

Таргетные препараты в терапии рака желудка

М.Ю. Федянин¹, А.А. Трякин¹, Т.С. Серебрянская²,
Т.А. Никольская², С.А. Тюляндин¹

Адрес для переписки: Михаил Юрьевич Федянин, fedianinmu@mail.ru

Молекулярные изменения, выявленные в клетках аденокарциномы желудка, не только способствовали выделению различных молекулярных подтипов [1], но и стимулировали изучение ингибиторов компонентов соответствующих сигнальных путей сначала в клеточных линиях и ксенографтных моделях, а затем у больных метастатическим раком желудка. Однако хорошие предклинические результаты не всегда были ассоциированы с клинической эффективностью. В данном обзоре проанализированы основные достижения и неудачи, перспективы и препятствия на пути внедрения таргетной терапии в практику ведения больных метастатическим раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, таргетные препараты, трастузумаб, лапатиниб

Семейство рецепторов к эпидермальному фактору роста при раке желудка

Семейство рецепторов к эпидермальному фактору роста включает четыре представителя – EGFR, HER2, HER3 и HER4. Сигнал с данных рецепторов поступает в клетки по двум основным сигнальным путям – RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR. При этом гиперэкспрессия EGFR при раке желудка встречается в 50–80%, а HER2 – в 10–25% случаев [2, 3]. В 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) зарегистрировало трастузумаб в соче-

тании с цисплатином и фторпиримидинами в качестве стандартной терапии больных метастатическим раком желудка и желудочно-пищеводного перехода при гиперэкспрессии HER2 в опухоли. Основанием для этого послужили результаты исследования ToGA, в котором медиана продолжительности жизни пациентов с гиперэкспрессией HER2 (IHC 3+ или 2+ с подтверждением амплификации по FISH) при добавлении к химиотерапии трастузумаба составила 16 месяцев в сравнении с 11,8 месяца при химиотерапии [4].

К настоящему моменту экспрессия белка HER2 является единственным зарегистрированным марке-

ром с предикторными свойствами при раке желудка. В силу биологических различий между аденокарциномой молочной железы и желудка в отношении внутриопухолевой гетерогенности, которая существенно выше при последней, и наличия базолатерального/латерального окрашивания антителами к HER2 мембраны клетки, отличается и иммуногистохимическая (ИГХ) оценка позитивного результата экспрессии HER2. Так, при раке желудка ИГХ окраска 3+ по HER2 означает, что в операционном материале $\geq 10\%$ опухолевых клеток имеют полную выраженную базолатеральную/латеральную мембранную окраску антителами. Если же для анализа используется только биопсийный материал, то независимо от количества окрашенных клеток результат 3+ подтверждается при окраске кластера опухолевых клеток, которые имеют полную выраженную базолатеральную/латеральную мембранную окраску антителами. Если же для анализа используется только биопсийный материал, то независимо от количества окрашенных клеток результат 3+ подтверждается при окраске кластера опухолевых клеток, которые имеют полную выраженную базолатеральную/латеральную мембранную окраску [4]. На эффективность добавления трастузумаба влияет и степень гетерогенности сигнала HER2 в опухолях с иммуногистохимически определяемой экспрессией 3+. При отсутствии гетерогенности сигнала медиана продолжительности жизни пациентов при терапии с включением трастузумаба значимо выше: 21,9 против 8,6 месяца [5].

Наиболее выраженный сигналинг с рецепторов HER2 происходит при образовании гетеродимеров с другими представителями семейства рецепторов к эпидермальному фактору роста. Поэтому предполагалось, что применение ингибиторов сигналинга с таких гетеродимеров будет эффективно при раке желудка.

Моноклональное антитело, ингибирующее формирование лигандазависимых гетеродимеров, – пертузумаб в сочетании с трастузумабом показывает наилучшие результаты в терапии больных раком молочной железы при гиперэкспрессии HER2 [2]. Пертузумаб продемонстрировал выраженную антипролиферативную и противоопухолевую активность на клеточных линиях и ксенотрансплантатах рака желудка с гиперэкспрессией HER2, особенно в сочетании с трастузумабом [6]. По результатам фармакокинетических исследований доза пертузумаба 840 мг каждые три недели в сочетании с трастузумабом, капецитабином и цисплатином была выбрана для проведения исследований фазы III [7]. В настоящее время проводится два исследования фазы III с пертузумабом при диссеминированном раке желудка [8, 9].

Еще одним механизмом воздействия на семейство рецепторов к эпидермальному фактору роста служит ингибирование тирозинкиназы гетеродимера HER2 и EGFR рецепторов (препарат лапатиниб). И результаты фазы II трех исследований при диссеминированном раке желудка были обнадеживающими [10–13]. Однако в отличие от моноклонального антитела к HER2 (трастузумаба) лапатиниб провалился в фазе III исследований в первой и во второй линиях, несмотря на отбор пациентов по гиперэкспрессии HER2 (табл. 1) [14, 15].

Следует отметить, что при изучении лапатиниба во второй линии терапии больных раком желудка (исследование TYTAN) отбор пациентов происходил по наличию амплификации гена HER2. Показано, что в отличие от рака молочной

Таблица 1. Исследования фазы III с анти-HER2-агентами у больных метастатическим раком желудка

Исследование	Количество пациентов	Режим	ОО, %	ВБП (медиана, мес.)	ОВ (медиана, мес.)	ОР для ОВ, р
ToGA (первая линия)	584	CF + T CF + P	47 35	6,7 5,5	13,8 11,1	0,74 0,0046
LOGiC (первая линия)	487	CapeOx + L CapeOx + P	53 40	6 5,4	12,2 10,5	0,91 0,35
TYTAN (вторая линия)	261	Паклитаксел + L Паклитаксел + P	27 9	5,4 4,4	11 8,9	0,84 0,2

Примечание. С – цисплатин, F – фторурацил, CapeOx – капецитабин + оксалиплатин, T – трастузумаб, P – плацебо, L – лапатиниб, ОО – объективный ответ, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков.

железы при аденокарциноме желудка примерно в 20% случаев амплификация гена HER2 (по FISH) не сопровождается гиперэкспрессией белка (IHC 0–1+) [1]. Данное предположение подтверждается и результатами запланированного поданализа исследования TYTAN в зависимости от ИГХ значений экспрессии HER2. Так, в группе пациентов с ИГХ 3+ добавление лапатиниба к паклитакселу приводило к статистически значимому увеличению продолжительности жизни: 14 против 7,6 месяца (отношение рисков (ОР) 0,59; $p = 0,0176$) [15].

В отличие от лапатиниба три других ингибитора тирозинкиназы всех рецепторов эпидермального фактора роста (pan-Her) – афатиниб, дакомитиниб и позитиниб являются необратимыми ингибиторами. В предклинических экспериментах все три молекулы показали значимый противоопухолевый эффект при раке желудка с гиперэкспрессией HER2 [16–18]. При этом дакомитиниб демонстрирует синергетический эффект с трастузумабом и такими классическими химиотерапевтическими агентами, применяемыми при раке желудка, как цисплатин и фторурацил [19]. Однако из-за неудовлетворительных показателей эффективности в монотерапии дакомитинибом при химиорефрактерном раке желудка и гиперэкспрессии HER2 дальнейшее изучение препарата при данной нозологии приостановлено

[20]. Терапия афатинибом у семи пациентов с химиорефрактерным раком желудка и гиперэкспрессией HER2 только у одного больного способствовала достижению частичной регрессии опухоли [21]. Несмотря на такие скромные результаты, в настоящее время инициированы исследования фазы II по изучению комбинации афатиниба и паклитаксела и афатиниба и трастузумаба во второй линии и фазы III с цисплатином и фторпиримидинами в первой линии. Позитиниб находится еще на фазе I–II изучения при раке желудка в комбинации с паклитакселом и трастузумабом [9]. Результаты монотерапии афатинибом больных метастатическим раком желудка, рефрактерным к химиотерапии и трастузумабу, были представлены на конференции ASCO GI в феврале 2015 г. Из 20 пациентов, включенных в исследование, у двоих был достигнут объективный ответ, а медиана длительности контроля болезни составила четыре месяца [22].

При раке молочной железы также хорошо зарекомендовал себя еще один механизм действия на рецептор HER2. Речь идет о применении комбинированной молекулы трастузумаба и химиопрепарата эмтанзина (TDM-1). В предклинических экспериментах при раке желудка препарат показал противоопухолевую активность как в монотерапии, так и в комбинации с пертузумабом [23, 24]. Это стало началом клинических исследований с данным препаратом

у больных метастатическим раком желудка, в том числе фазы III исследования GATSBY [9].

В отличие от рака молочной железы при аденокарциноме желудка монотерапия трастузумабом малоэффективна. Низкая активность имеет место и при монотерапии другими анти-HER-агентами. Это диктует необходимость не только изучения их в комбинации с химиопрепаратами, но и изучения других рецепторов и их сигнальных путей, активных при раке желудка, а также механизмов резистентности к ингибиторам рецептора HER2.

Гиперэкспрессия другого представителя семейства рецепторов к эпидермальному фактору роста – EGFR встречается при аденокарциноме желудка в 50–80% случаев, а мутация в гене EGFR – в 5% [2, 3]. Зарегистрированные в терапии больных метастатическим раком толстой кишки моноклональные антитела к EGFR показали умеренные результаты в большом числе исследований фазы II при раке желудка как в монорежиме, так и в комбинациях с различными химиотерапевтическими агентами [25].

В рандомизированных исследованиях фазы III EXPAND (цетуксимаб в комбинации с цисплатином и капецитабином в первой линии) и REAL3 (панитумумаб в комбинации с эпирубицином, оксалиплатином и капецитабином в первой линии) добавление анти-EGFR моноклональных антител не способствовало существенному улучшению показателей выживаемости (табл. 2) [26, 27]. Несмотря на высокий уровень достижения объективного эффекта в 62% случаев, при добавлении панитумумаба к более агрессивному химиотерапевтическому режиму (доцетаксел, цисплатин, лейковорин, фторурацил) в рамках нерандомизированного исследования фазы II показатели медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни были не впечатляющими: 4,8 и 9,8 месяца [28]. Кроме того, добавление панитумумаба к режиму EOX (эпи-

рубицин + оксалиплатин + капецитабин) или цетуксимаба к режиму «цисплатин + фторурацил» в план периоперационного лечения больных операбельным раком желудка не привело к значимому уменьшению стадии заболевания и достижению полных патоморфологических эффектов [5, 29].

Так или иначе, сигнал с рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR или HER2–4) в дальнейшем передается на сигнальные пути RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR. Поэтому логично было изучить возможность блокирования данных путей не только на уровне рецепторов, но и на нижестоящем уровне молекул. Кроме теоретических предпосылок имелись результаты и предклинических работ. В образцах 105 больных раком желудка, полученных при гастрэктомии, иммуногистохимически определили экспрессию p-ERK, p-MEK и RKIP (Raf kinase inhibitor protein). Экспрессия RKIP, p-MEK и p-ERK выявлена у 66, 51 и 61% пациентов соответственно. Наличие экспрессии RKIP обратно коррелировало с глубиной инвазии опухоли, вовлечением лимфатических сосудов и стадией заболевания. Экспрессия RKIP ассоциировалась с более длительным временем до прогрессирования. В то же время экспрессия p-MEK не влияла на выживаемость. Пациенты с экспрессией p-ERK имели тенденцию к непродолжительному времени до прогрессирования. Наихудшие показатели выживаемости зафиксированы у больных с экспрессией p-ERK и отсутствием экспрессии RKIP [30].

A.L. Paterson и соавт. при изучении опухолей кардиоэзофагеальной зоны у 42,7% больных отмечали активность MAPK-пути. Фосфорилированная форма ERK имела место в 34,3% случаев. При изучении клеточных линий применение тирозинкиназных ингибиторов и MEK-ингибитора в отсутствие активации тирозинкиназ не было эффективным. Между тем в клеточных линиях с активированным MAPK-путем применение тиро-

зинкиназных ингибиторов или MEK-ингибитора в наномолярных концентрациях ассоциировалось с цитотоксичностью и приводило к ингибированию фосфорилирования ERK и AKT [31].

Y.K. Yoon и соавт. показали, что ингибирование EGFR и MEK синергетически усиливает апоптоз *in vitro* и/или *in vivo* в клеточных линиях рака желудка с диким типом гена EGFR. EGFR-опосредованная активация AKT и MEK-опосредованная активация ERK значимо подавляется комбинацией AZD6244 и gefitiniba в шести из девяти клеточных линий рака желудка. В трех резистентных линиях отмечается амплификация MET или FGFR. Тем не менее на ксенографтных моделях применение описанной выше комбинации потенциально чувствительных опухолей приводило лишь к задержке роста опухоли, но не к ее регрессии [32].

Таким образом, наиболее перспективным для изучения представляется применение комбинации MEK-ингибитора или ингибитора EGFR с ингибитором AKT. Тем более что монотерапия mTOR ингибитором эверолимусом при химиорефрактерном раке желудка оказалась неэффективной в фазе III исследования (табл. 2) [33].

Рецепторы к фактору роста фибробластов при раке желудка

Одними из наиболее исследуемых в настоящее время в онкологии биомаркеров и соответственно терапевтических мишеней считаются рецепторы к фактору роста фибробластов, а также лиганды к нему. Семейство человеческого фактора роста фибробластов включает 22 белковые молекулы (FGF) и пять типов рецепторов к FGF (FGFR). Комплекс FGF/FGFR участвует в процессах дифференцировки и пролиферации клеток различных типов [34, 35].

В исследовании с участием 24 больных раком желудка в 50% образцов опухоли наблюдалась амплификация гена FGFR1. В то же время гиперэкспрессия белка FGFR1 имела место у 61% пациен-

Таблица 2. Исследования фазы III с анти-EGFR-агентами и mTOR ингибиторами у больных метастатическим раком желудка

Исследование	Количество пациентов	Режим	ОО, %	ВБП (медиана, мес.)	ОВ (медиана, мес.)	ОР для ОВ, р
EXPAND (первая линия)	904	Цисплатин + капецитабин + Cet	30	4,4	9,4	1,0
		Цисплатин + капецитабин	29	5,6	10,7	0,95
REAL3 (первая линия)	553	ЕОХ + Рап	46	6,0	8,8	1,37
		ЕОХ	42	7,4	11,3	0,013
GRANITE-1 (вторая-третья линия)	656	Эверолимус	–	1,68	5,39	0,9
		Плацебо	–	1,41	4,34	0,1244

Примечание. Cet – цетуксимаб, ЕОХ – эпирубицин + оксалиплатин + капецитабин, Рап – панитумумаб, ОО – объективный ответ, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков.

тов. В данной работе не выявлено корреляций между экспрессией FGFR1 и клинико-морфологическими характеристиками заболевания [36].

При изучении молекулярных изменений в опухоли показано, что гиперэкспрессия HER2 и мутации в гене KRAS характерны для высокодифференцированного рака желудка с относительно благоприятным течением болезни [37, 38]. Между тем амплификация MET и FGFR2 является отличительной особенностью агрессивных опухолей желудка с диффузным характером роста [39, 40].

Амплификация FGFR2 выявляется как в клеточных линиях, так и в опухолях желудка [33], встречается в 10% случаев [41–43]. Кроме того, обнаруживаются активирующие мутации в гене FGFR2 [44]. Интересно, что амплификация FGFR2, выявленная в клеточных линиях рака желудка, приводит к формированию лиганд-независимой активации сигнального пути. Опухолевая клетка начинает продуцировать FGF7. В итоге секретлируемый клеткой FGF7 поддерживает дальнейшую пролиферацию клеток [43]. Кроме того, амплификация гена FGFR2 может сочетаться с делецией С-терминального экзона гена. Это облегчает интернализацию рецептора, что поддерживает рецептор в активном состоянии [45]. Клеточные линии рака желудка с амплификацией FGFR2 также имеют повышенный уровень фосфорилирования тирозинкиназ рецепторов EGFR, HER2 и ErbB3. В этой ситуации невозможно ингибиро-

вать EGFR гефитинибом и эрлотинибом [44].

Амплификация гена FGFR3 – событие редкое не только при опухолях желудка, но и при других нозологиях. В клеточных линиях рака желудка не выявлено нарушений экспрессии данного гена [45]. В клиническом же исследовании экспрессия FGFR3 не оказывала существенного влияния на прогноз [46].

При раке желудка обнаружена и амплификация гена FGFR4, наличие которой ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [47, 48]. Как и при других опухолях, прогностически значимым оказалось наличие полиморфизма гена FGFR4 – Gly388Arg, приводившее к замене в молекуле FGFR4 аминокислоты глицина на аргинин в 388-м положении [49].

В исследовании японских авторов, включавшем данные 222 больных раком желудка, высокий уровень экспрессии FGFR1–4 (без амплификации) выявлен в 30, 51, 64 и 79% опухолей соответственно. При этом гиперэкспрессия FGFR1, 2, 4 ассоциировалась с более выраженной глубиной инвазии опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах и распространенной стадией заболевания, а также наличием висцеральных метастазов. Следует отметить некоторое несоответствие экспрессии FGFR в первичной опухоли и регионарных метастазах: конкордантность в экспрессии FGFR1 составила 69%, для FGFR2 – 50%, для FGFR4 – 76%. При однофакторном анализе гиперэкспрессия FGFR1, 2, 4 в первичной опухоли статистически

значимо ассоциировалась с низкими показателями выживаемости. Однако при многофакторном анализе достоверное влияние гиперэкспрессии не подтверждено. Только коэкспрессия нескольких FGFR наряду со стадией болезни оказывала достоверное негативное влияние на выживаемость при многофакторном анализе [48]. Таким образом, блокирование FGFR2 и 4 при диссеминированном раке желудка представляется перспективным направлением фармацевтической онкологии. Например, клеточные линии аденокарциномы желудка с амплификацией FGFR2 чувствительны к тирозинкиназному ингибитору FGFR2 – AZD4547 [50]. В настоящее время выполняется исследование фазы II, посвященное оценке эффективности комбинации AZD4547 и паклитаксела во второй линии терапии больных раком желудка с полисомией или амплификацией FGFR2 (исследование SHINE [9]).

C-met – рецептор к фактору роста гепатоцитов при раке желудка

Экспрессия рецепторов к фактору роста гепатоцитов на клетках аденокарциномы желудка наблюдается в 74% случаев. При этом мутации в гене c-met встречаются менее чем в 10%, а амплификация гена – в 2–23% случаев [51–56]. Его гиперэкспрессия является негативным прогностическим признаком. Сигнал с рецептора поддерживает такие функции клетки, как размножение, миграция и выживание, что определяет его в качестве потенциальной мишени для

Таблица 3. Исследования фазы III с антиангиогенными препаратами при раке желудка

Исследование	Количество пациентов	Режим	ОО, %	ВБП (медиана, мес.)	ОВ (медиана, мес.)	ОР для ОВ, р
AVAGAST (первая линия)	736	Цисплатин + капецитабин + бевацизумаб Цисплатин + капецитабин + плацебо	46 37	6,7 5,3	12,1 10,1	0,87 0,1
REGARD (вторая-третья линия)	355	BSC + рамицирумаб BSC	3,4 2,6	2,1 1,3	5,2 3,8	0,776 0,047
RAINBOW (вторая линия)	665	Паклитаксел + рамицирумаб Паклитаксел + плацебо	28 16	4,4 2,9	9,6 7,4	0,807 0,017
Третья линия	273	Апатиниб плацебо	2,8 0	2,6 1,8	6,5 4,7	0,71

Примечание. ОО – объективный ответ, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков, BSC – best supportive care (наилучшая поддерживающая терапия).

терапевтического воздействия. И если ингибиторы тирозинкиназы c-met – форетиниб и кризотиниб не продемонстрировали значимой активности при раке желудка с амплификацией данного гена [55, 57], то моноклональные антитела к c-met – рилотумумаб и онартузамаб продолжают активно изучаться, в том числе в рамках фазы III исследований RILOMET и METGASTRIC [9].

Препарат рилотумумаб показал обнадеживающие результаты в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы II. В первой линии терапии больных метастатическим раком желудка рилотумумаб в комбинации с эпирубицином, цисплатином и капецитабином существенно снизил риск прогрессирования болезни в сравнении с комбинацией химиотерапии и плацебо (ОР 0,6; p=0,016). Однако общая выживаемость отличалась незначительно. Необходимо отметить, что только 56% больных, включенных в исследование, имели опухоли с экспрессией c-met [58].

На ASCO GI – 2015 были представлены результаты сразу двух исследований по применению препаратов, блокирующих met. В первом в рамках исследования фазы I у пациентов с амплификацией гена применяли селективный ингибитор тирозинкиназы c-met AMG337. У восьми (62%) из 13 больных раком желудка зафиксирован объективный ответ [59]. Во втором рандомизированном исследовании фазы II, включав-

шем 123 пациента с раком желудка, добавление моноклонального антитела к c-met онартузамаба к режиму FOLFOX (фторурацил + лейковорин + оксалиплатин) не улучшило отдаленные результаты. Это может быть обусловлено тем, что отбор пациентов в исследование происходил на основании гиперэкспрессии, а не амплификации гена [60].

Таким образом, блокада c-met представляется крайне перспективным направлением в таргетной терапии рака желудка. С интересом будем ожидать результатов текущих исследований фазы III.

Антиангиогенная терапия при раке желудка

Еще один таргетный подход, применяемый в онкологии, – воздействие на ангиогенез в опухоли. Наиболее изученный антиангиогенный препарат бевацизумаб блокирует сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF). В исследовании фазы III (AVAGAST) добавление бевацизумаба к химиотерапии способствовало увеличению выживаемости без прогрессирования. Кроме того, отмечалась тенденция к улучшению общей выживаемости, не достигшей статистической достоверности (табл. 3) [61]. При запланированном поданализе наибольший выигрыш от добавления бевацизумаба в выживаемости отмечен у пациентов американского региона, меньший – в Европе. В то же время у пациентов азиатского региона, составивших полови-

ну всех больных, не отмечалось увеличения общей выживаемости. Это может быть обусловлено, во-первых, более высокой частотой применения терапии второй и третьей линии в азиатской популяции больных (63%) по сравнению с американской (20%) и европейской (26%) и, во-вторых, различием в биологических подтипах опухолей. В проверочном исследовании фазы III AVATAR, проведенном в Китае, также не наблюдалось улучшения результатов от добавления бевацизумаба к цисплатину и капецитабину в первой линии у пациентов с метастатическим раком желудка [62]. Анализ молекулярных факторов в исследовании AVAGAST в качестве факторов, предсказывающих эффективность бевацизумаба, продемонстрировал высокий уровень VEGF-A в плазме и низкий уровень нейрофилина-1 в опухоли [63].

Отрицательные результаты исследования с бевацизумабом не перечеркнули дальнейший интерес к изучению антиангиогенной терапии при раке желудка. Следующим препаратом этой серии стал рамицирумаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело к VEGFR2. В сравнении с плацебо монотерапия рамицирумабом статистически значимо улучшила показатели общей выживаемости (табл. 3) [64]. Впоследствии положительными оказались результаты исследования фазы III по добавлению ра-



мицирумаба к паклитакселу во второй линии терапии рака желудка. Все это послужило основанием для регистрации в 2014 г. препарата для лечения больных метастатическим раком желудка. Рамицирумаб в комбинации с еженедельным паклитакселом в отличие от других таргетных препаратов с антиангиогенным действием достоверно увеличил число объективных ответов. Увеличение общей выживаемости, как и в случае с бевацизумабом, наблюдалось лишь в западной популяции больных. При многофакторном анализе наибольший выигрыш от добавления рамицирумаба к химиотерапии наблюдался в группах больных с потерей веса менее 10% [65].

В настоящее время планируется исследование фазы III RAINFALL по применению рамицирумаба в первой линии терапии рака желудка.

Изучение антиангиогенной терапии не ограничивается моноклональными антителами.

В 2014 г. были представлены результаты рандомизированного исследования фазы III, проведенного в Китае. В качестве третьей линии терапии пациенты получали апатиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы VEGFR2. По сравнению с плацебо препарат достоверно улучшил показатели выживаемости при удовлетворительной переносимости [66].

В 2015 г. появились предварительные результаты рандомизированного исследования фазы II по применению мультитирозинкиназного ингибитора, в том числе VEGFR, – регорафениба при химиорефрактерном метастатическом раке желудка (INTEGRATE). В сравнении с плацебо терапия регорафенибом привела к статистически значимому увеличению медианы времени до прогрессирования: 3,9 против 11,1 недели (OR 0,41; $p < 0,001$) [67].

Таким образом, как и при ряде других опухолей желудочно-кишечного тракта, при раке желудка применение антиангиогенного подхода оказалось эффективным.

Гомологичная рекомбинация при раке желудка

Активность различных путей репарации ДНК в опухолевых клетках позволяет избежать апоптоза при действии химиопрепаратов, даже тех, которые вызывают двуниевые разрывы ДНК. Одним из ведущих механизмов репарации двуниевых разрывов ДНК является гомологичная рекомбинация. При нарушениях в процессе гомологичной рекомбинации, например при мутации генов BRCA, функцию данного механизма восстановления непрерывности цепи ДНК берет на себя фермент PARP. Поэтому в условиях дефицита гомологичной рекомбинации применение ингибиторов PARP оказалось эффективным [68]. В 2014 г. FDA зарегистрировало препарат олапариб (PARP-ингибитор), применяемый при раке яичников, ассоциированном с BRCA-мутацией.

Мутация BRCA при раке желудка – событие крайне редкое. Однако снижение активности тех или иных компонентов системы гомологичной рекомбинации при раке желудка встречается в 35% случаев [69]. Изменение активности других молекул, не напрямую ассоциированных с процессами гомологичной рекомбинации, достигает 70% (дисфункция PTEN, мутация гена p53, ERCC1) [70–72]. Олапариб малоэффективен в монотерапии. Предклинические данные показывают, что большей эффективностью обладает комбинация PARP-ингибиторов и химиопрепаратов [68]. В 2013 г. на конгрессе ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования фазы II по изучению комбинации олапариба и паклитаксела во второй линии терапии больных раком желудка. Исследователи установили, что в отсутствие экспрессии в опухоли ATM (отражение дефицита гомологичной рекомбинации) добавление олапариба к паклитакселу статистически значимо увеличивает общую выживаемость, но не выживаемость без прогрессирования [73].

Таким образом, еще одно направление таргетной терапии получило развитие при раке желудка – воздействие на механизмы репарации ДНК в опухоли.

Иммунотерапия при раке желудка

В последние годы активно набирает обороты и таргетное воздействие на так называемые иммунные контрольные точки (checkpoints) (PD-1 и PD-L1) при онкологических заболеваниях. Наличие PD-L1 на опухолевых клетках позволяет избежать цитотоксического действия клеток иммунной системы. Уже в 2014 г. было зарегистрировано моноклональное антитело к PD-1 при меланоме – пембролизумаб. В исследовании фазы Ib, результаты которого были представлены на конгрессе ESMO в 2014 г., среди 39 больных химиорефрактерным метастатическим раком желудка или желудочно-пищеводного перехода и экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ клеток опухоли на фоне приема пембролизумаба 31% пациентов достигли объективного ответа. Медиана длительности эффекта составила шесть месяцев. Отмечена корреляция между степенью выраженности экспрессии PD-L1 и объективным ответом опухоли [74]. Такие крайне обнадеживающие результаты уже на фазе I исследования послужили основанием для начала фазы II рандомизированного исследования пембролизумаба в монотерапии или в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом в качестве первой линии.

Заключение

Несмотря на то что терапия рака желудка несколько отставала от других нозологий в процессе внедрения в клиническую практику таргетных препаратов, в настоящее время рак желудка является одним из тех полигонов, на котором испытывают новые варианты персонализированного лечения. В последнее время появляется все больше обнадеживающих результатов при лечении этой агрессивной и рефрактерной к стандартной химиотерапии опухоли. ☺

Онкология

Литература

1. *Cancer Genome Atlas Research Network*. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature*. 2014. Vol. 513. № 7517. P. 202–209.
2. *Arkenau H.T.* Gastric cancer in the era of molecularly targeted agents: current drug development strategies // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 135. № 7. P. 855–866.
3. *Ku G.Y., Ilson D.H.* Esophagogastric cancer: targeted agents // *Cancer Treat. Rev.* 2010. Vol. 36. № 3. P. 235–248.
4. *Bang Y.J., 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. Vol. 376. № 9742. P. 687–697.
5. *Mariette C., Piessen G., Monteryard C. et al.* Efficacy and safety of perioperative chemotherapy with 5FU-cisplatin-cetuximab in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas (GGOJA): a single-arm multicenter phase II trial (FFCD 0901) // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 154.
6. *Baselga J., Cortés J., Kim S.B. et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 2. P. 109–119.
7. *Yamashita-Kashima Y., Iijima S., Yorozu K. et al.* Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 15. P. 5060–5070.
8. *Kang Y.K., Rha S.Y., Tassone P. et al.* A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer // *Br. J. Cancer.* 2014. Vol. 111. № 4. P. 660–666.
9. <https://clinicaltrials.gov/>
10. *Tabernero J., Hoff P.M., Shen L. et al.* Pertuzumab (P) with trastuzumab (T) and chemotherapy (CTX) in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: an international phase III study (JACOB) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. TPS4150.
11. *Hecht J., Urba G., Koehler M., Ellis C.* Lapatinib monotherapy in recurrent upper gastrointestinal malignancy: phase II efficacy and biomarker analyses // *Proc. GI ASCO.* 2008. Vol. 43. Abstr. 43.
12. *Iqbal S., Goldman B., Fenoglio-Preiser C.M. et al.* Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 12. P. 2610–2615.
13. *Pishvaian M., Sakaeva D., Hsieh R.K. et al.* A global multicenter phase II trial of lapatinib plus capecitabine in gastric cancer // *ASCO Meeting Abstracts.* 2011. Vol. 29. Suppl. 4. P. 88.
14. *Hecht J.R., Bang Y.J., Qin S. et al.* Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): the TRIO-013/LOGiC trial // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. LBA4001.
15. *Satoh T., Xu R.H., Chung H.C. et al.* 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 // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 19. P. 2039–2049.
16. *Janjigian Y.Y., Viola-Villegas N., Holland J.P. et al.* Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with 18F-FDG and 89Zr-trastuzumab PET // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. № 6. P. 936–943.
17. *Nam H.J., Ching K.A., Kan J. et al.* Evaluation of the anti-tumor effects and mechanisms of PF00299804, a pan-HER inhibitor, alone or in combination with chemotherapy or targeted agents in gastric cancer // *Mol. Cancer Ther.* 2012. Vol. 11. № 2. P. 439–451.
18. *Nam H.J., Kim H.P., Yoon Y.K. et al.* Antitumor activity of HM781-36B, an irreversible Pan-HER inhibitor, alone or in combination with cytotoxic chemotherapeutic agents in gastric cancer // *Cancer Lett.* 2011. Vol. 302. № 2. P. 155–165.
19. *Gonzales A.J., Hook K.E., Althaus I.W. et al.* Antitumor activity and pharmacokinetic properties of PF-00299804, a second-generation irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor // *Mol. Cancer Ther.* 2008. Vol. 7. № 7. P. 1880–1889.
20. *Oh D.Y., Lee K.W., Cho J.Y. et al.* A phase II open-label trial of dacomitinib monotherapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 4. Abstr. 54.
21. *Janjigian Y.Y., Capanu M., Gromisch C.M. et al.* A phase II study of afatinib in patients (pts) with metastatic human epidermal growth factor receptor (HER2)-positive trastuzumab-refractory esophagogastric (EG) cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Suppl. 31. Abstr. e15017.
22. *Janjigian Y.Y., Ku G.Y., Ilson D.H. et al.* A phase II study of afatinib in patients (pts) with metastatic human epidermal growth factor receptor (HER2)-positive trastuzumab refractory esophagogastric (EG) cancer // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 59.
23. *Barok M., Tanner M., Kōninki K., Isola J.* Trastuzumab-DM1 is highly effective in preclinical models of HER2-positive gastric cancer // *Cancer Lett.* 2011. Vol. 306. № 2. P. 171–179.
24. *Yamashita-Kashima Y., Shu S., Harada N., Fujimoto-Ouchi K.* Enhanced antitumor activity of trastuzumab emtansine (T-DM1) in combination with pertuzumab in a HER2-positive gastric cancer model // *Oncol. Rep.* 2013. Vol. 30. № 3. P. 1087–1093.
25. *Chan J.A., Blaszkowsky L.S., Enzinger P.C. et al.* A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 6. P. 1367–1373.
26. *Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C. et al.* Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 6. P. 490–499.
27. *Waddell T., Chau I., Cunningham D. et al.* Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagoga-



- tric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 6. P. 481–489.
28. *Tomasello G., Liguigli W., Toppo L. et al.* First-line dose-dense chemotherapy with docetaxel, cisplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (DCF) plus panitumumab (P) in patients with locally advanced or metastatic cancer of the stomach or gastroesophageal junction (GEJ): a phase II multicenter trial // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 146.
 29. *Wakatsuki T., Yamamoto N., Chin K. et al.* Association between intratumoral HER2 heterogeneity (IHH) and trastuzumab (T-mab) efficacy in HER2 positive-gastric cancer (GC) // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 92.
 30. *Fujimori Y., Inokuchi M., Takagi Y. et al.* Prognostic value of RKIP and p-ERK in gastric cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2012. Vol. 31. № 30.
 31. *Paterson A.L., Shannon N.B., Lao-Sirieix P. et al.* A systematic approach to therapeutic target selection in oesophago-gastric cancer // *Gut.* 2013. Vol. 62. № 10. P. 1415–1424.
 32. *Yoon Y.K., Kim H.P., Han S.W. et al.* Combination of EGFR and MEK1/2 inhibitor shows synergistic effects by suppressing EGFR/HER3-dependent AKT activation in human gastric cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8. № 9. P. 2526–2536.
 33. *Van Cutsem E., Yeh K., Bang Y. et al.* Phase III trial of everolimus in previously treated patients with advanced gastric cancer: GRANITE-1 // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 4. Abstr. LBA3.
 34. *Ornitz D.M., Xu J., Colvin J.S. et al.* Receptor specificity of the fibroblast growth factor family // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. № 25. P. 15292–15297.
 35. *Sleeman M., Fraser J., McDonald M. et al.* Identification of a new fibroblast growth factor receptor, FGFR5 // *Gene.* 2001. Vol. 271. № 2. P. 171–182.
 36. *Oki M., Yamamoto H., Taniguchi H. et al.* Overexpression of the receptor tyrosine kinase EphA4 in human gastric cancers // *World. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. № 37. P. 5650–5656.
 37. *Yokota J., Yamamoto T., Miyajima N. et al.* Genetic alterations of the c-erbB-2 oncogene occur frequently in tubular adenocarcinoma of the stomach and are often accompanied by amplification of the v-erbA homologue // *Oncogene.* 1988. Vol. 2. № 3. P. 283–287.
 38. *Yashiro M., Nishioka N., Hirakawa K.* K-ras mutation influences macroscopic features of gastric carcinoma // *J. Surg. Res.* 2005. Vol. 124. № 1. P. 74–78.
 39. *Kuniyasu H., Yasui W., Kitadai Y. et al.* Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992. Vol. 189. № 1. P. 227–232.
 40. *Tsujimoto H., Sugihara H., Hagiwara A., Hattori T.* Amplification of growth factor receptor genes and DNA ploidy pattern in the progression of gastric cancer // *Virchows Arch.* 1997. Vol. 431. № 6. P. 383–389.
 41. *Hattori Y., Odagiri H., Nakatani H. et al.* K-sam, an amplified gene in stomach cancer, is a member of the heparin-binding growth factor receptor genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. Vol. 87. № 15. P. 5983–5987.
 42. *Yoshida T., Sakamoto H., Terada M.* Amplified genes in cancer in upper digestive tract // *Semin. Cancer Biol.* 1993. Vol. 4. № 1. P. 33–40.
 43. *Jang J.H., Shin K.H., Park J.G. et al.* Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and colorectal cancers // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. № 9. P. 3541–3543.
 44. *Kunii K., Davis L., Gorenstein J. et al.* FGFR2-amplified gastric cancer cell lines require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. № 7. P. 2340–2348.
 45. *Nakazawa K., Yashiro M., Hirakawa K.* Keratinocyte growth factor produced by gastric fibroblasts specifically stimulates proliferation of cancer cells from scirrhous gastric carcinoma // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. № 24. P. 8848–8852.
 46. *Cha J.Y., Maddileti S., Mitin N. et al.* Aberrant receptor internalization and enhanced FRS2-dependent signaling contribute to the transforming activity of the fibroblast growth factor receptor 2 IIIb C3 isoform // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284. № 10. P. 6227–6240.
 47. *Shin E.Y., Lee B.H., Yang J.H. et al.* Up-regulation and co-expression of fibroblast growth factor receptors in human gastric cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 126. № 9. P. 519–528.
 48. *Ye Y., Shi Y., Zhou Y. et al.* The fibroblast growth factor receptor-4 Arg388 allele is associated with gastric cancer progression // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 12. P. 3354–3361.
 49. *Murase H., Inokuchi M., Takagi Y. et al.* Prognostic significance of the co-overexpression of fibroblast growth factor receptors 1, 2 and 4 in gastric cancer // *Mol. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 2. № 4. P. 509–517.
 50. *Xie L., Su X., Zhang L. et al.* FGFR2 gene amplification in gastric cancer predicts sensitivity to the selective FGFR inhibitor AZD4547 // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. № 9. P. 2572–2583.
 51. *Nakajima M., Sawada H., Yamada Y. et al.* The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas // *Cancer.* 1999. Vol. 85. № 9. P. 1894–1902.
 52. *Taniguchi K., Yonemura Y., Nojima N. et al.* The relation between the growth patterns of gastric carcinoma and the expression of hepatocyte growth factor receptor (c-met), autocrine motility factor receptor, and urokinase-type plasminogen activator receptor // *Cancer.* 1998. Vol. 82. № 11. P. 2112–2122.
 53. *Wu C.W., Li A.F., Chi C.W. et al.* Hepatocyte growth factor and Met/HGF receptors in patients with gastric adenocarcinoma // *Oncol. Rep.* 1998. Vol. 5. № 4. P. 817–822.
 54. *Janjigian Y.Y., Tang L.H., Coit D.G. et al.* MET expression and amplification in patients with localized gastric cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2011. Vol. 20. № 5. P. 1021–1027.
 55. *Lennerz J.K., Kwak E.L., Ackerman A. et al.* MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 36. P. 4803–4810.
 56. *Drebber U., Baldus S.E., Nolden B. et al.* The overexpression of c-met as a prognostic indicator for gastric carcinoma compared to p53 and p21 nuclear accumulation // *Oncol. Rep.* 2008. Vol. 19. № 6. P. 1477–1483.

ОНКОЛОГИЯ

57. Shah M.A., Wainberg Z.A., Catenacci D.V. et al. Phase II study evaluating 2 dosing schedules of oral foretinib (GSK1363089), cMET/VEGFR2 inhibitor, in patients with metastatic gastric cancer // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 3. P. e54014.
58. Iveson T., Donehower R.C., Davidenko I. et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 9. P. 1007–1018.
59. Kwak E.L., LoRusso P., Hamid O. et al. Clinical activity of AMG 337, an oral MET kinase inhibitor, in adult patients (pts) with MET-amplified gastroesophageal junction (GEJ), gastric (G), or esophageal (E) cancer // J. Clin. Oncol. Vol. 2015. 33. Suppl. 3. Abstr. 1.
60. Shah M., Cho J.Y., Huat I.T. et al. Randomized phase II study of FOLFOX +/- MET inhibitor, onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC) // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 2.
61. Ohtsu A., Shah M.A., van Cutsem E. et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 30. P. 3968–3976.
62. Shen L., Li J., Xu J. et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study) // Gastric. Cancer. 2015. Vol. 18. № 1. P. 168–176.
63. Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K. et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 17. P. 2119–2127.
64. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9911. P. 31–39.
65. Wilke H., Muro K., van Cutsem E. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 11. P. 1224–1235.
66. Qin S. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 5s. Abstr. 4003.
67. Pavlakis N., Sjoquist K.M., Tsoibanis E. et al. INTEGRATE: a randomized phase II double-blind placebo-controlled study of regorafenib in refractory advanced oesophagogastric cancer (AOGC) – a study by the Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG), first results // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 9.
68. Kelley M.R. DNA Repair in cancer therapy. Molecular targets and clinical applications. Elsevier, 2012.
69. Kang B., Guo R.F., Tan X.H. et al. Expression status of ataxia-telangiectasia-mutated gene correlated with prognosis in advanced gastric cancer. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis Volume. February 2008638. Issues 1–2, 1:17–25.
70. Yang L., Kuang L.G., Zheng H.C. et al. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9. № 1. P. 35–39.
71. Fenoglio-Preiser C.M., Wang J., Stemmermann G.N., Noffsinger A. TP53 and gastric carcinoma: a review // Hum. Mutat. 2003. Vol. 21. № 3. P. 258–270.
72. De Dosso S., Zanellato E., Nucifora M. et al. ERCC1 predicts outcome in patients with gastric cancer treated with adjuvant cisplatin-based chemotherapy // Cancer Chemother. Pharmacol. 2013. Vol. 72. № 1. P. 159–165.
73. Bang Y.J., Im S.A., Lee K.W. et al. Olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer: a randomized, double-blind phase II study // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Abstr. 4013.
74. Muro K., Bang Y., Shankaran V. et al. A phase 1b study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients (Pts) with advanced gastric cancer. Presented at: ESMO 2014 Congress, Sept. 26–30. 2014, Madrid, Spain. LBA15.

Targeted Drugs in Therapy of Gastric Cancer

M.Yu. Fedyanin¹, A.A. Tryakin¹, T.S. Serebriyskaya², T.A. Nikolskaya², S.A. Tyulyandin¹

¹ N.N. Blokhin Cancer Research Center

² Center of Living Systems, MIPT

Contact person: Mikhail Yuryevich Fedyanin, fedianinmu@mail.ru

Molecular changes revealed in gastric adenocarcinoma cells contribute both to isolation of different molecular subtypes and stimulated study of inhibitors acting on relevant signaling pathways in cell lines and xenograft models as well as patients with metastatic gastric cancer. However, good preclinical results were not always associated with clinical efficacy. Here, we review the main achievements and failures, future and obstacles towards introduction of targeted therapy into maintenance of patients with metastatic gastric cancer.

Key words: gastric cancer, targeted drugs, trastuzumab, lapatinib