

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-061>

Эффективность химиоиммунотерапии в первой линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 и клинической пользы в соответствии с критериями ESMO-MCBS и RUSSCO: результаты мета-анализа

М. Ю. Федянин^{1,2,3}, А. Б. Райс³, Н. С. Бесова¹, Е. С. Обаревич¹, Д. А. Гаврилова¹, О. Б. Аду-Хайдар¹, И. А. Карасев¹, Н. А. Козлов¹, А. А. Трякин¹, И. С. Стилиди¹

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

² ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

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

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Введение: Комбинация анти-PD1 антител с химиотерапии в первой линии у пациентов с диссеминированным раком желудка входит в большинство рекомендаций за рубежом и в РФ. Однако не достигнут консенсус порогового значения экспрессии PD-L1 в опухоли, как маркера отбора пациентов для данного подхода (мнения расходятся от отсутствия необходимости селекции пациентов до уровня PD-L1 CPS \geq 10). В связи с этим нами проведен систематический обзор с мета-анализом исследований по оценке эффективности химиоиммунотерапии в первой линии пациентов с диссеминированным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли в контексте оценки клинической пользы нового метода лечения в соответствии с критериями ESMO-MCBS и RUSSCO.

Материалы и методы: Нами проведен систематический обзор с метаанализом рандомизированных исследований III фазы комбинаций различных анти-PD1 антител и химиотерапевтических режимов FOLFOX или XELOX в первой линии у больных распространенным Her-2/neu негативным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 с дальнейшим определением класса клинической пользы в соответствии со шкалами ESMO-MCBS и RUSSCO с учетом порогового значения PD-L1.

Результаты: В мета-анализ были включены данные 6 рандомизированных исследований (ATTRACTION-4, CHECKMATE-649, KEYNOTE-859, ORIENT-16, RATIONALE-305 и GEMSTONE-303), в которых принял участие 5531 пациент. Выявлено статистически значимое улучшение показателей общей выживаемости в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,8; 95% ДИ 0,75–0,86; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$). Статистически значимое улучшение общей выживаемости было отмечено только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5 (ОР 0,71; 95% ДИ 0,65–0,78; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) с уровнем градации по ESMO-MCBS в 3 балла и RUSSCO — IC и среди пациентов при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 (ОР 0,65; 95% ДИ 0,59–0,71; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) и уровнем градации по ESMO-MCBS в 4 балла и RUSSCO — IB.

Выводы: Добавление ингибиторов иммунных контрольных точек к химиотерапии первой линии по схеме FOLFOX или XELOX пациентов с диссеминированным раком желудка с точки зрения клинической пользы ESMO-MCBS и RUSSCO демонстрирует клиническую пользу только при отборе пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли CPS ≥ 10 .

Ключевые слова: рак желудка, иммунотерапия, химиотерапия, анти-PD1 антитела, ESMO-MCBS

Для цитирования: Федянин М.Ю., Райс А.Б., Бесова Н.С. и соавт. Эффективность химиоиммунотерапии в первой линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 и клинической пользы в соответствии с критериями (ESMO-MCBS) и RUSSCO: результаты мета-анализа. Злокачественные опухоли 2025;15(4):33–46. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-061>

Efficacy of chemoimmunotherapy in first-line treatment of patients with disseminated gastric cancer depending on PD-L1 expression and clinical benefit according to the ESMO-MCBS and RUSSCO criteria: results of a meta-analysis

M. Yu. Fedyanin^{1,2,3}, A. B. Rays³, N. S. Besova¹, E. S. Obarevich¹, D. A. Gavrilova¹, O. B. Adu-Haidar¹, I. A. Karashev¹, N. A. Kozlov¹, A. A. Tryakin¹, I. S. Stilidi¹

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

² National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia;

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

Contacts: Mikhail Yurievich Fedyanin fedyaninmu@mail.ru

Background: Addition of anti-PD1 antibodies to chemotherapy (CT) in pts with mGC has become a standard of care. However, there is no consensus on the threshold value of PD-L1 expression in the tumor as a predictor of the effectiveness of this approach (from the opinion that it is possible not to select on expression, to the selection of pts with a CPS ≥ 10). Therefore, we performed systemic review and meta-analysis to evaluate the efficacy of ICT depending on the expression of PD-L1 and compliance with the indicators of clinical benefit in accordance with ESMO-MCBS.

Methods: We conducted a search of all prospective randomized phase III studies in PubMed, ASCO and ESMO congresses for all years before June 2023, with anti-PD1 antibodies and CT with oxaliplatin and fluoropyrimidines in 1st line in pts with Her-2 negative mGC. Primary outcome was hazard ratio (HR) for OS and 95% confidence interval (CI). Fixed or random effects were used for analysis, depending on heterogeneity. Meta-analysis was conducted by Review Manager Ver. 5.3. When calculating the number of points according to ESMO-MCBS, the median OS in the control group was more than 12 months and a point was added for improving the quality of life.

Results: We identified 6 trials (ATTRACTION-4, CHECKMATE-649, KEYNOTE-859, ORIENT-16, RATIONALE-305 and GEMSTONE-303), which included 5531 pts (CT — 2762 and ICT — 2769). According to the results of the meta-analysis there was a significant improvement in OS (HR 0.8, 95% CI 0.75–0.86; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$, p for heterogeneity 0.74) in groups with ICT in ITT population. Statistically significant improvement in overall survival was observed with PD-L1 CPS expression ≥ 5 (OR 0.71, 95% CI 0.65–0.78; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$) with ESMO-MCBS grading level of 3 points and RUSSCO — IC and among patients with PD-L1 CPS expression ≥ 10 (OR 0.65, 95% CI 0.59–0.71; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$) and ESMO-MCBS grading level of 4 points and RUSSCO — IB.

Conclusions: Addition of anti-PD1 and CT with oxaliplatin and fluoropyrimidines in 1st line in pts with mGC meets the definition of clinical benefit according to the ESMO-MCBS and RUSSCO only by selecting pts with PD-L1 expression CPS ≥ 10 .

Keywords: gastric cancer, immunotherapy, chemotherapy, PD-L1 expression, ESMO-MCBC

For citation: Fedyanin M.Yu., Rays A.B., Besova N.S., et al. Efficacy of chemoimmunotherapy in first-line treatment of patients with disseminated gastric cancer depending on PD-L1 expression and clinical benefit according to the ESMO-MCBS and RUSSCO criteria: results of a meta-analysis. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(4):33–46 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-061>

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 г в мире было диагностировано свыше 968 тыс. новых случаев рака желудка (РЖ), умерло более 660 тыс. человек [1]. РЖ у многих пациентов диагностируется на поздних стадиях. Так, в Российской Федерации в 2023 году III и IV стадии были установлены у 21,2% и 36,8% больных соответственно [2]. При этом в течение 5 лет более чем у половины пациентов с резектабельными стадиями развивается прогрессирование заболевания, несмотря на проведение периоперационной химиотерапии. Долгие годы основой терапии метастатического РЖ являлись комбинации с включением оксалиплатина и фторпиримидинов, медиана общей выживаемости (ОВ) при применении которых обычно не превышает 12–15 месяцев [3]. Новый класс препаратов, анти-PD1 моноклональные антитела, впервые за многие годы позволил улучшить отдаленные результаты терапии пациентов с метастатическим РЖ [4]. В рандомизированных исследованиях было показано, что их добавление к химиотерапии первой линии увеличило выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ, однако

данные по предиктивному значению ряда факторов, включая экспрессию PD-L1, были противоречивыми. В реальной клинической практике в РФ анти-PD1 антитела добавляются к химиотерапии, в большинстве случаев не ориентируясь на значения биомаркеров, что может скомпрометировать эффективность нового класса препаратов [5].

В связи этим нами проведен мета-анализ исследований по оценке эффективности химиоиммунотерапии в первой линии пациентов с диссеминированным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли в контексте оценки клинической пользы нового метода лечения в соответствии с критериями ESMO-MCBS и RUSSCO.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed, в которых упоминается сочетание анти-PD-(L)1 антител и химиотерапии по схеме оксалиплатин и фторпиримидинов в первой линии терапии диссеминированного рака желудка по комбинации следующих терминов: "PD 1 Inhibitor"

OR "Programmed Death 1 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor" OR "Anti-PD-1" OR "PD-L1 Inhibitor" OR "Anti-PD-L1" OR "Anti-PD-1/PD-L1" OR "Programmed Death Ligand 1 Inhibitor" OR "pembrolizumab" OR "nivolumab" OR "avelumab" OR "sintilimab" OR "tislelizumab" OR "camrelizumab" OR "durvalumab" OR "atezolizumab" OR "toripalimab" OR "sugemalimab" AND ("gastroesophageal junction" OR "gastroesophageal junction" OR "gastro-oesophageal junction" OR "esophagogastric" OR "oesophagogastric" OR "gastric" OR "stomach") AND ("cancer" OR "carcinoma" OR "adenocarcinoma"). Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO и ESMO с 2014 до января 2025 года.

Критерии включения результатов исследований:

1. Проспективное рандомизированное исследование III фазы у пациентов с диссеминированным Her-2/neu негативным раком желудка
2. Первая линия терапии
3. В качестве группы контроля выступала химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов
4. В качестве экспериментальной группы выступала комбинация оксалиплатина, фторпиримидинов и анти-PD1 или анти-PD-L1 антител
5. Представлены данные по сравнению ОВ.

Основной критерий эффективности — ОВ. Дополнительный оценочный фактор — качество жизни.

После скрининга названий статей и тезисов был проведен отбор литературных источников двумя независимыми экспертами. Затем был создан перечень литературных источников для оценки соответствия критериям включения в анализ. Оба эксперта должны были согласиться с включением исследования в мета-анализ; в случае несогласия третий эксперт должен был оценить возможность включения исследования в работу. После отбора исследований была сформирована таблица с результатами исследований с указанием основного критерия эффективности — ОВ — и данных по относительному риску смерти (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для ITT популяций и для подгрупп в зависимости от степени экспрессии PD-L1 в опухоли по градации CPS. Дополнительно указывался первый автор работы, страна или страны, в которых проводилось исследование, оценка качества жизни, доля пациентов с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 , ≥ 5 и ≥ 10 . Диаграмма отбора исследований для анализа представлена на рис. 1.

В соответствии с рекомендациями Cochrane была проведена оценка риска систематических ошибок, отобранных в исследовании: наличие рандомизации, сокрытие распределения, выборочная отчетность, наличие заслепления исследуемого препарата, полноценность опубликованных или сообщенных данных и другие потенциальные ошибки [https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-08]. Были сформированы 3 уровня градации исследований — с низким уровнем ошибок, с высоким уровнем и неясным уровнем

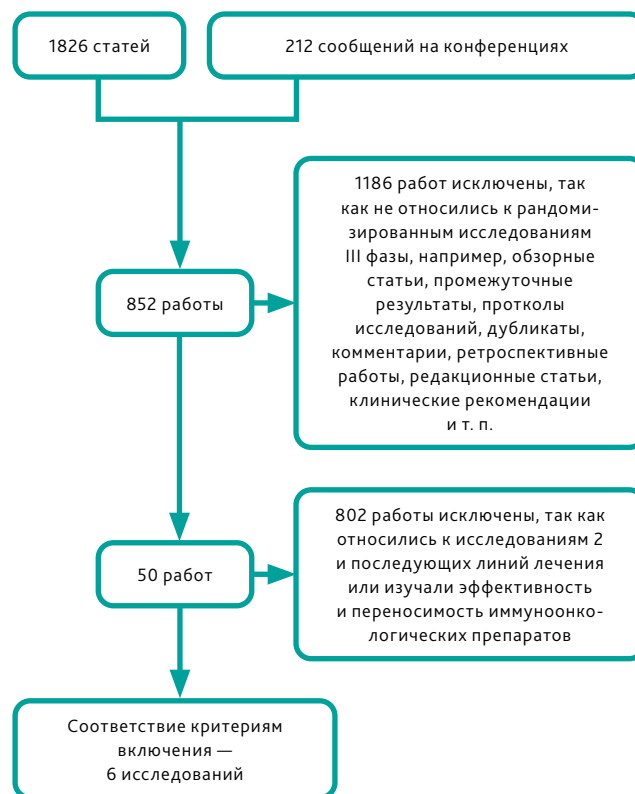


Рисунок 1. Диаграмма отбора исследований в метаанализ

Figure 1. Diagram of study selection for meta-analysis

ошибок. С помощью программы Review Manager 5.3 была сформирована карта качества включенных в мета-анализ исследований.

Анализ клинической пользы

Анализ клинической пользы проводился по шкалам ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale и RUSSCO во всей группе пациентов и в зависимости от различных значений экспрессии PD-L1. С учетом медианы ОВ в контрольных группах включенных исследований, составляющей более 12 месяцев в клинической ситуации, когда не идет речь об излечении, для оценки клинической пользы применялись формы 2a ESMO-MCBS (рис. 2) и класса I для RUSSCO (рис. 3).

Статистический анализ

Различия в ОВ представляли в виде отношения рисков смерти сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Анализ проводился во всей популяции больных, а также в подгруппах, для которых были представлены данные в статьях (экспрессия PD-L1 CPS < 1 или ≥ 1 , < 5 или ≥ 5 , < 10 или ≥ 10).

Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в ана-

Рисунок 2. Форма 2а по оценке клинической пользы в соответствии со шкалой ESMO-MCBS

Figure 2. Form 2a for the assessment of clinical benefit according to the ESMO-MCBS scale

лиз исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) метод "generic inverse variance" с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. В другом случае применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, проводилось построение воронкообразных графиков (со значениями стандартной ошибки (log OR) по оси ординат и отношением рисков (OR).

Мета-анализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования, включенные в мета-анализ

После скрининга 1826 публикаций и 212 сообщений на конгрессах 1988 работ было признано неподходящими для оценки. Из оставшихся после изучения тезисов 50 были отобраны для более тщательной оценки соответствия критериям включения. Из них 44 не соответствовали критериям включения. В итоге в мета-анализ были включены данные 6 рандомизированных исследований комбинаций

Рисунок 3. Форма по оценке клинической пользы в соответствии со шкалой RUSSCO

Figure 3. Form for assessing clinical benefit according to the RUSSCO scale

анти-PD-(L)1 антител и химиотерапии в первой линии терапии распространенного рака желудка (рис. 1). Характеристика представлена в табл. 1.

Все включенные исследования были рандомизированными; все, за исключением исследования ATTRACTION-4, представили полные данные; все, за исключением исследования CHECKMATE-649, применяли двойной слепой метод; по другим критериям риска систематических ошибок отклонений не отмечено (рис. 4, 5).

Таблица 1. Характеристика пациентов рандомизированных исследований, включенных в мета-анализ

Table 1. Characteristics of patients in randomized trials included in the meta-analysis

Исследование	CHECKMATE 649 [6, 29]	KEYNOTE-859 [7, 30]	ORIENT-16 [8]	ATTRACTION-4 [9]	GEMSTONE-303 [10]	RATIONALE-305 [11, 15]
Число пациентов	1581	1579	650	724	479	997
Исследуемый препарат	Ниволумаб	Пембролизумаб	Синтилимаб	Ниволумаб	Сугемалимаб	Тислелизумаб
Антитело	Анти-PD1	Анти-PD1	Анти-PD1	Анти-PD1	Анти-PD-L1	Анти-PD1
Химиотерапия	FOLFOX/XELOX	XELOX/CP	XELOX	XELOX/SOX	XELOX	XELOX/CP
Страны	Глобальное	Глобальное	Китай	Япония, Южная Корея, Тайвань	Китай	Глобальное
Количество центров	175	207	62	146	54	146
Женщины	30,5%	32%	26%	28%	27%	31%
PS ECOG 1	58%	63%	73%	46%	75%	68%
Средний возраст	62	62	61	65	63	61
Локализация опухоли в желудочно-пищеводном переходе	19%	21%	18%	11%	10%	19%
PD-L1 CPS \geq 1	82%	78%	84%	16%**	—*	85,7%
PD-L1 CPS \geq 5	61%		61%	—	100%	52,4%
PD-L1 CPS \geq 10	49%	35%	44%	—	54%	28,9%
Антитело для оценки PD-L1	28–8	22C3	22C3	28–8	SP263	SP263
Медиана наблюдения (мес.)	48,1	31	18,8	26,6	25,1	24,6

*В исследовании GEMSTONE-303 экспрессии PD-L1 оценивалась методом TAP.

** — TPS.

Таблица 2. Результаты рандомизированных исследований в отношении ОВ, включенных в мета-анализ

Table 2. Results of randomized trials regarding OS included in the meta-analysis

Исследование	Checkmate 649 [6, 29]	KEYNOTE-859 [7, 30]	ORIENT-16 [8]	ATTRACTION-4 [9]	GEMSTONE-303 [10]	RATIONALE-305 [11, 15]
ОР ОВ (95% ДИ), Δ медиан ОВ (мес.)	0,79 (0,71–1,88), 2,1 мес.	0,78 (0,7–0,87), 1,4 мес.	0,77 (0,63–0,94), 2,9 мес.	0,9 (0,75–1,08), 0,3 мес.	—	0,8 (0,7–0,92), 2,1 мес.
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS < 1, Δ медиан ОВ (мес.)	0,95 (0,73–1,23), 0,6 мес.	0,92 (0,73–1,16), НД	0,84 (0,51–1,38), НД	—	—	1,01 (0,67–1,53), НД
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS < 5, Δ медиан ОВ (мес.)	0,95 (0,8–1,12), 0,1 мес.	—	0,9 (0,66–1,22), НД	—	—	0,89 (0,72–1,1), НД
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS < 10, Δ медиан ОВ (мес.)	0,91 (0,79–1,05), –0,1 мес.	0,86 (0,75–0,98), НД	0,94 (0,72–1,22), НД	—	—	0,87 (0,73–1,03), НД
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS \geq 1, Δ медиан ОВ (мес.)	0,75 (0,66–0,85), 2,5 мес.	0,73 (0,65–0,82), 1,6 мес.	0,73 (0,59–0,91), НД	—	—	0,78 (0,67–0,91), НД
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS \geq 5, Δ медиан ОВ (мес.)	0,7 (0,61–0,81), 3,3 мес.	—	0,66 (0,5–0,86), 5,5 мес.	—	0,75 (0,61–0,92), 3 мес.	0,74 (0,6–0,89), 4,6 мес.
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS \geq 10, Δ медиан ОВ (мес.)	0,66 (0,57–0,77), 4,1 мес.	0,64 (0,53–0,78), 3,9 мес.	0,56 (0,41–0,77), НД	—	0,65 (0,49–0,86), 5,3 мес.	0,68 (0,52–0,89), НД

* НД — нет данных.

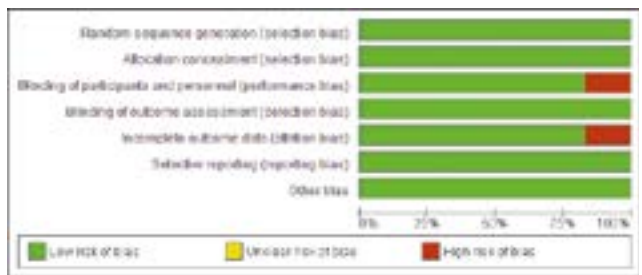


Рисунок 4. График риска смещения

Figure 4. Risk of bias graph

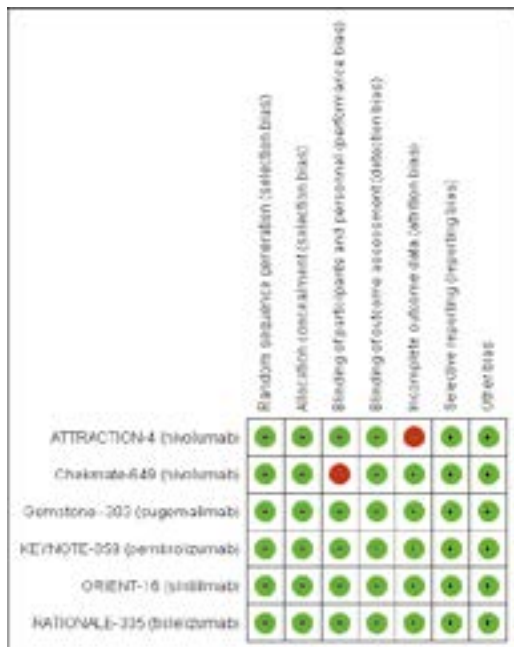


Рисунок 5. Риск смещения для каждого включенного исследования

Figure 5. Risk of bias for each included study.

Общая выживаемость

При анализе результатов добавления ингибиторов иммунных контрольных точек к первой линии химиотерапии были включены данные 6 рандомизированных исследований (для одной работы данные представлены только в группе экспрессии PD-L1 ≥ 5 , что было обусловлено критериями отбора в исследование GEMSTONE 303): 2769 пациентов получали терапию комбинацией и 2762 — только химиотерапией. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, в отношении ОВ показал отсутствие значимых различий — $p = 0,74$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены статистически значимые различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,8; 95% ДИ 0,75–0,86; $p < 0,001$; рис. 6).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 CPS < 1 доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,95$ ($I^2 = 0\%$). При этом отсутствовали и различия в ОВ между группами (ОР 0,93; 95% ДИ 0,8–1,09); $p = 0,38$, рис. 7).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 также были доступны в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,92$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,75; 95% ДИ 0,7–0,8; $p < 0,001$, рис. 8).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в рамках CPS < 5 доступны были в 3 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,88$ ($I^2 = 0\%$). При этом не выявлены различия в ОВ между группами (ОР 0,92; 95% ДИ 0,82–1,04; $p = 0,18$, рис. 9).

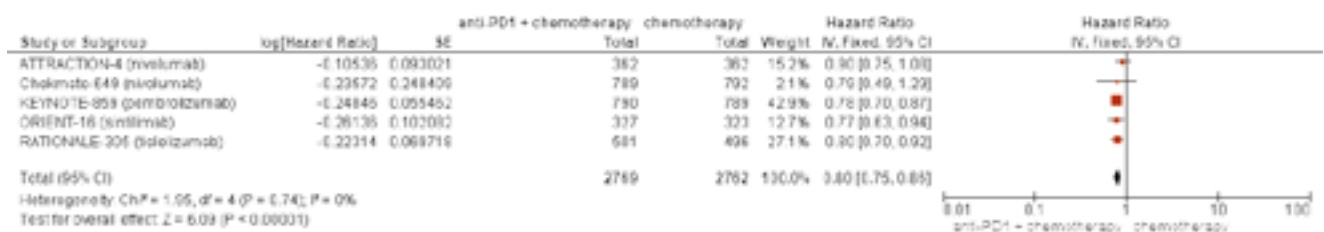


Рисунок 6. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ на всей популяции пациентов: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител

Figure 6. Forest plot meta-analysis of a study comparing OS in all patients: chemotherapy or chemotherapy and anti-PD1 antibodies

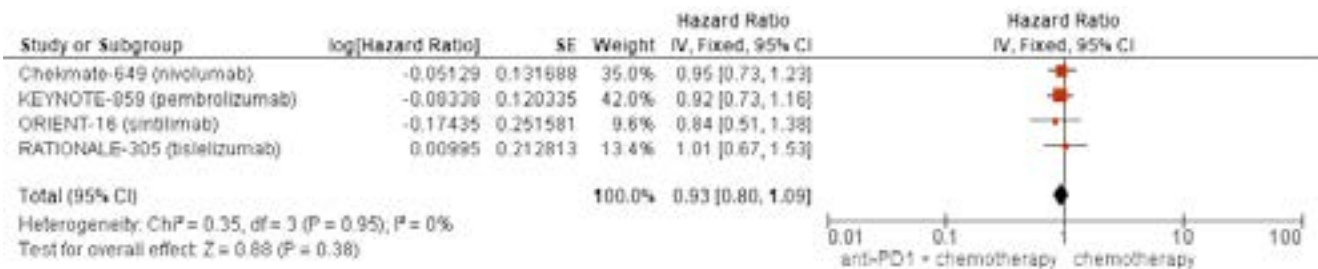


Рисунок 7. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител при экспрессии PD-L1 CPS < 1

Figure 7. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OS: chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies with PD-L1 CPS < 1



Рисунок 8. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1

Figure 8. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OS with chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies in patients with PD-L1 CPS ≥ 1

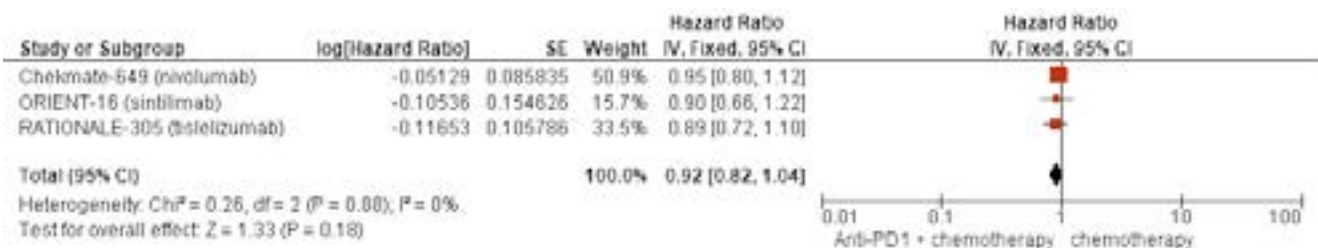


Рисунок 9. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОБ): химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител при экспрессии PD-L1 CPS < 5

Figure 9. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing overall survival (OS): chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies with PD-L1 CPS < 5

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в рамках CPS ≥ 5 доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, не выявил значимых различий в данной подгруппе пациентов — p = 0,81 (I² = 0%). При этом выявлены статистически значимое улучшение ОБ в пользу анти-PD-(L)1 антител (ОР 0,71; 95% ДИ 0,65–0,78, p < 0,001, рис. 10).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией

PD-L1 CPS < 10 доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — p = 0,91 (I² = 0%). При этом выявлены значимые различия в ОБ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,96; p = 0,003, рис. 11).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 доступны были в 5 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-



Рисунок 10. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (СТ) или комбинации химиотерапии и анти-PD-(L)1 антител при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5

Figure 10. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OS: chemotherapy (CT) or a combination of chemotherapy and anti-PD-(L)1 antibodies with PD-L1 CPS ≥ 5

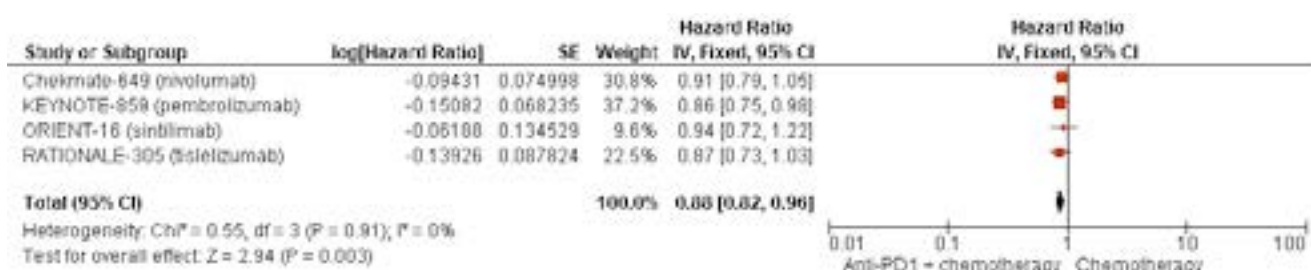


Рисунок 11. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител при экспрессии PD-L1 CPS < 10

Figure 11. Forest plot of a meta-analysis of studies that compared OS: chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies with PD-L1 expression CPS < 10



Рисунок 12. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD (L) 1 антител при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10

Figure 12. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OS with chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD (L) 1 antibodies with PD-L1 CPS ≥ 10

анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,91$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ОВ в пользу анти-PD-(L)1 антител (ОР 0,65; 95% ДИ 0,59–0,71; $p < 0,001$, рис. 12).

Оценка качества жизни

Одним из параметров, который учитывается в шкалах оценки клинической пользы, в частности ESMO, является информация по влиянию на качество жизни. Последний параметр был оценен в 4 из 6 исследований (табл. 3). Так

как в исследованиях применялись различные опросники и критерии оценки, принимая во внимание наличие в большинстве работ данных по времени до ухудшения симптомов болезни по 2 опросникам QLQ-C30 и EQ-5D-5L, было решено эти данные проанализировать.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий во всей группе пациентов — $p = 0,84$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимое улучшение качества жизни при применении анти-PD1 антител (ОР 0,84; 95% ДИ 0,76–0,92; $p < 0,001$, рис. 13).

Таблица 3. Оценка качества жизни в отношении времени до ухудшения симптомов болезни

Table 3. Quality of life assessment in relation to time to worsening of disease symptoms

Исследование	Checkmate 649 [12]	KEYNOTE-859 [13]	ORIENT-16	ATTRACTION-4 [14]	GEMSTONE-303	RATIONALE-305 [15]
QLQ-C30 TTSD*	–	0,87 (0,72–1,04)	–	–	–	0,77 (0,60–0,98)
EQ-5D-5L TTSD	0,86 (0,73–1,01)	–	–	0,81 (0,67–0,99)	–	–

*TTSD — time to symptoms deterioration.

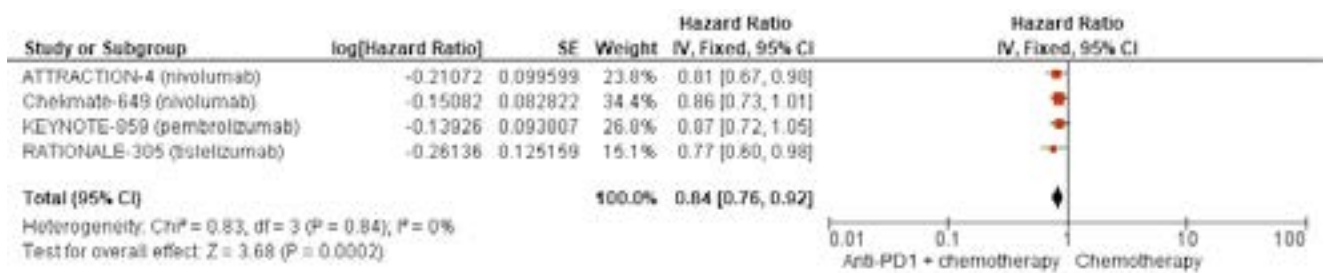


Рисунок 13. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилась оценка качества жизни: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител

Figure 13. Forest plot of a meta-analysis of studies that assessed quality of life: chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies

Оценка клинической пользы в соответствии со шкалами ESMO-MCBS и RUSSCO

В шкалах по оценке клинической значимости ESMO и RUSSCO для градации клинической пользы, кроме значений ОР смерти, учитывается еще и увеличение медианы ОБ в месяцах. В связи с этим был проведен дополнительный анализ по определению совокупного увеличения медианы ОБ в каждой из подгрупп экспрессии PD-L1. Для подгрупп с экспрессией PD-L1 CPS <1, <5 и <10 результаты увеличения медианы ОБ доступны только в одном исследовании — CHECKMATE-649. Эти значения, а также результаты для других подгрупп, представлены в таблице 4.

Принимая во внимание улучшение качества жизни во всей подгруппе пациентов по результатам мета-анализа, при расчете клинической пользы по шкале ESMO-MCBS добавлялся один балл для каждой из анализируемых подгрупп. Также, в соответствии с рекомендациями ESMO, необходимо было добавлять балл при снижении общего числа нежелательных явлений. Однако это сделано не было, так как по результатам мета-анализа Рu с соавторами отмечено увеличение относительного риска развития нежелательных явлений, ассоциированных с лечением до 1,42 (1,18–1,7) [16].

Принимая во внимание данные по снижению ОР смерти, данные по качеству жизни и изменению медианы ОБ, проведен подсчет баллов клинической пользы (табл. 4). Как видно из таблицы 4, достаточная для рекомендаций клиническая польза в соответствии со шкалой ESMO-MCBS наблюдается только при использовании порогового значения экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10–4 балла. При ранжировании

клинической пользы в соответствии со шкалой RUSSCO наибольший уровень — IB — достигнут при экспрессии PD-L1 ≥ 10, тогда как при пороговом значении экспрессии PD-L1 ≥ 5 уровень клинической пользы был ниже — IC.

Таблица 4. Оценка клинической пользы в соответствии со шкалами ESMO-MCBS и RUSSCO в зависимости от порогового значения экспрессии PD-L1

Table 4. Assessment of clinical benefit according to the ESMO-MCBS and RUSSCO scales depending on the PD-L1-expression threshold

Признак	Число исследованных	ОР (95% ДИ)	p	Δ медианы ОБ, мес.	ESMO-MCBS	RUSSCO
Вся группа	5	0,8 (0,75–0,86)	< 0,001	1,76	2	ID
PD1 CPS < 1	4	0,93 (0,8–1,09)	0,38	0,6	–	–
PD1 CPS ≥ 1	4	0,75 (0,7–0,8)	< 0,001	2,05	3	IC
PD1 CPS < 5	3	0,92 (0,82–1,04)	0,18	0,1	–	–
PD1 CPS ≥ 5	4	0,71 (0,65–0,78)	< 0,001	4,1	3	IC
PD1 CPS < 10	4	0,88 (0,82–0,96)	0,003	–0,1	2	ID
PD1 CPS ≥ 10	5	0,65 (0,59–0,71)	< 0,001	4,4	4	IB

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам нашего анализа в 6 рандомизированных исследованиях сравнивалась эффективность и безопасность добавления анти-PD-(L)1 антител к химиотерапии первой линии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов. В них были достигнуты достаточно однородные результаты — улучшение ОВ (все исследования). Статистически значимый выигрыш в отношении ОВ наблюдался во всех подгруппах, за исключением экспрессии PD-L1 CPS < 1 и CPS < 5.

В отличие от других мета-анализов, посвященных данной теме [17], мы максимально гомогенизировали исследуемую популяцию пациентов и режимы лечения. Так, в анализ не были включены результаты исследования KEYNOTE-062 — изучение комбинации пембролизумаба с цисплатином и фторпиримидинами. Несмотря на то, что цисплатин-содержащие режимы еще остаются в клинических рекомендациях различных стран, по результатам рандомизированных исследований и мета-анализа таких работ, режимы с включением оксалиплатина не только менее токсичны, но и более эффективны при раке желудка [18] и полностью вытеснили в рутинной практике цисплатин-содержащие комбинации [5,19]. Следует отметить, что в исследованиях RATIONALE-305 и KEYNOTE-859 также разрешалось назначать цисплатин-содержащие режимы химиотерапии, однако они применялись лишь в 7% и 15% соответственно. В связи с этим, после согласования экспертами было принято решение о включении результатов исследований RATIONALE-305 и KEYNOTE-859 в мета-анализ.

Также мы ограничились включением в мета-анализ исследований по комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек и химиотерапии, исключив такое исследование, как JAVELIN Gastric 100, в котором изучалась лишь поддерживающая терапия анти-PD-L1 антитела авелумаба [20]. Были исключены и исследования, в которых изучались комбинации анти-CTLA4 антитела с анти-PD1 антителами как в самостоятельном варианте, так и при применении биспецифических антител с химиотерапией. Также учитывались результаты ранее не включенных в анализ исследований, например, GEMSTONE-3.

Ориентация в качестве предиктора ответа на химиоиммунотерапию на биомаркер PD-L1 был нами выбран, так как ранее было показано, что во второй линии лечения пациентов с распространенным раком желудка выбор терапии, ориентируясь на биомаркеры, в том числе и на экспрессию PD-L1 в опухоли, является фармакоэкономически оправданным, правда, не является экономически эффективной опцией при текущих ценах на иммунопрепараты и относительно низкой ее эффективностью в данной клинической ситуации [21]. Применение анти-PD (L)-1 антител в первой линии в комбинации с химиопрепаратами позволяет увеличить медиану ОВ более чем на 4 месяца при отборе пациентов в зависимости от экспрессии PD-L1. Следует отметить, что в исследованиях применялись различные диагностические антитела для

оценки экспрессии PD-L1 в опухоли. Несмотря на это, по данным литературы, конкордантность между антителами 22C3 и 28-8 при оценке такого критерия, как CPS, при пороговом значении 1 составила 96,4% (позитивное совпадение результата — 93,3%, негативное — 100%). Однако при применении антитела 28-8 чаще может наблюдаться неспецифическое цитоплазматическое окрашивание окружающей ткани и опухолевых клеток. Возможно, это объясняет несколько большую долю пациентов с CPS \geq 1 — 49,1% против 45,5% [22]. Другим вопросом при оценке экспрессии PD-L1 является и выбор системы оценки. Мы предпочли систему оценки CPS, так как она в большей степени, чем TPS или TAP, коррелирует с эффективностью добавления анти-PD1 антител к химиотерапии при распространенном раке желудка [6]. В поданализе исследования RATIONALE-305 оценка экспрессии проводилась как по системе TAP, так и системе CPS, и авторы показали, что наибольшая конкордантность между методами наблюдалась при превышении порогового значения экспрессии PD-L1 в CPS \geq 5 [11]. В связи с этим, а также тем, что в исследовании GEMSTONE-303 использовалась система оценки экспрессии TAP и включались пациенты только с экспрессией PD-L1 TAP \geq 5%, результаты данной работы решено было включить в мета-анализ соответствующих экспрессионных подгрупп, но не на ITT популяции.

Ключевой особенностью работы стало сопоставление результатов мета-анализа со шкалами клинической пользы ESMO-MCBS и RUSSCO. В соответствии с первой шкалой препараты делятся на классы высокого уровня эффективности — 4–5 баллов, умеренного уровня — 2–3 балла, и низкого уровня — 0–1 балл [23]. В 2024 году RUSSCO разработало собственную шкалу по оценке клинической пользы, которая, по мнению разработчиков, является наиболее объективной и независимой с точки зрения фармацевтических компаний-производителей при проведении оценки вклада современных режимов противоопухолевой терапии в улучшение результатов лечения пациентов. Следует отметить, что шкала, предлагаемая RUSSCO, обладает рядом практически значимых преимуществ перед шкалой ESMO и имеет более строгие критерии оценки клинической значимости терапии. В соответствии с ней все подходы противоопухолевой терапии условно разделены на 4 категории [24,25]. В то же время при сравнении обеих шкал в данном мета-анализе градация по обеим шкалам показала лучшие результаты в отношении экспрессии PD-L в опухоли CPS \geq 10 как маркера клинической пользы от добавления ингибиторов иммунных контрольных точек. Это имеет важное практическое значение, так как потенциально поможет клиницистам и администрации правильно расходовать ограниченные средства бюджета, которые выделены на лечение данной группы пациентов.

Ограничением этого мета-анализа является невозможность включения в него индивидуальных данных пациентов, а также включение в анализ исследований, которые проводились только на азиатской популяции, что может влиять на эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек. Невозможно было исключить и паци-

ентов с микросателлитной нестабильностью и наличием EBV-ассоциированного подтипа рака желудка, которые в популяции метастатического заболевания встречаются от 3% до 5% и более, чем основная популяция пациентов чувствительна к иммунотерапии [26, 27]. Следует отметить и различную медиану наблюдения в исследованиях. Кроме этого, для полноценной картины необходимо проведение и классического фармакоэкономического анализа — это запланировано в нашей дальнейшей работе. Последнее видится важным, так как имеющиеся результаты подобных анализов показывают, что даже при пороговом значении экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5 , несмотря на улучшение результатов ОВ, добавление к химиотерапии, к примеру, сугемалимаба по результатам исследования GEMSTONE-303, не является экономически эффективной опцией [28]. Ограничением мета-анализа является и отбор исследований с HER2/неу-негативным статусом опухоли, что связано с биологически иными характеристиками заболевания, и необходимостью комбинации трастузумаба с анти-PD1 антителами и химиотерапией в первой линии лечения [31,32]. Также в популяции пациентов с распространённым раком желудка возможно встретить ситуацию, при которой экспрессия PD-L1 CPS ≥ 5 в 24,5% будет

сопровождаться одновременной гиперэкспрессией Claudin 18.2 в опухоли [33]. Такие подгруппы в анализируемых исследованиях не изучались, поэтому ответить на вопрос о влиянии гиперэкспрессии Claudin 18.2 на эффективность иммунотерапии затруднительно. Однако, с учетом показателей выживаемости по результатам исследований режимов химиотерапии с анти-PD-1 антителами или анти-Claudin 18.2 антителами, последнее сочетание выглядит менее предпочтительным, что подтверждается низкими значениями клинической пользы (2 балла) по шкале ESMO MCBS [34,35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам мета-анализа добавление ингибиторов иммунных контрольных точек к химиотерапии первой линии по схеме FOLFOX или XELOX у пациентов с диссеминированным раком желудка в соответствии со шкалами ESMO-MCBS и RUSSCO демонстрирует наиболее значимую клиническую пользу только при отборе пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли CPS ≥ 10 , что может быть рекомендовано для применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА/PREFERENCES

1. IARC, Available at: <https://gco.iarc.who.int>. Data version: Globocan 2022 (version 1.1)
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – илл. – 275 с.
The state of oncological care for the population of Russia in 2024. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” Ministry of Health of Russia, 2025. 275 p. (in Russ)
3. D. Gavrilova, N. Besova, E. Obarevich, et al. Phase III randomized IRIGA trial of FOLFIRINOX versus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with HER2-negative gastric and gastroesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2025;36(suppl_1):S162-S196. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1825>
4. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Покатаев И.А., и др. Иммунотерапия опухолей желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, желудка и толстой кишки). *Практическая онкология* 2024;25(3):196–222. <https://doi.org/10.31917/2503196>.
Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Pokataev I.A., et al. immunotherapy of gastrointestinal malignancies (gastroesophageal and colorectal carcinoma). *Prakticheskaya onkologiya* 2024;25(3):196–222. (in Russ) <https://doi.org/10.31917/2503196>
5. 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. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>.
Semenov N.N., Fedyanin M.Yu., 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. *Malignant tumours*. 2025;15(1):27–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>
6. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a multicentre, 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)
7. 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)

8. Xu J., Jiang H., Pan Y., et al. Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer: The ORIENT-16 randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330(21):2064–2074. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19918>
9. Boku N., Omori T., Shitara K., et al. Nivolumab plus chemotherapy in patients with HER2-negative, previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: 3-year follow-up of the ATTRACTION-4 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Gastric Cancer* 2024;27(6):1287–1301. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01535-0>
10. Zhang X., Wang J., Wang G., et al. First-line sugemalimab plus chemotherapy for advanced gastric cancer: the GEMSTONE-303 randomized clinical trial. *JAMA* 2025;333(15):1305–1314. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.28463.1>
11. Qiu M.-Z., Oh D.-Y., Kato K., et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2024;385:e078876. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078876>
12. Moehler M., Xiao H., Blum S.I., et al. Health-related quality of life with nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer or esophageal adenocarcinoma from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2023;41(35):5388–5399. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00170>
13. Lowery M.A., Wyrwicz L.S., Oh D.-Y., et al. Health-related quality of life (HRQoL) analysis from KEYNOTE859: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *Ann Oncol* <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1428>
14. 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)
15. Cruz-Correa M., Xu R.-H., Moehler M., et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: patient-reported outcomes in the RATIONALE-305 study. *Curr Med Res Opin* 2025:1–10. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1080/03007995.2025.2501588>
16. Pu W., Li S., Zhang J., et al. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in combination with chemotherapy as a first-line treatment for unresectable, locally advanced, HER2-negative gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol* 2025;16:1566939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1566939>
17. Beshr M.S., Beshr I.A., Hayek M.A., et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in combination with chemo or as monotherapy vs. chemotherapy alone in advanced, unresectable HER2-negative gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2024;36(12):797–808. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2024.09.007>
18. Wagner A.D., Syn N.L., Moehler M., et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(8): CD004064. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>
19. Артамонова Е.В., Бесова Н.С., Болотина Л.В., и соавт. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы лекарственной терапии. Злокачественные опухоли 2025;15(1):76–85. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-036>.
Artamonova E.V., Besova N.S., Bolotina L.V., et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. Systemic therapy issues. *Malignant tumours* 2025;15(1):76–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-036>
20. Moehler M., Dvorkin M., Boku N., et al. Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with gastric cancers: results from JAVELIN gastric 100. *J Clin Oncol* 2021;39(9):966–977. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00892>
21. Lauren B., Ostvar S., Silver E., et al. Cost-effectiveness analysis of biomarker-guided treatment for metastatic gastric cancer in the second-line setting. *J Oncol* 2020;2020:2198960. <https://doi.org/10.1155/2020/2198960>
22. Ahn S., Kim K.-M. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28–8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Modern Pathology* 2021;34:1719–1727. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00823-9>
23. Cherny N.I., Dafni U., Bogaerts J., et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28(10):2340–66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310>
24. Критерии оценки клинической значимости применения противоопухолевой терапии. Доступно по: https://rosoncoweb.ru/standarts/criteria_evaluating_clinical_significance_thetherapy/.
Criteria for assessing the clinical significance of antitumor therapy. Available at: [https://rosoncoweb.ru/standarts/criteria_evaluating_clinical_significance_thetherapy/\(InRuss\)](https://rosoncoweb.ru/standarts/criteria_evaluating_clinical_significance_thetherapy/(InRuss))
25. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и соавт. Метастатический рак толстой кишки: обновление клинических рекомендаций в 2024 г. Хирургия и онкология 2024;14(4):31–42. <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-31-42>

- Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Metastatic colon cancer: update of clinical guidelines in 2024. *Surgery and oncology* 2024;14(4):31–42. (In Russ) <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-31-42>
26. Rays A., Fedyanin M., Popov D., et al. Immune checkpoint inhibitors in patients with advanced gastric cancer: A multi-institutional retrospective real-world study. *Explor Dig Dis* 2025;4:100568. <https://doi.org/10.37349/edd.2025.100568>
 27. Ignatova E., Seriak D., Fedyanin M., et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach *Gastric Cancer* 2020;23(6):951–960. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01095-z>
 28. Zhang Y., He Y., Chen R., You M. Cost-effective analysis of sugemalimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma with PD-L1 CPS \geq 5. *Front Public Health* 2025;13:1604372. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1604372>
 29. 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;42(17):2012–2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01601>
 30. Rha S.Y., Wyrwicz L., Weber P.E.Y., et al. KEYNOTE-859: 4.5-year median follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2025;43(16):suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4036
 31. Bang Y.J., van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
 32. Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Xu J., et al. Pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive advanced gastric cancer: health-related quality-of-life analysis from the randomized KEYNOTE-811 trial. *ESMO Open* 2025;10(10):105542. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105542>
 33. Kubota Y., Kawazoe A., Mishima S., et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *ESMO Open* 2023;8(1):100762. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100762>
 34. Shitara K., Al-Batran S.E., Bang Y.J., et al. SPOTLIGHT: Phase III study of zolbetuximab + mFOLFOX6 versus placebo + mFOLFOX6 in first-line Claudin18.2+/HER2– advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (G/GEJ). *Ann Oncol* 2020;31(suppl_6):S1317. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.462>
 35. Shah M., Ajani J.A., Al-Batran S.E., et al. GLOW: Randomized phase III study of zolbetuximab 1 CAPOX compared with placebo 1 CAPOX as first-line treatment of patients with CLD18.2+/HER22 locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5):V322. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz247.162>.

ВКЛАД АВТОРОВ

- М.Ю. Федянин:** концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи, утверждение статьи;
- А.Б. Райс:** сбор, анализ данных, подготовка текста статьи;
- Н.С. Бесова:** интерпретация данных, подготовка текста статьи, утверждение статьи;
- Е.С. Обаревич:** подготовка текста статьи;
- Д.А. Гаврилова:** сбор, анализ данных;
- О.Б. Аду-Хайдар, И.А. Карасев, Н.А. Козлов:** подготовка текста статьи, утверждение статьи;
- А.А. Трякин:** интерпретация данных, подготовка текста статьи, утверждение статьи;
- И.С. Стилиди:** утверждение статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

AUTHORS' CONTRIBUTION

- M. Yu. Fedyanin:** conception and study design, data collection, analysis and interpretation, drafting the manuscript, approval of the article;
- A. B. Rays:** data collection and analysis, drafting the manuscript;
- N. S. Besova:** data interpretation, drafting the manuscript, approval of the article;
- E. S. Obarevich:** drafting the manuscript;
- D. A. Gavrilova:** data collection and analysis;
- O. B. Adu-Haidar, I. A. Karasev, N. A. Kozlov:** drafting the manuscript, approval of the article;
- A. A. Tryakin:** data interpretation, drafting the manuscript, approval of the article;
- I. S. Stilidi:** approval of the article.

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

ORCID АВТОРОВ

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

Райс Анастасия Биккаровна
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>

Бесова Наталия Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>

Обаревич Екатерина Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0001-9885-3922>

Гаврилова Дарья Александровна
<https://orcid.org/0009-0008-5996-6965>

Аду-Хайдар Омар Бассамович
<https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>

Карасев Иван Александрович
<https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>

Козлов Николай Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Трякин Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Стилиди Иван Сократович
<https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

Конфликт интересов. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Бесова Н.С. являются членами редакционного совета и коллегии журнала Злокачественные опухоли с 2019 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Исследование не интервенционное. Права пациентов не нарушены.

Статья поступила в редакцию журнала 29.08.2025, прошла рецензирование 07.10.2025, принята к печати 13.10.2025

ORCID OF AUTHORS

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

Rays Anastasia Bikkarovna
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>

Besova Natalia Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>

Obarevich Ekaterina Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0001-9885-3922>

Gavrilova Daria Alexandrovna
<https://orcid.org/0009-0008-5996-6965>

Adu-Haidar Omar Bassamovich
<https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>

Karasev Ivan Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>

Kozlov Nikolay Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Tryakin Alexey Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Stilidi Ivan Sokratovich
<https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

Conflict of interest. Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A., and Besova N. S. have been members of the editorial board and the board of the journal Malignant Tumors since 2019, but had no role in the decision to publish this article. The article has undergone the journal's peer-review process. The authors declared no other conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Compliance with patient rights. The study is non-interventional. Patient rights were not violated.

Received 29 August 2025.
Reviewed 07 October 2025.
Accepted for publication 13 October 2025