

УДК 616.33-006.6:616.831.71-009.26-036.12
<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-35-43>

ГЛАЗНАЯ ФОРМА МИАСТЕНИИ НА ФОНЕ ХИМИОИМУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ dMMR/MSI МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА С ДОСТИЖЕНИЕМ ПОЛНОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО РЕГРЕССА

А.В. Кыркунов, Н.В. Тюкавина, Д.В. Гладышев

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»; Россия, 197706, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

Контакты: *Кыркунов Александр Витальевич, kyrkunov-aleksandr@rambler.ru*

Аннотация

Иммунотерапия (ИТ) является одним из основных способов лечения солидных опухолей. Показания к ИТ с каждым годом становятся обширнее, накапливаются данные по наблюдению и борьбе с нежелательными аутоиммунными явлениями. Редкие осложнения встречаются все чаще. В данном клиническом случае представлен опыт применения химиоиммунотерапии в неoadъювантном режиме местнораспространенного рака желудка с MSI с достижением полного морфологического регресса и развитием глазной формы миастении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак желудка, dMMR, MSI, химиоиммунотерапия, миастения

Для цитирования: Кыркунов А.В., Тюкавина Н.В., Гладышев Д.В. Глазная форма миастении на фоне химиоиммунотерапевтического лечения dMMR/MSI местнораспространенного рака желудка с достижением полного морфологического регресса // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 1. С. 35–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-35-43>.

OCULAR FORM OF MYASTHENIA GRAVIS WHICH DEVELOPED AS A RESULT OF CHEMOIMMUNOTHERAPEUTIC TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED STOMACH CANCER MSI WITH ACHIEVEMENT OF PCR

Alexandr V. Kyrkunov, Nina V. Tyukavina, Dmitry V. Gladishev

City hospital No. 40 Kurortny region; 9 Borisov st., Sestroreck, 197706, Russia

Contacts: *Kyrkunov Alexandr Vital'evich, kyrkunov-aleksandr@rambler.ru*

Annotation

Immunotherapy (IT) is one of the main ways to treat solid tumors. Indications for IT become more extensive every year, and data on monitoring and treating autoimmune adverse events are accumulating. Rare complications become more common. In this clinical case, we show experience of using chemoimmunotherapy in the neoadjuvant setting of locally advanced gastric cancer with the presence of microsatellite instability and autoimmune adverse event — ocular myasthenia gravis.

KEYWORDS: gastric cancer, dMMR, chemoimmunotherapy, myasthenia gravis

For citation: Kyrkunov A.V., Tyukavina N.V., Gladishev D.V. Ocular form of myasthenia gravis which developed as a result of chemoimmunotherapeutic treatment of locally advanced stomach cancer MSI with achievement of pCR // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 1. P. 35–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-35-43>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка — одна из самых распространенных локализаций опухолей. Согласно базе данных Всемирной организации здравоохранения, на 2020 г. в мире было диагностировано около 1 млн новых случаев (пятое место среди всех локализаций), свыше 750 тыс. смертей от данного заболевания (четвертое место).

Рак желудка более чем в половине случаев выявляют на местнораспространенной стадии [1], что требует комплексного лечения. Стандартом терапии при данном распространении болезни является хирургическое лечение с периоперационной химиотерапией по схеме FLOT. Несмотря на успехи использования такого подхода, сохраняющиеся частота

рецидивов и низкая общая выживаемость требуют улучшения эффективности лечения. Всё более широкое внедрение иммунотерапии в практику специализированного лечения находит свое место и в концепции радикального лечения рака желудка с наличием dMMR/MSI. Мы надеемся, что опыт нашей команды добавит ясности в использовании иммунотерапии как для лечения операбельного и погранично-операбельного рака желудка, так и в борьбе с редкими осложнениями.

Описание клинического случая

Пациент Б., 68 лет, в сентябре 2023 года отметил снижение массы тела, ощущение переполненности желудка при приеме пищи. Обратился в поликлинику по месту жительства, где была диагностирована опухоль желудка при проведении ЭГДС, верифицирована карцинома желудка, вероятно перстне-видно-клеточная. Направлен в ГБ № 40 для дообследования и лечения.

В ходе обследования выявлена тяжелая анемия, экстренно госпитализирован в терапевтическое отделение, где на фоне гемотрансфузии анемия была купирована, выписан с улучшением.

По данным ЭГДС: визуализирована опухоль блюдцеобразной формы с неровными бугристыми краями в препилорической части по малой кривизне с переходом на переднюю и заднюю стенки желудка.

По МСКТ грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием: отчетливых вторичных отдаленных изменений не выявлено, визуализировано неравномерное утолщение стенки выходного отдела желудка до 22 мм. Парагастральная клетчатка уплотнена за счет лимфостаза. Регионарные лимфоузлы по большой кривизне желудка в области выходного отдела до 16×22 мм; в области ворот печени до 10×12 мм. В легких в S9 слева единичный очаг неправильной формы 4 мм (более вероятно — фиброзированный очаг), в печени в S7 гиповаскулярный очаг неправильной формы, с нечеткими контурами 6 мм (визуализирован после введения контраста, природа с учетом малого размера не ясна), в почках кисты, в костях гемангиомы в телах позвонков Th₁, Th₂, Th₁₀, Th₁₁ до 17×18 мм, L₂ 11×12 мм. Асцита нет, в обеих плевральных полостях (больше справа) незначительное количество жидкости.

Через неделю была выполнена диагностическая лапароскопия, перитонеальный лаваж:

признаков макроканцероматоза нет. При цитологическом исследовании смывов с брюшины атипичных клеток не выявлено. Клинически установлен диагноз: рак антрального отдела желудка (c)T3N2M0. Подозрение на метастазы в S7 печени.

Особенности случая. На предоперационном этапе иммуногистохимическое исследование не выполнено, статус Her2, PD-L1, микросателлитная нестабильность не уточнены. Пациент с выраженной сопутствующей патологией: ИБС: постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. ЕНРА IIa. Гипертоническая болезнь III стадия, артериальная гипертензия 1 степени, риск ССО 4. Относительная митральная недостаточность 2 степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 2 степени. Легочная гипертензия 1 степени. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (61%), II ФК NYHA. Осложнение основного заболевания: анемия тяжелой степени.

Проведен консилиум: пациенту показано проведение периоперационной химиотерапии (ХТ) по схеме mFOLFOX6 с контрольной оценкой эффекта, решением вопроса об оперативном лечении.

Проведено два цикла ХТ по схеме mFOLFOX6. Второй цикл осложнился развитием фебрильной нейтропении. В ходе проведения предоперационной лекарственной терапии материал был направлен на ИГХ, получен результат: дефицит белков репарации (dMMR) (высокая вероятность микросателлитной нестабильности — MSI), положительный статус PD-L1, CPS=21, Her2 отрицательный.

С учетом новых данных, уточняющих молекулярный подтип опухоли, распространенности заболевания (в том числе суспициозный характер очага в печени), развития фебрильной нейтропении по решению консилиума неoadьювантная терапия качественно усилена, рекомендовано лечение по схеме mFOLFOX6+Ниволумаб с редукциями доз цитостатиков. Были проведены еще два цикла терапии. Запланировано контрольное обследование, решение вопроса о проведении хирургического этапа лечения.

По данным МСКТ: выраженный частичный регресс в виде уменьшения утолщения стенки желудка до 9,4 мм (ранее 22 мм); нормализация размеров ранее увеличенных лимфатических узлов; исчезновения гиповаскулярного очага в S7 печени, прочие доброкачественные изменения легких, почек, костей без

динамики. По ЭГДС сохраняется опухоль желудка в области препилорического отдела, язвopodobной формы, язвенный дефект от 0,3 до 1,0 см, стенки от угла до пилоруса отечные, инфильтрированные. Проведена биопсия, по результатам гистологического исследования опухолевые клетки не обнаружены.

По решению онкоконсилиума рекомендовано хирургическое лечение. Через 6 недель после окончания лекарственной терапии выполнена операция в объеме дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией в объеме D2. По данным послеоперационного гистологического исследования картина полного морфологического регресса опухоли. Интраоперационно очаговых изменений печени не визуализировано.

За несколько дней до операции во время вождения автомобиля стал отмечать диплопию. В стационаре выполнена МРТ головного мозга с контрастированием, метастазов не отмечено (неспецифические очаги сосудистого генеза). Проведено плановое оперативное и послеоперационное лечение (перевязки, противоболевая терапия), выписан без динамики офтальмологических симптомов с рекомендациями явки к офтальмологу.

Осмотрен офтальмологом в частной клинике: диагностированы выпадение полей зрения, синдром сухого глаза, пресбиопия. Нарушение иннервации и патологии сетчатки не выявлено. Назначены препараты искусственной слезы. Позже консультирован лечащим онкологом ГБ № 40. Клинически у пациента отмечается диплопия, птоз и экзофтальм (больше справа). Обсужден с заведующим офтальмологическим отделением ГБ № 40, скорректирована терапия: добавлены глазные капли с ГКС, назначен Преднизолон 20 мг внутрь. Без эффекта. Рекомендована консультация в специализированном центре.

Осмотрен в глазном центре № 7, диагноз: офтальмоплегия? Миастения?

Направлен к неврологу в миастенический центр.

По данным контрольного обследования МСКТ.: без признаков прогрессирования. Проведен онкоконсилиум: рекомендовано проведение послеоперационного этапа химиотерапии без иммунотерапии с учетом осложнений.

Проведено три цикла послеоперационной химиотерапии по схеме mFOLFOX6. Третий цикл осложнился фебрильной нейтропенией (на фоне редукций доз, Г-КСФ поддержки).

По решению онкоконсилиума рекомендовано динамическое наблюдение, лечение у невролога.

На фоне химиотерапии отметил незначительное уменьшение глазных симптомов в виде уменьшения степени диплопии, исчезновения экзофтальма, птоза. Во время лечения осмотрен неврологом миастенического центра: аутоиммунная выраженная офтальмоплегия с двух сторон? Глазная форма миастении?

Назначены нейромидин 20 мг 3 раза в сутки, цитофлавин. Направлен на ЭМГ, консультацию невролога в ГБ № 2. При терапии отметил дальнейшее незначительное улучшение в виде уменьшения диплопии. Проведено серологическое исследование: выявлены антитела (АТ) к ацетилхолиновому рецептору, к скелетным мышцам, к эндотелию. Уровень гормонов щитовидной железы в норме.

Госпитализирован в неврологическое отделение ГБ № 2. На момент поступления выявлено расходящееся косоглазие за счет OS, грубый офтальмопарез с ограничением движений OU во всех направлениях. В ходе обследования по МРТ истончение и дистрофические изменения латеральных и верхних прямых мышц орбит. Патологии глазного дна не выявлено.

Нарушения периферических нервов по данным ЭНМГ не выявлены. Установлен заключительный диагноз: идиопатическая наружная офтальмоплегия (аутоиммунная?) паралитическое косоглазие, полная офтальмоплегия, начальная сениальная катаракта, гипертрофическая ангиопатия сетчатки.

Пациенту в стационаре проведена пульс-терапия метипредом по 500 мг 1 раз в сутки № 5, с дальнейшим переходом на преднизолон 60 мг с постепенным снижением дозы амбулаторно (общей продолжительностью 6 недель). Выписан без значимой динамики неврологического статуса.

Пациент продолжает наблюдаться у онколога, невролога. По данным контрольного обследования от января 2025 года: без признаков прогрессирования. Полного регресса глазных симптомов не отмечено, сохраняются остаточные признаки диплопии, которые не мешают выполнению повседневных функций (самообслуживание, работа, вождение автомобиля и т.д.).

Заключительный диагноз:

Основное заболевание C16.8 Рак антрального отдела желудка (c)T3N2M0 (susp. мтс в S7 печени)/(yp)T0N0M0 pCR. dMMR, Her2neu отр. PD-L1 CPS=21

Диагностическая лапароскопия, перитонеальный лаваж от 03.11.2023 г. Предоперационная ПХТ по схеме mFOLFOX6 с 17.11.2023 по 02.12.2023 (два цикла). ХИТ по схеме mFOLFOX6+ниволумаб с 15.12.2023 по 11.01.2024 (два цикла). Операция 13.02.24 в объеме дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией в объеме D2. ХТ по схеме mFOLFOX6 с 18.03.24 по 17.04.2024.

Осложнения основного заболевания потеря массы тела 1 ст., гипохромная анемия тяжелой степени тяжести смешанного генеза с железодефицитным компонентом (гемотрансфузия от 27.10.2023, восстановлено до 0 ст.).

Осложнения лечения лейкопения 1 ст., фебрильная нейтропения (с 10.12.2023, купирована, 25.03.2024, купирована), аутоиммунная идиопатическая наружная офтальмоплегия, паралитическое косоглазие, полная офтальмоплегия (улучшение на фоне ГКС, ХТ, нейромидина).

Сопутствующие заболевания. ИБС: Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. ЕНРА II а. Гипертоническая болезнь III стадия, артериальная гипертензия 1 степени, риск ССО 4. Осложнения: относительная митральная недостаточность 2 степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 2 степени. Легочная гипертензия 1 степени. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (61%), II ФК NYHA. Гемангиомы в телах позвонков Th₁, Th₂, Th₁₀, Th₁₁, L₂. Простые кисты обеих почек.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЛИТЕРАТУРНАЯ СПРАВКА

Использование ИТ в качестве неоадьюванта в лечении рака желудка с dMMR в последнее время получает распространение, так как появляется всё больше сведений о высокой эффективности данного метода лечения при определенных молекулярных подтипах опухоли. С учетом инновационного подхода выбранной нами тактики лечения, ожидаемо было в ходе лечения встретиться с аутоиммунными осложнениями, в том числе редкими.

Цель представленной литературной справки — осветить концепцию принятия решений на примере данного клинического случая (на стыке имеющихся данных клинических исследований, не входящих в национальные рекомендации, и легитимности назначения терапии в системе ОМС) и продемонстрировать полученный клинический опыт борьбы с редким осложнением лечения.

Стандартом лечения местнораспространенного рака желудка, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, является хирургическое лечение с периоперационной химиотерапией по схеме FLOT вне зависимости от статуса dMMR/MSI. Эффективность данного подхода была доказана в исследовании FLOT4 (2-я и 3-я фазы) [2, 3]. Сравнивались периоперационные режимы по схеме ECF (прежний стандарт лечения) и FLOT. Использование экспериментального подхода статистически значимо улучшило все показатели эффективности метода. Отдельно выделим следующие:

1) вырос процент объективного ответа (полный патоморфологический регресс улучшен) с 6% (ECF) до 16% (FLOT);

2) увеличена общая выживаемость с 35 до 50 месяцев;

3) показатель dMMR/MSI не был отдельным стратификационным фактором.

На момент проведения лечения нашего пациента уже имелись данные исследований, в которых изучалось использование иммунотерапии при радикальном лечении рака желудка. Например, исследование 2-й фазы The GERCOR NEONIPIGA [4], где изучалась эффективность комбинированной иммунотерапии (ниволумаб+ипилимуаб) при местнораспространенном раке желудка с наличием dMMR/MSI. Результатами данного лечения стали поразительные показатели эффективности. В исследование были включены 32 пациента. Полный патоморфологический регресс опухоли был зафиксирован у 58% пациентов, полный и почти полный патоморфологический регресс — у 80%! (по Becker TRG 1 a+b, в исследовании FLOT4 данный показатель — 37%), у 100% была проведена R0 резекция (85% при FLOT) и на медиану наблюдения 15 мес не было ни одного прогрессирования, у 6 пациентов выживаемость без прогрессирования на момент публикации была свыше 20 мес и продолжалась.

В отрицательном исследовании 3-й фазы keynote 585 при сравнении добавления пембролизумаба к периоперационной химиотерапии FLOT была выделена группа MSI. Использование периоперационной терапии пембролизумаб+FLOT продемонстрировало высокий уровень полного патоморфологического регресса опухоли — 37%. Добавление пембролизумаба не привело к статистически значимому улучшению общей выживаемости [5]. В исследовании Dante при добавлении

атезолизумаба к химиотерапии по схеме FLOT при лечении MSI рака желудка в 46% случаев был достигнут полный патоморфологический ответ и в 80% — TRG1a+TRG1b [6].

В отечественных условиях подход неоадьювантной иммунотерапии и химиоиммунотерапии изучался в исследовании 450P. Из 32 пациентов объединенного опыта нескольких центров 16 человек прошли химиоиммунотерапию с добавлением ниволумаба или пролголимаба. По результатам был достигнут pCR 63% [7].

Данные по общей выживаемости по исследованиям 3-й фазы при использовании химиоиммунотерапии в периоперационном режиме рака желудка с наличием dMMR/MSI на сегодняшний день отсутствуют. Важно, что показатель pCR самостоятельно может являться строгим предиктором улучшения общей выживаемости. В мета-анализе 21 исследований (суммарно 6780 пациентов), включались пациенты, получавшие неоадьювантную лекарственную терапию по поводу местнораспространенных форм злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Достижение pCR в подгруппе рака желудка и гастроэзофагеальной зоны статистически значимо коррелировало с улучшением общей выживаемости (HR, 0,38; 95% ДИ 0,17–0,86; $p=0,02$) [8].

Самые последние данные опубликованного промежуточного анализа исследования MATTERHORN на ASCO 2025 демонстрируют тренд в улучшении общей выживаемости при добавлении дурвалумаба к периоперационной химиотерапии. В исследование включались пациенты с позитивным и негативным статусом PD-L1, MSI и MSS статусом. При зрелости данных около 30% общая выживаемость в группе химиоиммунотерапии не достигнута (40,7 мес — НД) против 32,8 мес (27,9 мес — НД) в группе химиотерапии [9]. В данной работе исследовательский вопрос напрямую связан с нашим клиническим случаем (в случае отсутствия метастаза в печени). Его окончательные результаты наиболее вероятно станут регистрационными для использования химиоиммунотерапии при лечении местнораспространенного рака желудка с наличием MSI/dMMR.

Понимая эффективность иммунотерапии при операбельных формах рака желудка, но имея отличный от желаемого законодательно утвержденный стандарт лечения, мы искали пути назначения иммунотерапии. У пациента на этапе обследования был выявлен единственный подозрительный на метастаз очаг в пече-

ни. Наличие данного факта позволило нам трактовать процесс как условно метастатический (олигометастатический) и проводить лечение по утвержденным рекомендациям Минздрава РФ в рамках 1-й линии лечения.

По поводу планирования хирургического этапа лечения при олигометастатической форме рака желудка мы руководствовались данными исследования 2-й фазы FLOT3 [10]. В данном исследовании пациенты делились на три группы. Группа А: исходно операбельные местнораспространенные формы, получавшие лечение по стандартному подходу периоперационной ХТ по схеме FLOT. Группа С: метастатические пациенты, не подходящие под критерии олигометастатической болезни (были подробно указаны в исследовании), получили 8 циклов FLOT в режиме 1-й линии. И группа В: олигометастатические пациенты, отобранные по критериям, которые разделили больных на группу периоперационной терапии FLOT с полной циторедукцией первичной опухоли и всех вторичных очагов и на группу 8 циклов FLOT без оперативного лечения. В интересующей нас подгруппе В добавление циторедуктивного вмешательства позволило улучшить общую выживаемость с 16 до 31 месяца. Однако следует отметить, что пациенты с изолированными метастазами в печени имели наихудший прогноз, что не очень благоприятно в контексте нашей ситуации. По совокупности силы статистической достоверности подгруппового анализа исследования 2-й фазы и потенциальной пользы иммунотерапии при dMMR раке желудка, факт локализации потенциального метастаза в печени посчитали непервостепенным.

Эффективность иммунотерапии в 1-й линии при наличии микросателлитной нестабильности при раке желудка доказана исследованиями 3-й фазы. Например, CheckMate 649 — регистрационное исследование ХТ (фторпиримидины+оксалиплатин) + ниволумаб при уровне CPS \geq 5 [11]. Среди прочих в исследование были включены 44 пациента с dMMR статусом. В сравнении с монокимотерапией добавление иммунотерапии позволило увеличить общую выживаемость с 12 до 38 мес (mOS 38,7 vs 12,3, HR 0,38 (0,17–0,84)), а при синхронном уровне CPS \geq 5 (34 пациента из 44) — до 44,8 мес!

Результатом проведенной неоадьювантной терапии, как указано выше, явился полный патоморфологический регресс.

Серия клинических исследований свидетельствует о корреляции наилучшего эффекта иммунотерапии с повышением частоты и тяжести аутоиммунных нежелательных реакций. Одно из самых крупных исследований было опубликовано в JAMA в 2019 г. [12]. Проведен повторный анализ 5-летнего периода лечения в исследовании 1-й фазы CA 209–003: 270 пациентов получили ниволумаб по поводу распространенных форм меланомы, почечно-клеточного рака, немелкоклеточного рака легких. По результатам анализа была выявлена статистически значимая ассоциация между общей выживаемостью и развитием аутоиммунных реакций. Общая выживаемость была значительно выше у пациентов с нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести, связанной с лечением (медиана 19,8 мес; 95% ДИ 13,8–26,9 мес), или 3-й и более степени (медиана 20,3 мес; 95% ДИ 12,5–44,9 мес), по сравнению с пациентами без НЯ, связанных с лечением (медиана 19,8 мес), 5,8 мес (95% ДИ 4,6–7,8 мес) ($p < 0,001$ для обоих сравнений, основанных на коэффициентах риска).

У нашего пациента зафиксирована аутоиммунная офтальмоплегия (миастения глазных мышц). Глазные аутоиммунные реакции по кумулятивным данным клинических исследований составляют менее 1% случаев. Глазная форма миастении описана в ряде клинических случаев на фоне терапии пембролизумабом, прочих ингибиторах контрольных точек, CAR-T терапии. Учитывая редкость осложнения, методы лечения данного нежелательного эффекта не изучены в исследованиях 3-й фазы. Одно из самых крупных исследований было проведено в Японии, результаты опубликованы в 2023 г. [13]. Наблюдались пациенты из 8 клиник суммарным количеством 135 человек (67 мужчин и 68 женщин), у которых развилась идиопатическая глазная миастения. Основными симптомами были птоз и диплопия. У большинства пациентов были обнаружены антитела к ацетилхолиновому рецептору (АХР), реже антитела к мышечно-специфической киназе или белку, связанному с рецепторами липопротеинов низкой плотности-4. Учитывая схожие молекулярные механизмы развития глазной формы миастении с данным клиническим случаем, мы считаем, что возможна экстраполяция данных этого исследования.

У 55% пациентов с глазной формой миастении отмечалось развитие генерализованной

миастении. Ретроспективно оценивалась эффективность различных подходов к лечению осложнения. В лечении большинства пациентов использовались ингибиторы антихолинэстеразы (АХЭ) (104 чел.), большинству была проведена иммуносупрессивная терапия ГКС (90 чел.), также использовались тимэктомия и плазмаферез. Суммарные выводы по результатам исследования были следующими:

1. Результаты лечения пациентов, которые получали какую-либо иммуносупрессивную терапию, были лучше, чем у пациентов, которые ее не получали.

2. Лечение кортикостероидами эффективно, так как 8 из 10 пациентов, у которых не было никакого улучшения, не получали иммуносупрессивной терапии.

3. У большинства пациентов на фоне лечения достигнуты частичное или полное купирование симптомов глазной миастении. Однако более чем у 60% пациентов после окончания лечения сохранялись проявления болезни.

4. При использовании иммуносупрессивной терапии реже наблюдается конверсия в генерализованную форму миастении.

Закономерно имеющимся научным данным у нашего пациента отметился эффект как на терапию ингибиторами АХЭ, так и на иммуносупрессивную терапию, без полного купирования симптомов. Однако, вероятно, благодаря использованию иммуносупрессивной терапии было предупреждена конверсия глазной формы миастении в генерализованную, учитывая выявленные АТ к скелетным мышцам.

Сложным вопросом явились целесообразность и формат назначения послеоперационной терапии. По данным вышеупомянутых исследований The GERCOR NEONIPIGA после операции продолжалась иммунотерапия ниволумабом, 9 циклов, по данным CheckMate 649 проводилось минимум 8–9 циклов ХТ+ИТ с продолжением иммунотерапии до 2 лет. Учитывая развитие тяжелого аутоиммунного осложнения, проведение иммунотерапии было противопоказано. А химиотерапия? По результатам крупного метаанализа (1820 пациентов из 12 рандомизированных исследований) An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial Assessing the Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer 1990–2012 группа неoadъювантной химиотерапии имела незначительное преимущество в выживаемости по сравнению с контрольной группой (только хирургия), ОР составило 1,42 (95% ДИ 1,09–1,86, $p = 0,01$) [14].

А в сравнении периоперационной химиотерапии с только хирургическим вмешательством по данным метаанализа Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus (1966–2011 гг., 14 РКИ, 2422 пациента) статистически значимое улучшение общей выживаемости (HR 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89) [15]. Также и систематический обзор Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 (7823 пац.) демонстрирует статистически значимый выигрыш в общей выживаемости при адъювантной химиотерапии (HR 0,85; 95% ДИ 0,80–0,90) [16].

Однако есть и обратные данные. В метаанализе исследований CLASSIC, MAGIC, ARTIST и ITACA-S (1556 пациентов) 121 имели признаки dMMR/MSI. Добавление к хирургическому лечению периоперационной или адъювантной химиотерапии в подгруппе MSI-H не показало улучшения общей выживаемости. 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 70% в группе хирургии+химиотерапии против 77% в группе только хирургии (HR 1,27; 95% ДИ 0,5–3,04), 5-летняя общая выживаемость OS 75% и 83% (HR 1,50; 95% ДИ 0,55–4,12) соответственно [17]. Важным фактом является отсутствие использования в данных работах иммунотерапии. С учетом противоречивых данных разного уровня мощности и значимости окончательного ответа по целесообразности послеоперационной химиотерапии нет.

Другим важным аспектом была попытка купирования аутоиммунного осложнения за счет иммуносупрессивного действия химиотерапии. Данные были спроецированы на основании подобной активности другого химиотерапевтического агента. Циклофосфамид успешно используется для купирования аутоиммунных осложнений. Также он рекомендован национальной организацией редких патологий США как резервная терапия в лечении

поперечного идиопатического миелита при неэффективности ГКС [18].

Важно упомянуть, что после окончания лечения были опубликованы результаты досрочно прерванного исследования 3-й фазы RENAISSANCE (AIO-FLOT5) [19]. Целью было подтвердить многообещающий подход, исследованный во FLOT3. Работа имела схожий дизайн. Было продемонстрировано ухудшение общей выживаемости при добавлении циторедуктивного вмешательства при олигометастатической болезни.

Важным моментом является включение пациентов с применением ниволумаба и трастузумаба по показаниям в неoadъювантном режиме. Хотя мощность данных подгрупп и значимость полного патоморфологического ответа до конца не ясна, представленные результаты, не ободряющие применительно к нашему клиническому случаю. Практический результат лечения в контексте неоднозначных научных данных покажет время. На момент последней контрольной точки наблюдения выживаемость без прогрессирования составляла 13 месяцев и продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай показывает неоднозначный опыт использования химиоиммунотерапии в периоперационном лечении рака желудка. Позволяет увидеть особенности использования данного подхода в условиях реальной онкологии, возможно, поможет взять на заметку определенные моменты и улучшить практическую деятельность. Также подобные данные служат очередным посылом к проведению исследований 3-й фазы, совершенствованию рекомендаций по наблюдению и лечению аутоиммунных осложнений у пациентов.

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность иммунотерапии при опухолях, ассоциированных с dMMR/MSI, и показывает сложность своевременной диагностики и лечения редких аутоиммунных осложнений в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mansfield P.F. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer /FACS Section eds.: K.K.Tanabe, J. B. Kruskal, deputy eds.: D. M. F. Savarese, Sh. Grover. 2017.
2. Al-Batran S.E. et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial // *The Lancet Oncology*. 2016. Vol. 17, No. 12. P. 1697–1708.

3. Al-Batran S.E. 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 // *The Lancet*. 2019. Vol. 393, No. 10184. P. 1948–1957.
4. André T. et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIP-IGA phase II study // *Journal of Clinical Oncology*. 2023. Vol. 41, No. 2. P. 255–265.
5. Ilson D.H. KEYNOTE-585: disappointing results for perioperative pembrolizumab in gastric cancer // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2024. Vol. 10. P. 18.
6. Al-Batran S.E. et al. 1429P Pathological regression in patients with microsatellite instability (MSI) receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT vs. FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Results from the DANTE trial of the German Gastric Group at the AIO and SAKK // *Annals of Oncology*. 2021. Vol. 32. P. S1069.
7. Sun H. et al. 450P Neoadjuvant chemo-immunotherapy in mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability (MSI) gastric carcinoma (GC): A multicenter retrospective study // *Annals of Oncology*. 2024. Vol. 35. P. S180–S181.
8. Wan T. et al. The prognostic value of a pathologic complete response after neoadjuvant therapy for digestive cancer: systematic review and meta-analysis of 21 studies // *Annals of Surgical Oncology*. 2019. Vol. 26. P. 1412–1420.
9. Janjigian Y.Y. et al. Event-free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomized, phase 3 study of durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel chemotherapy (FLOT) in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) // *Journal of Clinical Oncology*. 2025. Vol. 43, No. 17, suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA5.
10. Al-Batran S.E. et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial // *JAMA oncology*. 2017. Vol. 3, No. 9. P. 1237–1244.
11. Janjigian Y.Y. 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 // *The Lancet*. 2021. Vol. 398, No. 10294. P. 27–40.
12. Topalian S.L. et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab // *JAMA oncology*. 2019. Vol. 5, No. 10. P. 1411–1420.
13. Narita T. et al. Immunotherapy for ocular myasthenia gravis: an observational study in Japan // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2023. Vol. 16. P. 17562864231163819.
14. Xiong B.H. et al. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer // *Cancer investigation*. 2014. Vol. 32, No. 6. P. 272–284.
15. Ronellenfitsch U. et al. Perioperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. No. 5.
16. Diaz-Nieto R., Orti-Rodríguez R., Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. No. 9.
17. Wan T. et al. The prognostic value of a pathologic complete response after neoadjuvant therapy for digestive cancer: systematic review and meta-analysis of 21 studies // *Annals of Surgical Oncology*. 2019. Vol. 26. P. 1412–1420.
18. Transverse myelitis. National Organization for Rare Disorders (NORD). <https://rarediseases.org/rare-diseases/transverse-myelitis/> (Accessed on August 18, 2023).
19. Al-Batran S.E. et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction — a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI // *BMC cancer*. 2017. Vol. 17. P. 1–7.

Вклад авторов

А. В. Кыркунов: ведение клинического наблюдения, написание статьи, анализ литературных данных, описание клинического случая.

Н. В. Тюкавина: ведение клинического наблюдения, определение тактики лечения и дообследования, редактирование и проверка текста статьи.

Д. В. Гладышев: определение тактики лечения и дообследования.

Authors' contribution

A. V. Kyrkunov: conducting clinical observation, writing an article, analyzing literary data, describing a clinical case.

N. V. Tyukavina: conducting clinical observation, decision making, editing and checking the text of the article.

D. V. Gladishev: decision making.

ORCID авторов / ORCID of authors

А. В. Кыркунов / A. V. Kurkunov

<https://orcid.org/0009-0000-1467-3781>

Д. В. Гладышев / D. V. Gladishev

<https://orcid.org/0000-0001-5318-2619>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соответствие принципам этики. Пациент дал письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with ethical principles. The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила / Received to the editor: 15.02.2025 г.;

Прошла рецензирование / Was Reviewed: 25.02.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 06.03.2025 г.