эффективность пембролизумаба по сравнению с паклитакселем при метастатическом РЖ/КЭР в качестве второй линии терапии, в целом статистически значимых различий в эффективности препаратов не обнаружено. Однако на более поздних сроках лечения пембролизумаб продемонстрировал лучший эффект. По мнению авторов, это может свидетельствовать о более позднем развитии иммунного ответа. Анализ подгрупп показал, что опухоли с повышенным уровнем экспрессии PD-L1 и высокой микросателлитной нестабильностью были более чувствительны к анти-PD-L1 терапии. Таким образом, учитывая полученные результаты, а также сравнительно низкую токсичность пембролизумаба, есть вероятность, что для пациентов с положительным PD-L1 статусом и наличием микросателлитной нестабильности опухоли терапия данным препаратом может быть эффективной [51].

В целом, эффективность анти-PD-1/PD-L1 монотерапии редко составляет более 40% и преимущественно это частичный ответ [52]. Для разработки более действенных схем лечения исследуется эффективность комбинирования препаратов иммунотерапии с таргетными препаратами и/или химиотерапией.

Активно разрабатывается терапия ингибиторами иммунологических контрольных точек в сочетании с антиангиогенной терапией. VEGF-A, помимо активации ангиогенеза, участвует в индуцированной опухолью иммуносупрессии: подавляет созревание и дифференцировку дендритных клеток, способствует накоплению в ткани опухоли супрессорных клеток миелоидного происхождения и регуляторных Т-клеток, а также препятствует миграции Т-лимфоцитов в опухоль. Таргетные препараты, преимущественно ориентированные на сигнальный путь VEGF/VEGFR, могут в определенной степени противодействовать иммунорезистентности опухоли, но активировать эффективный иммунный ответ организма против опухоли они не могут. В связи с этим изучается возможность сочетания анти-VEGF терапии и ингибиторов иммунологических контрольных точек при раке желудка [53].

Еще одной исследуемой терапевтической стратегией является сочетание иммунотерапии с подавлением продуктов других гиперэкспрессированных генов-мишеней опухоли. Фаза 1b/2 исследования комбинации пембролизумаба с маркетуксимабом продемонстрировала обнадеживающие предварительные результаты с частотой эффективного ответа 57% среди пациентов с HER2+/PD-L1+ раком желудка [54]. Также продолжают исследовать комбинации пембролизумаба с трастузумабом и дополнительной химиотерапией (NCT02901301).

Как уже отмечалось, перспективно сочетание ингибирования иммунологических контрольных точек с блокадой TGFβ.

Сигнальный путь mTOR также связан с первичной резистентностью к ингибированию контрольной точки PD-1/PD-L1, поскольку PD-1 является одним из медиаторов сигнальных путей mTOR и MAPK. Активация mTOR, обусловленная мутацией в *P TEN*, наблюдается при многих типах рака. В доклинических исследованиях эффективность блокады PD-1/PD-L1 или CTLA4 повышалась при включении в терапию селективных ингибиторов mTOR [52].

### Молекулярная классификация рака желудка и таргетная терапия

Злокачественные опухоли желудка, как и многие другие, являются гетерогенными по молекулярным и гистологическим характеристикам. Эти характеристики могут определять лечебный ответ на те или иные таргетные препараты. Знание особенностей конкретной опухоли позволяет персонализировать терапию и является отправной точкой в поиске эффективных мишеней терапии.

Исследования последних лет позволили классифицировать рак желудка по молекулярным характеристикам и разделить его на четыре подтипа. Широкое распространение получили две молекулярно-генетические классификации РЖ: первая разработана группой Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA) [55] (табл. 1), вторая — Азиатской группой исследования рака (Asian Cancer Research Group, ACRG) [56] (табл. 2).

Как нетрудно заметить, указанные классификации в значительной степени соответствуют друг другу. Полностью совпадают молекулярные характеристики подтипа РЖ с микросателлитной нестабильностью

(microsatellite instability, MSI). В значительной мере коррелируют между собой молекулярные характеристики EBV+ и MSS/TP53+, GS и EMT/MSS, CIN и MSS/TP53-, которые имеют и ряд других общих особенностей. Приведенные характеристики подтипов РЖ могут определять их чувствительность к терапии таргетными препаратами, позволяя персонализировать лечение и указывая на пути поиска перспективных лекарственных средств. В частности, подтипы РЖ с MSI и опухоли, ассоциированные с EBV-инфекцией (EBV+, Epstein-Barr Virus), более чувствительны к препаратам иммунотерапии [57]. Возможно, для этих подтипов могут иметь значение и ингибиторы PIK3CA. Подтип CIN потенциально способен чаще, чем другие подтипы, отвечать на ингибирование тирозинкиназных рецепторов и, видимо, циклинзависимых киназ, а GS может нуждаться в создании новых препаратов, направленных на ингибирование пути RHOA [36].

Особо следует выделить высокую частоту мутаций в гене *TP53*, характерную для подтипов CIN/MSS/TP53-. Активация транскрипционного фактора p53 дикого типа при повреждении ДНК или активации онкогенов приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу клетки. Инактивирующая мутация в *TP53* позволяет опухолевым клеткам избежать апоптоза, а самой опухоли — быстро прогрессировать, в связи с чем ген *TP53* рассматривается в качестве перспективной терапевтической мишени. Доклинические исследования продемонстрировали, что активация экспрессии *TP53* дикого типа может вызывать эффективную регрессию опухоли. В настоящее время клинические испытания проводятся по двум препаратам, ориентированным на конверсию мутации в продукте гена *TP53*, — APR-246 (проводится вторая фаза

Таблица 1. Классификация и молекулярная характеристика подтипов рака желудка по TCGA (The Cancer Genome Atlas)

Подтипы рака желудка	Частота, %	Молекулярная характеристика
MSI (опухоль с микросателлитной нестабильностью)	22	Ингибирование экспрессии гена <i>MLH1</i> , высокая частота мутаций в генах <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i> , <i>HER2</i> , <i>HER3</i> , <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> и других медиаторах онкогенеза
EBV+ (опухоль, ассоциированная с EBV-инфекцией)	8	Высокая частота мутаций в гене <i>PIK3CA</i> , повышенная амплификация генов <i>PDL1/PDL2</i> , ингибирование экспрессии <i>CDKN2A</i>
GS (опухоль без геномной нестабильности)	20	Высокая частота мутаций в генах <i>CDH1</i> и <i>RHOA</i>
CIN (опухоль с хромосомной нестабильностью)	50	Анеуплоидия, амплификация и повышенный уровень экспрессии тирозинкиназных рецепторов или <i>KRAS</i> , транскрипционных факторов, медиаторов клеточного цикла, высокая частота мутаций в гене <i>TP53</i>

Таблица 2. Классификация и молекулярная характеристика подтипов рака желудка по ACRG (The Asian Cancer Research Group)

Подтипы рака желудка	Частота, %	Молекулярная характеристика
MSI (опухоль с микросателлитной нестабильностью)	23	Ингибирование экспрессии гена <i>MLH1</i> , высокая частота мутаций в генах <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i> , <i>HER2</i> , <i>HER3</i> , <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> и других медиаторах онкогенеза
MSS/TP53+ (опухоль без микросателлитной нестабильности и без мутации в <i>TP53</i> )	26	Ассоциированы с EBV-инфекцией; высокая частота мутаций в <i>PIK3CA</i> , <i>APC</i> , <i>SMAD4</i>
EMT/MSS (опухоль без микросателлитной нестабильности, содержащие клетки мезенхимального типа)	15	Ингибирование экспрессии гена <i>CDH1</i>
MSS/TP53- (опухоль без микросателлитной нестабильности, с инактивирующей мутацией в <i>TP53</i> )	36	Амплификация и повышенный уровень экспрессии тирозинкиназных рецепторов; высокая частота мутаций в гене <i>TP53</i>

клинических испытаний) и молекула СОТ1-2 (исследуется в ходе первой фазы) [58].

### Другие прогностические маркеры

Немаловажное значение имеют маркеры прогноза развития онкозаболевания, а также маркеры, позволяющие прогнозировать эффективность выбранной терапии и подобрать более подходящий для пациента препарат, либо избежать излишнего токсического воздействия препарата на организм в случае его неэффективности. Помимо вышеописанных, имеются и другие потенциальные маркеры прогноза. Определенные возможности прогнозирования открывает в том числе молекулярная классификация рака желудка. Выявленные подгруппы РЖ характеризуются разным прогнозом развития заболевания [36]. Наиболее благоприятный прогноз и низкий риск рецидива имеет подгруппа MSI. Подгруппы EBV+/MSS/TP53+ и CIN/MSS/TP53- занимают среднее положение — промежуточный прогноз и риск рецидива. Неблагоприятный прогноз и высокий риск рецидива характерен для подгруппы GS/EMT.

В то время как молекулярная классификация РЖ основана на определенном наборе молекулярных признаков разных генов, не входящие в такую классификацию гены также могут иметь прогностическое значение.

**Бета-тубулин III класса** экспрессируется в тканях опухолей различного происхождения и является одним из важнейших белков, ассоциированных со сборкой микротрубочек, что важно для многих функций клетки, таких как митохондриальное дыхание и внутриклеточный транспорт. Нарушение функции микротрубочек ингибирует митотические клетки. Это стало причиной для разработки противоопухолевых препаратов — ингибиторов формирования митотического веретена (microtubule targeting agents, MTAs). Для лечения различных солидных опухолей применяются таксаны (паклитаксел, доцетаксел, карбазитаксел). Однако эффективность таксанов и других ингибиторов митоза ограничивается развитием резистентности опухолевых клеток к этим препаратам, а также их токсичностью. В настоящее время нет единого мнения относительно влияния уровня экспрессии гена *TUBB3* на чувствительность опухолевых клеток к терапии МТА. Предполагалось, что белок *TUBB3* отвечает за развитие резистентности опухолевых клеток к таксанам. Согласно данным ранних исследований, высокий уровень экспрессии *TUBB3* указывает на неэффективность терапии таксанами. Более поздние данные о *TUBB3* и эффективности различных ингибиторов митоза противоречивы. В частности, класс III бета-тубулина является чисто прогностическим биомаркером, ассоциированным с неблагоприятным исходом заболевания при некоторых солидных злокачественных опухолях, независимо от выбора химиотерапевтических препаратов [59].

**BRCA1** изначально был описан как ген предрасположенности к раку молочной железы и яичников. В настоящее время этот ген рассматривается как прогностический и предиктивный маркер при многих видах рака. Изучается зависимость терапевтического эффекта препаратов платины и таксанов от уровня экспрессии *BRCA1*. Отмечена корреляция между низким уровнем экспрессии *BRCA1* в первичной опухоли и эффективностью платиносодержащей химиотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, раком яичников [60]. По мнению некоторых авторов, такая корреляция подразумевает,

что низкий уровень экспрессии *BRCA1* и, следовательно, низкий репаративный потенциал ДНК могут обусловить чувствительность опухолевых клеток к терапии препаратами, вызывающими повреждения (кросслинкинг) ДНК этих клеток. И наоборот, при повышенной экспрессии *BRCA1* клетка может устранить повреждения ДНК, вызываемые препаратами платины [61]. Однако *BRCA1* функционирует не только как ген репарации повреждений ДНК, но и принимает участие в регуляции клеточного цикла посредством ассоциации с другими белками. По данным ранее проводившихся исследований, *BRCA1* был локализован в центросомах во время митоза и ассоциировал, согласно результатам коиммунопреципитации, с гамма-тубулином, компонентом центросомы, участвующим в нуклеации микротрубочек. Гамма-тубулин связывался преимущественно с гипофосфорилированной формой *BRCA1* [62]. Выдвинута гипотеза, что повышенный уровень экспрессии *BRCA1* положительно коррелирует с чувствительностью опухолевых клеток к таксанам: в исследованиях, проводившихся на клеточных линиях с индуцированной экспрессией *BRCA1*, обнаружилось, что чувствительность этих клеток к таксанам была резко повышена [63]. У пациентов с РЖ, имеющих повышенную экспрессию *BRCA1*, наблюдались большая частота объективного ответа и выживаемость без прогрессирования при назначении ингибиторов митоза [64].

При раке желудка повышенная экспрессия *BRCA1* коррелировала с общей выживаемостью пациентов и более благоприятным прогнозом. При низком уровне экспрессии *BRCA1* были более эффективны препараты платины [65].

**ERCC1** (excision repair cross-complementing 1) относится к генам эксцизионной репарации. Его продукт — высококонсервативный рестрикционный белок, участвующий в устранении повреждений ДНК, в том числе индуцированных производными платины, что может быть причиной устойчивости опухолевых клеток к этим препаратам. Была обнаружена корреляция между высокой экспрессией *ERCC1* и неэффективностью химиотерапии на основе платины при разных типах рака. По результатам проведенного метаанализа, повышенный уровень экспрессии *ERCC1* был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с РЖ, получавших химиотерапию на основе платины [66]. В рандомизированном исследовании оценивалась связь между уровнем экспрессии *ERCC1* и эффективностью платиносодержащей терапии (FOLFOX) при кардиоэзофагеальном раке. Во второй фазе исследования было обнаружено, что у пациентов с низким (<1,7) уровнем экспрессии *ERCC1* отмечалось статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости и частоты ответа при терапии FOLFOX, хотя общая выживаемость статистически значимо не отличалась [67].

### Заключение

В настоящее время на разных стадиях исследования, с точки зрения эффективности терапии РЖ, находится ряд таргетных препаратов для ингибирования генов, функционирующих в основных путях развития рака желудка. К ним относятся новые препараты, разработанные против FGFR2, NRP1, и препараты, ориентированные на сигнальный путь TGF $\beta$ , которые демонстрируют неплохие эффекты на первых фазах клинических исследований. Препарат пертузумаб в сочетании с трастузумабом,

хотя и не продемонстрировал существенной эффективности при метастатическом РЖ, возможно, будет эффективен в качестве неоадьювантной и периоперационной терапии. Следует выделить тенденцию одновременного ингибирования разных мишеней. В частности, показано, что одновременное применение препарата против NRP1 и бевацизумаба повышает эффективность терапии. Как ожидается, новый ингибитор, блокирующий одновременно mTORC1 и mTORC2, может быть эффективным при РЖ.

Помимо ингибирования генов основных сигнальных путей развития рака, в последнее время активно развивается еще одно направление таргетной терапии — иммунотерапия, в качестве мишеней которой выступают гены иммунологических контрольных точек. При РЖ наибольшую эффективность — от 7 до 26% — продемонстрировали ингибиторы PD-1/PD-L1. Эффективность PD-L1 может быть повышена путем персонификации лечения с помощью определения экспрессии PD-L1 и использования молекулярной классификации: подгруппы РЖ с микросателлитной нестабильностью и наличием вируса Эпштейна–Барр демонстрируют повышенную эффективность ответа на иммунотерапию. Результативным может быть сочетание ингибирования генов основных сигнальных путей и иммунотерапии. В этом направлении обнадеживающими являются результаты по ингибированию PD-L1 в сочетании с ингибированием HER2 или TGFβ. Возможно, использование при терапии РЖ многоцелевых ингибиторов тирозинкиназ, таких как телатиниб (telatinib) и маситиниб (masitinib), для подтипа опухоли

с хромосомной нестабильностью по молекулярной классификации повысит их эффективность.

Можно полагать, что разработка новых таргетных препаратов, комбинированное их применение в сочетании с персонификацией терапии приведет к повышению эффективности лечения рака желудка.

### Источник финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### Участие авторов

Ф.М. Кипкеева — написание текста рукописи; Т.А. Музафарова, М.П. Никулин, П.В. Апанович: обзор публикаций по теме статьи; А.В. Карпунин: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

270

### ЛИТЕРАТУРА

- Ajani JA, Lee J, Sano T, et al. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17036. doi: 10.1038/nrdp.2017.36.
- Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005;241(1):27–39. doi: 10.1097/01.SLA.0000149300.28588.23.
- Akagi T, Shiraishi N, Kitano S. Lymph node metastasis of gastric cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;3(2):2141–2159. doi: 10.3390/cancers3022141.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86(3):353–364. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80108-7.
- Cao Y. Opinion: emerging mechanisms of tumour lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(9):735–743. doi: 10.1038/nrc1693
- Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME, et al. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;187(3):1579–1586. doi: 10.1016/0006-291X(92)90483-2.
- Yoon HH, Bendell JC, Braithel FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol*. 2016;27(12):2196–2203. doi: 10.1093/annonc/mdw423.
- Joukov V, Sorsa T, Kumar V, et al. Proteolytic processing regulates receptor specificity and activity of VEGF-C. *EMBO J*. 1997;16(13):3898–3911. doi: 10.1093/emboj/16.13.3898.
- Wang X, Chen X, Fang J, Yang C. Overexpression of both VEGF-A and VEGF-C in gastric cancer correlates with prognosis, and silencing of both is effective to inhibit cancer growth. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(4):586–597.
- Yang C, Zhang ZD. The expression of VEGF-C and its receptor VEGFR-3 correlates with lymph node metastasis in gastric cancer. *Open J Gastroenterol*. 2014;4(12):357–377. doi: 10.4236/ojgas.2014.412050.
- Yang Y, Andersson P, Hosaka K. The PDGF-BB-SOX7 axis-modulated IL-33 in pericytes and stromal cells promotes metastasis through tumour-associated macrophages. *Nat Commun*. 2016;7:11385. doi: 10.1038/ncomms11385.
- Djordjevic S, Driscoll PC. Targeting VEGF signalling via the neuropilin co-receptor. *Drug Discov Today*. 2013;18(9–10):447–455. doi: 10.1016/j.drudis.2012.11.013.
- Xin Y, Li J, Wu J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of circulating biomarkers of anti-NRP1, a novel antiangiogenesis agent, in two phase I trials in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2012;18(21):6040–6048. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1652.
- Herzog Y, Kalcheim C, Kahane N, et al. Differential expression of neuropilin-1 and neuropilin-2 in arteries and veins. *Mech Dev*. 2001;109(1):115–119. doi: 10.1016/S0925-4773(01)00518-4.
- Favier B, Alam A, Barron P, et al. Neuropilin-2 interacts with VEGFR-2 and VEGFR-3 and promotes human endothelial cell survival and migration. *Blood*. 2006;108(4):1243–1250. doi: 10.1182/blood-2005-11-4447.
- Kim WH, Lee SH, Jung MH, et al. Neuropilin2 expressed in gastric cancer endothelial cells increases the proliferation and migration of endothelial cells in response to VEGF. *Exp Cell Res*. 2009;315(13):2154–2164. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.04.018.
- Yamashita-Kashima Y, Fujimoto-Ouchi K, Yorozu K, et al. Biomarkers for antitumor activity of bevacizumab in gastric cancer models. *BMC Cancer*. 2012;12:37. doi: 10.1186/1471-2407-12-37.
- Korc M, Friesel RE. The role of fibroblast growth factors in tumor growth. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009;9(5):639–651. doi: 10.2174/156800909789057006.

19. Kubo H, Cao R, Brakenhielm E, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor-3 signaling inhibits fibroblast growth factor-2-induced lymphangiogenesis in mouse cornea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(13):8868–873. doi: 10.1073/pnas.062040199.
20. Cao R, Ji H, Feng N, et al. Collaborative interplay between FGF-2 and VEGF-C promotes lymphangiogenesis and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(39):15894–15899. doi: 10.1073/pnas.1208324109.
21. Kilgour E, Su X, Zhan P, et al. Prevalence and prognostic significance of FGF receptor 2 (FGFR2) gene amplification in Caucasian and Korean gastric cancer cohorts. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl):4124.
22. Liu N, Zhang J, Sun S, et al. Expression and clinical significance of fibroblast growth factor 1 in gastric adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2015;8:615–621. doi: 10.2147/OTT.S79204.
23. Catenacci DV, Enzinger PC, Tesfaye AA, et al. FIGHT: A phase 3 randomized, double-blind, placebo controlled study evaluating (bemarituzumab) FPA144 and modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in patients with previously untreated advanced gastric and gastroesophageal cancer with a dose finding phase 1 lead-in. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl):TPS4135.
24. Katz LH, Likhter M, Jogunoori W, et al. TGF- $\beta$  signaling in liver and gastrointestinal cancers. *Cancer Lett*. 2016;379(2):166–172. doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.033.
25. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Cohen R, et al. Targeting the TGF $\beta$  pathway for cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2015;147:22–31. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.001.
26. de Gramont A, Faivre S, Raymond E. Novel TGF- $\beta$  inhibitors ready for prime time in onco-immunology. *Oncoimmunology*. 2016;6(1):e1257453. doi: 10.1080/2162402X.2016.1257453.
27. Yang L. TGF $\beta$ , a potent regulator of tumor microenvironment and host immune response, implication for therapy. *Curr Mol Med*. 2010;10(4):374–380. doi: 10.2174/156652410791317039.
28. Ganesh K, Massagué J. TGF- $\beta$  inhibition and immunotherapy: checkmate. *Immunity*. 2018;48(4):626–628. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.037.
29. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: an update. *World J Gastroenterol*. 2016;22(19):4619–4625. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4619.
30. 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.
31. Begnami MD, Fukuda E, Fregnani JH, et al. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3030–3036. doi: 10.1200/JCO.2010.33.6313.
32. Cao GD, Chen K, Chen B, Xiong MM. Positive prognostic value of HER2-HER3 co-expression and p-mTOR in gastric cancer patients. *BMC Cancer*. 2017;17(1):841. doi: 10.1186/s12885-017-3851-y.
33. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Anti-cancer agents & biologic therapy oesophageal cancer gastric cancer prostate cancer gastrointestinal cancers. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 5):v209–v268. doi: 10.1093/annonc/mdx369.
34. Integration of trastuzumab, with or without pertuzumab, into perioperative chemotherapy of her2- positive stomach cancer: the innovation trial (EORTC-1203-GITCG). *Oncol Res Treat*. 2016;39(3):153–154. doi: 10.1159/000444702.
35. Hofheinz R, Hausen G, Borchert K. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2 positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Petrarca — a phase II trial of the German AIO. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. 2017:TPS4133.
36. Riquelme I, Saavedra K, Espinoza JA, et al. Molecular classification of gastric cancer: towards a pathway-driven targeted therapy. *Oncotarget*. 2015;6(28):24750–24779. doi: 10.18632/oncotarget.4990.
37. Catenacci DV, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1467–1482. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30566-1.
38. Anestis A, Zoi I, Karamouzis MV. Current advances of targeting HGF/c-Met pathway in gastric cancer. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):247. doi: 10.21037/atm.2018.04.42.
39. Stommel JM, Kimmelman AC, Ying H, et al. Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. *Science*. 2007;318(5848):287–290. doi: 10.1126/science.1142946.
40. Chen H, Guan R, Lei Y, et al. Lymphangiogenesis in gastric cancer regulated through Akt/mTOR-VEGF-C/VEGF-D axis. *BMC Cancer*. 2015;15:103. doi: 10.1186/s12885-015-1109-0.
41. Jebali A, Dumaz N. The role of RICTOR downstream of receptor tyrosine kinase in cancers. *Mol Cancer*. 2018;17(1):39. doi: 10.1186/s12943-018-0794-0.
42. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res*. 2006;66(3):1500–1508. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2925.
43. Kim ST, Kim SY, Klempner SJ. Rapamycin-insensitive companion of mTOR (RICTOR) amplification defines a subset of advanced gastric cancer and is sensitive to AZD2014-mediated mTORC1/2 inhibition. *Ann Oncol*. 2017;28(3):547–554. doi: 10.1093/annonc/mdw669.
44. Matsueda S, Graham DY. Immunotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1657–1666. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1657.
45. Boger C, Behrens HM, Mathiak M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget*. 2016;7(17):24269–24283. doi: 10.18632/oncotarget.8169.
46. Alsina M, Moehler M, Hierro C, et al. Immunotherapy for gastric cancer: a focus on immune checkpoints target oncol. *Target Oncol*. 2016;11(4):469–477. doi: 10.1007/s11523-016-0421-1.
47. Magalhães H, Fontes-Sousa M, Hindawi MM. Review article immunotherapy in advanced gastric cancer: an overview of the emerging strategies. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:2732408. doi: 10.1155/2018/2732408.
48. Taieb J, Moehler M, Boku N, et al. Evolution of checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic gastric cancers: current status and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2018;66:104–113. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.04.004.
49. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
50. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E. Phase 3, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment for patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol*. Forthcoming. 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy264.
51. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123–133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.

52. Bai J, Gao Z, Li X, et al. Regulation of PD-1/PD-L1 pathway and resistance to PD-1/PDL1 blockade. *Oncotarget*. 2017;8(66):110693–110707. doi: 10.18632/oncotarget.22690.
53. Voron T, Marcheteau E, Pernot S, et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front Oncol*. 2014;4:70. doi: 10.3389/fonc.2014.00070.
54. Catenacci DV, Park H, Uronis HE. Margetuximab (M) plus pembrolizumab (P) in ERBB2-amplified PD-L1+ gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) post trastuzumab (T). *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl):4030.
55. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–209. doi: 10.1038/nature13480.
56. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449–456. doi: 10.1038/nm.3850.
57. Lee J, Kim K-M. Biomarkers for gastric cancer: molecular classification revisited. *Precision Future Medicine*. 2017;1(2):59–68. doi: 10.23838/pfm.2017.00079.
58. Bykov VJ, Eriksson SE, Bianchi J, Wiman KG. Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(2):89–102. doi: 10.1038/nrc.2017.109.
59. Karki R, Ferlini C. Class III beta-tubulin, drug resistance, therapeutic approaches in cancers. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2014;18(11):865–871. doi: 10.4267/2042/54174.
60. Weberpals J, Garbuio K, O'Brien A, et al. The DNA repair proteins BRCA1 and ERCC1 as predictive markers in sporadic ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2009;124(4):806–815. doi: 10.1002/ijc.23987.
61. Li SC, Ma R, Wu JZ, et al. Delineation of gastric cancer subtypes by co-regulated expression of receptor tyrosine kinases and chemosensitivity genes. *Am J Transl Res*. 2015;7(8):1429–1439.
62. Hsu LC, White RL. BRCA1 is associated with the centrosome during mitosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(22):12983–12988. doi: 10.1073/pnas.95.22.12983.
63. Mullan PB, Quinn JE, Gilmore PM, et al. BRCA1 and GADD45 mediated G2/M cell cycle arrest in response to antimicrotubule agents. *Oncogene*. 2001;20(43):6123–6131. doi: 10.1038/sj.onc.1204712.
64. He Q, Zhang M, Zhang J, et al. Predictive value of BRCA1 expression on the efficacy of chemotherapy based on antimicrotubule agents: a pooled analysis across different malignancies and agents. *Ann Transl Med*. 2016;4(6):110. doi: 10.21037/atm.2016.03.27.
65. Chen W, Wang J, Li X, et al. Prognostic significance of BRCA1 expression in gastric cancer. *Med Oncol*. 2013;30(1):423. doi: 10.1007/s12032-012-0423-5.
66. Wei KK, Jiang L, Wei YY, et al. The prognostic value of ERCC1 expression in gastric cancer patients treated with platinum-based chemotherapy: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(9):8721–8731. doi: 10.1007/s13277-014-2128-1.
67. Iqbal S, McDonough S, Lenz HJ, et al. A randomized phase II pilot study prospectively evaluating treatment for patients based on ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementing 1) for advanced/metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal junction cancer: SWOG S1201. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl):4009. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.4009.

272

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\***Киркеева Фатима Магомедовна** [*Fatima M. Kirkeeva*];

**Адрес:** 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1 [address: 1, Moskvorechie street, 115522 Moscow, Russia];  
**тел.:** +7 (499) 324-12-39, **e-mail:** BRCA1@mail.ru, **SPIN-код:** 5902-4070, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4778-9726>

**Музаффарова Татьяна Александровна**, к.м.н. [*Tatiana A. Muzaffarova*, MD, PhD];

**e-mail:** tatiana.muzaffarova@mail.ru, **SPIN-код:** 4657-2770, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2345-2056>

**Никулин Максим Петрович**, к.м.н. [*Maxim P. Nikulin*, MD, PhD];

**e-mail:** maximpetrovich@mail.ru, **SPIN-код:** 9455-5566, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>

**Апанович Павел Васильевич** [*Pavel V. Apanovich*];

**e-mail:** Apanovich2004@mail.ru, **SPIN-код:** 6748-9211, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6576-5512>

**Карпукhin Александр Васильевич** [*Alexander V. Karpukhin*, PhD, Professor];

**e-mail:** karpukhin@med-gen.ru, **SPIN-код:** 2929-1276, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7001-9116>