

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ/ПРЕДИКТИВНОЙ РОЛИ И ОЦЕНКЕ РЕЦЕПТОРА HER2 ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.Л. Ротин, О.В. Паклина, И.О. Тинькова, Д.Н. Греков, Г.Р. Сетдикова

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, к. 33

Контакты: Ирина Олеговна Тинькова tinkovairen74@yandex.ru

Рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) — протоонкоген, участвующий в передаче сигналов пролиферации и дифференцировки. Гиперэкспрессия и амплификация гена HER2 хорошо изучены при раке молочной железы. Данные о гиперэкспрессии HER2 при раке желудка (РЖ) широко варьируют, часто разрозненны. Интерпретация HER2 при РЖ и раке молочной железы отличается. Этот обзор суммирует сведения, касающиеся оценки HER2 при РЖ для подбора таргетной терапии. В базах данных медицинской литературы был проведен поиск, изучены и проанализированы более 100 современных источников по теме. Отобраны и изложены самые значимые — об оценке экспрессии HER2 при РЖ, его прогностическом/предиктивном значении. В результате выделены варианты оценки экспрессии рецептора HER2 в операционном и биопсийном материале РЖ. Приведены сравнительные данные о применении различных клонов антител для решения названной задачи. Разобраны наиболее частые и важные ошибки и возможные нарушения интерпретации в экспрессии HER2 при РЖ. Применение трастузумаба для таргетной терапии при РЖ делает обязательным тестирование операционного и биопсийного материала в отношении экспрессии HER2. Прогресс различных методов молекулярной биологии оставляет иммуногистохимию основную роль в решении данной задачи. Дальнейшее исследование РЖ нуждается в единой стандартизированной системе оценки экспрессии HER2, интерпретации результатов.

Ключевые слова: прогноз, предиктивные факторы, HER2, иммуногистохимия, рак желудка

Для цитирования: Ротин Д.Л., Паклина О.В., Тинькова И.О. и др. Современные представления о прогностической/предиктивной роли и оценке рецептора HER2 при раке желудка. Обзор литературы. Российский биотерапевтический журнал 2020; 19(2):6–12.

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-6-12



CURRENT POINT OF VIEW ON PROGNOSTIC AND PREDICTIVE ROLES AND PRACTICAL APPLICATION OF HER2 RECEPTOR'S DETECTION. LITERATURE REVIEW

D.L. Rotin, O.V. Paklina, I.O. Tin'kova, D.N. Grekov, G.R. Setdikova

Botkin City clinical hospital; 5 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Human epidermal growth factor receptor HER2, a proto-oncogene involved in the proliferation and differentiation signaling pathway. The overexpression and amplification of the HER2 gene and their significance have been studied in breast cancer. Data on HER2 overexpression in gastric cancer vary widely, and the value is presented by inconsistent disparate data. The interpretation of HER2 in gastric cancer differs from the evaluation in breast cancer. The purpose of this review is to summarize current data on the evaluation of HER2 in gastric cancer for the selection of targeted therapy. The search in modern databases of medical literature was carried out, more than 100 modern literary sources on the above-mentioned topic were studied and analyzed in detail and carefully. The most significant data on the evaluation of HER2 expression in gastric cancer and its prognostic and predictive value were selected and presented. Selected options evaluate the expression of HER2 receptor in operating and biopsy material of stomach cancer. Comparative data on the use of different antibody clones to solve the above problem are presented. The most frequent and important errors and possible interpretation disorders in the expression of HER2 in gastric cancer are analyzed. The use of trastuzumab for targeted therapy in gastric cancer makes it mandatory to test surgical and biopsy samples of gastric cancer to assess their expression of HER2. The development of various methods and the progress of molecular biology, however, the main role of the immunohistochemical method in solving this problem still left. Gastric cancer needs a single accessible standardized system for evaluating HER2 expression, and, most importantly, expert level interpretation of these results.

Key words: prognosis, predictive, HER2, immunohistochemistry, gastric cancer

For citation: Rotin D.L., Paklina O.V., Tin'kova I.O. et al. Current point of view on prognostic and predictive roles and practical application of HER2 receptor's detection. Literature review. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(2):6–12. (In Russ.).

Введение

Новые молекулярные классификации рака желудка (РЖ) открывают широкие горизонты для применения персонализированной медицины, а также требуют от современной патоморфологии максимально точного определения различных маркеров для таргетного лечения [1]. Рецептор 2 эпидермального фактора роста человека – HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2; синонимы: CerbB-2, ERBB2) – протоонкоген, локализующийся на длинном плече хромосомы 17 (17q21). HER2 кодирует трансмембранный белок с тирозинкиназной активностью, член семейства рецепторов HER, вовлеченный в пути передачи сигналов, ведущих к клеточному росту и дифференцировке [2]. Впервые гиперэкспрессию и амплификацию гена *HER2* открыли при раке молочной железы (РМЖ), когда они были достоверно связаны с плохим прогнозом заболевания [3]. Позже многочисленные исследования показали, что изменения *HER2* присутствуют в ряде других злокачественных новообразований, в том числе колоректальном раке, раке предстательной железы, яичников, легкого и особенно желудка [4].

Согласно данным литературы, частота встречаемости гиперэкспрессии HER2 при РЖ широко варьирует, а в отношении прогностического значения данного гена представлены непоследовательные разрозненные данные [5–13]. Широкое применение трастузумаба в лечении метастатического РЖ привело к тому, что существенно возросли требования к оценке HER2. Интерпретация изменения HER2 при РЖ кардинально отличается от его оценки при РМЖ. Характерная для РЖ внутриопухолевая гетерогенность белка-гена *HER2* проявляется в фокальности реакции, неполном мембранном окрашивании при иммуногистохимии (ИГХ) [14].

Частота гиперэкспрессии *HER2* при РЖ варьирует от 4,4 до 53,4 % со средним показателем 17,9 % [5–15]. При исследовании небольших серий нередко отрицается прогностическое значение амплификации *HER2* при РЖ [5–7, 10, 13], хотя большинство работ указывают на более агрессивное биологическое поведение и высокую частоту рецидивов при *HER2*-положительном РЖ [2, 7–9, 12, 15]. Анализ 42 исследований с общим числом 12 749 пациентов показал, что в большинстве публикаций (71 %) установлена связь между худшей выживаемостью, прогнозом заболевания и *HER2*-положительным статусом опухоли [15]. Таким образом, гиперэкспрессия и амплификация

HER2 являются негативными прогностическими факторами, связанными с развитием РЖ [8, 15].

Цель настоящего обзора – суммировать актуальные данные об изменениях HER2 при РЖ, чтобы представить современное состояние количественной оценки HER2 для таргетной терапии.

HER2 и молекулярная таргетная терапия

Трастузумаб – моноклональное антитело, направленное на *HER2*, полученное в качестве одного из первых молекулярно-таргетных препаратов и предложенное для лечения *HER2*-положительного РМЖ [3]. До сих пор нет единого мнения о механизме действия трастузумаба на клетки опухоли, однако имеются доказательства, что действие препарата предотвращает димеризацию *HER2* вместе с другими членами семейства *HER*, стимулирует эндоцитоз опухолевых клеток, а также ингибирует ангиогенез [16]. В клиническом исследовании ToGA пациенты с нерезектабельным *HER2*-положительным РЖ получали химиотерапию и трастузумаб или только химиотерапию. Статистически значимое увеличение общей выживаемости наблюдалось в группе получавших трастузумаб [17]. В том же исследовании отмечено увеличение медианы общей выживаемости (4,2 мес) у пациентов с *HER2*-положительными опухолями [15, 17–19]. Помимо трастузумаба тестировались и продолжают тестироваться другие молекулярные *HER2*-таргетные препараты: пертузумаб, лапатиниб, афатиниб и конъюгат антител трастузумаб эмтанзин (TDM-1) [20–24], но в сравнении с трастузумабом их эффективность ниже [23, 25]. Трастузумаб – первый молекулярный таргетный агент, одобренный для лечения РЖ. Определение *HER2*-статуса в метастатическом РЖ является обязательным для подбора таргетной терапии.

HER2: методы определения

HER2-статус оценивается при помощи ИГХ или гибридизации *in situ* (ISH). Для обоих методов пригоден и биопсийный, и операционный материал после рутинной гистологической обработки на срезах с обычных парафиновых блоков [26]. «Золотым стандартом» для определения *HER2*-статуса считается метод флуоресценции и гибридизации *in situ* (FISH), но он применяется лишь в спорных случаях при неясной ИГХ-реакции в связи с его высокой стоимостью и необходимостью использования флуоресцентного микроскопа. Большая конкордантность между FISH и ИГХ позволяет применять метод ИГХ как наиболее

простой и экономичный для большинства лабораторий [27–30]. Альтернативой методу FISH при исследовании случаев с сомнительной экспрессией является применение других, более доступных техник в методе гибридизации *in situ*, таких как «серебрение с гибридизацией *in situ*» (SISH) или «хромоген с гибридизацией *in situ*» (CISH). Эти методы требуют использования лишь обычного светового микроскопа, их результаты хорошо коррелируют с результатами FISH [31–33].

С учетом доступности и распространенности ИГХ в патологоанатомических лабораториях сфокусируемся именно на этом методе оценки HER2-статуса.

Различия в экспрессии HER2 при раке молочной железы и раке желудка [17, 30]

Мембранная экспрессия антитела против HER2 в опухолевых клетках при РМЖ, как правило, периферическая, в то время как при РЖ обычно неполная, преимущественно базолатеральная (подковообразная или в виде буквы U) или латеральная (параллельные линии) (рис. 1, 2). То есть округлый «замыкательный» тип окрашивания ИГХ не является критерием для оценки HER2, в отличие от РМЖ.

Внутриопухолевая гетерогенность — наличие областей с различной экспрессией HER2 в пределах

одной и той же опухоли — частый тип экспрессии (он же «фокально положительный»), встречающийся при РЖ, но редко наблюдаемый при РМЖ. Данное обстоятельство может привести к ошибкам при исследовании случайно взятых участков опухоли. Причины внутриопухолевой гетерогенности HER2 до сих пор неясны, однако ученые предполагают вероятное наследование опухолью генетической гетерогенности [34, 35]. С тех пор как *Helicobacter pylori* широко признана в качестве основного этиологического агента РЖ [36], существует версия, что связь с гетерогенностью HER2 при РЖ обусловлена воздействием на опухолевые клетки различных бактериальных факторов или разных штаммов инфекции. N. Tegtmeyer и соавт. показали возможность некоторых штаммов *H. pylori* активировать HER2 [37], другие — подавлять его активность. Тем не менее данная корреляция штаммов *H. pylori* с гетерогенностью HER2 при РЖ все еще нуждается в дальнейших исследованиях.

Вариация выраженности экспрессии HER2 в зависимости от анатомической локализации опухоли не встречается при РМЖ, в то время как в желудке она чаще наблюдается в проксимальном отделе, включая пищеводно-желудочное соединение, в отличие от дистальных отделов желудка. Некоторые «высокие» опухоли, ранее попадавшие в категорию РЖ, сегодня

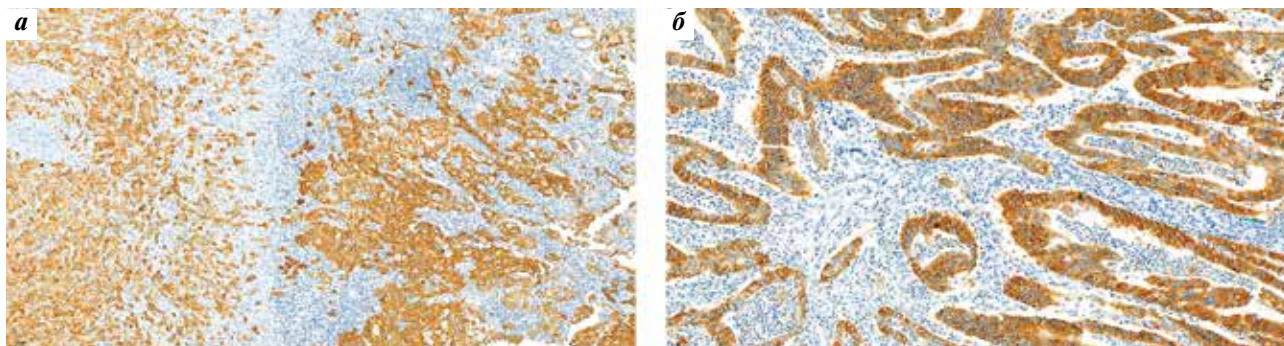


Рис. 1. Сильное полное мембранное окрашивание >10 % опухолевых клеток (3+): а — $\times 5$; б — $\times 10$

Fig. 1. Strong full membrane staining >10 % of the tumor cells (3+): а — $\times 5$; б — $\times 10$

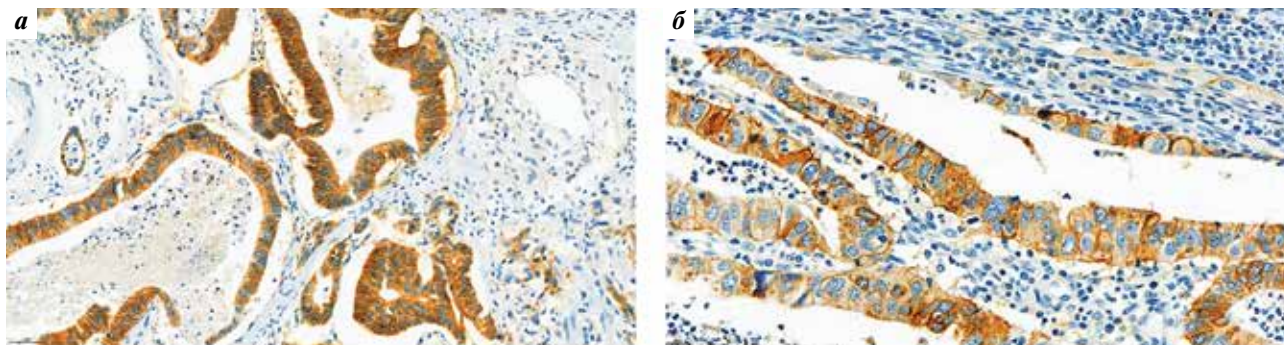


Рис. 2. Сильное базолатеральное окрашивание >10 % опухолевых клеток (3+): а — $\times 20$; б — $\times 40$

Fig. 2. Strong basolateral staining >10 % of the tumor cells (3+): а — $\times 20$; б — $\times 40$

Оценка иммуногистохимической экспрессии *HER2* при раке желудка и пищеводно-желудочного соединения [18]

Evaluation of HER2 IHC expression for gastric and gastro-esophageal carcinoma [18]

Баллы Score	Операционный материал Surgical sample	Биопсийный материал Biopsy sample	<i>HER2</i> -гиперэкспрессия <i>HER2</i> overexpression
0	Нет мембранного окрашивания или окрашено <10 % опухолевых клеток No membrane staining or stained <10 % of tumor cells	Нет мембранного окрашивания или окрашены лишь единичные клетки (менее 5 соединенных клеток) No membrane staining or only single cells stained (less than 5 connected cells)	Отрицательная Negative
1+	Окрашивание слабое или определяется только в 1 части мембраны в ≤10 % опухолевых клеток Staining is weak or determined only in 1 part of the membrane in ≤10 % of tumor cells	Окрашивание слабое или определяется только в 1 части мембраны в 5 соединенных клетках (как минимум) Staining is weak or determined only in 1 part of the membrane in 5 connected cells (at least)	Отрицательная Negative
2+	Умеренное/слабое полное или базолатеральное мембранное окрашивание в ≤10 % опухолевых клеток Moderate/weak complete or basolateral membrane staining in ≤10 % of tumor cells	Умеренное/слабое полное или базолатеральное мембранное окрашивание в 5 соединенных клетках (как минимум) Moderate/weak complete or basolateral membrane staining in 5 connected cells (at least)	Сомнительная Doubtful
3+	Сильное полное или базолатеральное мембранное окрашивание в ≤10 % опухолевых клеток Strong complete or basolateral membrane staining in ≤10 % of tumor cells	Сильное полное или базолатеральное мембранное окрашивание в 5 соединенных клетках (как минимум) Strong complete or basolateral membrane staining in 5 connected cells (at least)	Положительная Positive

считаются пищеводными или пищеводно-желудочного соединения. Эти карциномы часто имеют *HER2*-положительный статус [38].

Шкала оценки иммуногистохимии

На основании перечисленных отличий в экспрессии *HER2* при РМЖ и РЖ М. Hofmann и соавт. разработали систему оценки, предназначенную исключительно для опухолей желудка [39]. Авторы подчеркивают, что простой перенос системы оценки ИГХ-экспрессии *HER2* для РМЖ мог бы привести к сужению круга пациентов для таргетной терапии. Кроме того, в данной системе предусмотрены различные подходы в оценке *HER2*-статуса при РЖ между биопсийным и хирургическим операционным материалом [18]. Более подробно данные по оценке ИГХ-экспрессии *HER2* при РЖ приведены в таблице.

Различия между образцами

В результате внутриопухолевой гетерогенности, о чем сказано выше, размер исследуемого образца ткани может повлиять на результаты анализа *HER2*. Хотя первоначально система подсчета экспрессии *HER2* была сформулирована и предложена М. Hofmann для оценки и биопсии, и операционного материала, в небольшом количестве опухолей при сравнении пар образцов наблюдались не согласующиеся между собой результаты *HER2* [39, 40]. По-видимому, во внутриопухолевой гетерогенности заключается причина

разницы экспрессии *HER2* в первичной и в метастатической опухоли [34]. В одной из работ была показана значимая разница в экспрессии *HER2* на целом образце ткани при использовании теста microarray, множества различных образцов ткани при РЖ по 1 мм, собранных в единый парафиновый блок [14]. Исходя из ранее изложенного, рекомендуется исследовать несколько образцов опухоли от каждого пациента, по возможности исследовать и метастазы РЖ. Тестируя все доступные участки опухоли, можно максимально избежать ложных результатов. При этом, если имеется только материал диагностической гастробиопсии, необходимо исследовать как минимум 4 участка, содержащих опухолевые клетки [41]. Нужно перепроверять все образцы хирургического материала, особенно при отсутствии экспрессии *HER2* на биопсии, чтобы повысить шансы обнаружения *HER2*-положительного РЖ.

Антитела для иммуногистохимии

Результаты экспрессии *HER2* также могут различаться в зависимости от того, какие антитела используются для тестирования. Соответственно, выбор и использование антител могут повлиять на принятие решения об определении терапии. Оптимально антитело для ИГХ должно быть максимально адекватно чувствительным, чтобы отобрать наибольшее число возможных кандидатов на лечение, но также и высокоспецифичным, чтобы избежать ненужного лечения. В настоящее время доступны следующие коммерческие

антитела: HercepTest и A0485 (Dako; Glostrup, Дания), SP3 (Thermo Fisher Scientific, Lab Vision; Fremont, США), 4B5 (Ventana Medical Systems; Tucson, США) и CB11 (Novocastra; Newcastle upon Tyne, Великобритания). Отдельные исследования показали ощутимые различия в чувствительности и специфичности антител, используемых для определения *HER2* при РЖ [14, 30, 42]. Проводилось исследование сравнения HercepTest, SP3 и 4B5. Отмечено, что антитела 4B5 и SP3 показали схожее хорошее качество и высокую точность по сравнению с HercepTest [14]. Предполагается в качестве 1-й линии диагностики статуса *HER2* при РЖ использовать антитела 4B5 и SP3, но не HercepTest.

Заключение

Рекомендации по применению трастузумаба для лечения пациентов с запущенным РЖ делают обязательной оценку статуса *HER2* для отбора пациентов —

кандидатов для данных схем лечения. Развитие автоматизированных платформ и анализ изображений в перспективе расширит доступность гибридизации *in situ*, однако на сегодняшний день ИГХ остается основным методом тестирования и играет ведущую роль в оценке статуса *HER2*. Тем не менее общая надежность ИГХ-оценки *HER2* может испытывать влияние различных преаналитических, аналитических и постаналитических вариаций, о чем говорилось ранее. Таким образом, РЖ нуждается в стандартизированной единой системе оценки ИГХ-экспрессии *HER2*, а также экспертном уровне интерпретации этих данных. Необходимо продолжать поиск и разработку антител, которые позволили бы наиболее точно определять уровень экспрессии *HER2* при РЖ, что даст возможность оптимизировать и повысить эффективность лечения пациентов с этим грозным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ротин Д.Л., Паклина О.В., Тинькова И.О., Греков Д.Н. Микросателлитная нестабильность и карцинома желудка. Обзор литературы. Российский биотерапевтический журнал 2019;18(4):17–24. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-17-24. [Rotin D.L., Paklina O.V., Tin'kova I.O., Grekov D.N. Microsatellite instability and gastric carcinoma. Review of the literature. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2019;18(4):17–24. (In Russ.)].
2. Akiyama T., Sudo C., Ogawara H. et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. Science 1986;232(4758):1644–6. DOI: 10.1126/science.3012781.
3. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987;235(4785):177–82. DOI: 10.1126/science.3798106.
4. Yan M., Schwaederle M., Arguello D. et al. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. Cancer Met Rev 2015;34:157–64. DOI: 10.1007/s10555-015-9552-6.
5. Solomon B.I., Grrido-Laguna I. Upper gastrointestinal malignancies in 2017: current perspectives and future approaches. Future Oncol 2018;14(10):947–62. DOI: 10.2217/fon-2017-0597.
6. Oono Y., Kuwata T., Takashima K. et al. Clinicaopathological features and endoscopic findings of HER2-positive gastric cancer. Surg Endosc 2018;32(9):3964–71. DOI: 10.1007/s00464-018-6138-8.
7. Baykara M., Benekli M., Ekinici O. et al. Clinical significance of HER2 over-expression in gastric cancers. J Gastrointest Surg 2015;19:1565–71. DOI: 10.1007/s11605-015-2888-y.
8. Kurokawa Y., Matsuura N., Kimura Y. et al. Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER2 expression in patients with resectable gastric cancer. Gastric Cancer 2015;18(4):691–7. DOI: 10.1007/s10120-014-0430-7.
9. Allgayer H., Babic R., Gruetznern K.U. et al. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. J Clin Oncol 2000;18(11):2201–9. DOI: 10.1200/jco.2000.18.11.2201.
10. Grabsch H., Sivakumar S., Gray S. et al. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value — conclusions from 924 cases of two independent series. Cell Oncol 2010;32(1–2):57–65. DOI: 10.3233/CLO-2009-0497.
11. Kim K.C., Koh Y.W., Chang H.M. et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. Ann Surg Oncol 2011;18(10):2833–40. DOI: 10.1245/s10434-011-1695-2.
12. Park D.I., Yun J.W., Park J.H. et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. Dig Dis Sci 2006;51(8):1371–9. DOI: 10.1007/S10620-005-9057-1.
13. Wang S., Zheng G., Chen L., Xiong B. Effect of HER-2/neu over-expression on prognosis in gastric cancer: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12(6):1417–23.
14. Cordero-García E., Baéz-Astúa A., Roa-Martínez Y. et al. Evaluation of the expression of the oncogene C-ERBB-2-HER2 in advanced gastric cancer cases from Costa Rica. Ecancer-medicalscience 2019;13:962. DOI: 10.3332/ecancer.2019.962.
15. Kin H., Seo S., Kim K. et al. Prognostic significance of the Human epidermal growth factor receptor-2 expression in patients with resectable gastric adenocarcinoma. World J Surg Oncol 2019;17(1):122. DOI: 10.1186/s12957-019-1652-2.
16. Hudis C.A. Trastuzumab — mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med 2007;357(1):39–51. DOI: 10.1056/NEJMr043186.
17. 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;376(9742):687–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
18. Rüschhoff J., Dietel M., Baretton G. et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guided

- define validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457(3):299–307. DOI: 10.1007/s00428-010-0952-2.
19. Van Cutsem E., Bang Y.J., Feng-Yi F. et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015;18(3):476–84. DOI: 10.1007/s10120-014-0402-y.
 20. 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;111(4):660–66. DOI: 10.1038/bjc.2014.356.
 21. 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;32(19):2039–49. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136.
 22. Barok M., Tanner M., Köninki K., Isola J. Trastuzumab-DM1 is highly effective in preclinical models of HER2-positive gastric cancer. *Cancer Lett* 2011;306(2):171–9. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.03.002.
 23. Digkila A., Wagner A.D. Advanced gastric cancer: current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2016;22(8):2403–14. DOI: 10.3748/wjg.v22.i8.2403.
 24. Lordick F., Janjigian Y.Y. Clinical impact of tumour biology in the management of gastroesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(6):348–60. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.15.
 25. Matsuoka T., Yashiro M. Recent advances in the HER2 targeted therapy of gastric cancer. *World J Clin Cases* 2015;3(1): 42–51. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i1.42.
 26. Wong D.D., de Boer W.B., Platten M.A. et al. HER2 testing in malignant effusions of metastatic gastric carcinoma: is it feasible? *Diagn Cytopathol* 2015;43(1): 80–5. DOI: 10.1002/dc.23212.
 27. Manion E., Hornick J.L., Lester S.C., Brock J.E. A comparison of equivocal immunohistochemical results with anti-HER2/neu antibodies A0485 and SP3 with corresponding FISH results in routine clinical practice. *Am J Clin Pathol* 2011;135(6):845–51. DOI: 10.1309/AJCP15LOO3NGDJG.
 28. Yano T., Doi T., Ohtsu A. et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence *in situ* hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol Rep* 2006;15(1):65–71. DOI: 10.3892/or.15.1.65.
 29. Hoang M.P., Sahin A.A., Ordóñez N.G., Sneige N. HER-2/neu gene amplification compared with HER-2/neu protein overexpression and interobserver reproducibility in invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;113(6):852–9. DOI: 10.1309/VACP-VLQA-G9DX-VUDEF.
 30. Boers J.E., Meeuwissen H., Methorst N. HER2 status in gastro-oesophageal adenocarcinomas assessed by two rabbit monoclonal antibodies (SP3 and 4B5) and two *in situ* hybridization methods (FISH and SISH). *Histopathology* 2011;58(3):383–94. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03760.x.
 31. Arienti C., Pignatta S., Tesi A. Epidermal growth factor receptor family and its role in gastric cancer. *Front Oncol* 2019;9:1308. DOI: 10.3389/fonc.2019.01308.
 32. Dietel M., Ellis I.O., Höfler H. et al. Comparison of automated silver enhanced *in situ* hybridisation (SISH) and fluorescence ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists. *Virchows Arch* 2007;451(1):19–25. DOI: 10.1007/s00428-007-0424-5.
 33. Jorgensen J.T., Nielsen K.B., Kjarsgaard G. et al. Gene signal distribution and HER2 amplification in gastroesophageal cancer. *J Cancer* 2017;8(9):1517–24. DOI: 10.7150/jca.17878.
 34. Oono Y., Kuwata T., Takashima K. et al. Human epidermal growth factor receptor-2, epidermal growth factor receptor and mesenchymal epithelial transition factor-positive sites in gastric cancer using surgical samples. *Gastric Cancer* 2019;22(2):333–43. DOI: 10.1007/s10120-018-0853-7.
 35. Kim H., Son S.M., Woo S.M. et al. Discordance in HER2 status between primary gastric adenocarcinoma tumors and cells from corresponding malignant effusions. *BMC Cancer* 2019;19(1):834. DOI: 10.1186/s12885-019-6035-0.
 36. Sitas F. Twenty five years since the first prospective study by Forman et al. (1991) on *Helicobacter pylori* and stomach cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2016;41:159–64. DOI: 10.1016/j.canep.2016.02.002.
 37. Tegtmeyer N., Zabler D., Schmidt D. et al. Importance of EGF receptor, HER2/Neu and Erk1/2 kinase signalling for host cell elongation and scattering induced by the *Helicobacter pylori* CagA protein: antagonistic effects of the vacuolating cytotoxin VacA. *Cell Microbiol* 2009;11(3):488–505. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2008.01269.x.
 38. Koopman T., Smits M.M., Louwen M. et al. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(8):1343–51. DOI: 10.1007/s00432-014-1900-3.
 39. Hofmann M., Stoss O., Shi D. et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52(7):797–805. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x.
 40. Huang S.C., Ng K.F., Lee S.E. et al. HER2 testing in paired biopsy and excision specimens of gastric cancer: the reliability of the scoring system and the clinicopathological factors relevant to discordance. *Gastric Cancer* 2016;19:176–82. DOI: 10.1007/s10120-014-0453-0.
 41. Ahn S., Ahn S., van Vrancken M. et al. Ideal number of biopsy tumor fragments for predicting HER2 status in gastric carcinoma resection specimens. *Oncotarget* 2015;6(35):38372–80. DOI: 10.18632/oncotarget.5368.
 42. Cho E.Y., Srivastava A., Park K. et al. Comparison of four immunohistochemical tests and FISH for measuring HER2 expression in gastric carcinomas. *Pathology* 2012;44(3):216–20. DOI: 10.1097/PAT.0b013e3283513e8b.
 43. Abrahao-Machado L.F., Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: an update. *World J Gastroenterol* 2016;22(19):4619–25. DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4619.

Вклад авторов

Д.Л. Ротин: анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
О.В. Паклина, И.О. Тинькова, Д.Н. Греков, Г.Р. Сетдикова: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

D.L. Rotin: analysis of the obtained data, writing the manuscript, reviewing publications on the topic;
O.V. Paklina, I.O. Tin'kova, D.N. Grekov, G.R. Setdikova: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Л. Ротин / D.L. Rotin: <https://orcid.org/0000-0003-3386-0077>

О.В. Паклина / O.V. Paklina: <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>

Г.Р. Сетдикова / G.R. Setdikova: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 30.01.2020. Принята к публикации: 03.03.2020.

Article submitted: 30.01.2020. Accepted for publication: 03.03.2020.