



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
РАКА ЖЕЛУДКА

**Урмонов Умиджон Бутабекович^{1,2}, Адилходжаев Аскар
Анварович^{1,2}, Рахимов Окилжон Адухалилович^{1,2}**

*Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения
РУз., г. Ташкент, Узбекистан*

*Ташкентский Государственный медицинский университет, г.
Ташкент, Узбекистан*

*¹Урмонов Умиджон Бутабекович, кандидат медицинских наук,
хирург отделения минимальной инвазивной хирургии Республиканского
специализированного научно-практического медицинского центра онкологии
и радиологии Министерства здравоохранения РУз., г. Ташкент, Узбекистан*

E-mail: Dr_urmonov@mail.ru

Узбекистан, г. Ташкент, Улица Автомобильная кольцевая дорога 14а

*²Ассистент кафедры “Онкология, онкогематология и радиационная
онкология” Ташкентского Государственного медицинского университета,
Узбекистан, г. Ташкент, Узбекистан, улица Фаробий 2*

*SPIN-код (РИНЦ): 7150-7291. ORCID: 0000-0003-2804-4227. Author
ID: 967755.*

*¹Адилходжаев Аскар Анварович, д.м.н., профессор, научный
руководитель отделением минимальной инвазивной хирургией,
Республиканского специализированного научно-практического медицинского
центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения РУз., г.
Ташкент, Узбекистан.*

*100054, Узбекистан, г. Ташкент, улица Автомобильной кольцевой
дороги 14а,*



²Профессор кафедры факультетской и госпитальной хирургии номер 1 Ташкентского Государственного медицинского университета, г. Ташкент, Узбекистан

Узбекистан, г. Ташкент, улица Фаробий 2

E-mail: askar1981@mail.ru

¹**Рахимов Окилжон Абдухалилович**, доктор медицинских наук, заведующим отделением минимальной инвазивной хирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения РУз., г. Ташкент, Узбекистан

E-mail: Okiljon_rahimov@mail.ru

Узбекистан, г. Ташкент, Улица Автомобильная кольцевая дорога 14а

²Доцент кафедры “Онкология, онкогематология и радиационная онкология” Ташкентского Государственного медицинского университета, Узбекистан, г. Ташкент, Узбекистан, улица Фаробий 2

Аннотация. Цель исследования – представить современные данные о лекарственной и иммунной терапии локального и местнораспространенного рака желудка. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базах Pubmed, Medline, Elibrary, Cochrane Library, CyberLeninka, Global Health и др. Было найдено и проанализировано более 112 источников, опубликованных с 2010 по 2025 гг. Что интересно, более 100 авторов указывают, что неоадъювантная химиотерапия должна быть обязательной опцией с клинической стадией > T1 или Tлюбой N+ при раке желудка, так как она увеличивает безрецидивную и общую выживаемость, а также после травматичной операции около 40% больные не закончат данную терапию. А другая половина онкологов утверждает, что при возможности первым делом надо проводить хирургическое вмешательство, чтобы больные не потеряли возможность оперироваться, затем адъювантную химиотерапию. Есть еще третья группа где онкологи клиницисты рекомендуют проводить иммунотерапию, она



переносится намного легче и никак не уступает химиотерапии. **Результаты.** В большинстве случаев рак желудка на момент постановки диагноза находится на поздних стадиях. Несмотря на улучшение техники хирургического лечения показатели выживаемости остаются низкими. Разработка и внедрение новых методов химиотерапии рака желудка до сих пор остается актуальной проблемой современной онкологии. Кроме того, иммунотерапия стала мощным и многообещающим клиническим подходом к лечению рака желудка и показала большой успех при лечении. Здесь мы представляем обзор концепций современной химиотерапии, иммунотерапии рака желудка, включая теорию, современные подходы, остающиеся препятствия, которые необходимо преодолеть, и будущие перспективы при лечении рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка; неоадъювантная химиотерапия; адъювантная химиотерапия, иммунотерапия; PD-1/PD-L1 CTLA-4; безрецидивная и общая выживаемость

Автор для связи

Урмонов Умиджон Бутабекович, кандидат медицинских наук, хирург отделения минимальной инвазивной хирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения РУз., г. Ташкент, Узбекистан

E-mail: Dr_urmonov@mail.ru

Узбекистан, г. Ташкент, Улица Автомобильная кольцевая дорога 14а

Актуальность

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований не только в нашей стране, но и во всём мире [1, 2]. Несмотря на устойчивое снижение показателей заболеваемости, смертность от РЖ остается на высоком уровне. Если, в 2020 г. в мировой структуре онкологической заболеваемости РЖ занимал 5-е место, составляя



5,6%, то по уровню смертности среди всех злокачественных новообразований находился на 4-м месте – 7,7%.

До настоящего времени хирургическое лечение остается единственным радикальным методом лечения РЖ. Показатели 5-летней выживаемости после хирургического лечения колеблются от 20 до 50% в западных и примерно 70% в восточных странах [2, 3]. Лучшие результаты в восточных странах были получены в результате более ранней диагностики, надежных программ скрининга, выполненной расширенной (D2) лимфодиссекции [4]. Однако, несмотря на радикальное лечение примерно у 60% больных произойдет местный рецидив или появятся отдаленные метастазы. В течение последних двух десятилетий неудовлетворительные результаты привели научное сообщество к постепенному принятию различных мультимодальных подходов к лечению больных с диагнозом РЖ [5].

Целесообразность применения предоперационной химиотерапии (ХТ) при резектабельном РЖ показана в ряде рандомизированных международных исследований [6].

Обычно в странах Азии практикуется хирургическое лечение с адъювантной терапией, хотя больные нуждались в предоперационную ХТ [3].

В настоящее время во многих национальных рекомендациях предоперационная ХТ рассматривается в качестве обязательной опции у больных резектабельным РЖ со стадией, большей, чем T1.

Неoadъювантная химиотерапия рака желудка

Предоперационная ХТ применяется при РЖ более 10 лет [7, 8]. В результате растет интерес к предоперационную терапию, которая потенциально может уменьшить размеры опухоли, количество отдаленных метастазов и рецидивов, а, следовательно, повысить резектабельность (R0), при этом увеличивая локорегионарный контроль и общую выживаемость [7]. В настоящее время во многих национальных рекомендациях фторурацил, цисплатин, оксалиплатин, доцетаксел рекомендованы при проведении предоперационной ХТ [7]. Но, в последнее время преимущества схемы FLOT



в последних результатах клинических испытаний были доказаны [9] и в связи с этим Chinese Society of Oncology уже рекомендует использовать FLOT первым этапом в лечении РЖ [10]. В плане комбинированного лечения рекомендуется не только предоперационная ХТ, но ХТ с комбинацией лучевой терапией (ЛТ) [11], таргетная комбинированная ХТ [12]. Последнее время появились данные об использовании иммунотерапии на дооперационном этапе при распространенном РЖ [13, 14].

Относительно недавно Японские ученые опубликовали результаты метаанализа 6 рандомизированных исследований, в них показали, что проведение предоперационной ХТ никак не оказывает существенного влияния на общую выживаемость и резектабельность опухоли [15].

С другой стороны, по данным 12 рандомизированных исследований были получены противоречивые результаты, где участвовали 1538 больных с диагнозом РЖ. Пять испытаний были проведены в Европе [16, 17, 18, 19, 20], и остальные 7 в Азии [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Качество исследования оценивали по шкале Jadad. Данные о влиянии предоперационной ХТ на частоту резектабельности были получены из 8 исследований. Больные делились на 2 группы. В 1-й группе проводилась предоперационная ХТ с последующим хирургическим вмешательством. Во 2-м только хирургическое вмешательство. К сожалению, после проведения предоперационной ХТ резектабельность не повышалась (ДИ: 0,97–1,19; $p=0,168$). Но при этом была повышена 1-летняя безрецидивная выживаемость (ДИ: 1,02–1,21; $p=0,020$), 3-летняя – (ДИ: 1,06–1,59; $p=0,011$) и 4-летняя – (ДИ: 1,15–1,81; $p=0,001$). А также была повышена 1-летняя общая выживаемость (ДИ: 0,58–0,81; $p<0,001$), 2-летняя общая выживаемость (ДИ: 0,71–0,86; $p<0,001$), 3-летняя общая выживаемость (ДИ: 0,80–0,94; $p<0,001$), 4-летняя общая выживаемость (ДИ: 0,85–0,96; $p=0,001$) и 5 летняя общая выживаемость (ДИ: 0,88–0,97; $p=0,002$).

Исследование MAGIC [18] показало, что у больных с операбельным кардиоэзофагеальным раком и РЖ после получения предоперационной ХТ, была отмечена снижение резектабельности из-за потери времени, тогда как 2



другие исследования [22, 23] показали, что предоперационная терапия значительно увеличивает резектабельность.

Совсем недавно в исследовании FLOT4 [28] сообщалось, что FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин и фторурацил) может быть безопасным, эффективным, новым стандартным режимом в предоперационном периоде для местнораспространенного РЖ. Исследование FLOT4 – рандомизированное контролируемое, фаза III, немецкое многоцентровое клиническое исследование, включившее 716 больных с клинической стадией $\geq T2$ и/или клинически N+ при РЖ. В исследование включили только аденокарциному. В 1-й группе в предоперационном периоде проводилась ХТ по схеме FLOT (n=356), а во 2-й группе – ECF на основе антрациклина (или ECX) (n=360). Изучалась R0 резекция, послеоперационная летальность, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость. После хирургического лечения при изучении послеоперационного материала выявлено, что R0 резекция в 1-й группе была выше относительно 2-й группы – 78% и 85% соответственно (p=0,011). Послеоперационная летальность между группами не отличалась. После 43 месяцев наблюдения FLOT продемонстрировал впечатляющие результаты. После проведения предоперационного лечения по схеме FLOT установлено, что средне-статическая выживаемость составляет 50 мес. против 35 мес. где проводилась ECF/ECX (ДИ 0,63–0,94; p=0,012), а 3-летняя выживаемость составляет 57% и 48% соответственно. А безрецидивная выживаемость с FLOT составила 30 мес. по сравнению с 18 месяцами после ECF/ECX (ДИ 0,62–0,91; P=0,004).

Наконец то, Итальянская исследовательская группа по РЖ недавно завершила рандомизированное исследование, фазы II, направленное на определение наилучшего подхода к проведению предоперационной ХТ при РЖ [29]. В частности, исследование стремилось сравнить 4 цикла предоперационной ХТ с периоперационным курсом, состоящий из 2 предоперационных и 2 послеоперационных курсов: доцетаксел, оксалиплатин и капецитабин. Запланированное лечение завершили 72% больных. При этом



5-летняя безрецидивная выживаемость составляла 51% в группе предоперационной ХТ против 40% в группе с периоперационной ХТ. Общая 5-летняя выживаемость в 1-й группе 58,5%, во 2-й группе – 53,9%.

Qu и соавт. [30] включили в свое исследование включили 78 больных с III стадией РЖ. 39 из них были рандомизированы в группу с предоперационной ХТ (паклитаксел в сочетании со схемой FOLFOX4) и 39 в хирургическую группу. Непосредственная общая эффективность ХТ составила 66%. В группе где проводилась предоперационная ХТ частота R0 резекции была значительно выше, а количество метастазов в лимфатических узлах значительно ниже в сравнении с хирургической группой. Общая 2-летняя выживаемость была выше после предоперационного лечения была намного выше чем в хирургической группе.

Результаты III фазы многоцентрового FNCLCC и FFCD исследования [31] были опубликованы в Journal of Clinical Oncology. В этом исследовании участвовали 224 больных операбельным кардиоэзофагеальным раком и РЖ и были случайным образом распределены на 2 группы. В 1-й группе (n=113) проводилась предоперационная ХТ цисплатином и фторурацилом с последующей операцией. Во 2-й группе (n=111) выполнялось только хирургическое лечение. Частота количества R0 резекции в 1-й группе было значительно выше относительно 2-й группы, 84% и 73% соответственно (p=0,04). А количество метастазов после проведения предоперационной ХТ в лимфатических узлах было ниже (67% против 80%, p=0,54). Общая 5-летняя выживаемость после предоперационного лечения составляла 38% против 24% в хирургической группе (p=0,02). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в 1-й группе 34% и 19% в хирургической группе (p=0,003).

В 2017 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования FLOT4 (n=714) [32]. Данное исследование продемонстрировало более высокую эффективность ХТ по схеме FLOT по сравнению с общепринятой комбинацией ECF/ECX. В результате применения FLOT время до прогрессирования по



сравнению с периоперационной ХТ в режиме ECF/ECX значительно увеличилось – до 30 против 18 мес соответственно. Общая 5-летняя выживаемость была больше на 9% в первой группе по сравнению со второй (ДИ: 0,62–0,91; $p=0,004$). Следует отметить, что профиль токсичности также отличался, если при FLOT чаще всего наблюдалась нейтропения II–III степени, то при ECF/ECX – тошнота III–IV степени. Авторы предложили комбинированное лечение резектабельного РЖ с использованием периоперационной ХТ по схеме FLOT в качестве нового стандарта лечения. В настоящее время в России схема FLOT рекомендована ассоциацией Российского общества клинической онкологии RUSSCO (2019 г.) при комбинированном лечении РЖ [33]. Показаниями к применению данной схемы являются опухоли cT>1N0 и ТлюбоеN1. При этом наиболее часто применяется программа «4 + операция + 4», когда проводят 4 курса ХТ FLOT в предоперационном режиме, затем после перерыва длительностью 4–6 нед выполняется хирургический этап лечения и через 8–12 нед после операции вне зависимости от лечебного патоморфоза дополнительно проводят ещё 4 курса ХТ в аналогичном режиме.

Адьювантная химиотерапия рака желудка

За последние 30 лет многочисленные рандомизированные исследования оценили роль адьювантной химиотерапии при РЖ. К сожалению, во многих из этих исследований использовались старые схемы ХТ и эффект однозначно не подтвердился. Среди рандомизированных исследований по поводу адьювантной ХТ при РЖ, наиболее достоверные результаты были получены в результате двух недавних исследований которые проводились в Восточной Азии: исследование “ACTS-GC” и “CLASSIC”, оба из которых оценивали эффективность адьювантной ХТ после хирургического лечения с лимфодиссекцией D2 в сравнении только с операцией [34, 35]. В связи с этим эти исследования являются основополагающими исследованиями, определившими адьювантную ХТ в качестве стандарта лечения РЖ.

Японское исследование “ACTS-GC” (1065 больные) [36, 37] было посвящено оценке эффективности адьювантной ХТ препаратом S-1 после



хирургического лечения РЖ II–III стадий. Оно проводилось в 106 клиниках Японии, в каждой из которых ежегодно выполнялось не менее 100 оперативных вмешательств по поводу РЖ. Препарат назначали в дозе 80 мг/м² поверхности тела в течение 4 недель с последующим двухнедельным перерывом. Наиболее частыми токсическими реакциями III–IV ст. были анорексия (6,0%), тошнота (3,7%) и диарея (3,1%). В запланированном объеме адъювантная ХТ была проведена 65,8% больных. Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой и контрольной группах составила 72 и 61%; безрецидивная выживаемость – 65 и 53% (p=0.05). Развитие рецидивов и метастазов было зарегистрировано у 162 (30,6%) больных в исследуемой группе и у 221 (41,7%) больных хирургической группы. Авторы заключили, что адъювантная ХТ препаратом S-1 является эффективным методом лечения больных РЖ из Восточной Азии после выполнения гастрэктомии D2. В то же время, авторы справедливо отметили, что неясно, могут ли полученные результаты быть воспроизведены за пределами стран Восточной Азии в связи с различиями в фармакокинетике препарата S-1 у азиатов и европейцев и, с тем, что в Европейских странах и США объем лимфодиссекции во многих случаях не соответствует принятому в Японии.

В исследовании «CLASSIC» (1035 больные) [38] изучалась эффективность адъювантной ХТ XELOX после хирургического лечения РЖ в основной группе (N=520) против только хирургической группы (N=515). Все запланированные 8 циклов химиотерапии были проведены 67% больных. Токсические реакции III–IV ст. были зарегистрированы у 56% больных исследуемой группы, наиболее часто наблюдались тошнота – 66% (3-4 степени – 8%), нейтропения – 60% (22%), снижение аппетита – 59% (5%), периферическая нейропатия – 56% (2%). 5-летняя общая (78 и 69%) и безрецидивная (68 и 53%) выживаемость были статистически достоверно выше в группе больных, получавших адъювантную терапию против одной хирургического лечения. Развитие рецидивов и метастазов было зарегистрировано у 117 (23%) больных в исследуемой группе и у 186 (36%)



больных хирургической группы. Было также показано, что выживаемость больных, получивших не менее 6 циклов ХТ обоими препаратами, была достоверно выше по сравнению с больными, получившими менее 6 циклов ХТ. Авторы заключили, что адъювантную ХТ препаратами капецитабин и оксалиплатин следует рассматривать в качестве стандарта у больных 2-3 стадиями РЖ после выполнения гастрэктомии D2.

Кроме того недавно опубликовались результаты исследования JACCRO GC-07 (START-2), где участвовали больные с РЖ III стадией после хирургического лечения с лимфодиссекцией D2. В 1-й группе проводилась монотерапия препаратом S-1 в течении 12 месяцев (N=459). Во 2-й группе проводилась 6 курсов ХТ S-1 с доцетакселом (N=453) [39]. 3-летняя частота безрецидивная выживаемость в комбинированной группе (во 2-й) была значительно выше, чем в группе S-1, 67,7 и 57,4% соответственно (ДИ 0,587–0,871, $p=0,0008$). Общая 3-летняя выживаемость после комбинированной ХТ 77,7% против 71,2% после S-1 (ДИ 0,596–0,925, $p=0,0076$) [40].

Достаточно интересные результаты были получены в исследовании National Cancer Database с участием 9947 больных РЖ IV стадии [41]. У больных с N+, получавшие адъювантную ХТ или ХЛТ общая выживаемость была выше по сравнению с хирургическим вмешательством (ДИ 1,09–1,39, $p=0,001$). Однако при N0 преимущество не наблюдалась. Этот аспект еще изучался в базе данных SEER (1971 больные) с РЖ IV стадией, где проводилась адъювантная ХТ. Послеоперационная ХТ значительно улучшала выживаемость больных с стадией pT1N1, но не с pT2N0 [42]. В связи с этим рекомендуется при адекватной лимфодиссекции (удаляется не менее 16 л/узлов), при pT2N0M0 больные могут избежать адъювантной ХТ.

В 2018 г. в мультицентрическом проспективном исследовании были сопоставлены 117 больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме SOX (оксалиплатин + S-1), и 234 больных контрольной группы, которым проведено оперативное лечение, из них 57 больных, получавших SOX, были сопоставлены с 57 больными, получавшими химиотерапию по схеме XELOX.



При SOX 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 57,5 %, что было выше, чем в группе контроля, – 44,6 % ($p=0,001$); 5-летняя общая выживаемость составила 68,3 % и 45,8 % ($p<0,001$), соответственно. Различий между безрецидивной ($p=0,34$) и общей выживаемостью ($p=0,361$) в группе SOX и XELOX не выявлено [43].

В 2019 г. С.К. Lee et al. представили данные исследования III фазы, в котором проведено сравнение эффективности адъювантной химиотерапии по схеме DS (доцетаксел + S-1) со схемой SP (цисплатин + S-1) у 153 больных с РЖ III стадии. Из них 75 человек получили ХТ по схеме DS и 78 – по схеме SP. При этом 4-летняя безрецидивная выживаемость между группами достоверно не различалась – 49,14 % и 52,5 % соответственно. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения III–IV степени – 42,7 % при DS и 38,5 % при SP ($p=0,351$). В группе SP чаще возникала анемия III–IV степени – 1,3 % против 11,5 % ($p=0,037$), в то время как ладонноподошвенный синдром III–IV степени – 4,1 % против 0 % ($p=0,025$) и мукозит – 10,7 % против 2,6 % ($p=0,001$) – чаще встречались в группе DS. Полный объем запланированной химиотерапии по схеме DS получил 51 (68 %), по схеме SP – 52 (66,7 %) больной. Авторы делают вывод, что данные схемы сопоставимы по эффективности и безопасности и могут применяться при АХТ у больных РЖ III стадии [44]

Иммунотерапия рака желудка

Интенсивные экспериментальные исследования в настоящее время сосредоточены на биомаркерах, которые потенциально важно для отбора больных, которым может быть полезно дополнительное лечение помимо хирургического вмешательства и химиотерапии.

Идентификация различных молекулярные подтипы РЖ значительно ускорили этот процесс [45].

Всем известно, что терапия первой линии включает комбинацию препаратов платины и фторпиримидина (фторурацил или капецитабин) с добавлением трастузумаба при HER2-положительных опухолях [46]. В



условиях второй линии терапевтические варианты включают монотерапию доцетакселом, паклитакселом или иринотеканом или рамуцирумаб отдельно или в комбинации с паклитакселом [46]. На самом деле, почти у всех больных с РЖ заболевание прогрессирует после лечения [47]. В настоящее время нет стандартной терапии третьей линии, но варианты включают апатиниб, низкомолекулярный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы с активностью против VEGFR-2, и регорафениб, мультикиназный ингибитор [46]. Совсем недавно ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) стали одними из самых передовых терапевтических вариантов, доступных для больных с РЖ [48].

Пембролизумаб представляет собой селективное, гуманизированное, высокоаффинное моноклональное каппа-антитело IgG4, которое связывается с PD-1, блокируя его взаимодействие с PD-L1 и 2 [47, 49]. FDA одобрило пембролизумаб в мае 2017 г. для больных с нерезектабельными или метастатическими солидными опухолями с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или дефицитом репарации несоответствия (dMMR), которые прогрессировали даже после предшествующего лечения и у которых нет других оптимальных вариантов лечения [50].

При сравнении анти-PD-1 моноклонального антитела ниволумаба с плацебо у больных азиатской популяции, получивших 2 и более линий стандартной ХТ в рандомизированном исследовании ATTRACTION-2, было выявлено увеличение показателей общей выживаемости (медиана ОВ 5,26 по сравнению с 4,14 месяцев вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 TPS (HR 0,63495% CI 0,51– 0,78) [51]. Схожие результаты были получены в европейской популяции больных в клиническом исследовании I/II фазы CheckMate –032 [52]. При лечении ниволумабом 59 больных диссеминированным РЖ в 3-й и последующих линиях объективный ответ был отмечен у 12% (95% CI, 5% — 23%), медиана ВВП составила 1,4 мес (95% CI, 1,2–1,5 мес), медиана ОВ — 6,2 мес (95% CI, 3,4–12,4 мес). В нерандомизированном исследовании второй фазы KEYNOTE-059 были



показаны сопоставимые результаты для более демографически гетерогенной когорты больных с химиорефрактерным РЖ (77,2%-европейцы) при лечении анти-PD-1 антителом пембролизумаб. Частота объективных ответов составила 11,3%. При анализе предиктивных биомаркеров частота радиологических ответов и общая выживаемость были значительно выше у больных с опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H). Из 174 больных с доступным для проведения ПЦР и ИГХ материалом у 4% выявлен статус MSI-H. Среди них объективный ответ зарегистрирован у 57,1% больных по сравнению с 9% больных с опухолями, негативными по данному маркеру [53]. Однако в исследовании III фазы результаты применения пембролизумаба оказались спорными. Так в исследовании KEYNOTE-061 пембролизумаб не улучшил общую выживаемость по сравнению с паклитакселом у больных с PDL1 CPS ≥ 1 в опухоли во 2-й линии терапии [54]. Медиана общей выживаемости в группе пембролизумаба составила 9,1 месяцев, в группе паклитаксела — 8,3 месяца (HR 0,82, 95% CI 0,66–1,03). Поданализ исследования продемонстрировал несколько большую эффективность препарата в группе больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 (медиана ОБ 10,4 месяцев против 8,0 месяцев на фоне паклитаксела, HR 0,64, 95% CI 0,41–1,02). Учитывая, что современные данные предлагают дополнение терапии 2-й линии рамуцирумабом, который показал достоверное увеличение показателей общей выживаемости по сравнению с монокимиотерапией, иммунотерапия пембролизумабом в настоящий момент представляется нецелесообразной опцией для стандарта терапии.

В исследовании KEYNOTE-062 анализировалась эффективность пембролизумаба в 1-й линии лечения. Больные были распределены в группы монотерапии пембролизумабом, комбинации пембролизумаба с химиотерапией и только химиотерапии (цисплатин + фторпиримидин) [55]. Оценивались результаты лечения больных со статусом PD-L1 опухоли CPS ≥ 1 и CPS ≥ 10 . При среднем периоде наблюдения 29,4 месяцев пембролизумаб не уступал химиотерапии в отношении ОБ (медиана 10,6 против 11,1 месяцев,



HR 0,91; 99.2% CI, 0,69–1,18). Однако ЧОО в группе моноиммунотерапии оказалась значительно ниже (15% против 37%), эффект на лечение развивался медленнее, что приводило к большему числу ранних прогрессирований болезни у больных группы пембролизумаба. ВВП в группе больных PD-L1 CPS ≥ 1 составила 6,9 против 6,4 месяца (HR 0,84; 95% CI 0,70–1,02). При ограничении анализа больными с опухолевой экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 наблюдалось статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости при применении монотерапии пембролизумабом по сравнению с одной только ХТ (17,4 против 10,8 месяцев; HR 0,69; 95% CI 0,49–0,97). Комбинация пембролизумаба и химиотерапии не показала улучшение показателей выживаемости вне зависимости от статуса PD-L1 CPS.

Добавление пембролизумаба к трастузумабу и химиотерапии при HER2- гиперэкспрессирующих опухолях желудка оценивалось в исследовании KEYNOTE-811 [56]. По результатам промежуточного анализа при добавлении иммунопрепарата значительно повышалась ЧОО (74% против 52%), так же, как и средняя продолжительность ответа на терапию (10,6 против 9,5 месяцев), и частота ответов длительностью более 6 месяцев (65% против 53%). Однако требуется дальнейшее наблюдение для оценки влияния этих результатов на показатели безрецидивной и общей выживаемости.

Для терапии злокачественных опухолей МКА против CTLA-4 основными механизмами являются блокада CTLA-4 и дальнейшее связывание освободившихся лигандов CD80/CD86 с CD28, вызывающее активацию Т-клеток. Блокада CTLA-4 приводит к экспансии CD8⁺-Т-клеток в микроокружении опухоли, но не во вторичных лимфоидных органах [57]. Для монотерапии РЖ/КЭР МКА против CTLA-4 тремелимумабом в качестве 2-й и последующих линий объективный ответ был зарегистрирован лишь у 1 из 18 больных, хотя его длительность достигла 32,7 мес. В целом монотерапия тремелимумабом оказывает большую токсичность и меньшую эффективность, чем терапия против PD-1/PD-L1 [58].



В исследовании CheckMate 032 изучена комбинированная терапия МКА против PD-1 и CTLA-4 в качестве 2-й и последующих линий терапии РЖ/КЭР поздних стадий. В этом исследовании больные делились на 3 когорты в зависимости от получаемой терапии: 1) ниволумаб (анти-PD-1) (3мг/кг); 2) ниволумаб (1мг/кг) + ипилимумаб (анти-CTLA-4) (3мг/кг); 3) ниволумаб (3мг/кг) + ипилимумаб (1мг/кг). Комбинированная терапия не показала обнадеживающих результатов в сравнении с монотерапией ниволумабом, поскольку медиана выживаемости в 1-й когорте составляла 6,2, во 2-й – 6,9, а в 3-й – 4,8 мес. Эти данные ставят под сомнение целесообразность применения комбинированной терапии ниволумаб + ипилимумаб у предлеченных больных с РЖ/КЭР [59].

Обсуждение

Тактика лечения РЖ во многом определяется распространенностью опухолевого процесса и функциональным состоянием больного. Радикальная операция до сих пор признается методом выбора при ранних стадиях РЖ, однако при распространенном опухолевом процессе проведение только одного хирургического лечения считается недостаточным, в связи с чем активно применяется предоперационная или послеоперационная ХТ, что позволяет существенно повысить выживаемость больных. При прогрессировании заболевания применение иммунотерапии дает шанс улучшить выживаемость больных. Однако не существует оптимального алгоритма терапии РЖ, который бы имел значительные преимущества по сравнению с другими вариантами лечения.

Однако в последнее время иммунотерапия является важным достижением последних лет в противоопухолевой терапии, показывает обнадеживающие результаты улучшая прогноз больных. В связи с этим перспективным направлением является дальнейшее изучение роль иммунотерапии при РЖ. Ингибирование ИКТ в качестве терапии РЖ целесообразно не только на поздних стадиях, и начальных поскольку зачастую РЖ резистентен к химиотерапии [60]. В числе применяемых ингибиторов ИКТ



значится пембролизумаб, который одобрен FDA в 2017 г. по результатам исследования KEYNOTE-059 в качестве 3-й линии терапии метастатического РЖ/КЭР с экспрессией PD-L1. [32]

Также с участием пациентов, больных РЖ, проводится большое количество клинических исследований других схем терапии, включающих ингибиторы ИКТ. Среди наиболее перспективных выделяют их комбинации с таргетными препаратами и ХТ. Вместе с тем необходим поиск различных биомаркеров эффективности ингибиторов ИКТ для достижения лучших результатов лечения [52].

В связи с этим необходимо продолжить научный поиск новых и изучение уже имеющихся методов лечения рака желудка, которые направлены на улучшение выживаемости и снижение токсичности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel et al. // CA Cancer J Clin. – 2021. – Vol.71, № 3. – P. 209–249. doi:10.3322/caac.21660
2. Fornaro L. Locally advanced gastro-oesophageal cancer: recent therapeutic advances and research directions / L. Fornaro, E. Vasile, G. Aprile et al. // Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews. – 2018. – Vol. 69. – P. 90–100
3. Xu A. M. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. M. Xu, L. Huang, W. Liu et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. e86941.
4. Russo A. Differences in the multimodal treatment of gastric cancer: East versus West / A. Russo, P. Li, V.E. Strong // J. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 9999. – P. 1–12.
5. Smyth E.C. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E.C. Smyth, M. Verheij, W. Allum et al. // Ann. Oncol. – 2016. – Vol. 27; (suppl 1795). – P. 38–49.



6. Stefano R. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Has the time to decelerate the enthusiasm passed us by? / R. Stefano, D. B. Christina, D. L. Georgios // *Seminars in oncology*. – 2020. – [Vol. 47, № 6](#). – P. 355–360.
7. Wang X. Z. Interpretation of the development of neoadjuvant therapy for gastric cancer based on the vicissitudes of the NCCN guidelines / X. Z Wang., Z. Y. Zeng, X. Ye et al. // *World J. Gastrointest. Oncol.* –2020. – Vol. 12, № 1. –P. 37–53. doi:10.4251/wjgo.v12.i1.37
8. Byrd D. R. Current and future cancer staging after neoadjuvant treatment for solid tumors / D. R. Byrd, J. D. Brierley, T. P. Baker et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 140–148. doi: 10.3322/caac.21640.
9. Al-Batran S. E. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk et al. // *Lancet*. –2019. –Vol. 393, № 10184. – P. 1948–1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
10. Wang F. H. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer / F. H. Wang, L. Shen, J. Li et al. // *Cancer Commun.* – 2019. – Vol., 39, № 1. – P. 10. doi:10.1186/s40880-019-0349-9
11. Cats A. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised Phase 3 trial / A. Cats, E. P. Jansen, N. C. van Grieken et al. // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 616–628. doi:10.1016/S1470-2045(18)30132-3
12. Zheng Y. Effect of apatinib plus neoadjuvant chemotherapy followed by resection on pathologic response in patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: a single-arm, open-label, phase II trial. *Eur J Cancer* / Y. Zheng, X. Yang, C. Yan et al. – 2020. – Vol. 130. – P. 12–19. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.013



13. Kawazoe A. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial / A. Kawazoe, S. Fukuoka, Y. Nakamura et al. // *Lancet Onco.* – 2021. – Vol. 21, № 8. – P. 1057–1065. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30271-0)
14. Fukuoka S. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase III trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol* / S. Fukuoka, H. Hara, N. Takahashi et al. – 2020. – Vol. 38, № 18 – P. 2053–2061. doi:10.1200/JCO.19.03296
15. Liao Y. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials / Y. Liao, Z. L. Yang, J. S. Peng et al. // *J Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 777–82.
16. Ychou M. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial / M. Ychou, V. Boige, J. P. Pignon et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1715–21.
17. Schuhmacher C. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954 / C. Schuhmacher, S. Gretschel, F. Lordick et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 5210–8.
18. Cunningham D. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Cunningham, W. H. Allum, S.P. Stenning et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, № 1. – P. 11–20.
19. Hartgrink H. H. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomized FAMTX trial / H. H. Hartgrink, C. J. van de Velde, H. Putter et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 643–9.
20. Lygidakis N. J. Upper abdominal stop-flow perfusion as a neo and adjuvant hypoxic regional chemotherapy for resectable gastric carcinoma: a prospective randomized clinical trial / N. J. Lygidakis, G. Sgourakis, P. Aphinives // *HepatoGastroenterology.* – 1999. – Vol. 46. – P. 2035–8.



21. Yonemura Y. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer / Y. Yonemura, T. Sawa, K. Kinoshita et al. // World J. Surg. – 1993. – Vol. 17. – P. 256–61.
22. Hashemzadeh S. The effects of neoadjuvant chemotherapy on resectability of locally advanced gastric adenocarcinoma: a clinical trial / S. Hashemzadeh, A. Pourzand, M. H. Somi et al. // Int J. Surg. – 2014. – Vol. 12. – P. 1061–9.
23. Qu J. J. A clinical study of paclitaxel combined with FOLFOX4 regimen as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer / J. J. Qu, Y. R. Shi, F. R. Liu at al. // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 13. – P. 664–7.
24. Sun X. C. Treatment of Borrmann type IV gastric cancer with a neoadjuvant chemotherapy combination of docetaxel, cisplatin and 5-Fluorouracil/Leucovorin / X. C. Sun, J. Lin, A. Ju H. // J. Int. Med. Res. – 2011. – Vol. 39. – P. 2096–102.
25. Wang X. L. A favorable impact of preoperative FPLC chemotherapy on patients with gastric cardia cancer / X. L. Wang, G. X. Wu, M. D. Zhang at al. // Oncol. Rep. – 2000. – Vol. 7. – P. 241–4.
26. Zhang J. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with modified FOLFOX7 regimen on the treatment of advanced gastric cancer / J. Zhang, R. X. Chen, J. Zhang et al. // Chin Med. J. – 2012. – Vol. 125. – P. 2144–50.
27. Kobayashi T. Long-term outcome of preoperative chemotherapy with 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) for gastric cancer / T. Kobayashi, T. Kimura // Jpn. J. Cancer Chemother – 2000. – Vol. 27. – P. 1521–6.
28. Al-Batran S. E. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk et al // Lancet. – 2019. – Vol. 393, № 10184. – P. 1948–57.
29. Monti M. Preoperative or perioperative docetaxel, oxaliplatin, capecitabine (GASTRODOC regimen) in patients with locally-advanced resectable gastric cancer:



- a randomized phase-II trial / M. Monti, P. Morgagni, O. Nanni et al. // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. 2790.
30. Qu J. J. A clinical study of paclitaxel combined with FOLFOX4 regimen as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer / J. J. Qu, Y. R. Shi, F. R. Liu at al. // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. – 2010. – Vol. 13. – P. 664–667.
31. Ychou M. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial / M. Ychou, V. Boige, J. P. Pignon at al. // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29. – P. 1715–1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597
32. Al-Batran S. E. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk at al. // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393, № 10184. – P. 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
33. Бесова Н. С. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. / Н. С. Бесова, Л. В. Болотина, А. Е. Калинин и др. *Злокачественные опухоли*. – 2019. – Т. 9, № 3S2. – Стр. 308–323. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2- 308-323.
34. Sakuramoto S. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine / S. Sakuramoto, M. Sasako, T. Yamaguchi et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2007. – Vol. 357. – P. 1810–20.
35. Bang Y. J. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial / Y. J. Bang, Y. W. Kim, H. K. Yang et al. // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 315–21.
36. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. et al. ACTSGC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine // *N. Engl. J. Med*. – 2007. – Vol. 357. – P. 1810-1820.



37. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H. et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 4387-4393.
38. Bang Y. J. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial / Y. J. Bang, Y. W. Kim, H. K. Yang et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 315–21.
39. Kakeji Y. Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07 / Y. Kakeji, K. Yoshida, Y. Kodera et al. // *Gastric Cancer.* – 2022. – Vol. 25. – P. 188–196.
40. Wang N. A Novel Inflammatory-Nutritional Prognostic Scoring System for Stage III Gastric Cancer Patients with Radical Gastrectomy Followed by Adjuvant Chemotherapy / N. Wang, W. Xi, S. Lu // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. 650562.
41. Datta J. Multimodality Therapy Improves Survival in Resected Early Stage Gastric Cancer in the United States / J. Datta, M. T. McMillan, L. Ruffolo et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 2936–2945.
42. Wang Y. Implication of lymph node staging in migration and different treatment strategies for stage T2N0M0 and T1N1M0 resected gastric cancer: A SEER population analysis / Y. Wang, J. Zhang, S. Guo at al. // *Clin. Transl. Oncol.* – 2019. – Vol. 21. – P. 1499–1509.
43. Ren D. F. Adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin improves survival of patients with gastric cancer after D2 gastrectomy: A multicenter propensity scorematched study / D. F. Ren, F. C. Zheng, J. H. Zhao, at al. // *World J Clin Cases.* – 2018. – Vol. 6, № 10. – P. 373–383. doi: 10.12998/wjcc.v6.i10.373
44. Lee C. K. S-1 Based Doublet as an Adjuvant Chemotherapy for Curatively Resected Stage III Gastric Cancer: Results from the Randomized Phase III POST Trial / C. K. Lee, M. Jung, H. S. Kim, at al. // *Cancer Res Treat.* – 2019. – Vol. 51, № 1. – P. 1–11. doi: 10.4143/crt.2018.028



45. Antonino G. Antonino G., Antonella De L., Erminia C. at al. Optimizing the Choice for Adjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer / G. Antonino, L. Antonella De, C. Erminia at al. // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, – P. 4670.
46. Charalampakis N. Medical management of gastric cancer: a 2017 update / N. Charalampakis, P. Economopoulou, I. Kotsantis et al. // *Cancer Med*. – 2018. – Vol. 7. – P. 123–33
47. Kiyozumi Y. Update on targeted therapy and immune therapy for gastric cancer, 2018 / Y. Kiyozumi, M. Iwatsuki, K. Yamashita at al. // *J. Cancer Metastasis Treat*. – 2018. – Vol. 4. – P. 31.
48. Kang Y. K. 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 / Y. K. Kang, N. Boku, T. Satoh et al. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2461–71.
49. Fashoyin-Aje L. FDA approval summary: pembrolizumab for recurrent locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma expressing PD-L1 / L. Fashoyin-Aje, M. Donoghue, H. Chen et al. // *Oncologist*. – 2019. – Vol. 24. – P. 103–9.
50. Marcus L. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors / L. Marcus, S. J. Lemery, P. Keegan, R. Pazdur // *Clin. Cancer Res*. – 2019. – Vol. 25. – P. 3753–8.
51. Kang Y. K. 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 / Y. K. Kang, N. Boku, T. Satoh et al. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10111. – P. 2461–2471. doi:10.1016/S0140-6736(17)31827-5
52. Janjigian Y. Y. CheckMate-032 Study : Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2019 Feb 10 ; 37 (5) : 443] / Y. Y.



Janjigian, J. Bendell, E. Calvo et al. // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 28. – P. 2836–2844. doi:10.1200/JCO.2017.76.6212.

53. Fuchs C. S. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer : Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial [published correction appears in JAMA Oncol. 2019 Apr 1 ; 5 (4) : 579] / C. S. Fuchs, T. Doi, R. W. Jang et al. // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4, № 5. e180013. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013

54. Shitara K. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial / K. Shitara, M. Özgüroğlu, Y. J. Bang et al. // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10142. – P. 123–133. doi:10.1016/S0140-6736(18)31257-1

55. Shitara K. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer : The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial / K. Shitara, E. Van Cutsem, Y. J. Bang et al. // JAMA Oncol. – 2020. – Vol. 6, № 10. – P. 1571–1580. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370

56. Janjigian Y. Y. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer / Y. Y. Janjigian, A. Kawazoe, P. Yañez et al. // Nature. – 2021. – Vol. 600, № 7890. – P. 727–730. doi:10.1038/s41586-021-04161-3

57. Spencer C. W. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy / C. W. Spencer, R. D. Colm, P. A. James // Cancer Discov. – 2018.; –Vol. 8, № 9. – P. 1069–86. doi: 10.1158/2159–8290.CD-18–0367

58. Ralph C. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma / C. Ralph, E. Elkord, D. J. Burt et al. // Clin Cancer Res. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P.1662–72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2870

59. Janjigian Y. CheckMate-032 Study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer / Y.



Y. Janjigian, J. Bendell, E. Calvo et al. // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 28. – P.2836–44. doi:10.1200/JCO.2017.76.6212

60. Yoonjin K. Tumor immune response and immunotherapy in gastric cancer / K. Yoonjin, N. An, E. Hee et al. // Journal of Pathology and Translational Medicine. – 2020. – Vol. 54. –P. 20–33

Финансирование:

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов:

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.