

*Многопрофильный
медицинский центр
Клиника высоких
технологий «Белоостров»
(Ленинградская область,
Россия)*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА

И.В. Рыков

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF METASTATIC GASTRIC CANCER

И.В. Рыков

*Кандидат медицинских наук, заведующий отделением ОПЛТ.
Ленинградская область, м.р-н Всеволожский, с. п. Южковское,
тер. Клиника «Белоостров», зд. 1, к. 1.
Orcid: 0000-0002-8250-8144.*

I.V. Rykov

*MD, Phd, Head of the department of Oncology and Palliative care
Beloostrov Clinic of High Technologies.
Clinic Beloostrov, 1, Yukki urban settlement, Vsevolozhsk District, Leningrad Region.*

Метастатический рак желудка (мРЖ), характеризующийся неблагоприятным прогнозом, а также пятилетней выживаемостью менее 5% на фоне стандартного химиотерапевтического лечения, остается серьезной проблемой в онкологии. Углубленное понимание молекулярных механизмов опухолевого роста привело к разработке таргетных и иммунотерапевтических стратегий, значительно улучшивших результаты лечения отдельных подгрупп пациентов. Современный подход к лечению метастатического рака желудка невозможен без оценки молекулярных маркеров – HER2, MSI-H, CPS и CLAUDIN 18.2, а также выделения особых клинических ситуаций, таких как олигометастатический процесс.

Ключевые слова: *Метастатический рак желудка, таргетная терапия, иммунотерапия, молекулярные маркеры, HER2, MSI-H, CPS, CLAUDIN 18.2, олигометастатический процесс.*

Metastatic gastric cancer remains a significant challenge in oncology, characterized by a poor prognosis, with a five-year survival rate of less than 5% under standard chemotherapy. Advances in understanding the molecular mechanisms of tumor growth have led to the development of targeted and immunotherapeutic strategies, significantly improving outcomes in specific patient subgroups. Modern management of metastatic gastric cancer requires the assessment of molecular markers such as HER2, MSI-H, CPS, and CLAUDIN 18.2, as well as the identification of special clinical scenarios, including oligometastatic disease.

Key words: *Metastatic gastric cancer, targeted therapy, immunotherapy, molecular markers, HER2, MSI-H, CPS, CLAUDIN 18.2, oligometastatic disease.*

Введение

Рак желудка занимает одно из ведущих мест по заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний во всем мире. Несмотря на успехи в скрининге, ранней диагностике и хирургическом лечении, значительное число пациентов сталкивается с метастатическим процессом, который характеризуется ограниченными терапевтическими возможностями и низкой медианой выживаемости, редко превышающей 12 месяцев. В последние годы определение иммуногистохимических и молекулярно-

генетических маркеров при опухолях желудка позволило выделить гетерогенные подгруппы пациентов, чувствительные к специфическим видам лечения. Современные стратегии лечения метастатического рака желудка сфокусированы на молекулярных маркерах HER2, MSI-H, CPS и CLAUDIN 18.2, а также на выделении подгрупп пациентов с олигометастазами, которые могли бы получить потенциальную пользу от локальных способов лечения, например, радиохимирургии.

Выбор химиотерапевтического подхода

Стандартным подходом к выбору схемы химиотерапии при метастатическом раке желудка является использование комбинации препаратов платины и фторпиримидинов. В рутинной клинической практике чаще всего применяется схема mFOLFOX6 или аналогичные режимы. Тем не менее в случае хорошего общесоматического статуса больного возможно использование тройной комбинации с добавлением таксанов.

В частности, в исследовании GASTFOX при использовании mFLOT (доцетаксел (50 мг/м²)+оксалиплатин (85 мг/м²)+5-ФУ (2400 мг/м², 46 ч) было достигнуто достоверное увеличение частоты объективного ответа (ЧОО) с 57,2% до 66,2% (p=0,04) в сравнении с mFOLFOX6\CAPEOX. Также отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости с 12,6 мес до 15,08 мес (p=0,04). Из минусов такого подхода было отмечено значительное увеличение частоты осложнений 3–4 степени: нейтропении (до 26% против 17,5%), диареи (до 15% против 6,5%) и нейропатии (31,7% против 19%). Таким образом, комбинация mFLOT может быть рекомендована соматически сохранным пациентам как потенциально более эффективная схема лечения с более высоким риском токсичности.

В настоящий момент ожидаются результаты добавления иммунотерапевтических и таргетных препаратов к тройной комбинации.

Роль PD-L1 (оцениваемая CPS) при метастатическом раке желудка

Экспрессия PD-L1 (лиганда программируемой смерти-1) на опухолевых и иммунных клетках, оцениваемая с помощью CPS, является важным биомаркером для прогнозирования ответа на иммунотерапию при мРЖ.

Ключевое исследование CheckMate 649 установило, что добавление ниволумаба к химиотерапии в первой линии лечения мРЖ у пациентов с CPS<1 не показало значимого преимущества в ОВ перед химиотерапией (HR 0,94) [8, 9].

Тем не менее добавление ниволумаба может приводить к значительному улучшению ОВ и ВБП у пациентов с CPS≥ 5 (медиана ОВ 14,0 vs 11,3 мес, HR 0,77) без существенного увеличения токсичности. На

основании этих результатов комбинация ниволумаба с химиотерапией стала стандартом первой линии терапии для пациентов с CPS≥5.

В исследовании KEYNOTE-859 было показано, что добавление пембролизумаба к первой линии химиотерапии также позволяет добиться значимого увеличения мОВ и ВБП. У пациентов с CPS>10 мОВ в экспериментальной группе достигла 17 мес против 11,4 мес в группе, получавшей только химиотерапию. Данная схема также представлена в клинических рекомендациях [11].

Наибольшую сложность в выборе терапии представляет группа пациентов с промежуточным значением CPS от 1 до 5.

В крупном метаанализе, включавшем пациентов из трех основных исследований (KEYNOTE-859, CHECKMATE-649, RATIONALE305), было показано, что использование иммунотерапии в группе пациентов с CPS 1–4 приводит к умеренному увеличению мОВ до 12,4 мес против 11,3 мес при применении только химиотерапии (HR 0,868, 95% CI 0,772–0,976, p=0,018). Результаты метаанализа свидетельствуют, что часть пациентов может выиграть от назначения ингибиторов контрольных точек при низких значениях CPS [26].

Лечение HER2-положительного метастатического рака желудка

Примерно у 15–25% пациентов с мРЖ наблюдается гиперэкспрессия или амплификация гена *ERBB2*, кодирующего рецептор эпидермального фактора роста человека второго типа (HER2). HER2-положительный статус является важным прогностическим и предиктивным маркером, который должен быть определен у каждого пациента с мРЖ [1].

Ключевое исследование ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) стало первым крупным рандомизированным клиническим исследованием III фазы, продемонстрировавшим значительное увеличение общей выживаемости при добавлении трастузумаба, моноклонального антитела к HER2, к химиотерапии первой линии (цисплатин или оксалиплатин+фторпиримидины) у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком желудка или гастроэзофагеального перехода (ГЭП). Медиана ОВ в группе трастузумаба составила 13,8 мес по сравнению с 11,1 мес в группе химиотерапии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60–0,91; p=0,0046) [3].

К сожалению, абсолютное большинство исследований с использованием других анти-HER2-таргетных препаратов – T-DM1, лапатиниба, пертузумаба (исследования TyTAN, TRIO-013, GATSBY, JACOB), – не привели к значимому улучшению результатов лечения [1].

Ситуация изменилась после появления нового препарата «трастузумаб дерукстекал» (T-DXd) – конъюгата антитела с цитотоксическим веществом, соединенных разрушаемой молекулой-линкером.

Исследование DESTINY-Gastric01 оценивало эффективность трастузумаба дерукстекана у пациентов с HER2-положительным мРЖ, ранее получавших как минимум 2 линии терапии, включавших трастузумаб. Препарат T-DXd продемонстрировал впечатляющую частоту объективного ответа в 51% и медиану ОВ 12,5 мес по сравнению с 8,4 мес в группе химиотерапии (иринотекан или паклитаксел) (ОР 0,60; 95% ДИ 0,39–0,91; $p=0,01$). На основании этих результатов T-DXd был одобрен для лечения HER2-положительного метастатического рака желудка в случае прогрессирования после приема трастузумаба [4].

В настоящий момент ожидаются результаты исследований эффективности T-DXd во второй линии терапии по сравнению с паклитакселом и рамуцирумабом.

Возможности иммунотерапии при гиперэкспрессии HER2 оценивались в исследовании KEYNOTE-811, где пациенты с мРЖ получали пембролизумаб в комбинации с трастузумабом и химиотерапией. По итогам исследования было получено статистически значимое увеличение ОВ и ВБР у пациентов с CPS>1. Медиана ВБП составила 10,9 мес в группе пембролизумаба и 7,3 мес в группе контроля (HR 0,72). Также увеличилась и ОВ – до 20,1 мес по сравнению с 15,7 мес (HR 0,79). Общий ответ на лечение в группе пембролизумаба достиг 73% против 58% [14]. По итогам исследования в апреле 2025 г. эта схема лечения была одобрена FDA.

Лечение метастатического рака желудка с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H/dMMR)

Микросателлитная нестабильность (MSI) является результатом дефектов в системе репарации ДНК и встречается примерно в 5–15% случаев рака желудка. Опухоли с MSI-H характеризуются высокой мутационной нагрузкой и повышенной иммуногенностью, что делает их потенциально высокочувствительными к иммунотерапии [5].

В исследовании KEYNOTE-059 (когорты 2) оценивалась эффективность пембролизумаба у тех пациентов с MSI-H/dMMR при мРЖ, которые были резистентны к химиотерапии. Была продемонстрирована ЧОО до 57%, а медиана длительности ответа на момент анализа не была достигнута. В следующем исследовании (KEYNOTE-061) пембролизумаб не показал статистически значимого преимущества в отношении ОВ по сравнению с паклитакселом во второй линии терапии MSI-H/dMMR рака желудка [6].

В исследовании KEYNOTE-062 сравнивали пембролизумаб в монотерапии или в комбинации с химиотерапией (цисплатин+фторпиримидин) с химиотерапией в первой линии у пациентов с HER2-негативным мРЖ. В подгруппе пациентов с MSI-H пембролизумаб продемонстрировал не меньшую эффективность по ОВ, чем химиотерапия, а также более высокую частоту и длительность ответа. На

основании этих данных пембролизумаб был одобрен для лечения метастатического рака желудка MSI-H/dMMR в различных линиях терапии [7].

В ранее проведенном исследовании CheckMate 649, в котором оценивалась комбинация ниволумаба с химиотерапией (капецитабин+оксалиплатин или цисплатин+фторурацил) в первой линии лечения рака желудка, гастроэзофагеального перехода или пищевода, в популяции пациентов с MSI-H комбинация ниволумаба с химиотерапией продемонстрировала значительное улучшение ОВ до 38,7 мес по сравнению с 12,3 мес при химиотерапии (HR для ОВ=0,38; $p<0,001$). При этом ответ наблюдался независимо от наличия экспрессии PD-L1 [8, 9].

По итогам исследований можно констатировать, что иммунотерапия является основой первой линии лечения метастатического рака желудка с микросателлитной нестабильностью.

Лечение CLAUDIN 18.2-положительного метастатического рака желудка

Несмотря на большой прогресс в изучении молекулярных предикторов ответа на лечение, у многих пациентов не удается найти мишень для таргетной терапии, что ухудшает перспективы их лечения. Появление нового маркера – CLAUDIN-18.2, – впервые за десятилетие дает новые возможности в терапии пациентов с мРЖ, включая пациентов с диффузным подтипом рака желудка, имеющих худший прогноз. CLAUDIN-18.2 (CLDN18.2) представляет собой молекулу плотных контактов, которая в норме экспрессируется в слизистой оболочке желудка и в обычной ткани недоступна в качестве мишени, так как отвечает за межклеточное взаимодействие. Примерно у 30–50% пациентов с мРЖ наблюдается гиперэкспрессия CLDN18.2, что делает ее потенциальной терапевтической мишенью.

Наибольший прогресс достигнут в применении золбетуксимаба-ведотина (zolbetuximab) – моноклонального антитела, конъюгированного с химиотерапевтическим агентом.

Исследование FAST (First-Line Advanced Gastric Cancer Study) представляло собой рандомизированное клиническое исследование II фазы, оценивавшее эффективность золбетуксимаба в комбинации с химиотерапией (по схеме EOX: эпирубицин, оксалиплатин, капецитабин) в первой линии лечения CLDN18.2-положительного метастатического рака желудка или ГЭП. Результаты показали значительное увеличение ВБП и ОВ в группе золбетуксимаба по сравнению с химиотерапией. Медиана ОВ составила 13,2 мес в экспериментальной группе против 8,3 мес в группе EOX (ОР 0,55; 95% ДИ 0,43–0,71; $p<0,0001$) [10].

Сразу 2 ключевых клинических исследования III фазы – GLOW и SPOTLIGHT, – подтвердили эффективность золбетуксимаба в комбинации с химиотерапией [15, 16].

В исследование SPOTLIGHT включались пациенты с метастатическим или нерезектабельным HER2-негативным раком желудка с умеренной и выраженной экспрессией CLDN18.2 ($\geq 75\%$ опухолевых клеток с интенсивностью 2+/3+ по IHC), ранее не получавшие лечение. Экспериментальная группа получала золбетуксимаб+mFOLFOX6, группа контроля – плацебо+mFOLFOX6.

По итогам исследования была достигнута значимая прибавка к ВВП и ОВ: медиана ВВП в группе золбетуксимаба достигла 10,6 мес против 8,7 мес в контроле (HR=0,75; p=0,0066). Общая медиана выживаемости составила 18,2 мес против 15,5 мес (HR=0,75; p=0,0053). Наиболее частым нежелательным явлением ($\geq 20\%$) были тошнота и рвота.

В аналогичном исследовании GLOW использовалась схема CAPOX вместо mFOLFOX6. Медиана ВВП составила 8,2 мес (золбетуксимаб+CAPOX) против 6,8 мес (плацебо+CAPOX) (HR=0,69; p=0,0007). А ОВ составила 14,4 мес против 12,2 мес (HR=0,77; p=0,0118).

По результатам этих исследований FDA одобрило комбинацию «золбетуксимаб+химиотерапия» в первой линии лечения мРЖ с гиперэкспрессией CLDN18.2.

Интерес к этой новой мишени привел к увеличению исследований новых препаратов, включая CAR-T-терапию.

На ASCO-2025 были представлены данные исследования по использованию анти-CLDN18.2 CAR-T [12, 13] – CT041/satricabtagene autoleucel против терапии по выбору врача в третьей линии терапии мРЖ.

В этом исследовании было продемонстрировано значительное улучшение медианы ВВП при независимой оценке (3,25 мес против 1,77 мес; HR 0,366), а также тенденция к увеличению медианы ОВ (7,92 мес против 5,49 мес; HR 0,693; p=0,0416) по сравнению с контрольной группой. Ожидаются результаты других исследований.

Олигометастатический рак желудка

Олигометастатический рак желудка (ОМРЖ) представляет собой промежуточное состояние между локализованным и диссеминированным раком, характеризующееся ограниченным числом метастазов, при котором существует потенциальная возможность использования локальных методов контроля – прежде всего, радиохирургическое лечение (SBRT).

Несмотря на противоречивые данные, полученные в ходе рандомизированных исследований, несколько работ показали потенциальную пользу от аблятивных технологий при единичных висцеральных метастазах [17, 18].

Согласно консенсусу OMEC (OligoMetastatic EsophagoGastric Cancer Consortium), выделяют 3 варианта олигометастатического процесса:

- Синхронные олигометастазы (выявляются при первичной диагностике);
- Метакронные олигометастазы (появляются после радикального лечения первичной опухоли);
- Олигопрогрессирование (ограниченное прогрессирование на фоне системной терапии, ≤ 3 новых очага).

Для получения надежных критериев, подтверждающих наличие ОМРЖ, рекомендовано использование ПЭТ-КТ с FDG в режиме всего тела. При этом пациенты с поражением брюшины под критерии ОМРЖ не подходят.

Основой лечения этой группы заболеваний остается лекарственная терапия, которая должна начинаться по принципам лечения мРЖ. Аблятивные методики, прежде всего SBRT, могут применяться как способ дополнительного контроля заболевания. В настоящий момент для получения данных об оптимальной продолжительности и последовательности терапии при ОМРЖ проводится исследование OMEC-5, результаты которого должны стать основой для дальнейших клинических рекомендаций.

Вторая и последующие линии лечения (без гиперэкспрессии HER2)

Если после первой линии терапии на основе комбинаций платины и фторпиримидинов у пациента фиксируется прогрессирование, выбор второй линии лечения становится критически важным. Ее возможные режимы включают монотерапию паклитакселом и иринотеканом, комбинацию FOLFIRI, а также применение рамуцирумаба в монорежиме и в комбинации с химиотерапией. Кроме того, если в первой линии не применялась иммунотерапия, возможно применение ингибиторов контрольных точек во второй линии.

Монотерапия паклитакселом или иринотеканом

Одним из первых препаратов, зарегистрированных во второй линии терапии мРЖ, был паклитаксел, который в данном случае продемонстрировал умеренную эффективность. В исследовании JCOG0407 у пациентов, получавших паклитаксел в дозе 80 мг/м² еженедельно, медиана общей выживаемости составила 9,5 мес, а медиана времени до прогрессирования – 3,6 мес. Ответ на лечение наблюдался у 21% пациентов [19].

Активность в качестве монотерапии второй линии также показал иринотекан, который в дозировке 150 мг/м² каждые 2 недели сравнивался с паклитакселом в исследовании WJOG 4007. Медиана ОВ в обоих когортах пациентов была сопоставимой: 9,5 мес для иринотекана против 9,2 мес для паклитаксела. Иринотекан чаще вызывал диарею 3–4 ст. Поскольку многие пациенты получают таксаны на неоадьювантном этапе и в первой линии терапии,

монотерапия иринотеканом представляется для них хорошим выбором [20].

Режим FOLFIRI

Комбинация FOLFIRI (иринотекан+лейковорин+5-фторурацил) изучалась в нескольких исследованиях. В работе M. Maugeri-Saccà et al. медиана ОВ составила 7,1 мес, а частота ответа на лечение – 14%. Хотя режим FOLFIRI и не показал значительного преимущества перед монотерапией, он остается возможным вариантом для пациентов с сохраненным общим состоянием [21].

Рамуцирумаб в монорежиме и комбинациях

Рамуцирумаб – моноклональное антитело к рецептору VEGF-2, – зарегистрирован для второй линии терапии мРЖ как в монорежиме, так и в комбинации с химиопрепаратами.

В исследовании REGARD рамуцирумаб (8 мг/кг каждые 2 недели) продемонстрировал значительное улучшение ОВ по сравнению с плацебо: 5,2 vs 3,8 мес (HR 0,78; p=0,047) [22].

В исследовании RAINBOW комбинация рамуцирумаба с паклитакселом (80 мг/м² еженедельно) показала медиану ОВ 9,6 мес против 7,4 мес в группе плацебо+паклитаксел (HR 0,81; p=0,017). Частота ответа составила 28% против 16% в группе контроля [23].

Несколько исследований оценивали возможность совместного использования иринотекана и рамуцирумаба.

В ключевом исследовании RAMIRIS оценивалось добавление рамуцирумаба к FOLFIRI у 111 пациентов. Ранее 65% из них получали доцетаксел – они вошли

в группу А; пациенты, не получавшие таксаны, составили группу В. Исследование не достигло первичной конечной точки при сравнении с историческим контролем, так как шестимесячная общая выживаемость в группе FOLFIRI+рамуцирумаб составила 54% [24].

Медиана ОВ при сравнении между группами была схожей (отношение рисков HR 0,97), тогда как частота объективного ответа и выживаемость без прогрессирования были численно лучше в группе А по сравнению с группой В (HR для БПВ 0,73; ОР 22% против 11%). В основном, эти различия объяснялись более благоприятными результатами эффективности в группе А у пациентов, ранее получавших доцетаксел (HR 0,49; HR 25% против 8%). Данные III фазы исследования RAMIRIS еще ожидаются [25].

В настоящий момент опция FOLFIRI+рамуцирумаб может рассматриваться для пациентов, ранее получавших таксаны, или при их непереносимости.

Заключение

Современное лечение метастатического рака желудка претерпевает значительные изменения благодаря развитию молекулярной диагностики и появлению таргетных и иммунотерапевтических агентов. Определение молекулярных подтипов, таких как HER2-положительный, MSI-H и CLAUDIN 18.2-положительный рак, а также оценка экспрессии PD-L1 (CPS), позволяет персонализировать лечение и значительно улучшить результаты у отдельных групп пациентов. Результаты ключевых клинических исследований заложили основу для современных стандартов терапии, однако исследования, продолжающиеся в настоящее время, направлены на дальнейшее совершенствование подходов к лечению этого сложного заболевания.

Список литературы

1. Ariga S. History and Future of HER2-Targeted Therapy for Advanced Gastric Cancer // J Clin Med. – 2023 May 10. – Vol. 12, № 10. – P. 3391.
2. Zaanan A., Bouché O., de la Fouchardière C., Le Malicot K., Pernot S., Louvet C., Artru P., Le Brun Ly V., Aldabbagh K., Khemissa-Akouf F., Lecomte T., Castanie H., Laly M., Botsen D., Roth G., Samalin E., Muller M., Breysacher G., Manfredi S., Phelip J.M., Taieb J. TFOX versus FOLFOX in first-line treatment of patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (PRODIGE 51- FFCD-GASTFOX): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2025 Jun. – Vol. 26, № 6. – P. 732–744.
3. Okines A.F., Cunningham D. Trastuzumab in gastric cancer // Eur J Cancer. – 2010 Jul. – Vol. 46, № 11. – P. 1949–59.
4. Shitara K., Bang Y.J., Iwasa S., Sugimoto N., Ryu M.H., Sakai D., Chung H.C., Kawakami H., Yabusaki H., Lee J., Saito K., Kawaguchi Y., Kamio T., Kojima A., Sugibara M., Yamaguchi K. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer // N Engl J Med. – 2020 Jun 18. – Vol. 382, № 25. – P. 2419–2430.
5. Le D.T., Uram J.N., Kim T.W., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372, № 26. – P. 2509–2520.
6. Fuchs C.S., Özgüroğlu M., Bang Y.J., Di Bartolomeo M., Mandala M., Ryu M.H., Fornaro L., Olesinski T., Caglevic C., Chung H.C., Muro K., Van Cutsem E., Elme A., Thuss-Patience P., Chau I., Ohtsu A., Bhatia P., Wang A., Shib C.S., Shitara K. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial // Gastric Cancer. – 2022 Jan. – Vol. 25, № 1. – P. 197–206.
7. Shitara K., Van Cutsem E., Bang Y.J., Fuchs C., Wyrwicz L., Lee K.W., Kudaba I., Garrido M., Chung H.C., Lee J., Castro H.R., Mansoor W., Braghiroli M.I., Karaseva N., Caglevic C., Villanueva L., Goekkurt E., Satake H., Enzinger P., Alsina M., Benson A., Chao J., Ko A.H., Wainberg Z.A., Kher U., Shah S., Kang S.P., Tabernero J. 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 Oct 1. – Vol. 6, № 10. – P. 1571–1580.

8. Janey L., Kutup A., Soo Jin Oh, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: CheckMate 649 study // J Clin Oncol 39. – 2021 (suppl 3). – LBA4001-LBA4001.

9. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., Garrido M., Salman P., Shen L., Wyrwicz L., Yamaguchi K., Skoczylas T., Campos Bragagnoli A., Liu T., Schenker M., Yanez P., Tehfe M., Kowalyszyn R., Karamouzis M.V., Bruges R., Zander T., Pazo-Cid R., Hitre E., Feeney K., Cleary J.M., Poulart V., Cullen D., Lei M., Xiao H., Kondo K., Li M., Ajani J.A. 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 Jul 3. – Vol. 398, № 10294. – P. 27–40.

10. Sabin U., Türeci Ö., Manikbas G., Lordick F., Rusyn A., Vynnychenko I., Dudov A., Bazin I., Bondarenko I., Melichar B., Dhaene K., Wiechen K., Huber C., Maurus D., Arozullah A., Park J.W., Schuler M., Al-Batran S.E. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma // Ann Oncol. – 2021 May. – Vol. 32, № 5. – P. 609–619.

11. Rba S.Y., Oh D.Y., Yañez P., Bai Y., Ryu M.H., Lee J., Rivera F., Alves G.V., Garrido M., Shiu K.K., Fernández M.G., Li J., Lowery M.A., Çil T., Cruz F.M., Qin S., Luo S., Pan H., Wainberg Z.A., Yin L., Bordia S., Bhagia P., Wyrwicz L.S. KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2023 Nov. – Vol. 24, № 11. – P. 1181–1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: Lancet Oncol. – 2024 Dec. – Vol. 25, № 12. – P. e626.

12. Qi C., Liu C., Peng Z., Zhang Y., Wei J., Qiu W., Zhang X., Pan H., Niu Z., Qiu M., Qin Y., Fang W., Ye F., Li N., Liu T., Liu A., Zhang X., Hu C., Zhang J., Cui J., Lin X., Wang S., Zhang J., Lin T., Qu X., Yuan X., Gong J., Li J., Gao W., Gai L., Wang Y., Yuan D., Li Z., Shen L. Claudin-18 isoform 2-specific CAR-T-cell therapy (satri-cel) versus treatment of physician's choice for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (CT041-ST-01): a randomised, open-label, phase 2 trial // Lancet. – 2025 May 31. – P. S0140-6736(25)00860-8.

13. Peng, et al. Decoding the response and resistant features to the Claudin18.2-specific CAR-T cell CT041 in gastric cancer: A multi-omics exploratory biomarker analysis of the phase 1 clinical trial // JCO. – 2025. – Vol. 43. – P. 4015.

14. Janjigian Y.Y., et al 14000 Final overall survival for the phase III, KEYNOTE-811 study of pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ advanced, unresectable or metastatic G/GEJ adenocarcinoma // Annals of Oncology. – Vol. 35. – P. S877–S878.

15. Shab M.A., Shitara K., Ajani J.A., Bang Y.J., Enzinger P., Ilson D., Lordick F., Van Cutsem E., Gallego Plazas J., Huang J., Shen L., Oh S.C., Sunpaweravong P., Soo Hoo H.F., Turk H.M., Oh M., Park J.W., Moran D., Bhattacharya P., Arozullah A., Xu R.H. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial // Nat Med. – 2023 Aug. – Vol. 29, № 8. – P. 2133–2141.

16. Shitara K., Lordick F., Bang Y.J., Enzinger P., Ilson D., Shab M.A., Van Cutsem E., Xu R.H., Aprile G., Xu J., Chao J., Pazo-Cid R., Kang Y.K., Yang J., Moran D., Bhattacharya P., Arozullah A., Park J.W., Oh M., Ajani J.A. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet. – 2023 May 20. – Vol. 401, № 10389. – P. 1655–1668. Erratum in: Lancet. 2023 Jul 22. – Vol. 402, № 10398. – P. 290. Erratum in: Lancet. – 2024 Jan 6. – Vol. 403, № 10421. – P. 30.

17. Kroese T.E., Takabashi H., Lordick F., van Rossum P.S.N., Ruurda J.P., Lagarde S.M., van Hillegersberg R., Verhoeven R.H.A., van Laarhoven H.W.M. Liver oligometastatic disease in synchronous metastatic gastric cancer patients: a nationwide population-based cohort study // Eur J Cancer. – 2023 Jan. – Vol. 179. – P. 65–75.

18. Kroese T.E., van Laarhoven H.W.M., Schoppman S.F., Deseyne P.R.A.J., van Cutsem E., Haustermans K., Naftaux P., Thomas M., Obermannova R., Mortensen H.R., Nordmark M., Pfeiffer P., Elme A., Adenis A., Piessen G., Bruns C.J., Lordick F., Gockel I., Moehler M., Gani C., Liakakos T., Reynolds J., Morganti A.G., Rosati R., Castoro C., Cellini F., D'Ugo D., Roviello F., Bencivenga M., de Manzoni G., van Berge Henegouwen M.I., Hulsbaf M.C.C.M., van Dieren J., Vollebbergh M., van Sandick J.W., Jeene P., Muijs C.T., Slingerland M., Voncken F.E.M., Hartgrink H., Creemers G.J., van der Sangen M.J.C., Nieuwenhuijzen G., Berbee M., Verbeij M., Wijnhoven B., Beerepoot L.V., Mohammad N.H., Mook S., Ruurda J.P., Kolodziejczyk P., Polkowski W.P., Wyrwicz L., Alsina M., Pera M., Kanonnikoff T.F., Cervantes A., Nilsson M., Monig S., Wagner A.D., Guckenberger M., Griffiths E.A., Smyth E., Hanna G.B., Markar S., Chaudry M.A., Hawkins M.A., Cheong E., van Hillegersberg R., van Rossum P.S.N.; OMEC collaborators. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: A Delphi consensus study in Europe // Eur J Cancer. – 2023 May. – Vol. 185. – P. 28–39.

19. Nishina T., Boku N., Gotob M., Shimada Y., Hamamoto Y., Yasui H., Yamaguchi K., Kawai H., Nakayama N., Amagai K., Mizusawa J., Nakamura K., Shirao K., Ohtsu A. Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase II study of second-line chemotherapy with the best available 5-fluorouracil regimen versus weekly administration of paclitaxel in far advanced gastric cancer with severe peritoneal metastases refractory to 5-fluorouracil-containing regimens (JCOG0407) // Gastric Cancer. – 2016 Jul. – Vol. 19, № 3. – P. 902–10.

20. Hironaka S., Ueda S., Yasui H., Nishina T., Tsuda M., Tsumura T., Sugimoto N., Shimodaira H., Tokunaga S., Moriwaki T., Esaki T., Nagase M., Fujitani K., Yamaguchi K., Ura T., Hamamoto Y., Morita S., Okamoto I., Boku N., Hyodo I. 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 Dec 10. – Vol. 31, № 35. – P. 4438-44.
21. Maugeri-Saccà M., Pizzuti L., Sergi D., Barba M., Belli F., Fattoruso S., Giannarelli D., Amodio A., Boggia S., Vici P., Di Lauro L. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2013 Sep 17. – Vol. 32, № 1. – P. 67.
22. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., Safran H., Dos Santos L.V., Aprile G., Ferry D.R., Melichar B., Tehfe M., Topuzov E., Zalberg J.R., Chau I., Campbell W., Sivanandan C., Pikiel J., Koshiji M., Hsu Y., Liepa A.M., Gao L., Schwartz J.D., Tabernero J. REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* – 2014 Jan 4. – Vol. 383, № 9911. – P. 31-39.
23. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y., Hironaka S., Sugimoto N., Lipatov O., Kim T.Y., Cunningham D., Rougier P., Komatsu Y., Ajani J., Emig M., Carlesi R., Ferry D., Chandrawansa K., Schwartz J.D., Ohtsu A. RAINBOW Study Group. 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 Oct. – Vol. 15, № 11. – P. 1224-35.
24. Lorenzen S., Schwarz A., Pauligk C., Goekkurt E., Stocker G., Knorrenschild J.R., Illerhaus G., Dechow T., Moehler M., Moulin J.C., Pink D., Stahl M., Schaaf M., Goetze T.O., Al-Batran S.E. Ramucirumab plus irinotecan / leucovorin / 5-FU versus ramucirumab plus paclitaxel in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, who failed one prior line of palliative chemotherapy: the phase II/III RAMIRIS study (AIO-STO-0415) // *BMC Cancer.* – 2023 Jun 19. – Vol. 23, № 1. – P. 561.
25. Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., Gökkurt E., Ettrich T., Lordick F., Stahl M., Reichardt P., Söckler M., Pink D., Probst S., Hinke A., Goetze T.O., Al-Batran S.E. 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 Apr. – Vol. 165. – P. 48-57.
26. Leone G., Mai A.S., et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced gastroesophageal adenocarcinoma: a series of patient-level meta-analyses in different programmed death-ligand 1 subgroups // *ESMO Open.* – 2024. – Vol. 9. – Issue 11.

References

1. Ariga S. History and Future of HER2-Targeted Therapy for Advanced Gastric Cancer. *J Clin Med.* 2023 May 10; 12(10): 3391. Doi: 10.3390/jcm12103391. PMID: 37240498; PMCID: PMC10219249.
2. Zaanen A., Bouché O., de la Fouchardière C., Le Malicot K., Pernot S., Louvet C., Artru P., Le Brun Ly V., Aldabbagh K., Khemissa-Akouz F., Lecomte T., Castanie H., Laly M., Botsen D., Roth G., Samalin E., Muller M., Breysacher G., Manfredi S., Phelip J.M., Taieb J. TFOX versus FOLFOX in first-line treatment of patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (PRODIGE 51- FFCD-GASTFOX): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025 Jun; 26(6): 732-744. Doi:10.1016/S1470-2045(25)00130-5. Epub 2025 Apr 23. PMID: 40286809.
3. Okines A.F., Cunningham D. Trastuzumab in gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Jul; 46(11): 1949-59. Doi:10.1016/j.ejca.2010.05.003. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20542421.
4. Shitara K., Bang Y.J., Iwasa S., Sugimoto N., Ryu M.H., Sakai D., Chung H.C., Kawakami H., Yabusaki H., Lee J., Saito K., Kawaguchi Y., Kamio T., Kojima A., Sugihara M., Yamaguchi K. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18; 382(25): 2419-2430. Doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
5. Le D.T., Uram J.N., Kim T.W., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-2520.
6. Fuchs C.S., Özgüroğlu M., Bang Y.J., Di Bartolomeo M., Mandala M., Ryu M.H., Fornaro L., Olesinski T., Caglevic C., Chung H.C., Muro K., Van Cutsem E., Elme A., Thuss-Patience P., Chau I., Ohtsu A., Bbagia P., Wang A., Shib C.S., Shitara K. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer.* 2022 Jan; 25(1): 197-206. Doi:10.1007/s10120-021-01227-z. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468869; PMCID: PMC8732941.
7. Shitara K., Van Cutsem E., Bang Y.J., Fuchs C., Wyrwicz L., Lee K.W., Kudaba I., Garrido M., Chung H.C., Lee J., Castro H.R., Mansoor W., Braghiroli M.I., Karaseva N., Caglevic C., Villanueva L., Goekkurt E., Satake H., Enzinger P., Alsina M., Benson A., Chao J., Ko A.H., Wainberg Z.A., Kher U., Shah S., Kang S.P., Tabernero J. 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 Oct 1; 6(10): 1571-1580. Doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMCID: PMC7489405.

8. Janey L., Kutup A, Soo Jin Oh, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: CheckMate 649 study. *J Clin Oncol* 39. 2021 (suppl 3). LBA4001-LBA4001.

9. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., Garrido M., Salman P., Shen L., Wyrwicz L., Yamaguchi K., Skoczylas T., Campos Bragagnoli A., Liu T., Schenker M., Yanez P., Tehfe M., Kowalszyn R., Karamouzis M.V., Bruges R., Zander T., Pazo-Cid R., Hitre E., Feeney K., Cleary J.M., Poulart V., Cullen D., Lei M., Xiao H., Kondo K., Li M., Ajani J.A. 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 Jul 3; 398(10294): 27-40. Doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782.

10. Sabin U., Türeci Ö., Manikbas G., Lordick F., Rusyn A., Vynnychenko I., Dudov A., Bazin I., Bondarenko I., Melichar B., Dbaene K., Wiechen K., Huber C., Maurus D., Arozullah A., Park J.W., Schuler M., Al-Batran S.E. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2021 May; 32(5): 609-619. Doi:10.1016/j.annonc.2021.02.005. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610734.

11. Rba S.Y., Oh D.Y., Yañez P., Bai Y., Ryu M.H., Lee J., Rivera F., Alves G.V., Garrido M., Shiu K.K., Fernández M.G., Li J., Lowery M.A., Çil T., Cruz F.M., Qin S., Luo S., Pan H., Wainberg Z.A., Yin L., Bordia S., Bhagia P., Wyrwicz L.S. KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Nov; 24(11): 1181-1195. Doi:10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2024 Dec; 25(12): e626. Doi:10.1016/S1470-2045(24)00650-8. PMID: 37875143.

12. Qi C., Liu C., Peng Z., Zhang Y., Wei J., Qiu W., Zhang X., Pan H., Niu Z., Qiu M., Qin Y., Fang W., Ye F., Li N., Liu T., Liu A., Zhang X., Hu C., Zhang J., Cui J., Lin X., Wang S., Zhang J., Lin T., Qu X., Yuan X., Gong J., Li J., Gao W., Gai L., Wang Y., Yuan D., Li Z., Shen L. Claudin-18 isoform 2-specific CAR T-cell therapy (satri-cel) versus treatment of physician's choice for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (CT041-ST-01): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2025 May 31; S0140-6736(25)00860-8. Doi:10.1016/S0140-6736(25)00860-8. Epub ahead of print. PMID: 40460847.

13. Peng, et al. Decoding the response and resistant features to the Claudin18.2-specific CAR-T cell CT041 in gastric cancer: A multi-omics exploratory biomarker analysis of the phase 1 clinical trial. *JCO*. 2025; 43: 4015-4015. Doi: 10.1200/JCO.2025.43.16. suppl.4015.

14. Janjigian Y.Y., et al 1400O Final overall survival for the phase III, KEYNOTE-811 study of pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ advanced, unresectable or metastatic G/GEJ adenocarcinoma. *Annals of Oncology*; 35: S877-S878.

15. Shab M.A., Shitara K., Ajani J.A., Bang Y.J., Enzinger P., Ilson D., Lordick F., Van Cutsem E., Gallego Plazas J., Huang J., Shen L., Oh S.C., Sunpaweravong P., Soo Hoo H.F., Türk H.M., Oh M., Park J.W., Moran D., Bhattacharya P., Arozullah A., Xu R.H. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023 Aug; 29(8): 2133-2141. Doi:10.1038/s41591-023-02465-7. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37524953; PMCID: PMC10427418.

16. Shitara K., Lordick F., Bang Y.J., Enzinger P., Ilson D., Shab M.A., Van Cutsem E., Xu R.H., Aprile G., Xu J., Chao J., Pazo-Cid R., Kang Y.K., Yang J., Moran D., Bhattacharya P., Arozullah A., Park J.W., Oh M., Ajani J.A. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 20; 401(10389): 1655-1668. Doi:10.1016/S0140-6736(23)00620-7. Epub 2023 Apr 15. Erratum in: *Lancet*. 2023 Jul 22; 402(10398): 290. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)01481-2. Erratum in: *Lancet*. 2024 Jan 6; 403(10421): 30. Doi:10.1016/S0140-6736(23)02762-9. PMID: 37068504.

17. Kroese T.E., Takahashi Y., Lordick F., van Rossum P.S.N., Ruurda J.P., Lagarde S.M., van Hillegersberg R., Verhoeven R.H.A., van Laarhoven H.W.M. Liver oligometastatic disease in synchronous metastatic gastric cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2023 Jan; 179: 65-75. Doi: 10.1016/j.ejca.2022.11.011. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36509000.

18. Kroese T.E., van Laarhoven H.W.M., Schoppman S.F., Deseyne P.R.A.J., van Cutsem E., Haustermans K., Nafteux P., Thomas M., Obermannova R., Mortensen H.R., Nordmark M., Pfeiffer P., Elme A., Adenis A., Piessen G., Bruns C.J., Lordick F., Gockel I., Moehler M., Gani C., Liakakos T., Reynolds J., Morganti A.G., Rosati R., Castoro C., Cellini F., D'Ugo D., Roviello F., Bencivenga M., de Manzoni G., van Berge Henegouwen M.I., Hulsbof M.C.C.M., van Dieren J., Vollebregt M., van Sandick J.W., Jeene P., Muijs C.T., Slingerland M., Voncken F.E.M., Hartgrink H., Creemers G.J., van der Sangen M.J.C., Nieuwenhuijzen G., Berbee M., Verbeij M., Wijnhoven B., Beerepoot L.V., Mobammad N.H., Mook S., Ruurda J.P., Kolodziejczyk P., Polkowski W.P., Wyrwicz L., Alsina M., Pera M., Kanonnikoff T.F., Cervantes A., Nilsson M., Monig S., Wagner A.D., Guckenberger M., Griffiths E.A., Smyth E., Hanna G.B., Markar S., Chaudry M.A., Hawkins M.A., Cheong E., van Hillegersberg R., van Rossum P.S.N.; OMEC collaborators. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: A Delphi consensus study in Europe. *Eur J Cancer*. 2023 May; 185: 28-39. Doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.015. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36947929.

19. Nishina T., Boku N., Gotob M., Shimada Y., Hamamoto Y., Yasui H., Yamaguchi K., Kawai H., Nakayama N., Amagai K., Mizusawa J., Nakamura K., Shirao K., Ohtsu A. Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase II study of second-line chemotherapy with the best available 5-fluorouracil

regimen versus weekly administration of paclitaxel in far advanced gastric cancer with severe peritoneal metastases refractory to 5-fluorouracil-containing regimens (JCOG0407). *Gastric Cancer*. 2016 Jul; 19(3): 902-10. Doi: 10.1007/s10120-015-0542-8. Epub 2015 Sep 19. PMID: 26386560.

20. Hironaka S., Ueda S., Yasui H., Nishina T., Tsuda M., Tsumura T., Sugimoto N., Shimodaira H., Tokunaga S., Moriwaki T., Esaki T., Nagase M., Fujitani K., Yamaguchi K., Ura T., Hamamoto Y., Morita S., Okamoto I., Boku N., Hyodo I. 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 Dec 10; 31(35): 4438-44. Doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805. Epub 2013 Nov 4. PMID: 24190112.

21. Maugeri-Saccà M., Pizzuti L., Sergi D., Barba M., Belli F., Fattoruso S., Giannarelli D., Amodio A., Boggia S., Vici P., Di Lauro L. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 Sep 17; 32(1): 67. Doi: 10.1186/1756-9966-32-67. PMID: 24330513; PMCID: PMC3850248.

22. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., Safran H., Dos Santos L.V., Aprile G., Ferry D.R., Melichar B., Tehfe M., Topuzov E., Zalberg J.R., Chau I., Campbell W., Sivanandan C., Pikiel J., Kosbi J., Hsu Y., Liepa A.M., Gao L., Schwartz J.D., Tabernero J. REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4; 383(9911): 31-39. Doi:10.1016/S0140-6736(13)61719-5. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094768.

23. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y., Hironaka S., Sugimoto N., Lipatov O., Kim T.Y., Cunningham D., Rougier P., Komatsu Y., Ajani J., Emig M., Carlesi R., Ferry D., Chandrawansa K., Schwartz J.D., Ohtsu A. RAINBOW Study Group. 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 Oct; 15(11): 1224-35. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240821.

24. Lorenzen S., Schwarz A., Pauligk C., Goekkurt E., Stocker G., Knorrenschild J.R., Illerhaus G., Dechow T., Moebler M., Moulin J.C., Pink D., Stahl M., Schaaf M., Goetze T.O., Al-Batran S.E. Ramucirumab plus irinotecan / leucovorin / 5-FU versus ramucirumab plus paclitaxel in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, who failed one prior line of palliative chemotherapy: the phase II/III RAMIRIS study (AIO-STO-0415). *BMC Cancer*. 2023 Jun 19; 23(1): 561. Doi: 10.1186/s12885-023-11004-z. PMID: 37337155; PMCID: PMC10278289.

25. Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., Gökkurt E., Ettrich T., Lordick F., Stahl M., Reichardt P., Söckler M., Pink D., Probst S., Hinke A., Goetze T.O., Al-Batran S.E. 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 Apr; 165: 48-57. Doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35202974.

26. Leone G., Mai A.S., et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced gastroesophageal adenocarcinoma: a series of patient-level meta-analyses in different programmed death-ligand 1 subgroups. *ESMO Open*. 2024; 9: Issue 11. Doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103962.