

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-006>

Эффективность иммунотерапии при распространенном раке желудка: предварительные результаты многоцентрового наблюдательного исследования

А. Б. Райс¹, М. Ю. Федянин^{1,2}, Д. В. Попов², И. А. Покатаев³, М. А. Лядова³, Л. Г. Жукова⁴, Д. Л. Строяковский⁵, М. В. Волконский⁵, Д. А. Гаврилова¹, Н. С. Бесова¹, А. А. Трякин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³ Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁵ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Анастасия Биккарова Райс anastasia.rice13@gmail.com

Введение: Невысокая эффективность применения анти-PD1 антител во второй и последующих линиях лечения пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ) в клинических исследованиях ставит вопрос об оптимальном выборе третьей и последующих линий лечения мРЖ и поиск клинических и биологических маркеров чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек.

Целью данного исследования является оценка эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета в монорежиме у пациентов по поводу мРЖ в реальной клинической практике, в особенности на поздних линиях лечения. **Материалы и методы.** Мы ретроспективно проанализировали данные пациентов, получивших ниволумаб или пембролизумаб в монорежиме по поводу метастатического рака желудка в пяти онкологических центрах г. Москвы в период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 гг. Основным критерием оценки эффективности иммунотерапии являлся показатель 6-месячной выживаемости без прогрессирования (ВБП). Вторичными конечными точками исследования являлась оценка общей выживаемости (ОВ), частоты объективного ответа (ЧОО), частоты контроля болезни (ЧКБ). Токсичность иммунотерапии оценивалась согласно критериям СТС АЕ 5.0.

Результаты: В период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 гг. в исследование включено 122 пациента с метастатическим раком желудка, получивших ингибиторы контрольных точек иммунитета в монорежиме в рамках реальной клинической практики в РФ. Шестимесячная ВБП составила 31,6%. Медиана ОВ у всей когорты пациентов составила 7 месяцев (95% ДИ: 2–20), медиана ВБП — 3 месяца (95% ДИ: 1,5–9,5). В зависимости от статуса микросателлитной нестабильности (MSI) были получены статистически значимые различия в ОВ (группа с MSI 25 месяцев против 6 месяцев в группе с MSS; 95% ДИ: 0,21–0,86; ОР: 0,43), и тенденция к улучшению ВБП (MSI: 10 месяцев, MSS: 3 месяца; 95% ДИ: 0,26–1,01; ОР: 0,51). При оценке влияния степени экспрессии PD-L1 CPS на показатели выживаемости среди пациентов с MSS опухолями желудка, статистически значимых различий выявлено не было. Частота контроля болезни составила среди всех пациентов 36,6%, частота объективного ответа — 10,6%. Ни одного убедительного случая псевдопрогрессирования не было зарегистрировано. Ни одного нежелательного явления, которое привело к летальному исходу, не было отмечено.

Выводы: Полученные данные применения ингибиторов контрольных иммунных точек в РФ по поводу мРЖ в реальной клинической практике сопоставимы с результатами регистрационных исследований иммунотерапии и мировыми данными. Планируется ретроспективно проанализировать факторы прогноза пациентов, получающих иммунотерапию по поводу мРЖ, а также создать прогностическую шкалу с целью оптимизации назначения иммунотерапии для данной категории больных.

Ключевые слова: рак желудка, иммунотерапия, PD-L1 ингибиторы, CPS

Для цитирования: Райс А.Б., Федянин М.Ю., Попов Д.В. и соавт. Эффективность иммунотерапии при распространенном раке желудка: предварительные результаты многоцентрового наблюдательного исследования. Злокачественные опухоли 2024;14(2):9–18. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-006>

Efficacy of immunotherapy in advanced gastric cancer: preliminary results of a multicenter observational study

A. B. Rays¹, M. Yu. Fedyanin^{1,2}, D. V. Popov², I. A. Pokataev³, M. A. Lyadova³, L. G. Zhukova⁴, D. L. Stroyakovskiy⁵, M. V. Volkonsky⁵, D. A. Gavrilova¹, N. S. Besova¹, A. A. Tryakin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka», Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

³ Branch "Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health»; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁴ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Anastasia Bikkarovna Rays anastasia.rice13@gmail.com

Background: Due to the low efficacy of PD-L1 antibodies in second and subsequent lines of metastatic gastric cancer (mGC), the optimal treatment strategy of such patients and appropriate choice of predictive biomarkers remain challenging. The aim of our study is to assess the efficacy of immune checkpoint inhibitors monotherapy in patients with mGC in routine clinical practice, especially in heavily-pretreated patients.

Materials and methods: We retrospectively analyzed data of patients treated in five oncology centers in Moscow between 2018 and 2023, who received nivolumab or pembrolizumab for advanced gastric cancer. Primary end-point of our study was 6-months PFS. Secondary end-points were overall survival (OS), objective response rate (ORR), and disease control rate (DCR). Toxicity was assessed using CTC AE v5.0 scale.

Results: 122 patients with mGC who received immune checkpoint inhibitors were included between 1 January 2018 and 28 February 2023. 6-months PFS rate was 31,6%. The median OS was 7 months (95% CI: 2–20), the median PFS was 3 months (95% CI: 1,5–9,5). A statistically significant difference in OS was detected in patients with MSI compared to MSS (25 months vs 6 months; 95% CI: 0,21–0,86; HR: 0,43). A trend towards higher PFS was observed as well (10 months in MSI vs 3 months in MSS; 95% CI: 0,26–1,01; HR: 0,51). No statistical significance in PFS and OS according to PD-L1 CPS was found among patients with MSS. ORR and DCR were 36,6% and 10,6%, respectively. No cases of pseudoprogression or fatal immune-related AEs were observed.

Conclusion: Our real-world data is consistent with published literature and the results from clinical trials. Further studies are needed to determine prognostic factors and to establish prognostic model of patients receiving ICIs for optimal treatment strategy of mGC.

Keywords: gastric cancer, immunotherapy, PD-L1 inhibitors, CPS

For citation: Rays A.B., Fedyanin M.Yu., Popov D.V., et al. Efficacy of immunotherapy in advanced gastric cancer: preliminary results of a multicenter observational study. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):9–18 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-006>

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 году рак желудка занимал 5 место в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований в России, при этом в 38% новых установленных случаях на момент постановки диагноза определялись отдаленные метастазы [1]. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ) от начала первой линии не превышает 11–12 месяцев [2].

Классическим вариантом 2 линии лечения являются комбинации рамуцирумаба с паклитакселом, продемонстрировавшие частоту объективного ответа 28%, медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) 4,4 месяца в исследовании RAINBOW [3] и 3,9 месяцев в исследовании RAMIRIS с режимом FOLFIRI [4]. Данные реальной клиниче-

ской практики свидетельствуют о медиане ВБП 7–8 месяцев и уменьшении риска смерти в 1,5 раза [5]. В свою очередь порядка 38% из тех, кто получил 2 линию, реализуют последующие линии лечения [5]. Из имеющихся опций возможно применение регорафениба, который продемонстрировал медиану ОВ 5,8 месяцев, однако частота 3–5 степени нежелательных явлений достигла 67% [6]. Схожие данные отмечены при применении трифлуридин/типирацила у предлеченных больных: медиана ОВ 5–6 месяцев, а частота 3–5 степени нежелательных явлений была еще выше и достигла 84% [7], и сам препарат на территории РФ не зарегистрирован. Почти половина пациентов получает комбинированные режимы во 2 линии лечения по поводу мРЖ [8], причем на момент начала 2 линии терапии почти в 30% случаев у пациентов отмечается статус ECOG2 [9].

Внедрение ингибиторов контрольных иммунных точек в рутинную клиническую практику позволило сохранить качество жизни пациентов, и в ряде исследований улучшить отдаленные результаты лечения в определенных группах пациентов с мРЖ [2,10–12].

Так, наиболее хорошо изученными предикторами ответа на иммунотерапию являются уровень экспрессии PD-L CPS и наличие микросателлитной нестабильности (MSI) [13,14]. Стандартом первой линии мРЖ является комбинация ниволумаба или пембролизумаба с оксалиплатин-содержащими режимами при уровне PD-L CPS ≥ 5 и ≥ 10 соответственно [2,15]. При этом не совсем однозначным является значение пограничного уровня экспрессии PD-L1 в опухоли, при котором пациенты получают наибольший выигрыш от назначения иммунотерапии на поздних линиях. Применение ниволумаба в 3 и последующих линиях лечения позволило улучшить ОВ пациентов с мРЖ лишь на 1,2 месяца (ОВ — 5,3 месяца) вне зависимости от наличия экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках [16]. Схожие данные были получены в исследовании Keynote-059: у пациентов с PD-L1 позитивным мРЖ частота объективного ответа (ЧОО) и медиана ОВ составили 15,5% и 5,6 месяцев, соответственно [17]. Другим маркером потенциальной чувствительности опухоли к ингибиторам иммунных контрольных точек является MSI. Объединенный анализ трех исследований показал, что применение пембролизумаба в монорежиме у пациентов с MSI позволяет достичь длительных и устойчивых ответов на лечение [13]. И хотя частота выявления данного биомаркера по данным базы TCGA при аденокарциномах желудка заявляется до 22% [18], в реальной практике, в том числе и в России, частота пациентов с MSI мРЖ несколько ниже и составляет около 3–10% [19].

Таким образом, низкая эффективность применения анти-PD1 антител во второй и последующих линиях лечения пациентов с мРЖ в клинических исследованиях ставит вопрос об оптимальном выборе третьей и последующих линий лечения мРЖ и поиск клинических и биологических маркеров чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек. Целью данного исследования является оценка эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета в монорежиме у пациентов по поводу мРЖ в реальной клинической практике, в особенности на поздних линиях лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы ретроспективно проанализировали данные пациентов, получивших ниволумаб или пембролизумаб в монорежиме по поводу метастатического рака желудка в пяти онкологических центрах г. Москвы в период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 гг. (полный перечень см. в Приложении). Условиями отбора в исследование являлись следующие критерии: пациенты в возрасте 18 лет и старше, гистологически верифицированная аденокарцинома

желудка, метастатический процесс на момент начала иммунотерапии.

Пациенты получали ингибиторы иммунных контрольных точек в качестве второй и последующих линий лечения по поводу метастатического рака желудка, а также вне клинических рекомендаций Минздрава РФ в качестве первой линии по решению онкологического консилиума или врачебной комиссии. В случае назначения анти-PD1 антител при прогрессировании заболевания в течение 6 месяцев от окончания периоперационной или адъювантной химиотерапии, иммунотерапия оценивалась как 2 линия лечения. Использовались следующие режимы дозирования препаратов: ниволумаб в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 недели внутривенно капельно или 480 мг 1 раз в 4 недели внутривенно капельно, и пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели внутривенно капельно или 400 мг 1 раз в 6 недель внутривенно капельно. Допускалась взаимозаменяемость ниволумаба и пембролизумаба при их дефектуре.

Уровень экспрессии PD-L1 осуществлялся иммуногистохимическим методом (ИГХ) с помощью алгоритма Combined Positive Score (CPS). Выбор клона и метода окраски при оценке PD-L1 статуса осуществлялись на усмотрение локальной лаборатории. Статус MSI или дефицит в системе ошибочно спаренных оснований (dMMR) определялись методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ИГХ исследованием соответственно.

Для оценки характеристики пациентов использовались методы описательной статистики. Основным критерием оценки эффективности иммунотерапии являлся показатель 6-месячной ВБП. ВБП определялась как время от начала иммунотерапии до прогрессирования заболевания по данным рентгенологических методов исследования или летального исхода пациента по любым причинам. ОВ определялась временем от начала иммунотерапии до наступления летального исхода по любым причинам. Пациенты без подтвержденного прогрессирования заболевания, а также те, кто были живы на момент последнего наблюдения, были цензурированы. Степень выраженности ответа на противоопухолевое лечение оценивалась критериями оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей (iRECIST). Токсичность иммунотерапии оценивалась согласно критериям CTC AE 5.0. ВБП и ОВ анализировались с помощью анализа Каплана-Мейера. Достоверность различий кривых выживаемости оценивалась с помощью log-rank теста. Статистически значимыми считались полученные значения $P < 0.05$. Статистический анализ данных был проведен с помощью системы IBM SPSS v. 22.

Нулевая гипотеза: 6-месячная ВБП при применении иммунотерапии для лечения мРЖ во второй и последующих линиях составит 30%. Альтернативная гипотеза: 6-месячная ВБП при применении иммунотерапии для лечения мРЖ во второй и последующих линиях составит 45%. Чтобы опровергнуть нулевую гипотезу при мощности исследования 90% и показателе альфа 0,05, необходимо включить в исследование не менее 105 пациентов.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Характеристика пациентов	Количество (%)
Возраст	
< 65	66 (54,1)
≥ 65	56 (45,9)
Пол	
Мужской	75 (61,5)
Женский	47 (38,5)
Статус ECOG	
0–1	77 (63,1)
2–3	45 (36,9)
Тип по Lauren	
Кишечный	29 (23,8)
Диффузный	53 (43,4)
Смешанный	15 (12,3)
Нет данных	25 (20,5)
Статус MSI	
MSI	27 (22,3)
MSS	70 (57,9)
Нет данных	25 (19,8)
Экспрессия PD-L1 (CPS)	
CPS 1–9	57 (46,7)
CPS ≥ 10	14 (11,5)
CPS < 1	8 (6,6)
Нет данных	43 (35,2)
Амплификация/гиперэкспрессия HER2	
Есть	19 (15,7)
Нет	88 (72,7)
Неизвестно	15 (11,6)
Первичная опухоль удалена	
Нет	70 (57,4)
Да	52 (42,6)
Количество органов с метастазами	
1–2	77 (63,1)
≥ 3	45 (36,9)
Очаги метастазирования	
Печень	46 (38)
Легкие	16 (12,4)
Брюшина	54 (44,6)
Лимфатические узлы	64 (52,1)
Кости	12 (9,9)
Другие	15 (12,4)
Режим иммунотерапии	
I линия	6 (4,9)
II линия	58 (47,3)
III линия	40 (33,1)
IV и последующие	18 (14,8)
Число примененных линий терапии после иммунотерапии	
0	78 (64,5)
1	22 (18,2)
2	17 (13,2)
≥ 3	5 (4,1)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 гг. в исследование включено 122 пациента с метастатическим раком желудка, получивших ингибиторы контрольных точек

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от линии назначения иммунотерапии, статуса MSI и PD-L1

Table 2. Distribution of patients depending on the line of immunotherapy, MSI and PD-L1 status

Линия	Среднее число циклов	Пациенты с MSI, n (22,3%)	Пациенты с MSS и PD-L ≥ 1, n (51,2%)	Общее число пациентов, n (100%)
1	20	3	2	6
2	12	15	24	53
3	6	5	25	40
4	3	0	5	11
5	3	0	5	6
6	2	0	1	1

иммунитета в монорежиме в рамках реальной клинической практики в РФ. Средний возраст пациентов составил 64 года (26–84), среди которых 62% были мужчины. Почти в половине случаев функциональный статус по шкале ECOG на момент начала иммунотерапии составлял 1 (56,2%), у 43 пациентов (35%) — 2 и у двоих пациентов (1,7%) — 3. В 27 случаях (22%) выявлена MSI. Среди пациентов, которым определялся уровень PD-L1 в опухоли, в 58% случаев определялась экспрессия PD-L1 CPS ≥ 1. Полные характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1.

Иммунотерапия анти-PD1 препаратами проводилась в различные линии лечения у пациентов с мРЖ, что подробно представлено в таблице 2. Среднее число циклов иммунотерапии на одного пациента составило 5 (диапазон 1–65). Шесть пациентов (5%) получили иммунотерапию в качестве первой линии: у трех показанием служило наличие MSI фенотипа опухоли, у одного пациента — высокий уровень экспрессии PD-L CPS (65), у трех пациентов — возраст, сопутствующая патология, низкий функциональный статус.

Анализ выживаемости

Из включенных 122 пациентов 11 продолжают иммунотерапию по поводу мРЖ на момент среза данных (6 октября 2023 г.). Шестимесячная ВБП составила 31,6% (рис. 1). Медиана ОВ у всей когорты пациентов составила 7 месяцев (95% ДИ: 2–20), медиана ВБП — 3 месяца (95% ДИ: 1,5–9,5).

В зависимости от статуса MSI были получены статистически значимые различия в ОВ (MSI 25 месяцев против 6 месяцев в группе с MSS; 95% ДИ: 0,21–0,86; ОР: 0,43) и тенденция к улучшению ВБП (MSI: 10 месяцев, MSS: 3 месяца; 95% ДИ: 0,26–1,01; ОР: 0,51) (рис. 2).

При оценке влияния степени экспрессии PD-L CPS на показатели выживаемости среди пациентов с MSS опухолями желудка статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3), однако наблюдалась тенденция к увеличению ОВ с повышением уровня экспрессии PD-L CPS (рис. 3). Данные об оценке ответа на лекарственное лечение с помощью инструментальных методов обследования были доступны у 51 (42%) пациента. Частота контроля

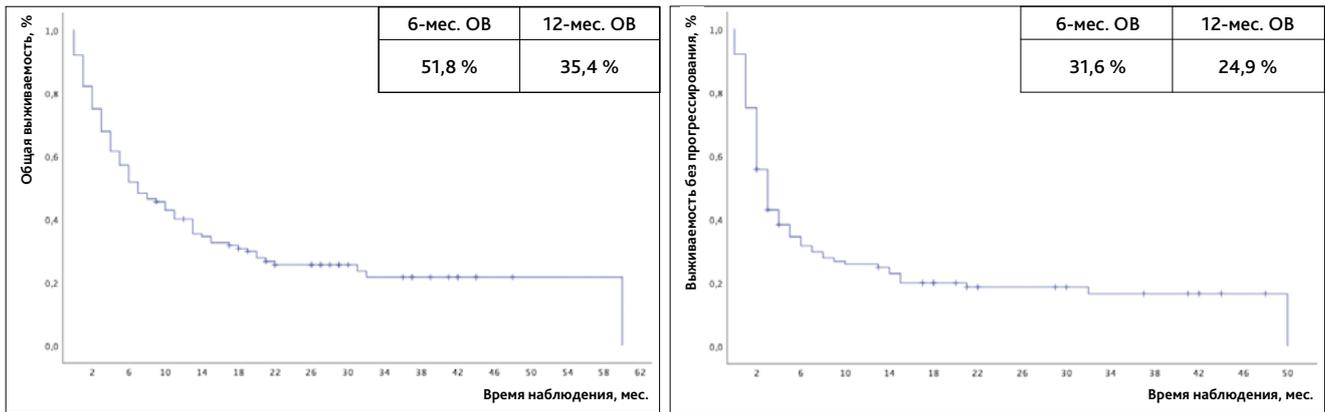


Рисунок 1. Выживаемость всех пациентов

Figure 1. Survival of all patients

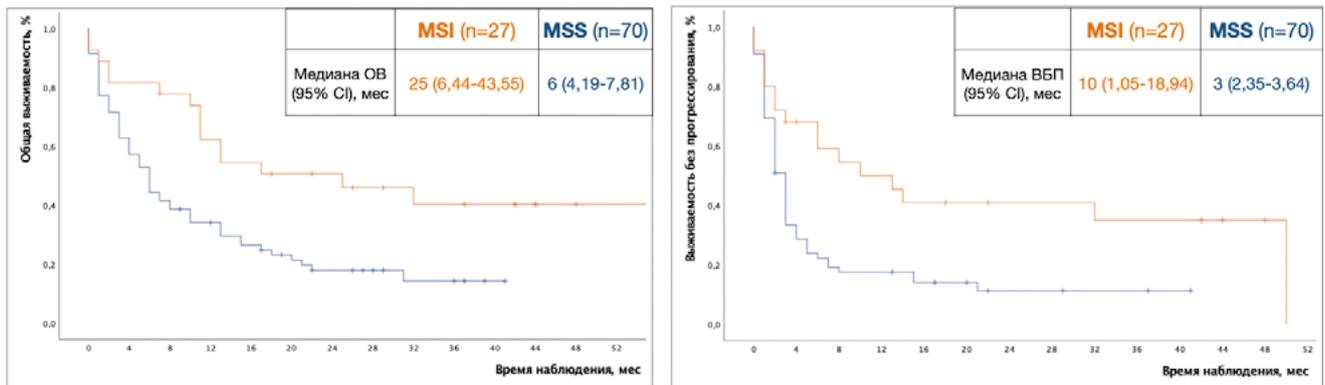


Рисунок 2. Выживаемость пациентов в зависимости от статуса MSI

Figure 2. Patient survival by MSI status

Таблица 3. Выживаемость пациентов с MSS в зависимости от степени экспрессии PD-L1 (CPS)

Table 3. Survival of patients with MSS depending on the degree of PD-L1 expression (CPS)

CPS	N, %	Выживаемость без прогрессирования		Общая выживаемость	
		Медиана, месяцы	ОР, 95% ДИ	Медиана, месяцы	ОР, 95% ДИ
< 1	7 (5,7)	1	0,75 (0,32–1,78)	6	0,86 (0,36–2,01)
≥ 1	71 (57,7)	3		7	
< 5	59 (48,8)	2	0,67 (0,30–1,46)	6	0,59 (0,26–1,35)
≥ 5	19 (14,9)	5		15	
< 10	64 (52,9)	2	0,72 (0,30–1,73)	6	0,72 (0,28–1,86)
≥ 10	14 (10,7)	5		13	
< 20	68 (55,4)	3	0,93 (0,33–2,64)	6	0,86 (0,30–2,45)
≥ 20	10 (8,3)	3		13	
10 ≥ CPS ≥ 5	6 (4,9)	3	0,98 (0,36–2,80)	7	1,29 (0,40–4,13)
10 < CPS < 5	65 (53,3)	3		15	
20 ≥ CPS ≥ 10	5 (4,0)	4	1,18 (0,42–3,29)	7	1,28 (0,40–4,13)
20 < CPS < 10	66 (54,0)	3		5	

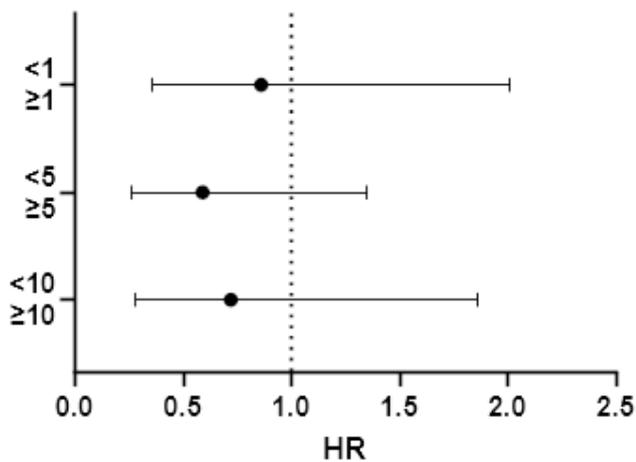
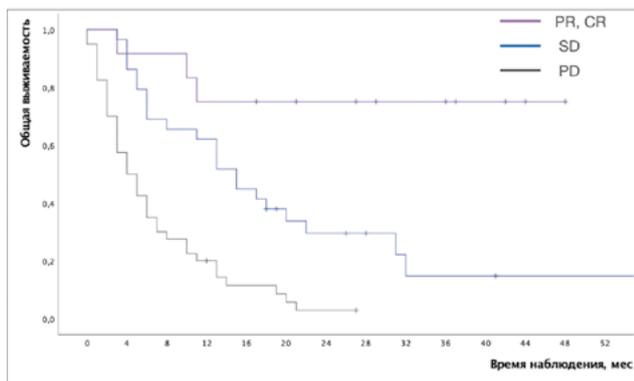


Рисунок 3. Форест-график общей выживаемости пациентов с MSS в зависимости от степени экспрессии PD-L1 (CPS)

Figure 3. Forest plot of overall survival of patients with MSS depending on the degree of PD-L1 expression (CPS)



PR — частичный эффект; CR — полный ответ;
SD — стабилизация; PD — прогрессирующее

Рисунок 4. Общая выживаемость всех пациентов в зависимости от ответа на лечение

Figure 4. Overall survival of all patients according to treatment response

болезни составила среди всех пациентов 36,6%, частота объективного ответа — 10,6%. Медиана ОВ пациентов с полученным объективным ответом на иммунотерапию не была достигнута (ОР 0,17; $p < 0,001$) (рис. 4). Медиана времени от начала иммунотерапии до возникновения ответа на лечение составила 3 месяца (1–14 мес.). Медиана длительности ответа на иммунотерапию составила 12 месяцев (3–17 мес.). Ни одного убедительного случая псевдопрогрессирования не было зарегистрировано.

Токсичность

Перечень всех НЯ представлен в таблице 4. К нежелательным явлениям 3–4 степени относилось повышение АЛТ/АСТ ($n = 1$) и иммуноопосредованный нефрит ($n = 1$).

Таблица 4. Иммуноопосредованные нежелательные явления

Table 4. Immune-mediated adverse events

Нежелательное явление	Количество случаев (N, %)
Привели к отсрочке лечения	5 (4,1)
Привели к отмене лечения	1 (0,8)
Привели к смерти	0 (0)
Повышение билирубина общего 1 степени	2 (1,6)
Кожный зуд 1 степени	1 (0,8)
Нефрит 3 степени	1 (0,8)
Гипотиреоз 2 степени	3 (2,5)
Повышение АЛТ/АСТ 2 степени	4 (3,3)
Повышение АЛТ/АСТ 3 степени	1 (0,8)
Кожная сыпь 2 степени	2 (1,6)
Астения 2 степени	5 (4,1)
Колит 2 степени	1 (0,8)
Диарея 2 степени	1 (0,8)
Артрит 3 степени	1 (0,8)

У одного пациента развился иммуноопосредованный артрит 3 степени, который удалось купировать введением микофенолата мофетила. Впоследствии иммунотерапия у данного пациента была отменена. Системная терапия глюкокортикостероидами потребовалась у четверых пациентов (3,3%). Ни одного нежелательного явления, которое привело к летальному исходу, не было зарегистрировано.

Обсуждение

Мы проанализировали данные 122 пациентов, получивших ингибиторы контрольных точек иммунитета по поводу мРЖ в 5 клиниках г. Москвы. В мировой литературе приведены доказательства того, что в азиатской популяции ингибиторы контрольных точек иммунитета обладают большей эффективностью по сравнению с европейцами [20]. Однако в исследованиях реальной клинической практики применения иммунотерапии на поздних линиях лечения по поводу мРЖ в странах Азии были получены схожие показатели выживаемости пациентов: медиана ОВ составила 5,8 месяцев (95% ДИ 5,29–7,00), медиана ВБП — 1,8 месяцев (95% ДИ 1,71–1,97) [21]. Частота контроля болезни составила 39,4%. Аналогичные результаты были продемонстрированы на европейской популяции больных, получивших ниволумаб по поводу мРЖ: медиана ОВ составила 6,3 месяцев (95% ДИ 3,3–9,3), медиана ВБП — 2,1 месяцев (95% ДИ 1,4–2,8) [22].

Интересно, что в нашем исследовании иммунотерапию практически никогда не назначали пациентам с PD-L1 негативными опухолями (среди 51 пациента с MSS) — всего в 6% случаев, что не позволяет высказаться о преимуществе иммунотерапии у пациентов

с наличием экспрессии CPS. Тенденция к увеличению показателей ОВ начинается с подгруппы пациентов с экспрессией PD-L CPS ≥ 5 : мОВ составила 15 месяцев против 6 месяцев группе CPS < 5 . Вероятно, для выявления статистически значимых различий в данной подгруппе пациентов не хватило мощности исследования. Данные рандомизированных исследований 3 фаз четко свидетельствуют о преимуществе добавления иммунотерапии к ХТ в подгруппах пациентов с экспрессией CPS ≥ 5 –10 в первой линии лечения [15,23]. Оптимальной опцией лечения PD-L1 позитивного мРЖ во второй линии на данный момент является монотерапия пембролизумабом при CPS ≥ 10 : мОВ составила 17,4 мес. — на 7 мес. больше по сравнению с группой ХТ [24], в то время как мОВ пациентов, получающих комбинированный режим рамуцирумаба и ХТ не превышает 8–9 месяцев [24]. Что касается поздних линий лечения, отсутствие предиктивности в исследовании ATTRACTION-2 связано с оценкой PD-L1 позитивного статуса шкалой TPS [16], который имеет более низкую биомаркерную значимость по сравнению с шкалой оценки CPS [24].

Аналогично данным мировой литературы, мы получили статистически значимые различия в ОВ у пациентов в зависимости от статуса MSI, а также нумерически мВБП пациентов с MSI была гораздо выше по сравнению с MSS: 10 месяцев против 3 месяцев. Почти 50% пациентов живы после 2 лет лечения, кривая ВБП выходит на плато на отметке в 40%, аналогично данным исследований анти-PD1 ингибиторов у пациентов с MSI [25]. Остается открытым вопрос о режиме назначения анти-PD1 ингибиторов у данных пациентов в качестве 1 линии: использовать двойную блокаду, в монорежиме или в комбинации с ХТ. В 2021 году в подгрупповом анализе пациентов с MSI исследования CheckMate-649, получивших комбинацию ниволумаба с ипилимумабом ($n = 11$), медиана ОВ не была достигнута [26]. В обновленных результатах 3-летнего наблюдения данного исследования у пациентов с MSI, получивших ниволумаб с оксалиплатин-содержащей ХТ ($n = 44$), ОВ составила 38,7 мес. [23]. Рандомизированные исследования по оценке эффективности анти-PD1 ингибиторов в сравнении с или без ХТ у данной категории

пациентов пока не проводились, однако в подгрупповом анализе исследования Keynote-062 медиана ВБП у пациентов с MSI не была достигнута в группе пембролизумаба против 11,2 мес. в группе с паклитакселем [5]. Показатели одно- и двухгодичной ОВ также были выше в группе иммунотерапии. В нашем исследовании трое пациентов с MSI получили монотерапию анти-PD1 ингибиторами в первой линии, один из которых жив на момент среза данных. Среднее число циклов иммунотерапии составило 31, а медиана ОВ — 60 мес.

В нашем исследовании хотя бы одну линию лечения после прогрессирования на фоне иммунотерапии получили 18,2% пациентов, что несколько превосходит данные реальной клинической практики [27].

Несмотря на то, что качественно оценить токсичность лечения ретроспективно было затруднительно, полученные результаты говорят о приемлемой переносимости иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные применения ингибиторов контрольных иммунных точек в РФ по поводу мРЖ в реальной клинической практике сопоставимы с результатами регистрационных исследований иммунотерапии и мировыми данными.

В дальнейшем планируется ретроспективно проанализировать факторы прогноза пациентов, получающих иммунотерапию по поводу мРЖ, а также создать прогностическую шкалу с целью оптимизации назначения иммунотерапии для данной категории больных.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу-онкологу, заведующему отделением общей онкологии № 1 ЦАОП в ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка» ДЗМ» Евдокимову В.И., врачу-онкологу ГКОБ «№ 1» Федорину Д.С., врачу-онкологу НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Царевой А.С. за помощь в сборе данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2022. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.
The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Shitara K., Janjigian Y.Y., Moehler M.H., et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2022;40(4):240–240. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.240
3. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224–1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)

4. Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C. Et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel – results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer* 2022;165:48–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.015>
5. Бесова Н.С., Титова Т.А., Трякин А.А. и соавт. Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после доцетаксела в первой линии в рутинной клинической практике. *Медицинский совет* 2021;(4S):64–78. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-64-78. Besova N.S., Titova T.A., Tryakin A.A., et al. Ramucirumab with paclitaxel or FOLFIRI as second-line treatment in docetaxel-pre-treated patients with metastatic gastric cancer in real-world setting. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):64–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-64-78>
6. Pavlakis N., Sjoquist K.M., Martin A.J., et al. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2728–35. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.1901>
7. Taberero J., Shitara K., Zaanan A., et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open* 2021;6(4):100200. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100200>
8. Fanotto V., Uccello M., Pecora I., et al. Outcomes of advanced gastric cancer patients treated with at least three lines of systemic chemotherapy. *Oncologist* 2017;22(12):1463–1469. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0158>
9. Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y., et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(9):1779–1785. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq032>
10. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability–high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
11. Kang Y.K., Chen L.T., Ryu M.H., et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(2):234–247. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00692-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00692-6)
12. Wainberg Z.A., Shitara K., Van Cutsem E., et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1–positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. *J Clin Oncol* 2022;40(4):243–243. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.243
13. Ahn S., Kim K.M. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28–8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Mod Pathol* 2023;34(9):1719–1727. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00823-9>
14. Li M., Kaili D., Shi L. Biomarkers for response to immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancers. *World J of Gastrointest Oncol* 2022;14(1):19–37. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i1.19>
15. Rha S.Y., Oh D.Y., Yañez P., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(11):1181–1195. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00515-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00515-6)
16. Kang Y.K., Boku N., Satoh T., et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538–12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10111):2461–2471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)
17. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013>
18. Ratti M., Lampis A., Hahne J.C., et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(22):4151–4162. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2906-9>
19. Сунь Х., Неред С., Трякин А. и соавт. Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неоадьювантную терапию. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):275–284. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>
Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability. *Voprosy Onkologii* 2023;69(2):275–284. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>
20. Peng L., Qin B.D., Xiao K. Et al. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1781333. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1781333>
21. Takahashi Y., Sunakawa Y., Inoue E., et al. Real-world effectiveness of nivolumab in advanced gastric cancer: the DELIVER trial (JACCRO GC-08). *Gastric Cancer* 2022;25(1):235–244. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01237-x>

22. Schlintl V., Huemer F., Rinnerthaler G., et al. Checkpoint inhibitors in metastatic gastric and GEJ cancer: a multi-institutional retrospective analysis of real-world data in a Western cohort. *BMC Cancer* 2022;22(1) № 1 (22):51. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09115-6>
23. Janjigian Y.Y., Ajani J.A., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-up of the phase III CheckMate 649 trial. *J Clin Oncol* 2024; *JCO*230160. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01601.2024>.
24. Yamashita K., Iwatsuki M., Harada K., et al. Prognostic impacts of the combined positive score and the tumor proportion score for programmed death ligand-1 expression by double immunohistochemical staining in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2020;23(1):95–104. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00999-9>
25. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
26. ESMO Congress 2021 | OncologyPRO. Доступно по: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/nivolumab-nivo-plus-chemotherapy-chemo-or-ipilimumab-ipi-vs-chemo-as-first-line-1l-treatment-for-advanced-gastric-cancer-gastroesophageal-j>
27. Le D.T., Ott P.A., Korytowsky B., et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes across lines of therapy in patients with advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2020;19(1):32–38. e3. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.09.001>

ВКЛАД АВТОРОВ

А. Б. Райс: сбор и обработка данных, написание статьи;
М. Ю. Федянин: помощь в сборе данных, написание и редактирование статьи; **Д. В. Попов:** помощь в сборе данных;
И. А. Покатаев: помощь в сборе данных, редактирование статьи;
М. А. Лядова: помощь в сборе данных, редактирование статьи;
Л. Г. Жукова: помощь в сборе данных;
Д. Л. Строяковский: помощь в сборе данных;
М. В. Волконский: помощь в сборе данных;
Д. А. Гаврилова: помощь в сборе данных;
Н. С. Бесова: редактирование статьи;
А. А. Трякин: помощь в сборе данных, написание и редактирование статьи.

ORCID АВТОРОВ

Райс Анастасия Биккаровна
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>
Федянин Михаил Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Попов Дмитрий Владимирович
<https://orcid.org/0009-0003-0157-9405>
Покатаев Илья Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Лядова Марина Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Жукова Людмила Григорьевна
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Строяковский Даниил Львович
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>
Волконский Михаил Викторович
<https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>

AUTHORS' CONTRIBUTION

A. B. Rays: collection and processing data, article writing;
M. Yu. Fedyanin: assistance in data collection, writing and editing the article;
D. V. Popov: assistance in data collection;
I. A. Pokataev: assistance in data collection, article editing;
M. A. Lyadova: assistance in data collection, article editing;
L. G. Zhukova: assistance in data collection;
D. L. Stroyakovskii: assistance in data collection;
M. V. Volkonskii: assistance in data collection;
D. A. Gavrilova: assistance in data collection;
N. S. Besova: article editing;
A. A. Tryakin: assistance in data collection, writing and editing the article.

ORCID OF AUTHORS

Rais Anastasiya Bikkarovna
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>
Fedyanin Mikhail Yurevich
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Popov Dmitrii Vladimirovich
<https://orcid.org/0009-0003-0157-9405>
Pokataev Ilya Anatolevich
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Lyadova Marina Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Zhukova Lyudmila Grigorevna
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Stroyakovskii Daniil Lvovich
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>
Volkonskii Mikhail Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>

Гаврилова Дарья Александровна
<https://orcid.org/0009-0008-5996-6965>
Бесова Наталия Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>
Трякин Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 07.03.2024,
прошла рецензирование 27.03.2024,
принята в печать 03.04.2024

Gavrilova Darya Aleksandrovna
<https://orcid.org/0009-0008-5996-6965>
Besova Nataliya Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>
Tryakin Aleksei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.