



© Н.Н. Семёнов<sup>1</sup>, Л.Г. Жукова<sup>1</sup>, М.Ю. Федянин<sup>2,3,4</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>5</sup>,  
 И.А. Покатаев<sup>6</sup>, И.Е. Хатьков<sup>1,7</sup>

## Трастузумаб во II линии лечения HER2 позитивного метастатического рака желудка. Опыт онкологической службы города Москвы

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Nikolai N. Semenov<sup>1</sup>, Ludmila G. Zhukova<sup>1</sup>, Mikhail Y. Fedyanin<sup>2,3,4</sup>, Daniil L. Stroyakovskiy<sup>5</sup>,  
 Ilya A. Pokataev<sup>6</sup>, Igor E. Khatkov<sup>1,7</sup>

## Trastuzumab in the Second-Line Treatment of HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer. Experience of the Moscow Oncology Service

<sup>1</sup>Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>City Budgetary Hospital "MMCC "Kommunarka", Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, the Russian Federation

<sup>5</sup>City Clinical Oncological Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

<sup>6</sup>City Clinical Hospital named S.S. Yudin, Moscow, the Russian Federation

<sup>7</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

**Введение.** Оценка эффективности использования трастузумаба впервые или как продолжение терапии в сравнении с только химиотерапией у пациентов с HER2-положительными опухолями во II линии представляется актуальной задачей.

**Цель.** Сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов метастатическим раком желудка, получавших трастузумаб во II линии лечения впервые или в качестве продолжения терапии после прогрессирования на I трастузумаб-содержащей линии, с пациентами, получавшими во II линии только цитостатики.

**Материалы и методы.** После исключения пациентов, получавших во II линии рамуцирумаб и ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТ) из регистра выделено 87 пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим раком желудка/кардиоэзофагеального перехода (КЭП) с HER2 3+ или 2+ с амплификацией, у которых было зафиксировано прогрессирование на фоне проведения I линии лечения. Все пациенты были разделены на три группы: получавшие только химиотерапию (n = 18),

**Introduction.** Evaluating the efficacy of using trastuzumab either de novo or as a continuation of therapy compared to chemotherapy alone in the second line for patients with HER2-positive tumors is a clinically relevant task.

**Aim.** To compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic gastric cancer who received second-line trastuzumab either de novo or as continuation therapy after progression on a first-line trastuzumab-containing regimen, versus patients who received cytostatic chemotherapy alone in the second line.

**Materials and Methods.** After excluding patients who received ramucirumab or immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the second line, 87 patients with morphologically confirmed metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) or and HER2 3+ or 2+ with amplification, who progressed on first-line treatment, were identified from the registry. All patients were divided into three groups: chemotherapy alone (n = 18), trastuzumab de novo (n = 38), and trastuzumab continuation (n = 31). The median follow-up time was 34.1 months (range 3.5–95.8).

получавшие трастузумаб впервые ( $n = 38$ ) и продолжавшие терапию трастузумабом после прогрессирования на I линии с включением трастузумаба ( $n = 31$ ). Медиана времени наблюдения составила 34,1 мес. (3,5–95,8 мес.).

**Результаты.** Медиана ВБП в группе химиотерапии составила 4,1 мес., в группе трастузумаб впервые — 6,0 мес. ( $p = 0,037$ ; ОР 0,47; 95 % ДИ 0,24–0,97), в группе трастузумаб продолжение — 5,8 мес. ( $p = 0,29$ ; ОР 0,97; 95 % ДИ 0,91–1,03) соответственно. Медиана ОВ — 11,0 мес. в группе химиотерапии, 14,2 мес. ( $p = 0,392$ ; ОР 0,73; 95 % ДИ 0,36–1,45) — в группе трастузумаб впервые, и 11,7 мес. — в группе трастузумаб продолжение ( $p = 0,94$ ; ОР 0,97; 95 % ДИ 0,46–2,04) по сравнению с группой химиотерапии. Эффективность использования трастузумаба в группе продолжение среди пациентов с рецидивом метастазов ( $n = 5$ ) и без неё ( $n = 26$ ) также не различалось (мВБП — 6,7 и 5,5 мес., ( $p = 0,067$ ), ОВ — 13,0 и 10,8 мес. ( $p = 0,91$ )).

**Выводы.** Применение трастузумаба после прогрессирования болезни на I линии терапии не улучшает отдаленных результатов ни при его применении впервые, ни при продолжении терапии. Для получения лучших результатов выживаемости пациентов метастатическим раком желудка или КЭП информация о статусе HER2 должна быть известна к началу или в процессе I линии лечения.

**Ключевые слова:** рак желудка; химиотерапия; трастузумаб; II линия

**Для цитирования:** Н.Н. Семёнов, Л.Г. Жукова, М.Ю. Федянин, Д.Л. Строяковский, И.А. Покатаев, И.Е. Хатков. Трастузумаб во II линии лечения HER2 позитивного метастатического рака желудка. Опыт онкологической службы города Москвы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 397-405.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2514>

✉ Контакты: Семёнов Николай Николаевич, [niksemenov1969@yandex.ru](mailto:niksemenov1969@yandex.ru)

## Введение

Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), который кодируется геном *ERBB2*, является представителем семейства рецепторов, связанных с пролиферацией, апоптозом, адгезией, миграцией и дифференцировкой опухолевых клеток [1, 2, 3], и представляет собой одну из наиболее изученных мишеней для таргетной терапии метастатического рака желудка.

В I линии лечения у больных с HER2 3+ или 2+ и амплификацией при добавлении трастузумаба к химиотерапии цисплатин + 5-фторурацил/капецитабин по результатам исследования ToGA [4], опубликованного в 2010 г., было показано улучшение как выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 5,5 до 6,7 мес. ( $p = 0,0004$ ), так и общей выживаемости (ОВ) с 11,1 до 13,8 мес. ( $p = 0,0046$ ) по сравнению с химиотерапией. Однако попытка улучшить результаты добавлением пертузумаба в исследовании JACOB [5] продемонстрировала только улучшение ВБП (8,5 против 7,0 мес.,  $p = 0,0001$ ), что не отразилось на ОВ (17,5 против 14,2 мес.,  $p = 0,057$ ).

Обычно подразумевается, что информация о статусе HER2, PD-L CPS наличии микросателлитной нестабильности должна быть известна на

**Results.** Median PFS was 4.1 months in the chemotherapy group, 6.0 months in the de novo trastuzumab group ( $p = 0.037$ ; HR 0.47; 95 % CI 0.24–0.97), and 5.8 months in the continuation trastuzumab group ( $p = 0.29$ ; HR 0.97; 95 % CI 0.91–1.03). Median OS was 11.0 months in the chemotherapy group, 14.2 months in the de novo trastuzumab group ( $p = 0.392$ ; HR 0.73; 95 % CI 0.36–1.45), and 11.7 months in the continuation group ( $p = 0.94$ ; HR 0.97; 95% CI 0.46–2.04) compared to the chemotherapy group. Efficacy of trastuzumab in the continuation group also did not differ between patients with ( $n = 5$ ) and without ( $n = 26$ ) metastatic rebiopsy (median PFS: 6.7 vs 5.5 months,  $p = 0.067$ ; median OS: 13.0 vs 10.8 months,  $p = 0.91$ ).

**Conclusion.** The use of trastuzumab after disease progression on the first line does not improve long-term outcomes, regardless of whether it is initiated de novo or continued from the first line. To achieve optimal survival outcomes in patients with metastatic gastric/GEJ cancer, HER2 status should be determined prior to or during first-line treatment.

**Keywords:** gastric cancer; chemotherapy; trastuzumab; second-line therapy

**For Citation** Nikolai N. Semenov, Ludmila G. Zhukova, Mikhail Y. Fedyanin, Daniil L. Stroyakovsky, Ilya A. Pokataev, Igor E. Khatkov. Trastuzumab in the second-line treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. Experience of the Moscow oncology service. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 397-405.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2514>

момент первичной диагностики. Однако в реальной практике это встречается не всегда. В связи с этим вопрос о назначении антиHER2-терапии зачастую встает лишь при выборе варианта терапии после прогрессирования болезни на первой, а иногда и второй линии лечения распространенного рака желудка.

Ранее нами были оценены различные варианты лечения метастатического рака желудка во II линии (монокимиотерапия, двойные комбинации, химиотерапия и рамуцирумаб, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек), не продемонстрировавшие преимуществ различных подходов перед использованием только цитостатиков [6]. С накоплением данных по терапии трастузумабом появилась возможность оценить эффективность его применения во II линии у пациентов, которым продолжалась терапия трастузумабом после прогрессирования на I линии, или трастузумаб назначался впервые с группой пациентов, получавших только цитостатики. В настоящем исследовании была оценена эффективность трастузумаба, применение которого впервые начиналось только во II линии либо продолжалось после прогрессирования болезни (при его использовании начиная с I линии) в сравнении со стандартными режимами химиотерапии.

## Материалы и методы

Цели исследования: сравнить ВБП и ОВ у пациентов метастатическим раком желудка/кардиоэзофагеального перехода (КЭП), получавших трастузумаб во II линии лечения впервые или в качестве продолжения терапии после прогрессирования на I трастузумаб-содержащей линии, с пациентами, получавшими во II линии только цитостатики.

### Критерии включения в исследование

1. Пациенты с HER2 3+ или 2+ с амплификацией FISH метастатическим или местнораспространенным раком желудка и аденокарциномой КЭП, у которых зафиксировано прогрессирование на фоне I линии терапии (допускалось включение пациентов, получавших в I линии трастузумаб-содержащие режимы терапии)

2. Общее состояние по шкале ECOG 0–2.

3. Пациенты не получали рамуцирумаб или ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТ).

4. Наличие доступной информации о характеристиках пациента и заболевания и данных по ВБП и ОВ.

### Статистический анализ

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics, версия 26. Средние величины сравнивались t-критерием для независимых переменных с использованием критерия Ливиня. Непараметрические данные анализировались с использованием теста  $\chi^2$  или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана — Майера, различия оценивались *log-rank*-тестом; для медианы выживаемости указывался 95 % доверительный интервал (ДИ, CI). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Отношение рисков прогрессирования и смерти рассчитывалось с помощью регрессии Кокса.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП, PFS) исчислялась как время от начала противоопухолевой терапии II линии до прогрессирования заболевания, смерти — от любой причины или последнего наблюдения, а ОВ (OS) — до даты смерти или последнего наблюдения.

### Характеристика пациентов

После исключения пациентов, получавших во II линии рамуцирумаб и ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТ), из регистра выделено 87 человек с морфологически подтвержденным метастатическим раком желудка и КЭП с HER2 3+ или 2+ с амплификацией, у которых было зафиксировано прогрессирование на фоне проведения I линии лечения. Все пациенты наблюдались в онкологических ЛПУ Москвы.

Лечение проводилось с 2018 по 2024 г. Медиана времени наблюдения составила 34,1 мес. (3,5–95,8 мес.). Пациенты были разделены на три группы: получавшие только химиотерапию ( $n = 18$ , 20,7 %), получавшие трастузумаб впервые ( $n = 38$ , 43,7 %) и продолжавшие терапию трастузумабом после прогрессирования на I линии с включением трастузумаба ( $n = 31$ , 35,6 %). Цитостатики применялись в монотерапии (доцетаксел, паклитаксел, иринотекан, капецитабин) у 44,4, 47,4 и 32,3 % соответственно. Остальные получали двойные комбинации (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, CAPOX). Подробнее характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При оценке в группе «трастузумаба впервые» отмечалось значимо большее число пациентов с поражением трех и более органов метастазами, меньшая мВБП в I линии и число пациентов с ВБП I линии  $\geq 6$  мес. по сравнению с группой пациентов, получавших только химиотерапию. Поэтому группу пациентов, получавшую трастузумаб первично, можно считать прогностически более неблагоприятной.

Микросателлитная нестабильность опухоли и метастазы в головной мозг не были отмечены ни у одного пациента. В группе «трастузумаба продолжения» два пациента получали трастузумаб дерукстекан в I линии в рамках клинического исследования.

Интересно отметить, что в группах пациентов, получавших трастузумаб, значимо чаще встречались пациенты с первичной локализацией опухоли в КЭП. Обращает на себя внимание, что почти у половины пациентов (все в группе трастузумаба первично (100 %) и пять в группе химиотерапии — 49,4 %) к началу или в процессе проведения I линии лечения статус HER2 не был известен.

## Результаты

При оценке отдаленных результатов были получены следующие данные (табл. 2 и рис. 1 и 2).

Было показано, что использование трастузумаба впервые во II линии демонстрировало лучшую медиану ВБП (мВБП) по сравнению с химиотерапией, но медиана ОВ (мОВ) не различались (хотя и увеличилась с 11,0 до 14,2 мес.). Использование трастузумаба во II линии после прогрессирования никак не влияло на отдаленные результаты в сравнении с обычной химиотерапией.

При сравнении отдаленных результатов в группах «трастузумаб впервые» и «продолжение» отмечено статистически значимое улучшение мВБП ( $p = 0,04$ ), но не мОВ ( $p = 0,341$ ) при использовании трастузумаба впервые.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Химиотерапия (n = 18)	Трастузумаб впервые (n = 38)	Трастузумаб продолжение (n = 31)	p*
Мужчины, n (%)	12 (66,7 %)	24 (63,1 %)	24 (77,4 %)	0,76; 0,51
Возраст (лет) (мин.-макс.)	66,9 (33,3–85,7)	66,1 (18,6–86,4)	61,7 (35,2–83,3)	
Общее состояние по шкале ECOG, n (%)				
0–1	18 (100 %)	34 (89,5 %)	26 (83,9 %)	0,29; 0,14
2	0	4 (10,5 %)	5 (16,1 %)	
Первичная опухоль, n (%)				
Желудок	18 (100 %)	27 (71,1 %)	22 (71 %)	0,01; 0,01
КЭП	0	11 (28,9 %)	9 (29 %)	
Синхронные метастазы, n (%)	11 (61,1 %)	23 (60,5 %)	17 (54,8 %)	1; 0,77
Метахронные метастазы	7 (38,9 %)	15 (39,5 %)	14 (45,2 %)	
Локализация метастазов, n (%)				
Печень	10 (55,6 %)	18 (47,4 %)	17 (54,8 %)	0,78; 1 0,78; 1 0,38; 0,37
Брюшина	8 (44,4 %)	20 (52,6 %)	12 (38,7 %)	
Другое (легкие, лимфатические узлы, яичники, кости)	5 (27,8 %)	16 (42,1 %)	13 (41,9 %)	
Число органов с метастазами ( $\pm$ первичная опухоль), n (%)				
1	3 (16,7 %)	6 (15,8 %)	7 (22,6 %)	1; 0,73 0,09; 0,08 0,03; 0,17
2	13 (72,2 %)	18 (47,4 %)	14 (45,2 %)	
$\geq 3$	2 (11,1 %)	14 (36,8 %)	10 (32,3 %)	
Аденокарцинома, n (%)	18 (100 %)	34 (89,5 %)	27 (87,1 %)	0,29; 0,28
HER2, n (%)				
3+	16 (88,9 %)	33 (86,8 %)	26 (83,9 %)	1; 0,7
2+/FISH	2 (11,1 %)	5 (13,2 %)	5 (16,1 %)	
CPS, n (%)				
< 10	12 (66,7 %)	17 (44,7 %)	15 (48,4 %)	0,16; 0,25 0,16; 0,53 0,57; 0,55
$\geq 10$	0	5 (13,5 %)	2 (6,5 %)	
Неизв.	6 (33,3 %)	16 (42,1 %)	14 (45,2 %)	
mBFP I линии, мес.	13,1 мес.	6,8 мес.	13,3 мес.	0,028; 0,39 0,02; 0,39
BFP I линии $\geq 6$ мес., n (%)	17 (94,4 %)	24 (63,2 %)	26 (83,9 %)	
«Таргетная» терапия в I линии, n (%)				
ИКТ	0	3 (7,9 %)	0	0,54; 1 0,001; 0,004
Трастузумаб	13 (72,2 %)	0	31 (100 %)	

\*По сравнению с группой химиотерапии.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Chemotherapy Group (n=18)	De novo Trastuzumab Group (n=38)	Continuation Trastu- zumab Group (n=31)	p-value*
Male, n (%)	12 (66.7 %)	24 (63.1 %)	24 (77.4 %)	0.76; 0.51
Age, years, median (range)	66.9 (33.3–85.7)	66.1 (18.6–86.4)	61.7 (35.2–83.3)	
ECOG PS, n (%)				
0–1	18 (100 %)	34 (89.5 %)	26 (83.9 %)	0.29; 0.14
2	0	4 (10.5 %)	5 (16.1 %)	
Primary tumor site, n (%)				
Gastric	18 (100 %)	27 (71.1 %)	22 (71 %)	0.01; 0.01
GEJ	0	11 (28.9 %)	9 (29 %)	
Synchronous metastasis, n (%)	11 (61.1 %)	23 (60.5 %)	17 (54.8 %)	1; 0.77
Metachronous metastasis	7 (38.9 %)	15 (39.5 %)	14 (45.2 %)	
Metastatic sites, n (%)				
Liver	10 (55.6 %)	18 (47.4 %)	17 (54.8 %)	0.78; 1 0.78; 1 0.38; 0.37
Peritoneum	8 (44.4 %)	20 (52.6 %)	12 (38.7 %)	
Other (lung, LN, ovary, bone)	5 (27.8 %)	16 (42.1 %)	13 (41.9 %)	
Number of metastatic sites ( $\pm$ primary tumor), n (%)				
1	3 (16.7 %)	6 (15.8 %)	7 (22.6 %)	1; 0.73 0.09; 0.08 0.03; 0.17
2	13 (72.2 %)	18 (47.4 %)	14 (45.2 %)	
$\geq 3$	2 (11.1 %)	14 (36.8 %)	10 (32.3 %)	
Adenocarcinoma, n (%)	18 (100 %)	34 (89.5 %)	27 (87.1 %)	0.29; 0.28
HER2, n (%)				
3+	16 (88.9 %)	33 (86.8 %)	26 (83.9 %)	1; 0.7
2+/FISH	2 (11.1 %)	5 (13.2 %)	5 (16.1 %)	
CPS, n (%)				
<10	12 (66.7 %)	17 (44.7 %)	15 (48.4 %)	0.16; 0.25 0.16; 0.53 0.57; 0.55
$\geq 10$	0	5 (13.5 %)	2 (6.5 %)	
Unknown	6 (33.3 %)	16 (42.1 %)	14 (45.2 %)	
mPFS I line, months	13.1 мес.	6.8 мес.	13.3 мес.	0.028; 0.39 0.02; 0.39
PFS I line $\geq 6$ months, n (%)	17 (94.4 %)	24 (63.2 %)	26 (83.9 %)	
Targeted therapy I line, n (%)				
Immune Checkpoint Inhibitor (ICI)	0	3 (7.9 %)	0	0.54; 1 0.001; 0.004
Trastuzumab	13 (72.2 %)	0	31 (100 %)	

\*In comparison with chemotherapy group

**Таблица 2. Отдаленные результаты использования трастузумаба во II линии по сравнению с химиотерапией**

Тип лечения	n	мВБП мес.	Значение p, ОР, ДИ	мОВ мес.	Значение p, ОР, ДИ
Химиотерапия	18	4,1	Реф.	11,0	Реф.
Химиотерапия + траст впервые	38	6,0	0,037 ОР 0,47 95 % ДИ 0,24–0,97	14,2	0,392 ОР 0,73 95 % ДИ 0,36–1,45
Химиотерапия + траст продолжение	31	5,8	0,29 ОР 0,97 95 % ДИ 0,91–1,03	11,7	0,94 ОР 0,97 95 % ДИ 0,46–2,04

Реф. — референтная группа сравнения.

**Table 2. Long-term outcomes of trastuzumab use in the second line compared to chemotherapy**

Treatment Group	n	mPFS, months	p-value, HR, CI	mOS, months	p-value, HR, CI
Chemotherapy	18	4.1	Ref.	11.0	Ref.
Chemotherapy + trastuzumab (de novo)	38	6.0	0.037 HR 0.47 95 % CI 0.24–0.97	14.2	0.392 HR 0.73 95 % CI 0.36–1.45
Chemotherapy + trastuzumab (continued)	31	5.8	0.29 HR 0.97 95 % CI 0.91–1.03	11.7	0.94 HR 0.97 95 % CI 0.46–2.04

Ref., reference group.

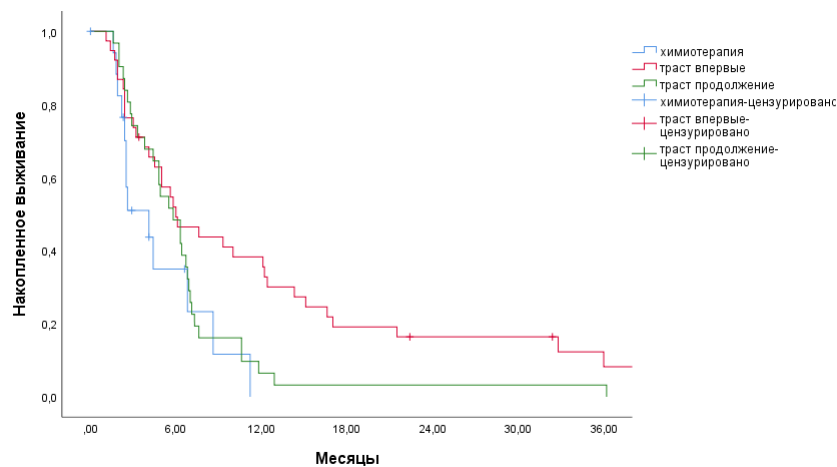


Рис. 1. ВБП в группах химиотерапии, трастузумаба впервые и трастузумаба продолжения  
Fig. 1. PFS in chemotherapy with de novo trastuzumab or trastuzumab continuation groups

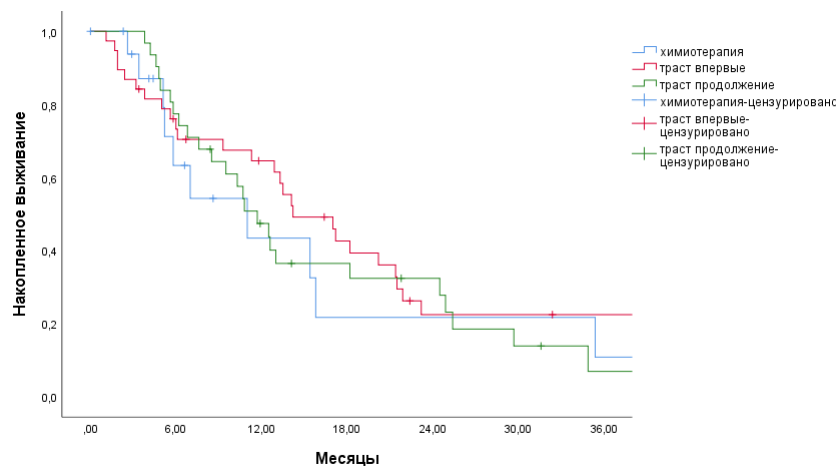


Рис. 2. ОВ в группах химиотерапии, трастузумаба впервые и трастузумаба продолжения  
Fig. 2. OS in chemotherapy, trastuzumab first time and trastuzumab continued groups

Таблица 3. Эффективность трастузумаба в зависимости от группы цитостатиков

Лекарства	Группа	n	мОВ (мес.)	СО	95% ДИ	p
Таксан-содержащие	Химиотерапия	2	2,6 мес.	.	.	Реф.
	Трастузумаб впервые	14	13,5 мес.	0,842	11,9–15,2	0,019
	Трастузумаб продолжение	5	10,7 мес.	4,272	2,3–19,1	0,008
Иринотекан-содержащие	Химиотерапия	8	5,8 мес.	0,657	4,5–7,1	Реф.
	Трастузумаб впервые	13	17,0 мес.	4,903	7,4–26,6	0,22
	Трастузумаб продолжение	12	7,6 мес.	14,408	0,0–35,8	0,72
Оксалиплатин-содержащие	Химиотерапия	7	15,4 мес.	2,939	9,6–21,2	Реф.
	Трастузумаб впервые	8	23,2 мес.	5,010	13,4–33,0	0,47
	Трастузумаб продолжение	10	10,8 мес.	1,433	7,9–13,6	0,37

Table 3. Efficacy of trastuzumab stratified by cytostatic regimen

Cytostatic Regimen	Treatment Group	n	mOS (months)	SD	95% CI	p-value
Taxane-containing	Chemotherapy alone	2	2.6	.	.	Ref.
	De novo Trastuzumab	14	13.5	0.842	11.9–15.2	0.019
	Continued Trastuzumab	5	10.7	4.272	2.3–19.1	0.008
Irinotecan-containing	Chemotherapy	8	5.8	0.657	4.5–7.1	Ref.
	De novo Trastuzumab	13	17.0	4.903	7.4–26.6	0.22
	Continued Trastuzumab	12	7.6	14.408	0.0–35.8	0.72
Oxaliplatin-containing	Chemotherapy alone	7	15.4	2.939	9.6–21.2	Ref.
	De novo Trastuzumab	8	23.2	5.010	13.4–33.0	0.47
	Continued Trastuzumab	10	10.8	1.433	7.9–13.6	0.37

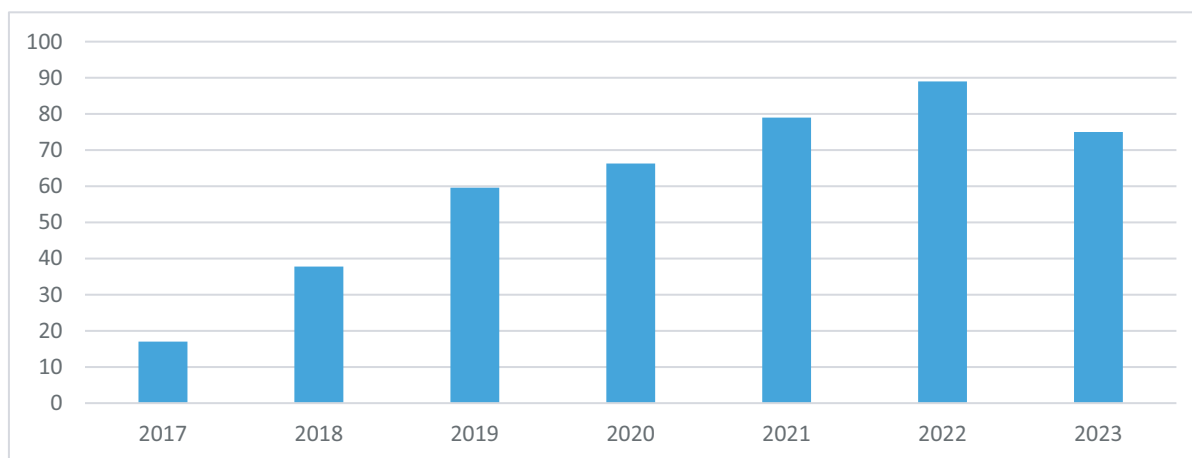


Рис. 3. Динамика определения статуса HER2 по годам в МКНЦ им. А.С. Логинова

Fig. 3. Trend of HER2 testing by year at the Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov

При сравнении результатов в группе с продолженным применением трастузумаба между пациентами с ребиопсией метастазов ( $n = 5$ ) и без нее ( $n = 26$ ) мВБП составила 6,7 и 5,5 мес. ( $p = 0,67$ ) соответственно, а мОВ — 13,0 и 10,8 мес. ( $p = 0,91$ ).

При оценке возможного влияния использовавшихся цитостатиков получены следующие результаты (табл. 3)

Складывается впечатление, что оксалиплатин-содержащие режимы в сочетании с трастузумабом были наиболее эффективны, особенно

в группе трастузумаб впервые, однако малое число наблюдений не позволяет сделать более определенные выводы.

Оценивая динамику частоты определения HER2 при раке желудка в Москве на примере ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, получалась следующая картина. В 2017–2023 гг. лечение по поводу метастатического рака желудка получали 522 пациента. При этом статус HER2 был известен только у 68,2 %. Динамика определения статуса HER2 по годам представлена на рис. 3.

Другими словами, с 2022 г., так или иначе, ИГХ-исследование опухоли не было выполнено у 20 % пациентов. Добавим к этому, что статус HER2 у половины пациентов стал известен только к началу II линии.

### Обсуждение

Применение трастузумаба при метастатическом раке желудка во II линии у пациентов с HER2 3+ после прогрессирования на фоне лечения с использованием трастузумаба окончилось неудачей. В исследование T-ACT был включен 91 пациент (46 получали паклитаксел еженедельно, и 45 — паклитаксел и трастузумаб) во II линии. В результате не было выявлено различий ни во времени без прогрессирования (3,2 и 3,7 мес.,  $p = 0,33$ ), ни в общей выживаемости (10 мес. в обеих группах,  $p = 0,20$ ) [7]. Сходные результаты были продемонстрированы и в других исследованиях II фазы (например, M. Takahashi, 2021 [8], Y. Kawamoto, 2022 [9]).

Применение конъюгата трастузумаба эмтанзина (производного майтанзина, связывающегося непосредственно с микротрубочками аналогично алкалоидам Барвинка, например, винкристин, винорельбин) ( $n = 75$ ) в сравнении с таксанами ( $n = 37$ ) во II линии у пациентов с прогрессированием на фоне химиотерапии с трастузумабом в I линии также не продемонстрировало улучшения результатов [10]. Медиана общей выживаемости составила 7,9 мес. в группе трастузумаба эмтанзина и 8,6 мес. в группе пациентов, получавших таксаны ( $p = 0,86$ ).

Добавление лапатиниба к паклитакселу ( $n = 132$ ) против паклитаксела в монотерапии ( $n = 129$ ) во II линии также не привело ни к увеличению медианы ВВП (5,4 и 4,4 мес.), ни к улучшению ОВ (11 и 8,9 мес.,  $p = 0,1$ ) [11]. Необходимо отметить, что в данном исследовании большинство пациентов (94 % и 95 %) в I линии не получали трастузумаб.

Трастузумаб дерукстекан — конъюгат нового поколения, состоящий из антиHER2-моноклонального антитела и ингибитора топоизомеразы I (к ним также относятся иринотекан и топотекан), был исследован у 187 пациентов с HER2-позитивным раком желудка, получавших две и более линии лечения (DESTINY-Gastric01) [12]. Трастузумаб дерукстекан получали 125 пациентов и 62 — химиотерапию по выбору исследователя (55 — иринотекан, и 7 — паклитаксел). Все пациенты ранее получали трастузумаб. При оценке было показано, что применение трастузумаба дерукстекана увеличивало как длительность эффекта с 3,9 до 11,0 мес., так и ОВ — с 8,4 до 12,5 мес. ( $p = 0,001$ ).

В исследовании II фазы DESTINY-Gastric02, посвященном эффективности трастузумаба дерукстекана во II линии у пациентов раком желудка с подтвержденным HER2-позитивным статусом опухоли по результатам повторной биопсии опухоли после прогрессирования на терапии трастузумабом ( $n=79$ ), были показаны аналогичные результаты как по длительности эффекта — 8,1 мес., так и по ОВ — 12,1 мес. [13].

В настоящее время проведение проспективного исследования по определению эффективности применения трастузумаба только со II линии невозможно по этическим причинам. Тем не менее, при анализе регистра онкологических пациентов, получавших лечение в Москве, была выделена группа больных, начавших терапию трастузумабом со II линии. Продемонстрировано, что использование трастузумаба позволяло улучшить у пациентов показатели ВВП, но не ОВ. Однако, учитывая наличие в группе тех, кто получал во II линии трастузумаб впервые, более неблагоприятных прогностических признаков (большее число пациентов с тремя и более органами поражения, худшая мВВП на фоне I линии), это могло негативно сказаться на показателях ОВ в данной группе.

Не менее важный вывод из проведенного анализа состоит в том, что продолжение терапии трастузумабом во II линии после прогрессирования никак не улучшает отдаленных результатов. Равным образом и проведение ребиопсии с подтверждением экспрессии HER2 не должно являться поводом для назначения трастузумаба.

Широкое использование рамуцирумаба во II и последующих линиях (назначение которого не требует дополнительных тестов и изучения опухоли) сократило возможность выделения пациентов, получавших только цитостатические препараты, что сделало анализ не вполне адекватным.

Отсутствие эффективности при продолжении трастузумаба было показано и ранее, и наши результаты только подтвердили этот факт. Даже повторная биопсия с доказанным HER2-положительным статусом опухоли не меняла общей картины, что также было показано ранее.

В целом можно утверждать, что блокада HER2 (*ERBB2*) при прогрессировании не влияет на развитие опухоли, что подтверждается и неудачей при продолжении применения как трастузумаба, так и трастузумаба эмтанзина после прогрессирования.

В то же время как средство доставки дерукстекана трастузумаб полезен, не имея самостоятельного значения.

## Заключение

Применение трастузумаба после прогрессирования болезни на I линии терапии не улучшает отдаленных результатов ни при его применении впервые, ни при продолжении терапии. Для получения лучших результатов выживаемости пациентов метастатическим раком желудка или КЭП информация о статусе HER2 должна быть известна к началу или в процессе I линии лечения.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Funding

The work was performed without external funding.

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование носило ретроспективный характер, перед началом лечения все пациенты подписывали информированное согласие с планом лечения в соответствии с утвержденной формой. Лечение проводилось согласно рекомендациям по лечению рака желудка МЗ Российской Федерации и RUSSCO.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

This was a retrospective study. All patients provided written informed consent for the treatment plan in accordance with a standard institutional form prior to the initiation of therapy. All treatment was administered in line with the clinical guidelines for gastric cancer from the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO).

### Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gravalos C., Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol.* 2008; 19: 1523-29.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn169>.
- Roviello G., Catalano M., Iannone L.F., et al. Current status and future perspectives in HER2 positive advanced gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2022; 24(6): 981-996.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02760-0>.
- Malla R.R., Nellipudi H.R., Srilatha M., et al. HER-2 positive gastric cancer: Current targeted treatments. *Int J Biol Macromol.* 2024; 274(Pt 1): 133247.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133247>.
- Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9742): 687-97.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
- Tabernero J., Hoff P.M., Shen L., et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(10): 1372-1384.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30481-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30481-9).
- Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., et al. Оценка эффективности второй линии терапии при метастатическом раке желудка в реальной клинической практике — результаты многоцентрового ретроспективного исследования. Опыт онкологической службы Москвы. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(6): 1189-1198.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1189-1198>. [Nikolay N. Semenov, Mikhail Yu. Fedyanin, Ludmila G. Zhukova, et al. Evaluation of the efficacy of second-line therapy for metastatic gastric cancer in real clinical practice — the results of a multicenter retrospective study: experience of Moscow oncology service. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(6): 1189-1198.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1189-1198> (In Rus)].
- Makiyama A., Sukawa Y., Kashiwada T., et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1919-1927.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03077>.
- Takahashi M., Sakamoto Y., Otsuka K., et al. Phase II study of the reuse of trastuzumab with docetaxel beyond progression after first-line treatment in second-line treatment for unresectable, metastatic gastric cancer (T-CORE1203). *Tohoku J Exp Med.* 2021; 254(1): 49-55.-DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.254.49>.
- Kawamoto Y., Yuki S., Meguro T., et al. Phase II study of continued trastuzumab plus irinotecan in patients with HER2-positive gastric cancer previously treated with trastuzumab (HGCSG 1201). *Oncologist.* 2022; 27(5): 340-e374.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab062>.
- Thuss-Patience P.C., Shah M.A., Ohtsu A., et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(5): 640-653.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30111-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30111-0).
- Satoh T., Xu R.-H., Chung H.C., et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin On-*

- col.* 2014; 32(19): 2039-49.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6136>.
12. Shitara K., Bang Y.-J., Iwasa S., et al. Trastuzumab Deruxtecан in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2419-2430.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>.
13. Van Cutsem E., di Bartolomeo M., Smyth E., et al. Trastuzumab deruxtecан in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(7): 744-756.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00215-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00215-2).

Поступила в редакцию / Received / 08.10.2025  
Прошла рецензирование / Reviewed / 10.11.2025  
Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Николай Николаевич Семёнов / Nikolai N. Semenov / ORCID ID:; SPIN 8696-2556.

Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail J. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>; SPIN 4381-5628.

Людмила Григорьевна Жукова / Lyudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.

Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.

Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; SPIN 7338-9428.

Игорь Евгеньевич Хатьков / Igor E. Khatkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>.

