

¹ НИИ клинической
онкологии им. академика
РАН и РАМН
Н.Н. Трапезникова
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
(Москва, Россия)

² Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения города
Москвы «Московский
многопрофильный
клинический центр
«Коммунарка»
Департамента
здравоохранения города
Москвы»
(Москва, Россия)

³ Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медико-
хирургический Центр
им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
(Москва, Россия)

⁴ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения города
Москвы «Городская
клиническая больница
им. С.С. Юдина
Департамента
здравоохранения
города Москвы»
(Москва, Россия)

⁵ Отдел глобальных
клинических исследований
«Фортреа»

ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (РАК ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ)

А.А. Трякин¹, М.Ю. Федянин^{1,2,3}, И.А. Покатаев⁴,
О.А. Кузнецова¹, О.Б. Бжадуг⁵

IMMUNOTHERAPY OF GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES (GASTROESOPHAGEAL AND COLORECTAL CARCINOMA)

А.А. Трякин¹

Доктор медицинских наук, заместитель
директора по научной работе, заведующий
отделением противоопухолевой
лекарственной терапии №2 отдела ле-
карственной терапии НИИ клинической
онкологии им. академика РАН и РАМН
Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онколо-
гии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0003-2245-214X.
SPIN-code: 7708-5775.

М.Ю. Федянин^{1,2,3}

Доктор медицинских наук, руководитель
службы химиотерапевтического лечения
ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы,
с.н.с. НИИ клинической онкологии
им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезни-
кова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Бло-
хина» Минздрава России; зав. кафедрой
онкологии института постдипломного
образования ФГБУ «НМЦХ
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
ORCID 0000-0001-5615-7806
SPIN-code: 4381-5628.

И.А. Покатаев⁴

Доктор медицинских наук, руководитель
службы химиотерапевтического лечения
ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»,
115446, г. Москва,
Коломенский проезд, 4.
ORCID: 0000-0001-9864-3837.
SPIN-code: 7338-9428.

О.А. Кузнецова¹

Младший научный сотрудник, врач-
онколог отделения противоопухолевой
лекарственной терапии № 2 отдела ле-
карственной терапии НИИ клинической
онкологии им. академика РАН и РАМН
Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онколо-
гии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: 0000-0001-7753-3081.
SPIN-code: 9210-5594.

О.Б. Бжадуг⁵

Кандидат медицинских наук, медицин-
ский директор отдела глобальных
клинических исследований «Фортреа».
ORCID: 0009-000-9265-018X.

А.А. Tryakin¹

PhD., deputy director, head of
chemotherapy department, Federal State
Budgetary Institution «National Medical
Research Center of Oncology named after
N.N. Blokhin» of the Ministry of Health
of the Russian Federation,
115478, Moskva, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0003-2245-214X.
SPIN-code: 7708-5775.

М.Ю. Fedyanin^{1,2,3}

MD, PhD, head of chemotherapy
department, City Budgetary Hospital
MMCC «Kommunarka» of the Health
Department of Moscow, Federal State
Budgetary Institution «National Medical
Research Center of Oncology named after
N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of
the Russian Federation, head of oncology
department of Federal State Budgetary
Institution «National Medical and Surgical
Center named after N.I. Pirogov»
of the Ministry of Health
of the Russian Federation,
ORCID: 0000-0001-5615-7806.
SPIN-code: 4381-5628.

И.А. Pokataev⁴

PhD., head of the department of medical
oncology, Moscow state budgetary
healthcare institution «City clinical hospital
named after S.S. Yudin,
Moscow City Health Department»,
115446, Moskva,
Kolomenskiy proyezd, 4.
ORCID: 0000-0001-9864-3837.
SPIN-code: 7338-9428.

О.А. Kuznetsova¹

MD, chemotherapy department, Federal
State Budgetary Institution «National
Medical Research Center of Oncology
named after N.N. Blokhin» of the Ministry of
Health of the Russian Federation,
ORCID: 0000-0001-7753-3081.
SPIN-code: 9210-5594.

О.Б. Bzhadug⁵

MD, PhD., Medical Director.
Global Clinical Development Fortrea.
ORCID 0009-000-9265-018X.

В настоящей статье охарактеризовано современное представление о месте и роли ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении плоскоклеточного рака пищевода, рака желудка и колоректального рака. Отражены наиболее актуальные исследования по данному вопросу, проанализированы факторы, предсказывающие эффективность или резистентность к иммунотерапии в лечении как распространенных, так и локализованных стадий. Также представлено место иммунотерапии в лечении данных заболеваний в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России.

Ключевые слова: рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, опухоли желудочно-кишечного тракта, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, анти-PD-1/L1 антитела, анти-CTLA4 антитела; микросателлитная нестабильность.

This article presents a contemporary overview of the role and place of immune checkpoint inhibitors in the treatment of esophageal squamous cell carcinoma, gastric cancer, and colorectal cancer. The most relevant studies on this topic are highlighted, and factors predicting the effectiveness or resistance to immunotherapy in the treatment of both advanced and localized stages are analyzed. The role of immunotherapy in the treatment of these diseases is also presented in accordance with the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia.

Key words: esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, gastrointestinal tract tumors, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, anti-PD-1/L1 antibodies, anti-CTLA4 antibodies, microsatellite instability.

Вступление

Возможности цитостатической терапии к концу XX века достигли своего плато, основными препаратами в лечении распространенных карцином органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являлись производные платины, таксаны, фторпиримидины, иринотекан. Последовательное их применение позволило, в среднем, удвоить медиану общей выживаемости (ОВ), которая тем не менее оставалась достаточно низкой – 10–12 мес. при карциномах пищевода, желудка, поджелудочной железы и 18–20 мес. при колоректальном раке (КРР) [1, 2]. Значимым шагом вперед стало появление на рубеже второго тысячелетия таргетной терапии и ее дальнейшее активное развитие. Однако при большинстве опухолей ЖКТ ее возможности оставались ограниченными HER2neu-позитивностью у 10% больных раком желудка и практическим отсутствием эффективных опций таргетной терапии при раке поджелудочной железы и плоскоклеточном раке пищевода. Лишь при КРР интеграция в программы лечения ряда таргетных препаратов привела к значимому росту медианы ОВ до 30–40 мес. в случае левосторонней локализации опухоли и диком типе генов *KRAS* и *BRAF*.

Расширить возможности противоопухолевой терапии в лечении многих опухолей смогли новые классы препаратов – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа – анти-PD1/PD-L1 и анти-CTLA-4. Настоящая статья посвящена современному состоянию иммунотерапии в лечении опухолей ЖКТ – рака пищевода, желудка, толстой и прямой кишки.

Плоскоклеточный рак пищевода

Первая линия терапии

Стандартными комбинациями первой линии терапии плоскоклеточного рака пищевода на протяжении многих лет были комбинации цисплатина с фторурацилом или цисплатина с таксанами, медиана ОВ при использовании которых составляла

около 8–10 мес. Эффективность иммунотерапии ингибиторами PD-1 в поздних линиях лечения плоскоклеточного рака пищевода позволила сделать шаг вперед в первой линии лечения в комбинации с химиотерапией (ХТ). На сегодняшний день известны результаты 7 рандомизированных исследований, в которых сравнивались комбинации анти-PD1-антител с ХТ и 2 – с добавлением анти-TIGIT-антител. В качестве цитостатических партнеров выступали комбинации цисплатина с фторурацилом (чаще на европейской популяции больных) или с паклитакселом (на азиатской). Добавление иммунотерапии приводило к достоверному увеличению частоты объективных ответов (ЧОО) на 10–20%, выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 0,5–2,2 мес. и ОВ (табл. 1). Эффективность иммунотерапии явно не зависела от режима ХТ. Более того, проведенный в дальнейшем сетевой метаанализ исследований в первой линии лечения выявил преимущество режимов с паклитакселом [3]. Однако сложно определить, связано ли это с самой химиотерапией или с популяцией пациентов (таксаны, как мы уже упоминали, применялись только в исследованиях, проводившихся в Азии). Альтернативой химиоиммунотерапии может быть и безхимиотерапевтическая комбинация ипилимумаба с ниволумабом, которая все-таки демонстрировала меньшую эффективность в отношении ЧОО и даже худшие показатели ВБП по сравнению с режимом PF (цисплатин, фторурацил) [4].

В качестве другой опции иммунотерапии изучалось применение анти-TIGIT моноклонального антитела тираголумаба. В исследовании SKYSCRAPER-08 (11) последний в комбинации с атезолизумабом и ХТ показал достоверное улучшение всех первичных и вторичных точек эффективности по сравнению с ХТ, однако вклад каждого из препаратов при данном дизайне оценить невозможно в связи с отсутствием группы комбинации химиотерапии только

Таблица 1.

Рандомизированные исследования режимов иммунотерапии в первой линии терапии плоскоклеточного рака пищевода

Исследование	Группы	ЧОО	ВБП, мес.	ОР (95% ДИ) ВБП	ОВ, мес.	ОР (95% ДИ) ОВ
Исследования III фазы						
Checkmate 648 (4)	• ниволумаб + PF ^a • PF ^a	54% 20%	5,8 5,6	0,82 (0,68–1,00)	13,2 10,7	0,77 (0,65–0,92)
Checkmate 648 (4)	• ниволумаб + ипилимумаб • PF ^a	35% 20%	2,9 5,6	1.25 (1,04–1,51)	12,7 10,7	0,78 (0,65–0,92)
KEYNOTE-590 (5)	• пембролизумаб + PF ^a • PF ^a	44% 31%	6,3 5,8	0,65 (0,54–0,78)	12,6 9,8	0,71 (0,60–0,75)
ORIENT-15 (6) n=659	• синтилимаб + ХТ ^b • ХТ ^b	66% 45%	7,2 5,7	0,56 (0,46–0,68)	16,7 12,5	0,63 (0,51–0,78)
ESCORT-1st (7) N=596	• камрелизумаб + PF ^a • PF ^a	72% 62%	7,6 5,8	0,54 (0,45–0,65)	15,6 12,6	0,70 (0,58–0,84)
JUPITER-06 (8)	• торипалимаб + РС ^г • РС ^г	69% 52%	5,7 5,5	0,58 (0,46–0,74)	17,0 11,0	0,58 (0,43–0,78)
RATIONALE-306 (9)	• тислелизумаб + ХТ ^в • ХТ ^в	– –	7,3 5,6	0,60 (0,50–0,72)	17,2 10,6	0,70 [0,59–0,83]
ASTRUM-007 (10)	• серпулимаб + PF ^a • PF ^a	59% 42%	6,5 5,3	0,58 (0,47–0,72)	14,6 11,2	0,70 (0,57–0,86)
SKYSCRAPER-08 (11)	• тираголумаб + атезолизумаб + РС ^г РС ^г	60% 46%	6,2 5,4	0,56 (0,45–0,70)	15,7 11,1	0,70 (0,55–0,88)
Исследования II фазы						
MORPHEUS-EC (12) n=127	• тираголумаб + атезолизумаб + РС ^г • атезолизумаб + РС ^г • РС ^г	68% 54% 48%	6,9 6,8 4,1	0,66 (0,44–0,99) ^д	16,0 13,1 9,9	0,80 (0,49–1,30) ^д

Примечание: ^a PF – цисплатин+фторурацил; ^b ХТ: паклитаксел+цисплатин (93%), PF (7%); ^в ХТ: паклитаксел+цисплатин (55% больных), PF (45% больных). ^г РС – паклитаксел + цисплатин; ^д сравнение между экспериментальными группами.

с анти-PD(L)1-антителом. В меньшем по объему (n=127) рандомизированном исследовании II фазы MORPHEUS-EC сравнили уже 3 группы. Достоверное преимущество в отношении ЧОО и ВБП наблюдалось в группе тираголумаб+атезолизумаб+ХТ перед комбинацией атезолизумаб+ХТ. Все это дает надежду на возможность применения комбинированной иммунотерапии, если данные результаты будут подтверждены в исследовании III фазы.

Комбинация ингибиторов тирозинкиназ (ТКИ) с иммунотерапией

Комбинация мультикиназных (прежде всего, анти-ангиогенных) ТКИ с иммунотерапией демонстрирует синергизм при ряде ЗНО. При плоскоклеточном раке

пищевода в небольших исследованиях II фазы были показаны противоречивые результаты у пациентов во второй – третьей линиях. Так, в когорте 30 пациентов комбинация ниволумаба с регорафенибом показала впечатляющую ЧОО соответственно 83% и 36% у пациентов с PD-L1+ и PD-L1– [13]. Совместное применение камрелизумаба с апатинибом у 49 пациентов в Китае, ранее уже предлеченных иммунотерапией, также позволило достичь ЧОО 37% и медианы ВБП 4,6 мес. [14]. Менее впечатляющие результаты (23% ЧОО) были получены при использовании режима регорафениба с авелумабом у пациентов во Франции [15]. В отсутствии рандомизированных исследований сложно определить отношение к месту данных комбинаций в лечении плоскоклеточного рака.

Предиктивное значение экспрессии PD-L1 в первой линии

В двух исследованиях, которые впервые были проведены с ниволумабом и пембролизумабом (CM648 и KN590), отмечалась четкая тенденция к эффективности экспериментальных режимов лишь при экспрессии PD-L1, однако в исследованиях, выполненных затем в Китае, такой зависимости отмечено уже не было. Тем не менее в проведенном нами метаанализе не удалось показать статистически значимый выигрыш ($p=0,1$) у пациентов без или с низкой экспрессией PD-L1 в опухоли. При этом достоверный выигрыш в отношении ОВ отмечался при PDL-экспрессии вне зависимости от методики оценки – TPS или CPS, применяемых для тестирования антител [16] (рис. 1 и 2).

В то же время в другом метаанализе были получены несколько иные результаты: пациенты с PD-L1 TPS <1% получали пользу от химиоиммунотерапии (ОВ: HR=0,65, 95% ДИ 0,46–0,93; ВБП: HR=0,56, 95% ДИ 0,46–0,69). Однако при оценке экспрессии по CPS при значении <1 достоверного выигрыша от добавления иммунотерапии уже достичь не удалось (ОВ: HR=0,89, 95% ДИ 0,42–1,90; ВБП: HR=0,71, 95% ДИ 0,47–1,08) [17]. Это можно объяснить тем, что оценка по TPS проводилась в основном в исследованиях на азиатской популяции пациентов, а также тем, что группа низкого TPS может включать пациентов с CPS 1 и более.

Многообещающим подходом, позволяющим предсказывать эффективность иммунотерапии, являются сигнатуры на основе транскриптомного анализа. Так, в исследовании Checkmate 648 удалось выделить inflammatory low фенотип (около трети пациентов), которые не выигрывали от добавления ниволумаба к ХТ или от комбинации ипилимумаб+ниволумаб [18].

Вторая и последующие линии терапии плоскоклеточного рака пищевода

До недавнего времени отсутствовали стандартные подходы к терапии второй линии плоскоклеточного рака пищевода. Монотерапия таксанами и иринотеканом демонстрировала скромные результаты. На сегодняшний день известны результаты 5 рандомизированных исследований, в которых сравнивались анти-PD-1 моноклональные антитела с терапией по выбору врача (таксаны или иринотекан) (табл. 2). При их объединенном анализе иммунотерапия достоверно увеличила ЧОО (ОР 2,07) и ОВ (HR 0,73), не влияя на показатели ВБП [19]. Иммунотерапия также демонстрировала лучшую переносимость по сравнению с химиотерапией.

Предикторы ответа во второй линии терапии

Метаанализ всех 5 рандомизированных исследований показал достоверный выигрыш в отношении ЧОО и ОВ [19]. Влияние экспрессии PD-L1 на эффективность иммунотерапии сложно оценить из-за разных критериев оценки и выбора пороговых значений. Во всех исследованиях прослеживалась тенденция к большей эффективности лечения. По данным метаанализа, иммунотерапия была эффективна вне зависимости от экспрессии по TPS (при TPS ≥ 1% ОВ HR 0,65 (95% ДИ 0,53–0,79); при TPS < 1% ОВ 0,82; 95% ДИ 0,70–0,96), однако при использовании критерия CPS удалось выделить группу «ответчиков»: в исследованиях KN-181 и ORIENT-2 при CPS < 10 HR составило 0,9 против 0,66 при CPS ≥ 10 [19].

Затрудняет интерпретацию предиктивности экспрессии PD-L1 в исследованиях и дискордантность между применяемыми в них различными диагностическими антителами: Dako 22C3, VENTANA SP263,

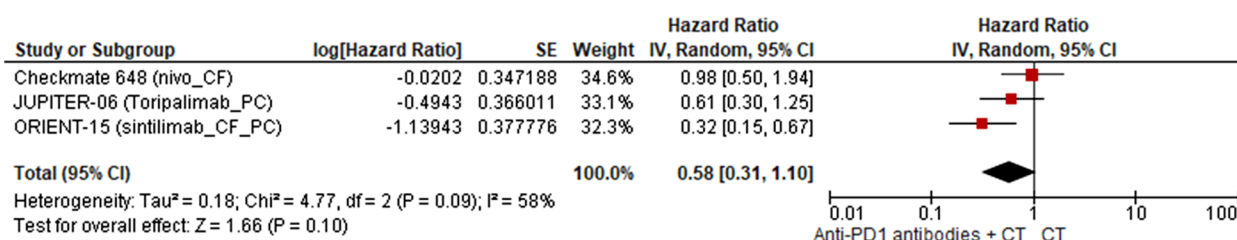


Рис. 1. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 CPS < 1 [16]

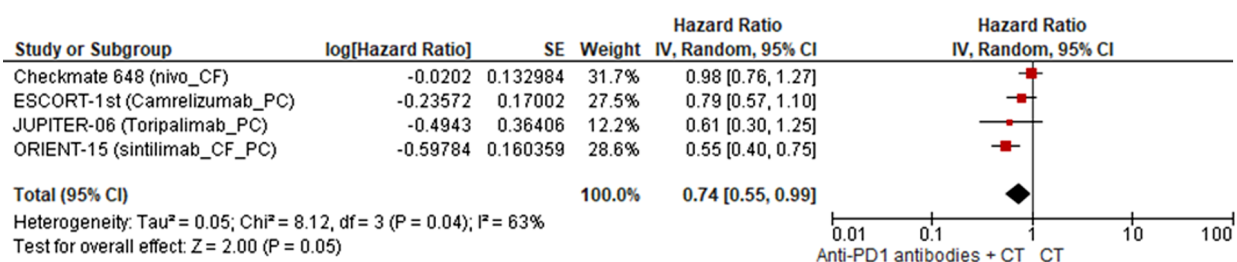


Рис. 2. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (CT) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках <10% [16]

Таблица 2.

Рандомизированные исследования по применению иммунотерапии во второй линии терапии плоскоклеточного рака пищевода

Исследование	Группы	ЧОО	ВБП, мес.	ОР (95% ДИ) ВБП	ОВ, мес.	ОР (95% ДИ) ОВ
ATTRACTION-3 (20)	• ниволумаб • ХТ*	19% 22%	1,7 3,4	1,07 (0,87–1,33)	10,9 8,5	0,79 (0,64–0,97)
KEYNOTE-181 (21) n=628	• пембролизумаб • ХТ*	17% 7%	2,2 3,1	0,92 (0,75–1,13)	8,2 7,1	0,78 (0,63–0,96)
ESCORT (22) n=457	• камрелизумаб • ХТ*	20% 6%	1,9 1,9	0,69 (0,56–0,86)	8,3 6,2	0,71 (0,57–0,87)
RATIONALE-302 (23) n=512	• тислелизумаб • ХТ*	10% 10%	1,6 2,1	0,83 (0,67–1,01)	8,6 6,3	0,70 (0,57–0,85)
ORIENT-2 (24) n=190	• синтилимаб • ХТ*	13% 6%	1,6 2,9	1,0 (0,77–1,39)	7,2 6,7	0,70 (0,50–0,97)

Примечание: * таксаны или иринотекан по выбору врача.

Дако 28-8. Так, последнее из них обладает, по-видимому, меньшей чувствительностью, «занижая» число позитивных пациентов, особенно при оценке экспрессии в микроокружении [25].

Иммунотерапия**в лечении локализованного рака пищевода**

Стандартными подходами лечения резектабельного плоскоклеточного рака пищевода, начиная с cT2N0M0, является предоперационная химиотерапия (режим DCF) или химиолучевая терапия (режим CROSS: еженедельные паклитаксел+карбоплатин+лучевая терапия до 40,4 Гр). При аденокарциноме пищевода проводится периоперационная химиотерапия по программе FLOT.

Неoadъювантная химиоиммунотерапия

Добавление иммунотерапии в программы предоперационной химиотерапии при плоскоклеточном раке пищевода изучалось во множестве небольших однорукавных исследованиях II фазы. По результатам метаанализа, это приводит к увеличению частоты полного патоморфологического ответа (pCR) до 32% [26], что выглядит значимо лучше 9%, обычно достигаемых на одной химиотерапии [27]. В небольшом рандомизированном исследовании REVO, сравнивавшем добавление камрелизумаба к химиотерапии (наб-паклитаксел+цисплатин) с режимом CROSS, частота pCR оказалась даже недостоверно выше таковой при химиолучевой терапии (40,6% vs 35,7%) [28].

В единственном доступном к настоящему времени рандомизированном исследовании III фазы ESCORT-NEO, сравнивавшем 3 группы (по 2 курса паклитаксел+цисплатин (TP), TP+камрелизумаб, наб-паклитаксел+цисплатин+камрелизумаб), частота pCR составила 4,7%, 15,4% и 28% соответственно [29]. В настоящее время проводится ряд и других рандоми-

зированных исследований, которые должны оценить влияние нового подхода на отдаленные результаты.

Неoadъювантная химиолучевая терапия + иммунотерапия

Предоперационная химиолучевая терапия по программе CROSS позволяет достичь 32% pCR при плоскоклеточном раке пищевода [27]. В отличие от комбинации с химиотерапией, по результатам небольших однорукавных исследований сложно даже констатировать значимое увеличение pCR [30, 31]. Так, в небольшом рандомизированном исследовании (n=46) интеграция торипалимаба в программу CROSS не улучшила показатели ВБП и ОВ [32].

При аденокарциноме пищевода добавление ниволумаба к режиму CROSS в рандомизированном исследовании ECOG-ACRIN EA2174 также не привело к повышению частоты pCR [33].

Адъювантная иммунотерапия

Послеоперационная химиотерапия не эффективна у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода. В исследовании CheckMate 577 изучали эффективность ниволумаба, назначаемого в течение 12 месяцев у больных, которые получили предоперационную химиолучевую терапию, были радикально прооперированы и не достигли pCR. Адъювантная иммунотерапия удвоила медиану ВБП с 10,4 до 22 мес. (HR 0,67 (0,55–0,81)). При поданализе больший выигрыш отмечался у больных с плоскоклеточным раком, а экспрессия PD-L1 позволяла выделить «ответчиков» на терапию – польза отмечалась только у пациентов с CPS>5 [34]. Более того, у половины пациентов наблюдалось повышение экспрессии PD-L1 после химиолучевой терапии, и выигрыш в отношении ВБП от добавления ниволумаба отмечался в том числе и у исходно PD-L1 негативных больных, что диктует

необходимость тестирования послеоперационного опухолевого материала [35]. В этом же исследовании удалось также выявить транскриптомные сигнатуры, позволяющие выделить потенциальных кандидатов для адъювантной терапии ниволумабом [35].

Место иммунотерапии в российских клинических рекомендациях по лечению рака пищевода

На сегодняшний день в РФ зарегистрированы два анти-PD-1 антитела, применяемых для лечения рака пищевода – ниволумаб и пембролизумаб. В проекте клинических рекомендаций Минздрава, которые на момент написания статьи еще рассматриваются, в первой линии терапии плоскоклеточного рака рекомендуется добавление к химиотерапии (цисплатин+фторурацил, паклитаксел+цисплатин, паклитаксел+карбоплатин) ниволумаба или пембролизумаба пациентам с уровнем PD-L1 TPS или CPS $\geq$ 1. Во второй и последующих линиях пациентам, ранее не получавшим иммунотерапию, можно применять в монотерапии ниволумаб или пембролизумаб при уровне PD-L1 TPS $\geq$ 1 или CPS $\geq$ 10.

Рак желудка, аденокарцинома пищевода и пищеводно-желудочного перехода

Первая линия терапии

В отличие от плоскоклеточного рака пищевода, не радующего потенциально таргетируемыми

молекулярно-генетическими нарушениями, при раке желудка таковыми являются амплификация HER2neu (около 10%), гиперэкспрессия CLND 18.2 (около 30–45%) и гиперэкспрессия FGFR2 (около 60%). Стандартным подходом лечения является применение двойных комбинаций на основе оксалиплатина и фторпиримидинов с опциональным добавлением моноклональных антител при выявлении вышеуказанных нарушений в опухоли.

Первое рандомизированное исследование (KEYNOTE-062), сравнившее пембролизумаб в монотерапии или его добавление к химиотерапии против последней, оказалось негативным. Даже в подгруппе с CPS $\geq$ 10 отмечалась лишь тенденция к улучшению отдаленных результатов. Ретроспективно оценивая результаты, это можно объяснить, вероятнее всего, неоптимальным химиотерапевтическим партнером (цисплатин+фторпиримидины) [36].

В следующих 6 рандомизированных исследованиях изучалось добавление к химиотерапии на основе уже оксалиплатина и фторпиримидинов анти-PD-1 моноклональных антител у пациентов с Her2neu-негативным раком желудка, в одном из них также применялась и самостоятельная двойная иммунотерапия. В целом, в них были получены сопоставимые результаты: у пациентов с экспрессией PD-L1 (варьирующей по CPS или TAP $\geq$ 5–10) отмечалось достоверное увеличение ЧОО, ВБП и ОВ, что быстро сделало данный подход стандартным (табл. 3). Лишь

Таблица 3.

Рандомизированные исследования по применению иммунотерапии в первой линии терапии рака желудка у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (поданализы исследований)

Исследование	Группы	ЧОО	ВБП, мес.	ОР (95% ДИ) ВБП	ОВ, мес.	ОР (95% ДИ) ОВ
CheckMate-649 ¹ (39) N=955	• ниво + ипилиумаб • ниволумаб +ХТ • ХТ	27% 60% 45%	2,8 8,3 6,1	1,42 (1,14–1,76)* 0,71 (0,61–0,82)*	11,2 14,4 11,1	0,89 (0,71–1,10)* 0,70 (0,61–0,81)*
KEYNOTE-859 ² (41) n=551	• пембролизумаб + ХТ • ХТ	61% 43%	8,1 5,6	0,62 (0,51–0,76)	15,7 11,8	0,65 (0,53–0,79)
KEYNOTE-811 ³ (40) n=594	• пембро + траст + ХТ • ХТ + трастузумаб	73% 60%	10,9 7,3	0,71 (0,59–0,86)	20,0 15,7	0,81 (0,67–0,98)
RATIONALE-305 ⁴ (42) n=548	• тислелиумаб + ХТ • ХТ	50% 43%	7,2 5,9	0,67 (0,55–0,83)	17,2 12,6	0,74 (0,59–0,94)
GEMSTONE-303 ⁵ (43) n=258	• Сугемалимаб + ХТ • ХТ	69% 53%	7,6 6,1	0,66 (0,54–0,81)	15,6 12,7	0,75 (0,61–0,92)
ATTRACTION-4 ⁶ (37) n=724	• Ниволумаб + ХТ • ХТ	58% 49%	10,5 8,3	0,68 (0,51–0,90)	17,5 17,2	0,90 (0,75–1,08)
KEYNOTE-062 ⁷ (36) n=281	• пембролизумаб • пембролизумаб + ХТ* • ХТ*	25% 53% 38%	2,9 6,0 6,1	1,10 (0,79–1,51)* 0,73 (0,53–1,00)*	17,4 12,3 10,8	0,76 (0,54–1,09)* 0,85 (0,62–1,17)*
ORIENT-16 ¹ (44) n=397	• Синтилимаб + ХТ • ХТ	64% 49%	7,7 5,8	0,63 (0,49–0,81)	18,4 12,9	0,66 (0,50–0,86)

Примечание: ¹ PD-L1 CPS $\geq$ 5; ² PD-L1 CPS $\geq$ 10; ³ HER2neu 2+FISH+/3+ PD-L1 CPS $\geq$ 1; ⁴ PD-L1 TAP score $\geq$ 5%; ⁵ PD-L1 TAP score $\geq$ 10%; ⁶ неотобранная по PD-L1 популяция пациентов; ⁷ PD-L1 CPS $\geq$ 10; * сравнение экспериментальных режимов с одной химиотерапией. *ХТ – цисплатин+фторурацил или +капецитабин.

в исследовании ATTRACTION-4 не удалось показать преимущество в ОВ в общей когорте, что может быть связано с отсутствием проведенного поданализа в зависимости от PD-L1 с оценкой по CPS, а также исключительно азиатской популяцией пациентов [37].

Неудачной оказалась попытка отказа от химиотерапии как при HER2neu-позитивном раке желудка (FOLFOX+ниволумаб+трастузумаб vs ипилимумаб+трастузумаб+ниволумаб, исследование INTEGA) [38], так и при HER2neu-негативных опухолях (ипилимумаб+ниволумаб vs FOLFOX/XELOX, исследование CheckMate-649) [39].

В исследовании KEYNOTE-811 также изучалась роль пембролизумаба у пациентов с HER2neu-позитивным раком желудка [40]. Интеграция его в режим химиотаргетной терапии привело к такому же выигрышу в показателях ВБП и ОВ, как и при HER2neu-негативном раке.

Экспериментальные режимы химиоиммунотерапии обладали несколько большей, но вполне управляемой токсичностью. Эффективность и приемлемая переносимость быстро привели к тому, что большинство стран ввели химиоиммунотерапию в клинические рекомендации по лечению рака желудка.

Вторая и последующие линии терапии рака желудка

В исследовании KEYNOTE-061 применение во второй линии терапии пембролизумаба по сравнению с паклитакселом не привело к улучшению ВБП (медиана ВБП – 1,5 мес. против 4,1 мес.; HR – 1,27) или ОВ (медиана ОВ – 9,1 мес. против 8,3 мес.; HR – 0,82; $p=0,0421$) [45]. Лишь в подгруппе у пациентов с PD-L1 CPS $\geq$ 10 отмечалось преимущество иммунотерапии. Схожие негативные результаты были показаны и в исследовании JAVELIN Gastric 300 (авелумаб в сравнении с иринотеканом или паклитакселом) в качестве третьей линии терапии [46].

В проведенном в странах Азии исследовании фазы III ATTRACTION-2 терапия ниволумабом показала преимущество по ОВ по сравнению с плацебо у пациентов в третьей и последующих линиях терапии с ЧОО 11,4%, медиана ОВ – 5,3 мес. против 4,1 мес.; HR – 0,63 [95% ДИ, 0,51–0,78], $p<0,001$) [47]. К сожалению, в этих двух исследованиях не был проведен поданализ в зависимости от уровня PD-L1 CPS. Пембролизумаб не изучался в рандомизированном исследовании в третьей и последующих линиях терапии, однако был зарегистрирован FDA в монотерапии на основании однорукавного исследования II фазы KEYNOTE-059, показав ЧОО 15,5% при CPS >1 и 6,4% при CPS ≤ 1 [48].

Комбинация мультикиназных ТКИ и анти-PD-1 антител

Различные комбинации изучались и при химиорефрактерном MSS раке желудка. Публикация результатов исследования REGONIVO, выполнен-

ного в Японии, стала фурором: комбинация ниволумаба с регорафенибом у 25 больных раком желудка показала 44% ЧОО и медиану ВБП 5,5 мес. [49]. Однако последующие исследования с режимом пембролизумаб+ленватиниб показали значительно более скромные результаты – ЧОО 9–25% при коротких ремиссиях [50, 51]. Уменьшила энтузиазм исследователей данных комбинаций в самостоятельном варианте при раке желудка и малая эффективность аналогичных режимов при MSS колоректальном раке.

Предикторы ответа на иммунотерапию при метастатическом раке желудка

Экспрессия PD-L1

Гиперэкспрессия PD-L1 CPS 5 и выше встречается у 25–45% больных. Еще в относительно ранних исследованиях было показано, что экспрессия маркера на опухолевых клетках (TPS) не является предиктивным фактором – в отличие от критерия CPS [52]. Граница уровня биомаркера для отбора терапии не вполне ясна, что объясняется явной неохотой фармацевтических компаний предоставлять необходимые поданализы, а также разные системы оценки (CPS и TAP). Более или менее понятно, что при CPS <5 иммунотерапия «не работает» в отношении общей выживаемости, а выигрыш начинается, скорее, с уровня 10 и выше [53]. Нельзя исключить, что клинически значимое улучшение наблюдается при еще большем уровне PD-L1, однако такие данные не предоставил еще ни один производитель. С другой стороны, шанс на объективный ответ был выше даже при CPS менее 5.

Микросателлитная нестабильность (MSI)

MSI – уникальный фенотип опухолей, возникающих из-за наследственных или герминальных мутаций в генах системы репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR). Характеризуется высокой мутационной нагрузкой и уникальной чувствительностью к иммунотерапии [54]. Частота встречаемости MSI при локализованном и метастатическом раке желудка в российской популяции составляет 11,3% и 3,3% соответственно [55].

Совместный анализ 3 исследований с пембролизумабом при раке желудка в первой – третьей линиях (KN-059, KN-061, KN-062) показал высокую эффективность иммунотерапии: вне зависимости от линии терапии двухлетняя ОВ составляла около 60%, большинство пациентов без прогрессирования заболевания в первые 18–24 мес. можно считать излеченными [56]. Схожие результаты были получены и в исследовании CheckMate-649 в первой линии терапии, в котором обе экспериментальные группы (FOLFOX/XELOX+ниволумаб и ипилимумаб+ниволумаб) имели сопоставимую высокую эффективность (39). Самостоятельная эффективность последней двойной иммунотерапевтической комбинации в качестве первой линии у пациентов с MSI была проанализирована в исследовании II фазы NO LIMIT. ЧОО составила 62%,

а 12-месячная ВБП – 73% [57]. Лучше ли двойная иммунотерапия, нежели один пембролизумаб – решить сложно: в исследовании KN-062 пембролизумаб в указанной категории больных в первой линии позволил достичь схожих 57% ЧОО и медианы ВБП 11,2 мес. [36].

Epstein-Barr (EBV) ассоциированный рак желудка

EBV-ассоциированный рак желудка составляет 3–10% от общей популяции больных [58]. Одной из особенностей данного подтипа является, по-видимому, более высокая чувствительность к иммунотерапии. В двух небольших ретроспективных работах из Восточной Азии монотерапия анти-PD-1 антителами в поздних линиях у данных пациентов обладала высокой эффективностью, примерно соответствующей таковой у пациентов с MSI [59, 60]. Комбинация синтилимаба (анти-PD-1)+IBI310 (анти-CTLA-4) у 55 пациентов с EBV+ раком желудка в первой и второй линиях терапии позволила достигнуть впечатляющей для безхимиотерапевтической комбинации эффективности: ЧОО 60% и 36%, медианы ВБП 7,1 мес. и 5,4 мес. соответственно [61]. Тем не менее доказательная база в отношении EBV+ в качестве предиктора эффективности пока остается неопределенной по причине малого числа публикаций.

Иммунотерапия в лечении локализованного рака желудка

Стандартными подходами лечения резектабельного рака желудка являются: предоперационная (что предпочтительно) химиотерапия (режим FLOT, начиная с cT2-3N0M0/N+), или адъювантная химиотерапия (режим XELOX, FOLFOX, начиная с cT3N0M0/N+).

Неоадъювантная химиоиммунотерапия

Добавление анти-PD1/-L1 моноклональных антител в программы периоперационной химиотерапии изучалось в ряде рандомизированных исследований II/III фаз – с атезолизумабом (DANTE) [62], торипалимабом [63], камрелизумабом+апатинибом (DRAGON-IV) [64], дурвалумабом (MATTERHORN) [65], пембролизумабом (KEYNOTE-585) [66]. Во всех этих исследованиях удалось достоверно повысить частоту pCR на 10–15%, однако отдаленные результаты пока доступны только в исследовании KEYNOTE-585. К сожалению, отмечалась лишь тенденция к росту БРВ как в общей популяции, так и при CPS $\geq$ 10, не было и различий в ОБ и даже в поданализе с комбинацией с режимом FLOT. С большим нетерпением ожидаются отдаленные результаты исследования MATTERHORN, где, в отличие от предыдущего исследования, в качестве химиотерапии у всех пациентов использовался наиболее современный вариант – FLOT.

Наиболее выигрышной представляется применение неоадъювантной иммунотерапии у пациентов с MSI. Данная подгруппа пациентов по сравнению с MSS имеет лучший прогноз, при этом обладая меньшей чувствительностью к нео- и адъювантной химио-

терапии в отношении патоморфологических ответов и показателей выживаемости [67, 68]. В ряде небольших исследований изучалось добавление анти-PD1/L1 антител к химиотерапии (DANTE) [62, 67], самостоятельная комбинированная иммунотерапия по схеме анти-PD1+анти-CTLA-4 (NEONIPIGA и INFINITY) [69, 70]. Независимо от применяемого варианта частота pCR составляла около 60%, что ставит вопрос об отказе от операции при корректном подтверждении полного клинического ответа. Однако отдаленных результатов, позволяющих судить о влиянии неоадъювантной иммунотерапии на улучшение показателей выживаемости, пока нет.

Адъювантная иммунотерапия

Адъювантная иммунотерапия при локализованном раке желудка изучалась в рандомизированном исследовании III фазы ATTRACTION-5, где в дополнение к адъювантной химиотерапии пациентам добавлялся ниволумаб до 1 года. Безрецидивная выживаемость в обеих группах не различалась (HR 0,90, первичная точка исследования) [71]. К сожалению, не был представлен поданализ в зависимости от экспрессии PD-L1 (CPS) и статуса MSI. Еще более неудачной оказалась попытка добавления к адъювантной химиотерапии (после ее завершения) комбинации ниволумаба с ипилимумабом пациентам с высоким риском рецидива (ypN+, R1) в исследовании VESTIGE – оно было досрочно закрыто, когда ВБП в экспериментальной группе оказалась значимо хуже контрольной (ОР 1,80) [72].

Место иммунотерапии в российских клинических рекомендациях по лечению рака желудка

На сегодняшний день в РФ зарегистрированы 2 анти-PD-1 антитела, применяемых для лечения рака желудка – ниволумаб и пембролизумаб. В проекте клинических рекомендаций, находящихся на рассмотрении в Минздраве, в первой линии рекомендовано добавление к химиотерапии ниволумаба и пембролизумаба при экспрессии PD-L1 CPS $\geq$ 5 и 10 соответственно. В третьей линии терапии ниволумаб и пембролизумаб могут применяться у пациентов вне зависимости от экспрессии PD-L1 и при CPS $\geq$ 1 соответственно. Также допускается применение вышеуказанных режимов химиоиммунотерапии, а также комбинации ниволумаба с ипилимумабом при MSI раке желудка как в неоадъюванте, так и в лечении распространенных стадий.

Иммунотерапия колоректального рака

Колоректальный рак с MSI

Колоректальный рак, как и другие аденокарциномы ЖКТ, никогда не рассматривался как «иммуногенная» опухоль. Понимание роли опухолевых неоантигенов, уровня инфильтрации лимфоцитов и мутационной нагрузки опухоли в формировании

иммунного ответа способствовало исследованию иммунотерапии для опухолей с MSI, для которой характерна высочайшая мутационная нагрузка опухоли (ТМВ). MSI колоректальный рак встречается у 4% больных при IV стадии заболевания; в 20–25% случаев пациенты имеют мутации *BRAF*. Данный вариант обладает меньшей чувствительностью к химиотерапии.

В пилотном исследовании, включавшем 48 пациентов с различными первичными опухолями, ЧОО на монотерапию пембролизумабом составила 60–62% при наличии MSI и 0% при колоректальном раке со стабильным микросателлитным статусом (MSS) [73]. Впоследствии эта высокая эффективность пембролизумаба для лечения опухолей с MSI была подтверждена на более широкой группе из 86 пациентов с 12 различными видами опухолей [74]. ЧОО составила 53%, контроль болезни наблюдался у 77% пациентов, а медианы ВБП и ОВ не были достигнуты. У 20 пациентов с сохраняющейся резидуальной опухолью была проведена биопсия, которая показала наличие только воспалительных элементов без опухолевых клеток

у 12 из них (60%). Эти данные послужили основой для исторической регистрации пембролизумаба Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в мае 2017 года, что стало беспрецедентным событием в онкологии: препарат был зарегистрирован не по нозологическому принципу, а на основании молекулярного нарушения (любые опухоли с MSI) (табл. 4).

Монотерапия ниволумабом или пембролизумабом в поздних линиях терапии продемонстрировала схожую эффективность – при ЧОО около 35% примерно у трети больных удается достигнуть длительной ВБП (практически – излечения) [74, 80, 81]. Столь впечатляющая эффективность быстро привела к включению опции иммунотерапии в качестве предпочтительной во второй и последующих линиях у пациентов с MSI. Однако для того, чтобы иммунотерапия могла уверенно выйти в первую линию терапии, было необходимо провести исследование III фазы. В исследовании KEYNOTE-177 монотерапия пембролизумабом сравнивалась со стандартной химиотерапией с опциональным назначением таргетной терапии.

Таблица 4.

Результаты основных исследований эффективности иммунотерапии при метастатическом КРР с MSI

Исследование	Терапия (доза, интервал)	ЧОО	ВБП	ОВ
Первая линия				
CheckMate-142, n=45 (75)	Н 3 мг/кг-3 нед. + И 1 мг/кг – 6 нед.	69%	76% (2 года)	85% (1 год)
KEYNOTE-177, n=307 (76)	П 200 мг – 3 нед. ХТ + таргетная терапия	44% 33%	34% (5 лет) 8%	55% (5 лет) 44%
CheckMate8HW, n=474 (77)	– Н 240 мг + И 1 мг/кг x № 4 – Н 240 мг – 2 нед. – ХТ + таргетная терапия	нд нд нд	72% (2 года) нд 14%	нд нд нд
Вторая и последующие линии терапии				
SAMCO-PRODIGE 54, n=122 (78)	авелумаб 10 мг/кг, 2 нед. ХТ + таргетная терапия	18% 16%	27% (18 мес.) 9%	62% (2 года) 60%
Le DT. (74) n=86	П 10 мг/кг, 3 нед.	53%	53% (2 года)	64% (2 года)
GARNET n=115	Д 500 мг 3 нед., далее 1000 мг каждые 6 нед.	44%	45% (2 года)	61% (2 года)
Jian Li (79) n=46	Т 200 мг, 3 нед.	39%	57% (1 год)	80% (1 год)
KEYNOTE-164 (80) n=124	П 200 мг, 3 нед.	33%	37% (2 года)	59% (2 года)
CheckMate-142 (81) (82)	Н 3 мг/кг, 2 нед. (n=74)	39%	36% (4 года)	49% (4 года)
	Н 3 мг/кг + И 1 мг/кг № 4, далее Н (n=119)	65%	нд, 53% (4 года)	71% (4 года)
NIPICOL (83), n=57	Н 3 мг/кг + И 1 мг/кг № 4, далее Н	60%	70% (3 года)	73% (3 года)
CheckMate 142, (84) n=50	Н 240 мг + релатлимаб 160 мг, 2 нед.	50%	38% (3 года)	56% (3 года)

Примечание: Д – достарлимаб, И – ипилиумаб, Н – ниволумаб, П – пембролизумаб, Т – тислелиумаб.

Экспериментальная группа показала убедительное преимущество по ЧОО, ВБП (пятилетняя 8% против 34%) и ОВ (пятилетняя 44% против 55%), несмотря на последующий кроссовер на иммунотерапию в группе контроля у 62% больных [76].

«Двойная» иммунотерапия

В несравнительном исследовании CheckMate-142 добавление ипилимумаба к ниволумабу увеличило ЧОО до 55%, а четырехлетнюю ВБП – до 53%. Однако это сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений 3–4 степени тяжести, связанных с лечением, с 20% до 32% (82). Схожую высокую эффективность эта комбинация показала и в первой линии в другой когорте исследования CheckMate-142, в которой снижение интенсивности ипилимумаба (1 мг каждые 6 недель до прогрессирования вместо фиксированных 4 введений 1 мг/кг каждые 3 недели) не ухудшило показатели выживаемости, но значительно снизило частоту нежелательных явлений 3–4 степени тяжести до показателей монотерапии анти-PD1 антител (20%) [75].

В 2024 году были представлены первые результаты рандомизированного исследования CheckMate8HW, в котором стандартная химиотерапия в первой линии сравнивается с монотерапией ниволумабом и комбинацией ниволумаба с ипилимумабом. Пока сообщены результаты только для групп комбинированной иммунотерапии и химиотерапии, двухлетняя ВБП улучшилась с 14% до 72%, что идентично ранее сообщенным в исследовании CheckMate-142 (76%). Остается интригой, удастся ли комбинации улучшить ВБП и ОВ по сравнению с одним ниволумабом. При интерпретации результатов CheckMate8HW важно учитывать тот факт, что у 15% пациентов, начавших терапию, при центральном пересмотре MSI не была подтверждена и эти больные были исключены из анализа, чего не делалось, например, в KEYNOTE-177. Столь высокая частота ошибок (нередко фатальных для пациентов) в тестировании и в выборе терапии диктует крайне внимательное отношение к качеству диагностики статуса MSI.

Другой вариант двойной блокады – ниволумаб+анти-LAG3 антитело релатлимаб – по-видимому, не найдет своего места в будущем. В однорукавном исследовании, посвященном данной комбинации, показатели ВБП не превышали обычных для монотерапии ниволумабом [84].

Длительность иммунотерапии в случае ее успеха при MSI колоректальном раке до недавнего времени оставалась неясной. В исследованиях с ниволумабом и ипилимумабом терапия проводилась до прогрессирования, с пембролизумабом – до 2 лет. В исследовании NIPICOL 57 пациентов с рефрактерными опухолями получали режим ипилимумаб+ниволумаб до 1 года. После отмены терапии у четырех больных развилось прогрессирование заболевания, трем из

них был возобновлен ниволумаб, приведший к длительным ремиссиям у двоих пациентов. Таким образом, 12 месяцев иммунотерапии для метастатического колоректального рака может рассматриваться как достаточная продолжительность, а в случае рецидива возможно ее повторное применение.

Маркеры резистентности моноиммунотерапии MSI колоректального рака и пути ее преодоления

Несмотря на столь впечатляющие результаты, далеко не все пациенты чувствительны к иммунотерапии – около 40% пациентов прогрессируют в первые 3–4 месяца лечения. В исследовании KEYNOTE-177 в первые полгода показатели ВБП уступали обычной химиотерапии. Его поданализ показал, что у пациентов с *mutKRAS* (но не *BRAF*) эффективность пембролизумаба не превышала таковую в группе химиотерапии. В ряде ретроспективных работ была показана и меньшая эффективность метастазов в печени [85, 86]. В основе данных наблюдений может лежать известный более иммуносупрессивный фенотип опухолей с *mutKRAS* [87] или с метастазами в печени [88].

Другим потенциальным маркером эффективности иммунотерапии может быть TMB. Так, в двух небольших ретроспективных исследованиях исследованиях с монотерапией анти-PD1 антителами у пациентов с распространенным раком желудка или толстой кишки уровень TMB ниже 26–41 четко выделял «неответчиков» [89, 90].

В то же время при применении комбинации ипилимумаба с ниволумабом негативное предиктивное значение мутации *KRAS*, уровня TMB или наличия метастазов в печени нивелировалось [91]. Таким образом, на основе этих факторов можно выделить пациентов, потенциально выигрывающих в большей степени от двойной блокады. К признакам этой группы пациентов можно добавить значительную распространенность опухолевого процесса, требующую достижения быстрого и глубокого объективного ответа.

К сожалению, доступ к терапии с включением анти-CTLA4 антител, дорогостоящей и токсичной, в РФ ограничен. Альтернативой ей может быть и комбинация химиотерапии с анти-PD1 антителом. Анализ такого подхода был представлен исследователями из Китая, где сравнили ретроспективный опыт применения моноиммунотерапии (n=168) и комбинации химиотерапии с анти-PD1/L1 антителами (n=68) у пациентов с MSI опухолями ЖКТ (около половины с колоректальным раком, около трети – с карциномой желудка) в рамках рутинной практики. Был применен метод псевдорандомизации с целью максимально уравнивать группы по прогностическим факторам, и группа химиоиммунотерапии показала значимое преимущество в отношении ЧОО (62,5% vs 38,3%; p<0,001), ВБП (HR, 0,40; 95% ДИ, 0,21–0,73) и ОВ (HR, 0,29; 95% ДИ 0,11–0,76) [92]. Действительно ли

данный подход лучше одной иммунотерапии, должно показать идущее в настоящее время исследование COMMIT, где у пациентов в первой линии сравнивается монотерапия атезолизумабом с комбинацией FOLFOX+бевализумаб+атезолизумаб.

Перспективным подходом к селекции для иммунотерапии пациентов, в том числе и с MSI, являются методики, основанные на экспрессионном анализе. Так, транскриптомный анализ отдельных клеток опухолей 103 пациентов, получавших иммунотерапию, позволил идентифицировать 3 кластера, один из которых – высокая стромальная пролиферация с низким уровнем – ассоциировался с отсутствием эффективности иммунотерапии [93]. Важно, что у пациентов, получавших только химиотерапию, отношение к кластерам не определяло прогноз, что свидетельствует о его предиктивности именно в отношении иммунотерапии. В другой работе, включавшей 36 пациентов с MSI раком желудка и толстой кишки, удалось показать резистентность к иммунотерапии у пациентов с высокой экспрессией *VEGF-A*, а также чувствительность к ней только у пациентов с CMS1 (иммунным) подтипом [94]. Главным ограничением таких экспрессионных панелей является относительная сложность и плохая воспроизводимость в различных лабораториях.

Кроме опухолей с MSI, другим редким генетическим вариантом, характеризующимся крайне высокой ТМВ и чувствительностью к иммунотерапии, являются карциномы с мутациями в полимеразах эпсилон (POLE) или дельта (POLE1), которые в основном локализируются в их экзонуклеазном домене, что нарушает их функцию проверки и точность репликации ДНК, вызывая накопление замен с характерными мутационными сигнатурами. Дефект проверки POLE (POLEpd) ассоциируется с микроокружением, богатым Т-клетками, и экспрессией иммунных контрольных точек. Частота POLEpd у пациентов с метастатическим КРР крайне низка (<1%), по сравнению с 5–10% при локализованных стадиях, что является, вероятно, следствием их элиминации собственной иммунной системой. Ретроспективный анализ 27 пациентов с мутациями POLE/D1 и их сравнение с 610 пациентами с MSI показал значительно лучший прогноз первых, выразившийся, по результатам многофакторного анализа, в большей ВБП (ОР 0,17, 95% ДИ 0,04–0,69) и ОВ (ОР 0,24, 95% ДИ 0,06–0,98) [95]. ЧОО 50% и контроля заболевания 83% на анти-PD1 терапии удалось достичь и в другом исследовании, включившем 15 пациентов с различными нозологиями [96].

Иммунотерапия при локализованном MSI-колоректальном раке

Столь высокая эффективность иммунотерапии при метастатическом колоректальном раке привела к попытке ее интеграции в лечение более ранних стадий. В ряде однокружных исследований II фазы

применение неoadъювантной терапии анти-PD1 антителами (пембролизумаб, тиселизумаб, прогормалимаб) у пациентов с клиническими II–III стадиями заболевания приводило к частоте pCR 55–70% и большим патоморфологическим ответам (менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток) – около 85–90% [97–99]. У пациентов с MSI-раком прямой кишки применение достарлимаба позволила достичь полного клинического ответа у всех 12 пациентов и отказу от калечащих операций [100]. Применение двойной блокады (ниволумаб+ипилиумаб) в исследовании NICHE-2 позволило достичь 67% pCR, а комбинация ниволумаба с релатлимабом (анти-LAG3) – 79% pCR [101]. Двойная блокада, по-видимому, приводит к большей непосредственной эффективности. Так, в рандомизированном исследовании, посвященном сравнению неoadъювантной терапии синтилимабом с добавлением IBI310 (анти-CTLA-4 антитело) или без такового, комбинация продемонстрировала достоверно большую частоту pCR – 80% против 49% [102]. В другом небольшом рандомизированном исследовании, включавшем 34 пациента, сравнивалась монотерапия торипалимаба с его же комбинацией с целекоксибом [103]. Последняя привела к большей частоте pCR по сравнению с монотерапией торипалимаба – 88% vs 65%. Однако как все это влияет на отдаленные показатели и какова оптимальная продолжительность неoadъювантной иммунотерапии, остается неизвестным. В настоящее время продолжаются исследования II фазы ATOMIC и POLEM, изучающие роль анти-PD1 антител в качестве адъювантной терапии.

Иммунотерапия при MSS-колоректальном раке

В отличие от успеха иммунотерапии у пациентов с MSI, применение ее у больных с MSS разочаровало специалистов. ЧОО оказалась близка к 0%, ремиссии – крайне короткими при использовании моноиммунотерапии (ниволумаб [104], пембролизумаб [73]), «двойной» иммунотерапии (ниволумаб+релатлимаб vs регорафениб, тремелиумаб+дурвалумаб vs поддерживающая терапия [105]) или комбинации с ТКИ (атезолизумаб+кобиметиниб vs атезолизумаб vs регорафениб [106]).

Более обнадеживающими, по результатам небольших исследований II фазы, выглядели комбинации анти-PD1 антител с химиотерапией и бевализумабом. Однако все 3 рандомизированных исследования, где данная концепция изучалась в первой линии, оказались негативными, хотя в них и отмечалось расхождение кривых после 1 года терапии (табл. 5).

Возможно, помочь с селекцией кандидатов для иммунотерапии может отбор пациентов на основе оценки опухолевого микроокружения. Анализ микроокружения с помощью автоматизированной цифровой оценки иммуногистохимических препаратов в исследовании AtezoTRIBE показал, что пациенты с

Таблица 5.

Результаты рандомизированных исследований с иммунотерапией в первой линии лечения MSS колоректального рака

Исследование	Терапия (доза, интервал)	ЧОО	ВБП	ОВ
AtezoTRIBE n=218 (107)	FOLFOXIRI + beva + A FOLFOXIRI + beva	59% 64%	13,1 мес* 11,5 мес.	33 мес. 27,2 мес.
CheckMate 9X8, n= 195 (108)	FOLFOX + beva + H FOLFOX + beva	60% 46%	11,9 мес. 11,9 мес.	29 мес. 29 мес.
Wang F., n=114 (109)	XELOX + beva + C XELOX + beva	66% 67%	16,8 мес. 10,7 мес.	не достигнута 21,2 мес.

Примечание: beva – бевацизумаб, А – атезолизумаб, Н – ниволумаб, С – серпулимаб, *p<0,05.

высокой иммуноскопией (большая плотность CD8 и близость к ним PD-L1+ клеток, около трети больных) имели значимый выигрыш от добавления атезолизумаба в отношении ВБП и ОВ (ОР 0,42) [107]. По итогам данного анализа было инициировано рандомизированное исследование AtezoTRIBE2 с аналогичным дизайном. Однако в него будут включаться только пациенты с высокой иммуноскопией.

В качестве предиктора ответа при MSS колоректальном раке не удастся использовать и уровень мутационной нагрузки опухоли. Высокая ТМВ вне MSI и мутаций POLE/POLD-1 не является предиктором эффективности иммунотерапии при КРР как при монотерапии [110], так и при комбинации анти-CTLA и анти-PD-L1 антител [111].

Другим направлением, активно изучавшимся в лечении MSS-колоректального рака, были комбинации анти-PD1 антител с мультикиназными ТКИ. Как отмечалось ранее, исследование REGONIVO вызвало ажиотаж: в нем комбинация ниволумаба с регорафенибом показала удивительно высокую эффективность у 50 сильно предлеченных пациентов с MSS-раком желудка и толстой кишки (ЧОО около 40%, медиана ВБП 6,3 мес) [49]. К сожалению, в ряде последующих небольших исследований не удалось показать какую-то значимую эффективность данной комбинации [112, 113]. Негативным оказалось и исследование III фазы LEAP-017, сравнивавшее комбинацию ленватиниба+пембролизумаб и терапию по выбору врача (регорафениб или TAS-102) – медианы ОВ 9,8 и 9,3 мес (ОР 0,83, 95% ДИ 0,68–1,02) [114]. В то же время при последующем анализе этих и ряда других исследований оказалось, что эффективность данных комбинаций отмечалась только у пациентов без метастазов в печени. По-видимому, последние, формируя иммуносупрессивный фенотип, оказываются резистентными к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа.

У пациентов без метастазов в печени показала впечатляющую эффективность и комбинация новых

анти-CTLA4 и анти-PD1 антител ботенсимаба и балстимаба. ЧОО и контроль заболевания у сильно предлеченных пациентов составляла 26% и 80% соответственно, а медиана ОВ – 21 мес. [115]. Данная комбинация показала высокую эффективность и в неоадьювантной терапии у пациентов с локализованным MSS-колоректальным раком – после 8-недельного курса у 6 (35%) из 17 пациентов был достигнут pCR [116]. В настоящее время комбинация сравнивается с терапией по выбору врача (регорафениб, TAS-102) в исследовании III фазы в поздних линиях у пациентов без метастатического поражения печени.

Будущее применения иммунотерапии в лечении больных с MSS колоректальным раком, на наш взгляд, заключается в поиске новых предикторных факторов (оценка микроокружения опухоли, экспрессионные панели, оценка микробиоты), а также в создании новых препаратов – как улучшенных к «старым» мишеням, так и принципиально новых (биспецифические антитела, CAR T-терапия).

Место иммунотерапии в российских клинических рекомендациях по лечению рака прямой и толстой кишки

Иммунотерапия рекомендована только пациентам с MSI-колоректальным раком. В первой линии рекомендуется применение пембролизумаба, а при факторах риска (мутация KRAS, значительная распространенность опухолевого процесса) – комбинации ипилимумаба с ниволумабом либо комбинации химиотерапии с ниволумабом или пембролизумабом. Во второй и последующих линиях у пациентов с MSI также рекомендуется применение монотерапии ниволумабом, пембролизумабом или комбинации ипилимумаб+ниволумаб. В качестве предоперационной терапии пациентам с местнораспространенным раком прямой и ободочной кишки в качестве возможного подхода рекомендуется монотерапия ниволумабом, пембролизумабом или прололимабом.

Список литературы

1. Трякин А.А. Лечение местно-распространенного рака желудка: роль химиотерапии // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 36–40.
2. Трякин А.А. Лекарственное лечение метастатического колоректального рака // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 2 (22). – С. 112–118.
3. Zhao J., Zhang S., Guo X., Li C., Yang B., Qu X., Wang S. PD-1 inhibitors combined with paclitaxel and cisplatin in first-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a network meta-analysis // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, Article 1221.
4. Chai I., Ajani J.A., Kitagawa Y., Xu J., Wyrwicz L.S., Motoyama S., Ogata T., Kawakami H., Hsu C.H., Adenis A., El Hajbi F., Di Bartolomeo M., Braghiroli M.I., Holtved E. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): 45-month (mo) follow-up from CheckMate 648 // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4034.
5. Shab M.A., Sun J.M., Shen L., Kato K., Enzinger P.C., Adenis A., Doi T., Kojima T., Li Z., Kim S.B., Cho B.C., Mansoor W., Li S.H., Sunpaweravong P., Alsina Maqueda M. First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-590 study // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 250.
6. Lu Z., Wang J., Shu Y., Liu L., Kong L., Yang L., Wang B., Sun G., Ji Y., Cao G., Liu H., Cui T., Li N., Qiu W., Li G., Hou X., Luo H., Xue L. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial // BMJ. – 2022. – Vol. 377.
7. Luo H., Lu J., Bai Y., Mao T., Wang J., Fan Q., Zhang Y., Zhao K., Chen Z., Gao S., Li J., Fu Z., Gu K., Liu Z., Wu L., Zhang X., Feng J., Sheng Z., Zeng W. Final analysis of the randomized phase 3 ESCORT-1st trial: Camrelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4055.
8. Wang Z.X., Cui C., Yao J., Zhang Y., Li M., Feng J., Yang S., Fan Y., Shi J., Zhang X., Shen L., Shu Y., Wang C., Dai T., Mao T., Chen L., Guo Z. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial // Cancer Cell. – 2022. – Vol. 40, № 3. – P. 277–288.e3.
9. Yoon H.H., Kato K., Raymond E., Hubner R., Shu Y., Pan Y., Jiang Y., Zhang J., Park S.R., Kojima T., Lin C.Y., Wyrwicz L.S., Tougeron D., Ishihara R., Li L., Wu H. Global, randomized, phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306 update): Minimum 3-year survival follow-up // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4032.
10. Huang J., Song Y., Kou X., Tan Z., Zhang S., Sun M., Zhou J., Fan M., Zhang M., Song Y., Li S., Yuan Y., Zhuang W., Zhang J., Jiang H., Gu K., Ye H., Wang Q., Zhu J. Updated results of first-line serplulimab versus placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter phase 3 study (ASTRUM-007) // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41 (suppl 16), abstr. e16016.
11. Hsu C.H., Lu Z., Gao S., Wang J.Y., Sun J.M., Liu T., Fan Q., Cai J., Ge F., Li S., Cha E., Shen L., et al. SKYSCRAPER-08: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of first-line (1L) tiragolumab (tira) + atezolizumab (atezo) and chemotherapy (CT) in patients (pts) with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 245.
12. Sun J.M., Chao Y., Kim S.B., Rha S.Y., Evans T.R.J., Strickland A., Wainberg Z.A., Chai I., Pells-Avraham S., Ajani J.A., Malhotra R., Liu Q., Li S., Cha E., Rabalkar S., Allen S. Chemotherapy plus camrelizumab versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCOR-NEO): A multi-center, randomized phase III trial // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. LBA244.
13. Bai L., Chiu C., Kadowaki S., Robert M., Hara H., Hong M.H., Bergamo F., Pernot S., Cunningham D., Lin C., Keam B., Matsumura Y., Enya K., Waxman I., Jin L., Ngo D., Drews U., Mancao C., Le Berre M., Kato K. A phase II study of regorafenib in combination with nivolumab in patients with recurrent or metastatic solid tumors: Results of the ESCC cohort // Annals of Oncology. – 2022. – Vol. 33 (suppl 7). – P. S555–S580.
14. Meng X., Wang J., Xia J., Wu T., Luo Z., Hong Y.G., Lu P., Guo Y., Ji Y., Zhang M., Yang L., Cheng P., Liang W., Shan Z., Fan Q., Wang F. Camrelizumab plus apatinib after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CAP 02 Re-challenge): A single-arm multicenter, phase II trial // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 364.
15. Cousin S., Metges J.P., Bellera C.A., Guégan J.P., Adenis A., Gomez-Roca C.A., Cassier P.A., Hollebecque A., Cantarel C., Palmieri L.J., Kind M., Soubeyran I. REGOMUNE: A phase II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors—Results of the oesophageal or gastric carcinoma (OGC) cohort // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40 (suppl 16), abstr. 4060.
16. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Райс А.Б., Кононец П.В., Абу-Хайдар О.Б., Гладилина И.А. и соавт. Мета-анализ исследований эффективности добавления анти-PD1 антител к химиотерапии первой линии распространённого рака пищевода // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 3.
17. Jin Z., Wang J., Sun J., Zhu C., Zhang J., Zhang B. PD-1/PD-L1 based immunochemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis focus on PD-L1 expression level // Cancer Rep (Hoboken). – 2023. – Vol. 6 (7). – e1794.
18. Lei M., Doki Y., Kitagawa Y., Kato K., Chai I., Yao J., Xu J., Wyrwicz L.S., Motoyama S., Ogata T., Kawakami H., Hsu C.H., Adenis A., El Hajbi F., Di Bartolomeo M., Braghiroli M.I. Nivolumab (NIVO) plus (+) chemotherapy (chemo)

or ipilimumab (IPI) vs chemo as 1L treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First comprehensive biomarker analyses from CheckMate 648 // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 252.

19. Zhu K., Chen H., Xu C., Chen D., Jin Z., Ren S., Witharana P., Chen B., Shen J. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy in the second-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review // *J Thorac Dis.* – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 1186–1195.

20. Chin K., Kato K., Cho B.C., Takahashi M., Okada M., Lin C.Y., Kadowaki S., Abn M.J., Hamamoto Y., Doki Y., Yen C.C., Kubota Y., Kim S.B., Hsu C.H., Holtved E., et al. Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39 (suppl 3), abstr. 204.

21. Kojima T., Shab M.A., Muro K., Francois E., Adenis A., Hsu C.H., Doi T., Moriwaki T., Kim S.B., Lee S.H., Bemmouna J., Kato K., Shen L., Enzinger P., Qin S.K. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 35. – P. 4138–4148.

22. Huang J., Xu J., Chen Y., Zhuang W., Zhang Y., Chen Z., Chen J., Zhang H., Niu Z., Fan Q., Lin L., Gu K., Liu Y., Ba Y., Miao Z., Jiang X., Zeng M. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCOR): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, № 6. – P. 832–842.

23. Shen L., Kato K., Kim S.B., Ajani J.A., Zhao K., He Z., Yu X., Shu Y., Luo Q., Wang J., Chen Z., Niu Z., Zhang L., Yi T., Sun J.M., Chen J., Yu G. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 26. – P. 3065–3076.

24. Xu J., Li Y., Fan Q., Shu Y., Wu Z., Cui T., Gu K., Tao M., Wang X., Cui C., Xu N., Xiao J., Gao Q., Liu Y., Zhang T., Zhou H., Wang Y., Xu L., Ma Z., Wang Y. Sintilimab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory to previous chemotherapy: A randomized, open-label phase II trial (ORIENT-2) // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38 (suppl), abstr. 4511.

25. Wang L., Guo J.C., Chuang C.H., Cao G., Huang S., Liu J., Guo T., Wu T.C., Li S., Lin J., King H.Y., Cai J., Yang W., Liu Q., Allen S., Wang Y., Zhang J., Hsu C.H. Concordance among the three commercially available PD-L1 assays for esophageal squamous cell carcinoma // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41 (suppl 16), abstr. 4058.

26. Ge F., Huo Z., Cai X., Hu Q., Chen W., Lin G., Zhong R., You Z., Wang R., Lu Y., Huang Q., Zhang H., Song A., Li C., Wen Y., Jiang Y., Liang H., He J., Liang W., Liu J. Evaluation of Clinical and Safety Outcomes of Neoadjuvant Immunotherapy Combined With Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Netw Open.* – 2022. – Vol. 5. – P. e2239778.

27. Gaber C., Sarker J., Abdelaziz A., Okpara E., Lee T., Klempner S.J., Nipp R.D. Pathologic complete response among patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation: A meta-analysis // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 305.

28. Yuan W.P., Chen Y., Liu J., Zhang W., Chen X., He H., Chen P., Lin J., Zhang D., Lin H., Wei W., Chen W., Zhou H., Gao P., Liu S., Wang F. Camrelizumab plus chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy as neoadjuvant therapy for resectable thoracic oesophageal squamous cell cancer (REVO): A multicenter, randomized, open-label, phase II trial // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34 (suppl 2). – P. S852–S886.

29. Li Y., Qin J., Xue L., Hao A., Jiang T., Liu S., Jiang H., Kang M., Li H., Tian H., Fu J., Ma J., Fu M., Han Y., Chen L., Tan L., Dai T., Liao Y., Zhang W., Li B. Chemotherapy plus camrelizumab versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCOR-NEO): A multi-center, randomized phase III trial // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. LBA244.

30. Lee S., Abn B.C., Park S.Y., Kim D.J., Lee C.G., Cho J., et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) // *Ann Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – P. v754.

31. Zhang Y., Yuan Y., Xu Y., Tian R., Liao J., Zeng X., Wang Y., Liu Y., Zhou X., Peng F., Zhou L., Wang H., Hou W., Yu M., Xiu W., Huang M., Zhang X., Gong Y., Lu Y., Zou B. Tislelizumab combined with neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: A prospective, phase II clinical study // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34 (suppl 2). – P. S852–S886.

32. Xu Y., Cheng Q., Wang Y., Zhu W., Huang J., Du D., Tian Z., Yang H., Zhou C., Zhou S., Sun X., Wang Y., Wang J., Wang Z., Hu X., Chen M. Comparing toripalimab combined with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter, open-label, randomized phase II clinical trial // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4079.

33. Eads J.R., Graham N., Gibson M.K., Rajdev L., Chakravarthy A.B., Khullar O.V., Lin S.H., Wistuba I.I., Agarwal R., Blazar M., Mehta D.R., Al Baghdadi T., Jin N. A phase II/III study of peri-operative nivolumab and ipilimumab in patients (pts) with locoregional esophageal (E) and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Results of the neoadjuvant pathologic complete response rate (ECOG-ACRIN EA2174) // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4000.

34. Kelly R.J., Ajani J.A., Kuzdzal J., Zander T., Van Cutsem E., Piessen G., Mendez G., Feliciano J., Motoyama S., Lièvre A., Uronis H., Elimova E., Grootsholten C. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, № 13. – P. 1191–1203.

35. Kelly R., Moebler M., Ajani J., Yao J., Kuzdzal J., Zander T., Van Cutsem E., Piessen G., Mendez G., Feliciano J., Motoyama S., Lièvre A., Uronis H., Elimova E., Grootsholten C., Geboes K., Yang Y., Zhang J., Novosiadly R. Adjuvant

nivolumab vs placebo in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: First report of comprehensive biomarker analyses from CheckMate 577 // *Ann Oncol.* – 2023. – Vol. 34 (S1). – P. O7.

36. Shitara K., Van Cutsem E., Bang Y.J., Fuchs C., Wyrwicz L., Lee K.W., Kudaba I., Garrido M., Chung H.C., Lee J., Castro H.R., Mansoor W., Braghiroli M.L., Karaseva N., et al. 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 // *JAMA Oncol.* – 2020. – Vol. 6, №10. – P. 1571–1580.

37. Kang Y.K., Chen L.T., Ryu M.H., Oh D.Y., Oh S.C., Chung H.C., Lee K.W., Omori T., Shitara K., Sakuramoto S., Chung I.J., Yamaguchi K., Kato K., Sym S.J., Kado S., et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study // *Lancet Oncol.* – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 234–247.

38. Tintelnot J., Stein A., Paschold L., Goekkurt E., Schultzeiß C., Lorenzen S., Ettrich T.J., Knorrenschild J.R., Jacobasch L., Kubicka S., Al-Batran S.E., Reinacher-Schick A.C., Pink D., et al. Final survival results of ipilimumab or FOLFOX in combination with nivolumab and trastuzumab in previously untreated HER2 positive esophago gastric adenocarcinoma: The randomized AIO INTEGA trial // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41. (suppl 16; abstr 4026).

39. Shitara K., Moehler M.H., Ajani J.A., Shen L., Garrido M., Gallardo C., Wyrwicz L.S., Yamaguchi K., Cleary J.M., Elimova E., Maya R.E.B., Karamouzis M., Skoczylas T., et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649 // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42. (suppl 3; abstr 306).

40. Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Bai Y., Xu J., Lonardi S., Metges J., Yanez Weber P.E., Wyrwicz L.S., Shen L., Ostapenko Y.V., Bilici M., Chung H.C., Shitara K., Qin S., Van Cutsem E., Tabernero J., Li K., Shib C., Bbagia P., et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: Survival results from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled KEYNOTE-811 study // *Annals of Oncol.* – 2023. – Vol. 34. (suppl 2). – P. S852–S886.

41. Rba S.Y., Wyrwicz L., Yanez Weber P.E., Bai Y., Ryu M.H., Lee J., Rivera F., Alves G.V., Garrido M., Shiu K.K., Fernández M.G., Li J., Lowery M.A., Cil T., et al. KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1-selected populations // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41. (suppl 16; abstr 4014).

42. Qiu M.Z., Oh D.Y., Kato K., Arkenau T., Tabernero J., Cruz Correa M., Zimina A.V., Bai Y., Shi J., Lee K.W., Wang J., Poddubskaya E., Pan H., Rba S.Y., et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial // *BMJ.* – 2024. – Vol. 385.

43. Zhang X., Wang J., Wang G., Zhang Y., Fan Q., Chuangxin L., Hu C., Sun M.L., Wan Y., Sun S., Wang J., Zhang L., Shu Y., Luo J., Zhu D., et al. GEMSTONE-303: Prespecified progression-free survival and overall survival final analyses of a phase III study of sugemalimab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy in treatment-naïve advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma // *Annals of Oncol.* – 2023. – Vol. 34. (suppl 2). – P. S1254–S1335.

44. Xu J., Jiang H., Pan Y., Gu K., Cang S., Han L., Shu Y., Li J., Zhao J., Pan H., Luo S., Qin Y., Guo Q., Bai Y., et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial // *JAMA.* – 2023. – Vol. 330, № 21. – P. 2064–2074.

45. Shitara K., u òp. 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. – Vol. 392. – P. 123–133.

46. Bang Y.J., 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. – Vol. 29. – P. 2052–2060.

47. Kang Y.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. – Vol. 390. – P. 2461–2471.

48. Fuchs C.S., et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4. – P. e180013.

49. Shitara K., Hara H., Takabashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M., Yoshii T., Kotani D., Tamura H., Mikamoto Y., Hirano N., Wakabayashi M., Nomura S., et al. Updated results from a phase Ib trial of regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer (REGONIVO, EPOC1603) // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38. (suppl 4).

50. Cohen D.J., Lee J.W., Becker D.J., Siolas D., Beri N., Ryan T., Kozuch P., Yu S., Levinson B.A., Goldberg J.D., Leichman L.P., Oberstein P.E. Phase II study of lenvatinib plus pembrolizumab for patients with immunotherapy-naïve advanced gastric cancer following first line therapy // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41. (suppl 16; abstr 4042).

51. Chung H.C., Lwin Z., Gomez-Roca C.A., Longo F., Yanez E., Alvarez E.C., Graham D.M., Doherty M., Cassier P., Lopez J.S., Basu B., Hendifar A.E., Maurice-Dror C., et al. LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors—Results from the gastric cancer cohort // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39. (suppl 15; abstr 4030).

52. Lei M., et al. Association of PD-L1 combined positive score and immune gene signatures with efficacy of nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients with metastatic gastroesophageal cancer (mGEC) // *Cancer Res.* – 2019. – Vol. 79. (13 Suppl.). – P. 2673.
53. Zhao J.J., Yap D.W.T., Chan Y.H., Tan B.K.J., Teo C.B., Syn N.L., Smyth E.C., Soon Y.Y., Sundar R. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 4. – P. 392–402.
54. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Покатаев И.А., Игнатова Е.О., Хакимова Г.Г., Фролова М.А., Тюлядин С.А. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии // *Злокачественные опухоли.* – 2019. Т. 9, № 4. – С. 59–69.
55. Sun H., Nered S., Tryakin A., Abgaryan M., Artamonova E., Stroganova A., Stilidi I. Microsatellite Instability (MSI) in Patients With Gastric Cancer (GC) and Correlation With PD-L1 Expression // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42, № 3, suppl. – P. 389.
56. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., Tabernero J., Muro K., Van Cutsem E., Bang Y.J., De Vita F., Landers G., Yen C.J., Chau I., Elme A., Lee J., и др. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials // *JAMA Oncol.* – 2021. – Vol. 7, № 6. – P. 895–902.
57. Muro K., Kawakami H., Kadowaki S., Makiyama A., Tsuda M., Hirata K., Sugimoto N., Machida N., Hara H., Hirano H., Esaki T., Komatsu Y., Hironaka S. A phase II study of nivolumab plus low dose ipilimumab as first-line therapy in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction MSI-H tumor: First results of the NO LIMIT study (WJOG13320G/CA209-7W7) // *Ann Oncol.* – 2023. – Vol. 34. (suppl 2). – P. S852–S886.
58. Ignatova E., Seriak D., Fedyanin M., Tryakin A., Pokataev I., Menshikova S., Vakhobova Y., Smirnova K., Tjulandin S., Ajani J.A. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach // *Gastric Cancer.* – 2020. – Vol. 23, № 6. – P. 951–960.
59. Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sher X., Jung H., Lee M., Lee S., Park S.H., Park J.O., и др. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer // *Nat Med.* – 2018. – Vol. 24, № 9. – P. 1449–1458.
60. Peng Z., Xie T., Bai Y., Tong S., Zhao X., Bei Z., Zhao F., Cai J. Immune microenvironment and genomic alterations interpret heterogeneous response to immunotherapy in EBV-associated gastric carcinoma // *Annals of Oncology.* – 2021. – Vol. 32, Suppl. 5. – P. S1040–S1075.
61. Peng Z., Liu B., Wei J., Wang C., Zhang Y., Shu Y., Liu L., Li J., Zhu X., Fan Q., Feng Y., Zhang Y., Luo Y., Li L., Zhou H., Shen L. A phase II study of sintilimab plus IBI310 for Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric cancer // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. S619–S650.
62. Al-Batran S.E., Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Homann N., Schenk M., Lindig U., Heuer V., Kretschmar A., Goekkurt E., Haag G.M., Knorrenschild J.R., Bolling C., Hofheinz R.-D., Angermeier S. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE trial // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40, Suppl. 16, Abstr. 4003.
63. Yuan S., Nie R.-C., Jin Y., Liang C.-C., Jian R., Li Y.-F., Qiu H., Wang W., Chen S., Zhang D.-S., Huang C.-Y., Ling Y.-H., Yang Q.-X., Wang Z.-X., Guan W.-L., Chen Y.-B., Sun X.-W. Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Results from a prospective, randomized, open-label, phase II trial // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41, Suppl. 16, Abstr. 4001.
64. Li C., Zheng Y., Shi Z., Yang L., Zhang B., Wang Z., Chen H., Wang X., Zhao P., Dong J., Lian C., Zhao Q., Zheng Z., Zhang A., Xu S., Wang K., Yuan F., Tian Y., Yin K., Zhu Z. Perioperative camrelizumab combined with rivoceranib and chemotherapy versus chemo for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The first interim analysis of a randomized, phase III trial (DRAGON IV) // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. S852–S886.
65. Janjigian Y.Y., Al-Batran S., Wainberg Z.A., Van Cutsem E., Molena D., Muro K., Hyung W.J., Wyrwicz L.S., Oh D., Omori T., Moehler M., Garrido M., Oliveira S.C.S., Liberman M., Castro Oliden V., Bilici M., Kurland J.F. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. S1254–S1335.
66. Shitara K., Rha S.Y., Wyrwicz L.S., Osbima T., Karaseva N., Osipov M., Yasui H., Yabusaki H., Afanasyev S., Park Y., Al-Batran S., Yoshikawa T., Yanez Weber P.E., Di Bartolomeo M., Lonardi S., Fang X., Shib C., Bhagia P. Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. S1254–S1335.
67. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., Бугаев В.Е., Стрoганова А.М., Кузнецова О.А., Чжун Б., Имаралиев О.Т., Стилиди И.С. Неoadъювантная химиоиммунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью // *Вопросы онкологии.* – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 275–284.
68. Petrelli F., Antista M., Marra F., Cribiu F.M., Rampulla V., Pietrantonio F., Dottorini L., Ghidini M., Luciani A., Zaniboni A., Tomasello G. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for MSI early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ther Adv Med Oncol.* – 2024. – Vol. 16. – P. 17588359241231259.
69. André T., Tougeron D., Piessen G., de la Fouchardière C., Louvet C., Adenis A., Jary M., Tournigand C., Aparicio T., Desrame J., Lièvre A., Garcia-Larnicol M.-L. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant

Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41, № 2. – P. 255–265.

70. Pietrantonio F., Raimondi A., Lonardi S., Murgioni S., Tamberi S., Strippoli A., Palermo F., Prisciandaro M., Randon G., Corti F., Bergamo F., Nappo F., Leone A.G. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41. Suppl. 4. Abstr. 358.

71. Terasbima M., Kang Y.-K., Kim Y.-W., Boku N., Chung H.C.C., Chen J.-S., Ji J., Yeb T.-S., Chen L.-T., Ryu M.-H., Kim J.G., Omori T., Rba S.Y., Kim T.-Y., Ryu K.-W. ATTRACTION-5: A phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41. Suppl. 16. Abstr. 4000.

72. Smyth E., Mauer M., Cella C., Ben-Abaron I., Piessen G., Wyrwicz L., Al-Haidari G., Fleitas Kanonnikoff T., Boige V., Stabl M., Martens U., Obermannová R., Gomez-Martin C., Thuss-Patience P., Arrazubi V., Avallone A. EORTC 1707 VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients (pts) with resected gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1) – an open-label randomized controlled phase II study // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34. – P. S182–S183.

73. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2509–2520.

74. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Lubner B.S., Wong F., Azad N.S. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science.* – 2017. – Vol. 357, № 6349. – P. 409–413.

75. Lenz H.-J., Van Cutsem E., Limon M.L., Wong K.Y.M., Hendlisch A., Aglietta M., Garcia-Alfonso P., Neyns B., Cardin D.B., Dragovich T., Shab U., Abdullaev S. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 2. – P. 161–170.

76. Shiu K., André T., Kim T.W., Vittrup Jensen B., Jensen L.H., Punt C.J.A., Smith D., Garcia-Carbonero R., Alcaide-Garcia J., Gibbs P., de la Fouchardiere C., Rivera F., Fernandez M.E.E., Le D.T., Yoshino T., Zuo Y., Fogelman D. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase III KEYNOTE-177 study // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34. Suppl. 2. – P. S1254–S1335.

77. Lenz H.-J., Lonardi S., Elez E., Van Cutsem E., Jensen L.H., Bennouna J., Mendez G., Schenker M., de la Fouchardiere C., Limon M.L., Yoshino T., Li J., Manzano J.L., Dragovich T., Shab U., McCraith S.M., Lei M., Overman M.J. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Expanded efficacy analysis from CheckMate 8HW // *J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 42. Suppl. 16. Abstr. 3503.

78. Taieb J., Bouche O., André T., Le Malicot K., Laurent-Puig P., Bez J., Toullec C., Borg C., Randrian V., Evesque L., Corbinais S., Perrier H., Buecher B., Di Fiore F., Gallois C., Emile J.-F., Lepage C., Elhajji F., Tougeron D. u Investigators., SAMCO-PRODIGE 54. Avelumab vs Standard Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer and Microsatellite Instability: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* – 2023. – Vol. 9, № 10. – P. 1356–1363.

79. Li J., Xu Y., Zang A., Gao Y., Gao Q., Zhang Y., Wang D., Xu J., Yuan Y., Jiang H., Ying J., Shi C., Deng Y., Wang J., Liu T., Huang Y., Qian X., Pan Y., Cheng Y., Hu S., Wang J., Shi M., Wang K., Hu H., Shen L. Tislelizumab in previously treated, locally advanced unresectable/metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient solid tumors // *Chin J Cancer Res.* – 2024. – Vol. 36, № 3. – P. 257–269.

80. Le D.T., Diaz L.A. Jr., Kim T.W., Van Cutsem E., Geva R., Jäger D., Hara H., Burge M., O'Neil B.H., Kavan P., Yoshino T., Guimbaud R., Taniguchi H. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164 // *Eur J Cancer.* – 2023. – Vol. 186. – P. 185–195.

81. Overman M.J., Lenz H.-J., André T., Aglietta M., Wong M.K., Luppi G., Van Cutsem E., McDermott R.S., Hendlisch A., Cardin D.B., Morse M., Neyns B., Hill A.G., Limon M.L. Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Five-year follow-up from CheckMate 142 // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40. Suppl. 16. Abstr. 3510.

82. André T., Lonardi S., Wong K.Y.M., Lenz H.-J., Gelsomino F., Aglietta M., Morse M.A., Van Cutsem E., McDermott R., Hill A., Sawyer M.B., Hendlisch A., Neyns B., Abdullaev S., Memaj A., Lei M., Dixon M., Kopetz S., Overman M.J. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142 // *Ann Oncol.* 2022. – Vol. 33, № 10. – P. 1052–1060.

83. Cohen R., Meurisse A., Pudlarz T., Bennouna J., Tournigand C., de la Fouchardiere C., Tougeron D., Borg C., Mazard T., Chibaudel B., Garcia-Larnicol M.-L., Svrcek M., Menu Y., Vernere D. One-year duration of nivolumab plus ipilimumab in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up of the GERCOR NIPICOL phase II study // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40. Suppl. 4.

84. Overman M.J., Gelsomino F., Aglietta M., Wong M., Limon M.L., Leonard G., Garcia-Alfonso P., Hill A.G., Cubillo Gracian A., Van Cutsem E., El-Rayes B., McCraith S.M., He B., Lei M., Lonardi S. Nivolumab plus relatlimab in

patients with previously treated microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study // *J Immunother Cancer*. – 2024. – Vol. 12, № 5. – P. e008689.

85. Stemmer A., Strauss G., Halpern N., Beller T., Golan T., Margalit O., Shacham-Shmueli E., Boursi B. Predictive biomarkers for response to immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair metastatic colorectal cancer // *J Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 41, Suppl. 4. Abstr. 254.

86. Saberzadeh Ardestani B., Jones J.C., Hubbard J.M., McWilliams R.R., Halfdanarson T.R., Shi Q., Sonbol B.B., Ticku J., Jin Z., Sinicrope F.A. Efficacy of pembrolizumab as first-line therapy in patients with mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer in relation to the metastatic site // *J Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 41, Suppl. 4. Abstr. 57.

87. Zhou Y., Kuang Y., Wang C., Yu Y., Pan L., Hu X. Impact of KRAS mutation on the tumor microenvironment in colorectal cancer // *Int J Biol Sci*. – 2024. – Vol. 20, № 5. – P. 1947–1964.

88. Sathe A., Mason K., Grimes S.M., Zhou Z., Lau B.T., Bai X., Su A., Tan X., Lee H., Suarez C.J., Nguyen Q., Poultides G., Zhang N.R., Ji H.P. Colorectal Cancer Metastases in the Liver Establish Immunosuppressive Spatial Networking between Tumor-Associated SPP1+ Macrophages and Fibroblasts // *Clin Cancer Res*. – 2023. – Vol. 29, № 1. – P. 244–260.

89. Schrock A.B., Ouyang C., Sandhu J., Sokol E., Jin D., Ross J.S., Miller V.A., Lim D., Amanam I., Chao J., Catenacci D., Cho M., Braiteh F., Klempner S.J., Ali S.M., Fakih M. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer // *Ann Oncol*. – 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 1096–1103.

90. Kwon M., An M., Klempner S.J., Lee H., Kim K.M., Sa J.K., Cho H.J., Hong J.Y., Lee T., Min Y.W., Kim T.J., Min B.H., Park W.Y., Kang W.K., Kim K.T., Kim S.T., Lee J. Determinants of Response and Intrinsic Resistance to PD-1 Blockade in Microsatellite Instability-High Gastric Cancer // *Cancer Discov*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 2168–2185.

91. Lenz H.-J., Overman M.J., Van Cutsem E., Limon M.L., Wong M.K., Hendlish A., Aglietta M., Garcia-Alfonso P., Neyns B., Cardin D.B., Dragovich T., Shab U., McCraith S.M. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 64-month (mo) follow-up from CheckMate 142 // *J Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 41, Suppl. 16. Abstr. 3550.

92. Chen M., Wang Z., Liu Z., Deng T., Wang X., Chang Z., Zhang Q., Yang W., Liu N., Ji Z., Zhang X., Wang X., Peng Z., Li Y., Cao Y., Jin X., Lu H., Qu H., Tang Y., Xu C., Fang W., Zhang H., Yan D., Wang L., Li J., Zhang J., Wang Q., Xue L., Yin F., Han G., Cheng Z., Liu Q., Jin Y., Zhang Y. PD-1/PD-L1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus PD-1/PD-L1 Inhibitor in Microsatellite Instability Gastrointestinal Cancers: A Multicenter Retrospective Study // *JCO Precis Oncol*. – 2023. – Vol. 7. – P. e2200463.

93. Gallois C., Landi M., Taieb J., Lonardi S., Bergamo F., Intini R., Maddalena G., Pietrantonio F., Corti F., Ambrosini M., Martinetti A., Germani M.M., Boccaccio C. Transcriptomic signatures of MSI-high metastatic colorectal cancer to predict efficacy of immune checkpoint inhibitors // *J Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 41, Suppl. 16. Abstr. 3570.

94. Chida K., Kawazoe A., Suzuki T., Kawazu M., Ueno T., Takenouchi K., Nakamura Y., Kuboki Y., Kotani D., Kojima T., Bando H., Mishima S., Kuwata T., Sakamoto N., Watanabe J., Mano H., Ikeda M., Shitara K., Endo I., Nakatsura T., Yoshino T. Transcriptomic Profiling of MSI-H/dMMR Gastrointestinal Tumors to Identify Determinants of Responsiveness to Anti-PD-1 Therapy // *Clin Cancer Res*. – 2022. – Vol. 28, № 10. – P. 2110–2117.

95. Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., Artz O., Marabelle A., André T., Maddalena G., Mazzoli G., Intini R., Cohen R., Cercek A., Segal N.H., Saltz L., Varghese A.M., Yaeger R., Nusrat M., Goldberg Z., Ku G.Y., El Dika I., Margalit O., Grinsbun A., Kasi P.M., Schilsky R. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer // *Ann Oncol*. – 2024. – Vol. 35, № 7. – P. 643–655.

96. Rousseau B.J.-C., Bieche I., Pasmant E., Simmet V., Hamzaoui N., Masliab-Planchon J., Pouessel D., Bruyas A., Augereau P., Grob J.-J., Rolland F., Saada-Bouazid E., Cohen R., Bouche O., Hoog-Labouret N., Legrand F., Simon C., Lamr A. High activity of nivolumab in patients with pathogenic exonuclease domain POLE (edPOLE) mutated Mismatch Repair proficient (MMRp) advanced tumours // *Ann Oncol*. – 2020. – Vol. 31, Suppl. S463.

97. Shiu K.-K., Jiang Y., Saunders M., Seligmann J.F., Iveson T., Wilson R.H., Graham J.S., Khan K.H., Militello A.-M., Irvine S., Adedoyin T., Begum R., Bhat R., Wilson W., Plumb A. NEOPRISM-CRC: Neoadjuvant pembrolizumab stratified to tumour mutation burden for high risk stage 2 or stage 3 deficient-MMR/MSI-high colorectal cancer // *J Clin Oncol*. – 2024. – Vol. 42, Suppl. 17. LBA3504.

98. Ding K.-F., Chen G., Ye Y., Liu Y., Sun Y., Gao Y., Zhang J., Wei S., Li C., Li D., Zhou Y., Liu M., Zhang J., Zhang L., Kong D. Preoperative (neoadjuvant) therapy with tislelizumab for locally advanced colorectal cancer with high microsatellite instability or deficient mismatch repair: An open-label, single-arm, multicenter phase II study // *J Clin Oncol*. – 2024. – Vol. 42, Suppl. 16. Abstr. 3599.

99. Загидуллина А.А., Кузнецова О.А., Федянин М.Ю., Мамедли З.З., Алиев В.А., Полиновский А.В., Малихова О.А., Карасев И.А., Строганова А.М., Трякин А.А. Промежуточные результаты применения неoadъювантной иммунотерапии препаратом пролголимаб у пациентов с местнораспространенным MSI/dMMR колоректальным раком // *Злокачественные опухоли*. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 19–28.

100. Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., Weiss J., Shia J., Lamendola-Essel M., El Dika I.H., Segal N., Shcherba M., Sugarman R., Stadler Z., Yaeger R., Smith J.J., Rousseau B., Argiles G., Patel M., Desai A., Saltz L.B., Widmar M., Iyer K., Zhang J., Gianino N., Crane C., Romesser P.B. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 386, № 25. – P. 2363–2376.

101. Verschoor Y.L., van den Berg J., Balduzzi S., van Blijderveen J.C., Oosterling S., Burger P., Aukema T., Vogten T., Dokter S., Beets-Tan R., Lent A.V., Beets G., van Leerdam M., Haanen J.B.A.G., Chababi M. Neoadjuvant nivolumab plus

relatlimab (anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: The NICHE-3 study // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34 (suppl 2). – P. S1254–S1335.

102. Xu R.-H., Wang F., Chen G., Qiu M., Ma J., Liu H., Mo X., Li Y., Wan X., Luo J., Hu Y., Huang X., Jiang W., Li L., Zhou Y., Lu X., Chen Y., Guo Q., Li L., Zhou H. Neoadjuvant treatment of IBI310 (anti-CTLA-4 antibody) plus sintilimab (anti-PD-1 antibody) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer: Results from a randomized, open-labeled, phase Ib study // *J Clin Oncol*. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16). Abstr. 3505.

103. Hu H., Kang L., Zhang J., Wu Z., Wang H., Huang M., Lan P., Wu X., Wang C., Cao W., Hu J., Huang Y., Huang L., Wang H., Shi L., Cai Y., Shen C., Ling J., Xie X., Cai Y., He X., Dou R., Zhou J., Ma T., Zhang X., Luo S., Deng W., Ling L., Liu H., Deng Y. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 38–48.

104. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 2443–2454.

105. Chen E.X., Jonker D.J., Loree J.M., Kennecke H.F., Berry S.R., Couture F., Ahmad C.E., Goffin J.R., Kavan P., Harb M., Colwell B., Samimi S., Samson B., Abbas T., Aucoin N., Aubin F., Koski S.L., Wei A.C., Magoski N.M., Tu D., O'Callaghan C.J. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 study // *JAMA Oncol*. – 2020. – Vol. 6, № 6. – P. 831–838.

106. Eng C., Kim T.W., Bendell J., Argilés G., Tebbutt N.C., Di Bartolomeo M., Falcone A., Fakih M., Kozloff M., Segal N.H., Sobrero A., Yan Y., Chang I., Uyei A., Roberts L., Ciardiello F., *u Investigators*. IMblaze370. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial // *Lancet Oncol*. – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 849–861.

107. Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., Salvatore L., Lonardi S., Tamberi S., Marmorino F., Moretto R., Prisciandaro M., Tamburini E., Tortora G., Passardi A., Bergamo F., Raimondi A., Ritorto G., Borelli B., Conca V., Ugolini C., Aprile G., Antonuzzo L., Gelsomino F. Upfront fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus bevacizumab with or without atezolizumab for patients with metastatic colorectal cancer: Updated and overall survival results of the ATEZOTRIBE study // *J Clin Oncol*. – 2024. – Vol. 42, № 22. – P. 2637–2644.

108. Lenz H.J., Parikh A., Spigel D.R., Cohn A.L., Yoshino T., Kochenderfer M., Elez E., Shao S.H., Deming D., Holdridge R., Larson T., Chen E., Mahipal A., Ucar A., Cullen D., Baskin-Bey E., Kang T., Hammell A.B., Yao J., Tabernero J. Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial // *Immunother Cancer*. – 2024. – Vol. 12, № 3. – P. e008409.

109. Wang F., Wang Z.X., Peng J., Liang X., Cheng Y., Deng Y., Chen K., Zhang M., Zhang J., Wang W., Cao B., Jin Y., Sun M., Lin Y., Luo S., Li Z., Yang L., Li J., Wang Q., Wang Q. First-line serplulimab plus HLX04 and XELOX versus placebo plus bevacizumab and XELOX in metastatic colorectal cancer: A phase 2/3 study // *J Clin Oncol*. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16): abstr 3569.

110. Gaber O., Karan C., Walko C.M., Knepper T.C., Kim R.D., Sabin I.H. Effect of immunotherapy on the survival outcomes in tumor mutational burden-high (TMB-H) microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): A single-institution experience // *J Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 41 (suppl 4): abstr 239.

111. De La Fouchardiere C., Gomez-Roca C.A., De Montfort A., Italiano A., Gilabert M., Tredan O., Korakis I., Ray-Coquard I.L., Rochefort P., Dufresne A., Cousin S., Le Tourne C. Durvalumab + tremelimumab in biologically selected advanced/metastatic solid tumors // *J Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 41 (suppl 16): abstr 2604.

112. Fakih M., Raghu K.P.S., Chang D.Z., Larson T., Cohn A.L., Huyck T.K., Cosgrove D., Fiorillo J.A., Tam R., D'Adamo D., Sharma N., Brennan B.J., Wang Y.A., Coppieters S., Zebger-Gong H., Weispfenning A., Seidel H., Ploeger B.A., Mueller U., Oliveira C.S.V., Paulson A.S. Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 58. – P. 101917.

113. Kim R.D., Kovari B.P., Martinez M., Xie H., Sabin I.H., Mehta R., Strosberg J., Imanirad I., Gbayouri M., Kim Y.C., Kim D.W. A phase I/Ib study of regorafenib and nivolumab in mismatch repair proficient advanced refractory colorectal cancer // *Eur J Cancer*. – 2022. – Vol. 169. – P. 93–102.

114. Kawazoe A., Xu R.H., Garcia-Alfonso P., Passhak M., Teng H.W., Shergill A., Gumus M., Qvortrup C., Stintzing S., Towns K., Kim T.W., Shiu K.K., Cundom J., Ananda S., Lebedinets A., Fu R., Jain R., Adelberg D., Heinemann V., Yoshino T., Elez E. *u Investigators*. LEAP-017. Lenvatinib plus pembrolizumab versus standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: Final analysis of the randomized, open-label, phase III LEAP-017 study // *Clin Oncol*. – 2024. – Vol. 42, № 24. – P. 2918–2927.

115. Fakih M., Bullock A.J., Schlechter B.L., Tsimberidou A.M., Messersmith W.A., Pimentel A., Balmanoukian A.S., Sanborn R.E., Segal N.H., Bockorny B., Sharma S., Henick B.S. Botensilimab plus balstilimab in microsatellite stable metastatic colorectal cancer: Assessing efficacy in non-liver metastatic sites // *J Clin Oncol*. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16): abstr 3556.

116. Kasi P.M., Jafari M.D., Yeo H., Lowenfeld L., Khan U., Nguyen A., Siolas D., Swed B., Khan S., Wood M., Ocean A., Popa E., Garrett K., Golden E., Guniganti P., Zhou X.K., Pigazzi A., Shab M.A., Hissong E., Hidalgo M. Neoadjuvant

botensilimab (BOT) plus balstilimab (BAL) in resectable mismatch repair proficient and deficient colorectal cancer: NEST-1 clinical trial // *Ann Oncol.* – 2024. – Vol. 35 (suppl 1).

117. Boccaccino A, Seitz R, Giordano M, Rossini D, Ambrosini M, Salvatore L, McGregor K, Bergamo F, Conca V, Provenzano L, Tamberi S, Ramundo M, Tortora G, Rasola C. An immune-related gene expression profile to predict the efficacy of adding atezolizumab to first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: A translational analysis of the phase II randomized AtezoTRIBE study // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40 (suppl 16): abstr 3581.

118. Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, Catteau A, Salvatore L, Lonardi S, Boquet I, Tamberi S, Marmorino F, Moretto R, Ambrosini M, Tamburini E, Tortora G, Passardi A, Bergamo F, Kassambara A, Sbarrato T, Morano F, Ritorto G, Borelli B, Boccaccino A. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 876–887.

References

1. [Трякин А.А. Лечение местно-распространенного рака желудка: роль химиотерапии. *Практическая онкология.* 2009; 10(1): 36-40 (In Russ)].
2. [Трякин А.А. Лекрственое лечение метастатического колоректального рака. *Практическая онкология.* 2005; 6 2(22): 112-118 (In Russ)].
3. Zhao J, Zhang S, Guo X, Li C, Yang B, Qu X, Wang S. PD-1 inhibitors combined with paclitaxel and cisplatin in first-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a network meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023; 23: 1221. Doi: 10.1186/s12885-023-11715-3.
4. Chau I, Ajani J.A, Kitagawa Y, Xu J, Wyrwicz L.S., Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu C.H., Adenis A., El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli M.I., Holtved E., et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): 45-month (mo) follow-up from CheckMate 648. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 4034). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4034.
5. Shab M.A., Sun J.M., Shen L., Kato K., Enzinger P.C., Adenis A., Doi T., Kojima T., Li Z., Kim S.B., Cho B.C., Mansoor W., Li S.H., Sunpaweravong P., Alsina Maqueda M. et al. First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-590 study. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 3; abstr 250). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.250.
6. Lu Z., Wang J., Shu Y., Liu L., Kong L., Yang L., Wang B., Sun G., Ji Y., Cao G., Liu H., Cui T., Li N., Qiu W., Li G., Hou X., Luo H., Xue L. et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2022 Apr 19; 377: e068714. Doi: 10.1136/bmj-2021-068714.
7. Luo H., Lu J., Bai Y., Mao T., Wang J., Fan Q., Zhang Y., Zhao K., Chen Z., Gao S., Li J., Fu Z., Gu K., Liu Z., Wu L., Zhang X., Feng J., Sheng Z., Zeng W. Final analysis of the randomized phase 3 ESCORT-1st trial: Camrelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 4055). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4055.
8. Wang Z.X., Cui C., Yao J., Zhang Y., Li M., Feng J., Yang S., Fan Y., Shi J., Zhang X., Shen L., Shu Y., Wang C., Dai T., Mao T., Chen L., Guo Z., et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell* 2022 Mar 14; 40(3): 277-288.e3. Doi: 10.1016/j.ccell.2022.02.007.
9. Yoon H.H., Kato K., Raymond E., Hubner R., Shu Y., Pan Y., Jiang Y., Zhang J., Park S.R., Kojima T., Lin C.Y., Wyrwicz L.S., Tougeron D., Ishihara R., Li L., Wu H., et al. Global, randomized, phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306 update): Minimum 3-year survival follow-up. *J Clin Oncol.* 2024; 42 (suppl 16; abstr 4032). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4032.
10. Huang J., Song Y., Kou X., Tan Z., Zhang S., Sun M., Zhou J., Fan M., Zhang M., Song Y., Li S., Yuan Y., Zhuang W., Zhang J., Jiang H., Gu K., Ye H., Wang Q., Zhu J., et al. Updated results of first-line serplulimab versus placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter phase 3 study (ASTRUM-007). *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 16; abstr e16016). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16016.
11. Chih Hsu C.H., Lu Z., Gao S., Wang J.Y., Sun J.M., Liu T., Fan Q., Cai J., Ge F., Li S., Cha E., Shen L., et al. SKYSCRAPER-08: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of first-line (1L) tiragolumab (tira) + atezolizumab (atezo) and chemotherapy (CT) in patients (pts) with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *J Clin Oncol.* 2024; 42 (suppl 3; abstr 245). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.245.
12. Sun J.M., Chao Y., Kim S.B., Rba S.Y., Evans T.R.J., Strickland A., Wainberg Z.A., Chau I., Pells-Avraham S., Ajani J.A., Malhotra R., Liu Q., Li S., Cha E., Rabalkar S., Allen S., et al. Chemotherapy plus camrelizumab versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCORT-NEO): A multi-center, randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42, (suppl 3; abstr LBA244). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA244.
13. L Bai L., Chiu C., Kadowaki S., Robert M., Hara H., Hong M.H., Bergamo F., Pernot S., Cunningham D., Lin C., Keam B., Matsumura Y., Enya K., Waxman I., Jin L., Ngo D., Drews U., Mancao C., Le Berre M., Kato K., et al. A phase II

study of regorafenib in combination with nivolumab in patients with recurrent or metastatic solid tumors: Results of the ESCC cohort. *Annals of Oncology*. 2022; 33 (suppl_7): S555-S580. Doi: 10.1016/annonc/annonc1065.

14. Meng X, Wang J, Xia J, Wu T, Luo Z, Hong Y.G., Lu P, Guo Y, Ji Y, Zhang M, Yang L, Cheng P, Liang W, Shan Z, Fan Q, Wang F. Camrelizumab plus apatinib after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CAP 02 Re-challenge): A single-arm multicenter, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2024; 42 (suppl 3; abstr 364). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.364.

15. Cousin S, Metges J.P., Bellera C.A., Guégan J.P., Adenis A, Gomez-Roca C.A., Cassier P.A., Hollebecque A, Cantarel C, Palmieri L.J., Kind M, Soubeyran I, et al. REGOMUNE: A phase II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors—Results of the oesophageal or gastric carcinoma (OGC) cohort. *J Clin Oncol*. 2022; 40 (suppl 16; abstr 4060). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4060.

16. [Fedyanin M.YU., Tryakin A.A., Rajs A.B., Kononec P.V., Abu-Hajdar O.B., Gladilina I.A. i soavt. Meta-analiz issledovaniy effektivnosti dobavleniya anti-PD1 antitel k himioterapii pervoj linii rasprostrannyonogo raka pishchevoda. *Zlokachestvennye opuholi*. 2023; 13(2): 3 (In Russ)]. Doi: 10.18027 / 2224-5057-2023-13-2-3.

17. Jin Z, Wang J, Sun J, Zhu C, Zhang J, Zhang B. PD-1/PD-L1 based immunochemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis focus on PD-L1 expression level. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 Jul; 6(7): e1794. Doi: 10.1002/cnr2.1794.

18. Lei M, Doki Y, Kitagawa Y, Kato K, Chau I, Yao J, Xu J, Wyrwicz L.S., Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu C.H., Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli M.I., et al. Nivolumab (NIVO) plus (+) chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as 1L treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First comprehensive biomarker analyses from CheckMate 648. *J Clin Oncol*. 2024; 42 (suppl 3; abstr 252). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.252.

19. Zhu K, Chen H, Xu C, Chen D, Jin Z, Ren S, Witharana P, Chen B, Shen J. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy in the second-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis* 2023; 31; 15(3): 1186-1195. Doi: 10.21037/jtd-22-1169.

20. Chin K, Kato K, Cho B.C., Takahashi M, Okada M, Lin C.Y., Kadowaki S, Abn M.J., Hamamoto Y, Doki Y, Yen C.C., Kubota Y, Kim S.B., Hsu C.H., Holtved E., et al. Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2021; 39 (suppl 3; abstr 204). Doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.204.

21. Kojima T, Shab M.A., Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu C.H., Doi T, Moriwaki T, Kim S.B., Lee S.H., Bommouna J, Kato K, Shen L, Enzinger P, Qin S.K., et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 10; 38(35): 4138-4148. Doi: 10.1200/JCO.20.01888.

22. Huang J, Xu J, Chen Y, Zhuang W, Zhang Y, Chen Z, Chen J, Zhang H, Niu Z, Fan Q, Lin L, Gu K, Liu Y, Ba Y, Miao Z, Jiang X, Zeng M, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCOR): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020 Jun; 21(6): 832-842. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8.

23. Shen L, Kato K, Kim S.B., Ajani J.A., Zhao K, He Z, Yu X, Shu Y, Luo Q, Wang J, Chen Z, Niu Z, Zhang L, Yi T, Sun J.M., Chen J, Yu G, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2022; 10; 40(26): 3065-3076. Doi: 10.1200/JCO.21.01926.

24. Xu J, Li Y, Fan Q, Shu Y, Wu Z, Cui T, Gu K, Tao M, Wang X, Cui C, Xu N, Xiao J, Gao Q, Liu Y, Zhang T, Zhou H, Wang Y, Xu L, Ma Z, Wang Y. Sintilimab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory to previous chemotherapy: A randomized, open-label phase II trial (ORIENT-2). *J Clin Oncol*. 2020; 38 (suppl; abstr 4511). Doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4511.

25. Wang L, Guo J.C., Chuang C.H., Cao G, Huang S, Liu J, Guo T, Wu T.C., Li S, Lin J, King H.Y., Cai J, Yang W, Liu Q, Allen S, Wang Y, Zhang J, Hsu C.H., et al. Concordance among the three commercially available PD-L1 assays for esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2023; 41 (suppl 16; abstr 4058). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4058.

26. Ge F, Huo Z, Cai X, Hu Q, Chen W, Lin G, Zhong R, You Z, Wang R, Lu Y, Huang Q, Zhang H, Song A, Li C, Wen Y, Jiang Y, Liang H, He J, Liang W, Liu J. Evaluation of Clinical and Safety Outcomes of Neoadjuvant Immunotherapy Combined With Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022; 5: e2239778. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.39778.

27. Gaber C, Sarker J, Abdelaziz A, Okpara E, Lee T, Klempner S.J., Nipp R.D. Pathologic complete response among patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2024; 42 (suppl 3; abstr 305). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.305.

28. Yuan W.P., Chen Y, Liu J, Zhang W, Chen X, He H, Chen P, Lin J, Zhang D, Lin H, Wei W, Chen W, Zhou H, Gao P, Liu S, Wang F. Camrelizumab plus chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy as neoadjuvant therapy for resectable thoracic oesophageal squamous cell cancer (REVO): A multicenter, randomized, open-label, phase II trial. *Annals of Oncology*. 2023; 34 (suppl 2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.

29. Li Y, Qin J, Xue L, Hao A, Jiang T, Liu S, Jiang H, Kang M, Li H, Tian H, Fu J, Ma J, Fu M, Han Y, Chen L, Tan L, Dai T, Liao Y, Zhang W, Li B. Chemotherapy plus camrelizumab versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCOR-NEO): A multi-center, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2024; 42 (suppl 3; abstr LBA244). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA244.

30. Lee S., Abn B.C., Park S.Y., Kim D.J., Lee C.G., Cho J., et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Ann Oncol.* 2019; 30: v754. Doi: 10.1093/annonc/mdz266.018.
31. Zhang Y., Yuan Y., Xu Y., Tian R., Liao J., Zeng X., Wang Y., Liu Y., Zhou X., Peng F., Zhou L., Wang H., Hou W., Yu M., Xiu W., Huang M., Zhang X., Gong Y., Lu Y., Zou B. Tislelizumab combined with neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: A prospective, phase II clinical study. *Annals of Oncology.* 2023; 34 (suppl_2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.
32. Xu Y., Cheng Q., Wang Y., Zhu W., Huang J., Du D., Tian Z., Yang H., Zhou C., Zhou S., Sun X., Wang Y., Wang J., Wang Z., Hu X., Chen M. Comparing toripalimab combined with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter, open-label, randomized phase II clinical trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42 (suppl 16; abstr 4079). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4079.
33. Eads J.R., Graham N., Gibson M.K., Rajdev L., Chakravarthy A.B., Khullar O.V., Lin S.H., Wistuba I.I., Agarwal R., Blazar M., Mehta D.R., Al Baghdadi T., Jin N., et al. A phase II/III study of peri-operative nivolumab and ipilimumab in patients (pts) with locoregional esophageal (E) and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Results of the neoadjuvant pathologic complete response rate (ECOG-ACRIN EA2174). *J Clin Oncol.* 2024; 42 (suppl 16; abstr 4000). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4000.
34. Kelly R.J., Ajani J.A., Kuzdzal J., Zander T., Van Cutsem E., Piessen G., Mendez G., Feliciano J., Motoyama S., Lièvre A., Uronis H., Elimova E., Grootscholten C., et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(13): 1191-1203. Doi: 10.1056/NEJMoa2032125.
35. Kelly R., Moehler M., Ajani J., Yao J., Kuzdzal J., Zander T., Van Cutsem E., Piessen G., Mendez G., Feliciano J., Motoyama S., Lièvre A., Uronis H., Elimova E., Grootscholten C., Geboes K., Yang Y., Zhang J., Novosiadly R., et al. Adjuvant nivolumab vs placebo in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: First report of comprehensive biomarker analyses from CheckMate 577. *Ann Oncol.* 2023, 34(S1): O7. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.04.022.
36. Shitara K., Van Cutsem E., Bang Y.J., Fuchs C., Wyrwicz L., Lee K.W., Kudaba I., Garrido M., Chung H.C., Lee J., Castro H.R., Mansoor W., Braghiroli M.I., Karaseva N., et al. 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. *JAMA Oncol.* 2020 Oct 1; 6(10): 1571-1580. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.
37. Kang Y.K., Chen L.T., Ryu M.H., Oh D.Y., Oh S.C., Chung H.C., Lee K.W., Omori T., Shitara K., Sakuramoto S., Chung I.J., Yamaguchi K., Kato K., Sym S.J., Kado S., et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Lancet Oncology.* 2022; 23(2): 234-247. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6.
38. Tintinot J., Stein A., Paschold L., Goekkurt E., Schultheiß C., Lorenzen S., Ettrich T.J., Knorrnschild J.R., Jacobasch L., Kubicka S., Al-Batran S.E., Reinacher-Schick A.C., Pink D., et al. Final survival results of ipilimumab or FOLFOX in combination with nivolumab and trastuzumab in previously untreated HER2 positive esophago gastric adenocarcinoma: The randomized AIO INTEGA trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 16; abstr 4026). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4026.
39. Shitara K., Moehler M.H., Ajani J.A., Shen L., Garrido M., Gallardo C., Wyrwicz L.S., Yamaguchi K., Cleary J.M., Elimova E., Maya R.E.B., Karamouzis M., Skoczylas T., et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. *J Clin Oncol.* 2024; 42 (suppl 3; abstr 306). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.306.
40. Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Bai Y., Xu J., Lonardi S., Metges J., Yanez Weber P.E., Wyrwicz L.S., Shen L., Ostapenko Y.V., Bilici M., Chung H.C., Shitara K., Qin S., Van Cutsem E., Tabernero J., Li K., Shih C., Bhagia P., et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: Survival results from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled KEYNOTE-811 study. *Annals of Oncology.* 2023; 34 (suppl_2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.
41. Rba S.Y., Wyrwicz L., Yanez Weber P.E., Bai Y., Ryu M.H., Lee J., Rivera F., Alves G.V., Garrido M., Shiu K.K., Fernández M.G., Li J., Lowery M.A., Cil T., et al. KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1-selected populations. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 16; abstr 4014). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4014.
42. Qiu M.Z., Oh D.Y., Kato K., Arkenau T., Tabernero J., Cruz Correa M., Zimina A.V., Bai Y., Shi J., Lee K.W., Wang J., Poddubskaya E., Pan H., Rba S.Y., et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.* 2024; 385: e078876. Doi: 10.1136/bmj-2023-078876.
43. Zhang X., Wang J., Wang G., Zhang Y., Fan Q., Chuangxin L., Hu C., Sun M.L., Wan Y., Sun S., Wang J., Zhang L., Shu Y., Luo J., Zhu D., et al. GEMSTONE-303: Prespecified progression-free survival and overall survival final analyses of a phase III study of sugemalimab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy in treatment-naïve advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology.* 2023; 34 (suppl_2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.
44. Xu J., Jiang H., Pan Y., Gu K., Cang S., Han L., Shu Y., Li J., Zhao J., Pan H., Luo S., Qin Y., Guo Q., Bai Y., et al. ORIENT-16. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Dec 5; 330(21): 2064-2074. Doi: 10.1001/jama.2023.19918.

45. *Sbitara K., 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: 123-133. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
46. *Bang Y.J., 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: 2052-2060. Doi: 10.1093/annonc/mdy264.
47. *Kang Y.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: 2461-2471. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
48. *Fuchs C.S., et al.* Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4: e180013. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
49. *Sbitara K., Hara H., Takahashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M., Yoshii T., Kotani D., Tamura H., Mikamoto Y., Hirano N., Wakabayashi M., Nomura S., et al.* Updated results from a phase Ib trial of regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer (REGONIVO, EPOC1603). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(4) suppl. Doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.135.
50. *Cohen D.J., Lee J.W., Becker D.J., Siolas D., Beri N., Ryan T., Kozuch P., Yu S., Levinson B.A., Goldberg J.D., Leichman L.P., Oberstein P.E.* Phase II study of lenvatinib plus pembrolizumab for patients with immunotherapy-naïve advanced gastric cancer following first line therapy. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 16; abstr 4042). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4042.
51. *Chung H.C., Lwin Z., Gomez-Roca C.A., Longo F., Yanez E., Alvarez E.C., Grabam D.M., Doherty M., Cassier P., Lopez J.S., Basu B., Hendifar A.E., Maurice-Dror C., et al.* LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors—Results from the gastric cancer cohort. *J Clin Oncol.* 2021; 39 (suppl 15; abstr 4030). Doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4030.
52. *Lei M., et al.* Association of PD-L1 combined positive score and immune gene signatures with efficacy of nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients with metastatic gastroesophageal cancer (mGEC). *Cancer Res.* 2019; 79 (13 Supplement): 2673. Doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-2673.
53. *Zhao J.J., Yap D.W.T., Chan Y.H., Tan B.K.J., Teo C.B., Syn N.L., Smyth E.C., Soon Y.Y., Sundar R.* Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40(4): 392-402. Doi: 10.1200/JCO.21.01862.
54. [Трякин А.А., Федянин М.Ю., Cуканов А.С., ШЕлыгин Ю.А., Pokataev I.A., Ignatova E.O., Hakimova G.G., Frolova M.A., Tyulyandin S.A. Mikrosatellitnaya nestabil'nost' kak unikal'naya harakteristika opuholej i prediktor effektivnosti immunoterapii. *Zlokachestvennye opuholi*. 2019; 9(4): 59-69 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69.
55. *Sun H., Nered S., Tryakin A., Abgaryan M., Artamonova E., Stroganova A., Stilidi I.* Microsatellite Instability (MSI) in Patients With Gastric Cancer (GC) and Correlation With PD-L1 Expression. *J Clin Oncol.* 2024; 42 3_suppl: 389. Doi: 10.1200/jco.2024.42.3_suppl.389.
56. *Chao J., Fuchs C.S., Sbitara K., Tabernero J., Muro K., Van Cutsem E., Bang Y.J., De Vita F., Landers G., Yen C.J., Chau I., Elme A., Lee J., et al.* Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol/* 2021; 7(6): 895-902. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0275.
57. *Muro K., Kawakami H., Kadowaki S., Makiyama A., Tsuda M., Hirata K., Sugimoto N., Machida N., Hara H., Hirano H., Esaki T., Komatsu Y., Hironaka S.* A phase II study of nivolumab plus low dose ipilimumab as first-line therapy in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction MSI-H tumor: First results of the NO LIMIT study (WJOG13320G/CA209-7W7). *Annals of Oncology*. 2023; 34 (suppl_2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.
58. *Ignatova E., Seriak D., Fedyanin M., Tryakin A., Pokataev I., Menshikova S., Vakhobova Y., Smirnova K., Tyulandin S., Ajani J.A.* Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach. *Gastric Cancer*. 2020; 23(6): 951-960. Doi: 10.1007/s10120-020-01095-z. E.
59. *Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sher X., Jung H., Lee M., Lee S., Park S.H., Park J.O., et al.* Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018; 24(9): 1449-1458. Doi: 10.1038/s41591-018-0101-z.
60. *Peng Z., Xie T., Bai Y., Tong S., Zhao X., Bei Z., Zhao F., Cai J.* Immune microenvironment and genomic alterations interpret heterogeneous response to immunotherapy in EBV-associated gastric carcinoma. *Annals of Oncology*. 2021; 32 (suppl_5): S1040-S1075. Doi: 10.1016/annonc/annonc708.
61. *Peng Z., Liu B., Wei J., Wang C., Zhang Y., Shu Y., Liu L., Li J., Zhu X., Fan Q., Feng Y., Zhang Y., Luo Y., Li L., Zhou H., Shen L.* A phase II study of sintilimab plus IBI310 for Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2023; 34 (suppl_2): S619-S650. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01940-3.
62. *Al-Batran S.E., Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Homann N., Schenk M., Lindig U., Heuer V., Kretzschmar A., Goekkurt E., Haag G.M., Knorrenschild J.R., Bolling C., Hofheinz R.-D., Angermeier S.* Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 16; abstr 4003). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003.

63. Yuan S., Nie R.-C., Jin Y., Liang C.-C., Jian R., Li Y.-F., Qiu H., Wang W., Chen S., Zhang D.-S., Huang C.-Y., Ling Y.-H., Yang Q.-X., Wang Z.-X., Guan W.-L., Chen Y.-B., Sun X.-W., et al. Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Results from a prospective, randomized, open-label, phase II trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 16; abstr 4001). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4001.
64. Li C., Zheng Y., Shi Z., Yang L., Zhang B., Wang Z., Chen H., Wang X., Zhao P., Dong J., Lian C., Zhao Q., Zheng Z., Zhang A., Xu S., Wang K., Yuan F., Tian Y., Yin K., Zhu Z. Perioperative camrelizumab combined with rivoceranib and chemotherapy versus chemo for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The first interim analysis of a randomized, phase III trial (DRAGON IV). *Annals of Oncology.* 2023; 34 (suppl_2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.
65. Janjigian Y.Y., Al-Batran S., Wainberg Z.A., Van Cutsem E., Molena D., Muro K., Hyung W.J., Wyrwicz L.S., Oh D., Omori T., Moebler M., Garrido M., Oliveira S.C.S., Liberman M., Castro Oliden V., Bilici M., Kurland J.F., et al. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study. *Annals of Oncology.* 2023; 34 (suppl_2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.
66. Shitara K., Rba S.Y., Wyrwicz L.S., Oshima T., Karaseva N., Osipov M., Yasui H., Yabusaki H., Afanasyev S., Park Y., Al-Batran S., Yoshikawa T., Yanez Weber P.E., Di Bartolomeo M., Lonardi S., Fang X., Shih C., Bhagia P., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study. *Annals of Oncology.* 2023; 34 (suppl_2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.
67. [Sun' H., Nered S.N., Tryakin A.A., Bugaev V.E., Stroganova A.M., Kuznecova O.A., CHzhun B., Imaraliev O.T., Stilidi I.S. Neoadjuvantnaya himioimmunoterapiya u pacientov rakom zheludka s mikrosatellitnoj nestabil'nost'yu. *Voprosy onkologii.* 2023; 69(2): 275-284 (In Russ)]. Doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284.
68. Petrelli F., Antista M., Marra F., Cribiu F.M., Rampulla V., Pietrantonio F., Dottorini L., Ghidini M., Luciani A., Zaniboni A., Tomasello G. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for MSI early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2024; 16: 17588359241231259. Doi: 10.1177/17588359241231259.
69. André T., Tougeron D., Piessen G., de la Fouchardière C., Louvet C., Adenis A., Jary M., Tournigand C., Aparicio T., Desrame J., Lièvre A., Garcia-Larnicol M.-L. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(2): 255-265. Doi: 10.1200/JCO.22.00686.
70. Pietrantonio F., Raimondi A., Lonardi S., Murgioni S., Tamperi S., Strippoli A., Palermo F., Prisciandaro M., Randon G., Corti F., Bergamo F., Nappo F., Leone A.G., et al. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 4; abstr 358). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358.
71. Terasbima M., Kang Y.-K., Kim Y.-W., Boku N., Chung H.C.C., Chen J.-S., Ji J., Yeh T.-S., Chen L.-T., Ryu M.-H., Kim J.G., Omori T., Rba S.Y., Kim T.-Y., Ryu K.-W., et al. ATTRACTION-5: A phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 16; abstr 4000). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4000.
72. Smyth E., Mauer M., Cella C., Ben-Abaron I., Piessen G., Wyrwicz L., Al-Haidari G., Fleitas Kanonnikoff T., Boige V., Stahl M., Martens U., Obermannová R., Gomez-Martin C., Thuss-Patience P., Arrazubi V., Avallone A. EORTC 1707 VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients (pts) with resected gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1)—an open-label randomized controlled phase II study. *Annals of Oncology.* 2023; 34: S182-S183. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.04.021.
73. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2509-2520. Doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
74. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 Jul 28; 357(6349): 409-413. Doi: 10.1126/science.aan6733.
75. Lenz H.-J., Van Cutsem E., Limon M.L., Wong K.Y.M., Hendlisch A., Aglietta M., Garcia-Alfonso P., Neyns B., Cardin D.B., Dragovich T., Shah U., Abdullaev S. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 10; 40(2): 161-170. Doi: 10.1200/JCO.21.01015.
76. Shi U., André T., Kim T.W., Vittrup Jensen B., Jensen L.H., Punt C.J.A., Smith D., Garcia-Carbonero R., Alcaide-Garcia J., Gibbs P., de la Fouchardière C., Rivera F., Fernandez M.E.E., Le D.T., Yoshino T., Zuo Y., Fogelman D., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Annals of Oncology.* 2023; 34 (suppl_2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.
77. Lenz H.-J., Lonardi S., Elez E., Van Cutsem E., Jensen L.H., Benmouna J., Mendez G., Schenker M., de la Fouchardière C., Limon M.L., Yoshino T., Li J., Manzano J.L., Dragovich T., Shah U., McCraith S.M., Lei M., Overman M.J., et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/

mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Expanded efficacy analysis from CheckMate 8HW. *J Clin Oncol.* 2024; 42 (suppl 16; abstr 3503). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3503.

78. Taieb J., Bouche O., André T., Le Malicot K., Laurent-Puig P., Bez J., Toullec C., Borg C., Randrian V., Evesque L., Corbinais S., Perrier H., Buecher B., Di Fiore F., Gallois C., Emile J.-F., Lepage C., Elhajbi F., Tougeron D. u Investigators., SAMCO-PRODIGE 54. Avelumab vs Standard Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer and Microsatellite Instability: A Randomized Clinical Trial. *AMA Oncol.* 2023; 9(10): 1356-1363. Doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2761.

79. Li J., Xu Y., Zang A., Gao Y., Gao Q., Zhang Y., Wang D., Xu J., Yuan Y., Jiang H., Ying J., Shi C., Deng Y., Wang J., Liu T., Huang Y., Qian X., Pan Y., Cheng Y., Hu S., Wang J., Shi M., Wang K., Hu H., Shen L. Tislelizumab in previously treated, locally advanced unresectable/metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient solid tumors. *Chin J Cancer Res.* 2024 Jun 30; 36(3): 257-269. Doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2024.03.03.

80. Le D.T., Diaz L.A. Jr., Kim T.W., Van Cutsem E., Geva R., Jäger D., Hara H., Burge M., O'Neil B.H., Kavan P., Yoshino T., Guimbaud R., Taniguchi H., et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. *Eur J Cancer.* 2023 Jun; 186: 185-195. Doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.016.

81. Overman M.J., Lenz H.-J., André T., Aglietta M., Wong M.K., Luppi G., Van Cutsem E., McDermott R.S., Hendlisz A., Cardin D.B., Morse M., Neyns B., Hill A.G., Limon M.L. Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Five-year follow-up from CheckMate 142. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 16; abstr 3510). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3510.

82. André T., Lonardi S., Wong K.Y.M., Lenz H.-J., Gelsomino F., Aglietta M., Morse M.A., Van Cutsem E., McDermott R., Hill A., Sawyer M.B., Hendlisz A., Neyns B., Abdullaev S., Memaj A., Lei M., Dixon M., Kopetz S., Overman M.J. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022 Oct; 33(10): 1052-1060. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.008.

83. Cohen R., Meurisse A., Pudlarz T., Bennouna J., Tournigand C., de la Fouchardiere C., Tougeron D., Borg C., Mazard T., Chibaudel B., Garcia-Larnicol M.-L., Svrcek M., Menu Y., Vernere D. One-year duration of nivolumab plus ipilimumab in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up of the GERCOR NIPICOL phase II study. *J Clin Oncol.* 2022; 40(4) suppl. Doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.01.

84. Overman M.J., Gelsomino F., Aglietta M., Wong M., Limon M.L., Leonard G., Garcia-Alfonso P., Hill A.G., Cubillo Gracian A., Van Cutsem E., El-Rayes B., McCraith S.M., He B., Lei M., Lonardi S. Nivolumab plus relatlimab in patients with previously treated microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. *J Immunother Cancer.* 2024 May 31; 12(5): e008689. Doi: 10.1136/jitc-2023-008689.

85. Stemmer A., Strauss G., Halpern N., Beller T., Golan T., Margalit O., Shacham-Shmueli E., Boursi B. Predictive biomarkers for response to immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 4; abstr 254). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.254.

86. Saberzadeh Ardestani B., Jones J.C., Hubbard J.M., McWilliams R.R., Halfdanarson T.R., Shi Q., Sonbol B.B., Ticku J., Jin Z., Sinicrope F.A. Efficacy of pembrolizumab as first-line therapy in patients with mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer in relation to the metastatic site. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 4; abstr 57). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.57.

87. Zhou Y., Kuang Y., Wang C., Yu Y., Pan L., Hu X. mpact of KRAS mutation on the tumor microenvironment in colorectal cancer. *Int J Biol Sci.* 2024 Mar 3; 20(5): 1947-1964. Doi: 10.7150/ijbs.88779.

88. Sathe A., Mason K., Grimes S.M., Zhou Z., Lau B.T., Bai X., Su A., Tan X., Lee H., Suarez C.J., Poultides G., Zhang N.R., Ji H.P. Colorectal Cancer Metastases in the Liver Establish Immunosuppressive Spatial Networking between Tumor-Associated SPP1+ Macrophages and Fibroblasts. *Clin Cancer Res.* 2023; 29(1): 244-260. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2041.

89. Schrock A.B., Ouyang C., Sandhu J., Sokol E., Jin D., Ross J.S., Miller V.A., Lim D., Amanam I., Chao J., Catenacci D., Cho M., Braiteh F., Klempner S.J., Ali S.M., Fakih M. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2019 Jul 1; 30(7): 1096-1103. Doi: 10.1093/annonc/mdz134.

90. Kwon M., An M., Klempner S.J., Lee H., Kim K.M., Sa J.K., Cho H.J., Hong J.Y., Lee T., Min Y.W., Kim T.J., Min B.H., Park W.Y., Kang W.K., Kim K.T., Kim S.T., Lee J. Determinants of Response and Intrinsic Resistance to PD-1 Blockade in Microsatellite Instability-High Gastric Cancer. *Cancer Discov.* 2021 Sep; 11(9): 2168-2185. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0219.

91. Lenz H.-J., Overman M.J., Van Cutsem E., Limon M.L., Wong M.K., Hendlisz A., Aglietta M., Garcia-Alfonso P., Neyns B., Cardin D.B., Dragovich T., Shab U., McCraith S.M. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 64-month (mo) follow-up from CheckMate 142. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 16; abstr 3550). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3550.

92. Chen M., Wang Z., Liu Z., Deng T., Wang X., Chang Z., Zhang Q., Yang W., Liu N., Ji Z., Zhang X., Wang X., Peng Z., Li Y., Cao Y., Jin X., Lu H., Qu H., Tang Y., Xu C., Fang W., Zhang H., Yan D., Wang L., Li J., Zhang J., Wang Q., Xue L.,

Yin F., Han G., Cheng Z., Liu Q., Jin Y., Zhang Y. PD-1/PD-L1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus PD-1/PD-L1 Inhibitor in Microsatellite Instability Gastrointestinal Cancers: A Multicenter Retrospective Study. *JCO Precis Oncol.* 2023 Mar; 7: e2200463. Doi: 10.1200/PO.22.00463.

93. Gallois C., Landi M., Taieb J., Lonardi S., Bergamo F., Intini R., Maddalena G., Pietrantonio F., Corti F., Ambrosini M., Martinetti A., Germani M.M., Boccaccio C. Transcriptomic signatures of MSI-high metastatic colorectal cancer to predict efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 16; abstr 3570). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3570.

94. Chida K., Kawazoe A., Suzuki T., Kawazu M., Ueno T., Takenouchi K., Nakamura Y., Kuboki Y., Kotani D., Kojima T., Bando H., Misbima S., Kuwata T., Sakamoto N., Watanabe J., Mano H., Ikeda M., Sbitara K., Endo I., Nakatsura T., Yoshino T. Transcriptomic Profiling of MSI-H/dMMR Gastrointestinal Tumors to Identify Determinants of Responsiveness to Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(10): 2110-2117. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0041.

95. Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., Artz O., Marabelle A., André T., Maddalena G., Mazzoli G., Intini R., Cohen R., Cercek A., Segal N.H., Saltz L., Varghese A.M., Yaeger R., Nusrat M., Goldberg Z., Ku G.Y., El Dika I., Margalit O., Grinsbun A., Kasi P.M., Schilsky R. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2024 Jul; 35(7): 643-655. Doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.009.

96. Rousseau B.J.-C., Bieche I., Pasmant E., Simmet V., Hamzaoui N., Mashiab-Planchon J., Pouessel D., Bruyas A., Augereau P., Grob J.-J., Rolland F., Saada-Bouazid E., Cohen R., Bouche O., Hoog-Labouret N., Legrand F., Simon C., Lamr A. High activity of nivolumab in patients with pathogenic exonuclease domain POLE (edPOLE) mutated Mismatch Repair proficient (MMRp) advanced tumours. *Annals of Oncology.* 2020; 31: S463. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.640>.

97. Shiu K.-K., Jiang Y., Saunders M., Seligmann J.F., Iveson T., Wilson R.H., Grabam J.S., Khan K.H., Militello A.-M., Irvine S., Adedoyin T., Begum R., Bhat R., Wilson W., Plumb A. NEOPRISM-CRC: Neoadjuvant pembrolizumab stratified to tumour mutation burden for high risk stage 2 or stage 3 deficient-MMR/MSI-high colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2024; 42:17 suppl, LBA3504-LBA3504. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA350.

98. Ding K.-F., Chen G., Ye Y., Liu Y., Sun Y., Gao Y., Zhang J., Wei S., Li C., Li D., Zhou Y., Liu M., Zhang J., Zhang L., Kong D. Preoperative (neoadjuvant) therapy with tislelizumab for locally advanced colorectal cancer with high microsatellite instability or deficient mismatch repair: An open-label, single-arm, multicenter phase II study. *Journal of Clinical Oncology.* 2024; 42:16 suppl, 3599-3599. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.359.

99. [Zagidullina A.A., Kuznecova O.A., Fedyanin M.YU., Mamedli Z.Z., Aliev V.A., Polynovskij A.V., Malibova O.A., Karasev I.A., Stroganova A.M., Tiryakin A.A. Promezhutochnye rezul'taty primeneniya neoad'juvantnoj immunoterapii preparatom prololimab u pacientov s mestnorasprostranennym MSI / dMMR kolorektal'nym rakom. Zlokachestvennye opuholi. 2024; 14(2): 19-28 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2024-013.

100. Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., Weiss J., Shia J., Lamendola-Essel M., El Dika I.H., Segal N., Shcherba M., Sugarman R., Stadler Z., Yaeger R., Smith J.J., Rousseau B., Argiles G., Patel M., Desai A., Saltz L.B., Widmar M., Iyer K., Zhang J., Gianino N., Crane C., Romesser P.B. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jun 23; 386(25): 2363-2376. Doi: 10.1056/NEJMoa2201445.

101. Verschoor Y.L., van den Berg J., Balduzzi S., van Blijderveen J.C., Oosterling S., Burger P., Aukema T., Vogten T., Dokter S., Beets-Tan R., Lent A.V., Beets G., van Leerdam M., Haanen J.B.A.G., Chababi M. Neoadjuvant nivolumab plus relatlimab (anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: The NICHE-3 study. *Annals of Oncology.* 2023; 34 (suppl 2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.

102. Xu R.-H., Wang F., Chen G., Qiu M., Ma J., Liu H., Mo X., Li Y., Wan X., Luo J., Hu Y., Huang X., Jiang W., Li L., Zhou Y., Lu X., Chen Y., Guo Q., Li L., Zhou H. Neoadjuvant treatment of IBI310 (anti-CTLA-4 antibody) plus sintilimab (anti-PD-1 antibody) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer: Results from a randomized, open-labeled, phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2024; 42 (suppl 16; abstr 3505). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3505.

103. Hu H., Kang L., Zhang J., Wu Z., Wang H., Huang M., Lan P., Wu X., Wang C., Cao W., Hu J., Huang Y., Huang L., Wang H., Shi L., Cai Y., Shen C., Ling J., Xie X., Cai Y., He X., Dou R., Zhou J., Ma T., Zhang X., Luo S., Deng W., Ling L., Liu H., Deng Y. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jan; 7(1): 38-48. Doi: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.

104. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28; 366(26): 2443-54. Doi: 10.1056/NEJMoa1200690.

105. Chen E.X., Jonker D.J., Loree J.M., Kennecke H.F., Berry S.R., Couture F., Ahmad C.E., Goffin J.R., Kavan P., Harb M., Colwell B., Samimi S., Samson B., Abbas T., Aucoin N., Aubin F., Koski S.L., Wei A.C., Magoski N.M., Tu D., O'Callaghan C.J. Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO. 26 Study. *JAMA Oncol.* 2020 Jun 1; 6(6): 831-838. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0910. [В Интернете]

106. Eng C., Kim T.W., Bendell J., Argiles G., Tebbutt N.C., Di Bartolomeo M., Falcone A., Fakih M., Kozloff M., Segal N.H., Sobrero A., Yan Y., Chang I., Uyei A., Roberts L., Ciardiello F., u Investigators. IMblaze370. Atezolizumab with or without

cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jun; 20(6): 849-861. Doi: 10.1016/S1473-2045(19)30027-0.

107. Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., Salvatore L., Lonardi S., Tamberi S., Marmorino F., Moretto R., Prisciandaro M., Tamburini E., Tortora G., Passardi A., Bergamo F., Raimondi A., Ritorito G., Borelli B., Conca V., Ugolini C., Aprile G., Antonuzzo L., Gelsomino F. Upfront Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Bevacizumab With or Without Atezolizumab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Updated and Overall Survival Results of the ATEZO-TRIBE Study. *J Clin Oncol.* 2024 Aug 1; 42(22): 2637-2644. Doi: 10.1200/JCO.23.02728.

108. Lenz H.J., Parikh A., Spigel D.R., Cohn A.L., Yoshino T., Kochenderfer M., Elez E., Shao S.H., Deming D., Holdridge R., Larson T., Chen E., Mahipal A., Ucar A., Cullen D., Baskin-Bey E., Kang T., Hammell A.B., Yao J., Tabernero J. Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial. *Immunother Cancer.* 2024 Mar 13; 12(3): e008409. Doi: 10.1136/jitc-2023-008409.

109. Wang F., Wang Z.X., Peng J., Liang X., Cheng Y., Deng Y., Chen K., Zhang M., Zhang J., Wang W., Cao B., Jin Y., Sun M., Lin Y., Luo S., Li Z., Yang L., Li J., Wang Q., Wang Q. First-line serplulimab plus HLX04 and XELOX versus placebo plus bevacizumab and XELOX in metastatic colorectal cancer: A phase 2/3 study. *J Clin Oncol.* 2024; 42 (suppl 16; abstr 3569). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3569.

110. Gaber O., Karan C., Walko C.M., Knepper T.C., Kim R.D., Sabin I.H. Effect of immunotherapy on the survival outcomes in tumor mutational burden-high (TMB-H) microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): A single-institution experience. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 4; abstr 239). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.239.

111. De La Fouchardiere C., Gomez-Roca C.A., De Montfort A., Italiano A., Gilabert M., Tredan O., Korakis I., Ray-Coquard I.L., Rochefort P., Dufresne A., Cousin S., Le Tourne C. Durvalumab + tremelimumab in biologically selected advanced/metastatic solid tumors. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl 16; abstr 2604). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2604.

112. Fakih M., Ragbav K.P.S., Chang D.Z., Larson T., Cohn A.L., Huyck T.K., Cosgrove D., Fiorillo J.A., Tam R., D'Adamo D., Sharma N., Brennan B.J., Wang Y.A., Coppieters S., Zebger-Gong H., Weispfenning A., Seidel H., Ploeger B.A., Mueller U., Oliveira C.S.V., Paulson A.S. Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study. *EClinicalMedicine.* 2023 Apr 6; 58: 101917. Doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101917.

113. Kim R.D., Kovari B.P., Martinez M., Xie H., Sabin I.H., Mehta R., Strosberg J., Imanirad I., Gbayouri M., Kim Y.C., Kim D.W. A phase I/Ib study of regorafenib and nivolumab in mismatch repair proficient advanced refractory colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2022 Jul; 169: 93-102. Doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.026.

114. Kawazoe A., Xu R.H., Garcia-Alfonso P., Passhak M., Teng H.W., Shergill A., Gumus M., Qvortrup C., Stintzing S., Towns K., Kim T.W., Shiu K.K., Cundom J., Ananda S., Lebedinets A., Fu R., Jain R., Adelberg D., Heinemann V., Yoshino T., Elez E. u Investigators. LEAP-017. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Standard of Care for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Final Analysis of the Randomized, Open-Label, Phase III LEAP-017 Study. *Clin Oncol.* 2024 Aug 20; 42(24): 2918-2927. Doi: 10.1200/JCO.23.02736.

115. Fakih M., Bullock A.J., Schlechter B.L., Tsimberidou A.M., Messersmith W.A., Pimentel A., Balmanoukian A.S., Sanborn R.E., Segal N.H., Bockorny B., Sharma S., Henick B.S. Botensilimab plus balstilimab in microsatellite stable metastatic colorectal cancer: Assessing efficacy in non-liver metastatic sites. *J Clin Oncol.* 2024; 42 (suppl 16; abstr 3556). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3556.

116. Kasi P.M., Jafari M.D., Yeo H., Lowenfeld L., Khan U., Nguyen A., Siolas D., Swed B., Khan S., Wood M., Ocean A., Popa E., Garrett K., Golden E., Guniganti P., Zhou X.K., Pigazzi A., Shah M.A., Hissong E., Hidalgo M. Neoadjuvant botensilimab (BOT) plus balstilimab (BAL) in resectable mismatch repair proficient and deficient colorectal cancer: NEST-1 clinical trial. *Ann Oncol.* 2024; 35 suppl.1. Doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.019.

117. Boccaccino A., Seitz R., Giordano M., Rossini D., Ambrosini M., Salvatore L., McGregor K., Bergamo F., Conca V., Provenzano L., Tamberi S., Ramundo M., Tortora G., Rasola C. An immune-related gene expression profile to predict the efficacy of adding atezolizumab to first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: A translational analysis of the phase II randomized Atezo-TRIBE study. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 16; abstr 3581). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3581.

118. Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., Catteau A., Salvatore L., Lonardi S., Boquet I., Tamberi S., Marmorino F., Moretto R., Ambrosini M., Tamburini E., Tortora G., Passardi A., Bergamo F., Kassambara A., Sbarrato T., Morano F., Ritorito G., Borelli B., Boccaccino A. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (Atezo-TRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jul; 23(7): 876-887. Doi: 10.1016/S1473-2045(22)00274-1.