

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-022>

Полная патоморфологическая регрессия опухоли после неоадъювантной иммунотерапии у больной раком желудка с микросателлитной нестабильностью без экспрессии PD-L1 (CPS-0). Клинический случай

С.Н. Неред^{1,2}, Р.Н. Джамалиддинова³, Хэнянь Сунь¹, А.А. Трякин¹, П.В. Кононец¹, И.С. Стилиди^{1,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Хэнянь Сунь sunhenian@mail.ru

Несмотря на современные методы лечения рака желудка (РЖ), выживаемость при местнораспространенных опухолях остается крайне неудовлетворительной, что побуждает к поиску новых терапевтических опций, а также потенциальных предикторных факторов для индивидуализации подходов к лечению. Появление новых молекулярных классификаций РЖ The Cancer Genome Atlas (TCGA) и Asian Cancer Research Group (ACRG) и выделение в них отдельной группы — рак желудка с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI), вызванной дефектом системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair-deficient, dMMR), открыли путь к новому направлению в лечении — иммунотерапии. MSI статус и экспрессия PD-L1 рассматриваются как предикторы эффективности иммунотерапии при РЖ. Однако вопрос о том, какой из этих 2 маркеров является более точным или необходимо рассматривать их в совокупности, остается неизученным. При этом высокую эффективность терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета принято объяснять более частой экспрессией PD-L1 при микросателлитно нестабильных опухолях по сравнению с микросателлитно стабильными. В статье приведено наблюдение высокой эффективности иммунотерапии в виде полной патоморфологической регрессии опухоли у больной местнораспространенным раком желудка с MSI-H статусом после неоадъювантной иммунотерапии, несмотря на отсутствие экспрессии PD-L1, CPS-0. В течение 1,5 лет после лечения пациентка наблюдается в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина без признаков прогрессирования.

Ключевые слова: рак желудка, микросателлитная нестабильность, PD-L1, CPS, химиоиммунотерапия

Для цитирования: Неред С.Н., Джамалиддинова Р.Н., Сунь Хэнянь и соавт. Полная патоморфологическая регрессия опухоли после неоадъювантной иммунотерапии у больной раком желудка с микросателлитной нестабильностью без экспрессии PD-L1 (CPS-0). Клинический случай. Злокачественные опухоли 2024;14(4):77–83. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-022>

Pathological complete response after neoadjuvant immunochemotherapy in gastric cancer with microsatellite instability without PD-L1 expression (CPS = 0). A case report

S. N. Nered^{1,2}, R. N. Dzamaliddinova³, H. Sun¹, A. A. Tryakin¹, P. V. Kononets¹, I. S. Stilidi^{1,3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Henian Sun sunhenian@mail.ru

Despite the use of modern treatment methods for gastric cancer (GC), survival rates in locally advanced stages remain unsatisfactory. This necessitates the search for new therapeutic options and potential predictive factors for tailoring treatment approaches. The emergence of new molecular classifications like The Cancer Genome

Atlas (TCGA) and the Asian Cancer Research Group (ACRG), leading to the identification of a distinct subset — gastric cancer with high microsatellite instability (MSI-H) caused by mismatch repair deficiency (dMMR), has paved the way for a novel treatment direction: immunotherapy. MSI status and PD-L1 expression are regarded as predictors of immunotherapy efficacy in GC. However, the question of which marker is more accurate or if they should be considered together remains unanswered. Furthermore, the efficacy of checkpoint inhibitor therapy is often attributed to increased PD-L1 expression in microsatellite unstable tumors compared to microsatellite stable ones. The article discusses a case demonstrating the high efficacy of immunochemotherapy, resulting in complete pathomorphological regression of the tumor in a patient with locally advanced gastric cancer and MSI-H status after neoadjuvant immunochemotherapy, despite the absence of PD-L1 expression (CPS=0). The patient has been monitored for 1.5 years post-treatment at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology without signs of progression.

Keywords: gastric cancer, microsatellite instability, PD-L1, CPS, immunotherapy

For citation: Nered S.N., Dzamaliddinova R.N., Sun H., et al. Pathological complete response after neoadjuvant immunochemotherapy in gastric cancer with microsatellite instability without PD-L1 expression (CPS = 0). A case report. *Zlo-kachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2024;14(4):77–83 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-022>

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в структуре злокачественных новообразований по данным GLOBOCAN: за 2020 год зафиксировано более 1 миллиона случаев заболевания (5-е место) и 796 000 смертей от рака желудка (4-е место) [1]. В России в структуре онкозаболеваемости на рак желудка приходится 5,8% (6-е место), смертности — 9,1% (3-е место), причем удельный вес РЖ в структуре смертности населения трудоспособного возраста (30–49 лет) составляет 9,4–9,7% (3–4 место), что однозначно повышает социальную значимость данного заболевания [2].

Несмотря на современные и эффективные подходы к терапии, показатели 5-летней выживаемости при местнораспространенном раке желудка при проведении стандартной терапии в объеме периоперационной химиотерапии FLOT и гастрэктомии, остаются достаточно низкими — всего 45%, что требует поиска новых опций лечения и улучшения клинического прогноза [3].

В 2014 году проект The Cancer Genome Atlas (TCGA) приблизил понимание биологии опухоли: на основании молекулярного анализа образцов РЖ было выделено 4 основных молекулярных подтипа, одним из которых является рак желудка с MSI [4]. В молекулярной классификации Asian Cancer Research Group (ACRG) также выделен микросателлитно нестабильный РЖ как отдельный подтип РЖ, который отличается высокой иммуногенностью и потенциально может быть чувствительным к иммунотерапии [5].

Эффективность иммунотерапии при опухолях с MSI статусом объясняется тем, что дефицит системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR — mismatch repair system) приводит к возникновению гипермутированного фенотипа, который и обуславливает высокую иммуногенность опухоли за счет образования большого количества неоантигенов, стимулирующих инфильтрацию опухоли CD8+ лимфоцитами. Для укрытия от цитотоксического действия лимфоцитов на клетках опухоли образуются

PD-L1 молекулы, являющиеся мишенью для иммунотерапии с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [6–8]. Оценка уровня экспрессии PD-L1 рассматривается как потенциальный прогностический фактор эффективности иммунотерапии. Есть данные, свидетельствующие о более высокой частоте PD-L1 экспрессии в опухолях желудка с MSI статусом при сравнении с опухолями MSS фенотипа [9–11]. В соответствии с этим предполагается, что эффективность иммунотерапии при MSI РЖ, в первую очередь, обусловлена высоким уровнем экспрессии PD-L1.

В статье рассмотрен клинический случай полной патоморфологической регрессии опухоли у больной местнораспространенным раком желудка с MSI статусом после неoadъювантной иммунохимиотерапии, несмотря на отсутствие экспрессии PD-L1, CPS=0. Поскольку РЖ с MSI является малочувствительным к цитостатической химиотерапии можно думать, что противоопухолевый эффект получен в первую очередь за счет иммунотерапевтического компонента предоперационного лечения [9,12–16]. В таком случае высокая эффективность ингибиторов PD-1 при отсутствии экспрессии PD-L1 может указывать на существование других механизмов действия иммунотерапии, помимо блокады данного рецептора.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 63 лет в марте 2022 года поступила в отделение абдоминальной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на умеренную общую слабость, периодический дискомфорт в левом подреберье. При обследовании по месту жительства по данным эзофагогастродуоденоскопии обнаружена опухоль тела и проксимального отдела желудка. Гистологически — низкодифференцированная аденокарцинома с признаками внеклеточного слизеобразования (интестинальный тип по Lauren). Далее для дообследования и лечения

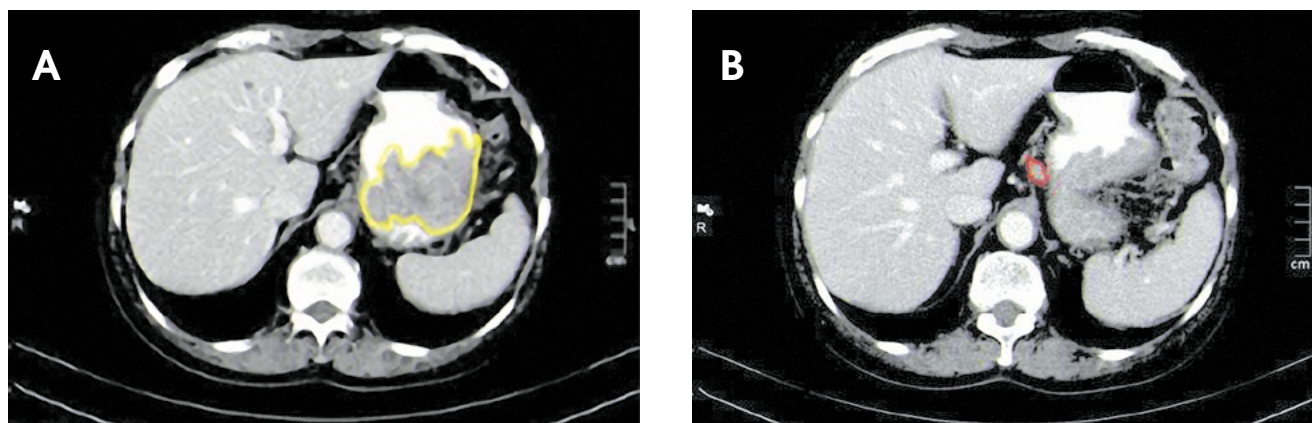


Рисунок 1. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от марта 2022 года (до лечения): А — опухоль желудка (выделена); В — парагастральный лимфатический узел (выделен).

Figure 1. Computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast from March 2022 (before treatment): A — stomach tumor (highlighted); B — paragastric lymph node (highlighted)

пациентка наблюдалась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ.

При компьютерной томографии органов брюшной полости — массивная опухоль большой кривизны желудка размером 7×5,5 см, распространяющаяся на заднюю стенку, метастазы в парагастральные лимфоузлы (у малой кривизны и вдоль левой желудочной артерии размерами 1,5×1 см, рис. 1).

По данным ЭГДС, на уровне верхней трети тела желудка, преимущественно по большой кривизне с частичным переходом на заднюю стенку определяется крупнобугристый опухолевый инфильтрат около 5 см в диаметре с участками изъязвлений, покрытый налетом фибрина и местами с очагами некроза. Опухоль фрагментируется при взятии биопсии, контактно кровоточива. Слизистая оболочка желудка в свободных от опухоли отделах гиперемирована. Гистологическое заключение — низкодифференцированная аденокарцинома с признаками внеклеточного слизеобразования (интестинальный тип по Lauren).

По данным эндосонографии, распространения опухоли за пределы серозной оболочки не отмечено, дифференцировка слоев в зоне опухоли отсутствует. Парагастрально определяются множественные увеличенные лимфатические узлы. Эндосонографическая картина опухоли тела желудка, uT3N1.

Для адекватного стадирования заболевания 25.03.2022 г. выполнена диагностическая лапароскопия, взяты смывы с брюшины на цитологическое исследование, биопсия подозрительных очагов по париетальной брюшине под куполом диафрагмы (размерами до 3 мм, количеством до 8). Цитологическое заключение — в полученном материале элементы крови, скопления мезотелия. Гистологическое заключение — без признаков опухолевого роста.

Выставлен окончательный клинический диагноз — рак тела и проксимального отдела желудка cT4aN2M0, IIIA стадия.

Выполнено ИГХ исследование биопсийного материала для определения уровня экспрессии Her2/neu: интенсивность и процент окрашенных опухолевых клеток — 1+ (10%). С целью определения PD-L1-статуса на биопсионном материале проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к PD-L1 (22C3 Dako). Combined Positive Score — 0.

Определение микросателлитной нестабильности осуществлено методом ПЦР по маркерам BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27, ассоциированными с структурно-функциональными нарушениями системы репарации неспаренных оснований ДНК. Микросателлитная нестабильность выявлена по 5 маркерам — опухоль с микросателлитной нестабильностью (MSI).

С апреля по май 2022 года проведено 4 курса химиотерапии по схеме FLOT (доцетаксел 50 мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 200 мг/м² в/в + 5-фторурацил 2600 мг/м² инфузия 24 часа — день 1, каждые 14 дней) на фоне инъекций филгастима 300 мкг однократно в день 2. С 3-го курса к химиотерапии добавлен ниволумаб 200 мг. Позднее добавление ниволумаба связано с отказом пациентки от введения препарата на первых 2 курсах. Лечение перенесла удовлетворительно, с астенией 2 степени. 4 курс лекарственной терапии проведен с редукцией дозы 5-ФУ до 2200 мг/м², оксалиплатина до 65 мг/м² в связи с длительной астенией 2 степени после 3 курса. Иммуноопосредованных осложнений за период лечения не зафиксировано.

По данным контрольных обследований (КТ ОГК, ОБП, ОМТ с контрастным усилением и ЭГДС) — выраженная положительная динамика в виде уменьшения в размерах опухолевого образования желудка и парагастральных лимфатических узлов (рис. 2).

Гистологическое заключение операционного материала: на слизистой оболочке задней стенки тела желудка определяется изъязвленный дефект размерами 3,8×4,1 см, с гранулярной темно-красной поверхностью, валико-

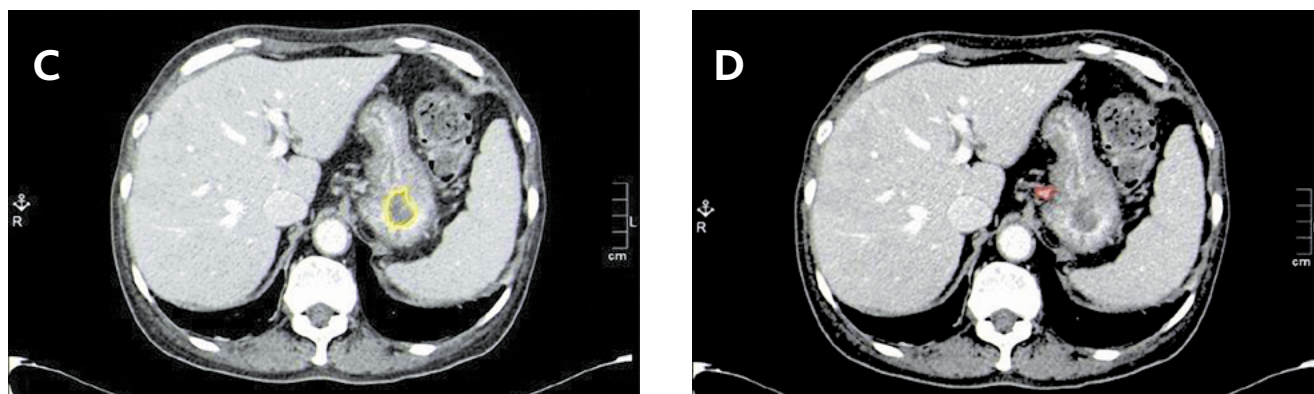


Рисунок 2. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от июня 2022 года (после проведения неoadъювантной химио-иммунотерапии): С — опухоль желудка (выделена); D — парагастральный лимфатический узел (выделен).

Figure 2. Computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast from June 2022 (after neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy): C — gastric tumor (highlighted); D — paraesophageal lymph node (highlighted)

образно приподнятым краем. В исследуемом материале жизнеспособная опухоль не обнаружена, что соответствует полному морфологическому регрессу опухоли после проведенной терапии (TRG-1, по Mandard). В краях резекции клетки опухоли не обнаружены. Исследовано 22 лимфатических узла, опухолевых клеток в них не обнаружено.

Учитывая данные послеоперационного гистологического исследования, выставлен патоморфологический диагноз — рак тела и проксимального отдела желудка урT0N0M0, 0 стадия.

Планировалось проведение адъювантной иммунохимиотерапии по схеме FLOT + ниволумаб. Однако в послеоперационном периоде у пациентки развилась гипохромная микроцитарная анемия лёгкой степени, нейтропения II степени. Проводилась терапия препаратами железа (мальтофер) на протяжении 3 недель и витамином B12 в дозе 500 мкг на протяжении 7 дней без явного клинического улучшения. По данным миелограммы метастазов, признаков миелодисплазии не выявлено.

Учитывая длительную нейтропению, плохую переносимость предыдущих курсов химиотерапии, рекомендовано проведение химиотерапии по схеме FOLFOX с редукцией доз оксалиплатина до 65 мг/м², 5-фторурацила в/в струйно до 20 мг/м², 5-фторурацила в/в кап до 1800 мг/м². Иммунотерапия ниволумабом продолжена в прежнем объеме.

С 27.09.2022 по 26.10.2022 г. проведено 3 курса ХТ по схеме FOLFOX. В перерывах — длительная астения 2 степени. Третий курс химиотерапии проведен не полностью: в связи с нарастающим нейтрофильным лейкоцитозом и подъемом температуры тела длительная инфузия 5-ФУ прервана, проведена эмпирическая антибактериальная терапия с эффектом.

03.10.22 г., 17.10.22 г. — 1 и 2 введение ниволумаба по месту жительства. Иммуноопосредованная токсичность не наблюдалась.

Учитывая полный патоморфоз по данным гистологического исследования операционного материала, переносимость химиотерапии, отказ пациентки от дальнейшего проведения ХТ, решено отменить 4 курс химиотерапии, продолжить терапию ниволумабом 240 мг внутривенно каждые 2 недели.

Далее пациентка продолжила терапию ниволумабом по месту жительства. Лечение завершено в июле 2023 г.

На данный момент специфическое лечение пациентка не получает. При контрольном обследовании через 1,5 года признаков прогрессирования не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярная классификация РЖ, представленная в исследованиях TCGA и ACRG, расширила возможности индивидуализации лечения пациентов, учитывая уникальные биологические особенности разных подгрупп рака желудка. Особый интерес привлекает группа рака желудка с MSI, которая отличается высокой иммуногенностью и потенциально может получить выигрыш от назначения иммунотерапии. По различным источникам частота встречаемости MSI фенотипа РЖ составляет 5–23% [9,17–19].

MSI молекулярный подтип опухоли имеет свои клинические особенности: чаще встречается у женщин, коррелирует с кишечным типом, локализованным в дистальной части желудка, и характеризуется более благоприятным прогнозом [4,14,20].

Smyth E. С и соавт. изучили выживаемость в зависимости от MSI-статуса опухоли у больных, ранее входивших в исследование MAGIC. Оказалось, что пациенты с MSI опухолью, которым было выполнено только хирургическое лечение, имели прогноз лучше по сравнению с пациентами MSS статусом опухоли (HR 0,35, 95% CI 0,11–1,11, $p = 0,08$). Напротив, проведение периоперационной химиотерапии и хирургического лечения пациентам с MSI статусом ассо-

цировалось с ухудшением показателей ОВ (HR = 2,22, 95% CI 1,02–4,85, $p = 0,04$) [14]. Схожие результаты отмечены у больных, получавших адъювантную химиотерапию в исследовании CLASSIC, где добавление химиотерапии оксалиплатином и капецитабином к хирургическому лечению ассоциировалось с ухудшением показателей выживаемости [17]. Мета-анализ, объединивший больных из 4 рандомизированных исследований (MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S), в которых сравнивались различные стратегии лечения рака желудка, также подтверждает, что MSI фенотип может выступать негативным предиктивным фактором для химиотерапии [9].

MSI статус часто коррелирует с высоким уровнем экспрессии PD-L1: частота PD-L1 позитивности опухоли при MSI РЖ составляет порядка 33–72% [9–11]. Способность опухоли экспрессировать на своей поверхности лиганды PD-1 является самостоятельным механизмом опухолевой иммунорезистентности, но вместе с тем может являться точкой приложения действия иммунотерапии — блокады PD-1/PD-L1 и, соответственно, выступать положительным предиктивным фактором эффективности иммунотерапии у больных РЖ с высоким уровнем экспрессии PD-L1.

Имеются данные об эффективности применения PD-1/PD-L1 ингибиторов у пациентов с MSI диссеминированным РЖ [18,21,22]. В связи с этим возникает вопрос о том, будут ли наблюдаться аналогичные результаты при применении иммунотерапии у пациентов MSI местнораспространенным операбельным раком желудка.

Обнадёживающие результаты иммунотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка получены в исследованиях II фазы NEONIPIGA и DANTE [23,24]. Применение неоадъювантной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом в исследовании NEONIPIGA продемонстрировало частоту pCR у пациентов MSI-H статусом опухоли — 59%, в то время как фторпиримидин-содержащая химиотерапия в данной подгруппе пациентов позволила достичь pCR всего в 10%. В исследовании DANTE добавление атезолизумаба к стандартной периперационной

химиотерапии по схеме FLOT сопровождалось более высокой частотой pCR по сравнению с химиотерапией (50% против 27%). Представляет интерес корреляция уровня экспрессии PD-L1 и частоты достижения pCR. В исследовании NEONIPIGA частота достижения pCR значительно не зависела от уровня экспрессии PD-L1, а в исследовании DANTE наибольший выигрыш в достижении pCR наблюдался у пациентов, получивших иммунохимиотерапию с CPS ≥ 10 –46%. При CPS ≥ 1 частота достижения pCR в группах пациентов, получавших химиоиммунотерапию и только химиотерапию, составила 27% и 25%.

Таким образом, на современном этапе эффективность иммунотерапии у больных с MSI типом РЖ объясняют высокой частотой экспрессии PD-L1, однако у 30% больных с MSI-статусом опухоли экспрессия PD-L1 не определяется. Вопрос об эффективности иммунотерапии в таких случаях, также как у больных с MSS типом опухоли, сопровождающимся высоким уровнем экспрессии PD-L1, практически не изучен. Наше наблюдение демонстрирует высокую эффективность химио-иммунотерапии с включением PD-L1/PD-1-ингибитора у больной с MSI-типом опухоли без экспрессии PD-L1 (CPS = 0). Это может предполагать наличие других факторов, обуславливающих чувствительность MSI опухолей к иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение MSI статуса у больных раком желудка можно рекомендовать уже на этапе первичной диагностики не только в случае диссеминированной стадии, но и при местнораспространенной опухоли. Это позволит более точно оценить прогноз заболевания и планировать лечение с учетом чувствительности опухолей данного фенотипа к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Возможно, именно MSI статус следует рассматривать как более точный биомаркер эффективности иммунотерапии по сравнению с уровнем экспрессии PD-L1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.252.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021.252 p (In Russ.)
3. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–9. <https://doi.org/10.1038/nature13480>

5. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21(5):449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
6. Tran-Minh M.L., Lehmann-Che J., Lambert J., et al. Prevalence and prognosis of microsatellite instability in oesogastric adenocarcinoma, NORDICAP 16–01. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45(4):101691. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101691>
7. Narita Y., Muro K. Updated immunotherapy for gastric cancer. *J Clin Med* 2023;12(7):2636. <https://doi.org/10.3390/jcm12072636>
8. Saeterdal I., Bjørheim J., Lislud K., et al. Frameshift-mutation-derived peptides as tumor-specific antigens in inherited and spontaneous colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(23):13255–60. <https://doi.org/10.1073/pnas.231326898>
9. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(35):p.3392–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>
10. Derks S., Liao X., Chiaravalli A.M., et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget* 2016;7(22):32925–32. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9076>
11. Sun H., Nered S., Tryakin A., et al. Microsatellite instability (MSI) in patients with gastric cancer (GC) and correlation with PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 2024;42(3_suppl):389–389. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.389
12. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и соавт. Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неоадьювантную терапию. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):275–284. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>.
Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability. *Voprosy Onkologii* 2023;69(2):275–284. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284> (In Russ.)
13. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и соавт. Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности. *Тазовая хирургия и онкология* 2023;13(2):17–26. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26>.
Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., et al. The results of treatment for resectable gastric cancer with microsatellite instability. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2023;13(2):17–26. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26> (In Russ.)
14. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1197–1203. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>
15. Hashimoto T., Kurokawa Y., Takahashi T., et al. Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019;22(4):785–792. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-00918-4>
16. Nappo F., Fornaro L., Pompella L., et al. Pattern of recurrence and overall survival in esophagogastric cancer after perioperative FLOT and clinical outcomes in MSI-H population: the PROSECCO Study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149(9):6601–6611. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04636-y>
17. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J., et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg* 2019;270(2):309–316. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002803>
18. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
19. Marrelli D., Polom K., Pascale V., et al. Strong Prognostic Value of Microsatellite Instability in Intestinal Type Non-cardia Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(3):943–50. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4931-3>
20. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
21. Tabernero J., Van Cutsem E., Bang Y.J., et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019;37(18_suppl):LBA4007-LBA4007. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA4007
22. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
23. André T., Tougeron D., Piessen G., et al. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00686>

24. Al-Batran S.E., Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., et al. A randomized, open-label, phase II/III efficacy and safety study of atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophagogastric junction and high immune responsiveness: the IKF-S633/DANTE trial, a trial of AIO in collaboration with SAKK. *J Clin Oncol* 2023;41:TPS4177. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS4177

ВКЛАД АВТОРОВ

С. Н. Неред, П. В. Кононец: существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение статьи;

Р. Н. Джамалиддинова, Хэнянь Сунь: планирование научной работы, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

А. А. Трякин, И. С. Стилиди: составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

ORCID АВТОРОВ

Неред Сергей Николаевич

<https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Джамалиддинова Равиля Нурисламовна

<https://orcid.org/0009-0000-4681-8527>

Сунь Хэнянь

<https://orcid.org/0000-0001-5574-0047>

Трякин Алексей Александрович

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Кононец Павел Вячеславович

<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

Стилиди Иван Сократович

<https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 05.07.2024,
прошла рецензирование 22.08.2024,
принята в печать 22.10.2024

AUTHORS' CONTRIBUTION

S. N. Nered, P. V. Kononets: significant contribution to the development of the concept, analysis of scientific work, statistical processing and analysis of data, drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the article;

R. N. Dzhamaliddinova, Henian Sun: analysis of scientific work, statistical processing and analysis of data, drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content;

A. A. Tryakin, I. S. Stilidi: drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content, the final availability of the required version of the manuscript.

ORCID OF AUTHORS

Nered Sergei Nikolaevich

<https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Dzhamaliddinova Ravilya Nurislamovna

<https://orcid.org/0009-0000-4681-8527>

Henian Sun

<https://orcid.org/0000-0001-5574-0047>

Tryakin Aleksei Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Kononets Pavel Vyacheslavovich

<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

Stilidi Ivan Sokratovich

<https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.