

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-17-26

Цитирование: Кузнецова О. А., Федянин М. Ю., Найдин Г. М., Бесова Н. С., Трякин А. А. Лекарственная терапия метастатического рака желудка. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 17–26.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА

О.А. Кузнецова, М.Ю. Федянин, Г.М. Найдин, Н.С. Бесова, А.А. Трякин

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: kuznetsova.o.md@gmail.com

Резюме: Рак желудка представляет собой одну из наиболее распространенных причин смерти от рака во всем мире. В случае распространенного и нерезектабельного заболевания ведущим методом лечения является системная терапия. Подходы к выбору оптимальной тактики лекарственного лечения пациентов с диагнозом аденокарцинома желудка претерпели изменения в последние годы. Появление новых молекул и предиктивных биомаркеров делает алгоритм принятия решений более сложным. В статье представлен обзор литературы, освещающей особенности выбора терапии в тактике ведения пациентов с распространенным раком желудка.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, лекарственная терапия.

Введение

По данным на 2020 год рак желудка занимает шестое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, и является пятой причиной смертности от рака в мире [1]. При установлении диагноза в 36% случаев заболевание представляет собой уже метастатический процесс. Если в случае локализованного рака желудка 5-летняя общая выживаемость (ОВ) варьирует от 32% (без поражения регионарных лимфатических узлов) до 69%, то в случае метастатического заболевания данный показатель не превышает 5,5% [2].

Системная лекарственная терапия является стандартным методом лечения пациентов с распространенным нерезектабельным заболеванием. Ее проведение позволяет не только повысить выживаемость, но и улучшить качество жизни пациентов по сравнению с одной лишь оптимальной симптоматической терапией [3–5]. Выбор конкретной схемы лечения зависит от ряда факторов, включая не только клинические данные и гистологический подтип опухоли, но и наличие определенных молекулярно-генетических характеристик заболевания. Основными биомаркерами, влияющими на тактику ведения пациентов с установленным диагнозом аденокарциномы желудка, являются гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H)/дефицита в системе репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR), уровень экспрессии PD-L1 (оценка с помощью алгоритма Combined Positive Score, CPS) [6,7].

Роль химиотерапии и таргетных препаратов в первой линии

Применение комбинированных режимов химиотерапии по сравнению с монокимиотерапией позволяет улучшить такие показатели эффективности лечения, как контроль над заболеванием, частота объективного ответа (ЧОО) и выживаемость пациентов [8]. Предпочтительной опцией на данный момент является комбинация препаратов группы фторпиримидинов с производными платины [6,7]. Оксалиплатин продемонстрировал схожие, а в некоторых исследованиях и более высокие, показатели эффективности относительно ранее широко используемого цисплатина, возможно, за счет более благоприятного профиля токсичности [9]. Если цисплатин помимо нейротоксичности ассоциирован с более высоким риском тромбозомболических осложнений и нарушением функции почек, то для оксалиплатина наиболее характерны проявления периферической нейропатии [10]. Равная эффективность инфузионной (5-фторурацил, 5-ФУ) и пероральной (капецитабин) форм фторпиримидинов была доказана в двух крупных рандомизированных исследованиях [11,12]. Замена 5-ФУ в схеме ECF на капецитабин (ЕСХ) привела к увеличению частоты ладонно-подошвенного синдрома (4% против 10%) и нейтропении (42% против 51%) 3–4 степени тяжести. Однако в метаанализе двух исследований 2009 года схемы химиотерапии с капецитабином продемонстрировали более высокие показатели ЧОО и ОВ по сравнению с комбинациями на основе 5-фторурацила [13]. Данное неочевидное отличие по показателю ОВ оказалось пограничным, однако статистически значимым (HR 0,87; 95% CI 0,77–0,98, P = 0,02).

Еще одним вариантом химиотерапии 1-й линии является комбинация иринотекана с 5-ФУ в режиме инфузионного введения (комбинация FOLFIRI). Согласно данным рандомизированного исследования Guimbaud R. et al. режим FOLFIRI обладает равной эффективностью с комбинацией эпирубицина, цисплатина и капецитабина при лучшей переносимости и может являться альтернативой при наличии противопоказаний к назначению производных платины [14].

Двойные комбинации химиотерапии первой линии вошли в стандарт лечения, а комбинация фторпиримидинов с производными платины в дальнейшем использовалась как контрольный режим при изучении тройных комбинаций. Применение схемы DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-ФУ) по сравнению с комбинацией 5-ФУ и цисплатина в 1-й линии лечения привело к статистически значимому увеличению ОВ. Выигрыш в медиане ОВ составил 0,6 месяца (медиана ОВ 9,2 против 8,6 месяцев) и сопровождался повышением токсичности лечения (частота побочных эффектов 3–4 степени — 69% против 59%) [15]. При модификации триплетного режима и применения схемы mDCF удалось добиться менее выраженной токсичности при сохранении эффективности терапии (медиана ОВ 18,8 месяцев в группе mDCF и 12,6 месяцев в группе DCF) [16]. Такая большая разница в медианах ОВ могла быть обусловлена малым размером выборки группы DCF (31 человек), ошибкой селекции пациентов, а также тем, что лечение по назначенному режиму не завершили 10 пациентов в группе DCF (преимущественно в связи с токсичностью) и лишь 4 пациента из группы mDCF.

В группе пациентов старше 65 лет трехкомпонентный режим FLOT продемонстрировал значительно более высокие показатели токсичности относительно дуплетов. Лишь в группе пациентов в возрасте 65 до 70 лет и при наличии местнораспространенного заболевания ЧОО и ВБП при лечении по схеме FLOT оказалась выше, нежели чем при применении режима FLO, однако увеличения показателя ОВ не удалось достичь ни в одной из подгрупп [17].

Применимость схемы с содержанием оксалиплатина и иринотекана (FOLFIRINOX) также изучалась в первой линии лечения рака желудка. В однорукавном исследовании II фазы на фоне терапии по схеме FOLFIRINOX ЧОО составила 61%, медиана ВБП — 8,4 месяцев, медиана ОВ — 15,5 месяцев. Наиболее частыми побочными эффектами являлись нейтропения (91%, ≥ 3 степени 79%), диарея (63%, ≥ 3 степени 13%), периферическая нейропатия (61%, ≥ 33 %), тошнота (48%, ≥ 36 %), астенизация (45%, 6%) [18].

В метаанализе 23 рандомизированных исследований 2019 года была проведена оценка восьми возможных режимов (дуплеты, триплеты), исследованных в первой линии терапии рака желудка. При подгрупповом анализе тройные комбинации оказались эффективнее в отношении улучшения ОВ при включении в режим фторпиримидинов (HR 0,8, 95% CI 0,66–0,92, $p = 0,02$) и препаратов платины (HR 0,75, 95% CI 0,57–0,99, $p = 0,0006$), но не ан-

трациклинов (HR 0,7, 95% CI 0,42–1,15, $p = 0,16$), таксанов (HR 0,91, 95% CI 0,81–1,01, $p = 0,07$), иринотекана (HR 1,01, 95% CI 0,82–1,24, $p = 0,94$) или митомицина (HR 0,81, 95% CI 0,47–1,39, $p = 0,44$) [19]. Несмотря на то, что по результатам метаанализа преимущество в общей выживаемости оказалось статистически значимым при применении трехкомпонентных схем (HR 0,92; 95% CI, 0,86–0,98; $P = 0,02$), стандартной тактикой первой линии в настоящее время остается проведение двухкомпонентной химиотерапии во избежание высокой токсичности. К тому же, в японском исследовании 2019 года не было выявлено улучшения ОВ при добавлении доцетаксела к схеме цисплатин + S1, однако миелосупрессия 3-й степени значительно чаще возникала при применении триплета [20]. В связи со спорным положением триплета в первой линии терапии рака желудка, тройные комбинации с добавлением таксанов могут быть предложены лишь крайне ограниченной когорте тщательно отобранных по соматическому статусу пациентов, в клинических ситуациях, в которых требуется быстрый ответ.

С целью повышения эффективности комбинированной химиотерапии предпринимались попытки добавления таргетных препаратов к стандартной терапии (бевацизумаб, панитумумаб, онартузумаб, рилотумумаб, рамуцирумаб) [21–25]. Однако позитивные результаты показало лишь исследование, оценивавшее роль анти-HER2 моноклонального антитела трастузумаб в лечении пациентов с распространенной аденокарциномой желудка и гиперэкспрессией/амплификацией HER2. В исследовании ToGA дополнение химиотерапевтического дуплета (цисплатин, фторурацил/капецитабин) трастузумабом статистически значимо увеличило медиану ОВ с 11,1 до 13,8 месяцев (HR 0,74; 95% CI 0,60–0,91; $p = 0,0046$), а также медиану ВБП с 5,5 до 6,7 месяцев (HR 0,7195% CI 0,59–0,85; $p = 0,0002$) и ЧОО с 35% до 47% [26]. На основании данных исследования Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2011 году одобрило применение трастузумаба у пациентов с метастатическим HER2-позитивным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода, до этого не получавших системной терапии [27]. Двойная анти-HER2 блокада (трастузумаб, пертузумаб) совместно с химиотерапией не показала столь впечатляющих результатов как в лечении рака молочной железы и не привела к улучшению ОВ в исследовании JACOB (медиана ОВ 17,5 и 14,2 месяца в группах с добавлением и без добавления пертузумаба соответственно HR 0,8495% CI 0,71–1,00). Показатели токсичности были выше в группе с добавлением пертузумаба по сравнению с контрольной группой: диарея (1–2 степени 48 против 29%, 3 степени 13 против 6%), гипокалиемия (3 степени 9% против 4%, 4 степени 2% против 2%). Более тяжелая переносимость комбинации трастузумаба с пертузумабом и химиотерапией привела к более низкой дозоинтенсивности лечения, что могло сказаться на эффективности терапии данной группы [28]. Важно отметить ограничения в тестировании HER2-ста-

туса опухолей желудка. По сравнению с карциномами молочной железы вероятность получения ложноотрицательного результата тестирования аденокарциномы желудка на HER2 значительно выше [29–31]. Это связано с внутриопухолевой гетерогенностью, а также с базолатеральной иммунореактивностью железистых клеток желудка [32]. Эти особенности могут влиять на показатели эффективности анти-HER2 терапии и подчеркивают важность использования опухолеспецифических критериев для оценки статуса HER2 в клинической практике [33].

По поводу продолжительности лечения пациентов, отвечающих на первую линию терапии, существуют лишь ограниченные данные. В исследовании AGAMENON 415 пациентов с метастатическим раком желудка и отсутствием признаков прогрессирования после второго контрольного обследования на фоне первой линии терапии (двойные или тройные комбинации с содержанием фторпиримидина и препарата платины) были разделены на 3 рукава: 30% пациентам отменяли платиновый компонент химиотерапии, но продолжали введение фторпиримидинов, 52% прекращали химиотерапию до признаков прогрессирования, 18% — продолжали лечение изначальной схемой до прогрессирования или непереносимой токсичности. Отмена платинового компонента (или обоих компонентов) производилась в среднем через 24 недели лечения в случае терапии оксалиплатином и 18 недель в случае лечения цисплатином. Не было обнаружено различия в ВБП между продолжением двухкомпонентного режима или лишь терапией фторпиримидинами до прогрессирования заболевания (HR 1.07, CI 95%, 0.69–1.65), однако побочные эффекты 3–4 степени чаще регистрировались в группе двухкомпонентного режима (16% против 6%). При полной отмене химиотерапии после второго контроля был обнаружен статистически недостоверный тренд в сторону снижения ВБП (HR 1.15, 95% CI 0.76–1.73, P = 0.490) [34]. Учитывая эти данные, стандартом остается терапия в течение 18 недель с последующим решением вопроса об отмене химиотерапии или проведении поддерживающей терапии фторпиримидинами в зависимости от эффекта лечения и токсического воздействия.

Подходы ко второй и последующим линиям терапии рака желудка

В силу соматического статуса и особенностей течения заболевания не все пациенты получают очевидный выигрыш от назначения терапии второй линии. В нескольких исследованиях предпринимались попытки определения прогностических факторов ответа на продолжение лечения [35–38]. Многофакторный анализ в работе Catalano et al. выявил пять факторов, ассоциированных со снижением показателя ОВ: функциональный статус ECOG ≥ 2 , уровень гемоглобина ≤ 11.5 г/дл, уровень РЭА ≥ 50 нг/мл, наличие трех и более очагов метастатического поражения, прогрессирование менее чем через 6 месяцев на фоне первой линии терапии. Был разработан прогностический

индекс, разделивший пациентов на группы низкого, промежуточного или высокого риска смерти с медианами ОВ в группах 12,7; 7,1 и 3,3 месяца соответственно [36]. Также доступны данные лечения пациентов в Российской Федерации. При ретроспективном анализе результатов терапии второй линии рака желудка было выделено три основных фактора, достоверно оказывающих положительное влияние на показатели ОВ: функциональный статус ECOG 1–2, уровень гемоглобина ≥ 10.0 г/дл, время до прогрессирования на фоне первой линии терапии более 5 месяцев. При разделении пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска медианы ОВ были сопоставимы с результатами зарубежных исследований и составили 13,5, 6,0 и 2,9 месяцев соответственно [37]. Оценка прогностических факторов ОВ пациентов на терапии 2-й линии, была проведена и на данных исследований, оценивающих эффективность рамцириумаба во 2-й линии лечения. На основании выделенных двенадцати независимых факторов были сформированы четыре прогностические группы. Медиана выживаемости для пациентов группы благоприятного прогноза составляла 14,5 месяцев, для группы неблагоприятного — 3,4 месяца [38].

Несмотря на объем накопленных данных в настоящее время не существует однозначных критериев, на основании которых возможно принятие решения о целесообразности проведения второй линии терапии.

В настоящий момент не существует универсального подхода ко второй и последующим линиям лечения при раке желудка. Это связано не только с различными молекулярными характеристиками опухоли, но и с особенностями соматического статуса пациентов с заболеванием данной локализации. Из всех пациентов, которым была начата первая линия терапии по поводу рака желудка, вторую линию получают лишь 30–50% больных [39,40].

В рамках рандомизированных исследований увеличение общей выживаемости во второй линии терапии было продемонстрировано для нескольких цитостатических препаратов. В 2011 году были опубликованы результаты работы Thuss-Patience et al., в которой на небольшой когорте пациентов (40 человек) было показано статистически достоверное увеличение медианы ОВ с 2,4 месяцев на фоне одной только оптимальной симптоматической терапии до 4 месяцев в группе лечения иринотеканом (HR 0,48; 95% CI 0,25–0,92) [41]. В исследовании COUGAR доцетаксел также доказал преимущество по сравнению с одной только оптимальной симптоматической терапией во второй линии лечения пациентов с диагнозом рака желудка. Медиана ОВ пациентов в группе доцетаксела составила 5,2 месяца по сравнению с 3,6 месяцами в группе оптимальной симптоматической терапии (HR 0,67; 95% CI 0,49–0,92; p = 0.01) [42]. Несмотря на то, что при терапии доцетакселом чаще наблюдались такие осложнения как нейтропения 3–4 степени (15% против 3%), инфекционные осложнения (19% против 3%), фебрильная нейтропения (75% по сравнению с 0%), химиопрепарат согласно данным опросников снижал выраженность болевого синдрома, тошноты, рвоты,

запоров, а также дисфагии. В рандомизированном исследовании III фазы, включавшей когорты азиатских пациентов, получивших ранее одну или две линии терапии, химиотерапия доцетакселом или иринотеканом, увеличивала ОВ по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [43]. В исследовании WJOG 40072013 года при сравнении эффективности иринотекана и паклитаксела в лечении пациентов раком желудка, рефрактерных к комбинации фторпиримидинов и препаратов платины, не было выявлено разницы в показателях ОВ (медиана 9,5 месяцев для паклитаксела и 8,4 месяца для иринотекана (HR 1,13; 95% CI, 0,86–1,49) и ВБП (3,6 месяца для паклитаксела и 2,3 месяца для иринотекана (HR 1,4; 95%; 95% CI 0,88–1,49) [44].

В 2014 году FDA одобрил ингибитор ангиогенеза (анти-VEGFR2) рамуцирумаб во второй линии терапии пациентов с метастатическим или нерезектабельным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода при прогрессировании заболевания после фторпиримидин- и платино-содержащей терапии [45]. Основанием явились результаты исследования REGARD, которое оценивало эффективность препарата в описанной когорте пациентов в монорежиме по сравнению с плацебо [46]. При анализе лечения 355 пациентов медиана ОВ составила 5,2 месяца в группе рамуцирумаба против 3,8 месяцев в группе плацебо (HR 0,776; 95% CI 0,603–0,998).

В другом рандомизированном исследовании RAINBOW были проанализированы результаты лечения 665 пациентов с распространенным раком желудка [47]. Больные были рандомизированы в 2 лечебные группы: рамуцирумаб с паклитакселом или же плацебо с паклитакселом. Исследование достигло своей первичной конечной точки, продемонстрировав увеличение медианы ОВ с 7,4 месяцев в группе плацебо до 9,6 месяцев в группе рамуцирумаба [HR 0,807; 95% CI 0,678–0,962]. Профиль токсичности отличался в группах рамуцирумаба и плацебо: нейтропения (41% против 19%), гипертонзия (14% против 2%), слабость (12% против 5%), однако частота побочных третьей степени была низкой в обеих группах пациентов (3% против 2%). Выигрыш в ОВ не был продемонстрирован при использовании рамуцирумаба с паклитакселом на азиатской популяции пациентов (медиана 8,71 против 7,92 месяца HR = 0,963, 95% CI 0,771 to 1,203; p = 0,7426) [48].

Безопасность и эффективность применения рамуцирумаба во второй линии терапии рака желудка была подтверждена в описательных работах из реальной клинической практики. Результаты лечения пациентов 25 итальянских центров оказались сопоставимыми с сообщаемыми ранее результатами регистрационных исследований [49]. Авторы сообщали, что среди 167 пациентов, получивших во второй линии монотерапию рамуцирумабом (10%) или комбинированную терапию паклитакселом и рамуцирумабом (90%), ЧОО соответствовала 20,2%, стабилизация заболевания наблюдалась в 39,2% случаев, а отмена терапии в связи с токсичностью проводилась в 3% случаев. Медиана ВБП составила 4,3 месяца, медиана ОВ — 8,0 месяцев.

В американском ретроспективном исследовании авторы сообщили, что пациенты, которым была назначена монотерапия рамуцирумабом, были старше по возрасту (средний возраст 67,7 лет против 63,4 лет; P = 0,0006). При этом по сравнению с комбинацией рамуцирумаб в монорежиме чаще назначали в третьей и последующих линиях (38,3% против 8,2% P < 0,0001) [50].

В настоящее время не существует рандомизированных исследований, напрямую сравнивающих монотерапию рамуцирумабом и комбинацию рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения рака желудка. По данным проспективного нерандомизированного исследования, в котором приняло участие 265 пациентов (228 получили комбинированную терапию, 37 пациентов — монотерапию таргетным препаратом), ЧОО, медиана ВБП и медиана ОВ составляли 66,3%, 3,8 месяцев, 8,6 месяцев против 16,6%, 1,8 месяцев и 6,4 месяцев в группе комбинации и монотерапии соответственно [51]. Монотерапия рамуцирумабом является возможной опцией второй линии терапии для ослабленных и пожилых пациентов.

Все больше пациентов получают препарат группы таксанов в составе периперационной терапии. Некоторые пациенты получают доцетаксел в составе первой линии трехкомпонентной терапии. На основании этого возникло предположение, что более оптимальным режимом для последующего лечения таких пациентов, может стать препарат другой группы, а именно иринотекан. В исследовании RAMIRIS сравнивалась эффективность комбинаций рамуцирумаба и FOLFIRI против рамуцирумаба и паклитаксела во второй линии рака желудка [52]. Формально исследование не достигло своей первичной конечной точки по увеличению ОВ при применении комбинации рамуцирумаба и FOLFIRI. Для всей группы пациентов не было выявлено статистически значимое различие в показателях ОВ (6,8 против 7,6 месяцев, HR 0,94, p = 0,77) и ВБП (4,6 против 2,6 месяцев, HR 0,72, p = 0,12). Однако в группе пациентов, которые получали ранее доцетаксел (65%), при применении FOLFIRI и рамуцирумаба было продемонстрировано увеличение медианы ВБП с 2,0 до 4,3 месяцев (HR 0,49, p = 0,008), но не ОВ (HR 0,71, p = 0,25). В исследовании Park et al. иринотекан в комбинации с рамуцирумабом во второй и последующих линиях терапии продемонстрировал ЧОО 29%, в 16% была достигнута длительная стабилизация заболевания (более 6 месяцев) [53]. Комбинация иринотекана и рамуцирумаба является возможной опцией лечения второй линии, особенно у пациентов, которым ранее проводилась терапия, включающая доцетаксел.

Особенности лечения пациентов с применением рамуцирумаба в Российской Федерации были проанализированы в исследовании RamSelGa. В большинстве случаев рамуцирумаб применялся совместно с паклитакселом (75%), реже — с иринотеканом (17%). Медиана длительности лечения описанными режимами во второй линии составила 4,7 месяцев, а 13% пациентов продолжали терапию более года. Медиана ОВ, составившая 9,2 месяца, была

сопоставима с ранее сообщенным показателем по результатам западных работ [54].

Возможным вариантом третьей и последующих линий лечения для пациентов с диссеминированным раком желудка является трифлуридин/типирацил [55]. Его преимущество по сравнению с оптимальной симптоматической терапией было продемонстрировано в исследовании TAGS. Пациенты были рандомизированы в группу приема трифлуридина/типирацила с оптимальной симптоматической терапией или группу плацебо с оптимальной симптоматической терапией. Медиана ОВ составила 5,7 против 3,6 месяцев (HR 0,69; 95% CI 0,56–0,85). Побочные эффекты 3 и более степени встречались в 80% при приеме трифлуридина/типирацила и в 58% случаев в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения, анемия в группе препарата, боль в животе и общее ухудшение физического состояния в группе плацебо.

Эффективность и безопасность мультитирозинкиназного ингибитора регорафениба анализировалась в исследовании II фазы INTEGRATE [56]. Пациенты были рандомизированы в группу регорафениба с оптимальной симптоматической терапией либо группу плацебо с оптимальной симптоматической терапией. Медиана ВБП составила 2,6 против 0,9 месяца (HR 0,40; 95% CI 0,28–0,59). Значимого увеличения ОВ достигнуто не было (медиана 5,8 против 4,5 месяцев).

Из приведенных данных очевидно, что применение описанных препаратов у предлеченных пациентов имеет ограниченную эффективность. При назначении терапии в таких случаях крайне важно ориентироваться на общий статус пациента, на потенциальную токсичность препаратов, а также своевременно предложить паллиативную помощь.

Анти-HER2 терапии во второй и последующих линиях терапии рака желудка

В настоящее время подходы ко второй и последующим линиям терапии HER2-гиперэкспрессирующих опухолей желудка после прогрессирования на фоне химиотаргетной терапии не отличаются от стандартных. Проведенные исследования, анализировавшие эффективность анти-HER2 препаратов, не показали статистически значимого увеличения по показателям общей выживаемости. Лимитирующей характеристикой многих исследований являлось отсутствие повторного подтверждения HER2-позитивного статуса опухоли перед включением в протокол.

В исследовании T-ACT изучалась роль продолжения таргетной терапии трастузумабом после прогрессирования заболевания на фоне комбинации фторпиримидин- и платиносодержащей терапии с трастузумабом. Продолжение терапии трастузумабом не привело к улучшению показателей ОВ по сравнению с одной химиотерапией. Возможным объяснением является потеря гиперэкспрессии HER2neu у 69% больных (среди пациентов, чей гистологи-

ческий материал был доступен) после первой линии [57]. В азиатском исследовании TuTAN была проведена попытка сравнения показателей эффективности терапии комбинацией паклитаксела и лапатиниба с одним паклитакселом. Статистически значимого выигрыша не было обнаружено не в медиане ОВ (11 против 8,9 месяцев), не в медиане ВБП (5,4 против 4,4 месяцев) [58]. По данным исследования GATSBY адо-трастузумаб эмтанзин, зарекомендовавший себя в лечении рака молочной железы после прогрессирования на фоне трастузумаба или двойной HER2-блокады, также не привел к повышению показателей выживаемости у пациентов с диагнозом рака желудка по сравнению с монотерапией таксанами [59]. В корейском исследовании Ib/II фазы HER-RAM оценивалась безопасность и эффективность комбинации рамуцирумаба, трастузумаба и паклитаксела после прогрессирования HER2-позитивных опухолей на первой линии терапии, содержащей трастузумаб. При медиане наблюдения 18,8 месяцев медиана ВБП и ОВ составила 7,0 и 13,6 месяцев соответственно, ЧОО — 54%, частота контроля заболевания — 96%. У 34,7% пациентов при повторном анализе статуса HER2 экспрессия была утрачена. Однако связь между наличием и отсутствием экспрессии и результатами лечения не анализировалась [60]. Так как исследование является несравнительным, для принятия решения о продолжении HER2 блокады препаратом трастузумаб после прогрессирования на первой линии терапии необходимо получение данных рандомизированного испытания.

Многообещающей опцией для HER2-позитивных опухолей является трастузумаб дерукстекан, чья высокая эффективность во второй линии лечения рака желудка была продемонстрирована в исследовании II фазы DESTINY-Gastric01 [61]. После прогрессирования на фоне терапии, содержащей трастузумаб, 187 пациентов были рандомизированы в группы лечения трастузумабом дерукстеканом или монокимиотерапией (иринотекан или паклитаксел). Исследуемый препарат способствовал увеличению ЧОО с 14% до 51%, а также увеличению медианы ОВ (8,4 против 12,5 месяцев). Выигрыш был продемонстрирован только в группе пациентов с высокой экспрессией HER2 (3+ при ИГХ). Основными побочными эффектами 3–4 степени тяжести на фоне лечения трастузумабом дерукстеканом стали миелосупрессия и интерстициальная болезнь легких. На основании данных этого исследования в 2021 году FDA одобрило трастузумаб дерукстекан для лечения пациентов с нерезектабельным или метастатическим раком желудка, которые ранее получили трастузумаб — содержащий режим терапии.

Роль иммунотерапии в лечении рака желудка

При сравнении анти-PD-1 моноклонального антитела ниволумаба с плацебо у пациентов азиатской популяции, получивших две и более линий стандартной химиотерапии в рандомизированном исследовании ATTRACTION-2, было выявлено увеличение показателей ОВ (медиана

ОВ 5,26 по сравнению с 4,14 месяцев вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 TPS (HR 0,63495% CI 0,51–0,78) [62]. Схожие результаты были получены в европейской популяции пациентов в клиническом исследовании I/II фазы CheckMate –032 [63]. При лечении ниволумабом 59 пациентов диссеминированным раком желудка в 3-й и последующих линиях объективный ответ был отмечен у 12% (95% CI, 5% — 23%), медиана ВБП составила 1,4 мес (95% CI, 1,2–1,5 мес), медиана ОВ — 6,2 мес (95% CI, 3,4–12,4 мес). В нерандомизированном исследовании второй фазы KEYNOTE-059 были показаны сопоставимые результаты для более демографически гетерогенной когорты пациентов с химиорефрактерным раком желудка (77,2% -европейцы) при лечении анти-PD-1 антителом пембролизумаб. Частота объективных ответов составила 11,3%. При анализе предиктивных биомаркеров частота радиологических ответов и общая выживаемость были значительно выше у пациентов с опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H). Из 174 пациентов с доступным для проведения ПЦР и ИГХ материалом у 4% выявлен статус MSI-H. Среди них объективный ответ зарегистрирован у 57,1% пациентов по сравнению с 9% пациентов с опухолями, негативными по данному маркеру [64]. Однако в исследовании III фазы результаты применения пембролизумаба оказались спорными. Так в исследовании KEYNOTE-061 пембролизумаб не улучшил ОВ по сравнению с паклитакселом у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1 в опухоли во второй линии терапии [65]. Медиана ОВ в группе пембролизумаба составила 9,1 месяцев, в группе паклитаксела — 8,3 месяца (HR 0,82, 95% CI 0,66–1,03). Поданализ исследования продемонстрировал несколько большую эффективность препарата в группе пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 (медиана ОВ 10,4 месяцев против 8,0 месяцев на фоне паклитаксела, HR 0,64, 95% CI 0,41–1,02). Учитывая, что современные данные предлагают дополнение терапии второй линии рамцирумабом, который показал достоверное увеличение показателей ОВ по сравнению с монокимиотерапией, иммунотерапия пембролизумабом в настоящий момент представляется нецелесообразной опцией для стандарта терапии.

В исследовании KEYNOTE-062 анализировалась эффективность пембролизумаба в первой линии лечения. Пациенты были распределены в группы монотерапии пембролизумабом, комбинации пембролизумаба с химиотерапией и только химиотерапии (цисплатин + фторпиримидин) [66]. Оценивались результаты лечения пациентов со статусом PD-L1 опухоли CPS ≥ 1 и CPS ≥ 10 . При среднем периоде наблюдения 29,4 месяцев пембролизумаб не уступал химиотерапии в отношении ОВ (медиана 10,6 против 11,1 месяцев, HR 0,91; 99,2% CI, 0,69–1,18). Однако ЧОО в группе монокимиотерапии оказалась значительно ниже (15% против 37%), эффект на лечение развивался медленнее, что приводило к большему числу ранних прогрессирований болезни у пациентов группы пембролизумаба. ВБП в группе пациентов PD-L1 CPS ≥ 1 составила 6,9 против 6,4 месяца

(HR 0,84; 95% CI 0,70–1,02). При ограничении анализа пациентами с опухолевой экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 наблюдалось статистически значимое увеличение медианы ОВ при применении монотерапии пембролизумабом по сравнению с одной только химиотерапией (17,4 против 10,8 месяцев; HR 0,69; 95% CI 0,49–0,97). Комбинация пембролизумаба и химиотерапии не показала улучшение показателей выживаемости вне зависимости от статуса PD-L1 CPS.

В исследовании ATTRACTION-4 анализировалось добавление ниволумаба к первой линии лечения рака желудка. В исследование были включены пациенты из стран Азии вне зависимости от статуса PD-L1. В первой части исследования пациенты были рандомизированы в группы химиотерапии по схеме SOX (S1 + оксалиплатин) или XELOX (капецитабин + оксалиплатин) с добавлением ниволумаба. Вторая часть исследования (сравнительная, добавление группы плацебо) могла быть запущена в том случае, если по результатам первой части комбинированная химиоиммунотерапия имела допустимый уровень токсичности, а также если ≥ 2 из 15 пациентов был достигнут полный или частичный ответ на терапию. При проведении второй части исследования медиана ВБП составила 10,45 месяцев в группе ниволумаба и химиотерапии и 8,34 месяца в группе плацебо и химиотерапии (HR 0,68; 98,51% CI 0,51–0,90). Однако это не отразилось в увеличении ОВ (медиана 17,45 против 17,15 месяцев; HR 0,90; 95% CI 0,75–1,08). Большинство пациентов (около 84%) в обеих группах имели уровень экспрессии PD-L1 TPS $< 1\%$. Кроме того, на результаты ОВ могло повлиять применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в последующих линиях терапии [67].

В исследовании CheckMate649 анализировали добавление ниволумаба к стандартным дуплетам (FOLFOX/XELOX) первой линии терапии. Изначально исследователи планировали проанализировать эффективность добавления иммунопрепарата в популяции пациентов с CPS ≥ 5 в опухоли. Химиоиммунотерапия повысила показатели ВБП (медиана 7,7 против 6,0 месяцев, HR 0,71; 98,4% CI 0,59–0,86), ОВ (медиана 14,4 против 11,1 месяцев, HR 0,68; 98% CI 0,56–0,81) по сравнению с одной химиотерапией лишь при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5 [68]. При дальнейшем анализе было выявлено менее выраженное преимущество в выживаемости в подгруппе пациентов с CPS ≥ 1 в опухоли, однако оно оказалось статистически значимым (медиана ОВ 14,0 против 11,3 месяцев; HR 0,77; 99,3% CI 0,64–0,92). В подгруппе пациентов с опухолевой экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 медиана ОВ составила 15,0 против 10,9 месяцев (HR 0,66; 95% CI 0,56–0,77) [69]. При двойной иммунотерапии (ниволумаб, ипилиумумаб) не было выявлено увеличения медианы ОВ по сравнению с химиотерапией у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 5 (HR 0,89; 95% CI 0,71–1,10) [70].

Добавление пембролизумаба к трастузумабу и химиотерапии при HER2- гиперэкспрессирующим опухолям желудка оценивалось в исследовании KEYNOTE-811 [71]. По результатам промежуточного анализа при добавлении

иммунопрепарата значительно повышалась ЧОО (74% против 52%), так же, как и средняя продолжительность ответа на терапию (10,6 против 9,5 месяцев), и частота ответов длительностью более 6 месяцев (65% против 53%). Однако требуется дальнейшее наблюдение для оценки влияния этих результатов на показатели ВБП и ОВ.

Ограничительными особенностями исследований в области иммунотерапии рака желудка является дискордантность результатов ИГХ-анализа при окраске разными реактивами, а также разница в уровнях экспрессии PD-L1 между первичной опухолью и метастазами, при оценке перед первой линией терапии и в последующих линиях. Так, при окраске 362 образцов ткани рака желудка различными красителями — Dako 22C3, Dako 28-8 и Ventana SP-142 было установлено, что уровень экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1 выявляется соответственно в 49,4%, 70,3% и 49,4% случаев, экспрессия PD-L1 ≥ 5 -в 13,4%, 29,1% и 19,8% случаев, экспрессия ≥ 10 -в 7,0%, 13,7% и 9,6% опухолей соответственно [72]. В анализе парных опухолевых образцов (первичная опухоль и метастаз, окраска с помощью 22C3) было продемонстрировано расхождение между статусом PD-L1 в первичной опухоли и метастатическом очаге в 39% случаев (36/62 образцов первичной опухоли и 18/62 образцов метастатических очагов — PD-L1 позитивные). Конкордантность между уровнем PD-L1 в опухоли перед началом лечения и после терапии составила 63% [73].

Результаты описанных выше исследований поддерживают также применение моноклональной иммунотерапии или добав-

ления анти-PD-1 препарата к химиотерапии при наличии MSI-H/dMMR статуса опухоли. При анализе когорт пациентов с признаками MSI-H/dMMR статуса из исследований KEYNOTE-059 (третья линия терапии), KEYNOTE-061 (вторая линия терапии), KEYNOTE-062 (первая линия терапии) выявлено значительное влияние добавления иммунотерапии на выживаемость таких пациентов [74]. Медиана ВБП при монотерапии пембролизумабом не была достигнута в KEYNOTE-059, а в KEYNOTE-061 составила 17,8 месяцев. В KEYNOTE-062 данный показатель составил 11,2 месяца при моноклональной иммунотерапии, 6,6 месяцев при химиотерапии, и не был достигнут для химиоиммунотерапии. Частота объективных ответов при монотерапии пембролизумабом составила 57,1% и 46,7% в KEYNOTE-059 и KEYNOTE-061 соответственно. В KEYNOTE-062 частота объективных ответов для монотерапии пембролизумабом составила 57,1%, для химиоиммунотерапии — 64,7%, для химиотерапии — 36,8%. Кроме того, в исследовании II фазы KEYNOTE-158, анализировавшего результаты применения пембролизумаба во 2-й и последующих линиях лечения пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей с MSI-H/dMMR статусом опухоли, обнаружено клинически значимое повышение показателей выживаемости [75]. Рак желудка в исследовании был представлен в 10,3% случаев.

В настоящее время иммуноонкологические препараты вошли в состав первой, второй и последующих линий лечения пациентов диссеминированным раком желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. *Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 ; 71 (3) : 209–249. doi:10.3322/caac.21660.*
2. *SEER Cancer Statistics <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>.*
3. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. *Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol. 1997 ; 8 (2) : 163–168. doi:10.1023/a:1008243606668.*
4. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. *Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer. 1995 ; 71 (3) : 587–591. doi:10.1038/bjc.1995.114.*
5. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. *Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; 8 (8) : CD004064. Published 2017 Aug 29. doi:10.1002/14651858.CD004064.pub4.*
6. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. *Gastric cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 ; 27 (suppl 5) : v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350.*
7. Muro K, Van Cutsem E, Narita Y, et al. *Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer : a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2019 ; 30 (1) : 19–33. doi:10.1093/annonc/mdy502.*
8. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. *Chemotherapy in advanced gastric cancer : a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol. 2006 ; 24 (18) : 2903–2909. doi:10.1200/JCO.2005.05.0245.*
9. Kang YK, Chin K, Chung HC, et al. *S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR) : a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 ; 21 (8) : 1045–1056. doi:10.1016/S1470-2045(20)30315-6.*
10. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, et al. *Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer : a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer. 2011 ; 14 (1) : 50–55. doi:10.1007/s10120-011-0007-7.*
11. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008 ; 358 (1) : 36–46. doi:10.1056/NEJMoa073149.*
12. Ryu MH, Kang YK. *ML17032 trial : capecitabine/ cisplatin versus 5-fluorouracil/ cisplatin as first-line therapy in advanced gastric cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2009 ; 9 (12) : 1745–1751. doi:10.1586/era.09.149.*
13. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. *Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials : evaluating capecitabine-based*

- combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009 ; 20 (9) : 1529–1534. doi:10.1093/annonc/mdp047.
14. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2015 Apr 20 ; 33 (12) : 1416]. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32 (31) : 3520–3526. doi:10.1200/JCO.2013.54.1011.
 15. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 (31) : 4991–4997. doi:10.1200/JCO.2006.06.8429.
 16. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 (33) : 3874–3879. doi:10.1200/JCO.2015.60.7465.
 17. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer.* 2013 ; 49 (4) : 835–842. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.025.
 18. Park H, Jin RU, Wang-Gillam A, et al. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers: A Phase 2 Non-randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 ; 6 (8) : 1231–1240. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2020.
 19. Guo X, Zhao F, Ma X, et al. A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019 ; 19 (1) : 1125. Published 2019 Nov 20. doi:10.1186/s12885-019-6294-9.
 20. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 ; 4 (7) : 501–510. doi:10.1016/S2468-1253(19)30083-4.
 21. Ohtsu A, Shah MA, 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 ; 29 (30) : 3968–3976. doi:10.1200/JCO.2011.36.2236.
 22. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2013 Jun ; 14 (7) : e254. Frances, Alicia [corrected to Okines, Alicia Frances Clare]]. *Lancet Oncol.* 2013 ; 14 (6) : 481–489. doi:10.1016/S1470-2045(13)70096-2.
 23. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 ; 3 (5) : 620–627. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5580.
 24. Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 ; 18 (11) : 1467–1482. doi:10.1016/S1470-2045(17)30566-1.
 25. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2019 May ; 20 (5) : e242]. *Lancet Oncol.* 2019 ; 20 (3) : 420–435. doi:10.1016/S1470-2045(18)30791-5.
 26. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2010 Oct 16 ; 376 (9749) : 1302]. *Lancet.* 2010 ; 376 (9742) : 687–697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
 27. O'Hare, A. Highlights from the latest news and research in clinical investigation. *Clin. Investig. (Lond).* 2, 761–763 (2012).
 28. Taberero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19 (10) : 1372–1384. doi:10.1016/S1470-2045(18)30481-9.
 29. Lee HE, Park KU, Yoo SB, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2013 ; 49 (6) : 1448–1457. doi:10.1016/j.ejca.2012.10.018.
 30. Lee S, de Boer WB, Fermoye S, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. *Histopathology.* 2011 ; 59 (5) : 832–840. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04017.x.
 31. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch.* 2010 ; 457 (3) : 299–307. doi:10.1007/s00428-010-0952-2.
 32. 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.
 33. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med.* 2016 ; 140 (12) : 1345–1363. doi:10.5858/arpa.2016-0331-CP.
 34. Viúdez A, Carmona-Bayonas A, Gallego J, et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced gastric can-

- cer : data from the AGAMENON registry. *Clin Transl Oncol*. 2020 ; 22 (5) : 734–750. doi:10.1007/s12094-019-02183-y.
35. Fanotto V, Cordio S, Pasquini G, et al. Prognostic factors in 868 advanced gastric cancer patients treated with second-line chemotherapy in the real world. *Gastric Cancer*. 2017 ; 20 (5) : 825–833. doi:10.1007/s10120-016-0681-6.
36. Catalano V, Graziano F, Santini D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer : who may benefit?. *Br J Cancer*. 2008 ; 99 (9) : 1402–1407. doi:10.1038/sj.bjc.6604732.
37. Kanagavel D, Pokataev IA, Fedyanin MY, et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010 ; 21 (9) : 1779–1785. doi:10.1093/annonc/mdq032.
38. Fuchs CS, Muro K, Tomasek J, et al. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer*. 2017 ; 17 (2) : 132–144. doi:10.5230/jgc.2017.17.e16.
39. Kanagavel D, Fedyanin M, Tryakin A, Tjulandin S. Second-line treatment of metastatic gastric cancer : Current options and future directions. *World J Gastroenterol*. 2015 ; 21 (41) : 11621–11635. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11621.
40. Cotes Sanchis A, Gallego J, Hernandez R, et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer : Data from the Spanish AGAMENON registry. *PLoS One*. 2020 ; 15 (7) : e0235848. Published 2020 Jul 31. doi:10.1371/journal.pone.0235848.
41. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 ; 47 (15) : 2306–2314. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.002.
42. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02) : an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 ; 15 (1) : 78–86. doi:10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
43. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pre-treated gastric cancer : a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20 ; 30 (24) : 3035]. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30 (13) : 1513–1518. doi:10.1200/JCO.2011.39.4585.
44. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum : WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013 ; 31 (35) : 4438–4444. doi:10.1200/JCO.2012.48.5805.
45. Casak SJ, Fashoyin-Aje I, Lemery SJ, et al. FDA Approval Summary : Ramucirumab for Gastric Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 ; 21 (15) : 3372–3376. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0600.
46. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, 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 ; 383 (9911) : 31–39. doi:10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
47. 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 ; 15 (11) : 1224–1235. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
48. Xu RH, Zhang Y, Pan H, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia) : a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 ; 6 (12) : 1015–1024. doi:10.1016/S2468-1253(21)00313-7.
49. Di Bartolomeo M, Niger M, Tirino G, et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer : Real-World Data from the RAMoss Study. *Target Oncol*. 2018 ; 13 (2) : 227–234. doi:10.1007/s11523-018-0562-5.
50. Paulson AS, Hess LM, Liepa AM, et al. Ramucirumab for the treatment of patients with gastric or gastroesophageal junction cancer in community oncology practices. *Gastric Cancer*. 2018 ; 21 (5) : 831–844. doi:10.1007/s10120-018-0796-z.
51. Jung M, Ryu MH, Oh DY, et al. Efficacy and tolerability of ramucirumab monotherapy or in combination with paclitaxel in gastric cancer patients from the Expanded Access Program Cohort by the Korean Cancer Study Group (KCSG). *Gastric Cancer*. 2018 ; 21 (5) : 819–830. doi:10.1007/s10120-018-0806-1.
52. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel — results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer*. 2022 ; 165 : 48–57. doi:10.1016/j.ejca.2022.01.015.
53. Park H, Sanjeevaiah A, Hosein P, et al., Ramucirumab and irinotecan in patients with previously treated gastroesophageal adenocarcinoma : Final analysis of a phase II trial. 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.284.
54. Tryakin A, Perminova E, Stroyakovsky D, et al. Ramucirumab in the treatment of refractory metastatic gastric cancer : Results from the RamSelGa trial. *Ann. Oncol*. 30, v306-v307 (2019). doi:https://doi.org/10.1093/annonc/mdz247.123.
55. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/ tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2018 Dec ; 19 (12) : e668]. *Lancet Oncol*. 2018 ; 19 (11) : 1437–1448. doi:10.1016/S1470-2045(18)30739-3.
56. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE) : A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2016 ; 34 (23) : 2728–2735. doi:10.1200/JCO.2015.65.1901.
57. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With

- HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer : WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (17) : 1919–1927. doi:10.1200/JCO.19.03077.
58. Satoh T, Xu RH, Chung HC, 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) : 2039–2049. doi:10.1200/JCO.2013.53.6136.
 59. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY) : an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017 ; 18 (5) : 640–653. doi:10.1016/S1470-2045(17)30111-0.
 60. Rha S, Kim C, Jung M, et al. Multicenter phase Ib/II study of second-line trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer : Updated HER-RAM study with biomarker analysis, 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.330.
 61. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 (25) : 2419–2430. doi:10.1056/NEJMoa2004413.
 62. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 ; 390 (10111) : 2461–2471. doi:10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
 63. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study : Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2019 Feb 10 ; 37 (5) : 443]. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36 (28) : 2836–2844. doi:10.1200/JCO.2017.76.6212.
 64. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer : Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial [published correction appears in *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1 ; 5 (4) : 579]. *JAMA Oncol.* 2018 ; 4 (5) : e180013. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013.
 65. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018 ; 392 (10142) : 123–133. doi:10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
 66. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer : The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 ; 6 (10) : 1571–1580. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370.
 67. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4) : a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 ; 23 (2) : 234–247. doi:10.1016/S1470-2045(21)00692-6.
 68. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 ; 398 (10294) : 27–40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
 69. Shitara K, Janjigian Y, Moehler M, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/ gastroesophageal junction cancer/ esophageal adenocarcinoma (GC/ GEJC/ EAC) : Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 4_suppl (February 01, 2022) 240–240. doi:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.240.
 70. Shitara K, Ajani J, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 603, 942–948 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04508-4>.
 71. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature.* 2021 ; 600 (7890) : 727–730. doi:10.1038/s41586-021-04161-3.
 72. Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. *Gastric Cancer.* 2022 ; 25 (4) : 741–750. doi:10.1007/s10120-022-01301-0.
 73. Zhou KI, Peterson B, Serritella A, et al. Spatial and Temporal Heterogeneity of PD-L1 Expression and Tumor Mutational Burden in Gastroesophageal Adenocarcinoma at Baseline Diagnosis and after Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2020 ; 26 (24) : 6453–6463. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2085.
 74. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021 ; 7 (6) : 895–902. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0275.
 75. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/ Mismatch Repair-Deficient Cancer : Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (1) : 1–10. doi : 10.1200 / JCO.19.02105.