



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

Оценка эффективности второй линии терапии при метастатическом раке желудка в реальной клинической практике — результаты многоцентрового ретроспективного исследования: опыт онкологической службы Москвы

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинава Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁸Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© Nikolay N. Semenov^{1,2}, Mikhail Yu. Fedyanin^{3,4,5}, Ludmila G. Zhukova¹, Igor E. Khatkov^{1,6},
Daniil L. Stroyakovskiy⁷, Ilya A. Pokataev⁸

Evaluation of the Efficacy of Second-Line Therapy for Metastatic Gastric Cancer in Real Clinical Practice - the Results of a Multicenter Retrospective Study: Experience of Moscow Oncology Service

¹Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, HDM, Moscow, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³City Budgetary Hospital MMCC Kommunarka, HDM, Moscow, the Russian Federation

⁴National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, the Russian Federation

⁵National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, the Russian Federation

⁶Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, the Russian Federation

⁷City Clinical Oncological Hospital №62, HDM, Moscow, the Russian Federation

⁸City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, HDM, Moscow, the Russian Federation
партамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Введение. В настоящее время во II линии лечения метастатического рака желудка используются различные комбинации лекарственных препаратов.

Цель. Сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов метастатическим раком желудка, получавших различные варианты терапии во II линии лечения.

Материалы и методы. Из регистра Москвы выделено 384 пациента с морфологически подтвержденным метастатическим раком желудка, у которых было зафиксировано прогрессирование на фоне проведения I линии лечения. Сформированы 3 группы: получавшие терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТ) (n = 93), хи-

Introduction. Different combinations of drugs are currently used in the second line treatment of metastatic gastric cancer.

Aim. To compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic gastric cancer who received various therapy options in the second line of treatment.

Materials and Methods. 384 patients with morphologically confirmed metastatic gastric cancer who had progressed after first-line treatment were selected from the Moscow registry. Three groups were formed: those receiving immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy (n = 93), chemotherapy (chemo) (n = 82) and chemotherapy + ramucirumab (chemo + ramu)

миотерапию (х/т) (n = 82) и химиотерапию + рамуцирумаб (х/т + раму) (n = 208). Лечение проводилось с 2018 по 2023 гг. Медиана времени наблюдения составила 35,8 мес.

Результаты. В общей группе отмечено преимущество по ВБП у больных, получавших ИКТ и х/т + раму (4,3 мес. и 5,1 мес. соответственно), по сравнению с группой х/т (4,0 мес., p = 0,019 и 0,056 соответственно). ОВ во всех трех группах не различалась (ИКТ — 8,5 мес., х/т — 10,1 мес., х/т + раму — 10,7 мес., p = 0,4 и 0,43, в сравнении с группой х/т). Уровень CPS не влиял на эффективности в группе ИКТ (ВБП при CPS 0-9 — 3,9 мес. при CPS ≥ 10 — 4,2 мес., p = 0,61; ОВ 6,6 мес. и 6,9 мес. соответственно, p = 0,875). При наличии MSI (n = 27) в группе ИКТ в сравнении с MSS ВБП была 11,1 мес. против 3,9 мес., p = 0,068, ОВ — 14,2 мес. против 5,4 мес., p = 0,162. При сравнении с больными с MSI, получавших х/т + раму (n = 14) эти различия нивелировались (ВБП — 11,1 мес. и 3,8 мес., p = 0,13, ОВ — 14,2 мес. и 16,0 мес., p = 0,75). В группах х/т + раму использование двух цитостатиков в сравнении с монотерапией улучшало ВБП, но не ОВ (ВБП — 5,8 мес. и 4,0 мес., p = 0,009, ОВ — 10,8 и 10,1 мес., p = 0,79). При проведении псевдорандомизации отмечено сохранение результатов, полученных в общей группе.

Выводы. Дублетные комбинации, добавление рамуцирумаба или использование ИКТ не продемонстрировали улучшение результатов в сравнении с монохимиотерапией.

Ключевые слова: рак желудка; химиотерапия; рамуцирумаб; ингибиторы контрольных точек

Для цитирования: Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., Хатков И.Е., Строяковский Д.Л., Покатаев И.А. Оценка эффективности второй линии терапии при метастатическом раке желудка в реальной клинической практике — результаты многоцентрового ретроспективного исследования Опыт онкологической службы Москвы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1189-1198.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1189-1198

✉ Контакты: Семёнов Николай Николаевич, niksemenov1969@yandex.ru

Введение

Обоснованность применения второй и последующих линий лекарственного лечения метастатического рака желудка долгое время была предметом дискуссий. Накоплено достаточное число пациентов, получавших лечение в онкологических ЛПУ Москвы, чтобы оценить эффективность различных вариантов лекарственного лечения (монохимиотерапия, двойные комбинации, химиотерапия + рамуцирумаб, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек) во II линии лечения метастатического рака желудка. Цели исследования: сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов метастатическим раком желудка, получавших различные варианты лечения (иммунотерапию, химиотерапию или химиотерапию в комбинации с рамуцирумабом).

Материалы и методы

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с метастатическим или местно-распространенным раком желудка, у которых

(n = 208). Treatment was carried out from 2018 to 2023. The median follow-up was 35.8 months.

Results. In the general group, there was an advantage in PFS in patients receiving ICT and chemo + ramu (4.3 months and 5.1 months, respectively) compared to the chemo group (4.0 months, p = 0.019 and 0.056, respectively). OS did not differ in any of the three groups (ICI — 8.5 months, chemo — 10.1 months, chemo + ramu — 10.7 months, p = 0.4 and 0.43 months, respectively, compared to the chemo group). The level of CPS did not affect efficacy in the ICI arm (PFS for CPS 0-9 — 3.9 months, for CPS ≥ 10 — 4.2 months, p = 0.61; OS — 6.6 months and 6.9 months, respectively, p = 0.875). In the presence of MSI (n = 27) in the ICI group, PFS was 11.1 months vs. 3.9 months, p = 0.068, OS — 14.2 months vs. 5.4 months, p = 0.162, compared to MSS. When compared to patients with MSI who received chemo + ramu (n = 14), these differences were equalised (PFS — 11.1 months vs. 3.8 months, p = 0.13, OS — 14.2 months vs. 16.0 months, p = 0.75). In the chemo + ramu groups, the use of two cytostatic drugs improved PFS but not OS compared to monotherapy (PFS 5.8 and 4.0 months, p = 0.009, OS — 10.8 and 10.1 months, p = 0.79). Propensity score matching showed the same results in the general group.

Conclusion. Doublet combinations, the addition of ramucirumab or the use of ICT did not improve outcomes compared to monotherapy.

Keywords: gastric cancer; chemotherapy; ramucirumab; immune checkpoint inhibitors

For Citation: Nikolay N. Semenov, Mikhail Yu. Fedyanin, Ludmila G. Zhukova, Igor E. Khatkov, Daniil L. Stroyakovsky, Ilya A. Pokataev. Evaluation of the efficacy of second-line therapy for metastatic gastric cancer in real clinical practice - the results of a multicenter retrospective study: experience of Moscow oncology service. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1189-1198. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1189-1198

зафиксировано прогрессирование на фоне I линии терапии.

2. Общее состояние по ECOG 0-2.

3. Наличие доступной информации по характеристикам пациента и заболевания и данных по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

4. У пациентов, которым назначалась иммунотерапия, наличие доступных данных по оценке экспрессии PDL в опухоли в соответствии с CPS и статуса MSI.

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 без прогрессирования (ВБП, ТТР) и общая выживаемость (ОВ, OS) рассчитывались методом Каплана – Майера. Различия оценивались log-rank-тестом. Для медианы выживаемости указывалось отношение рисков (ОР, RR) и 95 % доверительный интервал (ДИ, CI).

Различия считались статистически значимыми при p < 0,05. Отношение рисков прогрессирования и смерти рассчитывалось с помощью регрессии Кокса.

Время без прогрессирования исчислялось как время от начала II линии до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, а ОВ — до даты смерти от любой причины или последнего наблюдения.

С учетом недостаточной сбалансированности групп больных по начальным характеристикам был проведен регрессионный анализ. Для формирования сбалансированного когорта использовался метод псевдорандомизации (англ. propensity score matching). При проведении однофакторного, и, затем, по его результатам, многофакторного анализа (без учёта проводимого лечения) были выделены значимые прогностические характеристики. С учетом этих факторов был оценен относительный риск летального исхода. Пациенты в каждой группе (иммунотерапии, химиотерапии

и химиотерапии + рамуцирумаб) были подобраны в отношении 1:1:1, основываясь на оценке риска летального исхода с шагом 0,1.

Характеристика пациентов. Из регистра выделено 384 пациента с морфологически подтвержденным метастатическим раком желудка, у которых было зафиксировано прогрессирование на фоне проведения I линии лечения. Все пациенты наблюдались в онкологических ЛПУ Москвы.

В исследование включались пациенты с метастазами морфологически подтвержденного рака желудка и кардио-эзофагеального перехода (КЭП), получавшие II линию лечения с 2018 по 2023 гг. Медиана времени наблюдения составила 35,8 мес. (15,4–78,9 мес.). Подробнее характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Иммунотерапия (n = 93)	Химиотерапия (n = 82)	Химиотерапия + рамуцирумаб (n = 208)	p
Пол: мужской	50 (54,8 %)	45 (57,3 %)	115 (57,2 %)	Нз.
Возраст, лет (диапазон)	65,9 (34,1-85)	64,2 (38,3-87)	63,4 (28,1-85,1)	Нз.
Общее состояние по ECOG				
0	6 (6,5 %)	2 (2,4 %)	16 (7,7 %)	Нз.
1	78 (89,4 %)	70 (84,1 %)	170 (82,2 %)	Нз.
2	9 (9,7 %)	5 (6,1 %)	17 (8,2 %)	Нз.
Неизвестно	0	5 (6,1 %)	4 (2,4 %)	Нз.
Первичная опухоль				
Желудок	75 (82,8 %)	66 (76,8 %)	164 (76,4 %)	Нз.
Синхронные метастазы	58 (62,4 %)	61 (74,4 %)	159 (80,8 %)	Нз.
Локализация метастазов				
Печень	26 (27,9 %)	29 (35,4 %)	60 (28,8 %)	Нз.
Брюшина	30 (32,6 %)	32 (39 %)	96 (45,2 %)	Нз.
Печень + Брюшина	6 (6,5 %)	5 (5,4 %)	11 (5,3 %)	Нз.
Другое	31 (33,7 %)	16 (19,3 %)	41 (20,7 %)	Нз.
Число органов с метастазами (+ первичная опухоль)				
1	34 (36,6 %)	19 (23,2 %)	45 (21,2 %)	Нз.
2	46 (50,5 %)	52 (62,2 %)	127 (61,5 %)	Нз.
≥ 3	13 (14,0 %)	11 (13,4 %)	36 (17,3 %)	Нз.
Аденокарцинома	86 (85,2 %)	67 (84 %)	162 (78,5 %)	Нз.
CPS				
< 0-9	28 (30,1 %)	30 (35,2 %)	120 (58,2 %)	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
≥ 10	40 (43,0 %)	12 (14,6 %)	28 (13,0 %)	
Неизв.	25 (26,9 %)	40 (48,8 %)	60 (28,8 %)	
MSI/dMMR	27 (45 %)	7 (14,8 %)	7 (5,7 %)	< 0,0001
Неизвестно	29 (31,5 %)	44 (53,7 %)	74 (35,6 %)	
HER2/неу:				
Положительный	4 (6 %)	1 (3 %)	21 (14,2 %)	Нз.
Неизвестно	19 (19,4 %)	34 (31,7 %)	37 (12,5 %)	
ВБП 1 линии	5,7 мес.	5,6 мес.	6,6 мес.	0,71
Режимы лечения I линии				
FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI	49 (52,7 %)	43 (53,6 %)	136 (67 %)	Нз. < 0,0001
FLOT/FOLFIRINOX/DCF	25 (24 %)	23 (28,0 %)	61 (32 %)	
Другое	23 (22,6 %)	13 (15,9 %)	5 (2,4 %)	
ИКТ	0	3 (3,7 %)	10 (5,4 %)	0,04
Трастузумаб	2 (2,6 %)	0	18 (8,6 %)	0,02
Анти-VEGF	11 (11,8 %)	8 (9,8 %)	4 (1,9 %)	< 0,0001
Получали 3 и более линии	21 (22,6 %)	47 (57,3 %)	93 (44,7 %)	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Анти-VEGF	14 (66,7 %)	22 (26,7 %)	24 (11,3 %)	
ИКТ	1 (1,1 %)	55 (66,7 %)	118 (56,5 %)	
Трастузумаб	4 (4,2 %)	0	7 (3,5 %)	

Примечание: Нз. — не значимо.

Table 1. Patient's characteristics

Characteristics	Immunotherapy (n = 93)	Chemotherapy (n = 82)	Chemotherapy + ramucirumab (n = 208)	p
Sex: male	50 (54.8 %)	45 (57.3 %)	115 (57.2 %)	NS
Age, y. (range)	65.9 (34.1-85)	64.2 (38.3-87)	63.4 (28.1-85.1)	NS
ECOG status:				
0	6 (6.5 %)	2 (2.4 %)	16 (7.7 %)	NS
1	78 (89.4 %)	70 (84.1 %)	170 (82.2 %)	NS
2	9 (9.7 %)	5 (6.1 %)	17 (8.2 %)	NS
Unknown	0	5 (6.1 %)	4 (2.4 %)	NS
Primaty tumor - gastric cancer	75 (82.8 %)	66 (76.8 %)	164 (76.4 %)	NS
Synchronous mets	58 (62.4 %)	61 (74.4 %)	159 (80.8 %)	NS
Metastatic sites				
Liver	26 (27.9 %)	29 (35.4 %)	60 (28.8 %)	NS
Peritoneum	30 (32.6 %)	32 (39 %)	96 (45.2 %)	NS
Liver + Peritoneum	6 (6.5 %)	5 (5.4 %)	11 (5.3 %)	NS
Other	31 (33.7 %)	16 (19.3 %)	41 (20.7 %)	NS
Number of metastatic sites (including primary)				
1	34 (36.6 %)	19 (23.2 %)	45 (21.2 %)	NS
2	46 (50.5 %)	52 (62.2 %)	127 (61.5 %)	NS
≥ 3	13 (14.0 %)	11 (13.4 %)	36 (17.3 %)	NS
Adenocarcinoma	86 (85.2 %)	67 (84 %)	162 (78.5 %)	NS
CPS				
< 0-9	28 (30.1 %)	30 (35.2 %)	120 (58.2 %)	< 0.0001< 0.0001< 0.0001
≥ 10	40 (43.0 %)	12 (14.6 %)	28 (13.0 %)	
Unknown	25 (26.9 %)	40 (48.8 %)	60 (28.8 %)	
MSI/dMMR				
Unknown	27 (45 %)	7 (14.8 %)	7 (5.7 %)	< 0.0001
	29 (31.5 %)	44 (53.7 %)	74 (35.6 %)	
HER2/neu				
Positive	4 (6 %)	1 (3 %)	21 (14.2 %)	NS
Unknown	19 (19.4 %)	34 (31.7 %)	37 (12.5 %)	
TTP at 1 st line	5.7 мес.	5.6 мес.	6.6 мес.	0.71
1 st line schedule:				
FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI	49 (52.7 %)	43 (53.6 %)	136 (67%)	NS < 0.0001
FLOT/FOLFIRINOX/DCF	25 (24 %)	23 (28.0 %)	61 (32 %)	
Other	23 (22.6 %)	13 (15.9 %)	5 (2.4 %)	
ICI	0	3 (3.7 %)	10 (5.4 %)	0.04
Trastuzumab	2 (2.6 %)	0	18 (8.6 %)	0.02
Anti-VEGF	11 (11.8 %)	8 (9.8 %)	4 (1.9 %)	< 0.0001
Received 3+ therapy lines	21 (22.6 %)	47 (57.3 %)	93 (44.7 %)	< 0.0001< 0.0001< 0.0001
Anti-VEGF	14 (66.7 %)	22 (26.7 %)	24 (11.3 %)	
ICI	1 (1.1 %)	55 (66.7 %)	118 (56.5 %)	
Trastuzumab	4 (4.2 %)	0	7 (3.5 %)	

NS — not significant.

Пембролизумаб получали 55, ниволумаб — 38 пациентов, 85 пациентов получали только ИКТ, 8 — в сочетании с химиотерапией.

Режимы химиотерапии в группах «химиотерапия» и «химиотерапия + рамуцирумаб» включали в себя иринотекан-содержащие режимы (56,1 % и 52,4 % соответственно), таксан-содержащие режимы (22 % и 47,6 % соответственно) и другие (CAPOX/FOLFOX в группе химиотерапии) — 20,7 %.

Оценивая основные характеристики в исследуемых группах, можно отметить, что они были хорошо сбалансированы по клиническим критериям, но слабо по ИГХ, генетическим исследованиям, анамнестически и дальнейшему лечению.

Очевидно, что пациенты с высоким CPS и MSI опухолями концентрировались в группе, получавших ИКТ.

В группе пациентов, получавших ИКТ, в I линии чаще применялась монотерапия капецитабином, таксанами, иринотеканом, а также анти-VEGF препараты (бевацизумаб и рамуцирумаб). После прогрессирования на II линии очевидно, что пациенты в группе ИКТ значительно реже получали дальнейшее лечение, а те, кому оно проводилось, в большинстве своем получали рамуцирумаб, а в группах химиотерапии + рамуцирумаб — ИКТ.

Суммируя эти данные, складывается впечатление, что иммунотерапию во II линии назначали ослабленным пациентам (значимо большее число получали монотерапию в I линии, значительно меньшее число после прогрессирования могли продолжать лечение), однако оценка общего состояния по ECOG в группах не различалась.

Таблица 2. Результаты применения ИКТ, химиотерапии ± рамуцирумаб во II линии лечения метастатического рака желудка

Группа	n	Медиана ВВП, мес	p	Медиана ОВ, мес.	p
Химиотерапия	82	4,0	Реф.	10,1 мес.	Реф
ИКТ	93	4,3	0,019 (ОР 0,67 95 % ДИ 0,49-0,94)	8,5 мес.	0,4 (ОР 0,87 95 % ДИ 0,62-1,21)
Химиотерапия + рамуцирумаб	208	5,1	0,056 (ОР 1,3 95 % ДИ 0,99-1,7)	10,7 мес.	0,43 (ОР 1,12 95 % ДИ 0,85-1,48)

Примечание: Реф. — референсная категория, ОР — отношение рисков.

Table 2. Results of the use of ICI, chemotherapy ± ramucirumab in the second-line treatment of metastatic gastric cancer

Group	n	Median TTP, mo	p	Median OS, mo	p
Chemotherapy	82	4.0	Ref	10.1	Ref
ICI	93	4.3	0.019 (HR 0.67 95 % CI 0.49-0.94)	8.5	0.4 (HR 0.87 95 % CI 0.62-1.21)
Chemotherapy + Ramucirumab	208	5.1	0.056 (HR 1.3 95 % CI 0.99-1.7)	10.7	0.43 (HR 1.12 95 % CI 0.85-1.48)

Ref — reference category, HR — hazard ratio.

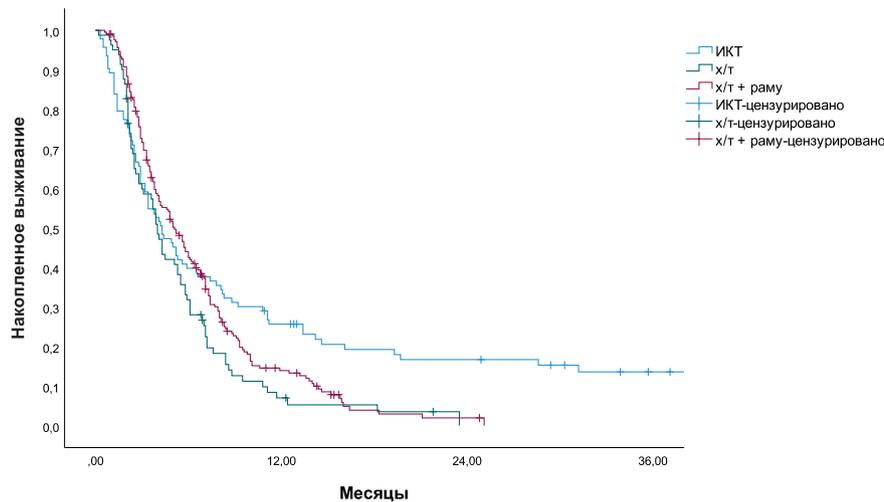


Рис. 1. ВВП в группах ИКТ, х/т и х/т + раму
Fig. 1. PFS in ICI, chemo and chemo + ramu

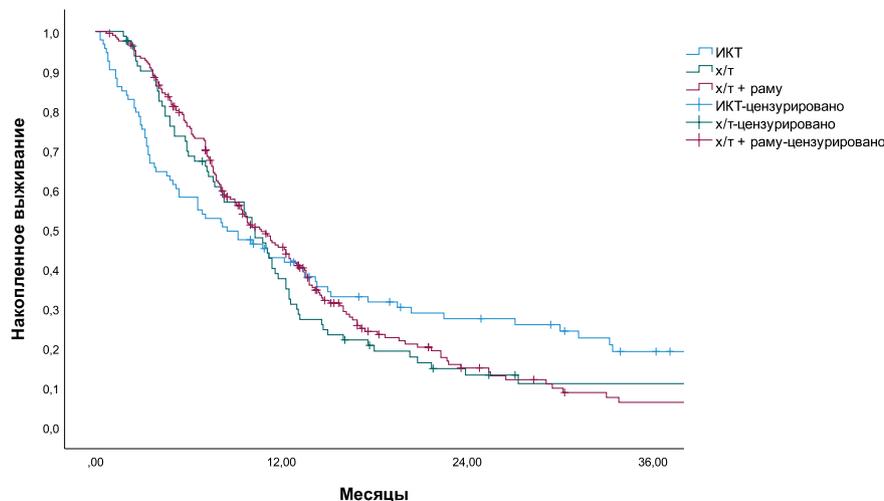


Рис. 2. ОВ в группах ИКТ, х/т и х/т + раму
Fig. 2. OS in ICI, chemo and chemo + ramu

Результаты

Общая группа. При оценке отдаленных результатов в общей группе были получены следующие результаты (табл. 2).

При оценке отдаленных результатов оказалось, что в отношении ВБП применение ИКТ и химиотерапии с рамуцирумабом имело преимущество в сравнении с пациентами, получавшими только химиотерапию. Однако при оценке ОВ все три тактики лекарственной терапии не различались (в т. ч. и то, что добавление рамуцирумаба не было эффективнее только химиотерапии). Более наглядно результаты по ВБП и ОВ продемонстрированы на рис. 1 и 2.

В то же время при оценке 2-летней выживаемости отмечается явное преимущество при использовании ИКТ (28 % против 13 % и 15 % соответственно, ОР — 0,83; 95 % ДИ 0,71–0,96, $p = 0,025$).

Для оценки предсказательной значимости уровня CPS нами была изучена эффективность ИКТ в зависимости от его значения (табл. 3).

Как видно из полученных результатов, эффективность ингибиторов PD-L1 не зависела от уровня CPS.

При оценке эффекта от добавления химиотерапии к ИКТ (8 пациентов), была показана некоторая тенденция к увеличению выживаемости (13,1 мес. против 8,2 мес., $p = 0,72$), но, с учетом слишком малого числа наблюдений группы комбинации ИКТ и химиотерапии, определенные выводы сделать невозможно.

Поскольку использование ИКТ рекомендовано у пациентов с MSI опухолями, мы оценили и эту группу пациентов. В самом деле, пациенты с MSI/dMMR ($n = 27$) на фоне терапии ИКТ имели лучшие отдаленные результаты, по сравнению с MSS ($n = 37$) (ВБП — 11,1 мес. против 3,9 мес., $p = 0,068$, ОР — 1,4, 95 % ДИ 0,82–2,57); ОВ — 14,2 мес. против 5,4 мес. (ОР — 1,3, 95 % ДИ 0,72–2,36, $p = 0,162$).

При сравнении эффективности применения ИКТ и химиотерапии + рамуцирумаб у пациентов с MSI/dMMR отмечено преимущество по ВБП в группе пациентов, получавших ИКТ

Таблица 3. Эффективность ИКТ в зависимости от уровня CPS во II линии лечения метастатического рака желудка

Уровень CPS	ВБП, мес.	p	ОВ, мес.	p
0-9 (n = 28)	3,9	0,61 (ОР 0,87 95 % ДИ 0,51-1,5)	6,6	0,875 (ОР 0,88 95 % ДИ 0,6-1,8)
≥ 10 (n = 40)	4,2		6,9	

Table 3. Efficacy of ICI according to CPS level in second-line treatment of metastatic gastric cancer

CPS level	TTP, mo	p	OS, mo	p
0-9 (n = 28)	3.9	0.61 (HR 0.87 95 % CI 0.51-1.5)	6.6	0.875 (OR 0.88 95 % CI 0.6-1.8)
≥ 10 (n = 40)	4.2		6.9	

Таблица 4. Эффективность дублетных комбинаций цитостатиков в сравнении с монотерапией

Группа	Подгруппа	n	ВБП	p	ОВ	p
Химиотерапия	Монотерапия	28	2,8 мес.	0,213	10,1 мес.	0,772
	Комбинация	53	4,3 мес.		10,3 мес.	
Химиотерапия + рамуцирумаб	Монотерапия	143	4,3 мес.	0,002	10,1 мес.	0,863
	Комбинация	65	7,1 мес.		11,3 мес.	
Все	Монотерапия	171	4,0 мес.	0,009	10,1 мес.	0,787
	Комбинация	118	5,8 мес.		10,8 мес.	

Table 4. Efficacy of cytostatic doublet combinations compared with monotherapy

Group	Subgroup	n	TTP	p	OS	p
Chemotherapy	Monotherapy	28	2.8 mo	0.213	10.1 mo	0.772
	Combination	53	4.3 mo		10.3 mo	
Chemotherapy + Ramucirumab	Monotherapy	143	4.3 mo	0.002	10.1 mo	0.863
	Combination	65	7.1 mo		11.3 mo	
All	Monotherapy	171	4.0 mo	0.009	10.1 mo	0.787
	Combination	118	5.8 mo		10.8 mo	

(11,1 мес. против 3,8 мес., ОР — 0,57, 95 % ДИ 0,27–1,19, $p = 0,13$). При анализе ОВ различий не было получено, но в дальнейшем 69,2 % пациентов в группе химиотерапии + рамуцирумаб получали ИКТ.

С учетом того, что улучшения результатов при добавлении рамуцирумаба или использования ИКТ в сравнении с использованием традиционных цитостатиков продемонстрировать не удалось, также было оценено влияние комбинации цитостатиков по сравнению с монотерапией в группах химиотерапии + рамуцирумаб (табл. 4). Было продемонстрировано некоторое преимущество по ВБП, но никакого в отношении ОВ (табл. 4).

Предполагая, что эффект ИКТ при лечении просто не успевал реализоваться, и высокий уровень CPS или наличие MSI могли быть связаны со скоростью наступления эффекта, мы оценили результаты первого контрольного КТ после начала лечения (медиана времени оценки после начала лечения составила 2,6 мес.) (табл. 5, приложение online).

Было показано, что уровень CPS или наличие MSI опухоли не были ассоциированы со скоростью и возможностью наступления эффекта (прогрессирование при первом контроле отмечено у 45–59 % больных, вне зависимости от наличия MSI и при любом уровне CPS). Можно отметить, что практически у половины пациентов при проведении лечения ИКТ или химиотерапии отмечалось прогрессирование заболевания, в то время как при добавлении рамуцирумаба частота регистрации прогрессирования болезни при первом контроле уменьшалась до 30 %.

В то же время 8 пациентов, которым терапия ИКТ была дополнена химиотерапией, демонстрируют значимое снижение частоты прогрессирования при первом контроле.

Псевдорандомизация. В связи с несбалансированностью характеристик пациентов в группах, был проведен однофакторный анализ для выделения параметров, значимо влияющих на общую выживаемость.

В результате было определено положительное значимое влияние на общую выживаемость наличия MSI (ОР — 1,103, 95 % ДИ 1,035–1,174, $p = 0,002$), уровня $CPS \geq 10$ (ОР — 1,072, 95 % ДИ 1,005–1,143, $p = 0,036$), и отрицательное — при наличии метастазов в печени (ОР — 1,944, 95 % ДИ 1,116–3,386, $p = 0,019$), метастазов в брюшину (ОР — 1,745, 95 % ДИ 1,052–2,893, $p = 0,031$) и большего числа зон метастазирования (ОР — 1,595, 95 % ДИ 1,074–2,369, $p = 0,021$).

При многофакторном анализе свое значение сохранили наличие MSI (ОР — 1,104, 95 % ДИ

1,034–1,179, $p = 0,003$), наличие метастазов в печени (ОР — 3,401, 95 % ДИ 1,817–6,363, $p < 0,001$) и метастазы в брюшину (ОР — 2,859, 95 % ДИ 1,609–5,078, $p < 0,001$).

В соответствии с полученными результатами, для более равномерного распределения пациентов по группам и более достоверного определения эффективности применяемых лекарств, была выполнена псевдорандомизация (табл. 6, приложение online).

В целом после проведения псевдорандомизации удалось получить сбалансированные по основным характеристикам группы, за исключением накопления пациентов с опухолями $CPS \geq 1$ и $CPS \geq 10$ в группе, получавшей иммунотерапию, по понятным причинам. Также проведение псевдорандомизации не помогло сбалансировать группы пациентов по частоте проведения и характеру лечения после прогрессирования.

При оценке ВБП и ОВ не отмечено различий во всех исследованных группах, а преимущество ИКТ в 2-летней ОВ, продемонстрированное в общей группе, после проведения псевдорандомизации было утрачено. (табл. 7, приложение online).

Обсуждение

К окончанию 2010-х гг. были созданы прогностические шкалы, которые пытались выделить группы пациентов, потенциально выигрывающих от использования цитостатиков во II линии [1, 2]. Ожидается, это оказались пациенты с общим состоянием по ECOG 0-1, уровнем гемоглобина > 10 г/л и длительным (> 6 мес.) периодом выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне I линии лечения.

В рандомизированных исследованиях было показано улучшение отдаленных результатов при монотерапии иринотеканом [3] и доцетакселом [4], позволившие увеличить показатели общей выживаемости с 2–3 мес. до 4–5 мес., по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией. Позднее Hironaka (2013) [5] показал равную эффективность иринотекана и паклитаксела в еженедельном режиме.

Таким образом, при прогрессировании после режимов, содержащих препараты платины и фторпиримидины, свое применение нашли таксаны (более активно используется еженедельный паклитаксел) и иринотекан.

Результаты нашего анализа показывают, что ОВ у пациентов, получавших монокимиотерапию (более 10 мес.), явно превышала результаты, продемонстрированные в рандомизированных исследованиях.

В то же время не удалось показать улучшения результатов при интенсификации химиотерапии

(использовании 2 цитостатиков) в сравнении с монотерапией.

Добавление к химиотерапии анти-VEGF препарата рамуцирумаба во II и последующих линиях у пациентов с метастатическим раком желудка увеличило общую выживаемость до 9,6 мес., по сравнению с 7,4 мес. на фоне химиотерапии (ОР — 0,807, 95 % ДИ 0,678–0,962; $p = 0,017$, исследование RAINBOW [7]).

Эффективность применения рамуцирумаба была подтверждена и в ретроспективных исследованиях [9–12], в т. ч. проведенных в Российской Федерации [13].

По результатам нашего анализа, эффективность использования рамуцирумаба в сочетании с химиотерапией (ОВ — 11 мес.), несколько превышает результаты более раннего исследования в РФ [13] (ОВ — 9,2 мес. и 10,3 мес., в зависимости от режима химиотерапии), и очевидно лучше, чем в проведенных ранее рандомизированных исследованиях (6,8–9,6 мес.), включавших сопоставимое число пациентов.

Мы связываем отсутствие улучшения общей выживаемости при добавлении рамуцирумаба за счет высокой эффективности в группе, получавшей только химиотерапию.

Другой альтернативой стала возможность активации иммунного ответа организма с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТ). В 2018 г. были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-061 [17], в котором оценена эффективность пембролизумаба в сравнении с еженедельным паклитакселом во II линии лечения, после химиотерапии с препаратами платины и фторпиримидинами. В оценку были включены пациенты с опухолями, имеющими экспрессию PD-L1 с $CPS > 1$ (196 из них получили пембролизумаб, и 199 — еженедельный паклитаксел). В результате преимущества в отношении ОВ получено не было (9,1 мес. и 8,3 мес., $p = 0,0421$, односторонний тест). Равным образом, не было зафиксировано улучшения и в отношении ВБП (1,5 мес. и 4,1 мес.).

В то же время в «благоприятных» группах эффективность пембролизумаба была продемонстрирована. Так, при функциональном состоянии по шкале ECOG-0 ОВ составила 12,3 мес. и 9,3 мес. (ОР — 0,69, 95 % ДИ 0,49–0,97), в группе пациентов с $CPS \geq 10$ в опухоли медиана ОВ была 10,4 мес. против 8,0 мес. (ОР — 0,64, 95 % ДИ 0,41–1,02), в группе с MSI опухолями (независимо от показателя CPS) медиана ОВ не была достигнута против 8,1 мес. А вот в «неблагоприятных» группах (PS ECOG-1, $CPS < 1$) применение пембролизумаба было абсолютно неэффективным. Интересно, что время до прогрессирования на I линии химиотерапии никак

не влияло на результаты иммунотерапии во II линии.

Оценивая в целом результаты исследования, можно предположить, что пембролизумаб мог быть эффективен у пациентов, которые не успевали прогрессировать до развития эффекта (PS ECOG-0 предполагал меньшую опухолевую нагрузку и более торпидное течение болезни, при $CPS \geq 10$ можно ожидать более быстрое наступление эффекта, наличие MSI также предполагает более торпидное течение заболевания).

В нашем анализе результат применения пембролизумаба у пациентов с опухолями с $CPS \geq 1$ (ОВ — 9,1 мес.) и $CPS \geq 10$ (ОВ — 10,4 мес.), полученный в KEYNOTE-061, был лучше в сравнении с полученными нами результатами (ОВ — 8,5 мес. до и 6,6 мес. после псевдорандомизации). Это, вероятнее всего, отражает желание врачей-онкологов назначать иммунотерапию не самым удачным кандидатам на лечение, и это наблюдение подтверждается тем фактом, что только около 20 % получали III и последующие линии лечения, в сравнении с 55–60 % у пациентов, получавших во II линии химиотерапию + рамуцирумаб. Это не позволяет сделать весомый вывод о необходимости применения ИКТ во II линии лечения метастатического рака желудка.

Несмотря на то, что в KEYNOTE-061 [17] уровни 12-мес. и 18-мес. ОВ были явно в пользу терапии пембролизумабом, раннее прогрессирование отразилось в показателях ОВ в целом. В нашем анализе это также отчетливо продемонстрировано. Показано отсутствие связи уровня CPS и наличия MSI с вероятностью прогрессирования при первом контроле. Тем не менее вызывает интерес тот факт, что и в нашем анализе у 28 % была продемонстрирована выживаемость, превышавшая 2 года. Это требует отдельного анализа, позволяющего более адекватно отбирать пациентов на терапию ИКТ. Но, так или иначе, установить влияние уровня CPS на эффективность ИКТ в нашем исследовании не удалось.

Эффективность ИКТ при наличии MSI/dMMR была показана в исследованиях с пембролизумабом [18] и достарлимабом [19], включавших пациентов с опухолями различных локализаций, но пациентов с метастатическим раком желудка было включено только 24 и 22 соответственно (в нашей популяции — 27 пациентов), и ОВ в этой группе не отличалась как в нашем анализе, так и в исследованиях. Однако в нашем анализе наличие микросателлитной нестабильности опухоли не показало особых преимуществ при терапии ИКТ, в сравнении с другими методами лечения. В этой связи, на наш взгляд, применение ИКТ у пациентов раком желудка во II и последующей линиях при наличии MSI/dMMR

опухоли явно не является «магической пулей», как могло показаться из представленных исследований.

Результаты, полученные при обобщении опыта онкологической службы Москвы по проведению лекарственного лечения метастатического рака желудка во II линии, в целом демонстрируют отсутствие значимых преимуществ в отношении длительности выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при использовании рамуцирумаба или ИКТ, в сравнении с классической химиотерапией. Также не было подтверждено, что интенсификация химиотерапии за счет использования двух цитостатиков как-то улучшает результаты. Вероятнее всего такие результаты являются отражением более качественно работающей онкологической службы Москвы по рациональному назначению лекарственной терапии пациентам с метастатическим раком желудка.

Попытка выделить группу пациентов, для которых проведение терапии ИКТ было бы наилучшей альтернативой, не имела успеха. Это говорит о том, что кроме имеющихся предиктивных факторов (анамнез, локализация метастазов, уровень CPS и MSI/dMMR опухоли) должны существовать другие, пока не распознанные. Возможно, контроль заболевания в начале лечения (напр. комбинация ИКТ с цитостатиками) будет решением, что косвенно подтверждается результатами исследования RAP [20]. В целом, использование ИКТ во II линии может быть оправдано, на наш взгляд, только по причине меньшей токсичности.

Выводы

Таким образом, в нашем анализе продемонстрирована неудача в отношении попытки улучшить результаты монокимиотерапии цитостатиками как интенсификацией лечения за счет добавления 2 препарата, так и за счет добавления рамуцирумаба. Использование ИКТ во II линии метастатического рака желудка не продемонстрировало улучшения ни длительности контроля болезни (ВБП), ни ОВ вне зависимости от уровня CPS в опухоли, наличия признаков MSI, или их сочетания перед обычной химиотерапией. В связи с этим можно заметить, что хорошо поставленная работа онкологической службы, отсутствие более четких критериев назначения ИКТ (за пределами ECOG и уровня CPS и MSI), по результатам нашего исследования, оставило монотерапию цитостатиками основой лечения пациентов метастатическим раком желудка во II линии.

Поиски критериев отбора для назначения ИКТ продолжаются и остаются актуальной задачей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование носило ретроспективный характер и перед началом лечения все пациенты подписывали информированное согласие с планом лечения в соответствии с утвержденной формой. Лечение проводилось согласно рекомендациям по лечению рака желудка МЗ Российской Федерации и РУССКО.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was retrospective and all patients signed an informed consent form prior to starting treatment. The treatment was carried out in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation and RUSSCO for the treatment of gastric cancer.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста 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' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Catalano V., Graziano F., Santini D., et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer*. 2008; 99 (9): 1402-1407.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604732>.
2. Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y., et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010; 21 (9): 1779-1785.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq032>.
3. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D., et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011; 47 (15): 2306-2314.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002>.
4. Ford H.E., Marshall A., Bridgewater J.A., et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (1): 78-86.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7).

5. Hironaka S., Ueda S., Yasui H., et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (35): 4438-4444.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>.
6. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 383(9911): 31-39.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
7. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1224-1235.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
8. Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer.* 2022; 165: 48-57.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.015>.
9. Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., et al. Ramucirumab as second-line therapy in metastatic gastric cancer: real-world data from the RAMoss study. *Target Oncol.* 2018; 13 (2): 227-234.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0562-5>.
10. Paulson A.S., Hess L.M., Liepa A.M., et al. Ramucirumab for the treatment of patients with gastric or gastroesophageal junction cancer in community oncology practices. *Gastric Cancer.* 2018; 21(5): 831-844.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0796-z>.
11. Jung M., Ryu M.H., Oh D.Y., et al. Efficacy and tolerability of ramucirumab monotherapy or in combination with paclitaxel in gastric cancer patients from the Expanded Access Program Cohort by the Korean Cancer Study Group (KCSG). *Gastric Cancer.* 2018; 21(5): 819-830.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0806-1>.
12. Park H., Sanjeevaiah A., Hosein P., et al., Ramucirumab and irinotecan in patients with previously treated gastroesophageal adenocarcinoma: Final analysis of a phase II trial.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.284.
13. Tryakin A., Perminova E., Stroyakovsky D., et al. Ramucirumab in the treatment of refractory metastatic gastric cancer: Results from the RamSelGa trial. *Ann Oncol.* 2019; 30: 306-307.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz247.123>.
14. Makiyama A., Sukawa Y., Kashiwada T., et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients WithHER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1919-1927.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03077>.
15. Rha S., Kim C., Jung M., et al. Multicenter phase Ib / II study of second-line trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Updated HER-RAM study with biomarker analysis.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.330.
16. Shitara K., Bang Y.J., Iwasa S., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2419-2430.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>.
17. Shitara K., Ozguroglu M., Bang Y.J., et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392(10142): 123-133.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1).
18. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
19. André T., Berton D., Curigliano G., et al. Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(11): e2341165.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.41165>.
20. Thuss-Patience P.C., Högnér A., Goekkurt E., et al. Ramucirumab, avelumab, and paclitaxel as second-line treatment in esophagogastric adenocarcinoma: the phase 2 RAP (AIO-STO-0218) nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(1): e2352830.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.52830>.

Поступила в редакцию / Received / 24.09.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Николай Николаевич Семёнов / Nikolay N. Semenov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>, SPIN: 8696-2556.

Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>, SPIN: 4381-5628.

Людмила Григорьевна Жукова / Lyudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.

Игорь Евгеньевич Хатьков / Igor E. Khatkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>.

Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.

Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>, SPIN: 7338-9428.

