

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>

Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) пембролизумаба и ниволумаба у больных метастатическим раком желудка в I линии. Опыт онкологической службы г. Москвы

Н.Н. Семёнов^{1,2}, М.Ю. Федянин^{3,4,5}, Л.Г. Жукова¹, И.Е. Хатьков^{1,6}, Д.Л. Строяковский⁷, И.А. Покатаев⁸

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁵ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁶ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

⁷ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

⁸ Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А

Контакты: Николай Николаевич Семёнов nn.semenov@mknc.ru

Введение: Применение препаратов иммунотерапии в комбинации с химиотерапией показало свою эффективность в рандомизированных исследованиях в I линии лечения метастатического рака желудка. В работе рассмотрен опыт онкологической службы г. Москвы по оценке эффективности пембролизумаба и ниволумаба у больных метастатическим раком желудка в зависимости от морфологических (CPS, MSI) характеристик.

Цель исследования: сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) в первой линии у больных распространенным раком желудка, которым проводилась иммунотерапия (в монорежиме или в комбинации с химиотерапией) или стандартная химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов.

Результаты: Критериям включения соответствовали 194 пациента. Из них ингибиторы контрольных точек (ИКТ) получали 52 пациента (18 — только иммунотерапию; 31 — в сочетании с химиотерапией, пембролизумаб получали 15, ниволумаб — 37 больных). Химиотерапию CAPOX или FOLFOX без ИКТ получили 142 пациента. Медиана наблюдения составила 29,5 мес. (17,4–62,0 мес.). Мужчин в группах было 55,8% и 57,7%, средний возраст — 64,5 и 65,9 лет, ECOG 2 отмечен у 15,4% и 8,5%. Другие характеристики также были сопоставимы: CPS > 10 у 69,2% и 19,7% ($p = 0,0001$), MSI — у 26,2% и 4,9% ($p = 0,009$), 2 и более линий лечения получали 36,5% и 69,3% ($p = 0,0001$) соответственно. ВБП в общей группе составила 7,9 мес. и 6,4 мес. (ОР 0,46; 95% ДИ 0,32–0,67, $p = 0,0001$), а ОВ — 17,3 мес. и 14,6 мес. (ОР 0,71; 95% ДИ 0,49–1,04, $p = 0,076$) соответственно. При проведении однофакторного анализа был установлен только 1 фактор прогноза выживаемости: число органов, пораженных метастазами. В соответствии с этим анализ показал, что при наличии метастазов в 1–2 органах использование ИКТ имело преимущество в ВБП ($p = 0,051$ и $p = 0,001$), при 3 и более метастазах преимущество отсутствовало ($p = 0,62$). Оценивая влияние уровня CPS у больных с MSS фенотипом показано, что при CPS 0–9 преимущества в ВБП (6,1 мес. и 6,9 мес., $p = 0,7$) и ОВ (8,8 мес. и 14,9 мес., $p = 0,39$) не было. При CPS > 10 отмечено преимущество при добавлении ИКТ по ВБП (9,9 мес. и 4,4 мес., $p = 0,0001$), и ОВ 18,2 мес. и 12,1 мес. ($p = 0,23$). Однако при уровне CPS > 50 результаты не отличались. При оценке результатов лечения больных с MSI показано, что при медиане ВБП 6,6 мес. и 5,2 мес. (ОР 0,48; 95% ДИ 0,17–1,4; $p = 0,165$) медиана ОВ у пациентов, получивших ИКТ с или без ХТ, была значимо выше — 24,3 мес. и 11,1 мес., соответственно (ОР 0,4; 95% ДИ 0,13–1,21; $p = 0,11$).

Выводы: использование ИКТ в I линии терапии метастатического рака желудка (по сравнению с только ХТ) увеличивает долю пациентов, живущих без прогрессирования 12 и более месяцев, и более чем в 2 раза увеличивает общую выживаемость. Пороговый уровень CPS для назначения ИКТ, возможно, должен составлять > 10. Взаимосвязь эффективности иммунотерапии и экспрессии PD-L1 при раке желудка с MSI опухолями требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов. Информация об уровне CPS, наличии MSI и HER2/neu должны быть известны к моменту обсуждения тактики лечения в дебюте метастатической болезни.

Ключевые слова: рак желудка, ингибиторы контрольных точек иммунитета, химиотерапия

Для цитирования: Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г. и соавт. Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) пембролизумаба и ниволумаба у больных метастатическим раком желудка в I линии. Опыт онкологической службы г. Москвы. Злокачественные опухоли 2025;15(1):27–35. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>

The results of the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) pembrolizumab and nivolumab in the first line treatment of patients with metastatic gastric cancer. The experience of the oncological service of Moscow

N. N. Semenov^{1,2}, M. Y. Fedyanin^{3,4,5}, L. G. Zhukova¹, I. E. Khatkov^{1,6}, D. L. Stroyakovsky⁷, I. A. Pokataev⁸

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

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka», Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

⁴ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁵ National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁶ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

⁷ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁸ 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

Contacts: Nikolay Nikolaevich Semenov nn.semenov@mknc.ru

Introduction: the use of immunotherapy agents in combination with chemotherapy has shown its effectiveness in randomized trials for the first-line treatment of metastatic gastric cancer. The paper considers the experience of the Moscow oncological service in evaluating the effectiveness of pembrolizumab and nivolumab in patients with metastatic gastric cancer, depending on morphological (CPS, MSI) characteristics.

Aim of the study: to compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with advanced gastric cancer who underwent immunotherapy (as monotherapy or in combination with chemotherapy) or standard chemotherapy with oxaliplatin and fluoropyrimidines.

Patients and methods: 194 patients met the inclusion criteria. Of these, 52 patients received checkpoint inhibitors (ICI) (18-immunotherapy alone; 31-in combination with chemotherapy, 15 patients received pembrolizumab and 37 patients received nivolumab); 142 patients received chemotherapy CAPOX or FOLFOX without ICI. The median follow-up was 29.5 months (17.4–62 months). Males were 55.8% and 57.7% with average age of 64.5 and 65.9 years, ECOG 2 was detected in 15.4% and 8.5% of patients. Other characteristics were also comparable: CPS > 10 69.2% and 19.7% ($p = 0.0001$), MSI 26.2% and 4.9% ($p = 0.009$), 2nd lines and further treatment were received by 36.5% and 69.3% ($p = 0.0001$), respectively.

Results: in the entire population PFS was 7.9 months and 6.4 months (HR 0.46; 95% CI 0.32–0.67, $p = 0.0001$), and OS was 17.3 months and 14.6 months (HR 0.71; 95% CI 0.49–1.04, $p = 0.076$), respectively. The univariate analysis showed that only 1 prognostic factor for survival — the number of organs with metastases. In accordance with this, in case of the presence of metastases in 1–2 organs the use of ICI had an advantage in terms of PFS ($p = 0.051$ and $p = 0.001$), while in case of 3 or more organs involved there was no advantage ($p = 0.62$). Assessing the effect of the CPS level in patients with MSS phenotype, it was shown that at CPS0–9 there was no advantage in PFS (6.1 months and 6.9 months, $p = 0.7$) and OS (8.8 months and 14.9 months, $p = 0.39$). With CPS > 10, an advantage was noted when adding ICI for PFS (9.9 months and 4.4 months, $p = 0.0001$), and OS 18.2 months and 12.1 months ($p = 0.23$). However, the results did not differ at the CPS level > 50. When evaluating patients with MSI, we demonstrated that with a median PFS of 6.6 months and 5.2 months, respectively (HR 0.48; 95% CI 0.17–1.4; $p = 0.165$), the median OS in patients who received ICI with or without CT was significantly higher — 24.3 months and 11.1 months, respectively (HR 0.4; 95% CI 0.13–1.21; $p = 0.11$).

Conclusions: the use of ICI in the first line therapy for metastatic gastric cancer (compared with CT alone) increases the proportion of patients living without progression for 12 months or more, and the overall survival rate was also increased by more than 2 times. The threshold level of CPS for ICI assignment needs to be > 10. The relationship between the effectiveness of immunotherapy and PD-L1 expression in gastric cancer with MSI tumors requires further study in a larger sample of patients. Information at the CPS level, the presence of MSI and HER2/neu should be presented at the time of discussion of treatment tactics at the onset of metastatic disease.

Keywords: gastric cancer, immune checkpoint inhibitors, chemotherapy

For citation: Semenov N.N., Fedyanin M.Y., Zhukova L.G., et al. The results of the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) pembrolizumab and nivolumab in the first line treatment of patients with metastatic gastric cancer. The experience of the oncological service of Moscow. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(1):27–35 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>

ВВЕДЕНИЕ

Основой лекарственного лечения метастатического рака желудка до настоящего времени остаются цитостатики. Базовыми препаратами являются производные платины (цисплатин и оксалиплатин) и фторпиримидины (5-фторурацил (ФУ), капецитабин, S-1, фторафур). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) при использовании стандартных режимов химиотерапии с включением фторпиримидинов и препаратов платины составляет 5–6 мес. и 8–11 мес., соответственно [1,2]. Добавление доцетаксела, по результатам исследований, несколько улучшает отдаленные результаты и позволяет достичь медианы ВБП 7,5 мес и ОВ 12–15 мес. [3,4]. Назначение поддерживающей терапии с включением фторпиримидинов и рамуцирумаба по результатам исследования ARMANI приводит к увеличению медианы ВБП и ОВ 6,6 и 12,6 мес., по сравнению с 3,5 мес. и 10,4 мес. без поддерживающей терапии рамуцирумабом соответственно [5].

В целом исследования потенциала использования только цитостатиков, в том числе попытки увеличения эффективности за счет количества препаратов, были завершены к 2009 году, и медиана ОВ составила примерно 12 мес. В настоящее время самыми используемыми режимами являются комбинации оксалиплатина с ФУ (FOLFOX) или капецитабином (CAPOX). При удовлетворительном общем состоянии пациента нередко используется режим FLOT (оксалиплатин/ФУ/доцетаксел).

Добавление в I линию анти-HER2/neu препарата трастузумаба к стандартной химиотерапии было успешным у пациентов с HER2/neu положительными опухолями (23% в исследовании TOGA) [6], и позволило увеличить как ВБП с 5,5 мес. до 6,7 мес. ($p = 0,0002$), так и ОВ с 11,1 мес. до 13,8 мес. ($p = 0,0046$). Можно отметить, что эффект был более выраженным при использовании режима химиотерапии с капецитабином.

В последние годы значительно вырос интерес к лекарственной активации иммунной системы при лечении злокачественных опухолей (в рекомендациях RUSSCO препараты иммунотерапии впервые рекомендованы к применению с 2017 года при меланоме, почечноклеточном раке и немелкоклеточном раке легкого).

При химиорефрактерном раке желудка сообщения об активности анти-PD-1 препаратов пембролизумаб и ниволумаб появились в 2016 (KEYNOTE-012) [7] и в 2018 году (CheckMate-032) [8]. Результаты исследований оказались весьма скромными, в связи с чем было предложено использовать ряд маркеров по отбору пациентов на данный вариант терапии — экспрессия PD-L1, с преимуществен-

ной оценкой по CPS (отношение всех PD-L1 позитивных клеток, как иммунных, так и опухолевых, к общему числу опухолевых клеток $\times 100$), и наличие микросателлитной нестабильности (MSI) в клетках опухоли.

Применение данных прогностических маркеров позволило выделить группу пациентов с более высокой вероятностью улучшения выживаемости в исследованиях по комбинации анти-PD-1 антител с оксалиплатин-содержащими схемами лечения. Так, в исследовании CheckMate 649 [9] добавление ниволумаба к химиотерапии при опухолях с экспрессией PD-L1, оцененных как CPS > 5 , определило улучшение медианы ОВ до 14,4 мес. против 11,1 мес. в группе плацебо, $p = 0,0001$. Аналогичная взаимосвязь экспрессии PD-L1 и выживаемости продемонстрирована и в исследовании KEYNOTE-859 с пембролизумабом [10]. И если данные по неэффективности комбинаций четко представлены для групп с CPS < 1 , то определить эффективность добавления иммунотерапии в подгруппах с CPS 1–5 или 5–9 и при более высоких пороговых значениях экспрессии биомаркера не представляется возможным из приведенных исследований. Также ограничены данные по эффективности комбинации иммунотерапии и оксалиплатин-содержащих режимов и монотерапии анти-PD1 антителами в I линии при наличии в опухоли MSI.

Именно этим целям посвящено данное ретроспективное многоцентровое исследование.

Цели исследования: сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) в первой линии у больных с распространенным раком желудка, которым проводилась иммунотерапия (в монорежиме или в комбинации с химиотерапией) или стандартная химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов.

Материалы и методы: нами проведено ретроспективное, многоцентровое, когортное исследование.

Критерии включения в исследование

1. Пациенты с метастатическим или местнораспространенным раком желудка, которым невозможно провести радикальное хирургическое лечение;
2. С момента завершения периперационной или адъювантной химиотерапии прошло более 6 месяцев;
3. Проведение химиотерапии первой линии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов с 2019 по 2023 гг. в муниципальных клиниках г. Москвы;
4. ECOG 0–2 балла на момент начала 1 линии лечения (PS);

- Наличие доступной информации по характеристикам пациента и заболевания и данных по общей выживаемости;
- Отсутствие терапии трастузумабом при гиперэкспрессии Her-2/neu;
- У пациентов, которым назначалась иммунотерапия — наличие доступных данных по оценке экспрессии PD-L1 в опухоли в соответствии с CPS¹.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) исчислялась как время от начала противоопухолевого лечения до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, а ОВ — до даты смерти или последнего наблюдения.

Обследование проводилось каждые 2–3 месяца. Ни одного случая, соответствующего критериям псевдопрогрессирования при терапии ИКТ не было отмечено

Статистический анализ

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics версия 26.

Непараметрические данные анализировались с использованием теста χ^2 или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана–Мейера, различия оценивались log-rank-тестом; для медианы выживаемости указывался 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Отношение рисков прогрессирования и смерти рассчитывалось с помощью регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Критериям включения соответствовали 194 пациента. Из них ингибиторы контрольных точек (ИКТ) получали 52 пациента, из них 18-только иммунотерапию (12 пембролизумаб, 6 ниволумаб); 31-в сочетании с химиотерапией CAPOX или FOLFOX (2 с пембролизумабом, 29 с ниволумабом), 3 пациента — с химиотерапией FLOT (1 с пембролизумабом, 2 с ниволумабом). Пембролизумаб получали 15, ниволумаб — 37 больных. Химиотерапию CAPOX или FOLFOX без ИКТ получили 142 пациента.

Медиана наблюдения составила 29,5 мес. (17,4–62 мес.).

Планировалось деление на группы CPS1–5 и CPS6–9, но в связи с тем, что CPS6–9 отмечалось только у 4 и 3 пациентов, группы были объединены в CPS0, CPS1–9 и CPS > 10.

Подробнее характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В целом, группы были сопоставимы по основным параметрам, однако отмечено ожидаемое превалирование пациентов с MSI и CPS > 10 опухолями в группе ИКТ.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в анализ

Table 1. Characteristics of patients included in the analysis

Характеристика	ИКТ + химиотерапия (n = 52)	Химиотерапия (n = 142)	p
Мужчины	29 (55,8%)	82 (57,7%)	0,74
Возраст (лет)	64,5 (32,8–88,6)	65,9 (37,9–84,6)	0,82
> 60	37 (71,2%)	108 (76,1%)	0,58
ECOG			0,77
0	6 (11,5%)	11 (7,7%)	0,15
1	38 (73,1%)	118 (83,1%)	0,18
2	8 (15,4%)	12 (8,5%)	
Первичная опухоль	44 (84,6%)	117 (82,4%)	0,82
Желудок			
Синхронные метастазы	36 (69,2%)	114 (80,3%)	0,2
Метахронные	15 (28,8%)	27 (23,5%)	0,17
Только первичная опухоль	1 (1,9%)	1 (0,7%)	0,46
Локализация метастазов			
Печень	17 (32,7%)	53 (37,3%)	0,74
Брюшина	21 (40,4%)	70 (49,3%)	0,33
Другое	14 (26,9%)	27 (19,0%)	0,23
Число зон метастазирования			
1	11 (21,2%)	21 (14,8%)	0,27
2	36 (69,2%)	97 (68,3%)	1
3 и более	5 (9,6%)	24 (16,9%)	0,26
Аденокарцинома	45 (86,5%)	120 (84,5%)	0,61
Перстневидноклеточный	7 (13,5%)	22 (15,5%)	
HER2/neu			
Положительный	2 (4,7%)	4 (2,9%)	0,48
MSI			
Неизвестно	11 (26,2%)	7 (4,9%)	0,009
	9 (19,2%)	13 (9,2%)	0,04
CPS			
0	4 (7,7%)	54 (38,0%)	0,0001
1–9	11 (21%)	60 (42,3%)	0,017
> 10	36 (69,2%)	28 (19,7%)	0,0001
2 линия	19 (36,5%)	104 (69,3%)	0,0001
ИКТ	—	20 (19,2%)	0,04
Трастузумаб	1 (5,2%)	3 (2,9%)	0,24
Рамуцирумаб	12 (63,1%)	66 (63,4%)	1
3 линия и последующие	3 (5,8%)	46 (30,7%)	0,0001
ИКТ	—	38 (82,6%)	0,0001
Трастузумаб	1 (20%)	2 (4,3%)	0,27
Рамуцирумаб	1 (20%)	17 (37,0%)	0,64
Общая выживаемость на II и последующих линиях лечения	9,5 мес.	10,1 мес.	0,82

¹ CPS (combined positive score) — это качественный иммуногистохимический анализ с использованием антител против PD-L1 для обнаружения белка PD-L1 в тканях аденокарциномы желудка. На предметном стекле, окрашенном PD-L1, должно присутствовать минимум 100 опухолевых клеток, чтобы образец считался адекватным для оценки PD-L1. Считается, что образец имеет экспрессию PD-L1, если совокупный положительный балл (CPS) ≥ 1 . CPS — это количество клеток (опухолевых, лимфоцитов и макрофагов), окрашивающихся PD-L1, в отношении общего количества жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100.

Таблица 2. Результаты ВБП и ОВ в группах ИКТ и химиотерапии

Table 2. PFS and OS results in the ICI and chemotherapy groups

Режим	n	ВБП (мес.)	p	ОВ (мес.)	p
ИКТ ± ХТ	52	7,9	0,0001	17,3	0,076
ХТ	142	6,4	(ОР 0,71; 95%ДИ 0,46–0,32–0,67)	14,6	(ОР 0,71; 95%ДИ 0,49–1,04)

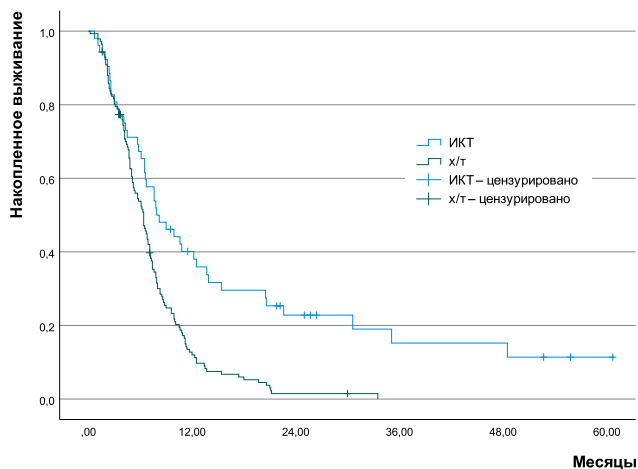
**Рисунок 1. ВБП в общей группе**

Figure 1. PFS in the overall group

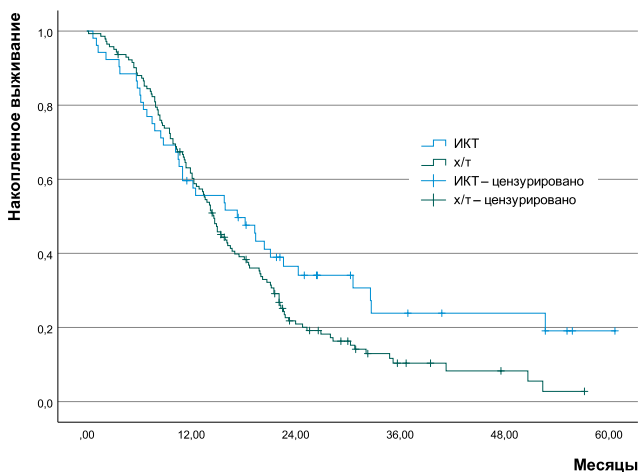
**Рисунок 2. ОВ в общей группе**

Figure 2. OS in the general group

Также значительно большее число пациентов продолжали лечение после прогрессирования на 1 линии в группе химиотерапии.

В дальнейшем из числа пациентов, продолжавших лечение, в группе химиотерапии практически все получали ИКТ. Трастузумаб во 2–3 линиях лечения был назначен пациентам

Таблица 3. Оценка факторов, влияющих на общую выживаемость

Table 3. Assessment of factors affecting overall survival

Характеристика	n	Общая выживаемость (n = 194)	p, ОР, 95%ДИ
Мужчины	111	15,0 мес.	0,58
Женщины	81	13,5 мес.	0,91
			0,67–1,25
Возраст (лет)			0,6
< 60	48	14,2 мес.	1,1
> 60	146	14,9 мес.	0,77–1,56
ЕСОГ			
0	17	19,4 мес.	Реф.
1	156	14,7 мес.	0,88 (0,98; 0,4802,01)
2	20	14,5 мес.	0,96 (1,03; 0,6–1,76)
Желудок	161	14,5 мес.	0,12
КЭП	28	14,9 мес.	0,81
			0,51–1,3
Синхронные метастазы	150	14,3 мес.	0,16
Метахронные метастазы	44	19,3 мес.	1,32
			0,9–1,9
Локализация метастазов			
Печень	70	15,5 мес.	0,29 (1,31; 0,82–2,07)
Брюшина	91	14,5 мес.	0,099 (1,4; 0,92–2,2)
Другое	33	19,8 мес.	Реф.
Число зон метастазирования			
1	32	19,8 мес.	Реф.
2	133	14,7 мес.	0,093 (0,87; 0,56–1,35)
3 и более	29	13,3 мес.	0,004 (0,48; 0,27–0,88)
Аденокарцинома	165	14,5 мес.	0,38
Перстневидноклеточный рак	29	14,7 мес.	0,87
			0,54–1,28
HER2/neu			0,96
Пол	6	14,7 мес.	1,03
Отр	177	19,4 мес.	0,45–2,33
CPS			0,169
0–9	129	14,7 мес.	1,25
> 10	64	15,8 мес.	0,89–1,76
MSI	18	14,6 мес.	0,13
MSS	152	12,2 мес.	1,56
			0,86–2,8

с HER2-позитивным мРЖ, не получавшим его в 1 линии. Рамуцирумаб получало сопоставимое число пациентов. Тем не менее, на общую выживаемость лечение, проводимое во II и далее линиях, влияния не оказало.

Оценка ВБП и ОВ

Во всей группе пациентов медиана ВБП и ОВ составила 6,6 мес. и 16,7 мес., соответственно. При сравнении ВБП и ОВ в группе ИКТ и ХТ получены следующие данные (табл. 2, рис. 1, 2).

В группе ИКТ (без учета уровня CPS и наличия MSI) продемонстрированы преимущества в отношении ВБП и ОВ по сравнению с только химиотерапией (хоть и не достигшие статистически значимого различия в ОВ).

Таблица 4. Результаты ОВ в группах ИКТ и ХТ в зависимости от числа органов, пораженных метастазами

Table 4. OS results in the ICI and CT groups depending on the number of organs with metastases

Режим	п	ОВ (мес.)	р
1 орган			
ИКТ ± ХТ	11	52,7	0,132 (ОР 0,46; 95%ДИ 0,17–1,26)
ХТ	21	19,8	
2 органа			
ИКТ ± ХТ	36	18,2	0,213 (ОР 0,75; 95%ДИ 0,48–1,18)
ХТ	97	14,5	
3 и более органа			
ИКТ ± ХТ	5	10,6	0,38 (ОР 1,55; 95%ДИ 0,57–4,2)
ХТ	24	13,8	

Проведен однофакторный анализ признаков, влияющих на ОВ (табл. 3).

Таким образом, при однофакторном анализе влияние на отдаленные результаты имело только метастатическое поражение 3 и более органов.

Проведено сравнение ОВ группах с ИКТ и ХТ с коррекцией по прогностическим факторам. (табл. 4).

Продemonстрировано, что использование ИКТ у пациентов с невысокой опухолевой нагрузкой сохраняет свое преимущество (несмотря на отсутствие статистически значимого различия), а при его наличии преимуществ не отмечено.

Оценка влияния экспрессии PD-L1 (CPS) на ВБП и ОВ

Данный анализ проведен для пациентов с наличием MSS фенотипа опухоли или неизвестным его статусом (табл. 5).

Показано, что при уровне CPS 0–9 использование ИКТ не влияет на отдаленные результаты, в то время как при CPS > 10 ВБП была очевидно лучше при использовании ИКТ, и отсутствие статистически значимого преимущества в ОВ можно объяснить различной частотой лечения во II и последующих линиях. Также складывается впечатление, что с увеличением степени CPS эффективность химиотерапии снижается.

Оценка эффективности иммунотерапии при раке желудка с MSI опухолями

Согласно рекомендациям RUSSCO, иммунотерапия может применяться у пациентов с метастатическим раком желудка в I линии при наличии микросателлитной нестабильности (MSI) опухоли, поэтому нами также оценено влияние иммунотерапии у этой группы пациентов (n = 18). Из них 11 получали ИКТ (8-моно и 3 в сочетании с ХТ) и 7-только химиотерапию. Оценка микросателлитной нестабильности в опухоли осуществлялась методом

Таблица 5. ВБП и ОВ у пациентов с MSS или неизвестным фенотипом опухоли, получавших ИКТ или химиотерапию в зависимости от уровня CPS

Table 5. PFS and OS in patients with MSS or unknown tumor phenotype who received ICI or chemotherapy depending on the CPS level

Режим	п	ВБП (мес.)	р	ОВ (мес.)	р
CPS0–9					
ИКТ	10	6,1	0,7 (ОР 1,15; 95%ДИ 0,58–2,29)	8,8	0,39 (ОР 1,36; 95%ДИ 0,68–2,71)
ХТ	107	6,9		14,9	
CPS > 10					
ИКТ	31	9,9	0,0001 (ОР 0,26; 95%ДИ 0,15–0,49)	18,2	0,23 (ОР 0,7; 95%ДИ 0,39–1,26)
ХТ	28	4,4		12,1	
CPS > 50					
ИКТ	14	10,8	0,012 (ОР 0,23; 95%ДИ 0,07–0,72)	19,3	0,68 (ОР 0,78; 95%ДИ 0,24–2,54)
ХТ	6	4,3		9,9	

ПЦР у 1-го и 4-х пациентов, соответственно, у остальных — методом ИГХ.

Оценка показала, что при медианах ВБП 6,6 мес. и 5,2 мес. соответственно (ОР 0,48; 95%ДИ 0,17–1,4; p = 0,165) медиана ОВ у пациентов, получивших ИКТ с или без ХТ, была значительно выше — 24,3 мес. и 11,1 мес. соответственно (ОР 0,4; 95%ДИ 0,13–1,21; p = 0,11), отсутствие достоверного различия может быть объяснено малым числом наблюдений.

Результаты по ВБП и ОВ представлены на рисунке 3 и 4.

Необходимо отметить, что в группе пациентов, получавших в качестве I линии только химиотерапию, 91,7% больных в последующих линиях получали ИКТ.

Более наглядно результаты представлены в виде диаграммы (рис. 5).

В качестве критерия эффективности была выбрана выживаемость без прогрессирования, для исключения влияния последующего лечения. Медиана ВБП в общей группе, получивших ИКТ в I линии, составила 6,5 мес.

На рисунке 3 представлены данные о выживаемости без прогрессирования пациентов с MSI.

Можно отметить, что треть пациентов имела ВБП больше 12 мес., и почти все (5 из 6) получали ИКТ. Сочетание MSI с CPS > 10 у 4 (2 только ИКТ, 2 в сочетании с химиотерапией) из 5 больных обеспечило выживаемость без прогрессирования более 12 мес. Это позволяет рассматривать пациентов с MSI и CPS > 10 как наиболее перспективных кандидатов на терапию ИКТ в I линии терапии распространенного рака желудка.

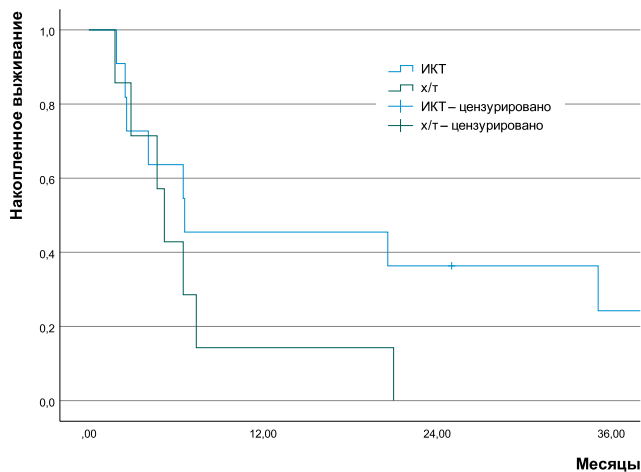


Рисунок 3. ВБП у больных с MSI фенотипом

Figure 3. PFS in patients with MSI phenotype

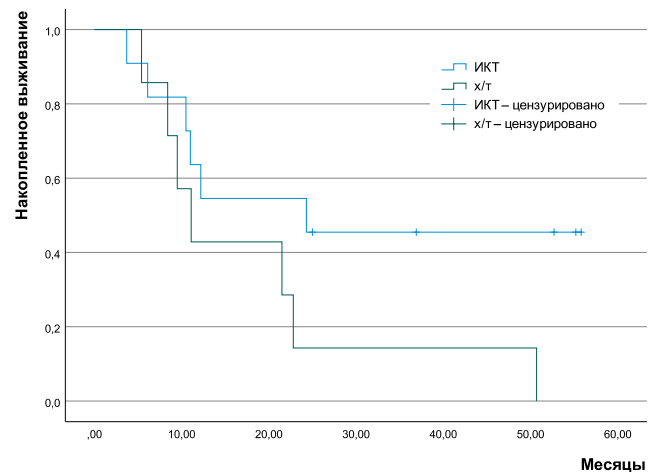


Рисунок 4. ОВ у больных с MSI фенотипом

Figure 4. OS in patients with MSI phenotype

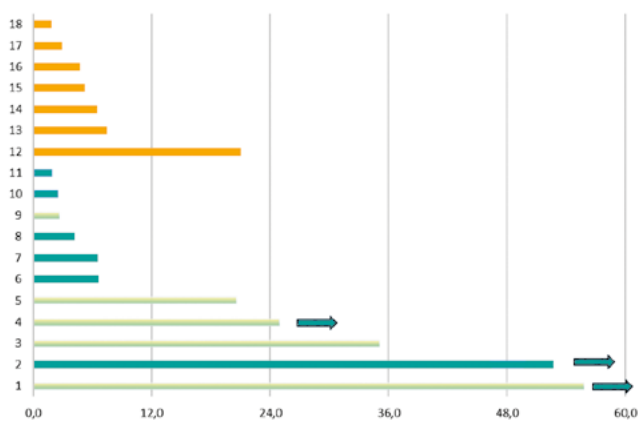


Рисунок 5. Медиана ВБП у пациентов с MSI

Пациенты 1–11 получали ИКТ, 12–18 — только химиотерапию. Светлым отмечены пациенты с CPS > 10, стрелка — отсутствие прогрессирования на момент последнего наблюдения.

Figure 5. Median PFS in patients with MSI

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что усиление эффекта цитостатиков стало возможным при добавлении анти-HER2/neu препаратов (трастузумаб) и ингибиторов контрольных точек (пембролизумаб и ниволумаб), но лишь в таргетных популяциях.

Только около 40–45% больных метастатическим раком желудка имеют гиперэкспрессию HER2/neu или уровень CPS > 10, или MSI, у которых возможно увеличить эффект химиотерапии добавлением других лекарств. У остальных 60% пациентов с «трижды негативными» опухолями (HER2-, PD-L1-, MSS) в настоящее время остается только использование цитостатиков и добавление анти-VEGF препаратов в последующих линиях лечения.

Результаты, полученные при обобщении опыта онкологической службы г. Москвы по использованию ИКТ в лечении метастатического рака желудка в I линии, в целом коррелируют с данными международных клинических исследований, положенных в основу рекомендаций. В то же время, необходимо отметить, что использование ИКТ вне рамок рекомендаций не приводило к желаемому результату.

Несмотря на трудности (на основе наших данных) в обсуждении порогового уровня CPS для назначения ИКТ, складывается вполне обоснованное суждение о том, что этот уровень, возможно, должен составлять 10 и более. Малое число наблюдений не позволило определить группу пациентов, которым будет достаточно монотерапии ИКТ, но, по всей видимости, это могут быть пациенты с MSI и CPS > 10 опухолями.

Оценка результатов применения ИКТ у пациентов с MSI опухолями показывает, что добавление ИКТ может улучшить отдаленные результаты, в особенности, если наличие MSI сочетается с CPS > 10. В то же время если референсным тестом для определения наличия микросателлитной нестабильности является ПЦР исследование, то определение при ИГХ наличия белков системы репарации (Mismatch Repair) может быть ошибочным в 10–15% случаев. В частности, в работе J. Chao [11], посвященной оценке эффективности пембролизумаба у пациентов метастатическим раком желудка в разных линиях лечения, наличие MSI определялось методом ПЦР. Было показано, что в I линии 1-летняя ОВ на фоне химиотерапии + пембролизумаб составила 71% в сравнении с 47% на фоне химиотерапии, а 2-летняя — 65% и 26%, соответственно. Также и по результатам подгруппового анализа исследования CheckMate 649, ОВ при наличии MSI составила 44,8 мес. при использовании ниволумаба против 8,8 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,29 (95% ДИ 0,12–0,71) [12]. В нашем исследовании 1-летняя ВБП составила 45,0%, 2-летняя — 27,3%, а 1- и 2-летняя ОВ 64% и 53% на фоне терапии ИКТ в I линии. Несколько худшие результаты в нашем анализе

можно объяснить двумя факторами: большинство получили иммунотерапию без химиотерапии и у большинства заключение о наличии MSI в опухоли делалось на основании ИГХ исследования, что могло не отражать реальное наличие такого фенотипа.

Также становится очевидным, что как для больных раком молочной железы и легкого данные молекулярно-генетического исследования (CPS и MSI, а также HER2/neu) должны быть известны к моменту обсуждения тактики лечения в дебюте метастатической болезни (на наш взгляд, в том числе и при обсуждении варианта неoadъювантной терапии).

Выводы: использование ИКТ в I линии терапии метастатического рака желудка (по сравнению с только ХТ) увеличивает долю пациентов, живущих без прогрессирования 12 и более месяцев, и более чем в 2 раза увеличивает общую выживаемость. Пороговый уровень CPS для назначения ИКТ, возможно, должен составлять > 10. Взаимосвязь эффективности иммунотерапии и экспрессии PD-L1 при раке желудка с MSI опухолями требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов. Информация об уровне CPS, наличии MSI, и HER2/neu должны быть известны к моменту обсуждения тактики лечения в дебюте метастатической болезни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B., et al. Capecitabine / cisplatin versus 5-fluorouracil / cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666–73. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>
2. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Probst S., et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1435–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>
3. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S.A., et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>
4. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Hofheinz R., et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19(11):1882–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn403>
5. Pietrantonio F., Randon G., Lonardi S., et al. Ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of oxaliplatin-based chemotherapy in patients (pts) with advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: The ARMAN1 phase III trial. *J Clin Oncol* 2024; suppl 17 (abstr LBA4002). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4002
6. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyerislova 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):687–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
7. Muro K., Chung H.C., Shankaran V., et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):717–726. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00175-3)
8. Janjigian Y.Y., Bendell J., E. Calvo, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2836–2844. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6212>
9. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
10. Rha S.Y., Wyrwicz L., Weber P.E.Y., et al. KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1-selected populations. *J Clin Oncol* 2023;41 (suppl 16; abstr 4014)
11. 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>
12. Janjigian Y.Y., Ajani J.A., Moehler M., et al. First-Line nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-up of the phase III CheckMate 649 trial. *J Clin Oncol* 2024;42(17):2012–2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01601>

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Семёнов: общее руководство проектом; разработка концепции научной работы; разработка дизайна исследования; разработка концепции и дизайна научной работы; сбор и обработка данных; подбор и анализ литературных источников; обзор литературы; обработка результатов исследования; написание статьи; работа с графическим материалом; статистическая обработка данных; утверждение окончательного варианта статьи; оформление статьи

М.Ю. Федянин: разработка концепции и дизайна научной работы; сбор материала исследования; критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; утверждение окончательного варианта статьи

Л.Г. Жукова: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; утверждение окончательного варианта статьи

И.Е. Хатьков: общее руководство проектом

Д.Л. Строяковский: сбор и обработка данных

И.А. Покатаев: сбор материала исследования

ORCID АВТОРОВ

Семёнов Николай Николаевич:
<https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>

Федянин Михаил Юрьевич:
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Жукова Людмила Григорьевна:
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Хатьков Игорь Евгеньевич:
<https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Строяковский Даниил Львович:
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

Покатаев Илья Анатольевич:
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила в редакцию 25.10.2024,
прошла рецензирование 09.02.2025,
принята в печать 26.02.2025.

AUTHORS' CONTRIBUTION

N. N. Semenov: general project management; development of the concept of scientific work; development of research design; development of the concept and design of scientific work; data collection and processing; selection and analysis of literary sources; literature review; processing of research results; writing an article; work with graphic material; statistical data processing; approval of the final version of the article; design of the article

M. Y. Fedyanin: development of the concept and design of scientific work; collection of research material; critical revision with the introduction of valuable intellectual content; approval of the final version of the article

L. G. Zhukova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content; approval of the final version of the article

I. E. Khatkov: general project management

D. L. Stroyakovsky: data collection and processing

I. A. Pokataev: collecting research material.

ORCID OF AUTHORS

Semenov Nikolai Nikolaevich:
<https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>

Fedyanin Mikhail Yurevich:
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Zhukova Lyudmila Grigorevna:
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Khatkov Igor Evgenovich:
<https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Stroyakovskii Daniil Lvovich:
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

Pokataev Ilya Anatolevich:
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Respect for patients' rights. The patient signed an informed consent for the publication of her data.