

Сунь Хэнянь

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ
НЕСТАБИЛЬНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - доктор биологических наук, профессор, академик РАН Лукьянов Сергей Анатольевич).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
академик РАН

Стилиди Иван Сократович

Официальные оппоненты:

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Израилов Роман Евгеньевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения российской федерации

Защита состоится «06» февраля 2025 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте <https://www.ronc.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак желудка (РЖ) - гетерогенная группа злокачественных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка. Являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 5-е место в структуре заболеваемости и 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации (РФ) [Каприн А.Д. et al., 2022].

Тактика лечения аденокарциномы желудка определяется клинико-морфологическими характеристиками заболевания и биологией опухоли. В последнее время с целью повышения эффективности терапии идет активный поиск молекулярных маркеров для определения эффективности лекарственного лечения и прогноза течения заболевания. Благодаря внедрению методов секвенирования ДНК и РНК, анализа CNV (изменение числа копий) и метилирования ДНК стало возможным классифицировать РЖ на молекулярные подтипы, что позволяет получить более детализированную информацию об опухоли помимо гистологических характеристик. Последние исследования показали возможность классифицировать РЖ в зависимости от молекулярного статуса для подбора оптимальной терапии. Рабочие группы The Cancer Genome Atlas (TCGA) и Asian Cancer Research Group (ACRG) предложили разделить рак желудка на 4 подтипа [Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Cristescu R. et al., 2015]. Несмотря на различные проанализированные когорты РЖ и разнообразие применяемых для классификации молекулярных подходов, оба исследования смогли выделить подгруппу микросателлитной нестабильности (MSI) как специфическую и четко определенную группу РЖ.

MSI-статус связан с дефицитом системы репарации неспаренных оснований ДНК и характеризуется накоплением изменений длины микросателлитных последовательностей. Частота выявления MSI-статуса при РЖ по разным данным составляет 5,6-33% от всех случаев РЖ [Lin J. et al., 1995; Kim J. et al., 2018]. В двух мета-анализах показано, что MSI статус опухоли является маркером благоприятного прогноза. Также по данным различных исследований, пациенты с MSI-статусом не получают преимуществ от проведения адъювантной или периоперационной химиотерапии. Метаанализ MSI-GC-01, который

объединил данные исследований MAGIC и CLASSIC в зависимости от MSI-статуса в опухоли показал, что химиотерапия у пациентов с MSI не улучшает показатели выживаемости [Pietrantonio F. et al., 2019]. По данным исследования MAGIC, ни у одного из пациентов с MSI-статусом после предоперационной химиотерапии не было достигнуто значительного лечебного патоморфоза опухоли (степень TRG 1 или 2 по Mandard), тогда как среди пациентов с MSS-опухольями в 20 (16,3%) случаях из 123 был отмечен лечебный патоморфоз степень TRG-1 или TRG-2 ($p=0,22$) [Smyth E. et al., 2017].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа – ниволумаб и пембролизумаб – зарегистрированы для лечения пациентов с метастатическим РЖ, однако демонстрируют ограниченные результаты в неотобранной популяции пациентов. Предикторами эффекта являются высокий уровень экспрессии PD-L1, наличие MSI-статуса и, вероятно, EBV-положительные опухоли. В последнее время активно обсуждается возможность проведения периоперационной иммунотерапии у больных РЖ с MSI-статусом. Хорошие результаты лечения показаны и во IIb фазе исследования DANTE, где добавление атезолизумаба к периоперационному режиму FLOT позволило достигнуть полный лечебный патоморфоз у 6 из 10 (60%) пациентов с MSI-статусом [Al-Batran S. et al., 2022]. Возможность отказа от химиотерапии в пользу комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом была показана в II фазе исследовании NEONIPIGA, где после 12 недель терапии полный лечебный патоморфоз составил те же 58,6%, лишь в 1 случае (3%) было отмечено прогрессирование заболевания в процессе терапии [André T. et al., 2023].

Разнообразие опубликованных данных в литературе подчеркивает важность проведения всестороннего анализа клинического значения MSI-статуса в опухоли и его взаимосвязи с другими клинико-морфологическими факторами, которые могут влиять на результаты лечения больных раком желудка.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных раком желудка за счет дифференцированного подхода к комбинированному лечению с учетом статуса микросателлитной нестабильности опухоли.

Задачи исследования

1. Оценка частоты выявления микросателлитной нестабильности и анализ

клинико-морфологических характеристик у больных раком желудка.

2. Оценка прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных операбельным раком желудка.

3. Анализ эффективности периоперационной и адьювантной химиотерапии у больных раком желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности.

4. Оценка корреляции статуса микросателлитной нестабильности с экспрессией PD-L1 у больных раком желудка.

5. Изучение эффективности периоперационной химио-иммунотерапии у больных операбельным раком желудка с наличием микросателлитной нестабильности.

Методология и методы исследования

В исследование включено 728 пациентов с диагнозом раком желудка, получивших лечение (хирургическое, комбинированные и лекарственное) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с сентября 2019г. по февраль 2023г. Мы проанализировали медицинские документы всех пациентов, соответствующих критериям включения. Оцениваемыми параметрами были: характеристики пациентов, ответ на проведенное лечение, морфологические и молекулярные характеристики опухоли, схемы лекарственного лечения, а также безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ).

Проведен сбор данных о возрасте, поле больных, локализации опухоли, хирургическом методе, типе резекции, стадирование по 8-ой классификации AJCC-TNM, степени дифференцировки опухоли, сосудистой инвазии, периневральной инвазии, соотношении удаленных и метастатических лимфатических узлов. Стадирование заболевания проводилось на основании данных эзофагогастродуоденоскопии с эндосонографией, компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, диагностической лапароскопии при локализованной форме РЖ. 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 пищеводно-желудочного перехода I-II типа по Siewert выполнялась операция по типу Льюиса. 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.

В качестве химиотерапии применялись режимы FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил), FOLFIRINOX (иринотекан, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил), mFOLFOX6 (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил) или XELOX (оксалиплатин, капецитабин). С конца 2021 года у пациентов с MSI опухолями к режимам химиотерапии стал добавляться ниволумаб в дозе 240 мг в/в каждые 2 недели или пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели.

Оценка экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и/или иммунных клетках опухолевого микроокружения проводилась с помощью иммуногистохимического анализа. Иммуногистохимический анализ проводили на парафиновых срезах опухолевой ткани на автоматическом иммуногистостейнере Dako EnVision Flex, с использованием антител Anti-PD-L1 Dako 22C3. Положительной считалась экспрессия PD-L1 не менее 1 в опухолевых и/или иммунных клетках. Микросателлитная нестабильность определялась в образцах ДНК, выделенных из опухолевой ткани, полученных со срезов парафиновых блоков под контролем врача-патоморфолога, методом ПЦР (полимеразной цепной реакцией) с использованием панели из пяти моноклеотидных маркеров (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27), с последующим проведением фрагментного анализа. Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ RStudio (ver. 2023.03.0+386). Отдалённые результаты представлены в виде актуальной выживаемости, рассчитанной по методу Kaplan-Meier. Для оценки прогностического значения исследуемых факторов построены прогностические модели регрессионного анализа пропорциональных рисков по Cox.

Научная новизна

Впервые в России на большом клиническом материале изучены особенности клинического течения заболевания при локализованных и распространенных формах рака желудка с учетом MSI-статуса опухоли, оценено прогностическое значение MSI-статуса в отношении отдаленных результатов лечения и эффективности комбинированного лечения с применением современных схем химиотерапии. Оценена частота полной регрессии опухоли

после периоперационной химиотерапии, показатели 1-годичной и 2-годичной выживаемости. Впервые оценена эффективность периоперационной химио-иммунотерапии РЖ с MSI-статусом.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании анализа большого клинического материала изучены отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов РЖ с учетом статуса микросателлитной нестабильности и клинико-морфологических характеристик. Доказана целесообразность дифференцированного подхода к комбинированному лечению пациентов РЖ с учетом MSI-статусом. Определены факторы, влияющие на благоприятный и неблагоприятный прогноз. Изучена частота и характер прогрессирования заболевания в зависимости от вида применяемого лечения на основании статуса микросателлитной нестабильности.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы лечения больных раком желудка в зависимости от статуса микросателлитной стабильности, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Создана и наполнена база данных, разработан дизайн исследования. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы проведены лично автором.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей 3.1. Клиническая медицина, шифру научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Положения, выносимые на защиту

Частота выявления MSI в российской популяции составила 8,52%, MSI-статус при резектабельном РЖ обнаружен у 11,65% пациентов (53/455) и у 3,30% пациентов (9/273) при диссеминированном РЖ ($p < 0,001$). Пациентам с MSI статусом не целесообразно назначать периоперационную химиотерапию ввиду ее низкой эффективности и токсичности, а также более худших непосредственных и отдаленных результатов лечения. У больных раком желудка с MSI-статусом опухолевый процесс характеризуется определёнными гистологическими и

молекулярными особенностями, клиническим течением заболевания и ответом на противоопухолевое лечение. Комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек с химиотерапией позволяет достичь высокой частоты полной морфологической регрессии опухоли, а именно – в 50% (6/12) случаев у пациентов с MSI-статусом.

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования внедрены в лечебный процесс отделения абдоминальной онкологии №1 и отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт о внедрении от 16 октября 2023г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 27 октября 2023 года на совместной научной конференции кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, отделения абдоминальной онкологии №1, отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), отделения торакальной онкологии, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 4 научных статьях, из них 3 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы собственных исследований, заключения, выводов, и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 24 рисунками. Список литературы содержит 193 источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Нами был проведён ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения пациентов раком желудка, которым выполнялась оценка статуса микросателлитной нестабильности методом ПЦР-тестирования в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с сентября 2019 года по февраль 2023 года (с 2019 года в рутинную практику было внедрено определение MSI-статуса при помощи ПЦР). В работу были включены 728 пациентов.

Проведен анализ клинико-демографических показателей, таких как пол, возраст, гистологический тип опухоли (согласно морфологической верификации на предоперационном этапе), статус микросателлитной нестабильности. Для оценки степени распространенности заболевания применялась эзофагогастродуоденоскопия с эндосонографией и методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) при необходимости. Также всем пациентам с резектабельным раком желудка для оценки распространенности опухолевого процесса выполнялась диагностическая лапароскопия с цитологическим исследованием перитонеальных смывов, а также, при необходимости, гистологическое исследование очагов по брюшине, подозрительных на метастатические (либо во время отдельной диагностической лапароскопии, либо интраоперационно).

Изучены и проанализированы непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения. Анализировались такие показатели, как гистологический тип опухоли, глубина инвазии, классификация опухоли по P. Lauren, наличие или отсутствие опухолевых клеток в проксимальном и дистальном крае резекции, наличие периневральной или сосудистой инвазии, частота и степень тяжести послеоперационных осложнений (по классификации Clavien-Dindo), и также лечебный патоморфоз опухоли, если пациенты получили периоперационную терапию. При анализе отдаленных результатов безрецидивной выживаемостью (БРВ) считался период времени от начала лечения до появления признаков прогрессирования заболевания, смерти или последнего наблюдения больного, общей

выживаемостью (ОВ) считался период времени от начала лечения до смерти по любой причине или до последнего наблюдения.

Результаты исследования

Характеристика исследуемых групп

В основной анализ вошло 728 пациентов, из них 445 пациентов имели резектабельный РЖ, а 273 пациента - диссеминированный РЖ. Частота выявления микросателлитной нестабильности у всей когорты пациентов составила 8,52% (62/728), MSI-статус при резектабельном РЖ обнаружен у 11,65% пациентов (53/455) и 3,3% пациентов (9/273) при диссеминированном РЖ ($p < 0.001$). Медиана возраста пациентов с резектабельным РЖ и диссеминированным РЖ составила 63 года (диапазон: 24-91) и 61 года (диапазон: 26-85) соответственно. Частота выявления микросателлитной нестабильности в каждой исследуемой группе, результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частоты наличия MSI-статуса у групп пациентов, получивших различные варианты лечения

| | MSS-статус, n (%) | MSI-статус, n (%) | Итого |
|---|-------------------|-------------------|-------|
| Пациенты, получившие хирургическое лечение и адъювантную химиотерапию | 44 (89,8%) | 5 (10,2%) | 49 |
| Пациенты, получившие только хирургическое лечение | 107 (87,7%) | 15 (12,3%) | 122 |
| Пациенты, получившие периоперационную химиотерапию | 251 (92,28%) | 21 (7,72%) | 272 |
| Пациенты, получившие периоперационную химио-иммунохимиотерапию | 0 | 12 (100%) | 12 |
| Больные с диссеминированным РЖ | 264 (96,7%) | 9 (3,3%) | 273 |

Частота выявления MSI-статуса в группе пациентов старше 65 лет оказалась значительно выше (61,29%), чем в группе пациентов моложе 65 лет (38,71%) ($p=0.001$). Также было выявлено, что MSI-статус чаще встречался у женщин (54,84% случаев), чем у мужчин (45,16% случаев) ($p=0,013$). При анализе частоты встречаемости различных локализаций первичной опухоли с MSI-статусом было отмечено, что такие опухоли чаще локализуются в нижней трети желудка (51,61% случаев) ($p < 0,001$). Также в этой группе пациентов опухоли чаще имели кишечный гистологический тип по классификации P. Lauren (59,68% случаев) ($p < 0,001$). Общая

клинико-морфологическая характеристика группы пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-морфологические характеристики пациентов

| | Суммарно (n=728) | MSS-статус, n (%) | MSI-статус, n (%) | Значимость (p-value) |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| Возраст, n (%) | | | | |
| <65 лет | 425 | 401 (60,21%) | 24 (38,71%) | 0.001 |
| ≥ 65 лет | 303 | 265 (39,79%) | 38 (61,29%) | |
| Пол, n (%) | | | | |
| Мужской | 436 | 408 (61,26%) | 28 (45,16%) | 0.013 |
| Женский | 292 | 258 (38,74%) | 34 (54,84%) | |
| Клиническая стадия cTNM, n (%) | | | | |
| I | 96 | 86 (12,91%) | 10 (16,13%) | <0.001 |
| IIA | 42 | 41 (6,16%) | 1 (1,61%) | |
| IIB | 55 | 50 (7,51%) | 5 (8,06%) | |
| III | 250 | 216 (32,43%) | 34 (54,84%) | |
| IVA | 12 | 9 (1,35%) | 3 (4,84%) | |
| IVB | 273 | 263 (39,49%) | 9 (14,52%) | |
| cTNM | | | | |
| cT1 | 45 | 41 (6,16%) | 4 (6,45%) | 0.002 |
| cT2 | 113 | 104 (15,62%) | 9 (14,52%) | |
| cT3 | 240 | 220 (33,03%) | 20 (32,26%) | |
| cT4a | 313 | 290 (43,54%) | 23 (37,10%) | |
| cT4b | 17 | 11 (1,65%) | 6 (9,68%) | |
| cN0 | 183 | 168 (25,23%) | 15 (24,19%) | 0.857 |
| cN+ | 545 | 498 (74,77%) | 47 (75,81%) | |
| M0 | 455 | 402 (60,36%) | 53 (85,48%) | <0.001 |
| M1 | 273 | 264 (39,64%) | 9 (14,52%) | |
| Локализация опухоли, n (%) | | | | |
| Верхняя треть | 110 | 108 (16,22%) | 2 (3,23%) | <0.001 |

Продолжение таблицы 2

| | | | | |
|---|-----|--------------|-------------|--------|
| Средняя треть | 385 | 357 (53,60%) | 28 (45,16%) | |
| Нижняя треть | 215 | 183 (27,48%) | 32 (51,61%) | |
| Тотальное поражение | 18 | 18 (2,70%) | 0 | |
| Гистологический тип по классификации P. Lauren, n (%) | | | | |
| Кишечный тип | 304 | 267 (40,09%) | 37 (59,68%) | <0.001 |
| Диффузный тип | 219 | 213 (31,98%) | 6 (9,68%) | |
| Смешные тип | 120 | 107 (16,07%) | 13 (20,97%) | |
| Нет данных | 85 | 79 (11,86%) | 6 (9,68%) | |
| Степень злокачественности, n (%) | | | | |
| Высокая | 167 | 148 (22,22%) | 19 (30,65%) | 0.468 |
| Низкая | 219 | 199 (29,88%) | 20 (32,25%) | |
| Нет данных | 342 | 319 (47,90%) | 23 (37,10%) | |
| HER-2/neu статус, n (%) | | | | |
| Отрицательный | 473 | 431 (64,71%) | 42 (67,74%) | 0.489 |
| Положительный | 50 | 47 (7,06%) | 3 (4,84%) | |
| Не определен | 205 | 188 (28,23%) | 17 (27,42%) | |

Результаты комбинированного лечения больных резектабельным раком желудка в зависимости от MSI-статуса

В исследование были включены пациенты с резектабельным РЖ, а именно больные, получившие только хирургическое лечение или в комбинации с адьювантной/периоперационной терапией. Всего были проанализированы результаты лечения 443 больных, среди которых пациентов с MSS-статусом было 402 (90,74%), а пациентов с MSI-статусом – 41 (9,26%). Медиана возраста больных с MSS-статусом составила 63 года (диапазон от 24 до 88 лет), а для группы с MSI-статусом - 67 года (диапазон от 31 до 91 года), различия не были статистически значимы ($p = 0,056$).

В дальнейшем был проведён однофакторный регрессионный анализ по Коксу для оценки влияния клинических и морфологических факторов на БРВ и ОВ. При однофакторном анализе было показано, что статистически значимое негативное влияние на БРВ оказывают такие факторы как более поздняя стадия заболевания и проведение химиотерапии. При анализе

факторов, влияющих на ОВ, было показано, что статус MSS является фактором благоприятного прогноза. Следующим этапом был проведён многофакторный анализ прогностической значимости клинико-морфологических факторов, влияющих на БРВ. В анализ включались все факторы, имеющих при однофакторном анализе степень значимости $p < 0,1$. При многофакторном регрессионном анализе не было выявлено факторов, оказывающих статистически достоверное влияние на БРВ среди больных операбельным раком желудка. Результаты представлены на рисунке 1.

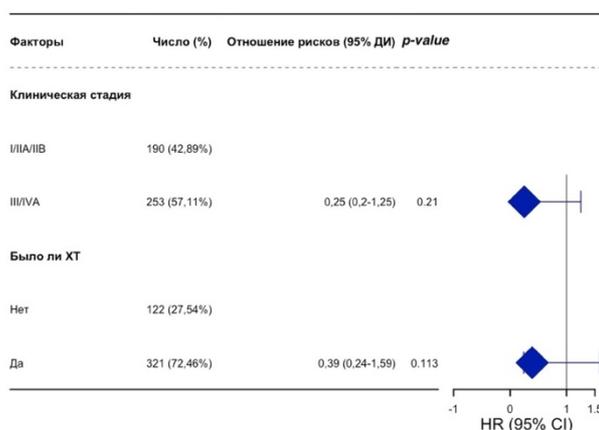


Рисунок 1 – Результаты многофакторного регрессионного анализа влияния клинико-морфологических факторов на безрецидивную выживаемость больных операбельных раком желудка

В таблице 3 представлены отдалённые результаты хирургического лечения больных с различным статусом микросателлитной нестабильности.

Таблица 3 – Результаты оценки безрецидивной и общей выживаемости больных с различным статусом микросателлитной нестабильности

| | MSS-статус (n=402) | MSI-статус (n=41) |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------|
| Медиана наблюдения, месяцы (диапазон) | 16 (1-59) | 15 (3-38) |
| 6-месячная БРВ (%) | 92,61% | 82,78% |
| 12-месячная БРВ (%) | 84,01% | 70,33% |
| 24-месячная БРВ (%) | 68,95% | 62,80% |
| 6-месячная ОВ (%) | 97,20% | 92,35% |
| 12-месячная ОВ (%) | 90,18% | 86,09% |
| 24-месячная ОВ (%) | 84,95% | 59,20% |

В группе пациентов с MSS-статусом медиана наблюдения составила 26,5 месяцев, а в группе пациентов с MSI-статусом – 23 месяца.

Медиана БРВ в группе больных с MSI-статусом не достигнута, а медиана БРВ в группе пациентов с MSS-статусом составила 36 месяцев (OR=0,68, 95% ДИ = 0,38-1,22, p=0,21). При анализе общей выживаемости в группе больных с MSI-статусом медиана ОВ не достигнута, а медиана ОВ в группе больных с MSS-статусом составила 58 месяцев (95% ДИ=44,85-71,15) (OR=0,43, 95% ДИ=0,23-0,84, p=0,01). Сравнение показателей БРВ и ОВ представлено на рисунке 2.

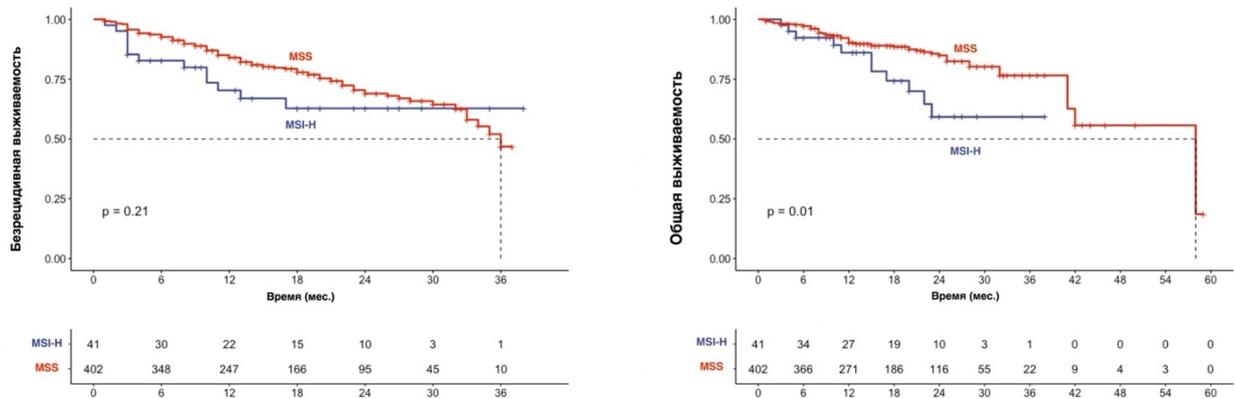


Рисунок 2 – Безрецидивная и общая выживаемость у больных резектабельным РЖ в зависимости от MSI-статуса

Результаты хирургического лечения больных резектабельным раком желудка в зависимости от MSI-статуса

В исследование было включено 122 пациента, получивших только хирургическое лечение: пациентов с MSS-статусом было 107 (87,70%), а пациентов с MSI-статусом – 15 (12,30%). Медиана возраста для группы с MSS-статусом составила 65 лет (диапазон от 26 до 88 лет), а для группы с MSI-статусом - 74 года (диапазон от 58 до 91 года), различия не были статистически значимы (p = 0,195). Соотношение мужчин и женщин было 71:36 (66,35% против 33,64%) в группе MSS и 7:8 (46,67% против 53,53%) в группе MSI.

В таблице 4 представлены отдалённые результаты хирургического лечения у больных с различным статусом микросателлитной нестабильности. В группе пациентов с MSS-статусом

медиана наблюдения составила 18 месяцев, также в группе пациентов с MSI-статусом –18 месяцев.

Таблица 4 – Результаты оценки безрецидивной и общей выживаемости у больных с различным статусом микросателлитной нестабильности

| | MSS-статус (n=107) | MSI-статус (n=15) |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------|
| Медиана наблюдения, месяца (диапазон) | 18 (1-43) | 18 (3-26) |
| 6-месячная БРВ (%) | 92,23% | 100% |
| 12-месячная БРВ (%) | 86,78% | 90,91% |
| 6-месячная ОВ (%) | 95,00% | 100% |
| 12-месячная ОВ (%) | 90,51% | 100% |

Среди пациентов, получивших только хирургическое лечение, показатели БРВ были выше у пациентов с MSI-статусом опухоли, чем у пациентов с опухолями с MSS-статусом, хотя разница в полученных данных не является статистически достоверной (медиана БРВ не достигнута ни в одной группе) (Рисунок 3). При анализе группы только хирургического лечения по нашим данным была выявлена тенденция (статистически незначимая) к более высокой ОВ у пациентов с MSS-опухолями по сравнению с опухолями с MSI статусом.

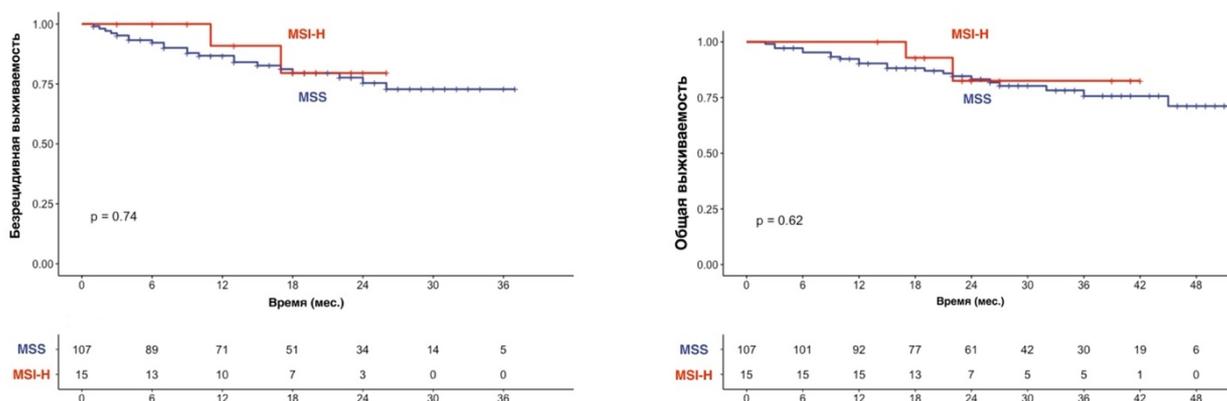


Рисунок 3 - Безрецидивная и общая выживаемость больных резектабельным РЖ, получивших только хирургическое лечение, в зависимости от MSI-статуса

Результаты лечения больных, получивших периоперационную химиотерапию, в зависимости от MSI-статуса

В исследование было включено 272 пациента, получивших периоперационную химиотерапию: 251 (87,70%) пациент имел MSS-статус опухоли, 21 (7,72%) пациент – MSI-статус. Медиана возраста для группы пациентов с MSS-опухольями составила 62 года (в диапазоне от 24 до 80 лет), а для группы с опухолями с MSI-статусом - 65 лет (в диапазоне от 52 до 76 лет) ($p = 0,47$).

Результаты лечения пациентов были проанализированы в зависимости от вида проведённого лечения и MSI-статуса опухоли (Таблица 5).

Таблица 5 – Непосредственные результаты периоперационного лечения больных в зависимости от MSI-статуса опухоли

| | MSS-статус (n=251) | MSI-статус (n=21) | Значимость (p-value) |
|---|--------------------|-------------------|----------------------|
| Режим периоперационной ХТ | | | |
| FLOT/ FOLFIRINOX | 235 (93,63%) | 16 (76,19%) | 0,004 |
| XELOX/ FOLFOX | 16 (6,37%) | 5 (23,81%) | |
| Проведены все курсы периоперационной ХТ | 241 (96,02%) | 18 (85,71%) | 0,33 |
| Прогрессирование после ХТ | 15 (5,98%) | 6 (28,57%) | <0,001 |
| Пациенты, получившие хирургическое лечение | MSS (n=236) | MSI (n=15) | |
| Степень лечебного патоморфоза TRG, n (%) | | | |
| TRG-1 | 32 (13,56%) | 0 | 0,008 |
| TRG-2 | 27 (11,44%) | 0 | |
| TRG-3 | 57 (24,15%) | 0 | |
| TRG-4 | 70 (29,66%) | 6 (40,0%) | |
| TRG-5 | 38 (16,0%) | 7 (46,67%) | |
| TRG-нет данных | 12 (5,08%) | 2 (13,33%) | |

Несмотря на то, что все исследуемые пациенты получили современные схемы периоперационной химиотерапии, у 6 из 21 (28,57%) пациентов в группе с MSI-статусом

отмечено прогрессирование заболевания, что было значительно чаще, чем в группе пациентов с MSS-статусом, где прогрессирование было выявлено только у 15 (5,98%) из 251 больных. Ни у одного из пациентов с MSI-статусом после предоперационной химиотерапии не было достигнуто значительного патоморфологического ответа (степень TRG 1 или 2), тогда как среди пациентов с MSS-опухольями он был отмечен в 32 (13,56%) случаях из 236 ($p=0,008$).

Практически у всех пациентов с MSI опухолями был отмечен крайне слабо выраженный лечебный патоморфоз после неoadъювантного блока периоперационной химиотерапии. В частности, из 15 прооперированных пациентов оценка лечебного патоморфоза была проведена у 13 пациентов, из которых в 6 случаях был отмечен лечебный патоморфоз степени TRG-4, а в 7 случаях лечебный патоморфоз отсутствовал (TRG-5), что указывает на то, что даже современные схемы периоперационной химиотерапии являются неэффективными в данной группе пациентов.

После хирургического лечения у 182 пациентов был начат адъювантный этап химиотерапии. 157 пациентов из 251 (62,5%) получили адъювантную химиотерапию в полном объеме, из которых пациентов с MSS-статусом было 151 (60,16% от общего количества больных с MSS-статусом), а с MSI-статусом - 6 (28,57% от общего количества больных с MSI-статусом).

Медиана наблюдения за пациентами составила 12,5 месяцев. Для группы пациентов с MSS-статусом медиана БРВ составила 36 месяцев (95%ДИ= 24,4-48,5), в то время как у пациентов с MSI-статусом, получивших химиотерапию, она не достигнута (ОР=2,18; 95%ДИ= 1,06-4,45; $p=0,027$) (Рисунок 4). Медианы ОВ не достигнуты ни в одной из подгрупп, при этом различия между группами были статистически достоверны (ОР=2,7; 95%ДИ= 1,12-6,52; $p=0,021$) (Рисунок 4).

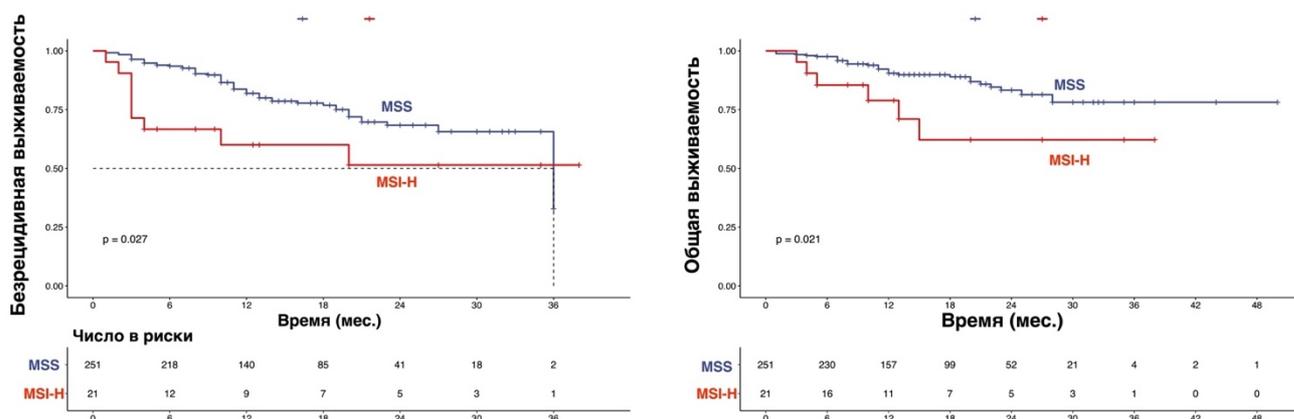


Рисунок 4 - Безрецидивная и общая выживаемость у больных резектабельным РЖ, получивших периоперационную химиотерапию, в зависимости от MSI-статуса

6-, 12- и 24-месячная БРВ и ОВ в каждой группе указана в таблице 6.

Таблица 6 – Отдалённые результаты лечения больных в зависимости от MSI-статуса опухоли

| | MSS (n=251) | MSI (n=21) |
|--------------------------------------|-------------|------------|
| Медиана наблюдения (диапазон) (мес.) | 13 (1-36) | 9,5 (1-38) |
| 6-месячная БРВ (%) | 93,5% | 66,7% |
| 12-месячная БРВ (%) | 81,9% | 60,0% |
| 24-месячная БРВ (%) | 68,4% | 51,4% |
| 6-месячная ОВ (%) | 97,6% | 85,45% |
| 12-месячная ОВ (%) | 90,48% | 78,88% |
| 24-месячная ОВ (%) | 83,27% | 62,10% |

В дальнейшем был проведён однофакторный регрессионный анализ по Коксу для оценки влияния клинических и морфологических факторов на БРВ и ОВ. Достоверное прогностическое значение при однофакторном анализе показали такие факторы как MSI-статус опухоли, локализация опухоли.

Следующим этапом был проведён многофакторный анализ для определения прогностической значимости клинико-морфологических факторов. В анализ включались все факторы, имеющие при однофакторном анализе степень значимости $p < 0.1$ (Рисунок 5). При

многофакторном регрессионном анализе было выявлено, что факторами, оказывающими влияние на БРВ, являются статус MSI и локализация опухоли, а также используемая схема ХТ. (Рисунка 5).

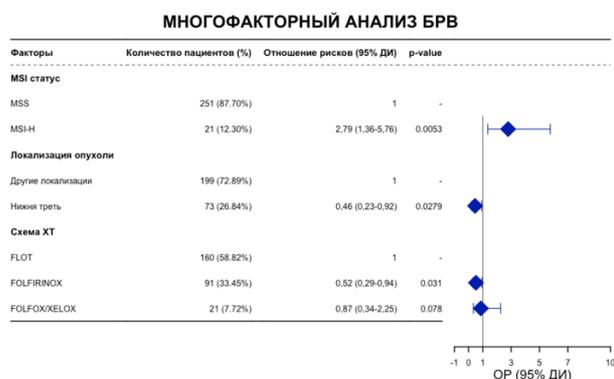


Рисунок 5 – Результаты многофакторного регрессионного анализа: влияние клинико-морфологических факторов на БРВ больных, получивших периоперационную ХТ при раке желудка

При многофакторном регрессионном анализе было выявлено, что факторами, оказывающими влияние на ОВ, является статус MSI и локализация опухоли в нижней трети желудка (Рисунок 6).

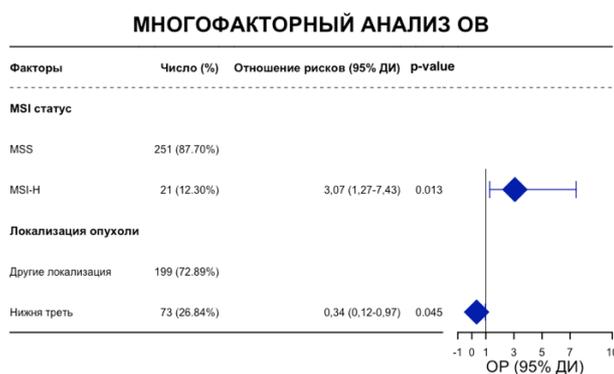


Рисунок 6 – Результаты многофакторного регрессионного анализа: влияние клинико-морфологических факторов на ОВ больных, получивших периоперационную ХТ при раке желудка

Корреляция статуса MSI с экспрессией PD-L1 (CPS)

Экспрессия PD-L1 (по методике определения CPS) была изучена с помощью ИГХ-исследования у 120 пациентов, из которых у 60 (50%) был резектабельный РЖ, а у 60 пациентов (50%) - диссеминированный РЖ. Частота выявления экспрессии PD-L1 составила 58,33% (70/120). Медиана возраста для группы пациентов с MSS-опухольями составила 61 года (в диапазоне от 24 до 83 лет), а для группы с опухолями с MSI-статусом - 68 лет (в диапазоне от 31 до 80 лет), различия не были статистически значимы. Определение экспрессии PD-L1 было выполнено 37 пациентам с MSI-статусом, у 29 из которых (78,38%) была выявлено наличие экспрессии PD-L1. Среди пациентов с MSS-статусом экспрессия PD-L1 была выявлена у 41 пациента (49,40%). По нашим данным статус MSI ассоциирован с положительной экспрессией PD-L1, что, в свою очередь, свидетельствует об образовании большего количества опухолевых неоантигенов ($p=0,002$). Однако при MSI-статусе также встречаются случаи низкого уровня или отсутствия экспрессии PD-L1.

Результаты лечения больных резектабельным РЖ с MSI-статусом, получивших периоперационную химиоиммунотерапию

С конца 2021 года у пациентов с опухолями с MSI-статусом (обычно после 1-2 курсов предоперационной терапии) в дополнение к химиотерапии начали назначать иммунотерапию анти-PD-1 препаратами. В качестве анти-PD-1 препаратов мы использовали ниволумаб, пролголимаб или пембролизумаб. Нельзя не отметить, что такой подход лечения не входит в актуальные клинические рекомендации, и отсутствует общепринятое решение в отношении выбора режим иммунотерапии (монорежим или в комбинации с химиотерапией). Изначально мы практиковали проведение химиоиммунотерапии в периоперационном режиме, после получения первых собственных данных о достигаемых полных патоморфологических ответах мы в последующем изменили нашу тактику, начав проводить тотальную неоадьювантную терапию.

В данную группу вошли 12 пациентов, из них 5 мужчин и 7 женщин. Медиана возраста составила 68 лет (диапазон: 45-80). У всех пациентов опухоли локализовались в средней или нижней трети желудка, у 8 (66,67%) из 12 пациентов выявлен кишечный тип аденокарциномы по P. Lauren.

Добавление иммунотерапии не сопровождалось значимым ростом токсичности. Иммуноопосредованные побочные явления были только 1-2 степени и включали развитие тиреоидита (2 пациента) и диареи (1 пациент). На момент исследования из 12 больных 7 пациентам была выполнена гастрэктомия, 5 пациентам – дистальная субтотальная резекция желудка. По данным гистологического исследования операционного материала у 6 пациентов отмечен полный патоморфологический регресс опухоли (TRG-1), в 2 случаях – степени TRG-2, в 3 случаях – степени TRG-3, в 1 случае – степени TRG-4. Следует отметить, что в случае пациентки со степенью регрессии TRG-4 по техническим причинам химио-иммунотерапия была проведена с более длительными межкурсовыми интервалами. Более подробное описание курса лечения у данной группы пациентов представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Клинико-морфологические характеристики пациентов с MSI-статусом, получивших пред- и периоперационную химиоиммунотерапию

| № | cTNM | Режим неoadьювантной терапии | Операция | Режим адьювантной терапии | PD-L1 (CPS) | Степень TRG | ypTNM |
|---|----------|---|----------|---------------------------|-------------|-------------|-----------|
| 1 | cT2N0M0 | FOLFIRINOX – пембролизумаб - 5 курсов ниволумаб | ДСРЖ | - | 10 | TRG-4 | ypT2N0M0 |
| 2 | cT2N1M0 | 4 курса FOLFOX+ ниволумаб | ДСРЖ | 4 курса FOLFOX+ ниволумаб | X* | TRG-1 | ypT0N0M0 |
| 3 | cT4aN1M0 | 2 курса FOLFOX - 2 курса FOLFOX+ ниволумаб | ГЭ | 4 курса FOLFOX+ ниволумаб | 5 | TRG-2 | ypT3N0M0 |
| 4 | cT4aN1M0 | 2 курса FLOT - 4 курса FLOT+ ниволумаб - 2 курса FOLFOX | ДСРЖ | - | 10 | TRG-1 | ypT0N0M0 |
| 5 | cT3N1M0 | 2 курса FLOT - 2 курса FOLFOX+ ниволумаб | ГЭ | 2 курса FOLFOX | 0 | TRG-1 | ypT0N0M0 |
| 6 | cT2N0M0 | 4 курса FOLFOX+ ниволумаб | ГЭ | 4 курса FOLFOX | 0 | TRG-2 | ypT1aN0M0 |
| 7 | cT3N2M0 | 8 курсов FOLFOX + ниволумаб | ГЭ | - | 16 | TRG-3 | ypT1aN0M0 |

| | | | | | | | |
|----|----------|--|------|---|----|-------|----------|
| 8 | cT4aN2M0 | 2 курса FLOT - 6 курсов FOLFOX+ ниволумаб | ГЭ | - | 0 | TRG-3 | ypT3N3M0 |
| 9 | cT3N2M0 | 8 курсов FOLFOX+ проглолимаб | ДСРЖ | - | 10 | TRG-1 | ypT0N0M0 |
| 10 | cT3N2M0 | 4 курса FOLFOX+ ниволумаб | ГЭ | - | X* | TRG-1 | ypT0N0M0 |
| 11 | cT4aN1M0 | 3 курса FLOT - 5 курсов FOLFOX+ ниволумаб | ГЭ | - | 1 | TRG-1 | ypT0N0M0 |
| 12 | cT3N1M0 | 2 курса FLOT – 4 курса FOLFOX+ проглолимаб – FOLFOX+ ниволумаб | ДСРЖ | - | 5 | TRG-3 | ypT2N0M0 |

ГЭ – Гастрэктомия; ДСРЖ - Дистальная субтотальная резекция желудка; X – Невозможно оценить ввиду полного израсходования биопсийного материала

Важно отметить, что в нашем исследовании у 3 пациентов не была выявлена экспрессия PD-L1, при этом у этих пациентов был отмечен значительный патоморфологический регресс опухоли в рамках степеней TRG-1, TRG-2 и TRG-3.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления MSI-статуса в российской популяции больных раком желудка составила 8,5%. MSI-статус наблюдается чаще при резектабельном РЖ (11,7%), чем при диссеминированном (3,3%) ($p < 0,001$). MSI-статус ассоциирован с женским полом, пожилым возрастом, локализацией опухоли в нижней трети желудка и кишечным типом опухоли по P. Lauren.

2. Частота прогрессирования у больных РЖ в процессе периоперационной химиотерапии (FLOT/FOLFIRINOX) выше у пациентов с MSI-статусом опухоли, чем при опухолях с MSS-статусом ($p < 0,05$).

3. Безрецидивная выживаемость у больных с MSI-статусом после системной периоперационной химиотерапии с использованием современных режимов химиотерапии (FLOT/FOLFIRINOX) хуже, чем у больных с MSS-статусом (36 месяцев против медиана БРВ не достигнута, $p=0,027$). Медианы ОБ не достигнуты ни в одной из подгрупп ($p=0,021$).

4. Ни у одного из пациентов с MSI-статусом после предоперационной химиотерапии не было зафиксировано значительного патоморфологического ответа (степень TRG 1 или 2), тогда как среди пациентов с MSS-опухолями он был достигнут в 25% случаев.

5. Частота экспрессии PD-L1 достоверно выше у больных с MSI-статусом в опухоли, чем у пациентов с MSS-типом опухоли (78,4% и 49,4% соответственно, $p=0,002$)

6. Предоперационная химиоиммунотерапия позволяет достичь полной морфологической регрессии опухоли у 50% пациентов с резектабельным РЖ с MSI-статусом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение статуса микросателлитной нестабильности необходимо для выбора тактики лечения больных раком желудка.

2. Проведение периоперационной химиотерапии возможно лишь у пациентов с местно-распространённым РЖ с MSS-статусом, в то время как у пациентов с MSI-статусом целесообразно избегать проведения стандартной периоперационной химиотерапии.

3. Пациенты с местно-распространённым РЖ с MSI-статусом должны получать химиотерапию с комбинацией ингибиторов иммунных контрольных точек, т.к. такой подход даёт высокую частоту полного патоморфологического ответа опухоли на лечение.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Рак желудка — гетерогенное заболевание, молекулярно-генетическое профилирование которого даёт возможность выбрать правильную тактику лечения. Нами проведено ретроспективное исследование на базе крупнейшей онкологической клиники в Российской Федерации. Согласно текущему исследованию, частота выявления MSI-статуса составила 8,52%. MSI-статус достоверно реже встречается при диссеминированном раке желудка. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- продолжить изучение прогностического фактора MSI при проведении периоперационной химиотерапии;
- продолжить изучение эффективности периоперационной химио-иммунотерапии;
- продолжить изучение других молекулярных подтипов рака желудка.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сунь, Х. Неoadьювантная химиоимунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью / Х. Сунь, С. Н. Неред, А. А. Трякин, В. Е. Бугаев, А. М. Строганова, О. А. Кузнецова, Б. Чжун, О. Имаралиев, И. С. Стилиди // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69. – №2. – С. 275-284. (Журнал ВАК)
2. Сунь, Хэнянь Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности / Х. Сунь, С.Н. Неред, А.А. Трякин, Е.В. Артамонова, А.Е. Калинин, В.Е. Бугаев, А.М. Строганова, Н.С. Бесова, П.П. Архири, В.И. Маршалл, Р.Ш. Абдулаева, И.С. Стилиди // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 17-26. (Журнал ВАК).
3. Ignatova E. Clinical significance of molecular subtypes of gastrointestinal tract adenocarcinoma / E. Ignatova, E. Kozlov, M. Ivanov, V. Mileyko, S. Menshikova, H. Sun, M. Fedyanin, A. Tryakin, I. Stilidi // World J Gastrointest Oncology. – 2022. – Vol. 14. – № 3. – С. 628–645.
4. Авдюхин, И. Г. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина / И. Г. Авдюхин, И. Н. Перегородиев, Хэнянь Сунь, А. Е. Калинин, С. Н. Неред, Н. С. Бесова, А. А. Трякин, Е. В. Артамонова, Т. А. Титова, Е. С. Обаревич, Е. О. Игнатова, Н. А. Козлов, О. В. Россомахина, Н. А. Шишкина, Е. С. Колобанова, О. А. Малихова, М. Г. Абгарян, М. П. Никулин, П. П. Архири, Л. А. Вашакмадзе, Э. А. Сулейманов, И. С. Стилиди// Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – №4. – С. 5-13. (Журнал ВАК).