

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-93-102
УДК: 616.33-006.6-08:615.28+615.37



Для цитирования: Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., Хатьков И.Е., Строяковский Д.Л., Покатаев И.А. Результаты применения ингибиторов контрольных точек (ИКТ) Пембролизумаб и Ниволумаб в III линии лечения у пациентов с метастатическим раком желудка. Опыт онкологической службы г. Москвы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 93–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-93-102

For citation: Semenov N.N., Fedyanin M.Y., Zhukova L.G., Khatkov I.E., Stroyakovsky D.L., Pokataev I.A. Results of using Pembrolizumab and Nivolumab, immune checkpoint inhibitors (ICIs), in third-line therapy for patients with metastatic gastric cancer. Experience of Moscow oncology service. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 93–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-93-102

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК (ИКТ) ПЕМБРОЛИЗУМАБ И НИВОЛУМАБ В III ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ЖЕЛУДКА. 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

¹ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1

³ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ

Россия, 108814, г. Москва, вн. тер. г. поселение Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

⁵ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

⁶ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4

⁷ГБУЗ «ГКОБ № 62» ДЗМ

Россия, 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, 27, строения 1–30

⁸ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, строение 7

Аннотация

Введение. Данные по эффективности ингибиторов контрольных точек (ИКТ) в III линии лечения метастатического рака желудка малочисленны и противоречивы. **Цель исследования** – сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов с метастатическим раком желудка, получавших иммунотерапию или химиотерапию в III линии лечения. **Материал и методы.** Ретроспективно оценены отдаленные результаты (ВБП и ОВ) применения ИКТ (n=93) или химиотерапии (n=77) в III линии лечения пациентов с метастатическим раком желудка. В анализ вошли данные о 170 пациентах (мужчины – 63,4 %, женщины – 53,2 %). Средний возраст пациентов в группах ИТ и ХТ составил 65,5 и 63,7 года, ECOG 2 – 22,6 и 16,9 % соответственно. В группе ИКТ отмечалась худшая ВБП на II линии лечения (2,8 и 4,8 мес, p=0,0014) и меньшее число пациентов, продолживших лечение после прогрессирования (14 и 39 %, p=0,002). В группе химиотерапии в IV и последующих линиях 80 % получали ИКТ. **Результаты.** Анализ показал, что ВБП было лучше в группе химиотерапии, чем в группе ИКТ (4,3 vs 2,4 мес, p=0,12, ОР 1,28, 95 % ДИ 0,94–1,76), общая выживаемость также была лучше в группе химиотерапии (7,8 vs 4,8 мес, p=0,064, ОР 1,35, 95 % ДИ 0,98–1,85), хотя и не значимо. Влияния уровня CPS (0–9/неизвестно и ≥10) в группе ИКТ также не установлено: ВБП 2,1 и 2,4 мес (p=0,75), ОВ 4,1 и 4,4 мес (p=0,62). При сравнении ВБП и ОВ у пациентов с MSI/dMMR, получавших ИКТ (n=6) и химиотерапию (n=5), преимущества применения ИКТ показать не удалось (ВБП – 3,4 и 9,7 мес,

$p=0,75$, а ОВ – 11,9 и 13,0 мес, $p=0,56$). При первом контроле динамики заболевания стабилизация болезни отмечена у 26 и 44,2 % пациентов соответственно ($p=0,015$ %). **Заключение.** Применение ИКТ в III линии лечения метастатического рака желудка уступило по ВБП и ОВ стандартным схемам лечения (независимо от уровня CPS и наличия MSI). Учитывая риски быстрого прогрессирования на фоне ИКТ, наличие небольшой подгруппы пациентов (не более 10 %), которые выигрывают у классических подходов лечения при длительных сроках наблюдения, необходимо продолжить поиск факторов, ассоциированных с эффективностью ИТ.

Ключевые слова: рак желудка, иммунотерапия, III линия, химиотерапия, микросателлитная нестабильность, время без прогрессирования, общая выживаемость.

RESULTS OF USING PEMBROLIZUMAB AND NIVOLUMAB, IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS (ICIs), IN THIRD-LINE THERAPY FOR PATIENTS WITH METASTATIC GASTRIC CANCER. EXPERIENCE OF MOSCOW ONCOLOGY SERVICE

N.N. Semenov^{1,2}, M.Y. Fedyanin^{3,4,5}, L.G. Zhukova¹, I.E. Khatkov^{1,6},
D.L. Stroyakovskiy⁷, I.A. Pokataev⁸

¹A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center, Moscow City Health Department
1, Novogireevskaya St., Moscow, 117513, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia
6, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia

³City Budgetary Hospital "MMCC "Kommunarka", Moscow City Health Department
8, Sosenskiy stan St., Sosenskoye settlement, Kommunarka village, Moscow, 108814, Russia

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

⁵N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia
70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

⁶A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia
4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

⁷City Clinical Oncology Hospital № 62, Moscow City Health Department
27, Istra village, Krasnogorsk city district, Moscow region, 143515, Russia

⁸S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department
18A, Zagorodnoye shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Background. There is limited data on the effectiveness of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in third-line therapy for metastatic gastric cancer. **The aim of the study** was to compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic gastric cancer receiving third-line immunotherapy or chemotherapy.

Material and Methods. In third-line treatment for metastatic gastric cancer, the long-term outcomes (PFS and OS) of ICI ($n=93$) or chemotherapy ($n=77$) were retrospectively evaluated. The study group comprised 170 patients; 63.4 % were males and 53.2 % were females. The median age was 65.5 and 63.7 years in ICN and chemotherapy groups, respectively. ECOG 2 was 22.6 % and 16.9 %, respectively. The ICI group had worse PFS in second-line therapy (2.8 and 4.8 months, $p=0.0014$), and fewer patients continued treatment after progression (14 % and 39 %, $p=0.002$). In the chemotherapy group, 80 % of patients received ICIs in fourth- and later lines of treatment. **Results.** The analysis showed that PFS was better in the chemotherapy group than in the ICI group (4.3 vs 2.4 months, $p=0.12$, HR 1.28, 95 % CI 0.94–1.76), OS was also better in the chemotherapy group than in the ICI group (7.8 vs 4.8 months, $p=0.064$, HR 1.35, 95 % CI 0.98–1.85). The influence of the CPS level (0–9/unknown and ≥ 10) in the ICI group was not found: PFS 2.1 and 2.4 months ($p=0.75$), OS 4.1 and 4.4 months ($p=0.62$). When comparing PFS and OS in patients with MSI/dMMR who received ICI ($n=6$) and chemotherapy ($n=5$), no benefits of using ICT was shown (PFS 3.4 and 9.7 months, $p=0.75$, and OS 11.9 and 13.0 months, $p=0.56$). During the first follow-up, disease stabilization was observed in 26 % and 44.2 % of patients, respectively ($p=0.015$ %). **Conclusion.** The use of ICT in third-line treatment for metastatic gastric cancer was inferior to standard treatment regimens in terms of PFS and OS (regardless of CPS level and presence of MSI). Given the risks of rapid progression in ICI-treated patients, the presence of a small subgroup of patients (no more than 10 %) who benefit from classical treatment approaches with long follow-up periods, it is necessary to continue the search for factors associated with the effectiveness of ICI.

Key words: gastric cancer, immunotherapy, 3rd line, chemotherapy, microsatellite instability, progression free survival, overall survival.

Введение

Развитие противоопухолевой терапии, связанное с введением в клиническую практику новых цитостатиков, препаратов «таргетной» терапии, иммунотерапии, позволило обоснованно обсуждать целесообразность проведения противоопухолевого лечения у пациентов с метастатическим раком желудка при прогрессировании после 2 линий лечения. Без противоопухолевого лечения общая выживаемость пациентов с метастатическим раком желудка за пределами II линии терапии колеблется от 3 до 4 мес. Использование цитостатиков (доцетаксел, паклитаксел, иринотекан) в III линии позволило улучшить общую выживаемость до 4,1–8 мес [1–9]. Отдельно можно упомянуть результаты применения трифлуридин/типирацила в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией (исследование TAGS). Показано увеличение общей выживаемости с 3,6 до 5,7 мес ($p=0,0058$) [10]. Также во II–III линиях лечения оценена эффективность и тирозин-киназного ингибитора регорафениба в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) (исследование INTEGRATE I [11] и II [12]). Показано, что терапия регорафенибом увеличивает общую выживаемость по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией с 4,0 до 4,5 мес (ОР 0,68, 95 % ДИ, 0,52–0,90; $p=0,006$).

В связи с успешным применением нового класса препаратов, направленных на активацию противоопухолевого иммунитета (ингибиторы контрольных точек, ИКТ) при различных опухолях, их эффективность была оценена и при поздних линиях лечения рака желудка. Однако результаты лечения данным классом препаратов в химиорефрактерном состоянии при раке желудка трудно назвать впечатляющими. Так, применение ниволумаба в исследовании ATTRACTION-2 [13] привело к увеличению медианы общей выживаемости с 4,14 до 5,26 мес. Результаты исследований с пембролизумабом и авелумабом вообще признаны негативными, и в ряде стран данные препараты не рекомендованы к применению при химиорефрактерном раке желудка.

Таким образом, становится обоснованной необходимость оценки эффективности иммунотерапии в сравнении со стандартными противоопухолевыми режимами в рамках III линии лечения распространенного рака желудка с определением факторов, ассоциированных с ее эффективностью. Этому и посвящена данная работа, проведенная в онкологических ЛПУ г. Москвы.

Цель исследования – сравнить время без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов с метастатическим раком желудка, получавших иммунотерапию, с когортой больных, получавших химиотерапию или химиотерапию в комбинации с рамуцирумабом в III линии лечения метастатического рака желудка.

Проведено ретроспективное, многоцентровое, когортное исследование. Критерии включения: пациенты с метастатическим или местнораспространенным раком желудка или кардио-эзофагеального перехода (КЭП), которым начата III линия терапии; отсутствие иммунотерапии в первых 2 линиях лечения; проведение терапии с 2019 по 2023 г. в муниципальных клиниках г. Москвы; общее состояние по ECOG 0–2; наличие доступной информации о характеристиках пациента и заболевания и данных по общей выживаемости; наличие доступной информации по CPS и MSI.

Материал и методы

В анализ включено 170 пациентов (93 получали монотерапию ИКТ и 77 – химиотерапию ($n=33$) ± рамуцирумаб ($n=34$)). В связи с отсутствием различий в показателях ОВ в группах с химиотерапией и химиотерапией + рамуцирумаб (ОВ – 7,5 и 9,6 мес, $p=0,28$) для дальнейшего сравнительного анализа было принято решение объединить этих пациентов в общую группу – ХТ. Медиана времени наблюдения составила 37,9 мес (15,8–98,3 мес). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пембролизумаб получали 43 пациента, ниволумаб – 50 пациентов.

При оценке основных характеристик оказалось, что группы были сопоставимы по основным показателям, за исключением анамнестических данных (в группе ИКТ в I–II линии чаще использовался рамуцирумаб, худшее ВБП II линии), и по последующему лечению (значимо больше пациентов в группе химиотерапии получили 4 и более линии, и почти все далее получали ИКТ).

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, многофакторный анализ проводился с использованием регрессии Кокса; для медианы выживаемости определялся 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Время без прогрессирования (ВБП) исчислялось как время от начала III линии противоопухолевого лечения до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, а ОВ – до даты смерти или последнего наблюдения. Проведен однофакторный и многофакторный анализ влияния признаков на ВБП и ОВ с последующим сравнением выживаемости пациентов в соответствии с лечебным режимом и корректировкой по независимым факторам прогноза.

Характеристика пациентов
Patients' characteristics

Характеристика/Characteristics	Иммунотерапия/ Immunotherapy (n=93)	Химиотерапия/ Chemotherapy (n=77)	P
Мужчины/Men	61 (63,4 %)	42 (53,2 %)	0,16
Возраст (лет)/Age (years)	65,5 (28,8–85,7)	63,7 (35,7–82)	0,74
ECOG			
0	2 (2,5 %)	4 (5,2 %)	0,41
1	70 (75,3 %)	59 (76,6 %)	0,86
2	21 (22,6 %)	13 (16,9 %)	0,44
Первичная опухоль/Primary tumor			
Желудок/Stomach	72 (88,9 %)	64 (85,1 %)	0,44
Синхронные метастазы/Synchronous metastases	70 (75,3 %)	61 (83,6 %)	0,59
Локализация метастазов/Metastasis location			
Печень/Liver	46 (49,5 %)	27 (37,7 %)	0,06
Брюшина/Peritoneum	24 (25,8 %)	31 (40,3 %)	0,049
Печень + Брюшина/Liver + Peritoneum	6 (6,5 %)	7 (9,1 %)	0,57
Другое/Others	17 (18,3 %)	12 (15,6 %)	0,69
Число органов с метастазами (\pm первичная опухоль)/Number of organs with metastases (\pm primary tumor)			
1	19 (20,4 %)	13 (16,9 %)	0,69
2	54 (58,1 %)	52 (67,5 %)	0,1
3 и более/3 and more	20 (21,5 %)	12 (15,6 %)	0,43
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	82 (88,9 %)	60 (77,9 %)	0,09
HER2/neu			
Положительный/Positive	12 (18,2 %)	9 (13,2 %)	0,64
Неизвестно/Unknown	25 (29,0 %)	9 (14,3 %)	0,002
MSI/dMMR			
Неизвестно/Unknown	7 (13,7 %)	5 (11,6 %)	1
Неизвестно/Unknown	38 (45,1 %)	34 (48,0 %)	0,12
CPS			
0	14 (21,5 %)	16 (34,0 %)	0,28
1–9	30 (46,2 %)	18 (38,3 %)	0,33
≥ 10	21 (32,3 %)	13 (27,7 %)	0,53
Неизвестно/Unknown	28 (30,1 %)	30 (39,0 %)	0,25
«Таргетная» терапия в I–II линии/First-and second-line targeted therapy			
Трастузумаб/Trastuzumab	7 (7,0 %)	5 (6,6 %)	1
ИКТ/ICIs	0	10 (13,2 %)	0,002
Рамуцирумаб/Ramucirumab	31 (33,7 %)	17 (21,7 %)	0,03
ВДП/PFS			
I линия/First-line	5,1 мес/months	6,6 мес/months	0,26
II линия/Second-line	3,8 мес/months	4,8 мес/months	0,014
IV и более линии/Fourth-and later lines	13 (14,0 %)	30 (39 %)	0,002
Химиотерапия/Chemotherapy	13 (92,9 %)	14 (46,7 %)	0,006
Рамуцирумаб/Ramucirumab	4 (28,6 %)	5 (16,7 %)	0,43
ИКТ/ICIs	0	24 (80,0 %)	0,0001
Другое (Трастузумаб-эмантин, Регорафениб)/ Other (Trastuzumab-emtansine, Regorafenib)	0	2 (6,7 %)	0,56

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

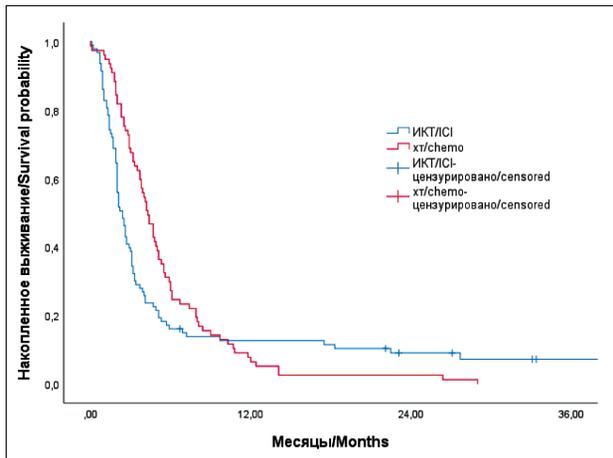


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших ИКТ или химиотерапию.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. PFS of patients treated with ICT or chemotherapy.

Note: created by the authors

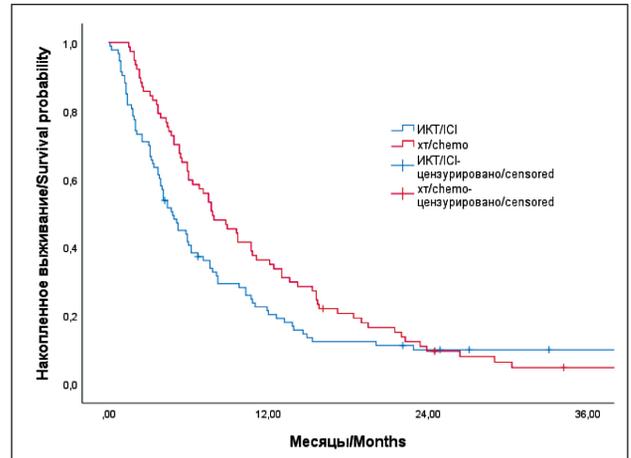


Рис. 2. Общая выживаемость у пациентов, получавших ИКТ или химиотерапию.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. OS of patients treated with ICIs or chemotherapy.

Note: created by the authors

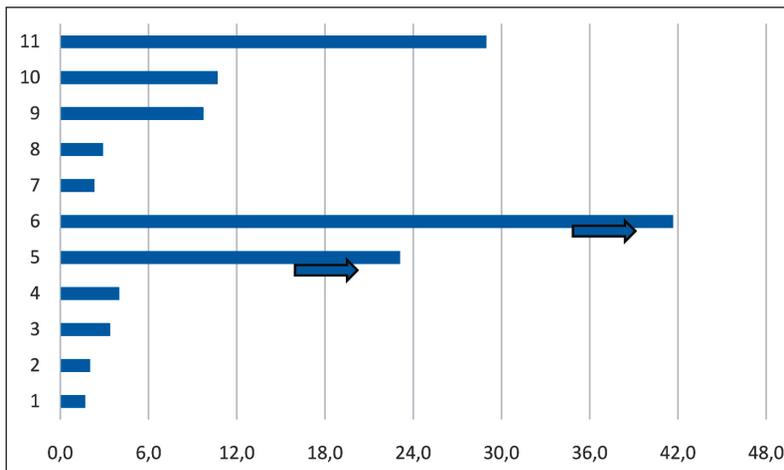


Рис. 3. Время без прогрессирования в III линии у пациентов с MSI, получавших ИКТ или химиотерапию. Примечания: пациенты 1–6 получали ИКТ, 7–11 – только химиотерапию. Пациентов с CPS>10 не было, стрелка – отсутствие прогрессирования на момент последнего наблюдения; рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. PFS in third-line therapy in patients with MSI who received ICIs or chemotherapy. Notes: patients 1–6 received ICIs and 7–11 received only chemotherapy. There were no patients with CPS>10, the arrow means the absence of progression at the time of the last follow-up; created by the authors

Результаты

Анализ эффективности лечения во всей группе пациентов

В связи с тем, что при назначении терапии ИКТ в 3 и более линиях уровень CPS может не учитываться, мы оценили ВВП и ОВ в общей группе. Анализ показал, что ВВП было лучше в группе химиотерапии, чем в группе ИКТ (4,3 vs 2,4 мес, $p=0,12$, ОР 1,28, 95 % ДИ 0,94–1,76), и в отношении ОВ лучшие результаты также были отмечены у пациентов, получавших химиотерапию (7,8 vs 4,8 мес, $p=0,064$, ОР 1,35, 95 % ДИ 0,98–1,85), хотя и не значимо (рис. 1, 2).

Нами был проведен однофакторный анализ признаков, влияющих на ОВ (табл. 2), при котором негативное влияние на ОВ имели: наличие метастазов в печень и/или брюшину, перстневидноклеточный рак, ВВП на II линии менее 4 мес и MSS.

При многофакторном анализе было показано, что значение имели наличие перстневидноклеточного рака (ОР 0,56, 95 % ДИ 0,35–0,9, $p=0,017$) и метастазы в печень и/или брюшину (ОР 0,63,

95 % ДИ 0,4–0,998, $p=0,049$). В соответствии с результатами многофакторного анализа были выделены 3 прогностические группы, в которых была оценена эффективность ИКТ в сравнении с химиотерапией (табл. 3). В результате показано, что наличие хотя бы одного фактора неблагоприятного прогноза обуславливало неэффективность использования ИКТ.

Анализ эффективности лечения в зависимости от экспрессии PDL у пациентов с MSS или неизвестным статусом микросателлитной нестабильности

Анализируя эффективность применения ИКТ или химиотерапии в зависимости от уровня CPS, было установлено, что уровень CPS никак не отражал эффективность применения ИКТ в III линии терапии рака желудка (табл. 4). Оценка результатов лечения при первом контроле по данным КТ показала, что у 74 % пациентов, получавших ИКТ, было зафиксировано прогрессирование (46 % умерли до первого обследования), в то время как

Однофакторный анализ признаков, влияющих на общую выживаемость
Univariate analysis of factors affecting overall survival

Характеристика/Characteristics	n	ОВ, мес/OS, months	p
Пол/Gender			
Мужчины/Man	103	6,2	0,77
Женщины/Woman	67	6,0	
Возраст/Age			
<60	48	7,6	0,69
≥60	122	5,9	
ECOG			
0–1	135	6,7	0,74
2	34	4,1	
Первичная опухоль/Primary tumor			
Желудок/Stomach	136	6,2	0,54
КЭП/GEJ	20	3,7	
Метастазы/Metastases			
Синхронные/Synchronous	131	5,4	0,12
Метахронные/Metachronous	39	8,8	
Локализация метастазов/Location of metastases			
Печень/Liver	73	5,9	0,004
Брюшина/Peritoneum	55	5,5	0,08
Печень + Брюшина/Liver + Peritoneum	13	7,7	0,09
Другое/Others	29	9,7	Ref
Число органов с метастазами (±первичная опухоль)/Number of organs with metastases (±primary tumor)			
1–2	138	6,7	0,45
3 и более/3 and more	32	3,9	
Гистотип опухоли/Histotype of tumor			
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	147	7,1	0,004
Перстневидноклеточный рак/Signet-ring cell carcinoma	23	4,1	
HER2/neu			
Положительный/Positive	21	4,9	0,31
Отрицательный/Negative	115	7,1	
MSI/dMMR MSS/pMMR			
MSI/dMMR	12	11,9	0,07
MSS/pMMR	86	6,2	
CPS			
0–9	78	6,7	0,88
≥10	34	4,9	
ВБП II линии/PFS, second-line therapy			
≤4 мес/months	79	4,9	0,039
>4 мес/months	91	7,7	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

среди пациентов, получавших химиотерапию, прогрессирование отмечалось значительно реже (55,8 % пациентов, $p=0,015$) (табл. 5). Таким образом, и по показателю эффективности при первом контроле использование ИКТ демонстрировало значимо худшие результаты, чем при проведении химиотерапии.

Анализ эффективности терапии при MSI

Наличие MSI фенотипа установлено у 11 пациентов (6 – в группе ИКТ и 5 – в группе химиотерапии). В группе пациентов, получавших

химиотерапию, лишь 1 далее получал ИКТ. Оценка MSI фенотипа с использованием ПЦР в группе ИКТ выполнена у 4, в группе химиотерапии – у 3 пациентов. Более наглядно, в связи с небольшим числом наблюдений, результаты представлены в виде диаграммы (рис. 3). В качестве критерия эффективности было выбрано время без прогрессирования, для исключения влияния последующего лечения. Медиана ВБП в общей группе составила 4 мес. При сравнении ВБП и ОВ у пациентов с MSI/

Таблица 3/Table 3

Эффективность ИКТ и химиотерапии в зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза

The effectiveness of ICIs and chemotherapy, depending on the presence of unfavorable prognosis factors

Метод лечения/Therapy	n	ВВП (мес)/ PFS (months)	P	ОВ (мес)/ OS (months)	P
Нет факторов риска/No risk factors					
ИКТ/ICIs	16	5,9	0,45 ОР ¹ 1,37 95 %	8,1	0,63 ОР 1,23 95 %
Химиотерапия/Chemotherapy	11	6,1	ДИ ² 0,6–3,2	10,7	ДИ 0,52–2,91
1 фактор риска/1 risk factor					
ИКТ/ICIs	68	2,4	0,024 ОР 0,65 95 %	4,4	0,01 ОР 0,61 95 %
Химиотерапия/Chemotherapy	55	4,2	ДИ 0,45–0,95	7,8	ДИ 0,42–0,89
2 фактора риска/2 risk factors					
ИКТ/ICIs	9	1,4	0,033 ОР 0,35 95 %	3,1	0,14 ОР 0,46 95 %
Химиотерапия/Chemotherapy	11	4,7	ДИ 0,14–0,92	4,7	ДИ 0,19–1,27

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: ОР = HR (hazard ratio); ДИ = CI (confidence interval); created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Эффективность применения ИКТ или химиотерапии в зависимости от уровня CPS

The effectiveness of the use of ICIs or chemotherapy depending on the level of CPS

Метод лечения/Therapy	n	ВВП (мес)/ PFS (months)	P	ОВ (мес)/ OS (months)	P
CPS 0–9/Неизвестно/Unknown					
ИКТ/ICIs	66	2,1	0,097 ОР ¹ 0,73 95 %	4,1	0,066 ОР 0,71 95 %
Химиотерапия/Chemotherapy	60	4,2	ДИ ² 0,51–1,06	7,7	ДИ 0,49–1,02
CPS ≥10					
ИКТ/ICIs	20	2,4	0,304 ОР 0,68 95 %	4,4	0,275 ОР 0,65 95 %
Химиотерапия/Chemotherapy	12	4,3	ДИ 0,33–1,42	6,0	ДИ 0,3– 1,41

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: ОР = HR (hazard ratio); ДИ = CI (confidence interval); created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Оценка эффективности по КТ при первом обследовании

CT assessment of effectiveness during the first follow-up

Метод лечения/ Therapy	1 st follow-up		P	Умерли до первого контроля/ Died before 1 st follow-up	
	Прогрессирование/ Progression	Без прогрессирования/ No progression			P
ИКТ/ICIs (n=93)	74 %	26 %	0,015	46 %	0,04
Химиотерапия/ Chemotherapy (n=77)	55,8 %	44,2 %		31,2 %	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

dMMR, получавших ИКТ (n=6) и химиотерапию (n=5), преимущества применения ИКТ показать не удалось (ВБП – 3,4 и 9,7 мес, p= 0,75, ОВ – 11,9 и 13,0 мес, p=0,56).

Обсуждение

В настоящее время в рекомендациях РФ присутствует возможность применения пембролизумаба в III и последующих линиях лечения у пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 0–2 и экспрессией PDL1 CPS \geq 1 [14]. По рекомендациям RUSSCO только в 2024 г. применение ИКТ в III и последующих линиях не обсуждается [15]. В США возможно применение во II и последующих линиях ниволумаба/ипилиумаба у пациентов с MSI/dMMR или пембролизумаба с высокой ТМВ (\geq 10 мутаций), рекомендации ESMO не предусматривают применения ИКТ у этой категории пациентов.

Несмотря на то, что после прогрессирования на 2 линиях лечения у пациентов с метастатическим раком желудка продолжение противоопухолевого лечения в части случаев является оправданным, эта точка зрения не утвердилась окончательно. Наглядным примером этому является большое количество исследований, в которых группа сравнения получала только оптимальную поддерживающую терапию, и это являлось этически оправданным (однако надо иметь в виду, что в основном исследования проводились в странах Юго-Восточной Азии).

С целью выявления категории пациентов, значительная часть которых могла бы получить пользу от продолжения противоопухолевого лечения, в разное время определялись факторы прогноза. К негативным факторам могли относиться статус по ECOG \geq 2, альбумин <40 г/л, время до прогрессирования на II линии лечения <2,7 мес, низкодифференцированные опухоли [16] или статус по ECOG \geq 2, 3 зоны метастазирования, уровень гемоглобина <10 г/л, время на предшествующих линиях лечения <10 мес [4]. Оценка факторов неблагоприятного прогноза в российской популяции также выявила сходные факторы: статус по ECOG \geq 2, уровень гемоглобина <10 г/л и время до прогрессирования на I линии <5 мес [17].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shin S.J., Jeung H.C., Ahn J.B., Choi H.J., Cho B.C., Rha S.Y., Yoo N.C., Roh J.K., Chung H.C. Capecitabine and doxorubicin combination chemotherapy as salvage therapy in pretreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 61(1): 157–65. doi: 10.1007/s00280-007-0470-3.
2. Lee J.H., Kim S.H., Oh S.Y., Lee S., Lee H., Lee H.J., Kim H.J. Third-line docetaxel chemotherapy for recurrent and metastatic gastric cancer. *Korean J Intern Med.* 2013; 28(3): 314–21. doi: 10.3904/kjim.2013.28.3.314.
3. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C., Hwang I.G., Lee S.C., Nam E., Shin D.B., Lee J., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Kang W.K., Park S.H. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012; 30(13): 1513–18. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012; 30(24): 3035.

Тем не менее, как показывает опыт, в лучшем случае при решении о проведении противоопухолевого лечения врачи ориентируются в основном на общее состояние и значительно реже на уровень гемоглобина, практически никогда на время до прогрессирования на предшествующих линиях и другие факторы, и это объясняет наше наблюдение, что от трети до половины пациентов не доживали до первого контрольного обследования. Даже с учетом этих противоречий проведенная оценка эффективности продемонстрировала полное отсутствие преимуществ ИКТ по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию.

Анализ эффективности внутри группы, получавшей ИКТ, показал, что к III линии предсказательная возможность CPS становится незначимой. Равным образом и наличие признаков микросателлитной нестабильности опухоли не продемонстрировало преимуществ по сравнению с химиотерапией (учитывая, несомненно, малое количество наблюдений).

Суммируя сказанное, группа пациентов, получавшая ИКТ, вероятнее всего, была более прогностически неблагоприятной (исходя из худшего ВБП II линии), несмотря на сбалансированность по основным характеристикам перед началом III линии химиотерапии, и в этой связи остается открытым вопрос, было бы им назначено какое-либо противоопухолевое лечение при отсутствии класса препаратов «ингибиторы контрольных точек»? В то же время при оценке ВБП отмечается некоторое преимущество после 12 мес наблюдения у пациентов, получавших ИКТ и преодолевших порог 1 года наблюдения.

Заключение

Применение ИКТ в III линии лечения метастатического рака желудка уступило по ВБП и ОВ стандартным схемам лечения. Учитывая риски быстрого прогрессирования на фоне ИТ, наличие небольшой подгруппы пациентов (не более 10%), которые выигрывают у классических подходов лечения при длительных сроках наблюдения, необходимо продолжить поиск факторов, ассоциированных с эффективностью ИТ.

4. Kang E.J., Im S.A., Oh D.Y., Han S.W., Kim J.S., Choi I.S., Kim J.W., Kim Y.J., Kim J.H., Kim T.Y., Lee J.S., Bang Y.J., Lee K.W. Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin third-line chemotherapy after failure of fluoropyrimidine, platinum, and taxane in gastric cancer: treatment outcomes and a prognostic model to predict survival. *Gastric Cancer.* 2013; 16(4): 581–89. doi: 10.1007/s10120-012-0227-5.

5. Kawakami T., Machida N., Yasui H., Kawahira M., Kawai S., Kito Y., Yoshida Y., Hamauchi S., Tsushima T., Todaka A., Yokota T., Yamazaki K., Fukutomi A., Onozawa Y. Efficacy and safety of irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; 78(4): 809–14. doi: 10.1007/s00280-016-3138-z.

6. Pasquini G., Vasile E., Caparelli C., Vivaldi C., Musettini G., Lencioni M., Petrini I., Fornaro L., Falcone A. Third-Line Chemotherapy with Irinotecan plus 5-Fluorouracil in Caucasian Metastatic Gastric Cancer Patients. *Oncology.* 2016; 91(6): 311–16. doi: 10.1159/000443962.

7. Yamaguchi K., Nakagawa S., Yabusaki H., Nashimoto A. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and paclitaxel for

pretreated patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27(5B): 3535–39.

8. *Fushida S., Kinoshita J., Kaji M., Oyama K., Hirano Y., Tsukada T., Fujimura T., Ohta T.* Paclitaxel plus valproic acid versus paclitaxel alone as second- or third-line therapy for advanced gastric cancer: a randomized Phase II trial. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10: 2353–58. doi: 10.2147/DDDT.S110425.

9. *Moehler M., Gepfner-Tuma I., Maderer A., Thuss-Patience P.C., Ruessel J., Hegewisch-Becker S., Wilke H., Al-Batran S.E., Rafiyan M.R., Weifinger F., Schmoll H.J., Kullmann F., von Weikersthal L.F., Siveke J.T., Weusmann J., Kanzler S., Schimanski C.C., Otte M., Schollenberger L., Koenig J., Galle P.R.* Sunitinib added to FOLFIRI versus FOLFIRI in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus: a randomized, placebo-controlled phase II AIO trial with serum biomarker program. *BMC Cancer.* 2016; 16(1): 699. doi: 10.1186/s12885-016-2736-9.

10. *Shitara K., Doi T., Dvorkin M., Mansoor W., Arkenau H.T., Prokharau A., Alsina M., Ghidini M., Faustino C., Gorbunova V., Zhavrid E., Nishikawa K., Hosokawa A., Yalcin S., Fujitani K., Beretta G.D., Cutsem E.V., Winkler R.E., Makris L., Ilson D.H., Tabernero J.* Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(11): 1437–48. doi: 10.1016/S1470-2045-(18)30739-3. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018; 19(12): e668. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30843-X.

11. *Pavakis N., Sjoquist K.M., Martin A.J., Tsobanis E., Yip S., Kang Y.K., Bang Y.J., Alcindor T., O'Callaghan C.J., Burnell M.J., Tebbutt N.C., Rha S.Y., Lee J., Cho J.Y., Lipton L.R., Wong M., Strickland A., Kim J.W., Zalberg J.R., Simes J., Goldstein D.* Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(23): 2728–35. doi: 10.1200/JCO.2015.65.1901.

12. *Pavakis N., Shitara K., Sjoquist K., Martin A., Jaworski A., Tebbutt N., Bang Y.J., Alcindor T., O'Callaghan C., Strickland A., Rha S.Y., Lee K.W., Kim J.S., Bai L.Y., Hara H., Oh D.Y., Yip S., Zalberg J., Price T., Simes J., Goldstein D.* INTEGRATE IIa Phase III Study: Regorafenib for Refractory Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2025; 43(4): 453–63. doi: 10.1200/JCO.24.00055.

13. *Kang Y.K., Boku N., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C., Chen J.S., Muro K., Kang W.K., Yeh K.H., Yoshikawa T., Oh S.C., Bai L.Y., Tamura T., Lee K.W., Hamamoto Y., Kim J.G., Chin K., Oh D.Y., Minashi K., Cho J.Y., Tsuda M., Chen L.T.* 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): 2461–71. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

14. *Рак желудка: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ.* 2020. [Gastric cancer: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (in Russian)]. [Internet]. [cited 11.04.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/574_1.

15. *Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А., Неред С.Н., Пирогов С.С., Проценко С.А., Стилиди И.С., Телетаева Г.М., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М., Черных М.В.* Рак желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2): 241–62. [Besova N.S., Bolotina L.V., Gamayunov S.V., Kalinin A.E., Kozlov N.A., Malikova O.A., Nered S.N., Pirogov S.S., Protsenko S.A., Stiliidi I.S., Teletaeva G.M., Ter-Ovanesov M.D., Tryakin A.A., Khomyakov V.M., Chernykh M.V. Gastric cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1.1. Malignant Tumors. 2024; 14(3s2): 241–62. (in Russian)]. EDN: RXJTCA.

16. *Shim H.J., Yun J.Y., Hwang J.E., Bae W.K., Cho S.H., Chung I.J.* Prognostic factor analysis of third-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2011; 14(3): 249–56. doi: 10.1007/s10120-011-0032-6.

17. *Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Bazin I.S., Narimanov M.N., Yakovleva E.S., Garin A.M., Tjulandin S.A.* A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010; 21(9): 1779–85. doi: 10.1093/annonc/mdq032.

Поступила/Received 06.12.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 24.02.2025

Принята к публикации/Accepted 06.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семёнов Николай Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ; ведущий научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8696-2556. ORCID: 0000-0003-4691-7490.

Федянин Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения, ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ; руководитель департамента науки, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии института постдипломного образования, ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5615-7806.

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4848-6938.

Хатьков Игорь Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4088-8118.

Строяковский Даниил Львович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии, ГБУЗ «ГКОб № 62» ДЗМ (пос. Истра, Россия). ORCID: 0000-0003-1973-1092.

Покатаев Илья Анатольевич, доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7338-9428. ORCID: 0000-0001-9864-3837.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семёнов Николай Николаевич: общее руководство проектом, 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, оформление статьи.

Федянин Михаил Юрьевич: разработка концепции и дизайна научной работы, сбор материала исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жукова Людмила Григорьевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хатьков Игорь Евгеньевич: общее руководство проектом.

Строяковский Даниил Львович: сбор и обработка данных.

Покатаев Илья Анатольевич: сбор материала исследования.

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 и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay N. Semenov, MD, DSc, Leading Researcher, Chemotherapy Department, A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center, Moscow City Health Department; Leading Researcher, Abdominal Oncology Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4691-7490.

Mikhail Y. Fedyanin, MD, DSc, Head of Chemotherapy Treatment Service, City Budgetary Hospital “MMCC “Kommunarka”, Moscow City Health Department; Head of Science Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Head of Oncology Department, Institute of Postgraduate Education, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5615-7806.

Lyudmila G. Zhukova, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Oncology, A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4848-6938.

Igor E. Khatkov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center, Moscow City Health Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4088-8118.

Daniil L. Stroyakovsky, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, City Clinical Oncology Hospital № 62, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1973-1092.

Илья А. Pokataev, MD, DSc, Head of the Chemotherapy Treatment Service, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9864-3837.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nikolay N. Semenov: general project management, 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 of the manuscript, work with graphic material, statistical data processing, design of the article.

Mikhail Y. Fedyanin: development of the concept and design of scientific work, collection of research material, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Lyudmila G. Zhukova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Igor E. Khatkov: general project management.

Daniil L. Stroyakovsky: data collection and processing.

Илья А. Pokataev: collecting research material.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.