



*Х. Сунь¹, С.Н. Неред^{2,3}, А.А. Трякин², В.Е. Бугаев²,
 А.М. Строганова², О.А. Кузнецова², Б. Чжун⁴, О.Т. Имаралиев², И.С. Стилиди^{1,2}*

Неoadьювантная химиоиммунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью

¹ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва
⁴Лундский университет, г. Лунд, Швеция

Актуальность. Periоперационная химиотерапия является стандартом лечения пациентов с местно-распространенным резектабельным раком желудка (РЖ). Частота и эффективность periоперационной химиотерапии (ХТ) в зависимости от наличия микросателлитной нестабильности (MSI) у пациентов, получивших преоперационную терапию, остается неясной.

Цель. Изучить эффективность periоперационной терапии у больных РЖ с разным уровнем MSI.

Материалы и методы. В исследование включены 173 больных местно-распространенным РЖ, получивших periоперационную терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. У всех больных проводился тест на микросателлитную нестабильность (MSI-H) с помощью BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27. Оценивалась степень патоморфологического регресса (TRG) по А.М. Mandard, безрецидивная (БРВ) и общая (ОВ) выживаемость.

Результаты. В 17 (9,82 %) случаях выявлена MSI-H. Высокая степень TRG выявлена у 15,17 % больных с MSS статусом, 0 из 12 больных — с MSI, получавших FLOT или FOLFIRINOX, и у 3 из 5 больных, получавших химиоиммунотерапию. 6-месячная БРВ у больных с MSS составила 93 % против 58 % у больных MSI-H, получивших ХТ, и 100 % — у больных из группы химиоиммунотерапии ($p = 0,034$).

Выводы. Наши данные показывают, что результаты системной periоперационной ХТ с использованием современных режимов у больных с MSI-H-статусом хуже, чем у больных с MSS-статусом. Добавление ниволумаба к химиотерапии позволили достичь высокой частоты (60 %) полного патоморфологического регресса у группы пациентов с MSI-H статусом.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; рак желудка; неoadьювантная химиотерапия; иммунотерапия; химиоиммунотерапия

Для цитирования: Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., Бугаев В.Е., Строганова А.М., Кузнецова О.А., Чжун Б., Имаралиев О.Т., Стилиди И.С. Неoadьювантная химиоиммунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью. Вопросы онкологии. 2023;69(2):275–284. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284

Введение

На сегодняшний день periоперационная химиотерапия (ХТ) является предпочтительным вариантом лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка (МРРЖ), достоверно улучшая прогноз пациентов [1]. В течение многих лет режим CF (цисплатин +5-фторурацил), режим ECF/EOX (эпирубицин+цисплатин +фторурацил/ эпирубицин+оксалиплатин+капецитабин) были стандартными схемами periоперационной химиотерапии [2]. В последнее время лидирующее положение по данному показанию занял режим FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил), показав свое преимущество по сравнению с комбинацией ECF [3]. Тем не менее, достигнутый уровень 5-летней общей выживаемости (ОВ), равный 35,1 %, остаётся неудовлетворительным, делая поиск новых методов диагностики и лечения РЖ все более актуальными [4].

В последние годы разработаны классификации РЖ на основе молекулярных характеристик опухоли. С внедрением в научную практику методов секвенирования ДНК, РНК, анализа CNV (изменение числа копий) и метилирования ДНК, стало возможным классифицировать РЖ на молекулярные подтипы, тем самым получая более детализированную информацию об опухоли, чем «стандартные» гистологические характеристики.

Согласно TCGA (The Cancer Genome Atlas), РЖ можно разделить на четыре подгруппы: 1) опухоли, ассоциированные с вирусом Эпштейн-Барр (Epstein-Barr virus, EBV), 2) опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), 3) геномно-стабильные опухоли (genomically stable, GS), 4) опухоли с хромосомной нестабильностью (chromosomal instability, CIN) [5].

Однако в настоящее время нет молекулярных маркеров, которые являются предикторами эффективности периоперационной терапии. Помимо этого, также отсутствует достаточное количество данных о корреляции между клинико-морфологическими данными и молекулярными подтипами. Sohn и соавт. проанализировали клиническое течение различных молекулярных подтипов РЖ. Авторы исследования анализировали образцы опухолей у пациентов, перенесших хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией или без нее. Они доказали, что отдаленные результаты лечения лучше всего у пациентов с EBV-ассоциированным РЖ, в группе пациентов с опухолями MSI-H прогноз умеренный, далее идут больные с опухолями с хромосомной нестабильностью (CIN), а самым наихудшим прогнозом обладают пациенты молекулярным подтипом GS [6]. Y. Kim и соавт. проанализировали 107 опухолевых образцов у больных РЖ. Авторы исследования не смогли показать статически значимую разницу в клиническом исходе у разных подгрупп пациентов, однако анализ был ограничен тем фактом, что в него было включено небольшое количество пациентов, в т. ч. с разными клиническими стадиями заболевания [7].

Фенотип MSI-H, вызванный инактивацией системы репарации неспаренных оснований ДНК (MMR) либо из-за соматического гиперметилирования промотора гена MLH1, либо из-за мутаций герминальной линии в MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, в последнее время привлекает все большее внимание из-за выраженной иммуногенности РЖ MSI-H подтипа и их реакции на блокаду ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [8, 9]. Этот фенотип является прямым следствием дефицита системы MMR, поскольку инсерционные/делеционные мутации, приводят к образованию пептидных неоантигенов с множественным сдвигом рамки считывания [8].

Локализованные MSI-H РЖ характеризуются лучшим прогнозом по сравнению с MSS опухолями, однако при этом значение периоперационной и адъювантной ХТ у них остается спорным [10, 11].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа — ниволумаб, пембролизумаб — зарегистрированы для лечения пациентов метастатическим РЖ, однако демонстрируют ограниченные

результаты в неотобранной популяции пациентов. Предикторами эффекта является высокий уровень экспрессии PD-L1, наличие MSI-H и, вероятно, EBV-положительные опухоли. Высокая эффективность ингибиторов контрольных точек у пациентов с MSI-H привела к первой в истории онкологии агностической регистрации препарата пембролизумаба в этой популяции больных. В настоящее время исследователями разных стран производятся исследования по интеграции иммунотерапии в адъювантном или неоадъювантном режиме.

Учитывая ограниченность и противоречивость данных об эффективности химио- и химиоиммунотерапии в зависимости от MSI-статуса у больных местно-распространенным РЖ, целью нашего исследования было изучение частоты патоморфологического ответа опухоли и выживаемости у больных РЖ после периоперационной химиоиммунотерапии в зависимости от статуса MSI.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с местно-распространенным резектабельным РЖ, получивших периоперационную лекарственную терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с сентября 2019 г. по июнь 2022 г. У всех пациентов была проведена оценка статуса MSI в опухолевой ткани. Критерии включения в исследование были следующими: 1) возраст — от 18 до 80 лет; 2) периоперационная ХТ; 3) морфологическая верификация аденокарциномы желудка; 4) полные данные оценки степени патоморфологического регресса опухоли; 5) наличие полных клинико-морфологических данных в медицинской документации. Критерии исключения были следующими: 1) наличие синхронных или метастатических опухолей других локализаций; 2) декомпенсированная печеночная или почечная недостаточность; 3) отягощенный соматический статус.

Анализ включенных пациентов проводился по медицинской документации. Анализу подвергались демографические характеристики, гистологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли, степень патоморфологического регресса опухоли в корреляции со схемой лекарственного лечения, а также показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Все участницы экспериментальной группы исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 216 от 21.03.2022 г.).

В качестве периоперационной ХТ применялись режимы FLOT, FOLFIRINOX (иринотекан, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил) и, при противопоказаниях к триплетам, режим mFOLFOX6 (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил). Проводилось по 4 цикла терапии каждые 2 нед. до и после хирургического вмешательства. С конца 2021 г. у пациентов с MSI-H опухолями к режимам ХТ стал добавляться ниволумаб в дозе 240 мг в/в в день 1 или пембролизумаб 400 мг в/в день 1 каждого курса химиотерапии.

Клинико-морфологические характеристики. Сбор данных о возрасте, поле, локализации опухоли, хирургическом методе, типе резекции, cTNM (AJCC-TNM 8th), ypTNM (AJCC-TNM 8th), степени дифференцировки опу-

холи, сосудистой инвазии, перинеуральной инвазии, соотношении лимфатических узлов (LNR). Стадирование заболевания проводилось на основании данных эзофагогастродуоденоскопии с эндосонографией, компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, диагностической лапароскопии. Статус лимфатических узлов (cN0 или cN+) определяли в соответствии с их диаметром, формой и характером контрастирования.

Вид оперативного вмешательства выбирали в зависимости от локализации опухоли. Больным с аденокарциномой пищевода-желудочного перехода I типа по Siewert выполнялась операция по типу Льюиса. Пациентам с опухолями II типа по Siewert получали такое же лечение, как и при I типе. Объем операции у больных с опухолями III типа определялся в зависимости от уровня поражения пищевода. При раке проксимального отдела или тела желудка выполнялась гастрэктомия с D2 лимфодиссекцией. При раке дистального отдела желудка выполнялась дистальная субтотальная резекция желудка с D2 лимфодиссекцией.

Методы анализа микросателлитной нестабильности.

Определение микросателлитной нестабильности проводилось методом ПЦР с помощью маркеров BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27.

Оценка степени патоморфологического регресса (TRG, Tumor Regression Grade). TRG оценивалась с использованием критериев А.М. Mandard et al.[12].

Степень патоморфоза	Определение
TRG-1	Отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли
TRG-2	Сохранение немногочисленных жизнеспособных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений
TRG-3	Большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза
TRG-4	Опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями
TRG-5	Отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза

Результаты

В исследование суммарно были включены 173 пациента, из них у 156 пациентов диагностирован MSS-статус, MSI-H статус был диагностирован у 12 пациентов, получивших периоперационную ХТ, и у 5 пациентов, получивших периоперационную химиотерапию (с ниволумабом). В табл. 1 представлены клинические данные пациентов до начала лечения.

Послеоперационные клинические данные представлены в табл. 2.

Из 156 пациентов с MSS-статусом 145 (92,95 %) пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение, 8 (5,13 %) пациентам выполнено хирургическое лечение в другом лечебном учреждении, у 3 (1,92 %) пациентов отмечено прогрессирование заболевания после неoadьювантной терапии. Среди оперированных пациентов с MSS-статусом у 40 пациентов (27,58 %) выявлен выраженный патоморфологический регресс (степень TRG-1 и TRG-2). Среди пациентов с MSI-H статусом, получивших пери-

операционную ХТ (n = 12), несмотря на использование современных схем ХТ в режимах FLOT или FOLFIRINOX, у 4 (33,33 %) пациентов отмечено прогрессирование заболевания после неoadьювантного этапа лечения. В 8 (66,67 %) случаях выполнено радикальное хирургическое лечение, при этом ни у одного пациента не отмечена степень патоморфологического регресса TRG-1 или TRG-2. Все пациенты с MSI-H статусом, получившие периоперационную химиотерапию (n = 5), подверглись радикальному хирургическому лечению. У 3 пациентов отмечен выраженный патоморфологический регресс TRG-1, в 1 случае — степень TRG-2, ещё в 1 случае — степень TRG-4. Следует отметить, что в случае пациентки со степенью регрессии TRG-4 были отмечены более длительные межкурсовые интервалы (более 1 мес.) по техническим причинам. Более подробное описание курса лечения у данной группы пациентов представлено в табл. 3.

Медиана наблюдения за пациентами составила 32 мес. Для группы пациентов с MSS статусом медиана БРВ составила 32 мес. (95 % CI 23.5-40.4), а группы пациентов с MSI-H статусом, получивших ХТ, медиана не достигнута (p = 0.034). Также медиана БРВ на данном этапе не достигнута в группе пациентов с MSI-H, получивших химиотерапию (рис. 1). 6- и 12-месячная БРВ в каждой группе указаны в табл. 4. Медианы ОВ не достигнуты ни в одной из подгрупп, достоверных различий в показателях между ними не зафиксировано (рис. 2), возможно, ввиду недостаточного количества событий в каждой группе.

Обсуждение

После публикации новой молекулярной классификации аденокарциномы желудка в 2014 г. статус MSI стал изучаться как прогностический маркер выживаемости при РЖ и предиктор эффективности химио- и иммунотерапии. Частота выявления статуса MSI-H по различным литературным данным составляет от 5,6 % до 33 %. В исследовании TCGA частота опухолей с MSI-H статусом составляла 22 % [5, 13, 14].

В наиболее актуальном мета-анализе, представляющим собой самый большой анализ данных более чем 18000 пациентов (включая европейские и азиатские группы пациентов), частота выявления опухолей с MSI-H статусом составила 9,2 %, что соответствует распространенности MSI-H опухолей 9,83 % (17/173) в нашем исследовании [15].

На сегодняшний день остается предметом дискуссий выбор оптимального диагностического метода для определения MSI-H статуса.

М. Mathiak и соавт. выявили, что частота MSI-H статуса составляет 7,5 % в образцах опухолей больных РЖ (у всех — аденокарцинома кишечного типа), большинство из них могут быть идентифицированы путём иммуногистохимического (ИГХ) исследования [16]. В единичных

случаях только ПЦР-анализ позволил выявить MSI-H статус. Мы использовали ПЦР метод, который зарекомендовал себя лучше в сравнении с ИГХ-исследованием с определением экспрессии белков системы «mismatch repair» (MMR) в опухолевой ткани [17].

Таблица 1. Общие характеристики и клинические данные до лечения

	MSS, получившие ХТ (n = 156)	MSI-H, получившие ХТ (n = 12)	MSI-H, получившие ХТ+иммунотерапия (n = 5)
Медиана возраста	62 года (24-80)		
Пол			
Мужской	109 (63 %)		
Женский	64 (37 %)		
Локализация опухоли			
Верхняя треть	27 (17.31 %)	1 (8.34 %)	0
Средняя треть	84 (53.85 %)	7 (58.33 %)	1 (20.00 %)
Нижняя треть	42 (26.92 %)	4 (33.33 %)	4 (80.00 %)
Тотальное поражение	3 (1.92 %)	0	0
Клиническая стадия TNM			
cT			
cT1	2 (1.28 %)	0	0
cT2	26 (16.67 %)	2 (16.67 %)	2 (40.00 %)
cT3	65 (41.67 %)	4 (33.33 %)	0
cT4a	59 (37.82 %)	5 (41.67 %)	3 (60.00 %)
cT4b	4 (2.56 %)	1 (8.33 %)	0
cN			
cN0	26 (16.67 %)	1 (8.33 %)	1 (20.00 %)
cN+	130 (83.33 %)	11 (91.67 %)	4 (80.00 %)
cM			
cM0	156 (100 %)	12 (100 %)	5 (100 %)
cM1	0	0	0
Гистологический тип по Lauren			
Кишечный	80 (51.28 %)	9 (75.00 %)	3 (60.00 %)
Диффузный	46 (29.49 %)	2 (16.67 %)	1 (20.00 %)
Смешанный	23 (14.74 %)	1 (8.33 %)	1 (20.00 %)
Не определен	7 (4.49 %)	0	0
Her2-neu статус			
Отрицательный	110 (70.51 %)	7 (58.33 %)	5 (100 %)
Положительный	12 (7.69 %)	2 (16.67 %)	0
Не определен	34 (21.79 %)	3 (25.00 %)	0
Режимы периперационной терапии			
FLOT	94 (60.26 %)	6 (50.00 %)	1 (20.00 %)
FOLFIRINOX	51 (32.69 %)	6 (50.00 %)	1 (20.00 %)
FOLFOX	11 (7.05 %)	0	3 (60.00 %)
FLOT: доцетаксел, оксалиплатин, кальция фолинат, 5-фторурацил FOLFIRINOX: иринотекан, оксалиплатин, кальция фолинат, 5-фторурацил FOLFOX: оксалиплатин, кальция фолинат, 5-фторурацил			

Таблица 2. Клинико-морфологические данные после хирургического лечения

	MSS, получившие ХТ (n = 145)	MSI-H, получившие ХТ (n = 8)	MSI-H, получившие ХТ+ иммунотерапия (n = 5)
Медиана наблюдения	15.5 мес.	18 мес.	10 мес.
ypT			
ypT0	22 (15.17 %)	0	3 (60.00 %)
ypT1a/1b	18 (12.41 %)	1 (12.50 %)	1 (20.00 %)
ypT2	36 (24.83 %)	1 (12.50 %)	0
ypT3	42 (28.97 %)	5 (62.50 %)	0
ypT4a	25 (17.24 %)	0	1 (20.00 %)
ypT4b	2 (1.38 %)	1 (12.50 %)	0
ypN			
ypN0	80 (55.17 %)	4 (50.00 %)	5 (100.00 %)
ypN1	31 (21.38 %)	3 (37.50 %)	0
ypN2	19 (12.10 %)	1 (12.50 %)	0
ypN3a	10 (6.90 %)	0	0
ypN3b	5 (3.45 %)	0	0
ypM			
ypM0	145 (100.00 %)	8 (100.00 %)	5 (100.00 %)
Края резекция			
R0 резекция	137 (94.48 %)	8 (100.00 %)	5 (100.00 %)
R1 резекция	8 (5.52 %)	0	0
Перинеуральная инвазия			
Обнаружена	55 (37.93 %)	5 (62.50 %)	0
Не обнаружена	90 (62.07 %)	3 (37.50 %)	5 (100.00 %)
Лимфоидная инфильтрация			
Обнаружена	39 (20.69 %)	4 (50.00 %)	1 (20.00 %)
Не обнаружена	106 (73.10 %)	4 (50.00 %)	4 (80.00 %)
TRG по Mandard			
TRG-1	22 (15.17 %)	0	3 (60.00 %)
TRG-2	18 (12.41 %)	0	1 (20.00 %)
TRG-3	33 (22.76 %)	0	0
TRG-4	40 (27.59 %)	2 (25.00 %)	1 (20.00 %)
TRG-5	22 (15.17 %)	5 (62.50 %)	0
Нет данных	10 (6.90 %)	1 (12.50 %)	0

Таблица 3. Характеристика пациентов MSI-H и результаты проведенной химиоиммунотерапии

№	Схема и время лечения	Операция	TRG после операции	cTNM	ypTNM	Лечение после операции
1	FOLFIRINOX(22.11.22)+Пембролизумаб(21.12.21) + 5 курсов Ниволумаб(05.03.22-05.05.22)	Дистальная субтотальная резекция желудка	TRG-4	cT2N0M0	ypT2N0M0	Смерть после операции: инфаркт миокард
2	4 курсов FOLFOX+ Ниволумаб (24.12.21-28.03.22)	Дистальная субтотальная резекция желудка	TRG-1	cT2N1M0	ypT0N0M0	Динамическое наблюдение
3	2 курса FOLFOX6(25.12.21-08.03.22) 2 курса FOLFOX6+ Ниволумаб (21.03.22-06.04.2022)	Гастрэктомия, резекция печени	TRG-2	cT4aN1M0	ypT3N0M0	Закончил 4 курса послеоперационной химио-иммунотерапия
4	2 курса FLOT(29.12.21-21.01.22) 4 курсов FLOT+ Ниволумаб (09.02.22-11.04.22) 2 курса FOLFOX (22.04.22-07.05.2022)	Дистальная субтотальная резекция желудка	TRG-1	cT4aN1M0	ypT0N0M0	Закончил 4 курса послеоперационной химио-иммунотерапия
5	2 курса FLOT(05.04.22-20.04.22) и 2 курса FOLFOX+ Ниволумаб (04.05.22-27.05.22)	Гастрэктомия	TRG-1	cT4aN1M0	ypT0N0M0	Закончил 4 курса послеоперационной химио-иммунотерапия

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость

Группа	6-мес. БРВ (%)	12-мес. БРВ (%)
MSS, получившие ХТ	94.59 %	88.51 %
MSI-H, получившие ХТ	58.33 %	33.33 %
MSI-H, получившие ХТ+ иммунотерапия	100 %	не оценена*

* — длительность наблюдения составила 10 мес.

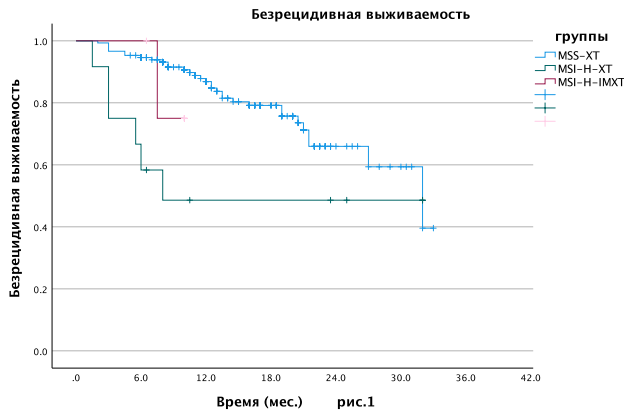


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов

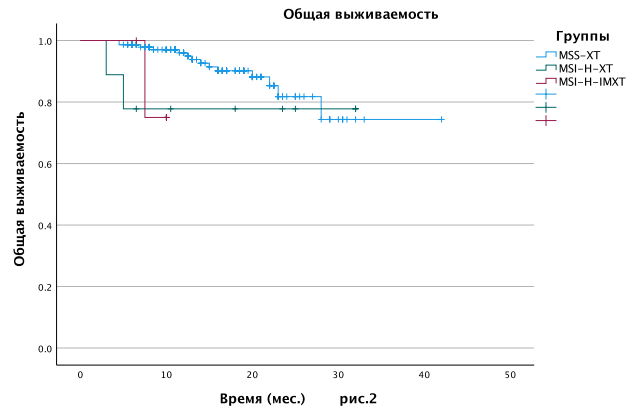


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов

Наряду с этим ведётся активная дискуссия в отношении целесообразности периоперационного противоопухолевого лечения для пациентов с MSI-H. Многими экспертами предлагается рассматривать больных с MSI-H-статусом как отдельную группу пациентов, имеющих низкую чувствительность к ХТ, и на основании этого не рекомендовать им назначение периоперационной ХТ. Исследование MAGIC было первым, в котором изучалась роль статуса MSI у больных РЖ, получающих периоперационную химиотерапию [18]. В данном исследовании частота выявления MSI-H-статуса составляла 7 %. Исследование показало, что пациенты с MSI-H-статусом, получившие только хирургическое лечение, имели более благоприятные отдаленные результаты, чем пациенты со статусом MSS (медиана ОБ не достигнута в сравнении с медианой ОБ, равной 20,5 мес.). При этом в случае проведения периоперационной ХТ результаты были противоположными, медиана ОБ у больных с MSI-H-статусом оказалась значительно ниже (9,6 мес.), чем у пациентов с MSS-статусом (19,5 мес.).

Несмотря на то, что пациенты в нашем исследовании получили более современные режимы ХТ по сравнению с исследованием MAGIC, мы получили схожий результат. В нашем исследовании группа пациентов, получивших периоперационную химиотерапию, характеризовалась плохим ответом на противоопухолевое лечение: в 4 из 12 случаев отмечено прогрессирование заболевания после неoadъювантного

этапа лечения. Среди оперированных пациентов с MSI-H-статусом (n = 8), у 2 пациентов отмечен патоморфологический регресс опухоли степени TRG-4, у 5 пациентов — патоморфологический регресс степени TRG-5, у одного пациента степень патоморфологического регресса не оценивалась. Схожие результаты были получены в исследовании FOxTROT, где проведение неoadъювантной ХТ у пациентов с резектабельным колоректальным раком показало отсутствие полного патоморфологического регресса (pCR), именно в группе MSI-H [19].

Касательно адъювантной ХТ, Y.Y. Choi и соавт. в анализе исследования CLASSIC отметили, что среди больных, получивших только хирургическое лечение, более высокие показатели БРВ были отмечены у больных с MSI-H по сравнению с пациентами с MSS [20]. Kim и соавт. также сообщили, что у пациентов с MSI-H отмечено отсутствие положительного эффекта от проведения адъювантной ХТ, а у больных с III стадией заболевания даже отмечено ухудшение прогноза [21]. В то же время по результатам метаанализа 7 исследований было показано, что адъювантная ХТ, все-таки, улучшает ОБ у пациентов с MSI-H [11]. Столь разнородные результаты исследований могут быть объяснены малым числом пациентов, фактом незапланированных поданализов и отсутствием стратификации больных по статусу MSI.

По нашим данным можно предположить, что результаты системной периоперационной ХТ с использованием современных режимов (FLOT

или FOLFIRINOX) у больных с MSI-H-статусом хуже, чем у больных с MSS-статусом.

Перспективным направлением лекарственной терапии MSI-H РЖ является периоперационная иммунотерапия. Так в исследовании Zhang и соавт. у 5 из 6 пациентов с MSI-H местно-распространенным РЖ, получивших периоперационную химиоиммунотерапию, достигнут pCR (TRG-1) [22]. Схожие результаты показаны и во Ib фазе исследования DANTE. Добавление атезолизумаба к периоперационному режиму FLOT продемонстрировал pCR у 6 из 10 (60 %) пациентов с MSI-H [23]. Возможность отказа от химиотерапии за счет комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом была показана в исследовании NEONIPIGA, где после 12 нед. терапии pCR составил те же 58,6 %, лишь 1 (3 %) больной прогрессировал в процесс терапии [25]. В нашем исследовании добавление ниволумаба к ХТ позволил достичь схожей высокой частоты патоморфологического регресса: TRG1 у 3 (60 %) и TRG 2 — у 1 из 5 пациентов.

Ограничениями нашего исследования были небольшая выборка пациентов с MSI-H и малое время динамического наблюдения в группе химиоиммунотерапии. Для выбора оптимального варианта использования иммунотерапии у больных резектабельным РЖ с MSI-H-статусом (иммунотерапия анти-PD1 антителами, двойная иммунотерапия, химиоиммунотерапия), а также факторов, предсказывающих их эффективность, требуются дальнейшие исследования.

Выводы

БРВ у больных с MSI-H статусом после системной периоперационной химиотерапии хуже, чем у больных с MSS-статусом и при использовании современных режимов химиотерапии (FLOT или FOLFIRINOX). Добавление ниволумаба к химиотерапии позволяет достичь высокой частоты полного патоморфологического регресса опухоли (60 %) в группе пациентов с MSI-H статусом, что требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Вклад авторов

Сунь Х. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Неред С.Н. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Трякин А.А. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Бугаев В.Е. — анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Строганова А.М. — получение данных для анализа;

Кузнецова О.А. — анализ полученных данных;

Чжун Б. — получение данных для анализа; Имаралиев О. Т. — получение данных для анализа;

Стилиди И.С. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa055531.
2. Трякин А.А. Лечение местно-распространенного рака желудка: роль химиотерапии. *Практическая онкология.* 2009;10(1):36-40 [Tryakin AA. Treatment of locally advanced gastric cancer: the role of chemotherapy. *Practical Oncology.* 2009;10(1):36-40 (In Russ.)].
3. Al-Batran SE, 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. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
4. Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e555–e567. doi:10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-9. doi:10.1038/nature13480.
6. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4441-4449. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2211.
7. Kim Y, Cho MY, Kim J, et al. Profiling cancer-associated genetic alterations and molecular classification of cancer in Korean gastric cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(41):69888-69905. doi: 10.18632/oncotarget.19435.
8. Schwitalle Y, Kloor M, Eiermann S, Linnebacher M, Kienle P, Knaebel HP, Tariverdian M, Benner A, von Knebel Doeberitz M. Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology.* 2008;134(4):988-97. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.015.
9. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли,* 2019;9(4):59-69 [Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tsukanov AS, et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant tumours.* 2019;9(4):59-69 (In Russ.)].

10. 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):3392–3400. doi:10.1200/JCO.19.01124.
11. Nie RC, Chen GM, Yuan SQ, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer patients with mismatch repair deficiency or microsatellite instability: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(4):2324–2331. doi:10.1245/s10434-021-11050-6.
12. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680–6. doi:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c.
13. Kim JY, Shin NR, Kim A, et al. Microsatellite instability status in gastric cancer: a reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes. *Korean J Pathol.* 2013;47(1):28–35. doi:10.4132/KoreanJ-Pathol.2013.47.1.28.
14. Lin JT, Wu MS, Shun CT, et al. Microsatellite instability in gastric carcinoma with special references to histopathology and cancer stages. *Eur J Cancer.* 1995;31A(11):1879–82. doi:10.1016/0959-8049(95)00349-n.
15. Polom K, Marano L, Marrelli D, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg.* 2018;105(3):159–167. doi:10.1002/bjs.10663.
16. Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM, et al. Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: urgent need for standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017;25(1):12–24. doi:10.1097/PAI.0000000000000264.
17. Vilkin A, Halpern M, Morgenstern S, et al. How reliable is immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins performed after neoadjuvant chemoradiation? *Hum Pathol.* 2014;45(10):2029–36. doi:10.1016/j.humpath.2014.07.005.
18. Smyth EC, 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. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6762.
19. Seymour MT, Morton D; on behalf of the International FOxTROT Trial Investigators. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):3504. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504.
20. Choi YY, Kim H, Shin SJ, 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. doi:10.1097/SLA.0000000000002803.
21. Kim SY, Choi YY, An JY, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses. *Int J Cancer.* 2015;137(4):819–25. doi:10.1002/ijc.29449.
22. Zhang Z, Cheng S, Gong J, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in patients with microsatellite instability-high gastrointestinal malignancies: A case series. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(10 Pt B):e33–e39. doi:10.1016/j.ejso.2020.06.034.
23. Al-Batran SE, Lorenzen S, Thuss-Patience P.C., et al. 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, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl 16):abstr 4003.
24. Shitara K, Janjigian YY, Moehler MH, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(4_suppl):240–240.
25. 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. doi:10.1200/JCO.22.00686.

Поступила в редакцию 21.12.2022
 Прошла рецензирование 13.02.2023
 Принята в печать 16.03.2023

*H. Sun¹, S.N. Nered^{2,3}, A.A. Tryakin², V.E. Bugaev²,
 A.M. Stroganova², O.A. Kuznetsova², B. Zhong⁴,
 O.T. Imaraliev², I.S. Stilidi^{1,2}*

Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation
²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, the Russian Federation
⁴Lund University, Lund, Sweden

Introduction. Perioperative chemotherapy is the standard treatment for patients with locally advanced resectable gastric cancer. The prognostic relevance of MSI status in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy remains unclear.

Aim. To study the prognostic significance of MSI in gastric cancer patients undergoing perioperative CT.

Materials and methods. The study included 173 patients with locally advanced gastric cancer who received perioperative therapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. All patients underwent PCR testing for MSI-H in 5 markers (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27). Tumor regression grades (TRG) were evaluated according to the Mandard tumour regression score, including disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

Results. 17 (9.82 %) cases presented MSI-H. High TRG was detected in 15,17 % of patients with MSS status, 0 of 12 patients with MSI who received FLOT or FOLFIRINOX and 3 of 5 patients who received immunochemotherapy. The 6-month DFS in patients with MSS was 93 % versus 58 % in MSI-H patients who received CT and 100 % in patients from the immunochemotherapy group (p = 0.034).

Conclusion. Our data show that the results of modern chemotherapy are worse in MSI-H patients compared to MSS

tumors. However, the addition of nivolumab to chemotherapy improved the rate of pathological complete response (pCR) to 60 % in the MSI-H group.

Keywords: microsatellite instability (MSI); gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy; immunotherapy; immunochemotherapy

For citation: Sun H, Nered SN, Tryakin AA, Bugaev VE, Stroganova AM, Kuznetsova OA, Zhong B, Imaraliev OT, Stilidi IS. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):275–284. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284

Сведения об авторах:

**Сунь Хэнянь*, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, дом 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5574-0047>, sunalaric@gmail.com.

Неред Сергей Николаевич, д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; SPIN-код: 4588-3230, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>, nered@mail.ru.

Трякин Алексей Александрович, д-р. мед. наук, заместитель директора (НИИ КО) по научной работе, заведующий отделением онкологическим лекарственными методами лечения (химиотерапевтическое) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; eLibrary SPIN: 7708-5775, Web of Science Researcher ID E-6094-2015, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>, a.tryakin@ronc.ru.

Бугаев Владислав Евгеньевич, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; eLibrary SPIN: 7913-4919; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-7801>, vladbugaev@mail.ru.

Строганова Анна Михайловна, канд. мед. наук, заведующая молекулярно-биологической лабораторией ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; eLibrary SPIN: 5295-3338, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>, a.stroganova@ronc.ru.

Кузнецова Олеся Алексеевна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>.

Чжун Баоцзюнь, аспирант отделения трансляционной медицины Лундского университета; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9612-4507>, baojun.zhong@med.lu.se.

Имаралиев Ояттидин Турсунович, врач-эндоскопист эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5247-3219>, o.imaraliev@ronc.ru.

Стилиди Иван Сократович, д-р. мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; eLibrary SPIN: 9622-7106, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>, istilidi@front.ru.

**Sun Henian*, Phd student, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia, email: sunalaric@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5574-0047>.

Nered Sergey Nikolaevich, DSc (Med.), Leading Researcher of the Department of Surgical Methods of Treatment №6 (abdominal oncology); Prof. of the Department of Oncology and Palliative Medicine, N.N. Blokhin Research Center of Oncology (23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia); Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, email: nered@mail.ru Prof, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>; SPIN-code: 4588-3230.

Tryakin Alexey Aleksandrovich, DSc (Med.), Deputy Director for Research, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Head of Oncological Drug Therapy Department (Chemotherapy) № 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia, email: a.tryakin@ronc.ru, eLibrary SPIN-code: 7708-5775; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>, Web of Science Researcher ID: E-6094-2015.

Budaev Vladislav Evgenyevich, MD, PhD (Med.), Oncologist, Oncological Department of Surgical Methods of Treatment №11 (Thoracic Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye

Shosse, Moscow, 115478, Russia, email: vladbugaev@mail.ru, eLibrary SPIN-code: 7913-4919; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-7801>.

Stroganova Anna Mikhailovna, PhD (Med.), Head of the Department, Molecular Biology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia, email: a.stroganova@ronc.ru, eLibrary SPIN-code: 5295-3338; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>.

Kuznetsova Olesya Alekseevna, MD, Oncologist, Department of Oncological Drug Therapy (Chemotherapy) №2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>.

Zhong Baojun, Phd Student, Department of Translational Medicine, Lund University, Hus I, 14 Sölvegatan, Lund, 22362, Sweden, email: baojun.zhong@med.lu.se, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9612-4507>.

Imaraliev Oyatiddin Tursunovich, MD, Endoscopy Physician, Endoscopy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia, email: o.imaraliev@ronc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5247-3219>.

Stilidi Ivan Sokratovich, DSc (Med.), Prof., Academician of the RAS, Director, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, email: istilidi@front.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>; eLibrary SPIN: 9622-7106.