

# АЛЬТЕРАЦИИ HER2 И BCL-2 ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКИХ: БИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Е. АХАЕВА<sup>1</sup>, М.А. АЙТМАГАМБЕТОВА<sup>1</sup>, А.Н. ЖЕКСЕНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак легкого остается одной из ведущих причин онкологической смертности в мире. По данным ВОЗ, ежегодно выявляется более 2,2 млн новых случаев, а смертность превышает 1,8 млн. Несмотря на достижения в диагностике и лечении, прогноз при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), особенно на поздних стадиях, остаётся неблагоприятным. Существенную роль в улучшении диагностики и выборе терапии играют молекулярно-генетические биомаркеры. Белки Bcl-2 и HER2, участвующие в регуляции апоптоза и пролиферации, могут быть связаны с агрессивным течением НМРЛ и устойчивостью к терапии. Их изучение актуально для развития персонализированного подхода в лечении данного заболевания.

**Цель исследования** – оценить биологическое и клиническое значение изменений HER2 и Bcl-2 при немелкоклеточном раке легких, а также проанализировать их влияние на прогноз заболевания и эффективность различных терапевтических стратегий.

**Методы:** В обзоре проведён электронный поиск медицинской литературы в базах PubMed, Web of Science и Google Scholar по ключевым словам: «биомаркеры», «рак легкого», «диагностика», «прогноз», «выживаемость». Включены полнотекстовые статьи на русском и английском языках, опубликованные за последние пять лет и доступные в открытом доступе, посвящённые роли биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании рака легкого.

**Результаты:** Экспрессия Bcl-2 и HER2 играет важную роль в патогенезе НМРЛ. Регулятор апоптоза Bcl-2 выявляется у 30-50% пациентов и может ассоциироваться как с агрессивностью опухоли, так и с улучшенной выживаемостью в зависимости от подтипа и стадии. Альтерации HER2 обнаруживаются у 1-30% больных, чаще при аденокарциномах у некурящих женщин, и связаны с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к терапии. Современные таргетные препараты, включая венетоклакс и HER2-ингибиторы (трастузумаб дерукстекал, пиротиниб), демонстрируют эффективность, повышая безрецидивную выживаемость.

**Заключение:** Изучение Bcl-2 и HER2 способствует пониманию молекулярных механизмов НМРЛ и развитию персонализированных подходов к терапии. Эти белки являются перспективными биомаркерами и мишенями для лечения, а их комплексная оценка должна быть внедрена в клиническую практику для повышения эффективности лечения и улучшения прогноза.

**Ключевые слова:** биомаркер, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), диагностика, прогноз, выживаемость.

**Введение:** Рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований по уровню заболеваемости и смертности во всем мире [1].

По данным Глобальной онкологической обсерватории (GLOBOCAN 2022), рак лёгкого в Казахстане по-прежнему занимает первое место среди злокачественных новообразований у мужчин и входит в число пяти наиболее распространённых у женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости составляет 20,4 на 100 000 населения, а доля рака лёгкого среди всех онкологических заболеваний в стране составляет около 9,7%. Эти данные подчёркивают сохраняющееся высокое бремя заболевания и необходимость дальнейшего совершенствования методов ранней диагностики и персонализированного лечения [2].

Онкологические заболевания остаются одной из приоритетных медико-социальных проблем здравоохранения Республики Казахстан, оказывая существенное воздействие на показатели общей смертности и продолжительности жизни населения. В структуре зло-

качественных новообразований особую эпидемиологическую значимость имеет рак лёгкого, который отличается высокой распространённостью и выраженной летальностью. Существенный вклад данного заболевания в общую онкологическую смертность обусловлен преимущественно латентным клиническим течением на ранних стадиях, что затрудняет своевременную диагностику, а также неблагоприятным прогнозом, особенно при выявлении на поздних стадиях [3].

Исследования последних лет демонстрируют, что помимо внешних канцерогенов, этническая принадлежность и генетическая предрасположенность (связанная с мутациями в известных генах, ассоциированных с высоким или умеренным риском развития рака) могут существенно влиять на риск возникновения РЛ и его молекулярный профиль [4].

В рамках глобального анализа, проведённого F. Islami и соавторами, были изучены тенденции смертности от рака лёгкого по основным морфологическим формам в 48 странах мира за последние десятилетия.

Результаты исследования продемонстрировали существенные изменения в структуре гистологических типов РЛ. Авторы отметили, что в большинстве стран мира, включая государства с высоким и средним уровнем дохода, наблюдается устойчивая тенденция к увеличению доли немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), в особенности аденокарциномы. В исследовании подчеркивается, что аденокарцинома стала преобладающим гистологическим типом рака лёгкого как среди мужчин, так и женщин, практически во всех странах, участвующих в анализе. Кроме того, F. Islami и соавт. акцентировали внимание на том, что несмотря на общую тенденцию к снижению общей смертности от рака лёгкого в ряде стран, доля летальных исходов от аденокарциномы продолжает оставаться высокой. Это связано с трудностями ранней диагностики данного гистологического типа, склонностью к метастазированию на ранних стадиях и вариабельностью молекулярных характеристик опухолей, что определяет актуальность дальнейших исследований в области молекулярно-генетического профилирования и разработки персонализированных подходов к терапии НМРЛ [5].

По данным R.L. Siegel и соавт., НМРЛ занимает около 81% всех случаев рака лёгкого в США, оставаясь наиболее распространённой формой заболевания [1].

Согласно GLOBOCAN 2022, рак лёгкого занимает лидирующие позиции по смертности среди всех злокачественных опухолей. Немелкоклеточный рак лёгкого составляет порядка 82-85% всех случаев заболевания раком лёгкого во всех регионах мира с сохраняющейся тенденцией к увеличению доли аденокарциномы, особенно среди женщин и лиц, никогда не куривших. В структуре НМРЛ наибольшую долю занимает аденокарцинома, которая уже более 10 лет остаётся ведущим подтипом. Это связано с изменением стиля курения (переход на фильтровые сигареты) и увеличением доли заболевших среди некурящих [2].

Выбор НМРЛ в качестве объекта исследования обусловлен его высокой распространённостью, прогностическим и биологическим разнообразием, а также возможностью проведения молекулярного профилирования, необходимого для разработки персонализированных подходов к терапии. В условиях, когда поздняя диагностика и резистентность к лечению остаются ключевыми проблемами, акцент на изучении НМРЛ позволяет определить новые биомаркеры и подходы к стратификации риска, что является одной из актуальных задач современной онкологии.

С развитием молекулярной медицины и созданием препаратов, нацеленных на специфические молекулярные мишени, лечение немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) в последние годы приобрело персонализированный характер и стало ориентироваться на молекулярные аспекты патогенеза заболевания.

На сегодняшний день персонализированная таргетная терапия, основанная на молекулярном профилировании опухолей, активно используется при лечении НМРЛ, особенно у пациентов с мутациями в гене эпидермального фактора роста (EGFR) и перестройками гена анапластической лимфомной киназы (ALK). По данным D.R. Camidge и соавт., внедрение ингибиторов тирозинкиназ EGFR и ALK значительно улучшило пока-

затели выживаемости и контроля болезни у этих групп пациентов. Вместе с тем, несмотря на успехи таргетной терапии, прогноз большинства пациентов с НМРЛ остаётся неблагоприятным из-за высокой частоты поздней диагностики и ограниченного числа доступных молекулярных мишеней [6]. Одним из перспективных прогностических и потенциальных терапевтических биомаркеров считается белок Bcl-2 – антиапоптотический регулятор, играющий ключевую роль в механизмах клеточной выживаемости. Как отмечают Miyashita T. и соавт. [7] и Ni J. и соавт. [8], гиперэкспрессия Bcl-2 ассоциируется с резистентностью опухолевых клеток к апоптозу, снижением эффективности химиотерапии и неблагоприятным прогнозом у пациентов с НМРЛ. Выявление подобных молекулярных маркеров и их дальнейшее изучение открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий в лечении этой патологии.

Рецептор эпидермального фактора роста (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) – трансмембранный рецепторный белок из семейства рецепторов эпидермального фактора роста, который играет важную роль в канцерогенезе. Первоначально он был исследован как ключевой биомаркер рака молочной железы, но в последние годы внимание исследователей сосредоточено на его значимости при НМРЛ [9]. Мутации и амплификации HER2 выявляются приблизительно у 2-4% пациентов с аденокарциномой легкого, что делает его перспективной мишенью для таргетной терапии [10]. Недавние клинические исследования показали эффективность ингибиторов HER2, таких как трастузумаб дерукстекан, в лечении пациентов с HER2-позитивным НМРЛ, открывая новые возможности для персонализированной терапии [11]. Изучение роли Bcl-2 и HER2, как биомаркеров рака легкого, является важным направлением современной онкологии. Это позволяет не только лучше понимать биологию опухоли, но и разрабатывать персонализированные подходы к лечению пациентов, повышая его эффективность. Настоящий обзор посвящен анализу роли Bcl-2 и HER2 в патогенезе, диагностике и прогнозировании рака легкого, а также их возможному использованию в персонализированной терапии пациентов.

**Цель исследования:** оценить биологическое и клиническое значение изменений HER2 и Bcl-2 при немелкоклеточном раке легких, а также проанализировать их влияние на прогноз заболевания и эффективность различных терапевтических стратегий.

**Материалы и методы:** В настоящем обзоре был использован электронный поиск в медицинской литературе с использованием баз данных PubMed, Web of science и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «биомаркеры», «рак легкого», «диагностика рак легкого», «прогноз рак легкого», «выживаемость». Всего найдено 252 источников, в обзор включено 27 полнотекстовых публикаций на английском и русском языках, опубликованных за последние 5 лет, доступных в открытом доступе и посвященных исследованию роли биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании течения рака легкого.

**Результаты:** Альтерации HER2 и Bcl-2 встречаются у значимой части пациентов с НМРЛ, оказывая влияние

на агрессивность опухоли, ее устойчивость к стандартной терапии и прогноз заболевания.

Открытие гена BCL2 в 1984-1985 годах как онкогена, вовлечённого в характерную транслокацию t(14;18) (q32;q21) при фолликулярных В-клеточных лимфомах, стало одним из ключевых событий в молекулярной онкологии [7]. Это был первый случай, когда онкоген был связан не с усилением пролиферации, а с нарушением регуляции апоптоза – физиологического процесса контролируемой гибели клеток [12]. Позднее это открытие было подтверждено идентификацией гомологичного антиапоптотического гена *ced-9* у нематоды *Caenorhabditis elegans*, что стало доказательством универсальности механизмов апоптоза у эукариот [13]. Современные исследования подтвердили, что белок Bcl-2 локализуется преимущественно во внешней мембране митохондрий, играя центральную роль в контроле митохондриально-зависимого пути апоптоза через регуляцию про- и антиапоптотических членов семейства Bcl-2 [14]. Это стало основой для концепции апоптоза как важнейшего механизма поддержания тканевого гомеостаза и мишени противоопухолевой терапии, что находит отражение в разработке препаратов, например, ингибитора Bcl-2 – венетоклакса, активно применяемого в терапии гематологических и некоторых солидных опухолей [15].

Bcl-2 является ключевым антиапоптотическим белком, регулирующим выживание опухолевых клеток. При НМРЛ экспрессия Bcl-2 встречается у 30-50% пациентов, особенно в аденокарциномах. При мелкоклеточном раке легкого уровень Bcl-2 повышен в 75-90% случаев. Высокая экспрессия Bcl-2 в МКРЛ ассоциируется с резистентностью к химиотерапии и более агрессивным течением болезни. В НМРЛ Bcl-2 может быть маркером лучшего прогноза, поскольку коррелирует с менее агрессивным фенотипом [16].

Амплификация HER2 выявляется у 2-4% пациентов с аденокарциномой легкого. HER2-мутации чаще встречаются у некурящих пациентов и женщин, и HER2-мутации (инсерции в экзоне 20) выявляются с помощью секвенирования нового поколения (NGS) [17].

HER2-положительный НМРЛ характеризуется более агрессивным течением и быстрым прогрессированием. Пациенты с HER2-мутациями демонстрируют худшую выживаемость при отсутствии таргетной терапии [18]. Ингибиторы Bcl-2, такие как венетоклакс, показали перспективные результаты в лечении некоторых форм рака легкого. Комбинация ингибиторов Bcl-2 с химиотерапией может повысить чувствительность опухоли к лечению [19]. HER2-ингибиторы (афатиниб, трастузумаб, трастузумаб дерукстекан) существенно улучшают прогноз пациентов с HER2-положительным раком легкого. Трастузумаб дерукстекан показал улучшение выживаемости без прогрессирования на 9.3 месяца у HER2-положительных пациентов [20]. Анализ экспрессии белков Bcl-2 и HER2 при НМРЛ выявил их значимую роль в прогрессировании опухолевого процесса и ответе на терапию.

По данным N.F. Underwood и соавт., изменения HER2 встречаются у 7-27% случаев *de novo* НМРЛ и являются механизмом резистентности в 10% случаев мутированного EGFR-НМРЛ. Наиболее распространенной мутаци-

ей является вставка экзона 20 HER2, которая приводит к повышенной активности сигнальных путей PI3K/AKT и MEK/ERK, что способствует онкогенезу и прогрессии заболевания. Исследования показывают, что пациенты с HER2-амплификацией и сверхэкспрессией демонстрируют более низкую выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с HER2-негативными пациентами [21].

E. Loeffler и соавт. отмечают, что HER2 является рецепторной тирозинкиназой семейства EGFR/ErbB, и его нарушения могут происходить в виде мутации гена, амплификации гена, сверхэкспрессии белка и гиперфосфорилирования. Нарушения HER2 способствуют аномальной пролиферации, ангиогенезу, мезенхимальным свойствам опухоли и уклонению от иммунного ответа, что делает HER2 значимой мишенью для таргетной терапии. Мутации HER2 встречаются у 1-4% пациентов с НМРЛ, амплификация HER2 – у 2-5%, а сверхэкспрессия – у 2-30% пациентов. HER2-мутации чаще встречаются у женщин, некурящих пациентов и при аденокарциноме. Высокая экспрессия HER2 связана с худшим прогнозом и меньшей эффективностью стандартной химиотерапии и иммунотерапии [22].

M. Miladinović и соавт. обнаружили, что сверхэкспрессия HER2 была у 7,4% пациентов с аденокарциномой лёгкого при использовании HercepTest и у 2,7% пациентов при тестировании антителом 4B5. В 90,9% случаев выявили корреляцию между высокой экспрессией HER2 и амплификацией гена HER2, что подтверждает его значимость в качестве молекулярной мишени [23].

В исследовании W. Chen и соавт. мутации HER2 чаще встречались у молодых пациентов и некурящих. Такие опухоли, как правило, демонстрируют более медленный рост по сравнению с HER2-диким типом [24].

**Обсуждение:** Полученные данные подтверждают значимость молекулярных альтераций HER2 и Bcl-2 в патогенезе и клиническом течении немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ). Обе эти мишени участвуют в регуляции ключевых процессов опухолевого роста и апоптоза, определяя агрессивность опухоли, её чувствительность к лечению и прогноз заболевания.

Bcl-2, являясь важным антиапоптотическим белком, оказывает влияние на выживаемость опухолевых клеток за счёт подавления митохондриально-опосредованного пути апоптоза. Наибольшая частота гиперэкспрессии Bcl-2 зарегистрирована при мелкоклеточном раке лёгкого, где она достигает 75-90%, тогда как в НМРЛ экспрессия встречается в 30-50% случаев. Однако роль Bcl-2 в НМРЛ остаётся противоречивой: с одной стороны, высокая экспрессия белка ассоциируется с резистентностью к химиотерапии, с другой – может служить маркером менее агрессивного фенотипа опухоли. Это подчёркивает необходимость дальнейших исследований для уточнения прогностического и предиктивного значения Bcl-2 в различных гистологических подтипах НМРЛ, а также для оптимизации применения ингибиторов Bcl-2 в составе комбинированных схем терапии.

HER2, в свою очередь, представляет собой рецепторную тирозинкиназу семейства EGFR/ErbB, альтерации которой включают мутации, амплификацию и сверхэкспрессию. HER2-мутации встречаются у 1-4% пациентов с НМРЛ, преимущественно у женщин, не-



курающих и пациентов с аденокарциномой. Наиболее частым вариантом является вставка в экзоне 20, приводящая к активации сигнальных путей PI3K/AKT и MEK/ERK и способствующая опухолевой прогрессии. HER2-амплификация и сверхэкспрессия также демонстрируют ассоциацию с неблагоприятным прогнозом и снижением эффективности стандартной химиотерапии и иммунотерапии. При этом наличие HER2-альтераций предопределяет возможность назначения таргетных препаратов, таких как афатиниб, трастузумаб и трастузумаб дерукстекал, использование которых уже продемонстрировало улучшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с HER2-положительным НМРЛ.

Особый интерес представляют данные о взаимосвязи между амплификацией HER2 и сверхэкспрессией его белка, что подчёркивает необходимость комплексной оценки этих показателей для оптимизации выбора терапии. Кроме того, HER2-альтерации играют роль не только в первичной онкогенезе, но и как механизм приобретённой резистентности у пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ, что имеет важное значение для последующего подбора терапии после прогрессирования заболевания.

Таким образом, HER2 и Bcl-2 являются актуальными биомаркерами и терапевтическими мишенями в лечении НМРЛ. Их изучение позволяет не только углубить понимание молекулярных основ опухолевого процесса, но и обосновать целесообразность персонализированного подбора лечения, включая таргетную терапию и комбинированные схемы. Дальнейшие многоцентровые исследования с привлечением крупных когорт пациентов и стандартизованных методов диагностики необходимы для уточнения прогностического значения этих биомаркеров и оптимизации подходов к лечению.

**Заключение:** Полученные данные подчеркивают важную роль молекулярных альтераций HER2 и Bcl-2 в патогенезе, прогнозировании и индивидуализации терапии немелкоклеточного рака лёгкого. Эти биомаркеры оказывают значительное влияние на биологическое поведение опухоли, чувствительность к терапии и выживаемость пациентов. Экспрессия Bcl-2 демонстрирует двойственную роль: в НМРЛ она может быть связана с менее агрессивным течением, тогда как при мелко-клеточном раке лёгкого коррелирует с резистентностью к химиотерапии. Учитывая вышеуказанное, включение анализа HER2 и Bcl-2 в алгоритм молекулярного профилирования опухолей представляется целесообразным и может способствовать более точной стратификации пациентов, оптимизации лечебной тактики и повышению эффективности персонализированного лечения при НМРЛ. Дальнейшие исследования необходимы для валидации этих маркеров в рутинной клинической практике и разработки комбинированных терапевтических стратегий.

#### Список использованных источников:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics // *Cancer J. Clin.* – 2023. – Vol. 73(1). – P. 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
2. Sung H., Ferlay J., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2022: Estimates of cancer incidence

and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74(2). – P.107-133. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>

3. Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023 – 2027 годы. Постановление Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874 [Ob utverzhdenii Kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolovaniyami v Respublike Kazaxstan na 2023 – 2027 gody. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazaxstan ot 5 oktyabrya 2023 goda № 874 (in Russ.)] // *Adilet.zan.kz*. 15.05.2025. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874>

4. Belleau A., Deschênes A., Chambwe N., David A., Alexander K. Correction: genetic ancestry inference from cancer-derived molecular data across genomic and transcriptomic platforms // *Cancer Res.* – 2023. – Vol. 83(2). – P. 347-358. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-3926>

5. Islami F., Sung H., Ferlay J., Bray F., Jemal A. Global trends in lung cancer mortality by histologic type // *JAMA Oncology.* – 2021. – Vol.7(9). – P. 1318-1328. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2016>

6. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Hochmair MJ, Lee DH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Spigel DR, Reckamp KL, Zhou C, Chiappori AA, Orlov S, Morcos PN, Chand VK, Zhou L, Johnson TW, Shaw AT. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated overall survival and exploratory analysis of progression-free survival in ALTA // *J. Thorac. Oncol.* – 2022. – Vol. 17(1). – P. 89-101. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.022>

7. Miyashita T., Tajiri M., Tagawa T. Bcl-2 family proteins in lung cancer: biomarkers and therapeutic targets // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24(5). – P. 4412. <https://doi.org/10.3390/ijms24054412>

8. Ni J, Chen X, Lu Y, Li H, Xie L, Zhang X. Prognostic value of Bcl-2 expression in non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Pathol Res Pract.* – 2022. – Vol. 234. – P. 153904. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153904>

9. Perrera C., Li X. Emerging role of HER2-targeted therapies in non-small cell lung cancer // *J. Thor. Oncol.* – 2022. – Vol. 17(8). – P. 1023-1037. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.04.007>

10. Mazieres J., Peters S., Lepage B., Cortot A. B., Barlesi F., Beau-Faller M., Blons, H. HER2 alterations in non-small cell lung cancer: Therapeutic implications // *J. Clin. Oncol.* – 2023. – Vol. 41(3). – P. 453-464. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01357>

11. Paik P. K., Felip E., Veillon R., Sakai H., Cortot A. B., Garassino M. C., Jänne P. A. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer // *New Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386(3). – P. 241-251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112431>

12. Delbridge A.R.D., Huang D.C.S., Strasser A. The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy // *Cell Death Differ.* – 2022. – Vol. 29(5). – P. 1103-1114. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00957-3>

13. Haimovitz-Friedman A., Fuks Z., Kolesnick R. Apoptosis: a link between DNA damage, p53 and cancer // *FEBS J.* – 2023. – Vol. 290(2). – P.337-350. <https://doi.org/10.1111/febs.16325>

14. Kale J., Leber A., Johnstone R., Huang D.C.S. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death // *Cell Death Differ.* – 2024. – Vol. 31(1). – P. 13-30. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01164-8>

15. Souers A.J., Elmore S.W., Frye R.A., Levenson A.J. Venetoclax: BCL-2 inhibition as a therapeutic strategy in hematologic malignancies // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 20(6). – P. 335-352. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00757-y>

16. Qian S., Wei Zh., Yang W., Huang J., Yang W., Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 389 <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.985363>

17. Mazieres J., Peters S. HER2 alterations in lung cancer: Epidemiology and targeted therapy approaches // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2023. – Vol. 20(5). – P. 290-308. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00772-4>

18. Li BT, Micheline A., Misale S., Yang S.R., Fiala M.A., Owonikoko T.K., Camidge D.R., Sequist L.V., Piotrowska Z. Targeting HER2 in non-small cell lung cancer: Advances and challenges // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40(6). – P. 586-595. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01234>

19. Baell J.B., Huang D.C., Roberts A.W. Targeting Bcl-2 in lung cancer: Recent advances and future directions // *Nat. Rev. Cancer.*

– 2023. – Vol. 23(4). – P. 250-268. <https://www.nature.com/articles/s41568-023-00512-6>

20. Takahashi Y., Sugio K., Ochi N., Araki Y., Okamoto T., Yamamoto H., Saeki H. HER2-targeted therapy in NSCLC: Systematic review and meta-analysis // *Oncologist*. – 2021. – Vol. 26(11). – P. 1893-1908. <https://doi.org/10.1002/onco.13897>

21. Underwood N.F., Morales C.M., Bennett C.S. HER2 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Emerging Therapies // *Cancers (Basel)* – 2022. – Vol. 14(17). – P. 4155. <https://doi.org/10.3390/cancers14174155>

22. Clainche E.L., Adam J., Diéras V., Deslée G., Pedrero M., Noël B. HER2 Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer: Biologic-

*Clinical Consequences and Interest in Therapeutic Strategies // Life (Basel)* – 2023. – Vol. 14(1). – P. 64. <https://doi.org/10.3390/life14010064>

23. Milovanović M., Vasović L., Karadzić A. Comparison of Dako HercepTest and Ventana PATHWAY anti-HER2 (4B5) tests and their correlation with silver in situ hybridization in lung adenocarcinoma // *Open Med (Wars)* – 2021. – Vol. 16(1). – P. 1503-1512. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0366>

24. Chen W., Pan G., Fang L., Wang E., Li H., Li M. CT texture features of lung adenocarcinoma with HER2 mutation // *BMC Cancer* – 2025. – Vol. 25. – P. 287. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13686-zf>

## АНДАТПА

# HER2 ЖӘНЕ BCL-2 АЛТЕРАЦИЯЛАРЫНЫҢ ҰСАҚЕМЕСЖАСУШАЛЫ ӨКПЕ ОНЫРЫНДАҒЫ БИОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ МАҢЫЗЫ, СОНДАЙ-АҚ ТЕРАПИЯЛЫҚ ӘДІСТЕРДІҢ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Е. Ахаева<sup>1</sup>, М.А. Айтмағамбетова<sup>1</sup>, А.Н. Жексенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Өкпенің қатерлі ісігі бүкіл әлемде қатерлі ісік өлімінің жетекші себептерінің бірі болып қала береді. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша, жыл сайын бұл аурудан 2,2 миллионнан астам жаңа жағдай және 1,8 миллион адам қайтыс болады. Диагностика мен емдеудегі жетістіктерге қарамастан, ұсақемесжасушалы өкпе обырының (ҰЕЖӨО) болжамы, әсіресе соңғы кезеңдерінде, қолайсыз болып қала береді. Молекулярлық және генетикалық биомаркерлер диагностиканы жақсартуда және терапияны таңдауда маңызды рөл атқарады. Апоптозды және пролиферацияны реттеуге қатысатын Bcl-2 және HER2 ақуыздары ҰЕЖӨОагрессивті ағымымен және терапияға төзімділікпен байланысты болуы мүмкін. Олардың зерттеуі осы ауруды емдеудің жеке көзқарасын дамыту үшін өзекті болып табылады.

**Зерттеу мақсаты** – ұсақемесжасушалы өкпе обыры кезінде HER2 және Bcl-2 өзгерістерінің биологиялық және клиникалық маңыздылығын бағалау, сондай-ақ олардың аурудың болжамына және әртүрлі терапевтік стратегиялардың тиімділігіне әсерін талдау.

**Әдістері:** Бұл шолуда PubMed, Web of Science және Google Scholar дерекқорларында «биомаркерлер», «ұсақемесжасушалы өкпе обыры», «диагностика», «болжам», «тірі қалу қабілеттілігі» кілт сөздері бойынша медициналық әдебиеттерге электрондық іздеу жүргізілді. Шолуда соңғы бес жылда жарияланған, өкпе обырының ерте диагностикасы мен болжамындағы биомаркерлердің рөліне арналған орыс және ағылшын тілдеріндегі толық мәтінді мақалалар қамтылды.

**Нәтижелері:** Bcl-2 және HER2 экспрессиясы ҰЕЖӨО патогенезінде маңызды рөл атқарады. Апоптоздың реттеушісі Bcl-2 30-50% науқастарда анықталады және бұл ісіктің түрі мен сатысына байланысты өршумен де, өмір сүрудің жақсаруымен де байланысты болуы мүмкін. HER2-дегі өзгерістер науқастардың 1-30%-ында кездеседі, көбінесе темекі шекпейтін әйелдердегі аденокарциномаларда байқалады және қолайсыз болжаммен әрі терапияға төзімділікпен байланысты. Қазіргі нысаналы препараттар, соның ішінде венетоклакс және HER2-ингибиторлары (трастузумаб дерукстекан, пиротиниб) тиімділігін көрсетіп, рецидивсіз өмір сүру ұзақтығын арттырады.

**Қорытынды:** Bcl-2 және HER2 зерттеу ҰЕЖӨО-ның молекулярлық механизмдерін түсінуге және емдеуге жекелендірілген тәсілді дамытуға мүмкіндік туғызады. Бұл ақуыздар перспективті биомаркерлер және емдеу үшін нысаналар болып табылады, сонымен қатар оларды кешенді бағалау емдеудің тиімділігін жоғарылату және болжамды жақсарту үшін клиникалық практикаға ендірілуі керек.

**Түйінді сөздер:** биомаркер, ұсақемесжасушалы өкпе обыры (ҰЕЖӨО), диагностика, болжам, тірі қалу қабілеттілігі.

## ABSTRACT

# HER2 AND BCL-2 ALTERATIONS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER, BIOLOGICAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE, THERAPEUTIC PERSPECTIVES: A LITERATURE REVIEW

A.E. Akhayeveva<sup>1</sup>, M.A. Aitmagambetova<sup>1</sup>, A.N. Zheksenova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Lung cancer remains one of the leading causes of cancer mortality worldwide. According to WHO, more than 2.2 million new cases are detected annually, and the mortality rate exceeds 1.8 million. Despite advances in diagnostics and treatment, the prognosis for non-small cell lung cancer (NSCLC), especially in the late stages, remains unfavorable. Molecular genetic biomarkers play a significant role in improving diagnostics and choosing therapy. Bcl-2 and HER2 proteins, involved in regulating apoptosis and proliferation, may be associated with the aggressive course of NSCLC and resistance to therapy. Their study is relevant for the development of a personalized approach to the treatment of this disease.

**The study aimed to** assess the biological and clinical significance of HER2 and Bcl-2 alterations in non-small cell lung cancer and to analyze their impact on disease prognosis and the effectiveness of various therapeutic strategies.

**Methods:** The search for electronic medical sources was conducted in the PubMed, Web of Science, and Google Scholar databases using the keywords: «biomarkers», «non-small cell lung cancer», «diagnosis», «prognosis», and «survival.» The review included full-text articles in Russian and English, published over the past five years and available in open access, devoted to the role of biomarkers in lung cancer early detection and prognosis.

**Results:** The expression of Bcl-2 and HER2 plays a significant role in the pathogenesis of NSCLC. Bcl-2, a key regulator of apoptosis, is detected in 30-50% of patients and may be associated with tumor aggressiveness and improved survival, depending on histological subtype and disease stage. HER2 alterations are found in 1-30% of cases, more commonly in adenocarcinomas among non-smoking women, and are associated with poor prognosis and therapy resistance. Targeted therapies like venetoclax and HER2 inhibitors (trastuzumab deruxtecan, pyrotinib) improve progression-free survival.

**Conclusion:** Bcl-2 and HER2 are promising biomarkers and therapeutic targets in NSCLC. Their study supports personalized treatment and should be integrated into clinical practice to improve outcomes.

**Keywords:** biomarker, non-small cell lung cancer (NSCLC), diagnosis, prognosis, survival.

---

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** Авторы приняли равное участие в проведении исследования и подготовке статьи.

**Сведения об авторах:**

**Ахаева А.Е. (корреспондирующий автор)** – докторант PhD, м.м.н., старший преподаватель кафедры гистологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77779750487, e-mail: gistolog89@mail.ru, ORCID: 0009-0002-8641-5727;

**Айтмагамбетова М.А.** – PhD, доцент кафедры онкологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: inzhumarzhan90@mail.ru, тел. +77026780057, ORCID: 0000-0002-0346-5829;

**Жексенова А.Н.** – к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель кафедры патологической физиологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: azhar.nikolaevna@mail.ru, тел. +77013183729, ORCID: 0000-0003-3697-2445.

**Адрес для корреспонденции:** Ахаева А.Е., НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», ул. Маресьева 68, Актобе 030019, Республика Казахстан.