

# Ниволумаб как представитель ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в поздних линиях лечения при диссеминированном раке желудка

Н.С. Бесова, ORCID: 0000-0002-1693-0523, besovans@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Резюме

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей как в мире, так и в России. Основным методом лечения является лекарственная терапия с последовательным применением нескольких линий. Число химиопрепаратов, эффективных при данном виде злокачественных опухолей, ограничено, спектр таргетных препаратов также узок и включает трастузумаб в 1-й линии лечения HER2-позитивного РЖ и рамуцирумаб – во 2-й линии. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа произвели революцию в лечении многих злокачественных опухолей. При диссеминированном РЖ доказана эффективность ингибитора рецепторов PD-1, расположенных на Т-лимфоцитах, – ниволумаба – в 3-й линии лечения. Согласно результатам рандомизированного исследования ATTRACTION-2, ниволумаб по сравнению с оптимальной симптоматической терапией значительно увеличил медиану общей выживаемости (с 4,14 до 5,26 мес.,  $p < 0,0001$ ), выживаемости без прогрессирования (с 1,45 до 1,61 мес.,  $p < 0,0001$ ); объективный ответ с медианой длительности 9,5 мес. был достигнут у 11,2% пациентов, стабилизация болезни – у 29,1%. Медиана времени до ответа на терапию ниволумабом составила 1,61 мес. Токсичность лечения была довольно низкой и привела к прекращению лечения только у 1% ( $n = 4$ ) больных, ранее получивших массивную химиотерапию. В исследовании ATTRACTION-2 принимали участие только пациенты из стран Азии. Однако его результаты были подтверждены в исследовании CheckMate-032 на неазиатской популяции больных: частота объективного ответа составила 12%, медиана длительности ответа – 7,1 мес., медиана выживаемости без прогрессирования – 1,4 мес., медиана общей выживаемости – 6,1 мес. Ниволумаб был эффективен при MSI-H и MSS, при PD-L1-позитивных и PD-L1-негативных опухолях. Ниволумаб является общепризнанным и хорошо переносимым стандартом терапии поздних линий при диссеминированном РЖ. Спектр показаний для его назначения в ближайшее время будет расширяться.

**Ключевые слова:** рак желудка, ниволумаб, третья линия, поздние линии, химиотерапия, иммунотерапия

**Для цитирования:** Бесова Н.С. Ниволумаб как представитель ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в поздних линиях лечения при диссеминированном раке желудка. *Медицинский совет.* 2021;(9):96–107.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-96-107>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Nivolumab as a representative of immune checkpoint inhibitors in late-line treatment for disseminated gastric cancer

Natalia S. Besova, <http://orcid.org/0000-0002-1693-0523>, besovans@mail.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

## Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumours both in Russia and in the world. The drug therapy with consistent use of several therapy lines is the main method for treatment. The number of chemotherapy drugs, which are effective for the treatment of this type of malignant tumours, is limited; the range of targeted drugs is also narrow and includes trastuzumab in the first-line regimen for the treatment of HER2-positive gastric cancer and ramucirumab in the second-line regimen. Immune checkpoint inhibitors made a revolution in the treatment of many cancers. The efficacy of nivolumab, T cell inhibitory receptor of PD-L1, has been proven in the third-line regimen in disseminated gastric cancer. The ATTRACTION-2 randomized study showed that nivolumab significantly increased the median overall survival (from 4.14 to 5.26 months,  $p < 0.0001$ ), progression-free survival (from 1.45 to 1.61 months,  $p < 0.0001$ ); objective response with a median duration of 9.5 months was achieved in 11.2% of patients, stable disease in 29.1%. The median time to progression was 1.61 months. The toxicity of the treatment was quite low and led to discontinuation of treatment in only 1% ( $n = 4$ ) of patients, who had previously received massive chemotherapy. Only patients from Asia took part in the ATTRACTION-2 study. However, its results were confirmed in the CheckMate-032 study in the non-Asian patient population: the objective response rate was 12%, the median DOR was 7.1 months, the median progression-free survival was 1.4 months, and the median overall survival was 6.1 months. Nivolumab was effective for the treatment of

MSI-H and MSS, PD-L1-positive and PD-L1-negative tumours. Nivolumab is a recognized and well-tolerated standard of late-line therapy in disseminated gastric cancer. The range of indications for its prescription will be expanded in the nearest future.

**Keywords:** stomach cancer, nivolumab, third line, late lines, chemotherapy, immunotherapy

**For citation:** Besova N.S. Nivolumab as a representative of immune checkpoint inhibitors in late-line treatment for disseminated gastric cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):96–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-96-107>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успешное развитие скрининговых программ по выявлению рака желудка (РЖ) на ранних стадиях в Японии, более половины пациентов на момент установления диагноза имеют распространенный процесс [1]. В большинстве случаев аденокарциноме желудка присущи резистентность к терапии или скорое развитие резистентности после первоначальной регрессии опухоли. Эмпирическое назначение лекарственной терапии, общепринятое в настоящее время, должно быть заменено научно-обоснованным подходом, базирующимся на молекулярно-генетических характеристиках опухоли [1].

Однако РЖ молекулярно и фенотипически является высокогетерогенным заболеванием, что затрудняет выработку единого стандарта лечения [2].

В настоящее время лечение диссеминированного РЖ представляет собой последовательное применение различных режимов химиотерапии. Разработка новых препаратов таргетной терапии и особенно внедрение иммунотерапии сделали возможным проведение не только одной, но и двух, и трех линий лекарственной терапии при диссеминированном РЖ, что привело к увеличению продолжительности жизни пациентов и активному поиску эффективных режимов терапии 3-й и последующих линий.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА И ФАКТОРЫ РИСКА

В 2018 г. в мире зарегистрировано 18,1 млн новых случаев рака и 9,6 млн смертей от рака различной локализации, около половины всех случаев выявления и больше половины смертей от рака произошли в Азии, где проживает почти 60% населения планеты. Европе принадлежит до 23,4% от общего числа заболевших и 20,3% от общего числа умерших от рака, хотя здесь проживает лишь 9% народонаселения Земли, следом идут Северная, Центральная, Южная Америки – 21% от общего числа заболевших и 14,4% от общего числа умерших от рака на планете [3].

РЖ по заболеваемости занимает 4-е место у мужчин (7,2%) и 7-е – у женщин (4,1%), по смертности – 3-е место у мужчин (9,5%) и 5-е – у женщин (6,5%) среди злокачественных новообразований. В 2018 г. в мире было зарегистрировано около 1 млн новых случаев и 783 000 смер-

тей от РЖ, т.е. одна из каждых 12 смертей, что поставило РЖ на 5-е место в мире по заболеваемости и на 3-е – по смертности [3, 4].

РЖ в целом может быть подразделен на 2 топографические категории: кардиальный и некардиальный рак. В течение последних 50 лет отмечено снижение частоты некардиального РЖ в большинстве популяций, что является следствием успешной борьбы с *Helicobacter pylori* и совершенствования условий консервирования и хранения продуктов. Кардиальный РЖ, частота которого растет, особенно в экономически развитых странах, по эпидемиологическим характеристикам сходен с аденокарциномой пищевода. Наиболее важными факторами риска являются ожирение и кардиоэзофагеальный рефлюкс [3].

В 2019 г. в Российской Федерации впервые был выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований (в т.ч. 291 497 у пациентов мужского пола и 348 894 – женского). Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. Максимальное число заболеваний приходится на возрастную группу 65–69 лет (18,0%).

В 2019 г. среди злокачественных новообразований РЖ занял 6-е место (5,7%) по заболеваемости, общее число заболевших составило 36 171 чел., грубый показатель заболеваемости на 100 000 населения (24,65) по сравнению с 2009 г. (28,41) снизился на 11,77%, стандартизованный показатель (мировой стандарт) за 10 лет снизился на 22,38%: с 17,7 в 2009 г. до 13,11 в 2019 г.

Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований в 2019 г. составило 294 400, стандартизованный показатель смертности – 106,8 на 100 000 населения; наблюдается убыль показателя на 14,4%. По показателю смертности РЖ занял 2-е место (9,3%), в 2019 г. от РЖ умерло 27 267 чел. Стандартизованный показатель смертности, равнявшийся в 2009 г. 14,73, в 2019 г. составил 9,52, снизившись за 10 лет на 34,75% при среднегодовом снижении на 4,30% [5].

Показатели первичной диагностики заболевания на IV стадии были максимальны при раке поджелудочной железы (среднероссийский показатель – 59,5%) и при РЖ (среднероссийский показатель – 38,9%) [6].

## ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РАК ЖЕЛУДКА

Около 10% всех случаев РЖ имеют семейный анамнез, 1–3% пациентов являются носителями герминальных мутаций [7]. Как указывают E.C. Smyth et al. [2], наслед-

ственные формы РЖ могут быть подразделены на три группы: наследственный диффузный тип РЖ, составляющий менее 1%, семейный интестинальный РЖ и аденокарцинома с проксимальным полипозом желудка [7–10]. При наследственном диффузном РЖ в 30–40% случаев обнаруживают мутацию в гене *CDH1*, при наличии которой в отдельных случаях может быть рекомендована профилактическая гастрэктомия [10], аденокарцинома с проксимальным полипозом желудка ассоциирована с точечными мутациями в *APC* промоторном гене *1B* [11].

РЖ чаще встречается и при других наследственных синдромах: таких как семейный аденоматозный полипоз (*APC*), синдром Линча (*MLH1*, *MLH2*, *PMS2* и *MSH6*), синдром Коудена (*PTEN*), ювенильный полипоз (*BMPR1A* и *SMAD4*), синдром Ли – Фраумени (*TP53*), *MUTYH*-ассоциированный аденоматозный полипоз (*MUTYH*) и синдром Пейтса – Егерса (*STK11*) [12].

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА ЖЕЛУДКА

Среди морфологических классификаций актуальной остается классификация P. Lauren, выделяющая в качестве основных диффузный и кишечный типы аденокарциномы желудка, имеющие разные клинические характеристики. Диффузный тип чаще встречается у людей более молодого возраста, имеет тенденцию к инфильтративному росту и низкой дифференцировке, менее благоприятный прогноз. Кишечный тип является наиболее частым вариантом в странах с высокой заболеваемостью РЖ, характеризуется тремя степенями дифференцировки (высокая, умеренная, низкая) и более благоприятным прогнозом [13].

В настоящее время, помимо диффузного и кишечного типов, выделяют также смешанный и неклассифицируемый типы.

С момента публикации классификации P. Lauren прошло много времени, в течение которого было выделено большое количество специфических типов РЖ [14], однако именно классификация P. Lauren до настоящего времени используется для характеристики сбалансированности групп больных и в подгрупповых анализах результатов клинических исследований III фазы.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ

В последнее десятилетие был предложен ряд различных молекулярно-генетических классификаций РЖ, пытающихся отразить взаимосвязь молекулярных характеристик опухоли с гистологическим фенотипом и клиническими особенностями [15, 16].

В 2014 г. на основе исследования 295 первичных случаев РЖ международная группа по исследованию геномного атласа рака The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network выделила 4 отдельных подтипа РЖ: позитивный по вирусу Эпштейна – Барр (Epstein-Barr virus-positive, EBV+), микросателлитно-нестабильный (MSI), геномнотабильный (GS) и хромосомно-нестабильный (CIN) [17]. MSI, CIN и EBV+ как отдельные подтипы были идентифи-

цированы ранее, но не имели детальных молекулярных характеристик [18–24].

Азиатская группа по изучению рака (Asian Cancer Research Group) предложила свою молекулярную классификацию РЖ, которая частично совпадала с классификацией TCGA, и выделила следующие молекулярные подтипы РЖ: микросателлитно-нестабильный (MSI), EMT, MSS с интактной активностью *TP53*, MSS с потерей активности *TP53*, напоминающий эпителиально-мезенхимальный переход [25].

Анализ молекулярных характеристик РЖ, выделение различных молекулярных подтипов, безусловно, увеличивают наши знания о биологии РЖ, хотя клиническое значение в настоящее время имеют только подтипы MSI и EBV+ [26–29].

К сожалению, в большинстве случаев при диссеминированном РЖ молекулярные подтипы пока еще не являются основой выбора лечения в рутинной клинической практике. Рутинным исследованием при назначении терапии является определение статуса HER2, MSI опухоли и определение экспрессии PD-L1 по комбинированному показателю позитивности (CPS). Дальнейшее развитие молекулярно-генетических исследований при РЖ чрезвычайно важно не только для объяснения неудач таргетной терапии в клинических исследованиях III фазы, но и для выработки оптимальных лечебных подходов [30].

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ 1-Й И 2-Й ЛИНИЙ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

При диссеминированном РЖ основным методом лечения является лекарственная терапия с последовательным использованием нескольких линий терапии. Стандартом первой линии лечения является комбинация производных платины с фторпиримидинами с добавлением таксанов или иринотекана у отдельных больных. Единственным показанием для назначения препарата таргетной терапии в 1-й линии является HER2-позитивный статус РЖ, при котором в сравнительном рандомизированном исследовании III фазы ToGA получено значимое улучшение эффективности при комбинации трастузумаба с платино-фторпиримидиновыми дуплетами [31]. Остальные препараты таргетной терапии, изучавшиеся в рамках рандомизированных клинических исследований III фазы, не улучшали результаты лекарственной терапии 1-й линии (табл. 1) [30–58].

Разработка терапии 2-й линии при РЖ привела к дальнейшему увеличению продолжительности жизни больных (табл. 1) [37–43]. По сравнению с оптимальной симптоматической терапией химиотерапия в монорежиме препаратами, не входившими в состав 1-й линии лечения, значимо улучшала общую выживаемость пациентов, что способствовало внедрению химиотерапии 2-й линии в стандартную клиническую практику во всем мире [37–39]. Дальнейшее повышение эффективности 2-й линии лечения при РЖ связано с ингибитором рецепторов к сосудисто-эндотелиальному фактору

● **Таблица 1.** Основные клинические исследования III фазы при диссеминированном раке желудка с химиотерапией и таргетной терапией [30]

● **Table 1.** Main phase III clinical trials in disseminated gastric cancer with chemotherapy and targeted therapy [30]

Клиническое исследование	n	Лечение	OS		PFS		ORR, %	p
			m	HR	m	HR		
Химиотерапия первой линии лечения								
The V325 Trial E. Van Cutsem et al. [32]	445	DPF PF	9,2 8,6	1,29 p = 0,02	5,6* 3,7	1,47 p < 0,01	37 25	0,01
The Randomized ECF for Advanced and Locally Advanced Esophagogastric Cancer 2 (REAL-2) Trial D. Cunningham et al. [33]	1002	EPF EPC EOF EOC	9,9 9,9 9,3 11,2	Не меньшая эффективность	6,2 6,7 6,5 7		40,7 46,4 42,4 47,9	
The ML17302 Trial Y.K. Kang et al. [34]	316	CP FP	10,5 9,3	0,85 p = 0,008	5,6 5,0	0,81 p < 0,01	46 32	0,020
The FLAGS Trial J.A. Ajani et al. [35]	1053	P-S1 P-F	8,6 7,9	0,92 p = 0,2	4,8 5,5	0,99 p = 0,92	29,1 31,9	0,40
The French Intergroup Trial R. Guimbaud et al. [36]	416	EPC FOLFIRI	9,49 9,72	1,01 p = 0,95	5,29 5,75	0,99 p = 0,96	39,2 37,8	
Вторая и последующие линии лечения								
The Arbeitsgmeinschaft Internistische Onkologie (AIO) Trial P.C. Thuss-Patience et al. [37]	40	CPT-11 BSC	4,0 2,4	0,48 p = 0,012	2,6 –		0 –	
The Salvage Chemo Trial J.H. Kang et al. [38]	188	D/CPT-11 BSC	5,3 3,8	0,65 p = 0,007	–		13 –	
The COUGAR-02 Trial H.E. Ford et al. [39]	168	D BSC	5,2 3,6	0,67 p = 0,01			7 –	
The West Japan Oncology Group (WJOG) Trial 4007 (WJOG 4007) S. Hironaka et al. [40]	223	Pac CPT-11	9,5 8,4	1,13 p = 0,38	3,6 2,3	1,14 p = 0,33	20,9 13,6	0,24
The KEYNOTE 061 Trial K. Shitara et al. [41]	592	Pem Pac	9,1 8,3	0,82 p = 0,042	1,5 4,1	1,27 –	16 14	–
The TAGS Trial K. Shitara et al. [42]	507	TAS-102 PB	5,7 3,6	0,69 p < 0,01	2,0 1,8	0,57 p < 0,01	4 2	0,28
The JAVELIN 300 Trial Y.J. Bang et al. [43]	371	Ave CPT-11/Pac	4,6 5,0	1,1 p = 0,81	1,4 2,7	1,73 p > 0,99	2,2 43	–
Таргетная терапия								
The ToGA Trial Y.J. Bang et al. [31]	594	CP/FP-T CP/FP	13,8 11,1	0,74 p < 0,01	6,7 5,5	0,71 p < 0,01	47 35	< 0,01
The TRIO-013/LOGIC Trial J.R. Hecht et al. [44]	545	OC + L OC	12,2 10,5	0,91 p = 0,34	6,0 5,4	0,82 p = 0,038	53 39	< 0,01
The JACOB Trial J. Tabernero et al. [45]	780	CP/FP-T-Per CP/FP-T	17,5 14,2	0,84 p = 0,057	8,5 7,0	0,73 p < 0,01	56,7 48,3	0,026
The TyTAN (Tykerb With Taxol in Asian HER2-Positive Gastric Cancer) Trial T. Satoh et al. [46]	261	Pac + L Pac	11,0 8,9	0,84 p = 0,104	5,4 4,4	0,85 p = 0,244	27 9	< 0,01
The GATSBY Trial P.C. Tuss-Patience et al. [47]	345	T-DM1 D/Pac	7,9 8,6	1,15 p = 0,86	2,7 2,9	1,13 p = 0,31	20,6 19,6	0,840
The Erbitux (cetuximab) in combination with Xeloda (capecitabine) and cisplatin in advanced esophagogastric cancer (EXPAND) Trial F. Lordick et al. [48]	904	CP-Cet CP	9,4 10,7	1,00 p = 0,95	4,4 5,6	1,09 p = 0,32	30 29	0,77

● **Таблица 1 (окончание).** Основные клинические исследования III фазы при диссеминированном раке желудка с химиотерапией и таргетной терапией [30]

● **Table 1 (ending).** Main phase III clinical trials in disseminated gastric cancer with chemotherapy and targeted therapy [30]

Клиническое исследование	n	Лечение	OS		PFS		ORR, %	p
			m	HR	m	HR		
The REAL3 Trial T. Waddell et al. [49]	553	EOC-Pan EOC	8,8 11,8	1,37 $p = 0,013$	6,0 7,4	1,22 $p = 0,068$	46 42	0,42
The Avastin in Gastric cancer (AVAGAST) Trial A. Ohtsu et al. [50]	774	CP-Bev CP	12,1 10,1	0,87 $p = 0,100$	6,7 5,3	0,80 $p = 0,003$	46 37,4	0,031
The RAINFALL Trial C.S. Fuchs et al. [51]	645	CP-Ram CP	11,2 10,7	0,96 $p = 0,68$	5,7** 5,4	0,75 $p = 0,011$	41,1 36,4	0,17
The REGARD Trial C.S. Fuchs et al. [52]	355	Ram PB	5,2 3,8	0,77 $p = 0,047$	2,1 1,3	0,48 $p < 0,01$	3 3	0,76
The RAINBOW Trial H. Wilke et al. [53]	665	Pac-Ram Pac	9,6 7,4	0,80 $p = 0,017$	4,4 2,9	0,63 $p < 0,01$	28 16	< 0,01
The Apatinib Trial J. Li et al. [54]	267	Apa PB	6,5 4,7	0,70 $p = 0,015$	2,6 1,8	0,44 $p < 0,01$	2,84 0	0,169
The RILOMET-1 Trial D.V.T. Catenacci et al. [55]	609	EPC-Rilo EPC	8,8 10,7	1,34 $p = 0,003$	5,6 6,0	1,26 $p = 0,016$	29,8 44,6	< 0,01
The METGastric Trial M.A. Shah et al. [56]	562	FOLFOX-Ona FOLFOX	11,0 11,3	0,82 $p = 0,24$	6,7 6,8	0,90 $p = 0,43$	46,1 40,6	0,25
The GOLD Trial Y.J. Bang et al. [57]	643	Pac-O Pac	8,8 6,9	0,79 $p = 0,026$	3,7 3,2	0,84 $p = 0,065$	17 11	0,055
The GRANITE-1 Trial A. Ohtsu et al. [58]	656	Eve PB	5,4 4,3	0,90 $p = 0,124$	1,7 1,4	0,66 $p < 0,001$	4,5 2,1	-

Примечание. \* – время до прогрессирования (невыживаемость без прогрессирования), \*\* – не подтверждено пересмотром независимых экспертов, – – нет данных, Апа – апатиниб, Аве – авелумаб, BSC – оптимальная симптоматическая терапия, Bev – бевацизумаб, С – капецитабин, CPT-11 – иринотекан, Cet – цетуксимаб, D – доцетаксел, E – эпирубицин, Eve – эверолимус, FOLFIRI – иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил, FOLFOX – оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил, 5-FU – 5-фторурацил, L – лапатиниб, O – олапариб, OS – общая выживаемость, OX – оксалиплатин, Ona – онартузумаб, P – цисплатин, PB – плацебо, PFS – выживаемость без прогрессирования, Pac – паклитаксел, Rap – панитумумаб, Rem – пембролизумаб, Reg – пертузумаб, Ram – рамцизумаб, Rilo – рилотумумаб, T – трастузумаб, TAS-102 – трифлюридин/типирацил, HR – отношение риска, m – месяцы, PFS – выживаемость без прогрессирования, ORR – частота объективного ответа.

роста 2-го типа рамуцирумабом [52, 53]. В клиническом исследовании III фазы RAINBOW была доказана превосходящая эффективность комбинации рамуцирумаба с паклитакселом по сравнению с паклитакселом в монорежиме [53], что привело к повсеместному включению данной комбинации в стандарты лечения<sup>1</sup>.

При наличии персистирующей полинейропатии альтернативой является комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI [59, 60].

### 3-Я ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Повышение эффективности химиотерапии 1-й и 2-й линий способствует повышению частоты назначения 3-й и последующих линий лекарственной терапии. Результаты анализа реальной клинической практики различных стран дают сходный процент больных, получивших 3-ю линию лекарственной терапии. По данным

M. Davidson et al. в Великобритании 3-я линия лечения была назначена 14% пациентов [61], в США – 18% [62], в Италии – 15% [63], в Южной Корее – 21% [64].

В клинических исследованиях частота назначения 3-й линии лечения при РЖ гораздо выше. Так, в исследовании RAINBOW 3-ю линию лечения получило 69% больных азиатской и 39% пациентов неазиатской популяций [53].

Целесообразность назначения лекарственной терапии 3-й линии показана в современных метаанализах, согласно результатам которых проведение 3-й линии лечения значимо увеличивает выживаемость больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [65–67].

Анализ результатов клинических исследований и реальной клинической практики позволил идентифицировать ряд прогностических и предиктивных факторов более длительной общей выживаемости при РЖ, что может позволить более точно планировать вероятность проведения 3-й линии у конкретного пациента [53, 65]. В число прогностических факторов вошли географическое местоположение [53], химиочувствительность опухоли на момент постановки диагноза [63, 68],

<sup>1</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Treatment by Cancer Type. Available at: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1); ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Gastric Cancer Treatment Recommendations. 2019. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations?#page>.



ответ на лечение [68–71]. В целом следует отметить, что пациенты с низкой распространенностью РЖ, медленно растущей и чувствительной к лекарственной терапии опухоли имеют больше шансов получить третью линию лечения [72].

### ИММУНОТЕРАПИЯ В 3-Й И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как анти-CTLA4 (цитотоксичный Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4), анти-PD-1 (рецептор программируемой клеточной смерти 1) и анти-PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1) моноклональные антитела стали революционным этапом в лечении меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря и др. [73].

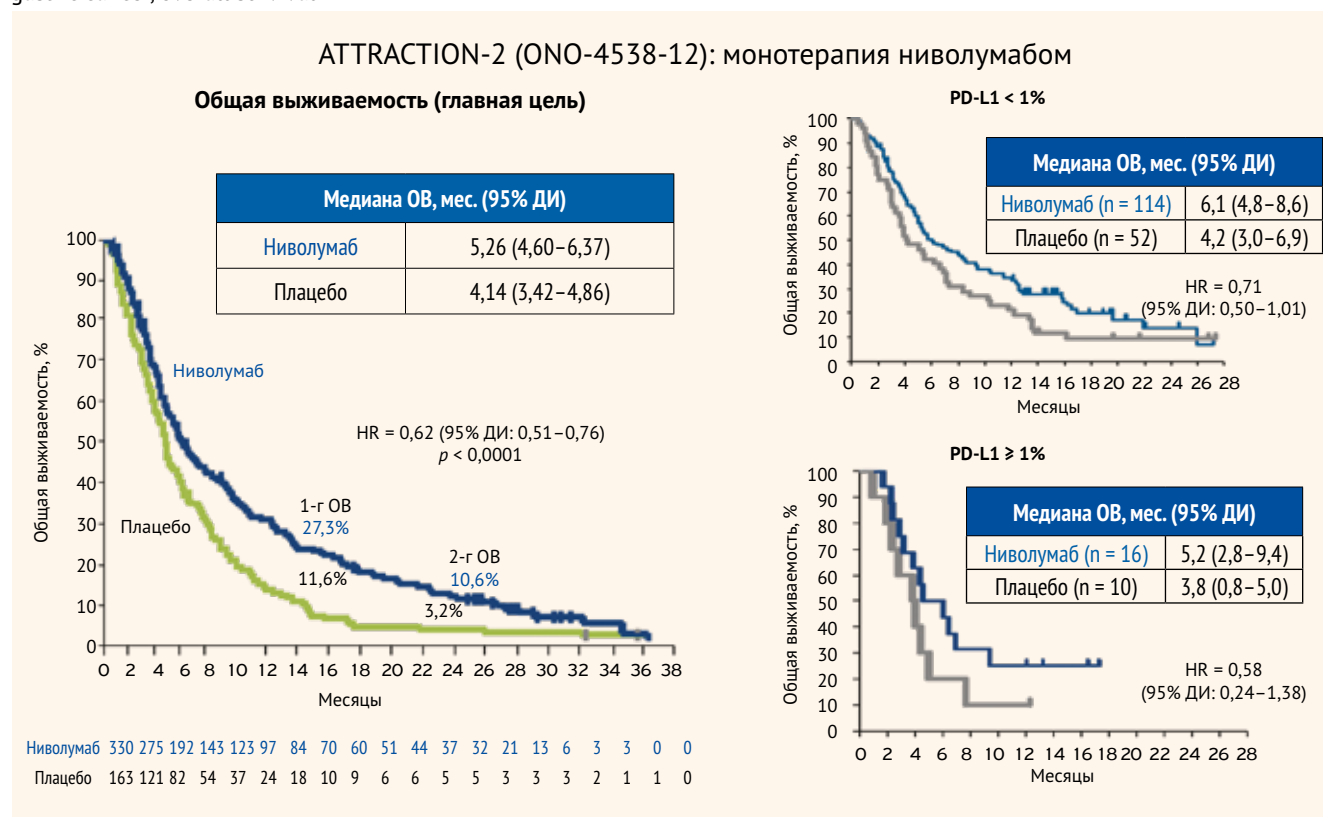
● **Таблица 2.** Исследование ATTRACTION-2: исходные характеристики пациентов

● **Table 2.** ATTRACTION-2 study: Baseline characteristics of patients

Характеристики	Ниволумаб (n = 330)	Плацебо (n = 163)
Медиана возраста (диапазон), лет	62 (54–69)	61 (53–68)
Мужчины, n (%)	229 (69)	119 (73)
Страна, n (%): Япония Южная Корея Тайвань	152 (46) 146 (44) 32 (10)	74 (45) 74 (45) 15 (9)
ОС по шкале ECOG, n (%): 0 1	95 (29) 235 (71)	48 (29) 115 (71)
Локализация первичного очага, n (%		

● **Рисунок 1.** Исследование ATTRACTION-2: ниволумаб против оптимальной симптоматической терапии в 3-й линии при диссеминированном раке желудка, общая выживаемость

● **Figure 1.** ATTRACTION-2 study: nivolumab versus optimal symptomatic therapy in the third-line regimen for the disseminated gastric cancer, overall survival



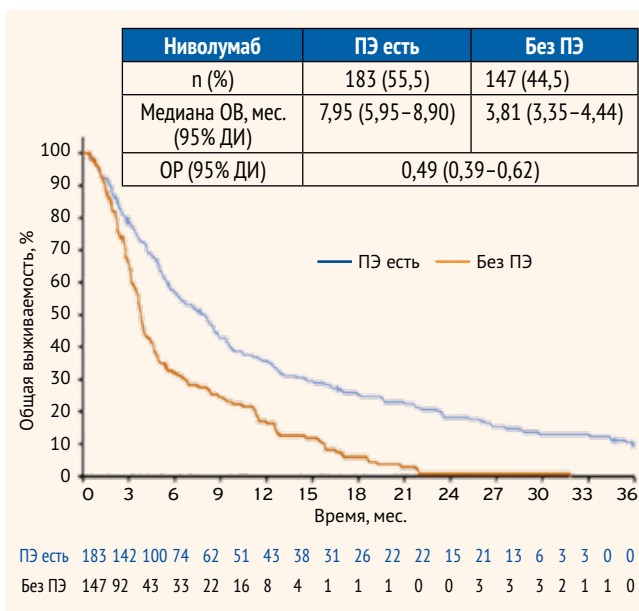
● **Таблица 3.** Исследование ATTRACTION-2: профиль безопасности ниволумаба  
 ● **Table 3.** ATTRACTION-2 study: nivolumab safety profile

Побочные эффекты	Ниволумаб (n = 330)		Плацебо (n = 161)	
	Любой степени, n (%)	3–4-й степени, n (%)	Любой степени, n (%)	3–4-й степени, n (%)
Любые, связанные с лечением	142 (43)	36 (11)	43 (27)	7 (4)
Серьезные, связанные с лечением	35 (11)	23 (7)	8 (5)	4 (2)
Связанные с лечением, которые привели к прекращению терапии	9 (3)	4 (1)	4 (2)	3 (2)
Связанные с лечением, которые привели к отсрочке введения дозы	29 (9)	16 (5)	2 (1)	1 (< 1)
Случаи смерти, связанные с лечением	5 (2)		2 (1)	
Связанные с лечением (> 2%):				
Зуд	30 (9)	0	9 (6)	0
Диарея	23 (7)	2 (< 1)	3 (2)	0
Сыпь	21 (6)	0	5 (3)	0
Утомляемость	18 (5)	2 (< 1)	9 (6)	2 (1)
Снижение аппетита	16 (5)	4 (1)	7 (4)	1 (< 1)
Тошнота	15 (5)	0	4 (2)	0
Недомогание				



● **Рисунок 3.** Исследование ATTRACTION-2: сравнительная общая выживаемость больных с наличием побочных эффектов ниволумаба и без них

● **Figure 3.** ATTRACTION-2 study: comparative overall survival of patients with and without side effects of nivolumab



как при одной и той же стадии заболевания больные РЖ, проживающие в Азии, имеют более высокую выживаемость по сравнению с пациентами неазиатских стран и могут отличаться по противоопухолевому иммунному ответу [82].

Изучение эффективности ниволумаба в 3-й линии лечения пациентов диссеминированным РЖ неазиатской популяции было проведено в исследовании CheckMate-032 [83].

### Ниволумаб в 3-й линии лечения в исследовании CheckMate-03 (неазиатская популяция)

Исследование Checkmate 032 – открытое мультикогортное исследование фазы I/II. В когорту пациентов с раком желудка и пищеводно-желудочного перехода были включены 18 центров в США и 5 в европейских странах. Пациенты в рандомизированном порядке распределялись на три группы для лечения ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели в монорежиме, ниволумаб 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг каждые 3 недели в количестве 4-х инфузий, или ниволумаб 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг каждые 3 недели в количестве 4-х инфузий. После 4-х инфузий в комбинации с ипилимумабом в обеих группах с комбинацией лечение продолжалось в виде монотерапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг. В группу пациентов, получавших ниволумаб в монорежиме в поздних линиях лечения, вошло 59 больных, 49% из которых получили не менее трех линий химиотерапии. Характеристики больных (табл. 4) были сходны с характеристиками пациентов исследования ATTRACTION-2, хотя частота поражения пищеводно-желудочного перехода была значительно выше (68 против 9%).

Объективный ответ был достигнут у 12% больных при 2% полных эффектов, контроль заболевания – у 32%,

● **Таблица 4.** Исследование CheckMate-03: характеристика больных

● **Table 4.** CheckMate-03 study: characteristics of patients


Характеристики	Ниволумаб 3 мг/кг (n = 59)
Возраст, медиана (диапазон), лет ≥ 65 лет	60 (29–80) 17 (29)
Мужчины, n (%)	45 (76)
Раса, n (%): Европеоидная Негроидная Монголоидная/иная	56 (95) 3 (5) 0
Локализация первичного очага, n (%): Желудок Пищеводно-желудочный переход	19 (32) 40 (68)
Линии предшествующей терапии, n (%): 0 1 2 3 > 3	0 10 (17) 20 (34) 19 (32) 10 (17)
Предшествующая терапия, n (%): Аналоги фторпиримидинов Препараты платины Таксаны Анти-HER2-терапия	59 (100) 57 (97) 38 (64) 14 (24)
Предшествующая лучевая терапия, n (%)	24 (41)
HER2-статус, n (%): Положительный Отрицательный Неизвестен	8 (14) 30 (51) 21 (36)
Экспрессия PD-L1, n = 42 (%): ≥ 1% < 1% Данные не подлежат оценке / отсутствуют	16 (38) 26 (62) 17 (29)
Статус MSI, n = 25 (%): MSI-H MSS Данные не подлежат оценке / отсутствуют	7 (28) 18 (72) 34 (58)

медиана длительности ответа составила 7,1 мес., медианы выживаемости без прогрессирования – 1,4 мес., медиана общей выживаемости – 6,1 мес., 1-годичная выживаемость – 39%, 2-годичная – 25%. PD-L1 статус был определен у 42 пациентов, в 38% (16 больных) он был позитивным (TPS > 1%). Несмотря на пограничное увеличение объективного ответа при PD-L1-позитивном статусе опухоли (19 против 12% при PD-L1-негативном статусе), выживаемость пациентов не отличалась: 1-годичная выживаемость – 34 и 45%, 1,5-годичная – 13 и 28% при PD-L1-позитивных и PD-L1-негативных опухолях соответственно. При анализе эффективности ниволумаба в зависимости от наличия микросателлитной нестабильности в опухоли различий также не получено: для MSI-H- и MSS-опухолей объективный ответ составил 2 и 2%, 1-годичная выживаемость – 57 и 33%, 1,5-годичная – 29 и 17% [84]. Возможно, как и в исследовании ATTRACTION-2, причиной выявления различий является малочисленность выборки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ниволумаб является одним из немногих препаратов, эффективность которого в поздних линиях лечения больных диссеминированным РЖ доказана в рандомизированных исследованиях. При умеренной эффективности объективные ответы, достигаемые в процессе лечения, отличаются стойкостью и продолжительностью. Терапия ниволумабом характеризуется низкой частотой побочных эффектов, которые хорошо контролируются и лишь в единичных случаях приводят к отмене терапии. Эффективность и переносимость ниволумаба не зависят от расовой принадлежности пациентов, предшествующей химио- и таргетной

терапии, числа проведенных линий терапии, что позволяет безопасно назначать его большому числу больных.

Предварительные данные клинических исследований свидетельствуют об успешном применении ниволумаба не только в поздних линиях лечения при диссеминированном РЖ, но и в первой линии в комбинации с химиотерапией, а также о возможности повышения его эффективности при комбинации с ипилимумабом. Вне всякого сомнения, в ближайшее время спектр показаний к назначению ниволумаба при диссеминированном РЖ будет расширен. 

Поступила / Received 02.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2021

Принята в печать / Accepted 17.06.2021

## Список литературы / References

1. Ajani J.A., Lee J., Sano T., Janjigian Y.Y., Fan D., Song S. Gastric Adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17036. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.36>.
2. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., van Grieken N.C., Lordick F. Gastric Cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
4. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The Global, Regional, and National Burden of Stomach Cancer in 195 Countries, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):42–54. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30328-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30328-0).
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2020. 252 с. Режим доступа: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Забол\\_2019](https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019). Электр.pdf.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г.* М.: МНИОИ; 2020. 239 с. Режим доступа: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Помощь%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf).
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2019*. Moscow: MNI OI; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Помощь%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf).
8. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J., Seruca R., Carneiro F. Familial Gastric Cancer: Genetic Susceptibility, Pathology, and Implications for Management. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e60–e70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71016-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71016-2).
9. Huntsman D.G., Carneiro F., Lewis F.R., MacLeod P.M., Hayashi A., Monaghan K.G. et al. Early Gastric Cancer in Young, Asymptomatic Carriers of Germ-Line E-Cadherin Mutations. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1904–1909. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106213442504>.
10. Worthley D.L., Phillips K.D., Wayne N., Schrader K.A., Healey S., Kaurah P. et al. Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach (GAPPS): A New Autosomal Dominant Syndrome. *Gut*. 2012;61(5):774–779. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300348>.
11. Van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F., Guilford P., Huntsman D., Hoogerbrugge N. et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Updated Clinical Guidelines with an Emphasis on Germline CDH1 Mutation Carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361–374. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094>.
12. Li J., Woods S.L., Healey S., Beesley J., Chen X., Lee J.S. et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet*. 2016;98(5):830–842. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.001>.
13. Van der Post R.S., Oliveira C., Guilford P., Carneiro F. Hereditary Gastric Cancer: What's New? Update 2013–2018. *Fam Cancer*. 2019;18(3):363–367. <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00127-7>.
14. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called intestinal-type carcinoma. An attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>.
15. Cree I.A. (ed.). *Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours*. 5th ed. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer, 2019. 29 p. Available at: [https://www.colonoscopy.ru/books/pre-view/Digestive\\_System\\_Tumours.pdf](https://www.colonoscopy.ru/books/pre-view/Digestive_System_Tumours.pdf).
16. Tan I.B., Ivanova T., Lim K.H., Ong C.W., Deng N., Lee J. et al. Intrinsic Subtypes of Gastric Cancer, Based on Gene Expression Pattern, Predict Survival and Respond Differently to Chemotherapy. *Gastroenterology*. 2011;141(2):476–485. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.042>.
17. Lei Z., Tan I.B., Das K., Deng N., Zouridis H., Pattison S. et al. Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer with Different Responses to PI3-Kinase Inhibitors and 5-Fluorouracil. *Gastroenterology*. 2013;145(3):554–565. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.010>.
18. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>.
19. Rhyu M.G., Park W.S., Meltzer S.J. Microsatellite Instability Occurs Frequently in Human Gastric Carcinoma. *Oncogene*. 1994;9(1):29–32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8302591>.
20. Chong J.M., Fukayama M., Hayashi Y., Takizawa T., Koike M., Konishi M. et al. Kikuchi: Microsatellite Instability in the Progression of Gastric Carcinoma. *Cancer Res*. 1994;54(17):4595–4597. Available at: <https://cancerres.aacr-journals.org/content/54/17/4595.long>.
21. Furuya T., Uchiyama T., Murakami T., Adachi A., Kawauchi S., Oga A. et al. Relationship between Chromosomal Instability and Intratumoral Regional DNA Ploidy Heterogeneity in Primary Gastric Cancers. *Clin Cancer Res*. 2000;6(7):2815–2820. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/7/2815.long>.
22. Kitayama Y., Igarashi H., Sugimura H. Different Vulnerability among Chromosomes to Numerical Instability in Gastric Carcinogenesis: Stage-Dependent Analysis by FISH with the Use of Microwave Irradiation. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):3139–3146. Available at: <https://clincancerres.aacr-journals.org/content/6/8/3139.long>.
23. Grundei T., Vogelsang H., Ott K., Mueller J., Scholz M., Becker K. et al. Loss of Heterozygosity and Microsatellite Instability as Predictive Markers for Neoadjuvant Treatment in Gastric Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6(12):4782–4788. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/12/4782.long>.
24. Fukayama M., Hayashi Y., Iwasaki Y., Chong J., Ooba T., Takizawa T. et al. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Epstein-Barr Virus Infection of the Stomach. *Lab Invest*. 1994;71(1):73–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8041121>.
25. Van Beek J., zur Hausen A., Klein Kranenbarg E., van de Velde C.J., Middeldorp J.M., van den Brule A.J. et al. EBV-Positive Gastric Adenocarcinomas: A Distinct Clinicopathologic Entity with a Low Frequency of Lymph Node Involvement. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):664–670. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.061>.
26. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S. et al. Molecular Analysis of Gastric Cancer Identifies Subtypes Associated with Distinct Clinical Outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>.
27. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., Gonzalez D., Hulkki-Wilson S., Eltahir Z. et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and

- Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197–1203. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>.
27. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., Kim Y.W., Kang W.K., Langley R.E. et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3392–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>.
  28. Kohlruß M., Grosser B., Krenauer M., Slotta-Huspenina J., Jesinghaus M., Blank S. et al. Prognostic Implication of Molecular Subtypes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in 760 Gastric Carcinomas: Role of Epstein-Barr Virus Infection and High- and Low-Microsatellite Instability. *J Pathol Clin Res.* 2019;5(4):227–239. <https://doi.org/10.1002/cjp.2.137>.
  29. Sohn B.H., Hwang J.E., Jang H.J., Lee H.S., Oh S.C., Shim J.J. et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res.* 2017;10.1158/1078-0432.CCR-16-2211. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2211>.
  30. Alsina M., Miquel J.M., Diez M., Castro S., Tabernero J. How I Treat Gastric Adenocarcinoma. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):e000521. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000521>.
  31. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A. et al. Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ToGA): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
  32. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., Majlis A., Constenla M., Boni C. et al. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil as First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991–4997. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.8429>.
  33. Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F. et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149>.
  34. Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B., Chen J., Xiong J., Wang J. et al. Capecitabine/Cisplatin versus 5-Fluorouracil/Cisplatin as First-Line Therapy in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Randomised Phase III Noninferiority Trial. *Ann Oncol.* 2009;20(4):666–673. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>.
  35. Ajani J.A., Rodríguez W., Bodoky G., Moiseyenko V., Lichinitser M., Gorbunova V. et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 with Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: the FLAGS Trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1547–1553. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.4706>.
  36. Guimbaud R., Louvet C., Ries P., Ychou M., Maillard E., André T. et al. Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520–3526. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011>.
  37. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D., Deist T., Hinke A., Breithaupt K. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002>.
  38. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C. et al. 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):1513–1518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4585>.
  39. Ford H.E., Marshall A., Bridgewater J.A., Janowitz T., Coxon F.Y., Wadsley J. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7).
  40. Hironaka S., Ueda S., Yasui H., Nishina T., Tsuda M., Tsumura T. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>.
  41. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.J., Di Bartolomeo M., Mandalà M., Ryu M.H. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1).
  42. Shitara K., Doi T., Dvorkin M., Mansoor W., Arkenau H.T., Prokharau A. et al. 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):1437–1448. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30739-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30739-3).
  43. Bang Y.J., Ruiz E.Y., Van Cutsem E., Lee K.W., Wyrwicz L., Schenker M. et al. Phase III, Randomised Trial of Avelumab versus Physician's Choice of Chemotherapy as Third-Line Treatment of Patients with Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer: Primary Analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol.* 2018;29(10):2052–2060. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264>.
  44. Hecht J.R., Bang Y.J., Qin S.K., Chung H.C., Xu J.M., Park J.O. et al. Lapatinib in Combination with Capecitabine plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC – A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):443–451. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6598>.
  45. Tabernero J., Hoff P.M., Shen L., Ohtsu A., Shah M.A., Cheng K. et al. Pertuzumab plus trastuzumab and Chemotherapy for HER2-Positive Metastatic Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (JACOB): Final Analysis of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1372–1384. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30481-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30481-9).
  46. Satoh T., Xu R.H., Chung H.C., Sun G.P., Doi T., Xu J.M. et al. Lapatinib plus Paclitaxel versus Paclitaxel Alone in the Second-Line Treatment of HER2-Amplified Advanced Gastric Cancer in Asian Populations: TyTAN – A Randomized, Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2039–2049. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6136>.
  47. Thuss-Patience P.C., Shah M.A., Ohtsu A., Van Cutsem E., Ajani J.A., Castro H. et al. Trastuzumab emtansine versus Taxane Use for Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (GATSBY): An International Randomised, Open-Label, Adaptive, Phase 2/3 Study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640–653. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30111-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30111-0).
  48. Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C., Salman P., Oh S.C., Bodoky G. et al. Capecitabine and Cisplatin with or without Cetuximab for Patients with Previously Untreated Advanced Gastric Cancer (EXPAND): A Randomised, Open-Label Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):490–499. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70102-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70102-5).
  49. Waddell T., Chau I., Cunningham D., Gonzalez D., Okines A.F., Okines C. et al. Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine with or without Panitumumab for Patients with Previously Untreated Advanced Oesophagogastric Cancer (REAL3): A Randomised, Open-Label Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):481–489. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70096-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70096-2).
  50. Ohtsu A., Shah M.A., Van Cutsem E., Rha S.Y., Sawaki A., Park S.R. et al. Bevacizumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):3968–3976. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.2236>.
  51. Fuchs C.S., Shitara K., Di Bartolomeo M., Lonardi S., Al-Batran S.E., Van Cutsem E. et al. Ramucirumab with Cisplatin and Fluoropyrimidine as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Gastric or Junctional Adenocarcinoma (RAINFALL): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):420–435. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30791-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30791-5).
  52. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
  53. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucirumab plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224–1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
  54. Li J., Qin S., Xu J., Xiong J., Wu C., Bai Y. et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients with Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1448–1454. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5995>.
  55. Catenacci D.V.T., Tebbutt N.C., Davidenko I., Murad A.M., Al-Batran S.E., Ilson D.H. et al. Rilotumumab plus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine as First-Line Therapy in Advanced MET-Positive Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (RILOMET-1): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1467–1482. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30566-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30566-1).
  56. Shah M.A., Bang Y.J., Lordick F., Alsina M., Chen M., Hack S.P. et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin with or without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):620–627. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5580>.



57. Bang YJ, Xu R.H., Chin K., Lee K.W., Park S.H., Rha S.Y. et al. Olaparib in Combination with Paclitaxel in Patients with Advanced Gastric Cancer Who Have Progressed Following First-Line Therapy (GOLD): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1637–1651. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30682-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30682-4).
58. Ohtsu A., Ajani J.A., Bai Y.X., Bang YJ., Chung H.C., Pan H.M. et al. Everolimus for Previously Treated Advanced Gastric Cancer: Results of the Randomized, Double-Blind, Phase III GRANITE-1 Study. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3935–3943. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.3552>.
59. Vogl U.M., Vormittag L., Winkler T., Kafka A., Weiser-Jasch O., Heinrich B. et al. Ramucirumab plus Paclitaxel or FOLFIRI in Platinum-Refractory Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma-Experience at Two Centres. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11(2):366–375. <https://doi.org/10.21037/jgo.2020.03.10>.
60. Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekkurt E., Ettrich T.J., Lordick F. 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 AIO. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):4514. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.4514](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4514).
61. Davidson M., Cafferkey C., Goode E.F., Kouvelakis K., Hughes D., Reguera P. et al. Survival in Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma Improves With Use of Multiple Lines of Therapy: Results From an Analysis of More Than 500 Patients. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(3):223–230. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.05.014>.
62. Hess L.M., Michael D., Mytelka D.S., Beyrer J., Liepa A.M., Nicol S. Chemotherapy Treatment Patterns, Costs, and Outcomes of Patients with Gastric Cancer in the United States: A Retrospective Analysis of Electronic Medical Record (EMR) and Administrative Claims Data. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):607–615. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0486-z>.
63. Fanotto V., Uccello M., Pecora I., Rimassa L., Leone F., Rosati G. et al. Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Treated with at Least Three Lines of Systemic Chemotherapy. *Oncologist.* 2017;22(12):1463–1469. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0158>.
64. Choi I.S., Choi M., Lee J.H., Kim J.H., Suh K.J., Lee J.Y. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Metastatic Gastric Cancer Receiving Third-Line Chemotherapy: A Population-Based Outcomes Study. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0198544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198544>.
65. Chan W.L., Yuen K.K., Siu S.W., Lam K.O., Kwong D.L. Third-Line Systemic Treatment versus Best Supportive Care for Advanced/Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:68–81. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.05.002>.
66. Rizzo A., Mollica V., Ricci A.D., Maggio I., Massucci M., Rojas Limpe F.L. et al. Third- and Later-Line Treatment in Advanced or Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Future Oncol.* 2020;16(2):4409–4418. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0429>.
67. Zheng Y., Zhu X.Q., Ren X.G. Third-Line Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(24):e6884. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006884>.
68. Chau I., Norman A.R., Cunningham D., Waters J.S., Oates J., Ross P.J. Multivariate Prognostic Factor Analysis in Locally Advanced and Metastatic Esophago-Gastric Cancer – Pooled Analysis from Three Multicenter, Randomized, Controlled Trials Using Individual Patient Data. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2395–2403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.154>.
69. Chau I., Ashley S., Cunningham D. Validation of the Royal Marsden hospital prognostic index in advanced esophagogastric cancer using individual patient data from the REAL 2 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):e3–e4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.0863>.
70. Choi I.S., Choi M., Lee J.H., Kim J.H., Suh K.J., Lee J.Y. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Metastatic Gastric Cancer Receiving Third-Line Chemotherapy: A Population-Based Outcomes Study. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0198544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198544>.
71. Janowitz T., Thuss-Patience P., Marshall A., Kang J.H., Connell C., Cook N. et al. Chemotherapy vs Supportive Care Alone for Relapsed Gastric, Gastroesophageal Junction, and Oesophageal Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of Patient-Level Data. *Br J Cancer.* 2016;114(4):381–387. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.452>.
72. Smyth E.C., Moehler M. Late-Line Treatment in Metastatic Gastric Cancer: Today and Tomorrow. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919867522. <https://doi.org/10.1177/1758835919867522>.
73. Smyth E., Thuss-Patience P.C. Immune Checkpoint Inhibition in Gastro-Oesophageal Cancer. *Oncol Res Treat.* 2018;41(5):272–280. <https://doi.org/10.1159/000489099>.
74. Kang Y.K., Boku N., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K. et al. Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer Refractory To, or Intolerant of, at Least Two Previous Chemotherapy Regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2017;390(10111):2461–2471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5).
75. Satoh T., Chen L.T., Kang Y.K., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. A Phase 3 Study of Nivolumab (Nivo) in Previously Treated Advanced Gastric or Gastric Esophageal Junction (G/GJ) Cancer (ATTRACTION-2): Two-Years Update Data. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 8):mdy282.002. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.002>.
76. Chen L.T., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. A Phase 3 Study of Nivolumab in Previously Treated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (ATTRACTION-2): 2-Year Update Data. *Gastric Cancer.* 2020;23(3):510–519. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-01034-7>.
77. Boku N., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. Nivolumab in Previously Treated Advanced Gastric Cancer (ATTRACTION-2): 3-Year Update and Outcome of Treatment Beyond Progression with Nivolumab. *Gastric Cancer.* 2021;24(4):946–958. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01173-w>.
78. Boku N., Kang Y.K., Satoh T., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. A Phase 3 Study of Nivolumab (Nivo) in Previously Treated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GJ) Cancer: Updated Results and Subset Analysis by PD-L1 Expression (ATTRACTION-02). *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 5):mdx369.001. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx369.001>.
79. Chen L.T., Chiang N.J., Shan Y.S., Bai L.Y., Li C.P., Chen J.S. et al. A phase III study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastric esophageal junction (G/GJ) cancer (ATTRACTION-2): Three-year update data. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, 2020.* Available at: <https://oncotribune.com/report/asco-gi2020/abstract%20383>.
80. Masuda K., Shoji H., Nagashima K., Yamamoto S., Ishikawa M., Imazeki H. et al. Correlation between Immune-Related Adverse Events and Prognosis in Patients with Gastric Cancer Treated with Nivolumab. *BMC Cancer.* 2019;19(1):974. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6150-y>.
81. Satoh T., Kang Y.K., Chao Y., Ryu M.H., Kato K., Cheol Chung H. et al. Exploratory Subgroup Analysis of Patients with Prior Trastuzumab Use in the ATTRACTION-2 Trial: A Randomized Phase III Clinical Trial Investigating the Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients with Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer. *Gastric Cancer.* 2020;23(1):143–153. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00970-8>.
82. Lin S.J., Gagnon-Bartsch J.A., Tan I.B., Earle S., Ruff L., Pettinger K. et al. Signatures of Tumour Immunity Distinguish Asian and Non-Asian Gastric Adenocarcinomas. *Gut.* 2015;64(11):1721–1731. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308252>.
83. Janjigian Y.Y., Ott P.A., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P. et al. Nivolumab ± Ipilimumab in pts with Advanced (adv)/Metastatic Chemotherapy-Refractory (CTx-R) Gastric (G), Esophageal (E), or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer: CheckMate 032 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl. 15):4014. [https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.4014](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4014).
84. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P. et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2836–2844. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6212>.

### Информация об авторе:

**Бесова Наталья Сергеевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; besovans@mail.ru

### Information about the author:

**Natalia S. Besova**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 2, Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; besovans@mail.ru