

Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности

Х. Сунь¹, С.Н. Неред^{2,3}, А.А. Трякин², Е.В. Артамонова^{1,2}, А.Е. Калинин², В.Е. Бугаев², А.М. Строганова², Н.С. Бесова², П.П. Архири^{2,3}, В.И. Маршалл², Р.Ш. Абдулаева¹, И.С. Стилиди^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1

Контакты: Хэнянь Сунь sunalaric@gmail.com

Введение. Микросателлитная нестабильность является прогностическим маркером выживаемости при многих злокачественных заболеваниях и не имеет преимуществ при химиотерапии на ранних стадиях рака толстой кишки. Однако роль микросателлитной нестабильности при резектабельном раке желудка остается неизвестной.

Цель исследования – изучение влияния микросателлитной нестабильности на результаты лечения пациентов с резектабельным раком желудка.

Материалы и методы. В исследуемой группе было 286 пациентов с резектабельным раком желудка, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. У всех больных проводился тест на микросателлитную нестабильность с помощью BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27. Оценивались степень патоморфологического регресса (TRG) по А.М. Mandard, безрецидивная и общая выживаемость.

Результаты. Микросателлитная нестабильность (MSI) выявлена у 27 (9,44 %) из 286 больных операбельным раком желудка. В группе пациентов, получивших только хирургическое лечение, 2-летняя безрецидивная выживаемость у больных с MSI-H-статусом по сравнению с MSS-статусом составила 77,80 % против 88,29 % (отношение рисков (ОР) 1,82, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,37–8,82, $p = 0,45$), 2-летняя общая выживаемость у больных с MSI-H-статусом по сравнению с MSS-статусом составила 88,90 % против 95,36 % (ОР 2,03, 95 % ДИ 0,20–19,8, $p = 0,54$). В группе пациентов, получивших периоперационную химиотерапию, у 28,57 % (4/14) пациентов с MSI-H-статусом прогрессировало заболевание против 3,61 % (6/166) пациентов с MSS-статусом ($p < 0,001$). В группе пациентов, получивших комбинированное лечение с химиотерапией, 2-летняя безрецидивная выживаемость у больных с MSI-H-статусом по сравнению с MSS-статусом составила 59,60 % против 67,36 % (ОР 1,96, 95 % ДИ 0,88–4,35, $p = 0,09$), 2-летняя общая выживаемость у больных с MSI-H-статусом по сравнению с MSS-статусом составила 67,30 % против 85,86 % (ОР 1,86, 95 % ДИ 0,64–5,41, $p = 0,25$).

Выводы. MSI-H является неблагоприятным фактором прогноза при хирургическом лечении с химиотерапией резектабельного рака желудка. Частота прогрессирования у больных РЖ с MSI-H-статусом опухоли выше, чем с MSS-статусом после периоперационной химиотерапии (FLOT/FOLFIRINOX).

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, рак желудка, химиотерапия, неоадъювантная химиотерапия, адъювантная химиотерапия

Для цитирования: Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и др. Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности. Тазовая хирургия и онкология 2023;13(2):17–26. DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26

The results of treatment for resectable gastric cancer with microsatellite instability

H. Sun¹, S.N. Nered^{2,3}, A.A. Tryakin², E.V. Artamonova^{1,2}, A.E. Kalinin², V.E. Bugaev², A.M. Stroganova², N.S. Besova², P.P. Arkhiri^{2,3}, V.I. Marshall², R.Sh. Abdulaeva¹, I.S. Stilidi^{1,2}

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; build. 1, 2 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Henian Sun sunalaric@gmail.com

Background. Microsatellite instability (MSI) is a prognostic marker of survival in many malignant diseases and show resistance to chemotherapy at early stages of colorectal cancer and show no benefits from chemotherapy at early stages of colorectal cancer. However, the role of MSI in resectable gastric cancer (GC) remains unknown.

Aim. To study the results of treatment of resectable gastric cancer with microsatellite instability.

Materials and methods. The study included 286 patients with resectable GC who received treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. All patients underwent PCR testing for MSI-H in 5 markers (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27). Tumor regression grades (TRG) were evaluated according to the Mandard tumour regression score, including disease-free survival and overall survival.

Results. MSI indicated in 27 cases (9.44 %) out of 286 resectable gastric cancer. In group patients who received only surgical treatment, 2-year disease-free survival in patients with MSI-H was 77.80 % versus 88.29 % in MSS patients (hazard ratio (HR) 1.82, 95 % confidence interval (CI) 0.37–8.82, $p = 0.45$), 2-year overall survival in patients with MSI-H was 88.90 % versus 95.36 % in MSS patients (HR 2.03, 95 % CI 0.20–19.8, $p = 0.54$). In patients who received perioperative chemotherapy, 28.57 % (4/14) had progression in MSI-H tumor versus 3.61 % (6/166) in MSS tumor ($p < 0.001$). In group patients who received treatment combined with chemotherapy, 2-year disease-free survival in patients with MSI-H was 59.60 % versus 67.36 % (HR 1.96, CI 95 % 0.88–4.35, $p = 0.09$), 2-year overall survival in patients with MSI-H was 67.30 % versus 85.86 % in MSS patients (HR 1.86, 95 % CI 0.64–5.41, $p = 0.25$)

Conclusion. MSI-H is not a favorable prognosis factor in patients with resectable GC who are treated surgically combined with chemotherapy. The prevalence of progression in patients with MSI-H-status is higher than MSS-status with perioperative chemotherapy (FLOT/FOLFIRINOX).

Keywords: microsatellite instability, gastric cancer, chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy

For citation: Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A. The results of treatment for resectable gastric cancer with microsatellite instability. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2023;13(2):17–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26

Введение

Периоперационная химиотерапия рекомендована в качестве стандарта при местно-распространенном раке желудка (РЖ) в европейских странах, но отдаленные результаты лечения все равно остаются неблагоприятными [1]. В настоящее время выбор тактики лечения основан только на предоперационной диагностике, определяющей стадию заболевания и патоморфологические характеристики опухоли, поэтому особенно актуален поиск новых прогностических маркеров, позволяющих расширить возможности лекарственной терапии и сделать подход к лечению более персонализированным.

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. The Cancer Genome Atlas (TCGA) и Asian Cancer Research Group (ACRG) предложили разделить РЖ на 4 подтипа. В обеих классификациях выделена группа, включающая опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI) [2, 3]. MSI-H-статус связан с дефицитом системы репарации неспаренных оснований ДНК и характеризуется накоплением изменений длины микросателлитных последовательностей.

Частота выявления MSI-H-статуса, по разным данным, составляет 5,6–33 % от всех случаев РЖ [4, 5]. Статус MSI-H чаще ассоциирован с женским полом, пожилым возрастом, дистальной локализацией опухоли и чаще встречается у пациентов с I–II стадиями заболевания. В 2 мета-анализах показано, что MSI-H-статус опухоли является маркером благоприятного прогноза [6, 7]. Также, по данным различных исследований, пациенты с MSI-H не выигрывают от назначения адъювантной или периоперационной химиотерапии [8–12]. Влияние MSI-статуса на результаты лечения РЖ остается неизученным, в связи с чем мы проанализировали роль MSI у пациентов с резектабельным РЖ в российской популяции.

Материалы и методы

Общие характеристики пациентов

В наше ретроспективное когортное исследование были включены 286 пациентов с резектабельным РЖ, получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с сентября 2019 по июнь 2022 г. Мы проанализировали медицинские документы всех пациентов, соответствующих критериям включения. Критерии включения в исследование были следующими: 1) возраст от 18 лет; 2) пациенты лечились в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; 3) морфологическая верификация аденокарциномы желудка; 4) полные данные оценки степени патоморфологического регресса опухоли; 5) наличие полных клинико-морфологических

данных в медицинской документации. Критерии исключения были следующими: 1) наличие синхронных или метасинхронных опухолей других локализаций; 2) декомпенсированная печеночная или почечная недостаточность; 3) отягощенный соматический статус. Оценка проводилась по следующим параметрам: демографические критерии, ответ на проведенное лечение, морфологические и молекулярные характеристики опухоли, схемы лекарственного лечения, безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ).

Клинико-патологические характеристики

Проводился сбор данных о возрасте, поле, локализации опухоли, типе хирургического вмешательства, стадии cTNM и ypTNM (по 8-й редакции классификации AJCC-TNM), степени дифференцировки опухоли, наличии сосудистой или периневральной инвазии, количестве изученных и пораженных лимфатических узлов. Для установления стадии всем пациентам проводились эзофагогастродуоденоскопия с эндосонографией, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Статус лимфатических узлов (cN0 или cN+) классифицировали в соответствии с диаметром, формой и степенью контрастного усиления лимфатических узлов.

Объем хирургического лечения выбирали в зависимости от локализации опухоли. Больным с аденокарциномой пищевода-желудочного перехода I типа по классификации Siewert выполнялась операция по типу Льюиса. Пациентов с опухолями Siewert II оперировали в зависимости от уровня поражения пищевода. При раке проксимального отдела или тела желудка стандартно выполнялись гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. При раке дистального отдела желудка выполнялись дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2.

Метод выделения ДНК с парафинового блока

ДНК из опухолевой ткани, фиксированной в формалине и заключенной в парафине (FFPE), выделяли с помощью набора "GeneRead DNA FFPE Kit (50)" (Qiagen) согласно инструкции. С помощью микротомы с парафинового блока был сделан срез толщиной 10 микрон. Из данного среза выделяли ДНК, которую использовали на дальнейших этапах.

Методы анализа микросателлитной нестабильности

Микросателлитная нестабильность централизованно определялась в молекулярно-биологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Для этого использовали ДНК, выделенную методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) из срезов опухолевой ткани, взятой с парафиновых блоков. При этом определялись маркеры, ассоциированные со структурно-функцио-

нальными нарушениями системы репарации неспаренных оснований ДНК: BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27. При выявлении более 2 маркеров опухоли расценивались как микросателлитно нестабильные.

Оценка степени лечебного патоморфоза (TRG, Tumor Regression Grade)

TRG оценивалась с использованием критериев А.М. Mandard и соавт. [13].

Статистический анализ

Под БРВ понимался период от начала лечения до появления признаков прогрессирования заболевания или смерти больного от любой причины. ОВ определялась как период от начала лечения до смерти по любой причине или до последнего наблюдения. Статистический анализ включал критерии согласия χ^2 -Пирсона или точные критерии Фишера, которые использовались для проверки гипотез о различиях между относительными частотами. Оценку выживаемости проводили методом Каплана-Майера и сравнивали с помощью логарифмических ранговых тестов. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения RStudio (ver. 2023.03.0+386, R 4.2.2). Статистически значимым признавался результат при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Частота выявления MSI

и клинико-морфологические характеристики

Среди 286 пациентов, включенных в наше исследование, частота встречаемости опухолей с MSI-H-статусом составила 9,44 % (27/286) (табл. 1).

Чаще всего опухоли с MSI-H-статусом наблюдались при дистальном расположении опухоли (тело и антральный отдел желудка) и недиффузных типах по классификации Lauren. Такие факторы, как пол, возраст, гистологический подтип опухоли, патоморфологическая стадия (ypTNM) и наличие метастазов в лимфатических узлах, не показали статистически значимой корреляции с MSI-статусом. Пациенты были распределены в зависимости от вида проведенного лечения (табл. 2), 4 пациента с MSI-H-статусом и 27 пациентов с MSS-статусом были прооперированы на 1-м этапе лечения, в последующем им была назначена адъювантная химиотерапия. Эти пациенты были включены в анализ в составе группы пациентов, получивших хирургическое лечение с адъювантной химиотерапией.

Взаимосвязь MSI-статуса, лечебного патоморфоза и химиотерапии (табл. 3)

Несмотря на то что все исследуемые пациенты получили современные схемы периоперационной химиотерапии, у 4 (28,57 %) пациентов из 14 в группе с MSI-H-статусом отмечено прогрессирование

Таблица 1. Общие характеристики пациентов

Table 1. General characteristics of patients

Показатель Parameter	MSS (n = 259)	MSI-H (n = 27)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	63 (24–88)	66 (31–91)	0,23
Пол, n (%): Sex, n (%): муж. male жен. female	162 (62,5) 97 (37,5)	14 (51,85) 13 (48,14)	0,27
Вид лечения: Type of treatment: только хирургическое surgical only хирургическое + + химиотерапия* surgical + chemotherapy*	66 (25,48) 193 (74,51)	9 (33,33) 18 (66,67)	0,37

*Хирургическое + химиотерапия: пациенты получили неoadъювантную или адъювантную химиотерапию.

*Surgical + chemotherapy: patients received neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

заболевания, что было значительно больше, чем в группе пациентов с MSS-статусом, где прогрессирование было выявлено только у 6 (3,61 %) из 166 больных ($p < 0,001$). Ни у одного из пациентов с MSI-H-статусом после предоперационной химиотерапии не было достигнуто значительного лечебного патоморфоза опухоли (степень TRG 1 или 2), тогда как среди пациентов с MSS-статусом у 43 (26,88 %) из 160 больных был отмечен высокий лечебный патоморфоз (степень TRG 1 или 2) ($p < 0,05$).

Влияние статуса MSI на выживаемость

Медиана наблюдения составила 19 мес. Среди пациентов, получивших только хирургическое лечение, 2-летняя БРВ у больных с MSI-H-статусом по сравнению с MSS-статусом составила 77,80 % против 88,29 % (ОР 1,82, 95 % ДИ 0,37–8,82, $p = 0,45$) (медиана БРВ не достигнута ни в одной группе) (рис. 1), 2-летняя ОВ у больных с MSI-H-статусом по сравнению с MSS-статусом составила 88,90 % против 95,36 % (ОР 2,03, 95 % ДИ 0,20–19,8, $p = 0,54$). У больных, получавших химиотерапию в сочетании с хирургическим вмешательством, 2-летняя БРВ у больных с MSI-H-статусом по сравнению с MSS-статусом составила 59,60 % против 67,36 % (ОР 1,96, 95 % ДИ 0,88–4,35, $p = 0,09$) (рис. 2), 2-летняя ОВ у больных с MSI-H-статусом по сравнению с MSS-статусом составила 67,30 % против 85,86 % (ОР 1,86, 95 % ДИ 0,64–5,41, $p = 0,24$) (рис. 3).

Обсуждение

По данным известных исследований, частота выявления MSI-H-статуса в зависимости от использова-

Таблица 2. Клинико-морфологические данные пациентов, получивших только хирургическое лечение в зависимости от наличия MSI-статуса

Table 2. Clinical and morphological data of patients who received only surgical treatment depending on the presence of MSI-status

Показатель Parameter	MSS (n = 66)	MSI-H (n = 9)	p
Локализация опухоли, n (%): Localization of the tumor, n (%): верхняя треть upper third средняя треть the middle third нижняя треть lower third тотальное поражение total injury	9 (13,64) 34 (51,52) 22 (33,33) 1 (1,51)	1 (11,11) 3 (33,33) 5 (55,56) 0	0,41
pTNM, n (%): pT pT1 pT2 pT3 pT4a pT4b	27 (40,90) 14 (21,21) 12 (18,18) 10 (15,16) 3 (4,55)	3 (33,33) 3 (33,33) 1 (11,11) 2 (22,23) 0	<0,05
pN, n (%): pN0 pN+	44 (66,67) 22 (33,33)	6 (66,67) 3 (33,33)	0,57
Край резекции, n (%): Edge of resection, n (%): R0 R1	66 (100) 0	9 (100) 0	–
Гистологический тип по Lauren, n (%): Histological type by Lauren, n (%): кишечный intestinal диффузный diffuse смешанный mixed не определен not defined	36 (54,55) 10 (15,15) 12 (18,18) 8 (12,12)	5 (55,56) 1 (11,11) 1 (11,11) 2 (22,22)	0,34
Her2-neu статус, n (%): Her2-neu status, n (%): отрицательный negative положительный positive не определен not defined	34 (51,51) 2 (3,03) 30 (45,46)	7 (77,78) 0 2 (22,22)	0,62

ния разных маркеров составляет 15–25 % [14, 15]. В метаанализе с включением более чем 18 тыс. пациентов (вошли европейские и азиатские группы пациентов) частота выявления опухолей с MSI-H составила 9,2 %, что сопоставимо с результатом, полученным в нашем исследовании (9,4 %) [16].

На сегодняшний день влияние MSI на прогноз у больных РЖ остается спорным. За последние 10 лет в разных зарубежных исследованиях получены неоднозначные результаты, данные которых представлены в табл. 4.

Таблица 3. Клинико-морфологические данные пациентов, получивших периперационную химиотерапию в зависимости от наличия MSI-статуса

Table 3. Clinical and morphological data of patients who received preoperative chemotherapy, depending on the presence of MSI-status

Показатель Parameter	MSS (n = 166)	MSI-H (n = 14)	p
Прогрессирование после химиотерапии, n (%) Progression after chemotherapy, n (%)	6 (3,61)	4 (28,57)	
Схемы неoadъювантной химиотерапии, n (%): Neoadjuvant chemotherapy regimens, n (%):			
FLOT*	101 (60,85)	7 (50)	
FOLFIRINOX**	55 (33,13)	6 (42,86)	
FOLFOX***	10 (6,02)	1 (7,14)	
Пациенты, которым выполнено хирургическое лечение, n (%) Patients who underwent surgical treatment, n (%)	160	10	
Локализация опухоли, n (%): Localization of the tumor, n (%):			
верхняя треть upper third	24 (15)	0	0,5
средняя треть the middle third	88 (55)	7 (70)	
нижняя треть lower third	45 (28)	3 (30)	
тотальное поражение total injury	3 (2)	0	
pTNM, n (%):			
pT			0,001
pT0	24 (15)	0	
pT1	23 (14,38)	1 (10)	
pT2	38 (23,75)	1 (10)	
pT3	47 (29,38)	6 (60)	
pT4a	26 (16,25)	0	
pT4b	2 (1,25)	2 (20)	
pN, n (%):			
pN0	88 (55)	6 (60)	0,83
pN+	72 (45)	4 (40)	

Край резекции, n (%): Edge of resection, n (%):			
R0	152 (95)	9 (90)	0,49
R1	8 (5)	1 (10)	
Гистологический тип по Lauren, n (%): Histological type by Lauren, n (%):			
кишечный intestinal	82 (51,25)	8 (80)	0,13
диффузный diffuse	48 (30)	1 (10)	
смешанный mixed	24 (15)	1 (10)	
не определен not defined	6 (3,75)	0	
Her2-neu статус, n (%): Her2-neu status, n (%):			
отрицательный negative	102 (63,75)	5 (50)	0,001
положительный positive	12 (7,5)	1 (10)	
не определен not defined	46 (28,75)	4 (40)	
Степень TRG по Mandard, n (%): TRG degree by Mandard, n (%):			
TRG-1	23 (14,38)	0	0,01
TRG-2	20 (12,5)	0	
TRG-3	36 (22,5)	0	
TRG-4	47 (29,38)	3 (30)	
TRG-5	25 (15,62)	5 (50)	
нет данных no data available	9 (5,62)	2 (20)	

*FLOT: доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил.

**FOLFIRINOX: иринотекан, оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил.

***FOLFOX: оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил.

*FLOT: docetaxel, oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil.

**FOLFIRINOX: irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil.

***FOLFOX: oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil.

Исследование MAGIC показало, что назначение предоперационной химиотерапии у пациентов с MSI-H-статусом не улучшает прогноз и результаты лечения и приводит к увеличению времени перед операцией, не принося никакой пользы. В подгрупповом анализе было установлено, что среди пациентов с MSI-H РЖ прогноз был хуже у пациентов, получивших периперационную химиотерапию перед хирургическим вмешательством, по сравнению с пациентами, получившими только хирургическое лечение. Полагаясь на эти результаты, встает вопрос об обоснованности назначения предоперационной химиотерапии таким пациентам. Возможно, стоит избегать добавления неoadъювантной химиотерапии у пациентов с MSI-H РЖ ввиду ее неэффективности. При этом возможно снизить токсичность,

связанную с лечением, и добиться более благоприятных отдаленных результатов. Таким образом, рассмотрение вопроса о проведении стандартной схемы периперационной химиотерапии, по нашему мнению, может быть рациональным лишь у пациентов с MSS-статусом.

В настоящее время эффективность платиносодержащих схем химиотерапии при опухолях с MSI-H-статусом неясна. Исследование NSABP C-07 показало, что добавление оксалиплатина к адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом и лейковорином не улучшает прогноз у больных раком толстой кишки с MSI-H [17]. Помимо этого, многоцентровое исследование MOSAIC показало, что наблюдаемая тенденция к повышению выживаемости при применении оксалиплатина при опухолях с MSI-H не была статистически значимой [18].

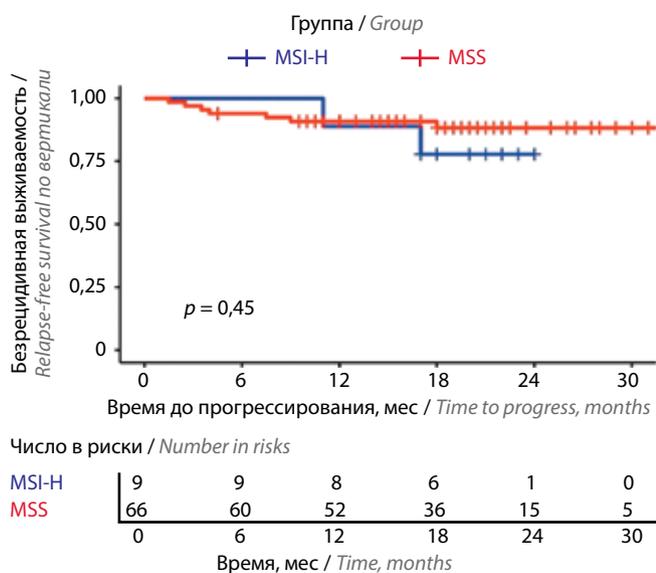


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов, получивших только хирургическое лечение

Fig. 1. Relapse-free survival of patients who received only surgical treatment

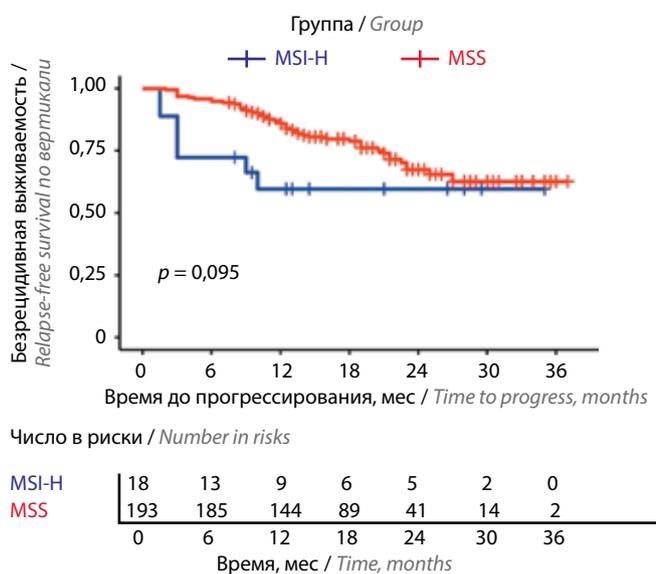


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов, получивших хирургическое лечение и химиотерапию

Fig. 2. Relapse-free survival of patients who received surgical treatment and chemotherapy

Схожие результаты были получены в исследовании FOXTROT, где проведение неoadъювантной химиотерапии у пациентов с резектабельным колоректальным раком показало отсутствие случаев полных лечебных патоморфозов именно в группе с опухолями с MSI-H-статусом [19]. С другой стороны, результаты крупного исследования [20] подтвердили эффективность использования комбинации 5-фторурацила и оксалиплатина при раке толстой кишки III стадии с MSI-H. Схема химиотерапии РЖ в исследовании CLASSIC включала оксалиплатин и капецитабин, тогда как схема

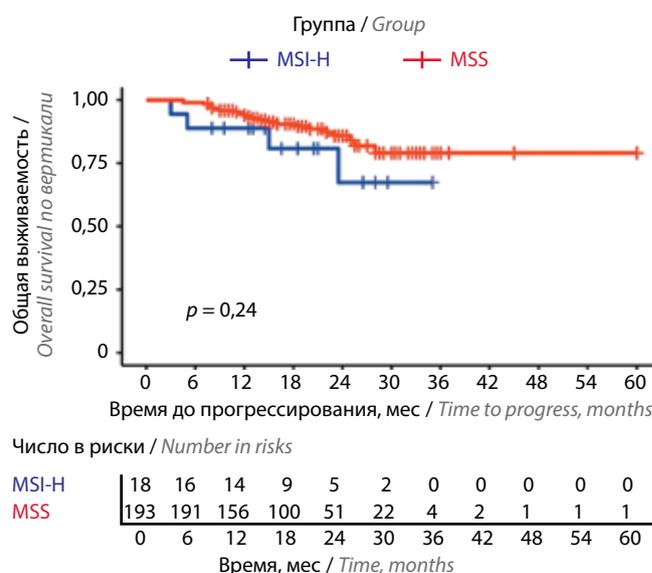


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов, получивших хирургическое лечение и химиотерапию

Fig. 3. Overall survival of patients who received surgical treatment and chemotherapy

в исследовании MAGIC включала цисплатин и 5-фторурацил. Однако в исследованиях наблюдалось отсутствие пользы и негативное влияние на прогноз у больных РЖ с MSI-H-статусом, следовательно, и цисплатин, и оксалиплатин оказались неэффективными при РЖ типа MSI-H. Худший прогноз MSI-H был показан и у пациентов с диссеминированным РЖ, получавших одну химиотерапию, по сравнению с другими молекулярными подтипами [21]. Одна из возможных причин резистентности может быть связана с тем, что опухоли с MSI-H характеризуются более выраженным иммунным микроокружением опухоли, которое направлено на подавление остаточных микрометастазов после операции. Химиотерапия может оказывать негативное влияние на этот иммунный надзор, тем самым снижая врожденную пользу гипермутированного фенотипа.

Наше исследование показало схожие данные при назначении химиотерапии пациентам с MSI-H-статусом. Пациенты, получившие периоперационную или адъювантную химиотерапию, имели худший прогноз и худшие отдаленные результаты лечения. У 28,6 % больных с MSI-H-статусом отмечено прогрессирование заболевания на фоне периоперационной химиотерапии, что встречалось значительно чаще, чем в группе больных с MSS-статусом (3,6 %).

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 пациентами с MSI-H-статусом. Мы не получили результаты, схожие с другими исследованиями, такими как MAGIC и CLASSIC, но это может быть связано с тем, что среди наших больных, получивших только хирургическое лечение, в группе с MSS-статусом глубина инвазии

Таблица 4. Данные различных исследований о микросателлитной нестабильности и выживаемости при раке желудка
Table 4. Data from various studies on microsatellite instability and survival in gastric cancer

Авторы (год) Authors (year)	n	Маркеры Markers	Методы Methods	Частота MSI-H-статуса, % MSI-H-status frequency, %	Влияние на выживаемость Impact on survival
H.S. Lee et al. (2002) [27]	327	BAT25, BAT26	ПЦР	9,5	MSI-H-статус коррелирует с лучшей выживаемостью при местно-распространенном РЖ MSI-H status correlates with better survival in locally advanced GC
C. An et al. (2006) [28]	83	BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250	ПЦР	19	Нет связи No correlation
S. Beghelli et al. (2006) [15]	510	BAT25, BAT26	ПЦР	16	MSI-H-статус коррелирует с лучшей выживаемостью при РЖ MSI-H status correlates with better survival in GC
M. Falchetti et al. (2008) [29]	159	BAT25, BAT26, D1S104, D2S123, D3S1611, D5S107, D17S261	ПЦР	17	MSI-H-статус коррелирует с лучшей выживаемостью при РЖ MSI-H status correlates with better survival in GC
H.M. Seo et al. (2009) [30]	328	BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250	ПЦР	8,2	Нет связи No correlation
E. Oki et al. (2009) [31]	240	D2S123, D5S107, D10S197, D11S904, D13S175	ПЦР	9,4	Нет связи No correlation
G. Corso et al. (2009) [32]	250	BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27	ПЦР	25,2	MSI-H-статус коррелирует с лучшей выживаемостью при РЖ MSI-H status correlates with better survival in GC
J.Y. An et al. (2012) [33]	1990	BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250	ПЦР	8,5	Нет связи No correlation
J.Y. Kim et al. (2013) [4]	414	BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250	ПЦР	5,6	MSI-H-статус коррелирует с худшей выживаемостью при кишечном подтипе РЖ MSI-H status correlates with better survival in intestinal GC
S.Y. Kim s et al. (2015) [34]	1276	BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250	ПЦР	8,2	MSI-H-статус коррелирует с лучшей выживаемостью при РЖ II–III стадии у пациентов, получивших только хирургическое лечение MSI-H correlates with better survival in patients with stage II–III GC who received only surgical treatment
D. Marrelli et al. (2016) [35]	472	BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27	ПЦР	23,5	MSI-H-статус коррелирует с лучшей выживаемостью при кишечном подтипе РЖ MSI-H status correlates with better survival in intestinal GC
E. C. Smyth et al. (2017) [11]	303	BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27	ПЦР	6,6	MSI-H-статус коррелирует с лучшей выживаемостью у больных РЖ, получивших только хирургическое лечение; хуже прогноз при назначении химиотерапии MSI-H status correlates with better survival in patients with GC who received only surgical treatment, prognosis is worse for chemotherapy
Y.Y. Choi et al. (2019) [9]	592	BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27	ПЦР	6,75	MSI-H-статус коррелирует с лучшей выживаемостью при РЖ II–III стадии MSI-H correlates with better survival in stage II–III GC
T. Hashimoto et al. (2019) [10]	285	BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27	ПЦР	8,4	MSI-H-статус коррелирует с худшей выживаемостью при назначении периоперационной химиотерапии
Данное исследование (2023) This study (2023)	286	BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27	ПЦР	9,4	Нет связи у больных РЖ, получивших только хирургическое лечение, MSI-H-статус коррелирует с лучшей выживаемостью при назначении химиотерапии No correlation in patients with GC who received only surgical treatment, MSI-H status correlates with better survival in cases with prescription of chemotherapy

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция. РЖ – рак желудка.
Note. PCR – polymerase chain reaction. GC – gastric cancer.

опухоли была достоверно меньше, чем в группе MSI-H. Сравнить между собой результаты хирургического и комбинированного лечения не представилось возможным, так как исходная стадия заболевания сильно различалась.

На сегодняшний день, по данным различных исследований, MSI-H-статус можно использовать в качестве предиктора эффективности назначения иммунотерапии [22]. Как показало исследование TCGA и ACRG, подтип MSI-H ассоциирован с гиперметилованием и высокой мутационной нагрузкой, что приводит к усиленной экспрессии неоантигенов и соответствующей экспрессии иммунных контрольных точек в микроокружении опухоли. Zhang и соавт. провели исследование, в котором было показано, что пациенты с MSI-H-статусом местно-распространенным РЖ имели хороший результат при назначении периоперационной химиоиммунотерапии. Все 6 пациентов в исследовании ответили на лечение, причем в 5 из 6 случаев (83,33 %) отмечен полный лечебный патоморфоз [23]. Также во IIb фазе исследования DANTE исследователи показали, что добавление атезолизумаба к периоперационному режиму FLOT привело к развитию полного лечебного патоморфоза у 6 (60 %) из 10 пациентов [24]. В исследовании NEONIPGA комбинированное назначение иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом продемонстриро-

вало полный лечебный патоморфоз у 58,6 % пациентов после 12 нед терапии [25]. Также, по результатам нашего предыдущего исследования, где оценивалась эффективность периоперационной химиоиммунотерапии, добавление ниволумаба к химиотерапии привело к достижению полного лечебного патоморфоза у 60 % пациентов с MSI-H-статусом [26]. Все эти исследования показывают возможность назначения периоперационной иммунотерапии в монорежиме или в комбинации с химиотерапией у пациентов с MSI-H местно-распространенным РЖ, однако это требует дальнейшего изучения.

Основными ограничениями нашего исследования являются малое число пациентов и короткое время динамического наблюдения для оценки влияния MSI-H-статуса на показатели БРВ у больных РЖ. Новая тенденция назначения иммунотерапии в неоадьювантном режиме, возможно, улучшит отдаленные результаты лечения данной группы пациентов.

Заключение

По данным нашего исследования, MSI-H является неблагоприятным фактором прогноза при хирургическом лечении с химиотерапией резектабельного РЖ. Частота прогрессирования у больных РЖ с MSI-H-статусом опухоли выше, чем с MSS-статусом после периоперационной химиотерапии (FLOT/FOLFIRINOX).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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. PMID: 16822992. DOI: 10.1056/NEJMoa055531
- Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–9.
- 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):449–56. PMID: 25894828. DOI: 10.1038/nm.3850
- Kim J.Y., Shin N.R., Kim A. et al. Microsatellite instability status in gastric cancer: a reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes. *Korean J Pathol* 2013;47(1):28–35. PMID: 23483099. DOI: 10.4132/Korean J Pathol.2013.47.1.28
- Lin J.T., Wu M.S., Shun C.T. et al. Microsatellite instability in gastric carcinoma with special references to histopathology and cancer stages. *Eur J Cancer* 1995;31a(11):1879–82. PMID: 8541117. DOI: 10.1016/0959-8049(95)00349-n
- Choi Y.Y., Bae J.M., An J.Y. et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol* 2014;110(2):129–35. PMID: 24737677. DOI: 10.1002/jso.23618
- Zhu L., Li Z., Wang Y. et al. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2015;3(3):699–705. PMID: 26137290. DOI: 10.3892/mco.2015.506
- Sohn B.H., Hwang J.-E., Jang H.-J. et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4441–9. PMID: 28747339. DOI: 10.1158/1078-0432
- 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):309–16. PMID: 29727332. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002803
- Hashimoto T., Kurokawa Y., Takahashi T. et al. Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019;22(4):785–92. PMID: 30617648. DOI: 10.1007/s10120-018-00918-4
- 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):1197–203. PMID: 28241187. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6762
- 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. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013. PMID: 29543932. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0013

13. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73(11):2680–6. PMID: 8194005. DOI: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c
14. Ottini L., Falchetti M., Lupi R. et al. Patterns of genomic instability in gastric cancer: clinical implications and perspectives. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 7):vi97–102. PMID: 16760303. DOI: 10.1093/annonc/mdl960
15. Beghelli S., Manzoni G., Barbi S. et al. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery* 2006;139(3):347–56. PMID: 16546499. DOI: 10.1016/j.surg.2005.08.021
16. 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):159–67. PMID: 29091259. DOI: 10.1002/bjs.10663
17. Yothers G., O'Connell M.J., Allegra C.J. et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29(28): 3768–74. PMID: 21859995. DOI: 10.1200/JCO.2011. 36.4539
18. André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343–51. PMID: 15175436. DOI: 10.1056/NEJMoa032709
19. Seymour M.T., Morton D. FOXTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clinical Oncology* 2019; 37(Suppl 15):3504. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504
20. Tougeron D., Mouillet G., Trouilloud I. et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGEO study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(7). PMID: 26839356. DOI: 10.1093/jnci/djv438
21. Kubota Y., Kawazoe A., Sasaki A. et al. The Impact of Molecular Subtype on Efficacy of Chemotherapy and Checkpoint Inhibition in Advanced Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(14):3784–90. PMID: 32156744. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0075
22. Tryakin A.A., Fedyanin M.Y., Tsukanov A.S. et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant tumours* 2019;9(4): 59–69. DOI:10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69
23. Zhang Z., Cheng S., Gong J. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in patients with microsatellite instability-high gastrointestinal malignancies: A case series. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(10, Pt B):e33–9. PMID: 32732092. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.06.034
24. Al-Batran S.-E., Lorenzen S., Thuss-Patience P.S. et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(Suppl 16):4003.
25. Andre T., Tougeron D., Piessen G. et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in patients (pts) with localized microsatellite instability-high (MSI)/mismatch repair deficient (dMMR) oeso-gastric adenocarcinoma (OGA): The GERCOR NEONIPIGA phase II study. *J Clinical Oncology* 2022;40(Suppl 4):244. PMID: 35969830. DOI: 10.1200/JCO.22.00686
26. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и др. Неoadъювантная химиоиммунотерапия у пациентов с раком желудка с микросателлитной нестабильностью. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):275–84. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284
27. Lee H.S., Choi S.I., Lee H.K. et al. Distinct clinical features and outcomes of gastric cancers with microsatellite instability. *Mod Pathol* 2002;15(6):632–40.
28. An C., Choi I.-S., Yao J.C. et al. Prognostic significance of CpG island methylator phenotype and microsatellite instability in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(2, Pt 1):656–63. PMID: 15701853
29. Falchetti M., Saeva C., Lupi R. et al. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol* 2008;39(6):925–32. PMID: 18440592. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.10.024
30. Seo H.M., Chang Y.S., Joo S.H. et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI-H phenotype. *J Surg Oncol* 2009;99(3):143–7. PMID: 19117018. DOI: 10.1002/jso.21220
31. Oki E., Kakeji Y., Zhao Y. et al. Chemosensitivity and survival in gastric cancer patients with microsatellite instability. *Ann Surg Oncol* 2009;16(9):2510–5. PMID: 19565284. DOI: 10.1245/s10434-009-0580-8
32. Corso G., Pedrazzani C., Marrelli D. et al. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma. *Arch Surg* 2009;144(8):722–7. PMID: 19687375. DOI: 10.1001/archsurg.2009.42
33. An J.Y., Kim H., Cheong J.-H. et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer* 2012;131(2):505–11. PMID: 21898388. DOI: 10.1002/ijc.26399
34. 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):819–25. PMID: 25614197. DOI: 10.1002/ijc.29449
35. Marrelli D., Polom K., Pascale V. et al. Strong Prognostic Value of Microsatellite Instability in Intestinal Type Non-cardia Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2016;23(3):943–50. PMID: 26530444. DOI: 10.1245/s10434-015-4931-3

ORCID авторов / ORCID of authors

Хэнянь Сунь / H. Sun: <https://orcid.org/0000-0001-5574-0047>
 С.Н. Неред / S.N. Nered: <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>
 А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
 Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>
 А.Е. Калинин / A.E. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>
 В.Е. Бугаев / V.E. Bugaev: <https://orcid.org/0000-0002-2410-7801>
 Н.С. Бесова / N.S. Besova: <https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>
 П.П. Архири / P.P. Arkhiri: <https://orcid.org/0000-0002-6791-2923>
 В.И. Маршалл / V.I. Marshall: <https://orcid.org/0000-0002-0081-2688>
 Р.Ш. Абдулаева / R.Sh. Abdulaeva: <https://orcid.org/0009-0004-6399-963X>
 И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 216 от 21.03.2022 г.). Исследование носило ретроспективный характер.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian National Research Medical University N.I. Pirogov (protocol №216 since 21.03.2022). The study was retrospective.