

<sup>1</sup> Федеральное  
государственное  
автономное  
образовательное  
учреждение высшего  
образования «Российский  
национальный  
исследовательский

медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
(Москва, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Национальный  
медицинский  
исследовательский центр  
онкологии  
им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России  
(Москва, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
высшего образования  
«Северо-Осетинская  
государственная  
медицинская академия»  
Минздрава России  
(Владикавказ, Россия)

# ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА В РАМКАХ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

Д.П. Гужавин<sup>1</sup>, Г.Г. Макиев<sup>2,3</sup>, Р.Ш. Абдулаева<sup>2</sup>, Е.С. Обаревич<sup>2</sup>,  
И.А. Ваниев<sup>3</sup>, О.А. Кузнецова<sup>2</sup>, Д.А. Гаврилова<sup>2</sup>, А.А. Трякин<sup>2</sup>

## PERSONALISATION OF ANTITUMOUR DRUG THERAPY OF DISSEMINATED GASTRIC CANCER WITHIN THE FRAMEWORK OF MOLECULAR CLASSIFICATION

*Д.П. Гужавин<sup>1</sup>*

*Студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,*

*Минздрава России,*

*117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.*

*ORCID: 0009-0004-9209-5285.*

*Г.Г. Макиев<sup>2,3</sup>*

*Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела  
лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН*

*Н.Н. Тραπεзникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России,*

*115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.*

*ORCID: 0000-0001-9732-4033.*

*Р.Ш. Абдулаева<sup>2</sup>*

*Аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела  
лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН*

*Н.Н. Тραπεзникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.*

*ORCID: 0009-0004-6399-963X.*

*Е.С. Обаревич<sup>2</sup>*

*Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела  
лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН*

*Н.Н. Тραπεзникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.*

*ORCID: 0000-0001-9885-3922.*

*И.А. Ваниев<sup>3</sup>*

*Студент лечебного факультета ФГБУ ВО «Северо-Осетинская государственная  
медицинская академия» Минздрава России,*

*362025, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40.*

*ORCID: 0009-0000-1040-7689.*

*О.А. Кузнецова<sup>2</sup>*

*Младший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной  
терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН*

*и РАМН Н.Н. Тραπεзникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»*

*Минздрава России.*

*ORCID: 0000-0001-7753-3081.*

*Д.А. Гаврилова<sup>2</sup>*

*Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела  
лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН*

*Н.Н. Тραπεзникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.*

*ORCID: 0009-0008-5996-6965.*

*А.А. Трякин<sup>2</sup>*

*Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора (НИИ КО)  
по научной работе, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной*

*терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН*

*Н.Н. Тραπεзникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.*

*ORCID: 0000-0003-2245-214X.*

*SPIN-code: 8638-3526.*

**D.P. Guzbavin<sup>1</sup>**

*Student, General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117513, Moscow, Ostrovityanova St., 1, p. 6.*  
ORCID: 0009-0004-9209-5285.

**G.G. Makiev<sup>2,3</sup>**

*Oncologist of the Chemotherapy Department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO), 115522, Moscow, Kashirskoye sbosse, 23.*  
ORCID: 0000-0001-9732-4033.

**R.Sh. Abdulaeva<sup>2</sup>**

*Predoctoral fellow of the Chemotherapy Department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).*  
ORCID: 0009-0004-6399-963X.

**E.S. Obarevich<sup>2</sup>**

*Oncologist of the Chemotherapy Department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).*  
ORCID: 0000-0001-9885-3922.

**I.A. Vaniev<sup>3</sup>**

*Student, General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North Ossetian State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 362025, Vladikavkaz, Pushkinskaya str. 40.*  
ORCID: 0009-0000-1040-7689.

**O.A. Kuznetsova<sup>2</sup>**

*Oncologist of the Chemotherapy Department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).*  
ORCID: 0000-0001-7753-3081.

**D.A. Gavrilova<sup>2</sup>**

*Oncologist of the Chemotherapy Department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).*  
ORCID: 0009-0008-5996-6965.

**A.A. Tryakin<sup>2</sup>**

*MD, professor, deputy director (Research Institute CO) on scientific work, head of the chemotherapy department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).*  
ORCID: 0000-0003-2245-214X.  
SPIN-code: 8638-3526.

Ведущим методом лечения диссеминированного рака желудка является химиотерапия, а показатели выживаемости таких пациентов остаются довольно скромными. Внедрение молекулярных классификаций злокачественных новообразований улучшает понимание биологии опухоли и способствует изучению персонализированных подходов к лекарственной терапии. В данной обзорной статье рассмотрена молекулярная классификация рака желудка; описаны молекулярные альтерации, характерные для каждого их подтипов. Кроме того, описаны различные терапевтические опции в зависимости от альтераций и подтипов – как уже принятые, так и еще находящиеся в стадии разработки. Выделение молекулярных подтипов пока не вошло в рутинную практику, применение таргетных препаратов ограничено выявлением отдельных молекулярно-генетических нарушений. Но благодаря молекулярной классификации началась разработка множества таргетных препаратов, которые в будущем смогут применяться при раке желудка.

**Ключевые слова:** рак желудка, секвенирование, мутации, молекулярные подтипы, микросателлитная нестабильность.

The leading treatment for disseminated gastric cancer is chemotherapy, and survival rates for these patients are quite modest. The introduction of molecular classifications of malignancies improves the understanding of tumor biology and makes the study of personalized approaches to drug therapy more accessible. In this review article, the most accepted molecular classification of gastric cancer is examined, describing the molecular alterations characteristic of each of the subtypes. In addition, different therapeutic options depending on the alterations and subtypes, both already accepted and under development, are described. The delineation of molecular subtypes has not yet entered into routine practice, with the use of targeted drugs being limited to the identification of individual molecular genetic abnormalities. However, due to molecular classification, a large number of targeting drugs have been developed, which could be used in gastric cancer treatment in the future.

**Key words:** gastric cancer, sequencing, mutations, molecular subtypes, microsatellite instability.

## Введение

**Р**ак желудка (РЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире и занимает четвертое место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1]. По данным GLOBOCAN, в 2020 году было зарегистрировано около 1 000 000 новых случаев заболевания и 770 000 смертей от РЖ, что составило 7,7% всех смертельных исходов от рака [2]. Основным подходом в лекарственном лечении рака желудка является химиотерапия. Стандартом первой линии является использование режимов, включающих 2 химиотерапевтических агента: чаще всего это фторпиримидин и препарат платины. Показатели выживаемости при таком лечении довольно низкие – медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) обычно не превышает 6 месяцев, а медиана общей выживаемости (мОВ) – 11 месяцев [3]. Это обуславливает необходимость поиска новых подходов в терапии, направленных на какие-либо молекулярно-генетические характеристики опухоли.

РЖ является гетерогенным заболеванием и имеет различный прогноз, что требует персонализированного подхода к ведению пациентов. Клинические и патоморфологические характеристики определяют прогноз заболевания и отчасти предсказывают ответ на терапию. С появлением секвенирования нового поколения и других геномных технологий стало возможным классифицировать РЖ на молекулярные подтипы, что предоставляет более детализированную информацию об опухоли – помимо гистологических и клинических характеристик. Внедрение молекулярных классификаций злокачественных новообразований улучшает понимание биологии опухоли и делает более доступным изучение персонализированных подходов к лекарственной терапии.

## Лечение рака желудка – современные реалии

Основным методом лечения при локализованном процессе является хирургический, а для пациентов с метастатическим процессом – лекарственная терапия, в связи с чем необходимо учитывать набор молекулярных маркеров, которые помогут расширить круг лекарственных препаратов. Противоопухолевая терапия РЖ включает в себя различные группы цитостатических средств, однако они не имеют селективного действия на опухолевые клетки и характеризуются высокой токсичностью. В настоящее время появляется множество молекулярно-направленных средств, чей профиль токсичности значительно ниже, а эффективность в определенных ситуациях превышает таковую у химиотерапевтических препаратов. Современные тенденции разработки лекарственных средств противоопухолевой терапии с 2000 по 2022 гг. демонстрируют увеличение доли новых таргетных

препаратов (85%) по сравнению с цитотоксическими препаратами (15%), что говорит о перспективности молекулярно-направленного подхода [4].

Однако несмотря на большое количество исследований эффективности таргетных и иммуноонкологических препаратов, только небольшая их часть нашла применение в стандартах терапии на сегодняшний день. Иммуноонкологические препараты Пембролизумаб и Ниволумаб применяются лишь в ограниченной популяции пациентов. В целом их применение оправдано при микросателлитно-нестабильных опухолях (MSI) и при гиперэкспрессии PD-L1. Современные исследования показали, что ответ на иммунотерапию с увеличением мОВ зависит от уровня экспрессии PD-L1, измеренного по CPS. Это было продемонстрировано в исследованиях CHECKMATE-649 с Ниволумабом (большая польза от иммунотерапии при  $CPS \geq 5$  по сравнению с  $CPS \geq 1$ ) и в KEYNOTE-062/061 с Пембролизумабом (более выраженный ответ при  $CPS \geq 10$  по сравнению с  $CPS \geq 1$ ) [5]. Недавний метаанализ трех исследований (KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, KEYNOTE-062) с применением Пембролизумаба у пациентов с  $CPS \geq 10$  дополнительно подтверждает этот вывод [6].

Среди таргетных препаратов практическое применение нашли только Трастузумаб и Рамуцирумаб. Трастузумаб применяется в первой линии при гиперэкспрессии/амплификации Her2/neu. В исследовании ToGA мОВ составила 13,8 месяцев при добавлении Трастузумаба к цисплатин-содержащей терапии по сравнению с 11,1 месяцами у пациентов, получавших только химиотерапию [7]. Многие альтерации, являющиеся стандартными мишенями для таргетной терапии в других локализациях, не продемонстрировали своего предиктивного значения при раке желудка. Например, в исследовании III фазы METGAST ингибитор с-MET Онартузумаб в сочетании со стандартной химиотерапией первой линии не продемонстрировал улучшение ОВ, ВБП, частоты объективных ответов (ЧОО) по сравнению с одной лишь химиотерапией при MET-позитивном РЖ [3]. Рамуцирумаб – единственный таргетный препарат, применяемый во второй и последующих линиях терапии метастатического РЖ. В исследовании RAINBOW мОВ была значительно выше в группе «Рамуцирумаб+Паклитаксел», чем в группе «пlacebo+Паклитаксел» (9,6 против 7,4 месяцев) [8]. Однако не всем пациентам с РЖ удастся провести вторую линию лечения. По разным данным, частота применения второй линии терапии в европейской популяции не превышает 14–55% [9].

## Молекулярные подтипы рака желудка

Молекулярно-генетические методы являются одним из основных инструментов определения прогноза и наиболее эффективных подходов к лечению. Рак желудка в подавляющем большинстве случаев представлен аденокарциномами, которые можно

подразделить на кишечный, диффузный и смешанные типы в соответствии с классификацией Лорена. Альтернативная система, предложенная Всемирной организацией здравоохранения, делит рак желудка на папиллярный, тубулярный, муцинозный (коллоидный) и «poorly cohesive carcinoma» (в русскоязычной литературе соответствует термину «дискогезивная карцинома»). Дальнейшим шагом в выделении подгрупп многих опухолей, включая и рак желудка, становится разделение на подтипы на основе экспрессионного анализа РНК. Например, Азиатская группа по исследованию рака (ACRG) разделяет рак желудка на типы MSI и микросателлитно-стабильные (MSS). Затем MSS подразделяются на группы эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), TP53+ и TP53-. Однако наиболее удачной считается классификация The Cancer Genome Atlas (TCGA), опубликованная в 2014 году [10]. Данная классификация является результатом анализа на основе геномных и молекулярных платформ, включающих секвенирование ДНК в геноме, экзоме, метиломе, РНК-секвенирование и изучение массивов белков. Комплексная молекулярная характеристика была проведена у 295 пациентов, которые ранее не получали химиотерапию или лучевую терапию. Согласно TCGA, выделяют 4 молекулярных подтипа РЖ (см. табл. 1): EBV (Эпштейн-Барр-ассоциированный), MSI, GS (геномно стабильный) и CIN (хромосомно-нестабильный) рак [10–12].

## EBV (Эпштейн-Барр-ассоциированный) рак желудка

EBV(+)РЖ составляет 2–20% от общего числа случаев РЖ, при этом в среднем по разным мировым данным <10% от общего числа случаев заболевания, а по данным TCGA – 9% [10]. В первых анализах вирусные нуклеиновые кислоты определялись как минимум двумя методами: микроРНК, мРНК, полноэкзомное, полногеномное секвенирование. Результаты продемонстрировали высокую степень конкордантности данных. Эпштейн-Барр-ассоциированный рак желудка встречается преимущественно у мужчин молодого возраста и локализуется чаще всего в области дна желудка [13, 14]. В крупном анализе М.С. Camargo et al., EBV-положительный РЖ показал лучшую выживаемость, чем EBV-негативный [15]. Хороший прогноз данной подгруппы пациентов обусловлен биологическими особенностями опухоли: например, при раке желудка типа EBV- обычно отсутствует мутация TP53. По данным TCGA, все проанализированные EBV-положительные опухоли демонстрировали гиперметилирование промотора CDKN2A, 80% опухолей данного подтипа характеризовались мутациями PIK3CA, 55% – мутаций ARID1A. Доклинические исследования продемонстрировали, что мутации в hotspot PIK3CA приводят к конститутивной передаче сигналов по пути PIK3CA

Таблица 1.

Характеристика	EBV	MSI	GS	CIN
<b>Мутационные характеристики</b>	PIK3CA, ARID1A и BCOR мутации. Гиперэкспрессия PDL1 /PDL2	MSI-фенотип, Часто гиперметилирование MLH1	Частая мутация в гене TP53; частая амплификация рецепторов тирозин киназ RAS пути, включая эпидермальный фактор роста (EGFR), ERBB2 (HER2), ERBB3, MET, рецептор фактора роста фибробластов (FGFR2), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGFA)	ARID1, RHOA и CDH1 мутации, CLDN18-ARHGAP26 слияние в 15%
<b>Метилирование</b>	Очень высокое	высокое	низкое	низкое
<b>Мутационная нагрузка</b>	низкая	высокая	низкая	низкая
<b>Циркулирующие нуклеиновые кислоты</b>	низкие	низкие	низкие	высокие
<b>Морфология</b>	обильная инфильтрация лимфоцитами (CD8+)	кишечный тип	диффузный	кишечный тип
<b>Прогноз</b>	Благоприятный	умеренно благоприятный	неблагоприятный	умеренно неблагоприятный

в отсутствии факторов роста. Персистирующая передача сигналов PI3K/AKT/mTOR является важным компонентом приобретенной устойчивости к ингибиторам вышестоящих сигналов [16]. Это может обуславливать неудовлетворительные результаты использования ингибиторов пути PI3K/AKT/mTOR, включая молекулы BYL-719 (анти-p110), MK2206 (анти-AKT) и GDC-0068 (анти-AKT). Более известный препарат, ингибитор mTOR Эверолимус показал потенциальную пользу в исследованиях II фазы [17], однако уже в III фазе исследования не были продемонстрированы какие-либо значимые результаты (см. табл. 2). В исследовании D. Chen et al. двойной ингибитор PI3K/mTOR – BEZ235, – продемонстрировал более высокую терапевтическую эффективность, чем Эверолимус в клеточных линиях рака желудка *in vitro* и на мышах с опухолями HGC-27R, устойчивыми к Паклитакселу [18]. Комбинация Синтилимаба и ИБИ310 (анти-CTLA4)

в исследовании II фазы показала многообещающую эффективность терапии как в первой линии лечения, так и во второй или метастатических EBV-ассоциированных случаях рака желудка [19]. EBV-РЖ имеют меньшую мутационную нагрузку, но более существенную иммунную инфильтрацию по сравнению с опухолями MSI и более высокую экспрессию генов пути иммунных контрольных точек (PD-1, CTLA-4) по сравнению с опухолями MSS [20] Данный подтип ассоциирован с преобладанием инфильтрации CD8+клетками и экспрессией PD-L1,2 [10, 21]. 15% EBV-РЖ демонстрирует амплификацию локуса 9p24.1 CD274 (также известного как PD-L1) и PDCD1LG2 (PD-L2), что приводит к усилению презентации неоэпитопа [14]. Существуют данные о большей эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета (Ниволумаб, Пембролизумаб) при данном подтипе относительно GS и CIN-подтипов

Таблица 2.

Клиническое исследование	Популяция	Режим лечения	мОВ (мес.)	мВБП (мес.)	ЧОО (%)
1	2	3	4	5	6
<b>Химиотерапия 1 линии</b>					
<b>HER2neu</b>					
TOGA [49] III фаза	594	CP-FP + трастузумаб; CP-FP	13.8; 11,1 (HR 0.74 P<0.01)	6.7; 5.5 (HR 0.71 P<0.01)	45; 35 (P<0.01)
LOGIC [50] III фаза	545	ОxС + лапатиниб; ОxС	12,2; 10,5 (HR 0.91. P=034)	6,0; 5,4 (HR 0.82,P=0.038)	53; 39 (P<0.01)
ЯСОВ [51] III фаза	780	CP-FP + трастузумаб+ пертузумаб; CP-FP + трастузумаб	18.1; 14.2 (HR 0.85)	8.5; 7.2 (HR 0.73)	57; 48.6 (P NA)
<b>EGFR</b>					
EXPAND [40] III фаза	904	CP + цетуксимаб; CP	9.4; 10.7 (HR 1.00 P=0.95)	4.4; 5.6 (HR 1.09, P=0.32)	30; 29 (P=0.77)
REAL3 [41] III фаза	553	ЕОС + панитумумаб; ЕОС	8.8; 11.3 (HR 1.37, P= 0.013)	6.0; 7.4 (HR 0.80, P=0.02)	46; 42 (P=0.42)
COG [52] III фаза	450	цефитиниб; плацебо	3.73; 3.67 (HR 0.90, P=0.29)	1.57; 1.17 (HR 0.80, P=0.02)	NA
<b>VEGF</b>					
AVAGAST [39] III фаза	774	CP + бевацизумаб; CP	12.1; 10.1 (HR 0.87. P=0100)	6.7; 5.3 (HR 0.80 P=0.003)	46; 36.4 (P=0.17)
RAINFALL [53] III фаза	645	CP + рамуцирумаб; CP	11.2; 1.07 (HR 0.96. P=0.68)	5.7; 5.4 (HR 0.75, P=0.011)	41.1; 36.4 (P=0.17)
<b>MET</b>					
RILOMET-1 [44] III фаза	609	ЕРС + рилотумумаб; ЕРС	8.8; 10.7 (HR 1.34, P=0.003)	5.6; 6.0 (HR 1.26, P=0.016)	29.8; 44.6 (P<0.01)

1	2	3	4	5	6
METGASTRIC [3] III фаза	562	FOLFOX • орна- тузумаб: FOLFOX	11.0; 11.3 (HR 0.82 P=0.24)	6.7; 6.8 (HR 0.90 P=0.43)	46.1; 40.6 (P=0.25)
Claudin 18.2					
FAST [47] II фаза	252	ЕОС • золбетукси- маб; ЕОС	13; 8.4 (HR 0.56, P<0.001)	7.5; 5.3 (HR 0.44, P<0.001)	47; 433 (P=0.022)
SPOTLIGHT [54] III фаза	565	золбетуксимаб + mFOLFOX6; mFOLFOX6	NA	10.61; 8.67 (HR)	-
GLOW [48] III фаза	507	золбетуксимаб + CAPOX; CAPOX	14.39; 12.16 (HR=0.771, P<0.0118)	8.21; 6.80 (HR=0.687, P<0.0007)	-
FGFR2					
FIGHT [55] II фаза	155	FOLFOX + бемаритузумаб; FOLFOX	Not resched: 129 (HR 0.58, P=0.03)	9.5; 7.4 (HR 0.68, P NR)	53; 40 (P NA)
<b>Химиотерапии 2-ой и последующих линий</b>					
HER2neu					
TYTAN [56] III фаза	261	паклитаксел + лапатиниб; паклитаксел	11.0; 8.9 (HR 0.84 P=0.104)	5.4; 4.4 (HR 0.85, P= 0.244)	27,9 (P<0.01)
GATSBY [57] II/III фаза	345	Трастузумаб эмтан- зин ; доцетаксел или паклитаксел	7.9; 8.6 (HR 1.15, P=0.104)	2.7; 2.9 (HR 1.13, P=0.31)	20.6; 19.6 (P=0.840)
DESTINY- GASTRIC 01 [43] II фаза	188	Трастузумаб деру- стекан; иринотекан или паклитаксел	12.5; 8.4 (HR 0.59, P=0.01)	5.6; 3.5 (HR 0.47, P NR)	51;14 (P<0.01)
VEGF					
REGARD [58] III фаза	355	рамуцирумаб; плацебо	5.2; 3.8 (HR 0.77, P=0.047)	2.1; 1.3 (HR 0.48, P< 0,01)	3,3 (P=0.76)
RAINBOW [8] III фаза	665	Рамуцирумаб + па- клитаксел; плацебо	9.6; 7.4 (HR 0.80, P=0.017)	4,4; 2.9 (HR 0.63, P<0.01)	28; 16 (P=0.76)
Apatinib trial [59] III фаза	267	Апатиниб; плацебо	6.5; 4.7 (HR 0.70, P=0.015)	2,26; 1,8 (HR 0.44, P<0.01)	2.84; 0 (P=0.169)
PARP					
GOLD [45] III фаза	643	Паклитаксел + ола- париб; паклитаксел	8.8; 6.9 (HR 0.79, P=0.026)	3,7; 3.2 (HR 0.84, P=0.065)	17; 11 (P=0.055)
mTOR					
GRANITE-1 [46] III фаза	656	Эверолимус; плацебо	5.4; 4.3 (HR 0.90, P=0.124)	1.7; 1.4 (HR 0,66, P<0.001)	4.5; 2.1 (P NR)
FGFR2					
SHINE [60] II фаза	71	AZD4547; паклитаксел	5.5; 6.6 (HR 1.31, P=0.815)	1.8; 3.5 (HR 0.60, P<0.001)	2.6; 23.3 (P=0.99)

[22, 23]. Делать из вышеизложенного сколько-нибудь значительные выводы пока преждевременно, т.к. подобные результаты носят еще очень предварительный характер, однако уже сейчас не вызывает сомнений, что применение анти-PD-1 и PD-L1-антител может стать значимым достижением в лечении EBV-РЖ. Также в исследовании Jing Ma et al. инфильтрация клеток CD8+ ( $p=0,001$ ) и Foxp3+ ( $p=0,018$ ) была связана с лучшей пятилетней выживаемостью [21].

### **MSI (микросателлитно-нестабильный) рак желудка**

Распространенность MSI-рака желудка варьируется от 4 до 28% (по данным TCGA – 22%) [10]. MSI вызвана инактивацией системы репарации несоответствий ДНК, что влечет дефицит системы репарации неспаренных оснований – dMMR, возникающий в результате мутаций, в частности, в MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Опухоли с дефицитом репарации несоответствий уязвимы к мутациям в микросателлитах, повторяющихся последовательностях нуклеотидных оснований, обнаруженных по всему геному, что приводит к высокому уровню нестабильности микросателлитов. Опухоли с dMMR/MSI содержат значительно больше мутаций, чем опухоли с неповрежденным механизмом репарации несоответствий. Несмотря на разные типы опухолей, пациенты, имеющие фенотип опухоли dMMR, с большей вероятностью будут реагировать на блокаду PD-1, нежели те, у кого диагностирован рак pMMR [24]. Преимущественно это связано с высокими уровнями неоантигенов и PD-L1-положительной инфильтрацией Т-клеток в опухолях dMMR. Наличие гетерозиготных патогенных вариантов зародышевой линии в MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM приводит к развитию синдрома Линча. Зарегистрированная заболеваемость раком желудка при синдроме Линча колеблется от 6 до 13% [25]. При наследственном РЖ часто обнаруживаются герминальные мутации в генах MLH1 и MSH2. В большинстве случаев dMMR обусловлен соматическими мутациями; из них более 50% – метилирование промоторной области гена MLH1. Интересно, что в отличие от MSI-подтипа, EBV-подтип не демонстрирует гиперметилирование MLH1: для него характерно гиперметилирование промотора CDKN2A (p16) [14, 25]. MSI-статус ассоциирован с женским полом, пожилым возрастом, дистальной локализацией опухоли и встречается чаще всего у пациентов с I–II стадиями заболевания. Наличие MSI у больных раком желудка может служить маркером благоприятного прогноза [10, 27–28]. Специалисты из TCGA также выявили интересные результаты в отношении MSI-подтипа рака желудка – мутации BRAF V600E, в отличие от колоректального рака MSI, обнаружены не были. Были идентифицированы целевые мутации в PIK3CA, ERBB3, ERBB2 и рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR), но при подтипе MSI, как правило, отсутствовали

таргетируемые амплификации [29]. Особенности лекарственной терапии данного подтипа являются менее выраженный эффект на цитостатическую терапию и более высокий – на иммунотерапию, что нашло отражение как в зарубежных, так и в отечественных рекомендациях по лечению РЖ в виде возможного отказа от проведения периперационной или адьювантной химиотерапии [30]. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводилось исследование эффективности периперационной химиотерапии у пациентов с локализованным раком желудка. Более чем в половине рассмотренных случаев наблюдался полный патоморфологический ответ, шестимесячная БРВ у пациентов с MSI-статусом оказалась 58,33%, в то время как у пациентов с MSS-РЖ – 94,59%. При добавлении к химиотерапии иммунопрепаратов при MSI-статусе опухоли шестимесячная БРВ составила 100%, однако двенадцатимесячная БРВ была оценена только в группах MSS+химиотерапия и MSI+химиотерапия (88,51% против 33,33%) [31].

### **GS (геномно-стабильный) рак желудка**

Геномно-стабильный рак желудка встречается в 20% случаев и характеризуется наименее выраженными генетическими перестройками. Возникает чаще у молодых людей. По клинической картине может локализоваться в любом отделе желудка, и в большинстве случаев это диффузный гистологический тип опухоли желудка по Lauren (кроме наследственного CDH1-ассоциированного РЖ) [10]. Подтип GS проявляет повышенную экспрессию путей клеточной адгезии со следующими генетическими особенностями: мутации CDH1, RHOA, PLK-амплификация, AURK A/B-амплификация. AURKA и AURKB являются двумя основными представителями киназ семейства аутогенов и участвуют в клеточном цикле [32]. Использование ингибитора AURK A/B Алисертиба (MLN8237) в исследовании II фазы продемонстрировало, что 9% пациентов с диссеминированным РЖ ответили на эту терапию [33, 34]. Другие ингибиторы AURK A/B, – такие как MK-5018 и ENMD-2076, – в настоящее время оцениваются в ходе клинических испытаний фазы I и II [32]. Другие значимые альтерации в этом подтипе затрагивают PLK. Это киназы семейства polo, которые играют существенную роль в нормальном клеточном цикле. Воласертиб (BI 6727) – мощный и селективный ингибитор PLK, который в исследованиях I фазы продемонстрировал противоопухолевую активность с управляемым в большинстве случаев профилем безопасности [33]. В настоящее время продолжаются испытания Воласертиба во II фазе [32]. Но на данный момент все подобные исследования не продвинулись далее I–II фаз клинических исследований. При подтипе GS также была выявлена межхромосомная транслокация между клаудином 18 (CLDN18) и белком 26, активирующим RHO ГТФазу (ARHGAP26). В анализе TCGA, по данным РНК-секвенирования, данная фузия

была обнаружена у 3,05% пациентов среди GS-подтипа РЖ. CLDN18 представляет собой белок, участвующий в адгезии плотных межклеточных соединений, а ARHGAP26 активирует RHO-ГТФазу (подсемейство RAS малых ГТФаз), связанную с киназой фокальной адгезии [29]. Клаудин 18.2 (CLDN18.2) в норме содержится в плотных соединениях эпителия слизистой оболочки желудка, но при злокачественной трансформации эпитопы CLDN18.2 становятся открытыми. На Конгрессе ASCO в 2023 г. были доложены результаты III фазы исследования SPOTLIGHT, посвященного роли препарата Золбетуксимаб. Это химерное моноклональное антитело, которое опосредует специфическое уничтожение CLDN18.2-позитивных клеток с помощью иммунных эффекторных механизмов. Экспрессия CLDN18.2 определялась иммуногистохимически. Пациенты с местнораспространенным или метастатическим РЖ получали стандартную химиотерапию в режиме mFOLFOX6 в сочетании с Золбетуксимабом или плацебо. Исследование продемонстрировало увеличение мВБП с 8,67 до 10,61 мес. (ОР 0,751, p=0066), а мОВ – с 15,54 до 18,23 мес. (ОР 0,750, p=0053).

### **CIN (хромосомно-нестабильный) рак желудка**

На долю CIN-РЖ приходится 50% случаев [10]. Хромосомная нестабильность – один из основных признаков многих солидных опухолей. Она рассматривается как тип геномной нестабильности, приводящей к канцерогенезу в результате постоянного приобретения геномных изменений, включающих увеличения или потери целых хромосом или только их частей [36]. Выделяют 4 фенотипа, связанных с CIN: 1) дефекты контрольных точек клеточного цикла, 2) нарушения репликации, 3) митотические нарушения, связанные с активацией протоонкогенов, 4) неполная сегрегация хромосом во время митоза [36, 8]. В данном подтипе встречается наибольшее количество альтераций. Для него характерны следующие молекулярные особенности: VEGFR-амплификация, активация RTK/RAS, AKT/mTOR [10, 32, 37]. С учетом молекулярных особенностей подтипа, потенциально эффективной лекарственной терапией может быть анти-VEGFR2-антитело – Рамуцирумаб. В исследовании RAMIRIS была показана тенденция к снижению риска смерти при использовании комбинации режима FOLFIRI+Рамуцирумаб по сравнению с режимом Паклитаксел+Рамуцирумаб (мОВ 7,5 против 6,6 мес.). Показатели ЧОО и мВБП в группе FOLFIRI+Рамуцирумаб были численно лучше. Однако эти различия были в значительной степени обусловлены благоприятными результатами эффективности среди пациентов, получавших ранее Доцетаксел [38]. Данная опция включена в клинические рекомендации.

Среди терапевтических возможностей блокады VEGF, не нашедших на данный момент практического

применения, можно выделить исследование AVAGAST. Комбинация Бевацизумаба и химиотерапии против одной лишь химиотерапии в первой линии терапии продемонстрировала увеличение мВБП 6,7 против 5,3 (ОР 0,80, P=0,003) и статистически недостоверное увеличение мОВ [39]. Также было показано, что в подтипе CIN наблюдалось повышенное фосфорилирование EGFR и соответствовало усилению EGFR. Однако в исследованиях EXPAND и REAL-3 было продемонстрировано, что добавление к химиотерапии анти-EGFR-антител Цетуксимаба или Панитумумаба ухудшает показатели выживаемости в сравнении с химиотерапией в монорежиме [40, 41]. Кроме того, даже в амплифицированных EGFR-опухолях не удалось добиться выигрыша от добавления Панитумумаба [42]. При хромосомно-нестабильном раке желудка часто встречается амплификация HER-2. В исследовании II фазы DESTINY-GASTRIC 01 была показана эффективность Трастузумаба дерустекана во второй и последующих линиях HER2(+++) РЖ по сравнению с химиотерапией Паклитакселом или Иринтеканом (мОВ 12,5 мес. против 8,4 мес.) [43]. В таблице 2 охарактеризованы клинические исследования II и III фаз, посвященные таргетной терапии диссеминированного рака желудка в соответствии с молекулярными альтерациями.

### **Заключение**

На сегодняшний день персонификация лекарственной терапии диссеминированного рака желудка в зависимости от молекулярных альтераций все еще довольно ограничена. Выделение молекулярных подтипов пока не вошло в рутинную практику врачей-онкологов. Применение таргетных препаратов зависит от выявления отдельных молекулярно-генетических нарушений, хотя множество таргетных препаратов, которые в будущем можно будет применять для лечения рака желудка, появились благодаря молекулярной классификации. Однако существенного прогресса в данном направлении на данный момент нет. В клинической практике уже закрепилось применение иммунотерапии при MSI-подтипе и при гиперэкспрессии PD-L1. Возможно в будущем свое место также найдет иммунотерапия при EBV+ РЖ. Среди таргетных препаратов, кроме анти-HER2-препаратов и Рамуцирумаба, которые уже включены в клинические рекомендации, а также Золбетуксимаба, который еще не зарегистрирован в РФ, никакие другие лекарственные средства не показали существенной пользы. Напротив, добавление некоторых таргетных препаратов ухудшает показатели выживаемости – как, например, добавление MET-ингибитора Рилотумумаба к химиотерапии в исследовании RILOMET-1 [44]. В исследовании GOLD, посвященном роли PARP-ингибитора Олапариба, не была достигнута даже первичная конечная точка [45]. В некоторых исследованиях были получены статистически недостоверные



результаты: например, в исследовании GRANITE-1 использование mTOR-ингибитора Эверолимуса по сравнению с плацебо во второй линии лечения показало статистически недостоверное увеличение мОВ (хотя и продемонстрировало достоверное, однако несущественное, увеличение мВВП) [46]. Перспективным направлением в терапии РЖ является разработка анти-Claudin 18.2 препаратов, которые показали свою эффективность в исследованиях FAST и GLOW [47, 48].

Помимо определения морфологических и клинических факторов, необходимо учитывать молекуляр-

ные характеристики опухоли. Несмотря на отсутствие значимого успеха в персонификации лечения, кроме опций, включенных в клинические рекомендации, необходимо продолжать исследования в этой области. Учитывая довольно низкие показатели выживаемости при использовании химиотерапии у пациентов с диссеминированным раком желудка и ограничение применения зарегистрированных опций иммуно- и таргетной терапии, успехи в персонификации противоопухолевой терапии могут принести существенную пользу пациентам.

### Список литературы:

1. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of stomach cancer // World J Gastroenterol. – 2022. – Vol. 28, № 12. P. 1187–1203.
2. Morgan E., Arnold M., Camargo M.C., Gini A., Kunzmann A.T., Matsuda T., et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study // Eclinicalmedicine. – 2022. – Vol. 47. – P. 101404.
3. Shab M.A., Bang Y.J., Lordick F., Alsina M., Chen M., Hack S.P., 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. – Vol. 3, № 5. P. 620–627.
4. Scott E.C., Baines A.C., Gong Y., Moore Jr.R., Pamuk G.E., Saber H., et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century // Nat Rev Drug Discov. – 2023. – Vol. 22, № 8. – P. 625–640.
5. Högner A., Moebler M. Immunotherapy in Gastric Cancer // Curr Oncol. – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. 1559–1574.
6. Wainberg Z.A., Fuchs C.S., Tabernero J., Sbitara K., Muro K., Van Cutsem E., et al. Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy for Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer with Programmed Death Ligand 1 Combined Positive Score  $\geq 10$  // Clin Cancer Res. – 2021. – Vol. 27, № 7. – P. 1923–1931.
7. Bang Y.-J., Cutsem E.V., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki 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. – 2010. – Vol. 376. – P. 687–697.
8. 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.
9. Cunningham D., Starling N., Rao S., et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 36–46.
10. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // Nature. – 2014. – Vol. 513. – P. 202–209.
11. Sobn B.H., Hwang J.E., Jang H.J., Lee H.S., Oh S.C., Shim J.J., Lee K.W., Kim E.H., Yim S.Y., Lee S.H., Cheong J.H., Jeong W., Cho J.Y., Kim J., Chae J., Lee J., Kang W.K., Kim S., Nob S.H., Ajani J.A., Lee J.S. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project // Clin Cancer Res. – 2017 Aug 1. – Vol. 23, № 15. – P. 4441–4449.
12. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes // Nat Med. – 2015 May. – Vol. 21, № 5. – P. 449–56.
13. Saito M., Kono K. Landscape of EBV-positive gastric cancer // Gastric Cancer. – 2021 Sep. – Vol. 24, № 5. – P. 983–989.
14. Rodriquenz M.G., Roviello G., D'Angelo A., Lavacchi D., Roviello F., Polom K. MSI and EBV Positive Gastric Cancer's Subgroups and Their Link With Novel Immunotherapy // J Clin Med. – 2020 May 11. – Vol. 9, № 5. – P. 1427.
15. Camargo M.C., Kim W.H., Chiaravalli A.M., Kim K.M., Corvalan A.H., Matsuo K., Yu J., et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis // Gut. – 2014 Feb. – Vol. 63, № 2. – P. 236–43.
16. Klempner S.J., Myers A.P., Cantley L.C. What a tangled web we weave: emerging resistance mechanisms to inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway // Cancer Discov. – 2013 Dec. – Vol. 3, № 12. – P. 1345–54.
17. Yoon D.H., Ryu M.H., Park Y.S., Lee H.J., Lee C., Ryoo B.Y., et al. Phase II study of everolimus with biomarker exploration in patients with advanced gastric cancer refractory to chemotherapy including fluoropyrimidine and platinum // Br J Cancer. – 2012 Mar 13. – Vol. 106, № 6. – P. 1039–44.
18. Chen D., Lin X., Zhang C., Liu Z., Chen Z., Li Z., et al. PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 as a promising therapeutic strategy against paclitaxel-resistant gastric cancer via targeting PI3K/Akt/mTOR pathway // Cell Death Dis. – 2018 Jan 26. – Vol. 9, № 2. – P. 123.
19. A phase II study of sintilimab plus IBI310 for Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric cancer // Annals of Oncology. – Vol. 34, S. 62, 71032 P.

20. Panda A., Mehnert J.M., Hirshfield K.M., Riedlinger G., Damare S., Saunders T., et al. Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer // *J Natl Cancer Inst.* – 2018 Mar 1. – Vol. 110, № 3. – P. 316–320.
21. Pereira M.A., Batista D.A.M., Ramos M.F.K.P., Cardili L., Ribeiro R.R.E., Dias A.R., et al. Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer: A Distinct Subtype Candidate for Immunotherapy // *J Surg Res.* – 2021 May. – Vol. 261. – P. 130–138.
22. Ma J., Li J., Hao Y., Nie Y., Li Z., Qian M., Liang Q., Yu J., Zeng M., Wu K. Differentiated tumor immune microenvironment of Epstein-Barr virus-associated and negative gastric cancer: implication in prognosis and immunotherapy // *Oncotarget.* – 2017 May 16. – Vol. 8, № 40. – P. 67094–67103.
23. Xie T., Liu Y., Zhang Z., Zhang X., Gong J., Qi C., Li J., Shen L., Peng Z. Positive Status of Epstein-Barr Virus as a Biomarker for Gastric Cancer Immunotherapy: A Prospective Observational Study // *J Immunother.* – 2020 May. – Vol. 43, № 4. – P. 139–144.
24. Joshi S.S., Badgwell B.D. Current treatment and recent progress in gastric cancer // *CA Cancer J Clin.* – 2021 May. – Vol. 71, № 3. – P. 264–279.
25. Ladigan-Badura S., Vangala D.B., Engel C., Bucksch K., Hueneburg R., Perne C., Nattermann J., Steinke-Lange V., Rabner N., Schackert H.K., Weitz J., Kloor M., Kublkamp J., Nguyen H.P., Moeslein G., Strassburg C., Morak M., Holinski-Feder E., Buettner R., Aretz S., Loeffler M., Schmiegel W., Pox C., Schulmann K. German Consortium for Familial Intestinal Cancer. Value of upper gastrointestinal endoscopy for gastric cancer surveillance in patients with Lynch syndrome // *Int J Cancer.* – 2021 Jan 1. – Vol. 148, № 1. – P. 106–114.
26. Geddert H., Zur Hausen A., Gabbert H.E., Sarbia M. EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1 // *Anal Cell Pathol (Amst).* – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. 143–9.
27. Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows // *Cancer Treat Rev.* – 2021 Apr. – Vol. 95. – P. 102175.
28. Ratti M., Lampis A., Habne J.C., Passalacqua R., Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches // *Cell Mol Life Sci.* – 2018 Nov. – Vol. 75, № 22. – P. 4151–4162.
29. Zhang W. TCGA divides gastric cancer into four molecular subtypes: implications for individualized therapeutics // *Chin J Cancer.* – 2014 Oct. – Vol. 33, № 10. – P. 469–70.
30. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Мамедли З.З. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки // Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, #3s2. С. 425–482.
31. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., Бугаев В.Е., Строганова А.М., Кузнецов О.А., Чжун Б., Имаралиев О.Т., Стилиди И.С. Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неоадьювантную терапию // *Вопросы онкологии.* – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 275–284.
32. Chen T., Xu X.Y., Zhou P.H. Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer // *Chin J Cancer.* – 2016 May 27. – Vol. 35. – P. 49.
33. Katsba A., Belkhir A., Goff L., El-Rifai W. Aurora kinase A in gastrointestinal cancers: time to target // *Mol Cancer.* – 2015 May 20. – Vol. 14. – P. 106.
34. Yuan C.X., Zhou Z.W., Yang Y.X., He Z.X., Zhang X., Wang D., Yang T., Wang N.J., Zhao R.J., Zhou S.F. Inhibition of mitotic Aurora kinase A by alisertib induces apoptosis and autophagy of human gastric cancer AGS and NCI-N78 cells // *Drug Des Devel Ther.* – 2015 Jan 14. – Vol. 9. – P. 487–508.
35. Lin C.C., Su W.C., Yen C.J., Hsu C.H., Su W.P., Yeh K.H., Lu Y.S., Cheng A.L., Huang D.C., Fritsch H., Voss F., Taube T., Yang J.C. A phase I study of two dosing schedules of volasertib (BI 6727), an intravenous polo-like kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies // *Br J Cancer.* – 2014 May 13. – Vol. 110, № 10. – P. 2434–40.
36. Kobluss M., Krenauer M., Grosser B., et al. Diverse 'just-right' levels of chromosomal instability and their clinical implications in neoadjuvant treated gastric cancer // *Br J Cancer.* – 2021. – Vol. 125. – P. 1621–1631.
37. Maleki S.S., Röcken C. Chromosomal Instability in Gastric Cancer Biology // *Neoplasia.* – 2017 May. – Vol. 19, № 5. – P. 412–420.
38. Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., Gökkurt E., Eltrich T., Lordick F., 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 Apr. – Vol. 165. – P. 48–57.
39. Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., Tebbutt N.C., Ming Xu J., Peng Yong W., Langer B., Delmar P., Scherer S.J., Shah M.A. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial // *J Clin Oncol.* – 2012 Jun 10. – Vol. 30, № 17. – P. 2119–27.
40. Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C., Salman P., Oh S.C., Bodoky G., Kurteva G., Volovat C., Moiseyenko V.M., Gorbunova V., Park J.O., Sawaki A., Celik I., Götte H., Melezinková H., Moehler M. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and EXPAND Investigators. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2013 May. – Vol. 14, № 6. – P. 490–9.
41. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S., Humblet Y., Hendlisz A., Neyns B., Canon J.L., Van Laethem J.L., Maurel J., Richardson G., Wolf M., Amado R.G. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared

with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer // *J Clin Oncol.* – 2007 May 1. – Vol. 25, № 13. – P. 1658–64.

42. *Smyth E.C., Vlachogiannis G., Hedayat S., Harbery A., Hulkki-Wilson S., Salati M., Kouvelakis K., Fernandez-Mateos J., Cresswell G.D., Fontana E., Seidlitz T., Peckitt C., Habne J.C., Lampis A., Begum R., Watkins D., Rao S., Starling N., Waddell T., Okines A., Crosby T., Mansoor W., Wadsley J., Middleton G., Fassan M., Wotherspoon A., Braconi C., Chau I., Vivanco I., Sottoriva A., Stange D.E., Cunningham D., Valeri N.* EGFR amplification and outcome in a randomised phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers // *Gut.* – 2021 Sep. – Vol. 70, № 9. – P. 1632–1641.

43. *Bang Y.-J., et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 687–697.

44. *Hecht J.R., et al.* Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC—a randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 443–451.

45. *Taberner J., 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. – Vol. 19. – P. 1372–1384.

46. *Dutton S.J., et al.* Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 894–904.

47. *Fuchs C.S., 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 // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 420–435.

48. *Catenacci D.V.T., 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. – Vol. 18. – P. 1467–1482.

49. *Sabin U., et al.* 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. – Vol. 32. – P. 609–619.

50. *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.

51. *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., Sunpaueravong 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.

52. *Wainberg Z.A., et al.* Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT) [abstract] // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39 (Suppl. 3). – P. 160.

53. *Satoh T., et al.* Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 2039–2049.

54. *Tbuss-Patience P.C., 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. – Vol. 18. – P. 640–653.

55. *Yamaguchi K., et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-low, advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: results of the exploratory cohorts in the phase II, multicenter, open-label DESTINY-Gastric01 study [abstract 1422MO] // *Ann. Oncol.* – 2020; 31 (Suppl. 4): S899-S900.

56. *Fuchs C.S., et al.* Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 31–39.

57. *Kang Y.-K., et al.* Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib)+best supportive care (BSC) vs placebo+BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed  $\geq 2$  prior chemotherapy regimens [abstract LBA43] // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30 (Suppl. 5). – P. v877–v878.

58. *Bang Y.J., et al.* Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1637–1651.

59. *Obitsu A., et al.* Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 3935–3943.

60. *Van Cutsem E., et al.* A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1316–1324.

## References

1. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(12): 1187-1203. Doi: 10.3748/wjg.v28.i12.118.
2. Morgan E., Arnold M., Camargo M.C., Gini A., Kunzmann A.T., Matsuda T., et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine.* 2022; 47: 101404. Doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101404.
3. Shab M.A., Bang Y.J., Lordick F., Alsina M., Chen M., Hack S.P., 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.
4. Scott E.C., Baines, A.C., Gong, Y., Moore Jr.R., Pamuk G.E., Saber H., et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov.* 2023; 22(8): 625-640. Doi: 10.1038/s41573-023-00723-4. Epub 2023 Jun 21.
5. Högner A., Moebler M. Immunotherapy in Gastric Cancer. *Curr Oncol.* 2022; 29(3): 1559-1574. Doi: 10.3390/currenconcol29030131.
6. Wainberg Z.A., Fuchs C.S., Tabernero J., Shitara K., Muro K., Van Cutsem E., et al. Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy for Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer with Programmed Death Ligand 1 Combined Positive Score  $\geq 10$ . *Clin Cancer Res.* 2021; 27(7): 1923-1931. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2980.
7. Bang Y.-J., Cutsem E.V., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki 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. 2010; 376: 687-697. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
8. 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.
9. Cunningham D., Starling N., Rao S., et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358: 36-46. Doi: 10.1056/NEJMoa073149.
10. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 513: 202-209. Doi: 10.1038/nature13480.
11. Sobn B.H., Hwang J.E., Jang H.J., Lee H.S., Oh S.C., Shim J.J., Lee K.W., Kim E.H., Yim S.Y., Lee S.H., Cheong J.H., Jeong W., Cho J.Y., Kim J., Chae J., Lee J., Kang W.K., Kim S., Nob S.H., Ajani J.A., Lee J.S. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res.* 2017 Aug 1; 23(15): 4441-4449.
12. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015 May; 21(5): 449-56. Doi: 10.1038/nm.3850. Epub 2015 Apr 20.
13. Saito M., Kono K. Landscape of EBV-positive gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2021 Sep; 24(5): 983-989.
14. Rodriquenz M.G., Roviello G., D'Angelo A., Lavacchi D., Roviello F., Polom K. MSI and EBV Positive Gastric Cancer's Subgroups and Their Link With Novel Immunotherapy. *J Clin Med.* 2020 May 11; 9(5): 1427. Doi: 10.3390/jcm9051427.
15. Camargo M.C., Kim W.H., Chiaravalli A.M., Kim K.M., Corvalan A.H., Matsuo K., Yu J., et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut.* 2014 Feb; 63(2): 236-43. Doi: 10.1136/gutjnl-2013-304531.
16. Klempner S.J., Myers A.P., Cantley L.C. What a tangled web we weave: emerging resistance mechanisms to inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway. *Cancer Discov.* 2013 Dec; 3(12): 1345-54. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0063.
17. Yoon D.H., Ryu M.H., Park Y.S., Lee H.J., Lee C., Ryoo B.Y., et al. Phase II study of everolimus with biomarker exploration in patients with advanced gastric cancer refractory to chemotherapy including fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer.* 2012 Mar 13; 106(6): 1039-44. Doi: 10.1038/bjc.2012.47.
18. Chen D., Lin X., Zhang C., Liu Z., Chen Z., Li Z., et al. PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 as a promising therapeutic strategy against paclitaxel-resistant gastric cancer via targeting PI3K/Akt/mTOR pathway. *Cell Death Dis.* 2018 Jan 26; 9(2): 123. Doi: 10.1038/s41419-017-0132-2.
19. A phase II study of sintilimab plus IBI310 for Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric cancer. *Annals of Oncology;* 34, S62, 71032P. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2171.
20. Panda A., Mehnert J.M., Hirshfield K.M., Riedlinger G., Damare S., Saunders T., et al. Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Mar 1; 110(3): 316-320. Doi: 10.1093/jnci/djx213.
21. Pereira M.A., Batista D.A.M., Ramos M.F.K.P., Cardili L., Ribeiro R.R.E., Dias A.R., et al. Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer: A Distinct Subtype Candidate for Immunotherapy. *J Surg Res.* 2021 May; 261: 130-138. Doi: 10.1016/j.jss.2020.12.029.
22. Ma J., Li J., Hao Y., Nie Y., Li Z., Qian M., Liang Q., Yu J., Zeng M., Wu K. Differentiated tumor immune microenvironment of Epstein-Barr virus-associated and negative gastric cancer: implication in prognosis and immunotherapy. *Oncotarget.* 2017 May 16; 8(40): 67094-67103. Doi: 10.18632/oncotarget.17945.

23. Xie T, Liu Y, Zhang Z, Zhang X, Gong J, Qi C, Li J, Shen L, Peng Z. Positive Status of Epstein-Barr Virus as a Biomarker for Gastric Cancer Immunotherapy: A Prospective Observational Study. *J Immunother*. 2020 May; 43(4): 139-144. Doi: 10.1097/CJI.0000000000000316.
24. Joshi S.S., Badgwell B.D. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021 May; 71(3): 264-279. Doi: 10.3322/caac.21657.
25. Ladigan-Badura S, Vangala D.B., Engel C, Bucksch K, Hueneburg R, Perne C, Nattermann J, Steinke-Lange V, Rabner N, Schackert H.K., Weitz J, Kloor M., Kublkamp J., Nguyen H.P., Moeslein G., Strassburg C., Morak M., Holinski-Feder E., Buettner R., Aretz S., Loeffler M., Schmiegel W., Pox C., Schulmann K. German Consortium for Familial Intestinal Cancer. Value of upper gastrointestinal endoscopy for gastric cancer surveillance in patients with Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2021 Jan 1; 148(1): 106–114. Doi: 10.1002/ijc.33294.
26. Geddert H., Zur Hausen A., Gabbert H.E., Sarbia M. EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2010; 33(3): 143-9. Doi: 10.3233/ACP-CLO-2010-0540.
27. Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 2021 Apr; 95: 102175. Doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102175.
28. Ratti M., Lampis A., Habne J.C., Passalacqua R., Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Nov; 75(22): 4151-4162. Doi: 10.1007/s00018-018-2906-9. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30173350; PMCID: PMC6182336.
29. Zhang W. TCGA divides gastric cancer into four molecular subtypes: implications for individualized therapeutics. *Chin J Cancer*. 2014 Oct; 33(10): 469-70. Doi: 10.5732/cjc.014.10117.
30. [Fedyanin M.YU., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Mamedli Z.Z. *i soavt.* Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka obodochnoj kishki, rektosigmoidnogo soedineniya i pryamoj kishki // Prakticheskie rekomendacii RUSSCO, chast' 1. Zlokachestvennye opuholi. 2023; 13, #3s2: 425-482 (In Russ.)].
31. [Sun' H., Nered S.N., Tryakin A.A., Bugaev V.E., Stroganova A.M., Kuznecov O.A., CHzbun B., Imaraliev O.T., Stilidi I.S. Prognosticheskaya znachimost' mikrosatellitnoj nestabil'nosti u bol'nyh rakom zheludka, poluchayushchih neoad'yuvantnyuyu terapiyu. Voprosy onkologii. 2023; 69(2): 275-284 (In Russ.)]. Doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284.
32. Chen T, Xu X.Y., Zhou P.H. Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer. *Chin J Cancer*. 2016 May 27; 35: 49. Doi: 10.1186/s40880-016-0111-5.
33. Katsba A., Belkhir A., Goff L., El-Rifai W. Aurora kinase A in gastrointestinal cancers: time to target. *Mol Cancer*. 2015 May 20; 14: 106. Doi: 10.1186/s12943-015-0375-4.
34. Yuan C.X., Zhou Z.W., Yang Y.X., He Z.X., Zhang X., Wang D., Yang T., Wang N.J., Zhao R.J., Zhou S.F. Inhibition of mitotic Aurora kinase A by alisertib induces apoptosis and autophagy of human gastric cancer AGS and NCI-N78 cells. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Jan 14; 9: 487-508. Doi: 10.2147/DDDT.S74127.
35. Lin C.C., Su W.C., Yen C.J., Hsu C.H., Su W.P., Yeh K.H., Lu Y.S., Cheng A.L., Huang D.C., Fritsch H., Voss F., Taube T., Yang J.C. A phase I study of two dosing schedules of volasertib (BI 6727), an intravenous polo-like kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *Br J Cancer*. 2014 May 13; 110(10): 2434-40. Doi: 10.1038/bjc.2014.195.
36. Koblruss M., Krenauer M., Grosser B., et al. Diverse 'just-right' levels of chromosomal instability and their clinical implications in neoadjuvant treated gastric cancer. *Br J Cancer*. 2021; 125: 1621-1631.
37. Maleki S.S., Röcken C. Chromosomal Instability in Gastric Cancer Biology. *Neoplasia*. 2017 May; 19(5): 412-420. Doi: 10.1016/j.neo.2017.02.012.
38. Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., Gökkurt E., Ettrich T., Lordick F., 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 Apr; 165: 48-57. Doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015.
39. Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., Tebbutt N.C., Ming Xu J., Peng Yong W., Langer B., Delmar P., Scherer S.J., Shab M.A. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10; 30(17): 2119-27. Doi: 10.1200/JCO.2011.39.9824.
40. Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C., Salman P., Oh S.C., Bodoky G., Kurteva G., Volovat C., Moiseyenko V.M., Gorbunova V., Park J.O., Sawaki A., Celik I., Götte H., Melezinková H., Moebler M. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and EXPAND Investigators. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May; 14(6): 490-9. Doi: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5.
41. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S., Humblet Y., Hendlisz A., Neyns B., Canon J.L., Van Laethem J.L., Maurel J., Richardson G., Wolf M., Amado R.G. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1; 25(13): 1658-64. Doi: 10.1200/JCO.2006.08.1620.
42. Smyth E.C., Vlachogiannis G., Hedayat S., Harbery A., Hulkki-Wilson S., Salati M., Kowelakis K., Fernandez-Mateos J., Cresswell G.D., Fontana E., Seidlitz T., Peckitt C., Habne J.C., Lampis A., Begum R., Watkins D., Rao S., Starling N., Waddell T., Okines A., Crosby T., Mansoor W., Wadsley J., Middleton G., Fassan M., Wotherspoon A., Braconi C., Chau I., Vivanco I., Sottoriva A., Stange D.E., Cummingham D., Valeri N. EGFR amplification and outcome in a randomised

phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers. *Gut*. 2021 Sep;70(9): 1632-1641. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-322658.

43. *Bang Y.-J., et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 687-697. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

44. *Hecht J.R., et al.* Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC—a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 443-451. Doi: 10.1200/JCO.2015.62.6598.

45. *Tabernero J., 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: 1372-1384. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9.

46. *Dutton S.J., et al.* Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 894-904.

47. *Fuchs C.S., 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. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 420-435. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30791-5.

48. *Catenacci D.V.T., 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: 1467-1482. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30566-1.

49. *Sabin U., et al.* 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; 32: 609-619. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005>.

50. *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.

51. *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; 29(8): 2133-2141. Doi: 10.1038/s41591-023-02465-7.

52. *Wainberg Z.A., et al.* Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT) [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (Suppl. 3): 160.

53. *Satoh T., 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: 2039-2049. Doi: 10.1200/JCO.2013.53.6136.

54. *Thuss-Patience P.C., 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: 640-653. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0.

55. *Yamaguchi K., et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-low, advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: results of the exploratory cohorts in the phase II, multicenter, open-label DESTINY-Gastric01 study [abstract 1422MO]. *Ann. Oncol.* 31 (Suppl. 4), S899–S900 (2020).

56. *Fuchs C.S., 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: 31-39. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.

57. *Kang Y.-K., et al.* Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib)+best supportive care (BSC) vs placebo+BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed  $\geq 2$  prior chemotherapy regimens [abstract LBA43]. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (Suppl. 5): v877–v878.

58. *Bang Y.J., et al.* Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1637-1651.

59. *Obitsu A., et al.* Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3935-3943. Doi: 10.1200/JCO.2012.48.3552.

60. *Van Cutsem E., et al.* A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Ann. Oncol.* 2017; 28: 1316-1324. Doi: 10.1093/annonc/mdx107.