

# HER2-положительный метастатический рак желудка / кардио-эзофагеального перехода: сравнительный ретроспективный анализ режимов поддерживающей терапии трастузумабом

Р. Ш. Абдулаева<sup>1</sup>, Е. Ю. Тимофеева<sup>1</sup>, Е. С. Обаревич<sup>1</sup>, Д. А. Гаврилова<sup>1</sup>, Н. С. Бесова<sup>1</sup>, Г. Г. Макиев<sup>1</sup>, А. А. Трякин<sup>1</sup>, В. И. Евдокимов<sup>2</sup>, И. А. Покатаев<sup>3</sup>, Л. Г. Жукова<sup>4</sup>, А. С. Данилова<sup>5</sup>, М. Ю. Федянин<sup>1,2</sup>, С. В. Чепоров<sup>6,9</sup>, М. А. Осипов<sup>7</sup>, В. В. Молодорина<sup>8</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, п. Коммунарка, Россия

<sup>3</sup> Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>6</sup> ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

<sup>7</sup> ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

<sup>8</sup> ГБУЗ «Онкологический центр Калининградской области», Калининградская область, п. Родники, Россия

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить эффективность и безопасность различных режимов поддерживающей терапии у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком желудка/кардиоэзофагеального перехода.

**Материалы и методы:** ретроспективно проанализированы данные 186 пациентов, получавших трастузумаб в комбинации с платино-фторпириимидиновой химиотерапией. На этапе поддерживающего лечения пациенты были разделены на две группы: монотерапия трастузумабом и трастузумаб + фторпириимидины.

**Результаты:** различий в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между группами не выявлено (ОВ 26,0 vs 24,0 мес; ВВП 13,5 vs 13,1 мес,  $p > 0,05$ ). Комбинированная терапия сопровождалась более высокой частотой токсичности, включая ладонно-подошвенный синдром (19,4% vs 0,8%) и кардиотоксичность (11,3% vs 3,2%).

**Заключение:** сохранение фторпириимидинов на этапе поддерживающей терапии не повышает эффективность лечения и увеличивает токсическую нагрузку. Оптимальной стратегией является длительное HER2-блокирование трастузумабом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак желудка; HER2; трастузумаб; поддерживающая терапия; фторпириимидины.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследования проведены без спонсорской поддержки.

## HER2-positive metastatic gastric / cardioesophageal junction cancer: a comparative retrospective analysis of trastuzumab maintenance therapy regimens

R. Sh. Abdulaeva<sup>1</sup>, E. Yu. Timofeeva<sup>1</sup>, E. S. Obarevich<sup>1</sup>, D. A. Gavrilova<sup>1</sup>, N. S. Besova<sup>1</sup>, G. G. Makiev<sup>1</sup>, A. A. Tryakin<sup>1</sup>, V. I. Evdokimov<sup>2</sup>, I. A. Pokataev<sup>3</sup>, L. G. Zhukova<sup>4</sup>, A. S. Danilova<sup>5</sup>, M. Yu. Fedyanin<sup>1,2</sup>, S. V. Cheporov<sup>6,9</sup>, M. A. Osipov<sup>7</sup>, V. V. Molodorina<sup>8</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Kommunarka, Russia

<sup>3</sup> Branch of the Oncology Center No. 1 of the S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>4</sup> A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia

<sup>6</sup> Yaroslavl Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

<sup>7</sup> Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>8</sup> Kaliningrad Region Oncology Center, Rodniki, Kaliningrad Region, Russia

<sup>9</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

## SUMMARY

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of different maintenance therapy regimens in patients with HER2-positive metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer.

**Materials and methods.** This retrospective analysis included data from 186 patients who received trastuzumab in combination with platinum-fluoropyrimidine chemotherapy. During the maintenance phase, patients were divided into two groups: trastuzumab monotherapy and trastuzumab plus fluoropyrimidines.

**Results.** No significant differences were observed between the groups in overall survival (OS) or progression-free survival (PFS) (OS: 26.0 vs 24.0 months; PFS: 13.5 vs 13.1 months;  $p > 0.05$ ). Combination therapy was associated with a higher incidence of toxicity, including hand-foot syndrome (19.4% vs 0.8%) and cardiotoxicity (11.3% vs 3.2%).

**Conclusion.** The continuation of fluoropyrimidines during the maintenance phase does not improve treatment efficacy and increases toxicity. The optimal strategy remains prolonged HER2 blockade with trastuzumab.

**KEYWORDS:** gastric cancer; HER2; trastuzumab; maintenance therapy; fluoropyrimidines.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The research was conducted without sponsorship.

## Актуальность

Рак желудка и кардиоэзофагеального перехода (РЖ/КЭП) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире и занимает 4 место в структуре смертности от онкологических заболеваний. По данным GLOBOCAN в 2022 году было зарегистрировано около 1 миллиона новых случаев заболевания и 659,853 смертей от РЖ/КЭП, что составило 6,8% всех смертей от злокачественных новообразований, пятилетняя выживаемость была ниже 20% [1]. HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) – трансмембранный рецептор тирозинкиназы из семейства рецепторов эпидермального фактора роста – играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки. Гиперэкспрессия HER2 и/или амплификация гена ERBB2 обнаруживаются примерно у 15–20% пациентов с аденокарциномой желудка и гастроэзофагеального перехода, преимущественно при кишечном подтипе по Lauren и при опухолях проксимальной локализации [2]. HER2-позитивные опухоли характеризуются агрессивным клиническим течением и высокой склонностью к метастазированию, что делает их важной мишенью для таргетной терапии [3]. Появление таргетной терапии с трастузумабом ознаменовало собой прорыв в лечении HER2-положительного метастатического рака желудка. Исследование ToGA стало первым крупным рандомизированным исследованием, доказавшим эффективность анти-HER2 терапии: добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии (цисплатин + капецитабин или 5-фторурацил) увеличило медиану общей выживаемости (ОВ) с 11,1 до 13,8 месяцев (HR = 0,74;  $p = 0,0046$ ), медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 5,5 до 6,7 месяцев и частоту объективного ответа с 35% до 47% [4]. На основании этих данных международные и отечественные рекомендации закрепили применение трастузумаба в качестве стандарта терапии первой линии у больных с HER2 позитивной аденокарциномой желудка [5–7]. Важным компонентом стратегии терапии выступает поддерживающее введение трастузумаба по окончании индукционного этапа, направленное на сохранение противоопухолевого эффекта и продление периода контроля заболевания. Несмотря на то, что поддерживающая терапия трастузумабом прочно вошла в стандарты лечения HER2-положительного метастатического рака желудка, ее фактическая длительность

в мировой практике составляет порядка 5–6 месяцев [4]. Учитывая данные результаты, исследователи неоднократно поднимали вопрос о возможном усилении эффекта за счет добавления фторпиримидинов к трастузумабу. Ряд ретроспективных исследований не продемонстрировал убедимого выигрыша выживаемости по сравнению с монотерапией трастузумабом при ожидаемом росте токсичности, что оставляет целесообразность данной интенсификации дискуссионной [8, 9].

**Цель исследования:** ретроспективный сравнительный анализ эффективности и безопасности двух режимов поддерживающей терапии у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком желудка для уточнения оптимального подхода в клинической практике.

## Материалы и методы

Ретроспективное многоцентровое исследование проведено с августа 2019 года по май 2024 год. В исследование включены пациенты с метастатическим HER2 позитивным раком желудка восьми клиник онкологического профиля: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы», филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», ГБУЗ «Онкологический центр Калининградской области», ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница». Критерия включения пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше, гистологически верифицированная аденокарцинома желудка и/или кардиоэзофагеального перехода с подтвержденным HER2 положительным статусом: с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ HER2 3+) или с помощью флуоресцентной гибридизации при HER2+, пациенты, получившие трастузумаб в первой линии лечения в комбинации с платино-фторпиримидиновыми

режимами химиотерапии в период с 2019 по 2024 год. Большинство пациентов получили трастузумаб с 1 по 9 курс терапии, некоторым пациентам трастузумаб был добавлен к последующим курсам по готовности результатов иммуногистохимического исследования. Основная группа пациентов получала в качестве поддерживающей терапии трастузумаб в монорежиме, в группе сравнения исследуемые получали комбинированную поддерживающую терапию трастузумабом с фторпиримидинами.

Эффективность лечения оценивалась по данным инструментальных методов обследования в соответствии с критериями RECIST 1.1. Показатель ВБП определялся как интервал от начала терапии первой линии до зафиксированного по данным рентгенологического обследования прогрессирования заболевания или смерти пациента по любой причине. ОВ была определена временем от начала терапии первой линии до смерти пациента по любой из причин. Статистический анализ проводился с использованием однофакторного и многофакторного анализа для оценки влияния различных клинических характеристик на ВБП. В однофакторный и многофакторный анализ признаков, влияющих на ВБП включались: возраст, пол, статус ECOG, статус HER2, степень дифференцировки опухоли, наличие перстневидно-клеточного компонента, наличие радикального оперативного лечения. Анализ данных выполнен с использованием R Studio. Исследование проведено в связанных выборках. Сравнение категориальных переменных осуществлено с помощью критерия  $\chi^2$ , а непрерывных переменных – с помощью критерия One-Way ANOVA. Медиана выживаемости рассчитывалась методом Каплана-Мейера. Статистически значимая величина  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены данные 186 пациентов с HER2-позитивной метастатической аденокарциномой желудка/кардиоэзофагеального перехода. В группу поддерживающей монотерапии трастузумабом вошли 124 пациента, тогда как в группу трастузумаб + фторпиримидины – 62 пациента. Общая характеристика когорты представлена в *таблице 1*.

При сравнении исходных клинико-демографических характеристик пациенты в обеих группах были хорошо сбалансированы. Статистически значимых различий по основным клинико-морфологическим параметрам между группами не выявлено (все  $p > 0,05$ ). Средняя продолжительность поддерживающего лечения составила 5,24 месяца в группе монотерапии и 6,20 месяца в группе комбинированной терапии. При сравнении ОВ статистически значимых различий между группами так же выявлено не было. Медиана ОВ составила 26,0 месяцев (95% ДИ: 21,3–30,7) в группе трастузумаба и 24,0 месяца (95% ДИ: 19,2–28,8) в группе трастузумаб + фторпиримидины (HR = 1,03; 95% ДИ: 0,70–1,54;  $p = 0,90$ ), (*рис. 1*).

При анализе ВБП также не было выявлено значимых различий между группами. Медиана ВБП составила 13,5 месяцев (95% ДИ: 10,28–16,20) в группе монотерапии

Таблица 1  
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Трастузумаб N (%)	Трастузумаб + фторпиримидины N (%)
<b>Возраст, диапазон</b>	62 года (32–83) лет	64 года (27–87) лет
<b>Пол</b>		
Женский	46	18 (29%)
Мужской	78	44 (71%)
<b>Функциональный статус по шкале ECOG</b>		
0	4 (3,2%)	1 (1,5%)
1	117 (93,6%)	58 (89,2%)
2	4 (3,2%)	6 (9,2%)
<b>Гистологический подтип и уровень дифференцировки</b>		
G1/G2	62 (50,0%)	26 (41,9%)
G3/перстневидно-клеточный	42 (33,9%)	29 (46,8%)
Нет данных	20 (16,1%)	7 (11,3%)
<b>Гистологический подтип по Lauren</b>		
Кишечный	41 (33,1%)	17 (27,4%)
Диффузный	17 (13,7%)	7 (11,3%)
Смешанный	8 (6,5%)	0 (0%)
Неуточненный	58 (46,8%)	38 (61,3%)
<b>Перстневидно-клеточный компонент в опухоли</b>		
нет	102 (82,3%)	53 (85,5%)
есть	20 (16,1%)	8 (12,9%)
Нет данных	2 (1,6%)	1 (1,6%)
<b>HER2 – статус</b>		
2+ (FISH положительный)	19 (15,3%)	7 (11,3%)
3+	105 (84,7%)	55 (88,7%)
<b>Наличие первичной опухоли</b>		
нет	17 (13,7%)	8 (12,9%)
да	107 (86,3%)	54 (87,1%)
<b>Предшествующая периоперационная/адьювантная химиотерапия</b>		
проводилась	21 (16,9%)	6 (9,7%)
не проводилась	103 (83,1%)	56 (90,3%)
<b>Локализация первичной опухоли</b>		
Кардиоэзофагеальный переход	8 (6,5%)	5 (8,1%)
Желудок	116 (93,5%)	57 (91,9%)
<b>Количество метастатических сайтов</b>		
$\geq 3$	19 (15,3%)	56 (90,3%)
$< 3$	105 (84,7%)	6 (9,7%)
<b>Режимы 1-й линии ХТ</b>		
Двухкомпонентный	86 (69,4%)	53 (85,5%)
Трехкомпонентный	35 (28,2%)	9 (14,5%)
Монотерапия	3 (2,4%)	0 (0%)
<b>Длительность терапии 1 линии</b>	5,9 месяцев	4,2 месяцев

трастузумабом и 13,1 месяцев (95% ДИ: 10,21–19,27) в группе комбинированной терапии (HR = 1,12; 95% ДИ: 0,78–1,61;  $p = 0,53$ ).

Частота объективных ответов составила 64/124 (51,6%; 95% ДИ 41,8–58,9%) в группе монотерапии трастузумабом и 25/62 (40,3%; 95% ДИ 27,6–50,6%) в группе комбинированной терапии. Разница между группами не достигла статистической значимости ( $p = 0,15$ ). При стратификации по характеру ответа на терапию (объективный ответ против стабилизации) и типу поддерживающего лечения (трастузумаб или трастузумаб +

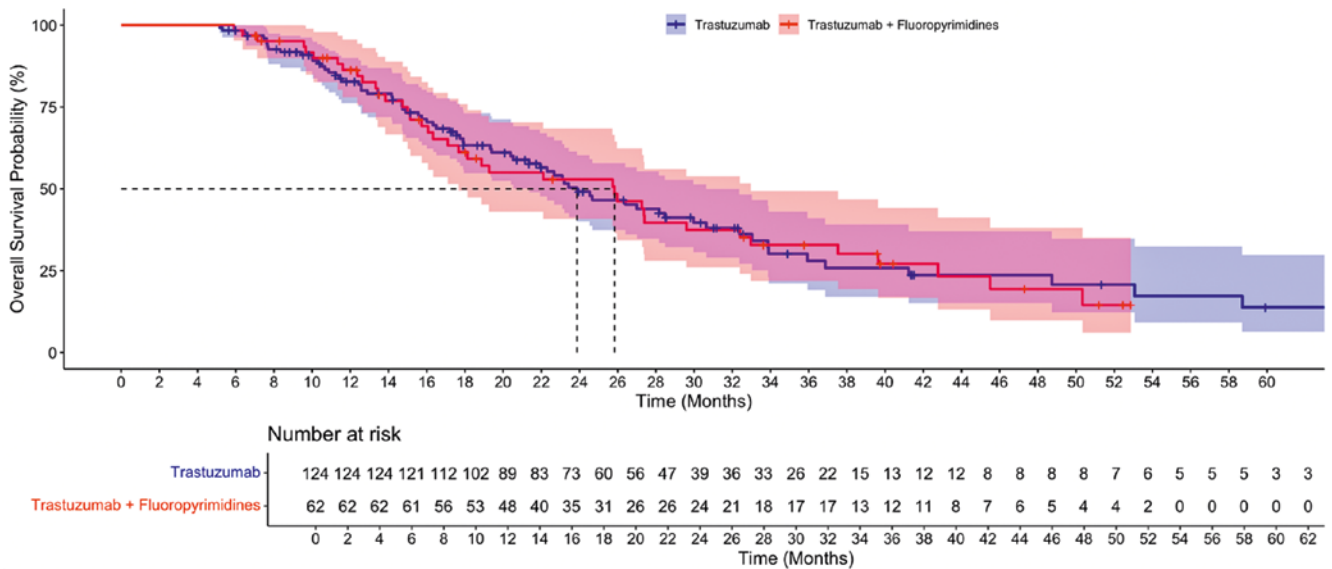


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов в зависимости от режима поддерживающей терапии трастузумабом

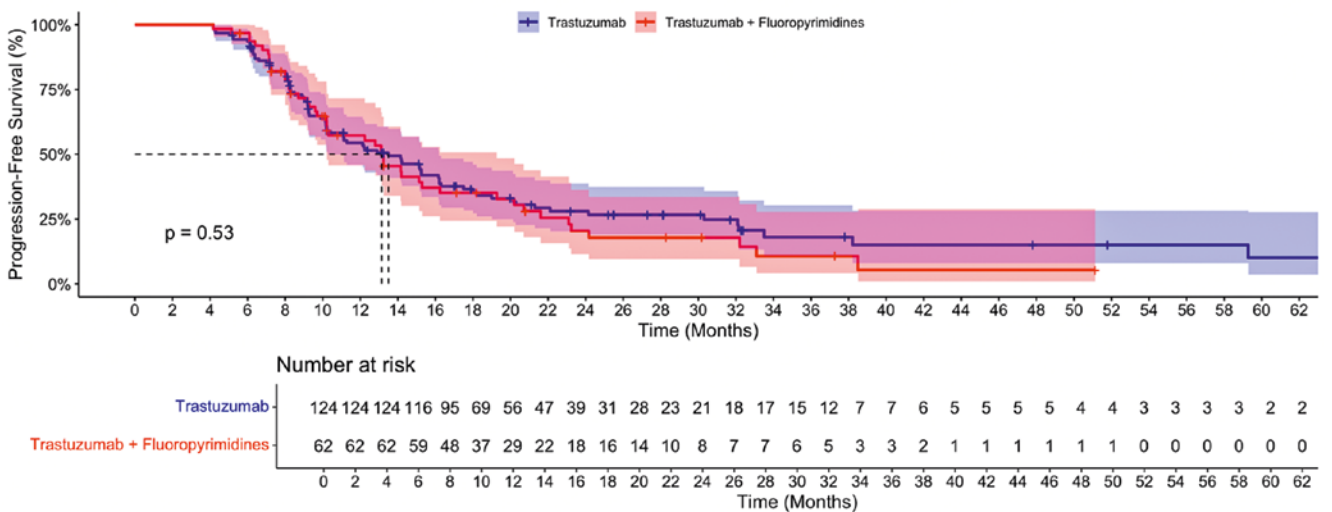


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов в зависимости от режима поддерживающей терапии трастузумабом

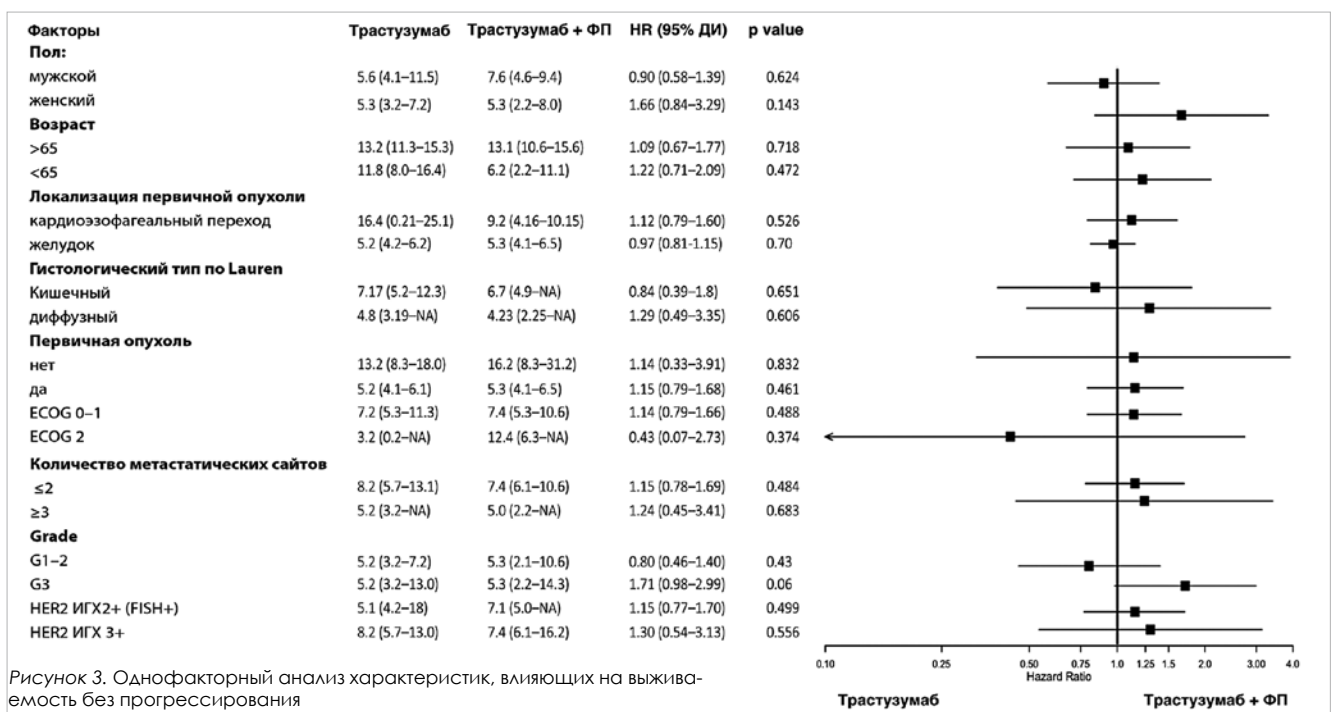


Рисунок 3. Однофакторный анализ характеристик, влияющих на выживаемость без прогрессирования

фторпиримидины) статистически значимых различий в ВБП выявлено не было (HR = 1,08; 95 % ДИ: 0,51–2,26; p=0,848).

По результатам однофакторного и многофакторного анализа ни один из клинико-патологических факторов не показал статистической значимости в отношении ВБП ни в одной из групп (рис. 3).

Токсичность поддерживающей терапии преимущественно ограничивалась нежелательными явлениями 1–2 степени; случаев осложнений 3–4 степени зафиксировано не было. Наиболее частым осложнением оказался ладонно-подошвенный синдром 1–2 степени, который был зарегистрирован у 12 пациентов (19,4%) в группе трастузумаб + фторпиримидины и у 1 пациента (0,8%) в группе монотерапии трастузумабом; различия были статистически значимыми (p < 0,001).

Кардиотоксичность была зарегистрирована у 4 пациентов (3,2%) в группе монотерапии трастузумабом и у 7 пациентов (11,3%) в группе комбинированной терапии (p=0,047) и проявлялась преимущественно снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 10% от исходного уровня.

Нейтропения 1–2 степени отмечена только в группе трастузумаб + фторпиримидины (3/62; 4,8%) (p = 0,054).

Отсрочка лечения в связи с токсичностью была зафиксирована у 3 пациентов в группе трастузумаб + фторпиримидины. Преждевременное прекращение поддерживающей терапии вследствие токсичности отмечено у 1 пациента (0,8%) в каждой из групп.

## Обсуждение

Концепция сохранения фторпиримидинов на этапе поддерживающей терапии сформировалась под влиянием данных, полученных при лечении метастатического колоректального рака, где такая стратегия позволяла достоверно увеличить ВБП без влияния на ОВ [10, 11]. Однако в нашем исследовании аналогичный эффект у пациентов с HER2-положительным раком желудка не подтвердился. Полученные нами результаты демонстрируют отсутствие преимуществ от сохранения фторпиримидинов на этапе поддерживающей терапии при сопоставимой длительности контроля заболевания и при более неблагоприятном профиле переносимости. В частности, различий по ОВ и ВБП между трастузумабом в монорежиме и трастузумабом + фторпиримидин не выявлено (ОВ 26,0 против 24,0 мес; ВБП 13,5 против 13,1 мес). При этом профиль переносимости был существенно благоприятнее в группе монотерапии трастузумабом: ладонно-подошвенный синдром – 0,8% против 19,4%, кардиотоксичность – 3,2% против 11,3%. Несмотря на то, что осложнения 3–4 степени зафиксированы не были, очевидно, что длительное сохранение цитостатического агента приводит к нарастанию токсичности и ухудшает переносимость лечения, что особенно значимо на этапе длительного поддерживающего лечения. Полученные нами данные согласуются с результатами реальной клинической практики. Так, в исследовании AGEO добавление фторпиримидинов

Таблица 2  
Частота нежелательных явлений в зависимости от режима поддерживающей терапии (все степени)

Нежелательные явления	Трастузумаб n=124	Трастузумаб + фторпиримидины, n=62	p-value
Ладонно-подошвенный синдром	1 (0,8%)	12 (19,4%)	<0,001
Кардиотоксичность	4 (3,2%)	7 (11,3%)	0,044
Нейтропения	0 (0%)	3 (4,8%)	0,036

к трастузумабу не продемонстрировало значимого преимущества: медиана ОВ составила 15,2 месяца против 17,0 месяцев в группе монотерапии, медиана ВБП – 5,1 месяца в обеих группах [8]. Аналогичные результаты представлены в многоцентровом ретроспективном исследовании Turkish Oncology Group, где медиана ВБП составила 11 месяцев в группе монотерапии трастузумабом и 12 месяцев в группе трастузумаб + фторпиримидины (p=0,47), а медиана ОВ – 17 месяцев и 17,4 месяца (p=0,29) соответственно [9]. В ретроспективном исследовании Li и соавт. (2019) различий в ОВ (16,5 против 20,0 мес; HR=0,71; p=0,169) и ВБП (7,9 против 11,0 мес; HR=1,06; p=0,892) между группой монотерапии трастузумабом и группой комбинированной терапии выявлено также не было. По данным подгруппового анализа, наибольшая польза от комбинированной терапии наблюдалась у больных старше 65 лет (HR = 0,40; p=0,015), при отсутствии метастазов в печени (HR = 0,271; p=0,008), при ограниченном метастатическом поражении (≤2 органов; HR=0,263; p=0,005), а также у пациентов, достигших стабилизации заболевания после индукционной химиотерапии (HR = 0,084; p=0,004) [12]. При этом в совокупной выборке статистически значимых различий выявлено не было, что позволяет рассматривать комбинированную поддерживающую терапию как вариант для конкретных подгрупп, стандартный компонент поддерживающей терапии.

Совокупность данных литературы, включая результаты настоящего исследования и независимых когорт реальной практики, свидетельствует о том, что для HER2-положительного метастатического РЖ/КЭП сохранение фторпиримидинов в поддерживающем режиме не обеспечивает прироста эффективности и сопровождается увеличением токсической нагрузки. Подобная закономерность отражает подход, реализованный в исследовании ToGA, который ограничивался стандартным количеством курсов платино-фторпиримидиновым режимом химиотерапии с последующим продолжением поддерживающей терапии трастузумабом до прогрессирования [4]. Таким образом, ключевым элементом поддерживающего этапа является длительное HER2-блокирование, а не продление химиотерапевтического воздействия.

## Выводы

Поскольку добавление фторпиримидинов на этапе поддерживающего лечения не подтверждает клинической пользы, дальнейшая оптимизация должна быть

ингибирования как ключевого компонента, а не на продление химиотерапевтического компонента или эскалацию дозы таргетного агента.

**Вклад авторов.** Р. Ш. Абдулаева: сбор и обработка данных, написание статьи; Е. Ю. Тимофеева: сбор и обработка данных, написание статьи; М. Ю. Федянин, А. Данилова, В. И. Евдокимов, И. А. Покатаев, Д. А. Гаврилова, Л. Г. Жукова, Г. Г. Макиев, С. В. Чепоров, М. А. Осипов: помощь в сборе данных; Е. С. Обаревич: помощь в сборе данных, редактирование статьи; А. А. Трякин: помощь в сборе данных, редактирование статьи; Н. С. Бесова: помощь в сборе данных, научное руководство, редактирование статьи.

**Authors' contributions.** R. Sh. Abdulaeva: data collection and processing, article writing; E. Yu. Timofeeva: data collection and processing, article writing; M. Yu. Fedyanin, A. Danilova, V. I. Evdokimov, I. A. Pokataev, D. A. Gavrilova, L. G. Zhukova, G. G. Makiev, S. V. Cheporov, M. A. Osipov: assistance in data collection; E. S. Obarevich: assistance in data collection, article editing; A. A. Tryakin: assistance in data collection, article editing; N. S. Besova: assistance in data collection, scientific supervision, article editing.

**Список литературы / References**

1. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024. 74 (3): p. 229-263.  
2. Van Cutsem, E., et al., HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*, 2015. 18 (3): p. 476-84.  
3. Kawakami, T. and K. Yamazaki, Recent Progress in Treatment for HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*, 2024. 16 (9).

4. Bang, Y.J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3 trial. *Lancet*, 2010. 376 (9742): p. 687-697.  
5. ESMO Clinical Practice Guidelines: Gastric cancer. *Ann Oncol*, 2022. 33(10): p. 1005-1020.  
6. National Comprehensive Cancer N., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Version 2.2025. 2025.  
7. Российское общество клинической, о., Практические рекомендации: Рак желудка (версия 2024). 2024. Russian Society of Clinical, o., Practical recommendations: Gastric cancer (version 2024). 2024. (In Russ.).  
8. Bergen, E.S., et al., Optimal treatment strategy after first-line induction therapy in advanced HER2-positive oeso-gastric adenocarcinoma (AGEO study). *Gastric Cancer*, 2023.  
9. Gürbüz, M., et al., Trastuzumab ± Capecitabine Maintenance After the First-Line Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: Real-World Data of the Turkish Oncology Group. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2021. 53 (2): p. 282-288.  
10. Pietrantonio, F., et al., Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer (VALENTINO): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 2019. 5 (9): p. 1268-1275.  
11. Modest, D.P., et al., Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer (PANAMA; AIO KRK-0212): A Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2022. 40 (1): p. 72-82.  
12. Li, Q., et al., A prospective observational study on the optimal maintenance strategy in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab-based therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020. 146 (1): p. 287-295.

Статья поступила / Received 22.10.2025  
Получена после рецензирования / Revised 14.11.2025  
Принята в печать / Accepted 14.11.2025

**Сведения об авторах**

**Абдулаева Р. Ш.**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова<sup>1</sup>. E-mail: ruutlevi@gmail.com. SPIN: 1237-5069. ORCID: 0009-0004-6399-963X

**Тимофеева Е. Ю.**, врач-ординатор<sup>1</sup>. E-mail: katetimofeeva\_04@mail.ru. ORCID: 0009-0002-0387-0768

**Обаревич Е. С.**, врач-онколог<sup>1</sup>. E-mail: obarevich@list.ru. ORCID: 0000-0001-9885-3922  
**Гаврилова Д. А.**, врач-онколог<sup>1</sup>. E-mail: da.gavrilova.onc@gmail.com. ORCID: 0009-0008-5996-6965

**Бесова Н. С.**, к. м. н., ведущий научный сотрудник, врач-онколог<sup>1</sup>. E-mail: besovans@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1693-0523

**Макиев Г. Г.**, врач-онколог<sup>1</sup>. E-mail: g.makiev97@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9732-4033

**Трякин А. А.**, д. м. н., профессор, заместитель директора (НИИ КО) по научной работе, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, врач-онколог<sup>1</sup>. E-mail: a.tryakin@ronc.ru. ORCID: 0000-0003-2245-214X

**Евдокимов В. И.**, врач-онколог, заведующий центром амбулаторной онкологической помощи<sup>2</sup>. E-mail: evdokimov.onco@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0591-792

**Покатаев И. А.**, д. м. н., руководитель службы химиотерапевтического лечения<sup>3</sup>. E-mail: pokia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9864-3837

**Жукова Л. Г.**, д. м. н., член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе<sup>4</sup>. ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Данилова А. С.**, к. м. н., врач-онколог, заведующий отделением дневного стационара<sup>5</sup>. E-mail: anastasia.danilova@gmail.com

**Федянин М. Ю.**, д. м. н., профессор, руководитель Службы химиотерапевтического лечения<sup>6</sup>, старший научный сотрудник ООПЛА № 2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова<sup>1</sup>. E-mail: fedianinmu@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5615-7806

**Чепоров С. В.**, к. м. н., доцент<sup>7</sup>, заведующий отделением<sup>6</sup>. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. SPIN-код: 6843-1441. AuthorID: 723405. ResearcherID Web of Science GLT-0576-2022 ORCID: 0000-0003-2776-4994.

**Осипов М. А.**, к. м. н., заведующий 4-м химиотерапевтическим отделением<sup>7</sup>. E-mail: oscipovmixai@mail.ru. ORCID: 0009-0001-9082-1755

**Молодрина В. В.**, врач-онколог дневного стационара отделения противоопухолевой лекарственной терапии<sup>8</sup>. E-mail: mos.valyaa@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-1356-3844

**About authors**

**Abdullayeva R. Sh.**, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2 of Dept of Drug Treatment Methods of N. N. Trapeznikov Research Institute of Cancer Treatment<sup>1</sup>. E-mail: ruutlevi@gmail.com. SPIN: 1237-5069. ORCID: 0009-0004-6399-963X  
**Timofeeva E. Yu.**, resident physician<sup>1</sup>. E-mail: katetimofeeva\_04@mail.ru. ORCID: 0009-0002-0387-0768

**Obarevich E. S.**, oncologist<sup>1</sup>. E-mail: obarevich@list.ru. ORCID: 0000-0001-9885-3922

**Gavrilova D. A.**, oncologist<sup>1</sup>. E-mail: da.gavrilova.onc@gmail.com. ORCID: 0009-0008-5996-6965

**Besova N. S.**, PhD Med, leading researcher, oncologist<sup>1</sup>. E-mail: besovans@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1693-0523

**Makiev G. G.**, oncologist<sup>1</sup>. E-mail: g.makiev97@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9732-4033

**Tryakin A. A.**, Dr Med Sci (habil.), professor, deputy director for Research (Research Institute of Oncology) and head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2, oncologist<sup>1</sup>. E-mail: a.tryakin@ronc.ru. ORCID: 0000-0003-2245-214X

**Evdokimov V. I.**, oncologist, head of the Outpatient Oncology Care Center<sup>2</sup>. E-mail: evdokimov.onco@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0591-792

**Pokataev I. A.**, Dr Med Sci (habil.), head of the Chemotherapy Treatment Service<sup>3</sup>. E-mail: pokia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9864-3837

**Zhukova L. G.**, Dr Med Sci (habil.), RAS corresponding member, deputy director for Research<sup>4</sup>. ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Danilova A. S.**, PhD Med, oncologist, head of Day Hospital Dept<sup>5</sup>. E-mail: anastasia.danilova@gmail.com

**Fedyanin M. Yu.**, Dr Med Sci (habil.), professor, head of the Chemotherapy Treatment Service<sup>6</sup>, senior researcher at Specialized Outpatient Clinical Oncology Dept No. 2 of N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology<sup>1</sup>. E-mail: fedianinmu@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5615-7806

**Cheporov S. V.**, PhD Med, associate professor<sup>7</sup>, head of Dept<sup>6</sup>. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. SPIN-код: 6843-1441. AuthorID: 723405. ResearcherID Web of Science GLT-0576-2022 ORCID: 0000-0003-2776-4994.

**Osipov M. A.**, PhD Med, head of Chemotherapy Dept No. 4<sup>7</sup>. E-mail: oscipovmixai@mail.ru. ORCID: 0009-0001-9082-1755

**Molodrina V. V.**, oncologist at Budgetary Health Care institution<sup>8</sup>. E-mail: mos.valyaa@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-1356-3844

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, п. Коммунарка, Россия

<sup>3</sup> Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>6</sup> ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

<sup>7</sup> ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

<sup>8</sup> ГБУЗ «Онкологический центр Калининградской области», Калининградская область, п. Родники, Россия

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

**Автор для переписки:** Абдулаева Р. Ш. E-mail: katetimofeeva\_04@mail.ru

**Corresponding author:** Abdullayeva R. Sh. E-mail: katetimofeeva\_04@mail.ru

**Для цитирования:** Абдулаева Р. Ш., Тимофеева Е. Ю., Обаревич Е. С., Гаврилова Д. А., Бесова Н. С., Макиев Г. Г., Трякин А. А., Евдокимов В. И., Покатаев И. А., Жукова Л. Г., Данилова А. С., Федянин М. Ю., Чепоров С. В., Осипов М. А., Молодрина В. В. HER2-положительный метастатический рак желудка / кардио-эзофагеального перехода: сравнительный ретроспективный анализ режимов поддерживающей терапии трастузумабом. *Медицинский алфавит*. 2025; (33): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-7-12>

**For citation:** Abdulaeva R. Sh., Timofeeva E. Yu., Obarevich E. S., Gavrilova D. A., Besova N. S., Makiev G. G., Tryakin A. A., Evdokimov V. I., Pokataev I. A., Zhukova L. G., Danilova A. S., Fedyanin M. Yu., Cheporov S. V., Osipov M. A., Molodrina V. V. HER2-positive metastatic gastric / cardioesophageal junction cancer: a comparative retrospective analysis of trastuzumab maintenance therapy regimens. *Medical alphabet*. 2025; (33): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-7-12>

