

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АНТИ PD-1/PD-L1 ПРЕПАРАТАМИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

² Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования
«Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский университет»
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
кафедра онкологии, детской
онкологии и лучевой
терапии
(Санкт-Петербург, Россия)

А.Ю. Навматуля¹, В.А. Чубенко¹, С.А. Савчук¹, Ф.Р. Альмухаметова¹,
П.Ю. Цупрун², А.И. Кузнецов¹, Г.С. Инусилаев¹, В.А. Хейнштейн¹,
К.В. Шелехова¹, Е.М. Зыков¹, Б.И. Мирошников¹, В.М. Моисеенко¹

NEOADJUVANT ANTI PD-1 / PD-L1 IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER WITH MICROSATELLITE INSTABILITY

А.Ю. Навматуля¹

Кандидат медицинских наук, доцент,
хирург-онколог, заведующий онкологическим
отделением хирургических
методов лечения (абдоминальное)
ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о)»,
197758, Санкт-Петербург,
п. Песочный, Ленинградская ул.,
д. 68А, лит. А.
SPIN-code: 9474-5110.
ORCID: 0000-0002-5525-9429.

В.А. Чубенко¹

Кандидат медицинских наук, врач-
онколог, заведующий отделением
химиотерапии солидных опухолей.

С.А. Савчук¹

Хирург-онколог.
SPIN-code: 4150-1125.
ORCID: 0000-0002-0695-3625.

Ф.Р. Альмухаметова¹

Хирург-онколог.
SPIN-code: 6065-5549.
ORCID: 0000-0002-3267-251X.

П.Ю. Цупрун²

Клинический ординатор кафедры
онкологии, детской онкологии
и лучевой терапии,
194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2.

А.И. Кузнецов¹

Хирург-онколог.
SPIN-code: 2905-6368.
ORCID: 0000-0002-6646-783X.

Г.С. Инусилаев¹

Врач-онколог.

В.А. Хейнштейн¹

Кандидат медицинских наук,
врач-патологоанатом.

К.В. Шелехова¹

Доктор медицинских наук, заведующая
патологоанатомическим отделением.

Е.М. Зыков¹

Заведующий лабораторией изотопных
методов диагностики.

Б.И. Мирошников¹

Доктор медицинских наук, профессор.

В.М. Моисеенко¹

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ,
директор ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о)».

A.Y. Navmatulya¹

Candidate of Medicine, Associate Professor,
Surgical oncologist, Head of the Oncology
Department of Surgical Treatment Methods
(abdominal) of the «Saint Petersburg clinical
scientific and practical center for specialized
types of medical care (oncological)»,
197758, Saint Petersburg, p. Pesochny,
Leningradskaya str., 68A, lit. A.
ORCID: 0000-0002-5525-9429.

V.A. Chubenko¹

Candidate of Medicine, Oncologist.

S.A. Savchuk¹

Surgical oncologist.
SPIN-code: 4150-1125.
ORCID: 0000-0002-0695-3625.

F.R. Almukhametova¹

Surgical oncologist.
SPIN-code: 6065-5549.
ORCID: 0000-0002-3267-251X.

P.Y. Tsuprun²

Clinical Resident of the Department of Oncology,
Pediatric Oncology and Radiation Therapy, «Saint
Petersburg State Pediatric Medical University»,
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.

*A.I. Kuznetsov¹**Surgical oncologist.**SPIN-code: 2905-6368.**ORCID: 0000-0002-6646-783X.**G.S. Inusilaev¹**Medical oncologist.**V.A. Heinstein¹**Candidate of Medicine, pathologist.**K.V. Sbelekbova¹**Doctor of Medical Science, Head of the Pathology department.**E.M. Zikov¹**Head of the Laboratory of Isotope Diagnostic Methods.**B.I. Miroshnikov¹**Doctor of Medical Science,**Professor.**V.M. Moiseenko¹**Doctor of Medical Science,**Professor; Honored Doctor of the Russian Federation,**Director of the «Saint Petersburg clinical scientific**and practical center for specialized types of medical care**(oncological)».*

Рак желудка относится к наиболее агрессивным злокачественным новообразованиям желудочно-кишечного тракта. Опухоли этой локализации являются генетически гетерогенными. С этой точки зрения особый интерес в плане прогноза, клинического течения и ответа на лекарственную терапию представляет группа новообразований с микросателлитной нестабильностью. Перспективной стратегией лечения этих пациентов является использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, однако данных об их применении в неoadъювантном режиме при раке желудка нет.

Цель исследования. Определение частоты объективных ответов опухоли на предоперационную иммунотерапию у больных раком желудка с микросателлитной нестабильностью.

Материалы и методы. Одноцентровое нерандомизированное исследование, основанное на проспективном анализе серии клинических случаев на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». За период с 04.04.2019 по 16.03.2021 проводилось обследование 113 пациентов с местнораспространенным раком кардиоэзофагеального перехода (Siewert II, III) и желудка на наличие микросателлитной нестабильности, в исследование включались пациенты с положительным результатом. При этом выявлено 11 пациентов (9,7%). В данной группе проводилась неoadъювантная терапия препаратами ниволумаб или пембролизумаб, после которой выполнялось повторное обследование, а затем – радикальное хирургическое вмешательство.

Результаты. В исследование включено 11 пациентов, которым в неoadъювантном режиме проводилось введение препаратов ниволумаб в дозе 240 мг в/в, кап каждые 14 дней (5/11 больных) или пембролизумаб в дозе 200 мг в/в, кап 1 раз в 21 день (6/11 больных). Среднее число циклов иммунотерапии составило 5 (4–8). У 9 (81,8%) пациентов получен объективный ответ: у трех (27,3%) пациентов – полный и у 6 (54,6%) пациентов – частичный регресс, ещё у 2 (18,18%) диагностирована стабилизация. Радикальное хирургическое вмешательство выполнено 9 (81,8%) пациентам, причем полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) выявлен у 3 (33,3%). У 5/9 пациентов в послеоперационном периоде зарегистрированы осложнения (По Clavien-Dindo: 1 – 2 пациента, 2 – 2 пациента, 3 – 1 пациент). 30-дневной послеоперационной летальности не отмечено.

Заключение. Микросателлитная нестабильность наблюдается у 11,2% больных раком желудка российской популяции. Неoadъювантная терапия анти-PD1 препаратами у этих больных обладает высокой эффективностью и нуждается в изучении в рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: Рак желудка, иммунотерапия, микросателлитная нестабильность, MSI, PD-1, PD-L1, лекарственное лечение, объективный ответ, патоморфологический ответ.

Gastric cancer is an aggressive malignant neoplasm of the digestive system. These tumors are genetically heterogeneous, and they could be subdivided into four groups. One of such groups, microsatellite instable (MSI) gastric cancer, is of interest considering prognosis and response to therapy. Immune checkpoint inhibitors present a perspective strategy in treating these tumors, however, there is currently insufficient data on their use in microsatellite instable gastric cancer.

Aim of this study was to evaluate objective response to neoadjuvant checkpoint inhibitors treatment in patients with MSI gastric cancer.

Materials and methods. We conducted a single-center non-randomized trial based on prospective analysis of case series in the State Budgetary Healthcare Institution «Saint Petersburg clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncological)». 98 patients with locally advanced gastric cancer and cardioesophageal junction cancer (Siewert II and III) from 04.04.2019 to 16.03.2021 underwent testing for MSI. Those who were positive were enrolled. These patients were treated with Nivolumab or Pembrolizumab (investigator choice) in a neoadjuvant setting, then underwent radical surgery.

Results. Eleven patients were enrolled. They received Nivolumab or Pembrolizumab (investigator choice) in a neoadjuvant setting. Objective response was registered in 9 (81,8%) patients, two patients had stabilization. Nine patients (81,8%) underwent radical surgery. Pathologic complete response (pCR) was registered in 3 (33,3%). Postoperative complications were tracked and registered in accordance with Clavien-Dindo classification: grade 1 – 2 patients, grade 2 – 2 patients, grade 3 – 1 patient.

Conclusion. Incidence of microsatellite instability in gastric cancer in Russian population is 9,7%. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors seems to be effective in this group of patients, however, further investigation in randomized clinical trials is required.

Key words: Gastric cancer, immune checkpoint inhibitors, MSI, microsatellite instability, PD-1, PD-L1, objective response, pathologic response.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка относится к наиболее агрессивным злокачественным новообразованиям органов желудочно-кишечного тракта и занимает пятое место по частоте выявления новых случаев и третье место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире [1-3]. Распределение опухоли желудка в зависимости от степени распространения процесса следующее: ранний (не более 10%), местно-распространенный (50%) и метастатический (35–40%) рак [4-6]. Комбинация периоперационной (неoadъювантной и/или адъювантной) химиотерапии и радикальной операции является стандартом лечения рака желудка (более T2) [7]. Наиболее часто с этой целью применяются комбинированные схемы введения цитостатиков, такие как FLOT, ECF, FOLFOX, DCF. Это позволяет увеличить медиану общей выживаемости больных с 27 до 50 месяцев [8]. Однако у половины больных в течение 18 месяцев после завершения комбинированного лечения диагностируют рецидив заболевания [9,10]. К сожалению, до настоящего времени при раке желудка отсутствуют информативные предиктивные маркеры для выбора наиболее эффективной схемы терапии. Поэтому ее выбор, по-прежнему, проводится эмпирически.

В последние несколько десятилетий было инициировано большое количество исследований, посвященных поиску дополнительных прогностических и предиктивных молекулярных маркеров. Так, согласно данным The Cancer Genome Atlas, рак желудка является генетически гетерогенным заболеванием, которое можно разделить на четыре группы в соответствии с геномными характеристиками: 1) опухоли с хромосомной нестабильностью (49%), 2) опухоли с микросателлитной нестабильностью (22%), 3) опухоли со стабильным геномом (20%), 4) опухоли, ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барр (9%) [11]. Особый интерес вызывает группа опухолей с микросателлитной нестабильностью [12].

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability – MSI) – это состояние, обусловленное нарушением в системе стабильности генома клетки, в частности, дефицит белков системы репарации ошибочно спаренных оснований дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) – dMMR (mismatch repair-deficient), в норме устраняющей ошибки ДНК. Система dMMR состоит из пары белков MLH1, MSH2, выполняющих поиск ошибок ДНК, и пары белков MSH6, PMS2, которые формируют комплекс с белками MLH1, MSH2 в месте выявленной ошибки ДНК. Дефицит белков в системе MMR приводит к накоплению в клетках

опухоли большого числа ошибок ДНК, таким образом формируется MSI фенотип опухоли [13]. Одной из гипотез является тот факт, что опухолевые клетки с микросателлитной нестабильностью формируют защиту от иммунологического надзора за счет экспрессии регуляторных супрессивных молекул (PD-L1, CTLA-4, LAG-3 и IDO) [14].

Рак желудка с микросателлитной нестабильностью встречается по данным различных авторов с частотой 10–22% в зависимости от региона, наименьшая частота описана в азиатских исследованиях [15-17]. В настоящее время большинство исследований, носят ретроспективный характер, однако полученные результаты позволили проследить взаимосвязь MSI со специфическими характеристиками опухолевого процесса. Так, Polom K. et al. в метаанализе выявили взаимосвязь между MSI и женским полом, дебютом заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста (65 и более лет), интестинальным типом опухоли по классификации Lauren, расположением опухоли в дистальных отделах желудка, отсутствием метастазов в региональных лимфоузлах и локализованной стадией заболевания [21]. Также у пациентов с неметастатическим раком желудка отмечена корреляция MSI с улучшением общей выживаемости по сравнению с группой микросателлитно-стабильных опухолей (microsatellite stability – MSS) (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,86; $p < 0,001$) [21]. Результаты других ретроспективных исследований подтверждают различия в общей выживаемости пациентов с MSI и MSS опухолями (35,8 vs 14,2 месяцев) [18]. 3-, 5- и 10-летняя выживаемость больных МРРЖ с MSI фенотипом после R1-2 резекции составила 38,5%, 30,8% и 15,4% в сравнении с 9,1%, 0% и 0% при MSS опухолях [19]. Получила подтверждение и гипотеза об отсутствии эффекта от химиотерапии с применением фторурацила при MSI раке желудка [20].

В исследовании Polom K. et al., основанном на данных четырех рандомизированных исследований периоперационной и адъювантной химиотерапии рака желудка, было выполнено ретроспективное молекулярное профилирование опухолей. Общая выживаемость пациентов с MSI после радикальной операции без периоперационной химиотерапии оказалась выше, чем в группе MSS опухолей. Польза адъювантной химиотерапии при MSI раке желудка остается неочевидной. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость в группах прооперированных пациентов, получивших адъювантную терапию и без нее, составила 83,9% и 85,7%, соответственно. Таким образом, результаты исследований демонстрируют

низкую эффективность использования цитостатиков в адьювантном и периоперационном режимах у пациентов с MSI раком желудка [21].

Перспективной стратегией лечения пациентов данной группы является использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как анти PD-1/PD-L1. Анти-PD1 препараты (ниволумаб и пембролизумаб) зарегистрированы в лечении больных диссеминированным раком желудка, резистентных к стандартной терапии. При этом они также одобрены к клиническому применению при наличии микросателлитной нестабильности (MSI) независимо от первичной локализации опухоли. По данным отдельных исследований, при лечении иммунотерапевтическими препаратами метастатического MSI рака желудка частота объективного ответа может достигать 57,1–85,7%, что значительно превосходит такую при MSS (9,0%) [22–24].

Клиническая эффективность анти-PD1 препаратов у пациентов с диссеминированным процессом с дефектом генов репарации после стандартной химиотерапии составляет 53% (от 29% до 86%) по сравнению с 11% без микросателлитной нестабильности [25–27]. При этом частота полного регресса может достигать до 43%, а продолжительность жизни 64% больных более 2 лет [25]. В доступной литературе нами обнаружены публикации успешного применения неоадьювантной иммунотерапии у больных с MSI при локализации опухоли в прямой кишке [28]. Данных о применении анти-PD1 препаратов в неоадьювантном режиме при раке желудка с микросателлитной нестабильностью нет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Данное исследование было инициировано, как одноцентровое нерандомизированное исследование, основанное на проспективном анализе серии клинических случаев. Весь комплекс обследования и лечения пациентов был выполнен в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». В период с 4 апреля 2019 года по 16 марта 2021 года 113 пациентов прошли скрининг на наличие микросателлитной нестабильности, 102 больных были исключены, как несоответствующий критериям включения. В исследование было включено 11 (9,7%) пациентов. Последнее наблюдение за пациентами было проведено 15 ноября 2021 года.

Критерии включения. У всех включенных в исследование пациентов имелась патоморфологическая верификация диагноза – аденокарцинома желудка или кардиоэзофагеального перехода, клиническая стадия заболевания по 7-й версии классификации TNM – T2-4, N0-3, M0 (AJCC 7-е издание). Опухоли кардиоэзофагеального перехода были классифицированы по Siewert [29]. Больные с опухолями Siewert тип I были

исключены из исследования. Клиническая стадия оценивалась при помощи физикального обследования, видеоэзофагогастроуденоскопии (ВГДС), эндоскопического ультразвукового исследования (эндо-УЗИ), МСКТ с внутривенным контрастированием грудной клетки, брюшной полости и малого таза и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием радиофармпрепарата (18F-фтордезоксиглюкоза). Диагностическая лапароскопия, перитонеальные смывы и цитологическое исследование промывной жидкости из брюшной полости были обязательными для всех пациентов. Основным критерием включения в исследование было наличие дефицита белков системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (dMMR). Определение dMMR производилось при помощи иммуногистохимического исследования, при этом использовались антитела к MLH1 (Dako, ES05, 1:70), MSH2 (CellMarque, G219-1129, 1:100), MSH6 (Epitomics, EP49, 1:120) и PMS2 (CellMarque, EP51, 1:70). При сохранении диффузной ядерной экспрессии всех четырех белков в опухолевых клетках, случаи были отнесены к профицитным MMR – pMMR. При полной утрате окрашивания одного или пары данных маркеров при положительном внутреннем контроле опухоль считалась имеющей дефицит MMR – dMMR. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие. А также каждый больной был обсужден онкологическим консилиумом врачей, где было принято решение о выполнении комбинированного лечения, включающего использование предоперационной иммунотерапии (ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, таких как анти PD-1/PD-L1) и последующего радикального хирургического вмешательства.

Лекарственное лечение. Предоперационная терапия проводилась анти-PD1 препаратами ниволумабом или пембролизумабом. Режим дозирования выполняли по схеме: ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в/в/кап. каждые 14 дней либо 480 мг 1 раз в/в/кап. каждые 28 дней; пембролизумаб 200 мг в/в/кап. 1 раз в 21 день. При достижении полного клинического регресса опухоли, планировалось выполнение радикального хирургического вмешательства. При отсутствии полного клинического регресса, дополнительно проводилось еще 4 цикла ИТ и только тогда выполнялось радикальное хирургическое вмешательство. Назначение иммунотерапии осуществлялось до операции. В послеоперационном периоде назначалась стандартная химиотерапия в зависимости от заключения патоморфологического исследования операционного материала.

Хирургическое лечение. Радикальное хирургическое вмешательство выполнялось не ранее 4-х недель после введения последнего цикла ИТ. Все операции выполнялись традиционным («открытым») способом. Перед началом любой операции проводилась диагностическая лапароскопия, с целью исключения перитонеального канцероматоза. При опухолях

кардиоэзофагеального перехода II типа по Siewert выполнялась проксимальная субтотальная резекция желудка с резекцией нижнегрудного отдела пищевода из комбинированного левостороннего торакоабдоминального доступа (операция Осава-Гарлока). При опухолях кардиоэзофагеального перехода III типа по Siewert выполнялась тотальная гастрэктомия с резекцией абдоминального сегмента пищевода с внутрибрюшной лимфаденэктомией D2. При опухолях желудка выполнялась тотальная или дистальная субтотальная резекция желудка с внутрибрюшной лимфаденэктомией D2 [30]. Показаний для выполнения проксимальной субтотальной резекции желудка не было сформулировано ни у одного пациента. Все хирурги, выполнявшие радикальные операции, прошли кривую обучения и имеют ежегодный опыт не менее 40 резекционных вмешательств на желудке. Послеоперационные осложнения классифицировались по Clavien-Dindo [31].

Все пациенты оценивались в соответствии с данными объективного обследования, (в том числе рост, вес, статус ECOG, индекс Карновского), лабораторными данными (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, отражающий функцию почек, печени, поджелудочной железы, коагулограмма, общий анализ мочи) перед введением каждого цикла ИТ. Перед операцией выполнялось повторное обследование, которое включало ВГДС, МСКТ с внутривенным контрастированием, ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой, а также функциональная диагностика (электрокардиография, дуплексное ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей, эхокардиография, оценка функции внешнего дыхания и консультация терапевта).

Наблюдение после окончания лечения включало ФГДС, МСКТ с внутривенным контрастированием или ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой через 3 или 6 месяцев до прогрессирования заболевания или смерти пациента.

Цель исследования

Целью исследования было определение объективного ответа опухоли на фоне предоперационной иммунотерапии у больных с микросателлитной нестабильностью. В качестве задач исследования оценивалась возможность выполнения R0-резекции у больных на фоне иммунотерапии, токсичность, послеоперационная летальность, однолетняя безрецидивная выживаемость.

Статистический анализ. Обработка полученных данных производилась методами описательной статистики с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и надстройки «Пакет анализа».

Результаты

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование отражены в таблице 1. Частота

местно-распространенного рака желудка с микросателлитной нестабильностью среди пациентов, поступивших для лечения в онкологический центр, составила 9,7%. Девять (81,8%) пациентов имели опухоли, локализованные в желудке, 2 (18,2%) больных имели локализацию опухоли в кардиоэзофагеальном переходе. Большинство пациентов с микросателлитной нестабильностью составляли мужчины (72,7%). У женщин этот молекулярно-генетический феномен встречался реже (27,3%). Большинство больных (91%) имели опухоли категории T3 и более распространенные. У 8 (72,7%) пациентов статус регионарных лимфатических узлов расценивался, как N1.

Диагностическая лапароскопия и перитонеальные смывы были выполнены всем 11 (100%) пациентам. При цитологическом исследовании жидкости перитонеального лаважа опухолевые клетки не были выявлены ни у одного пациента.

Одному пациенту было проведено 4 цикла ИТ препаратом ниволумаб с клиническим эффектом лечения полный регресс. У четырех больных, получивших 4 цикла ИТ препаратом ниволумаб, при контрольном обследовании имелись данные за наличие резидуальной опухоли, что потребовало дополнительного проведения 4-х циклов ИТ. При контрольном обследовании пациентов, получивших 8 циклов ИТ препаратом ниволумаб, у 2-х больных клинический эффект лечения расценен, как полный регресс, у 2-х других больных, как частичный регресс. Шестеро пациентов получили 4 цикла ИТ препаратом пембролизумаб. Клинический эффект лечения расценен, как стабилизация у 2-х пациентов, у 3-х больных частичный регресс, один пациент имел полный регресс опухоли (таблица 1).

После окончания введения неoadъювантных циклов ИТ, у всех пациентов планировалось выполнение радикального хирургического вмешательства. Однако у двух больных радикальная операция не была выполнена, 1 пациент, получивший 8 циклов ИТ препаратом ниволумаб, имел абсолютные противопоказания к проведению общей анестезии и 1 больной, получивший 8 циклов ИТ препаратом ниволумаб, с клиническим эффектом лечения полный регресс, отказался от выполнения радикального хирургического вмешательства. Таким образом, радикальная операция была выполнена у 9 (81,8%) пациентов. Среднее время от окончания введения последнего цикла ИТ до момента операции составило 57 ± 19 дней. Иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии выявлено не было.

Характеристика радикальных хирургических вмешательств отражена в таблице 1. Все операции выполнялись в плановом порядке. Средняя длительность операции составила 188 ± 37 минут. Объем кровопотери 144 ± 35 мл. Во всех случаях была выполнена R0 резекция. Выполнение диссекции лимфатических узлов выполнялось при помощи ультразвукового

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

№	Пол	Возраст	ECOG	Локализация	сТ	сN	Предоперационная иммуногерапия	Количество циклов	Эффект преоп. лечения	Тип операции	pT	pN	M	Количество л/у в препа-рате
1	женский	64	0	Выходной отдел	3	1	Ниволумаб	4	Полный регресс	Дистальная субтотальная резекция	0	0	0	12
2	мужской	73	1	Выходной отдел	3	0	Ниволумаб	8	Частичный регресс	Гастрэктомия	0	0	0	15
3	мужской	64	0	Выходной отдел	2	1	Пембролизумаб	4	Частичный регресс	Дистальная субтотальная резекция	1a	0	0	18
4	мужской	74	1	Выходной отдел	3	0	Пембролизумаб	4	Полный регресс	Гастрэктомия	0	0	0	40
5	мужской	66	0	Тело желудка	4a	1	Пембролизумаб	4	Частичный регресс	Гастрэктомия	1a	0	0	26
6	мужской	72	0	Диффузная опухоль желудка	3	1	Пембролизумаб	4	Частичный регресс	Гастрэктомия	1b	0	0	13
7	женский	69	1	Тело желудка	3	1	Пембролизумаб	4	Стабилизация	Гастрэктомия	1a	0	0	33
8	женский	60	0	Тело желудка	3	1	Пембролизумаб	4	Стабилизация	Гастрэктомия	1a	0	0	24
9	мужской	58	0	Кардиоэзофагеальный переход	3	0	Ниволумаб	8	Частичный регресс	Осава-Гарлока	2	1	0	15
10	мужской	57	1	Тело желудка	3	1	Ниволумаб	8	Полный регресс	нет	н/п	н/п	н/п	н/п
11	мужской	57	0	Кардиоэзофагеальный переход	3	1	Ниволумаб	18	Полный регресс	нет	н/п	н/п	н/п	н/п

скальпеля. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 22 (14–25) шт. По мнению оперирующих хирургов, структура парагастральной клетчатки по своему строению отличалась от таковой у пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию, меньшей выраженностью фиброза. Формирование анастомозов выполнялось ручным способом во всех случаях.

Частота послеоперационных осложнений составила 55,6%. Осложнения по Clavien-Dindo IIIb имел 1 (11,11%) пациент, течение послеоперационного периода осложнилось развитием ранней спаечной кишечной непроходимости, что потребовало выполнения экстренной операции. Летальных исходов в течение 30 дней после операции зафиксировано не было.

Анализ полученных данных показал, что частота полных патоморфологических регрессов опухоли (pCR) среди оперированных пациентов составила 33,3%, а общая клиническая эффективность (частота полных патоморфологических регрессов (pCR) + частичных патоморфологических регрессов (pPR)) – 100% (таблица 2).

Медиана наблюдения за больными составила 19,6 ($\pm 5,6$) месяцев. За время наблюдения у всех больных признаков прогрессирования опухоли не выявлено. Медиана общей и безрецидивной выживаемости достигнуты не были. Зафиксирован 1 летальный исход,

Таблица 2.

Клинический и патоморфологический эффект лечения

	Клинический эффект лечения (n=9)	Патоморфологический эффект лечения (n=9)
Полный регресс	2 (22,2%)	3 (33,3%)
Частичный регресс	5 (55,6%)	5 (55,6%)
Стабилизация	2 (22,2%)	1 (11,1%)

связанный с тяжелым течением коронавирусной инфекцией COVID-19.

Больной, отказавшийся от продолжения лечения, после достижения полного клинического регресса опухоли, проходит контрольное обследование каждые 3 месяца. Признаков прогрессирования заболевания в течение 7 месяцев нет.

Пациент с абсолютными противопоказаниями к общей анестезии, с локализацией опухоли в кардиоэзофагеальном переходе после введения 8 циклов ИТ препаратом ниволумаб имеет полный клинический регресс опухоли. В настоящее время продолжает ИТ препаратом ниволумаб, общее количество введенных циклов равно 18. По результатам последнего контрольного обследования нет признаков прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Иммунотерапия с использованием анти CTLA-4 и анти PD-1 препаратов показала высокую эффективность при различных диссеминированных злокачественных новообразованиях. При этом, в среднем, около 20% больных живет более 5 лет, в ряде случаев можно предполагать полное излечение. Несомненно, наибольшая эффективность ингибиторов контрольных точек наблюдается при наличии иммунных предиктивных маркеров, таких как микросателлитная нестабильность, экспрессия PD-1/PD-L1 в опухолевых клетках и лимфоцитах, высокая мутационная нагрузка, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и многих других, число которых возрастает в связи с активным научным поиском [12, 25, 32]. В этой связи логично использовать препараты из этой группы на более ранних стадиях опухолевого процесса. Однако на сегодняшний день применение иммунотерапии с этой целью пока ограничено клиническими исследованиями. Кроме того, в литературе присутствуют единичные публикации об эффективности неоадьювантной

иммунотерапии при опухолях желудочно-кишечного тракта с учетом предиктивных биомаркеров.

С 2014 года в классификации рака желудка выделен молекулярно-генетический подтип с микросателлитной нестабильностью [33]. Его клиническими характеристиками, как правило, являются: возраст более 65 лет, женский пол, локализация опухоли в дистальных отделах желудка, кишечный гистологический подтип, лимфоваскулярная и подслизистая инвазия [34]. MSI характеризуется нарушением генов репарации ДНК в опухоли, что приводит к высокой мутационной нагрузке и является теоретической предпосылкой потенциальной эффективности иммунотерапии [26]. Чувствительность к подобной стратегии терапии подтверждается результатами проведенных клинических исследований у больных с диссеминированным процессом (таблица 3).

Из 86 больных с MSI-H, у 76% из которых регистрировались диссеминированные опухоли желудочно-кишечного тракта, объективный ответ составил 53%. При этом из них 2 года пережили 64% больных [26]. Что касается местно-распространенного рака желудка, то в настоящее время проводится клиническое исследование KEYNOTE-585, в котором оценивается эффективность периоперационной химиоиммунотерапии в общей популяции больных [35].

Особенностью, по данным литературы, является тот факт, что значение микросателлитной нестабильности при раке желудка с точки зрения прогноза и эффективности неоадьювантной терапии пока не ясно [34].

Таким образом, высокая эффективность и хорошая переносимость анти-PD1 препаратов в неоадьювантном режиме у больных местнораспространенным раком желудка с микросателлитной нестабильностью позволяет считать такой подход клинически перспективным и нуждающимся в оценке в клинических исследованиях.

Таблица 3.

Эффективность иммунотерапии у больных раком желудка с MSI

Исследование	Число больных	Из них с MSI	Эффективность
KEYNOTE-59 [36]	174	7 (4%)	Объективный ответ 57,1% (без MSI 9%)
CheckMate 032 [25]	59	7 (12%)	Объективный ответ 29% (без MSI 11%)
NCT02589496 [25]	61	6 (10%)	Объективный ответ 86%, из них полный регресс – 43%

Список литературы

1. *Parkin D.M.* Epidemiology of cancer: global patterns and trends // *Toxicol Lett.* – 1998. – Vol. 102, № 103. – P. 227–34.
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – С. 11–12.
3. *Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // *Сибирский онкологический журнал.* – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 5–11.
4. *Ikoma N., Blum M., Chiang Y.J., Estrella J.S., Roy-Chowdhuri S., Fournier K., Mansfield P., Ajani J.A., Badgwell B.D.* Yield of Staging Laparoscopy and Lavage Cytology for Radiologically Occult Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer // *Ann Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 13. – P. 4332–4337.
5. *Симонов Н.Н., Мяукина Л.М., Филин А.В.* Проблемы диагностики и рационального лечения раннего рака желудка (T1SN0M0 и T1N0M0) // *Практ. онкология.* – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 25–30.
6. *Japanese Gastric Cancer Association.* Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition // *Gastric Cancer.* – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 101–112.
7. *Smyth E.C., Verbeij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D.* ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2016. – Vol. 27, suppl. 5, – P. 38–49.
8. *Harada K., Lopez A., Sbanbhag N., Badgwell B., Baba H., Ajani J.* Recent advances in the management of gastric adenocarcinoma patients // *F1000Res.* – 2018. – Vol. 30, № 7.
9. *Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoehlmacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mablberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moebler M., Schenk M., Kullmann F., Bebringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Löhr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikersthal L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Daum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Güntner M., Hozaeel W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D. FLOT4-AIO Investigators.* Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial // *Lancet.* – 2019. – Vol. 11, № 393. – P. 1948–1957.
10. *Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J. MAGIC Trial Participants.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 6, № 355. – P. 11–20.
11. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature.* – 2014. – Vol. 11, № 513. – P. 202–209.
12. *Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., Kim Y.W., Kang W.K., Langley R.E., Choi Y.Y., Kim K.M., Nankivell M.G., Morano F., Wotherspoon A., Valeri N., Kook M.C., An J.Y., Grabsch H.I., Fucà G., Noh S.H., Sobn T.S., Kim S., Di Bartolomeo M., Cunningham D., Lee J., Cheong J.H., Smyth E.C.* Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 35. – P. 3392–3400.
13. *Li G.M.* Mechanisms and functions of DNA mismatch repair // *Cell Res.* – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 85–98.
14. *Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Lubber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F.* The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 43–51.
15. *Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., Liu J., Yue Y.G., Wang J., Yu K., Ye X.S., Do I.G., Liu S., Gong L., Fu J., Jin J.G., Choi M.G., Sobn T.S., Lee J.H., Bae J.M., Kim S.T., Park S.H., Sobn I., Jung S.H., Tan P., Chen R., Hardwick J., Kang W.K., Ayers M., Hongyue D., Reinhard C., Loboda A., Kim S., Aggarwal A.* Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes // *Nat Med.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 449–456.
16. *Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шельгин 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, № 54 – С. 59–69.
17. *Ratti M., Lampis A., Habne J.C., Passalacqua R., Valeri N.* Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches // *Cell Mol Life Sci.* – 2018. – Vol. 75, № 22. – P. 4151–4162.
18. *Matbiak M., Warneke V.S., Bebrems H.M., Haag J., Böger C., Krüger S., Röcken C.* Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 12–24.
19. *Polom K., Marrelli D., Smyth E.C., Voglino C., Roviello G., Pascale V., Varas J., Vindigni C., Roviello F.* The Role of Microsatellite Instability in Positive Margin Gastric Cancer Patients // *Surg Innov.* – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 99–104.
20. *Kim S.Y., Choi Y.Y., An J.Y., Shin H.B., Jo A., Choi H., Seo S.H., Bang H.J., Cheong J.H., Hyung W.J., Noh S.H.* 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. – Vol. 137, № 4. – P. 819–825.

21. Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, Tan P, Roviello F. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer // *Br J Surg.* – 2018. – Vol. 105, № 3. – P. 159–167.
22. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., Gonzalez D., Hulkki-Wilson S., Eltabir Z., Fassan M., Ruggie M., Valeri N., Okines A., Hewish M., Allum W., Stenning S., Nankivell M., Langley R., Cunningham D. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 1, № 3. – P. 1197–1203.
23. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J., Kim H.Y., Lee J., Yang H.K., Kim W.H., Kim Y.W., Kook M.C., Park Y.K., Kim H.H., Lee H.S., Lee K.H., Gu M.J., Choi S.H., Hong S., Kim J.W., Hyung W.J., Noh S.H., Cheong J.H. 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. – Vol. 270, № 2. – P. 309–316.
24. Diaz L.A., Le D., Maio M., Ascierto P.A. Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: Updated analysis of the phase II KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies // *Annals of Oncology* – 2019. – Vol. 30 (Supplement 5). – P. 475–532.
25. Figueroa-Protti L., Soto-Molinari R., Calderón-Osorno M., Mora J., Alpizar-Alpizar W. Gastric Cancer in the Era of Immune Checkpoint Blockade // *J Oncol.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–11.
26. Le D.T., Durban 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., Rucki A.A., Laheru D., Donehower R., Zabeer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A. Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science.* – 2017. – Vol. 357, № 6349. – P. 409–413.
27. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., Muro K., Satoh T., Machado M., Sun W., Jalal S.I., Shab M.A., Metges J.P., Garrido M., Golan T., Mandala M., Wainberg Z.A., Catenacci D.V., Ohtsu A., Shitara K., Geva R., Bleeker J., Ko A.H., Ku G., Philip P., Enzinger P.C., Bang Y.J., Levitan D., Wang J., Rosales M., Dalal R.P., Yoon H.H. 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. 10, № 4. – P. e180013.
28. Zhang J., Cai J., Deng Y., Wang H. Complete response in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant treatment with nivolumab // *Oncoimmunology.* – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. e1663108.
29. Siewert J.R., Stein H.J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction // *Br J Surg.* – 1998. – Vol. 85 – P. 1457–1459.
30. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) // *Gastric Cancer.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 1–21.
31. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250, № 2. – P. 187–196.
32. Jones J.O., Smyth E.C. Gastroesophageal cancer: Navigating the immune and genetic terrain to improve clinical outcomes // *Cancer Treat Rev.* – 2020. – Vol. 84, № 101950.
33. Haag G.M., Czink E., Abadova A., Schmidt T., Sisis L., Blank S., Heger U., Apostolidis L., Berger A.K., Springfield C., Lasitschka F., Jäger D., von Knebel Doeberitz M., Kloor M. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy // *Int J Cancer.* – 2019. – Vol. 144, № 7. – P. 1697–1703.
34. Kim D.G., An J.Y., Kim H., Shin S.J., Choi S., Seo W.J., Rob C.K., Cho M., Son T., Kim H.I., Cheong J.H., Hyung W.J., Noh S.H., Choi Y.Y. Clinical Implications of Microsatellite Instability in Early Gastric Cancer // *J Gastric Cancer.* – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. 427–437.
35. Bang Y.J., Van Cutsem E., Fuchs C.S., Ohtsu A., Tabernero J., Ilson D.H., Hyung W.J., Strong V.E., Goetze T.O., Yoshikawa T., Tang L.H., Hwang P.M.T., Webb N., Adelberg D., Shitara K. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer // *Future Oncol.* – 2019. – Vol. 15, № 9. – P. 943–952.
36. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., Muro K., Satoh T., Machado M., Sun W., Jalal S.I., Shab M.A., Metges J.P., Garrido M., Golan T., Mandala M., Wainberg Z.A., Catenacci D.V., Ohtsu A., Shitara K., Geva R., Bleeker J., Ko A.H., Ku G., Philip P., Enzinger P.C., Bang Y.J., Levitan D., Wang J., Rosales M., Dalal R.P., Yoon H.H. 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. 10, № 4. – P. e180013.

References

1. Parkin D.M. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett.* 1998; 102-103: 227-234. Doi: 10.1016/s0378-4274(98)00311-7.
2. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2019:11-12; (In Russ)].
3. [Axel E.M. Gastrointestinal Cancer Statistics. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(3): 5-11 (In Russ)].
4. Ikoma N., Blum M., Chiang Y.J., et al. Yield of Staging Laparoscopy and Lavage Cytology for Radiologically Occult Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(13): 4332-4337. Doi:10.1245/s10434-016-5409.

5. [Simonov N.N., Mjaukina L.M., Filin A.V. Problemy diagnostiki i racional'nogo lechenija rannego raka zheludka (T1SN0M0 i T1N0M0). Prakticheskaja onkologija. 2001; 7(3): 25-30. (In Russ)].
6. *Japanese Gastric Cancer Association*. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011; 14(2): 101-112. Doi:10.1007/s10120-011-0041-5.
7. Smyth E.C., Verbeij M., Allum W., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5): v38-v49. Doi: 10.1093/annonc/mdw350.
8. Harada K., Lopez A., Shanbhag N., Badgwell B., Baba H., Ajani J. Recent advances in the management of gastric adenocarcinoma patients. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1365. Published 2018 Aug 30. Doi: 10.12688/f1000research.15133.1.
9. 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. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
10. 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. Doi: 10.1056/NEJMoa055531.
11. *Cancer Genome Atlas Research Network*. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513(7517): 202-209. Doi: 10.1038/nature13480.
12. 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.
13. Li G.M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*. 2008; 18(1): 85-98. Doi: 10.1038/cr.2007.115.
14. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015; 5(1): 43-51. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
15. 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. Doi: 10.1038/nm.3850.
16. [Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Pokataev I.A., Ignatova E.O., Khakimova G.G., Frolova M.A., Tjulandin S.A. 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.) Doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69].
17. Ratti M., Lampis A., Habne J.C., Passalacqua R., Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75(22): 4151-4162. Doi: 10.1007/s00018-018-2906-9.
18. Matbiak M., Warneke V.S., Behrens H.M., 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.
19. Polom K., Marrelli D., Smyth E.C., et al. The Role of Microsatellite Instability in Positive Margin Gastric Cancer Patients. *Surg Innov*. 2018; 25(2): 99-104. Doi: 10.1177/1553350617751461.
20. Kim S.Y., Choi Y.Y., An J.Y., 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): 819-825. Doi: 10.1002/ijc.29449.
21. 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.
22. 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. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6762.
23. 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. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002803.
24. Diaz L.A., Le D., Maio M., Ascierto P.A. Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: Updated analysis of the phase II KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. *Annals of Oncology* 30 (Supplement 5): v475-v532, 2019. Doi: 10.1093/annonc/mdz253.
25. Figueroa-Protti L., Soto-Molinari R., Calderón-Osorno M., Mora J., Alpizar-Alpizar W. Gastric Cancer in the Era of Immune Checkpoint Blockade. *J Oncol*. 2019; 2019: 1079710. Published 2019 Sep 24. Doi: 10.1155/2019/1079710.
26. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409-413. Doi: 10.1126/science.aan6733.
27. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., 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 [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1; 5(4): 579]. *JAMA Oncol*. 2018; 4(5): e180013. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
28. Zhang J., Cai J., Deng Y., Wang H. Complete response in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant treatment with nivolumab. *Oncoimmunology*. 2019; 8(12): e1663108. Published 2019 Sep 19. Doi: 10.1080/2162402X.2019.1663108.

29. Siewert J.R., Stein H.J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998; 85: 1457-1459.
30. *Japanese Gastric Cancer Association.* Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2018; 24(1): 1-21.
31. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250(2): 187-196.
32. Jones J.O., Smyth E.C. Gastroesophageal cancer: Navigating the immune and genetic terrain to improve clinical outcomes. *Cancer Treat Rev.* 2020; 84: 101950. Doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101950.
33. Haag G.M., Czink E., Abadova A., et al. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer.* 2019; 144(7): 1697-1703. Doi: 10.1002/ijc.32030.
34. Kim D.G., An J.Y., Kim H., et al. Clinical Implications of Microsatellite Instability in Early Gastric Cancer. *J Gastric Cancer.* 2019; 19(4): 427-437. Doi: 10.5230/jgc.2019.19.e38.
35. Bang Y.J., Van Cutsem E., Fuchs C.S., et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol.* 2019; 15(9): 943-952.
36. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., 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 [published correction appears in *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):579]. *JAMA Oncol.* 2018; 4(5): e180013. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.