



<sup>1</sup> Первый  
Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. академика  
И.П. Павлова

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт  
медицинской  
приматологии, г. Сочи

# Микросателлитная нестабильность при раке желудка: основы и клиническое применение

А.А. Мусаелян<sup>1, 2</sup>, К.А. Оганян<sup>1</sup>, В.Д. Назаров, к.м.н.<sup>1</sup>, С.В. Лапин, к.м.н.<sup>1</sup>, С.В. Орлов, д.м.н., чл.-корр. РАН<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Арам Ашотович Мусаелян, a.musaelyan8@gmail.com

Для цитирования: Мусаелян А.А., Оганян К.А., Назаров В.Д. и др. Микросателлитная нестабильность при раке желудка: основы и клиническое применение // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 30. С. 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-30-12-17

*Рак желудка (РЖ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической смертности. Согласно молекулярной классификации, в особую группу выделяют РЖ, связанный с микросателлитной нестабильностью (МСН). МСН представляет собой отражение дефектной системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Вследствие гипермутированного фенотипа такая опухоль обладает высокой иммуногенностью, что обуславливает чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО). МСН может служить маркером благоприятного прогноза у пациентов с РЖ и неэффективности адъювантной химиотерапии. В статье обобщены данные о молекулярных основах, клинико-морфологических особенностях, прогностическом значении, а также возможности применения ИКТИО у больных РЖ с МСН.*

**Ключевые слова:** микросателлитная нестабильность, рак желудка, иммунотерапия, адъювантная химиотерапия

## Введение

Рак желудка (РЖ) занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологической смертности [1]. РЖ относится к гетерогенным заболеваниям и имеет различный прогноз, что требует персонализированного подхода к ведению пациентов [2].

В настоящее время определение прогностических факторов основано на стадии заболевания и патоморфологических характеристиках опухоли [3]. Широкое применение технологии секвенирования следующего поколения (NGS) облегчило молекулярную классификацию злокачественных опухолей [4], что позволило определить сложный геномный ландшафт РЖ. Кроме того, молекулярные методы могут служить потенциальным инструментом для более эффективных терапевтических стратегий и стратификации риска рецидива [5]. Авторы Атласа ракового генома (Cancer Genome Atlas, TCGA) и эксперты Азиатской группы исследования рака (Asian Cancer Research Group, ACRG) на основании анализа профиля мутаций и уровня экспрессии генов предложили две отдельные молекулярные классификации РЖ [4]. Несмотря на различные подходы к анализу, обе научные группы в предлагаемых классификациях выделили в отдельную популяцию

РЖ, связанный с микросателлитной нестабильностью (МСН) [6].

МСН представляет собой отражение нарушения системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, которое обуславливает иммуногенность опухолей с данной альтерацией [7]. Показано, что опухоли с МСН представляют собой особый подтип злокачественных новообразований с высокой чувствительностью к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) [7]. Более того, в ряде исследований продемонстрирована роль МСН в качестве маркера благоприятного прогноза, в том числе у пациентов с РЖ. Рассмотрим молекулярные основы и возможности клинического применения МСН при РЖ.

## Молекулярные основы микросателлитной нестабильности

Микросателлиты (короткие tandemные повторы) представляют собой разбросанные по всему геному короткие последовательности ДНК длиной 1–6 нуклеотидов, повторяющиеся до нескольких десятков раз [8]. Микросателлиты локализуются, как правило, в некодирующих областях. Каждый микросателлит состоит из двух частей – периферической и центральной. Из-

менение количества повторов в последней определяет специфичность микросателлита [8].

Повторяющиеся последовательности, в частности микросателлиты, особенно склонны к ошибкам по типу «проскальзывания» полимеразы (slipped strand mispairing, SSM) [9]. Во время репликации ДНК область микросателлитной последовательности между новой и матричной цепью может быть ошибочно спарена. Это становится причиной моментального разделения двух цепей и формирования своеобразной стабильной одноцепочечной структуры из повторов [9]. После этого полимеразы повторно достраивают цепь в том месте, где прежде уже были присоединены нуклеотиды из-за наличия шпильки [9]. В нормальных клетках неспаренные нуклеотиды распознаются и иссекаются с помощью системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair system, MMR) [10]. Система MMR включает в себя белки MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 [10].

В опухолевых клетках возникают герминативные и соматические мутации в одном или нескольких генах данной системы, что вызывает дефицит MMR (dMMR). Наличие герминативных мутаций в генах MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 и EPCAM (делеция в 3'-конце этого гена становится причиной метилирования и инактивации гена MSH2) приводит к развитию синдрома Линча, на долю которого приходится 1,6% всех случаев РЖ [11]. При наследственном РЖ часто обнаруживаются герминативные мутации в генах MLH1 и MSH2 [12, 13]. Однако в большинстве случаев дефицит MMR обусловлен соматическими мутациями: из них более 50% – метилирование промоторной области гена MLH1 [11], 12–15% – мутации в генах MLH1 и MSH2 [12]. dMMR связывают также с метилированием промоторной области гена MSH2 и подавлением экспрессии генов MMR с помощью микроРНК [14].

Дефицит MMR способствует накоплению indel (insertion/deletion)-мутаций и соответственно изменению последовательности нуклеотидов в повторяющихся участках, в частности микросателлитах [15]. Таким образом, феномен МСН является следствием дефектной системы MMR [15]. МСН – одно из ведущих звеньев патогенеза опухолей с dMMR [16]. МСН может возникать в регуляторных областях онкогенов и генов-супрессоров опухоли, ответственных за регуляцию клеточного цикла, апоптоз (TGFβ RII, IGF1R, TCF4, RIZ, BAX, FAS, BCL10 и APAF1) и поддержание целостности генома (MED1, ATR и MRE11) [14, 17]. В результате появления МСН в кодирующем регионе возникают мутации по типу сдвига рамки считывания [18], что становится причиной синтеза нефункциональных белков, или неоантигенов. Измененные белки представляются молекулами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA класса) I на поверхности опухолевых клеток, что служит мишенью для CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов [18].

Образованием большого количества неоантигенов в опухолях с МСН объясняется наличие особого воспалительного микроокружения опухоли [19]. Показано, что у пациентов с РЖ наличие МСН ассоциируется с высоким уровнем опухоле-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) [20, 21]. Высокая плотность

CD8+ и FOXP3+ ОИЛ связана с увеличением общей выживаемости (ОВ) у больных РЖ с МСН [22, 23].

Согласно результатам другого исследования, высокий уровень CD3+ и CD8+ ОИЛ служит положительным прогностическим фактором при МСН-положительном РЖ [24]. В опухолях желудка с МСН обнаружена высокая экспрессия PD-L1. L. Gu и соавт. в ходе метаанализа установили, что у больных РЖ с МСН статистически значимо чаще имеет место положительный статус PD-L1 по сравнению с пациентами с РЖ без МСН (отношение рисков (ОР) 6,09; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,44–15,25; p = 0,0001) [25].

Таким образом, описанные механизмы обуславливают высокую иммуногенность опухоли и, как следствие, эффективность ИКТИО.

### Методы обнаружения МСН

Золотым стандартом обнаружения dMMR и МСН признано иммуногистохимическое (ИГХ) и молекулярно-генетическое исследование соответственно [6]. ИГХ-метод демонстрирует высокую специфичность и чувствительность к опухолям, ассоциированным с синдромом Линча [26]. С помощью ИГХ-исследования dMMR выявляется при определении экспрессии четырех ключевых белков системы MMR (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) либо только двух (MSH6, PMS2) [27]. Два подхода характеризуются аналогичной чувствительностью в отношении оценки dMMR [26].

Альтернативой ИГХ-исследованию служит исследование МСН с использованием методов, в основе которых лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) и которые позволяют установить изменение размеров микросателлитов. К основным преимуществам молекулярно-генетического подхода относится возможность изучения материала при неопределенном результате и преаналитических ограничениях для проведения ИГХ-исследования. Кроме того, методы на основе ПЦР позволяют определять ложноотрицательные результаты ИГХ-тестирования, вызванные редкими мутациями в генах системы репарации, не затрагивающими антигенность белков.

Изначально МСН выявляли с помощью ПЦР-панели, позволявшей определять изменения двух мононуклеотидных областей микросателлитов (BAT-25, BAT-26) и трех динуклеотидных (D5S346, D2S123, D17S250) [28]. Консенсусом Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) по тестированию опухолевого материала на наличие МСН предусмотрено применение панели, содержащей пять мононуклеотидных повторов: BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27 [27]. Такая панель в отличие от панели с динуклеотидными повторами обладает высокой специфичностью и требует парного исследования неизменной ткани для сопоставления длины микросателлитов [27]. Согласно рекомендации ESMO, подразделение МСН на уровни более неприменимо [27].

Альтернативной молекулярно-генетической стратегией определения МСН является NGS-тестирование [8]. Однако высокая стоимость и сложности с интерпретацией результатов ограничивают доступность данного метода в клинической практике [29].

## Клинико-морфологические особенности опухолей с микросателлитной нестабильностью

Распространенность МСН при РЖ варьируется от 5 до 28% [30, 31], что обусловлено популяционными особенностями анализируемых когорт, различиями в стадиях изучаемых опухолей и использованием различных методов обнаружения МСН. В недавнем систематическом обзоре М. Lorenzi и соавт. показано, что распространенность РЖ с МСН составляет 11% (95% ДИ 9–12) [32–34]. В метаанализе, включавшем 48 исследований, продемонстрировано, что МСН при РЖ ассоциируется с женским полом (ОР 1,57; 95% ДИ 1,31–1,89;  $p < 0,001$ ), пожилым возрастом ( $\geq 65$  лет) (ОР 1,58; 95% ДИ 2,20–1,13;  $p < 0,001$ ), дистальной локализацией опухоли (ОР 0,38; 95% ДИ 0,32–0,44;  $p < 0,001$ ), отсутствием метастазов в лимфатических узлах (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,86;  $p < 0,001$ ), I–II стадиями заболевания (ОР 1,77; 95% ДИ 1,47–2,13;  $p < 0,001$ ) [36]. Еще одной клинической особенностью МСН является преобладание 1-го и 2-го типа опухолей, согласно классификации R. Vortman [6, 15]. Установлена также взаимосвязь между МСН и гистологическим типом карцином, в соответствии с классификацией Lauren: МСН обнаружена в 10,7% случаев опухолей кишечного типа, в 0,9% – смешанного и 2,9% случаев – диффузного типа [35]. Это подтверждает связь МСН с наличием опухоли кишечного типа. К иным морфологическим особенностям МСН относится наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и муцинозного компонента [34].

### Прогностическое значение микросателлитной нестабильности

В ряде исследований показано, что МСН может служить маркером благоприятного прогноза у пациентов с РЖ [3]. Согласно молекулярной классификации TCGA, а также ACRG, МСН-положительный подтип ассоциируется с благоприятным прогнозом [6].

К. Polom и соавт. в метаанализе, включавшем 21 исследование с данными о статусе МСН, продемонстрировали, что показатель ОВ достоверно выше при РЖ с МСН, чем при РЖ в отсутствие МСН (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,86;  $p < 0,001$ ) [35]. Однако исследования, включенные в метаанализ, были неоднородны, что в значительной степени связано с использованием различных панелей микросателлитных маркеров для оценки МСН [35].

В ряде крупных рандомизированных клинических исследований на основании апостериорного анализа показана прогностическая роль МСН после хирургического лечения [6]. В этих исследованиях МСН служила независимым предиктором увеличения выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ [36, 37].

Поскольку адъювантная или периоперационная химиотерапия является рекомендованным вариантом лечения пациентов с операбельным РЖ, в качестве предиктивного маркера ответа на данную терапию также анализировали роль МСН [6]. J. An и соавт. продемонстрировали возможность прогнозирования эффективности схем на основе 5-фторурацила в адъювантном режиме в зависимости от статуса МСН при наличии негативного края резекции после гастрэктомии [38]. В ходе многофакторного анализа установлено, что выполнение адъювантной

химиотерапии у пациентов с РЖ стадий II–III в отсутствие МСН ассоциируется со значимым увеличением ВБП (ОР 0,664;  $p = 0,008$ ) [38]. Однако преимущество терапии у больных РЖ с МСН не продемонстрировано [38]. У пациентов с РЖ стадий II–III в отсутствие МСН применение капецитабина в комбинации с оксалиплатином в адъювантном режиме имело преимущество в отношении пятилетней ВБП перед отсутствием химиотерапии после хирургического лечения: 66,8 против 54,1% соответственно ( $p = 0,002$ ) [39].

S. Kim и соавт., проведя многофакторный анализ, пришли к выводу об отсутствии эффективности химиотерапии после гастрэктомии у пациентов с РЖ стадии III при наличии МСН [40].

В апостериорном анализе исследования MAGIC было показано, что наличие МСН имело негативное прогностическое значение у пациентов, получавших хирургическое лечение с последующей химиотерапией: медиана ОВ составила 9,6 месяца в группе МСН и 19,5 месяца в группе без МСН (ОР 2,18; 95% ДИ 1,08–4,42;  $p = 0,03$ ) [41].

При стадиях IV–II у пациентов с РЖ без МСН отмечалось увеличение ОВ при добавлении химиолучевой терапии ( $p < 0,001$ ). У пациентов с МСН подобной взаимосвязи не прослеживалось [42]. В свою очередь у пациентов с РЖ стадии III адъювантная химиолучевая терапия приводила к статистически значимому увеличению ОВ по сравнению с только хирургическим лечением независимо от статуса МСН ( $p < 0,001$ ) [42]. Учитывая низкую распространенность МСН при РЖ и ее взаимосвязь с благоприятными клинико-морфологическими признаками, F. Pietrantonio и соавт. проанализировали прогностическую ценность МСН [43]. В метаанализ были включены данные четырех крупных рандомизированных клинических исследований: MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S. Согласно результатам многопараметрического анализа, у пациентов с операбельным РЖ с МСН показатели пятилетней ВБП и ОВ превысили таковые у пациентов с отсутствием МСН: ОР 0,48 (95% ДИ 0,33–0,70;  $p < 0,001$ ) и ОР 0,48 (95% ДИ 0,29–0,81;  $p = 0,005$ ) соответственно [43]. У пациентов с РЖ без МСН также оказалось эффективным хирургическое вмешательство в комбинации с химиотерапией. В то же время у пациентов с МСН подобное лечение не имело преимуществ перед отсутствием адъювантной терапии ( $p = 0,027$ ) [43]. Прогностическая значимость МСН у пациентов с резектабельным РЖ в зависимости от проводимого лечения представлена в таблице [38–43].

### Предиктивная роль при иммунотерапии

В мае 2017 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) было одобрено применение анти-PD-1-терапии пембролизумабом у пациентов с распространенным колоректальным раком с МСН, у которых на фоне предшествующей химиотерапии отмечалось прогрессирование заболевания [20]. Независимо от локализации первичной опухоли препарат был также одобрен к применению у пациентов с метастатическим заболеванием с МСН,



Прогностическая значимость МСН у пациентов с резектабельным РЖ в зависимости от проводимого лечения

Авторы исследования, ссылка	Число пациентов с МСН, абс.	Сравниваемое лечение	Основные результаты
An J.Y., Kim H., Cheong J.-H. et al. [38]	170	Гастрэктомия + адъювантная ХТ на основе 5-ФУ vs только гастрэктомия	Не показано преимущества в ВБП при добавлении ХТ у пациентов со стадиями II–III
Choi Y.Y., Kim H., Shin S.-J. et al. Исследование CLASSIC [39]	40	Гастрэктомия + адъювантная ХТ (капецитабин + оксалиплатин) vs только гастрэктомия	Отсутствие преимущества в ВБП при добавлении ХТ у пациентов со стадиями II–III
Kim S.Y., Choi Y.Y., An J.Y. et al. [40]	105	Гастрэктомия + адъювантная ХТ vs только гастрэктомия	Не показано преимущества в ОВ при добавлении ХТ у пациентов со стадиями II–III
Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C. et al. Исследование MAGIC [41]	20	Гастрэктомия + адъювантная ХТ (эпирубицин, цисплатин, 5-ФУ) vs только гастрэктомия	Преимущество в ОВ при проведении только хирургического лечения. При наличии МСН зафиксирована более низкая ОВ при добавлении ХТ по сравнению с отсутствием МСН
Dai D., Zhao X., Li X. et al. [42]	101	Гастрэктомия + адъювантная ХЛТ на основе 5-ФУ vs только гастрэктомия	Не показано преимущества в ОВ при добавлении ХЛТ у больных со стадиями IV–II. Увеличение ОВ при добавлении ХЛТ у пациентов со стадией III
Pietrantonio F., Raimondi A., Choi Y.Y. et al. Метаанализ исследований MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S [43]	121	Гастрэктомия + адъювантная ХТ vs только гастрэктомия	Отсутствие преимущества в ВБП при добавлении ХТ

Примечание. ХТ – химиотерапия. ХЛТ – химиолучевая терапия. 5-ФУ – 5-фторурацил.

не имеющих альтернативных вариантов лечения. Основанием для одобрения послужили предварительные результаты исследований KEYNOTE-012, -016, -028, -158 и -164, которые включали 149 пациентов с МСН-положительной опухолью [44]. Из них 90 пациентов имели колоректальный рак, 59 – одну из 14 других локализаций первичной опухоли. У 78% пациентов отмечалась продолжительность ответа в течение шести и более месяцев [44]. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 39,6% (95% ДИ 31,7–47,9) [45]. При МСН-положительном колоректальном раке ЧОО достигла 36%, при других локализациях – 46% [44]. По данным пяти исследований, в группе неколоректального рака наибольшая ЧОО зафиксирована у пациентов с РЖ – 56% (95% ДИ 21–86), длительность ответа варьировалась от 5,8+ до 22,1+ месяца [45].

В исследовании KEYNOTE-059 у ранее леченных пациентов с распространенным РЖ, получавших ИКТИО, в МСН-положительных случаях (n = 7) ЧОО составила 57,1% (95% ДИ 18,4–90,1), МСН-отрицательных (n = 167) – 9% (95% ДИ 5,1–14,4) [46].

Согласно данным S. Kim и соавт., у семи пациентов с метастатическим МСН-положительным РЖ при использовании пембролизумаба ЧОО достигла 85,7% [47]. В исследовании A. Marabelle и соавт. пембролизумаб продемонстрировал эффективность у пациентов, не ответивших на стандартную химиотерапию [47]. У 24 пациентов с МСН-положительным РЖ ЧОО составила 45,8% (95% ДИ 25,6–67,2), а ВБП – 11 месяцев (95% ДИ 2,1 месяца – значение не достигнуто) [48].

В подгрупповом анализе исследования SNECKMATE-032 также показано, что ЧОО и 12-месячная ОВ у пациентов с распространенным РЖ с МСН, получавших анти-PD-1-терапию ниволумабом (n = 7),

выше, чем у пациентов без МСН (n = 18): 29 против 11% и 57 против 33% соответственно [49].

Несмотря на многообещающие результаты апостериорного анализа описанных выше клинических исследований, количество пациентов, данные которых проанализированы, не так много. Кроме того, отмечается большая вариабельность доверительного интервала при оценке конечных точек выживаемости.

Данные метаанализа, включавшего исследования фазы III KEYNOTE-062, CheckMate-649, JAVELIN Gastric 100 и KEYNOTE-061, подтвердили эффективность применения ИКТИО в монорежиме либо в комбинации с химиотерапией у больных РЖ с МСН [50]. Из 2545 пациентов с РЖ, у которых оценивали статус МСН, 123 (4,8%) имели МСН. Показано преимущество анти-PD-1-терапии в отношении ОВ перед химиотерапией в зависимости от статуса МСН: при наличии МСН ОР составило 0,34 (95% ДИ 0,21–0,54), в отсутствие МСН – 0,85 (95% ДИ 0,71–1,00). При этом эффективность ИКТИО в двух подгруппах существенно различалась (p = 0,003). При использовании схем на основе ИКТИО наличие МСН также ассоциировалось с увеличением ВБП и ЧОО: ОР составило 0,57 (95% ДИ 0,33–0,97; p = 0,04) и 1,76 (95% ДИ 1,10–2,83; p = 0,02) соответственно [50]. Однако, согласно метаанализу, в клинических исследованиях не представлены данные о ВБП и ЧОО у пациентов без МСН, что не позволяет непосредственно сравнить различия этих контрольных точек между двумя подгруппами [50].

### Заключение

МСН является перспективным маркером прогноза у пациентов с локализованным и местнораспространенным РЖ, а также предиктором эффективности ИКТИО в случаях распространенного РЖ. ☺

## Литература

1. *Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R.* The pattern of signatures in gastric cancer prognosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. № 6. P. 1658.
2. *Kang B.W, Chau I.* Current status and future potential of predictive biomarkers for immune checkpoint inhibitors in gastric cancer // *ESMO Open.* 2020. Vol. 5. № 4. P. e000791.
3. *Ratti M, Lampis A, Hahne J.C. et al.* Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches // *Cell. Mol. Life Sci.* 2018. Vol. 75. № 22. P. 4151–4162.
4. *Wang Q, Xie Q, Liu Y. et al.* Clinical characteristics and prognostic significance of TCGA and ACRG classification in gastric cancer among the Chinese population // *Mol. Med. Rep.* 2020. Vol. 22. № 2. P. 828–840.
5. *Wang Q, Liu G, Hu C.* Molecular classification of gastric adenocarcinoma // *Gastroenterology Res.* 2019. Vol. 12. № 6. P. 275–282.
6. *Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S.* Microsatellite instability in gastric cancer: between lights and shadows // *Cancer Treat. Rev.* 2021.
7. *Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др.* Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии // *Злокачественные опухоли.* 2019. Т. 9. № 4. С. 59–69.
8. *Li K, Luo H, Huang L. et al.* Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know // *Cancer Cell Int.* 2020. Vol. 20. ID 16.
9. *Capelle L.G, van Grieken N.C.T, Lingsma H.F. et al.* Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138. № 2. P. 487–492.
10. *Kim J, Braun D, Ukaegbu C. et al.* Clinical factors associated with gastric cancer in individuals with Lynch syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18. № 4. P. 830–837.e1.
11. *Fang W.-L., Chang S.-C., Lan Y.-T. et al.* Molecular and survival differences between familial and sporadic gastric cancers // *BioMed Res. Int.* 2013.
12. *Abrha A, Shukla N.D, Hodan R. et al.* Universal screening of gastrointestinal malignancies for mismatch repair deficiency at Stanford // *JNCI Cancer Spectrum.* 2020. Vol. 4. № 5. P. pkaa054.
13. *Leite M, Corso G, Sousa S. et al.* MSI phenotype and MMR alterations in familial and sporadic gastric cancer // *Int. J. Cancer.* 2011. Vol. 128. № 7. P. 1606–1613.
14. *Cortes-Ciriano I, Lee S, Park W.-Y. et al.* A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers // *Nature Commun.* 2017. Vol. 8. ID 15180.
15. *Shokal U, Sharma P.C.* Implication of microsatellite instability in human gastric cancers // *Indian J. Med. Res.* 2012. Vol. 135. № 5. P. 599–613.
16. *Lee H.S, Choi S.L, Lee H.K. et al.* Distinct clinical features and outcomes of gastric cancers with microsatellite instability // *Mod. Pathol.* 2002. Vol. 15. № 6. P. 632–640.
17. *Liu X, Meltzer S.J.* Gastric cancer in the era of precision medicine // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 3. № 3. P. 348–358.
18. *Shin S.-J., Kim S.Y., Choi Y.Y. et al.* Mismatch repair status of gastric cancer and its association with the local and systemic immune response // *Oncologist.* 2019. Vol. 24. № 9. P. e835–e844.
19. *Kang B.W, Kim J.G, Lee I.H. et al.* Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes for gastric cancer in the era of immunology // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2017. Vol. 9. № 7. P. 293–299.
20. *Morihiro T, Kuroda S, Kanaya N. et al.* PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 4633.
21. *Kujaruk M, Salanova R, Ruiz G. et al.* Molecular and pathological features in patients with gastric cancer in Argentina. Association between Epstein Barr Virus, MSI, PD-L1 expression and T-cells infiltration // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30. P. iv85.
22. *Pöttsch M, Berg E, Hummel M. et al.* Better prognosis of gastric cancer patients with high levels of tumor infiltrating lymphocytes is counteracted by PD-1 expression // *OncImmunity.* 2020. Vol. 9. № 1. P. 1824632.
23. *Kim K.-J., Lee K.S., Cho H.J. et al.* Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells and CD8+ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers // *Hum. Pathol.* 2014. Vol. 45. № 2. P. 285–293.
24. *Chiaravalli A.M., Feltri M., Bertolini V. et al.* Intratumour T cells, their activation status and survival in gastric carcinomas characterised for microsatellite instability and Epstein – Barr virus infection // *Virchows Archiv.* 2006. Vol. 448. № 3. P. 344–353.
25. *Gu L, Chen M, Guo D. et al.* PD-L1 and gastric cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. № 8. P. e0182692.
26. *Gilson P, Merlin J.-L., Harlé A.* Detection of microsatellite instability: state of the art and future applications in circulating tumour DNA (ctDNA) // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13. № 7. P. 1491.
27. *Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg M.J.L. et al.* ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30. № 8. P. 1232–1243.
28. *Pagin A, Zerimech F, Leclerc J. et al.* Evaluation of a new panel of six mononucleotide repeat markers for the detection of DNA mismatch repair-deficient tumours // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 108. № 10. P. 2079–2087.
29. *Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N. et al.* Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients // *Cancer Med.* 2018. Vol. 7. № 3. P. 746–756.
30. *Amonkar M, Lorenzi M, Zhang J. et al.* Structured literature review (SLR) and meta-analyses of the prevalence of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in gastric, colorectal, and esophageal cancers // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. P. e15074–e15074.

31. Vos E.L., Maron S.B., Krell R.W. et al. The interaction between microsatellite instability high (MSI-high) gastric cancer and chemotherapy on survival // J. Clin. Oncol. 2021. Vol. 39. № 3. Suppl. P. 244.
32. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: a structured literature review // J. Oncol. 2020.
33. Del Arco C., Ortega Medina L., Estrada Muñoz L. et al. Are Borrmann's types of advanced gastric cancer distinct clinicopathological and molecular entities? A Western study // Cancers (Basel). 2021. Vol. 13. № 12. P. 3081.
34. Mathiak M., Warneke V.S., Behrens H.-M. et al. Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: urgent need for standardization // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 2017. Vol. 25. № 1. P. 12–24.
35. 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. Vol. 105. № 3. P. 159–167.
36. Di Bartolomeo M., Morano F., Raimondi A. et al. Prognostic and predictive value of microsatellite instability, inflammatory reaction and PD-L1 in gastric cancer patients treated with either adjuvant 5-FU/LV or sequential FOLFIRI followed by cisplatin and docetaxel: a translational analysis from the ITA // Oncologist. 2020. Vol. 25. № 3. P. e460–e468.
37. Miceli R., An J., Di Bartolomeo M. et al. Prognostic impact of microsatellite instability in Asian gastric cancer patients enrolled in the ARTIST trial // Oncology. 2019. Vol. 97. № 1. P. 38–43.
38. 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. Vol. 131. № 2. P. 505–511.
39. 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. Vol. 270. № 2. P. 309–316.
40. 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. Vol. 137. № 4. P. 819–825.
41. 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. Vol. 3. № 9. P. 1197–1203.
42. Dai D., Zhao X., Li X. et al. Association between the microsatellite instability status and the efficacy of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in patients with gastric cancer // Front. Oncol. 2020. Vol. 9. P. 1452.
43. Pietrantonio F., Raimondi A., Choi Y.Y. et al. MSI-GC-01: individual patient data (IPD) meta-analysis of microsatellite instability (MSI) and gastric cancer (GC) from four randomized clinical trials (RCTs) // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 35. P. 3392–3400.
44. Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors // Clin. Cancer Res. 2019. Vol. 25. P. 3753–3758.
45. US Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017 // [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125514s014lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s014lbl.pdf).
46. 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. Vol. 4. № 5. P. e180013.
47. Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J. et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer // Nat. Med. 2018. Vol. 24. № 9. P. 1449–1458.
48. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 38. № 1. P. 1–10.
49. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E. et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 28. P. 2836–2844.
50. Pietrantonio F., Randon G., Di Bartolomeo M. et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials // ESMO Open. 2021. Vol. 6. № 1. P. 100036.

## Microsatellite Instability in Gastric Cancer: Basics and Clinical Applications

A.A. Musaelyan<sup>1,2</sup>, K.A. Oganyan<sup>1</sup>, V.D. Nazarov, PhD<sup>1</sup>, S.V. Lapin, PhD<sup>1</sup>, S.V. Orlov, PhD, Corr. Mem. of the RASci.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> Research Institute of Medical Primatology, Sochi

Contact person: Aram A. Musaelyan, a.musaelyan8@gmail.com

*Gastric cancer (GC) is one of the most common causes of cancer mortality. A special group, according to the molecular classification, is microsatellite instability (MSI)-positive GC. MSI is a reflection of a defective mismatched repair system. Due to the hypermutated phenotype, such tumors are highly immunogenic, which makes them susceptible to immune checkpoint inhibitors (ICIs). MSI can serve as a marker of a favorable prognosis in patients with GC and lack of effectiveness of adjuvant chemotherapy. This review summarizes the data on the molecular basis, clinical and morphological features, prognostic value, as well as the possibility of using ICI in patients with GS with MSI.*

**Key words:** microsatellite instability, gastric cancer, immunotherapy, adjuvant chemotherapy