

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ И КАРЦИНОМА ЖЕЛУДКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.Л. Ротин, О.В. Паклина, И.О. Тинькова, Д.Н. Греков

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Ирина Олеговна Тинькова tinkovairen74@yandex.ru

Рак желудка (РЖ) — широко распространенная злокачественная опухоль с плохим прогнозом. Последние исследования характеристик генома позволяют рассматривать РЖ как гетерогенное заболевание, представленное различными биологическими подтипами, каждый из которых имеет свои специфические свойства и признаки с различным прогнозом. Микросателлитная нестабильность (МСН) — эпигенетическое молекулярное нарушение, известное во многих опухолях. Роль МСН в РЖ, как прогностическая, так и предиктивная, не вполне ясна. Частая встречаемость (от 10 до 22 %) РЖ с МСН требует более интенсивного изучения ее роли в данной опухоли. Данный обзор посвящен современным данным литературы, касающимся клинических, морфологических, прогностических и предиктивных свойств МСН в РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, микросателлитная нестабильность, прогноз, предиктивный фактор

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-17-24

MICROSATELLITE INSTABILITY AND GASTRIC CARCINOMA. REVIEW OF THE LITERATURE

D.L. Rotin, O.V. Paklina, I.O. Tin'kova, D.N. Grekov

S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5 Second Botkinskiy Proyezd, Moscow 125284, Russia

Carcinoma of the stomach is wide spread malignancy with the poor prognosis. Recent investigations of the genome features let to consider this tumor as heterogeneous lesion, presenting different biological subtypes. Each of those subtypes has its own definitive characteristics including difference in prognosis. Microsatellite instability (MSI) — epigenetic molecular abnormality known in many tumors. The role of MSI in the carcinoma of stomach, prognostic as well predictive, is still not clear. High incidence (10 up to 22 %) of MSI in carcinoma of stomach requires performing more extensive studying of this malignancy. The present review is dedicated to recent data of the literature, concerning clinical, morphological, prognostic and predictive features of MSI in the carcinoma of stomach.

Key words: gastric cancer, microsatellite instability, prognosis, predictive factors

Введение

Рак желудка (РЖ) — одна из распространенных опухолей в мире, занимающая 3-е место среди онкологических причин смерти [1]. Введение таргетных препаратов немного повысило общую выживаемость, но прогноз существенно не улучшило [2–4]. Современный взгляд в онкологии предполагает зависимость прогноза не только от клинической стадии, но и от молекулярных и морфологических признаков опухоли [5, 6]. Было проведено 2 подробных исследования геномных характеристик РЖ: Cancer Genome Atlas (TCGA) и Asian Cancer Research Group (ACRG) [5, 6]. Результаты этих работ доказывают, что РЖ — гетерогенное заболевание. В соответствии с геномными характеристиками TCGA РЖ подразделяют на 4 подгруппы: 1) ВЭБ-положительные опухоли (вирус Эпштейна–Барр); 2) высокомикросателлитно-нестабильные; 3) опухоли со стабильным геномом (GS);

4) опухоли с хромосомной нестабильностью [5, 6]. Подгруппа высокомикросателлитно-нестабильных опухолей выделена в отдельный вариант РЖ в классификациях обоих исследований, однако эпидемиологические данные есть лишь в результатах TCGA (22 % случаев РЖ) [5, 6].

Микросателлиты — короткие повторяющиеся последовательности ДНК, распределенные в случайном порядке по всему геному [5, 7, 8]. Дефицит системы репарации парных оснований (СРПО) обычно вызван герминогенными мутациями или спорадическим эпигенетическим исключением, которое ведет к внедрениям и/или делециям нуклеотидов в микросателлитных областях в процессе репликации ДНК. Данный феномен известен как микросателлитная нестабильность (МСН) [9–11] и относительно хорошо изучен в прогностическом и предиктивном отношении в колоректальном раке [9, 11–16]. Однако

связь между МСН и клинико-морфологическими свойствами РЖ остается неясной [17–20].

Имеется гипотеза о возможности воздействия на изменения в системе репарации ингибиторами иммунных контрольных точек, что объясняют корреляцией между МСН и экспрессией PD-L1 [21–24]. Необходимо более глубокое изучение прогностической и предиктивной роли МСН при РЖ, что создаст основу для лечения таких пациентов.

Микросателлитная нестабильность и система репарации парных нуклеотидов

Микросателлиты разбросаны между различными регионами генома, они полиморфны внутри популяции, но стабильны у каждого конкретного индивида [25]. СРПО состоит из нескольких белков – продуктов генов *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6* и *hPMS2*, контролирующей правильную репликацию ДНК.

Система репарации парных оснований определяет и корректирует разные ошибки репарации – нарушение парности оснований, включения, делеции и т. п. [26–28]. Гетеродимерный белковый комплекс в составе *hMSH2/hMSH6* и *hMSH2/hMSH3* отвечает за начальное распознавание ошибок репликации. Далее комплекс *hMLH1/hPMS2* удаляет отдельные непарные нуклеотиды или целые фрагменты, восстанавливая ДНК [28]. Инактивация белков СРПО может быть вызвана рядом причин. Наиболее частые из них – это мутации в кодирующем регионе, метилирование промотора, реаранжировка хромосом с потерей гетерозиготности [28–30]. РЖ с МСН может быть спорадическим или проявлением синдрома Линча [11, 29, 30]. Последний связан с аутосомно доминантными мутациями в генах СРПО (чаще *hMLH1*, *hMSH2*, реже *hPMS2*, *hMSH6*) [30]. Кроме того, делеции гена *EPCAM*, запускающего *MSH2*, могут вызвать синдром Линча путем эпигенетического выключения *MSH2* [31]. Пациенты с синдромом Линча имеют более высокую предрасположенность к развитию колоректального рака (КРР), рака эндометрия, яичников, желудка и других органов в молодом возрасте [28–30]. Предполагают связь развития РЖ с мутациями *MSH6* [31]. Сообщают, что более 50 % случаев МСН РЖ связаны с эпигенетическим гиперметилированием промотора *hMLH1*, а 12–15 % случаев – с мутациями *hMLH1* и *hMSH2* [32]. Оставшиеся 30–40 % случаев РЖ с МСН, вероятно, связаны с неизвестным пока путем инактивации экспрессии генов [32]. Нарушение функции белков СРПО ведет к большому количеству мутаций – точечных и сдвига считывания в ключевых онкогенах и супрессорах. Мутации в генах, ответственных за регуляцию клеточного цикла и апоптоз (*TGFβ RII*, *IGFIR*, *TCF4*, *BAX* и др.), или генов, ответственных за поддержание генома (*hMSH6*, *hMSH3*, *MED1* и др.), также связаны с РЖ с МСН [11].

Повышенная экспрессия компонентов митотического пути AURKA, E2F, FOXM1, PLK1 и «мишеней» активации гена *MYC* обнаруживаются в РЖ с МСН [5]. Инактивация генов СРПО сама по себе не является трансформирующим событием. Необходимы дополнительные генетические изменения, определяющие прогрессию новообразования. Установлено, что карциномы с МСН связаны со 100- и 1000-кратно увеличенным уровнем мутаций по сравнению с микросателлитно-стабильными опухолями [11, 29, 30, 33].

Диагностика микросателлитной нестабильности

Открытие прогностической и предиктивной роли МСН в ряде опухолей привело к необходимости определения данного молекулярного нарушения [32]. Для определения МСН-статуса требуется чувствительный, быстрый и недорогой метод [30–32]. В настоящее время для тестирования МСН применяются:

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) амплификации микросателлитных последовательностей.
2. Иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание для определения экспрессии белков СРПО.
3. Секвенирование нового поколения (СНП) для определения МСН.

Оценка МСН путем ПЦР. Метод ПЦР со специфическими праймерами позволяет определить амплификационный профиль [30, 34]. МСН представляет собой сдвиг в ферограмме 1 и более микросателлитов при сравнении аллелей в опухолевой и нормальной ткани. Национальным институтом онкологии (США) в качестве «золотого стандарта» рекомендована так называемая Бетесда-панель [7]. Она состоит из 5 маркеров, специфичных для 2 мононуклеотидных (BAT-25, BAT-26) и 3 динуклеотидных локусов (D2S123, D5S346, D17S250) [7, 29]. При использовании флуоресцентной ПЦР данные регионы параллельно амплифицируются с последующей оценкой с помощью капиллярного электрофореза [34]. На основании сравнения опухолевой ткани с нормальной возможны 3 варианта. Высокая МСН (В-МСН-статус) – сдвиг в ≥2 из 5 микросателлитных локусов, низкая МСН (Н-МСН-статус) – сдвиг в 1 локусе и микросателлитно-стабильный статус (МСС-статус) [7, 30, 34]. Динуклеотидные маркеры менее чувствительны и специфичны, чем мононуклеотиды [35]. Кроме того, мононуклеотиды квазимономорфны, т. е. не надо тестировать соответствующую нормальную ДНК [7]. В связи с ограничениями Бетесда-панели компания Promega Co. предложила свою коммерческую панель. Она представлена мононуклеотидными маркерами (NR-21, NR-24, MONO-27), заменившими динуклеотиды панели Бетесда [7, 35]. Важным достоинством панели Promega Co. является ее способность переводить спорные случаи с Н-МСН в МСС или В-МСН [7, 35].

Оценка МСН методом ИГХ. Иммуногистохимия определяет экспрессию белков СРПО. Сравнение их конкордантности при определении МСН показывает близость результатов ИГХ и ПЦР (>90 %) [8]. Отсутствие ИГХ-экспрессии 1 или пары белков предполагает дефект в СРПО. Результаты ИГХ могут быть косвенным доказательством МСН. Белки *hMLH1* и *hMSH2* стабильны без своих димерных партнеров *hPMS2* и *hMSH6* соответственно, но *hPMS2* и *hMSH6* нестабильны без своей пары (*hMLH1* и *hMSH2*), т. е. мутации в генах *hPMS2* и *hMSH6* вызывают потерю экспрессии 1 пораженного белка, а в *hMLH1* и *hMSH2* — пары сопряженных белков [8, 22, 28, 30]. ИГХ позволяет определить дефектный ген СРПО, помогая в дальнейшем генетическом анализе [30, 34]. Однако при ИГХ-анализе возможны ложноположительные результаты в случае тех редких точечных мутаций, когда происходит синтез белков с нормальными антигенными свойствами, но без ферментной активности. В этих случаях ПЦР поможет определить функциональный статус белков СРПО [7, 11].

Сравнение между методами ИГХ и ПЦР в тестировании МСН. При выявлении статуса СРПО методы ПЦР и ИГХ-анализа неоднократно сравнивали [7, 8, 36]. Многие исследования выявили корреляцию между ними [7, 36]. В отдельных работах отмечено расхождение в оценках МСН и СРПО, но конкордантность между ИГХ-экспрессией и МСН была высокой [20]. Исследователи объясняют это разницей в оценке ИГХ-метода и гетерогенностью экспрессии. В качестве других причин называют синтез нормально транслируемых, но не функционирующих белков СРПО в результате мутаций в гене *MLH1* и редкие геномные дефекты при МСН с интактной СРПО [20]. Важное преимущество ИГХ — ее интеграция в рутинную патоморфологическую практику. Второе важное достоинство ИГХ — определение гена для дальнейшего молекулярного анализа, что особенно важно при подозрении на наследственный синдром [30, 36]. Для ИГХ требуется только опухолевая ткань, а для ПЦР — еще и нормальная [7]. Однако ПЦР определяет МСН напрямую, а ИГХ в 5–11 % РЖ с МСН не выявляет потерю экспрессии белка СРПО, имеющего нормальный антиген при нефункционирующем белке. В этой ситуации лишь при помощи ПЦР можно поставить правильный диагноз [20, 34, 36].

Оценка МСН путем СНП. Лаборатории разных стран начали использовать для диагностики МСН новый метод — секвенирование [37–39]. В большинстве случаев определение МСН при помощи СНП нуждается в опухолевой и нормальной ткани [38, 39]. Предложена коммерческая СНП-панель для определения МСН [37], преимуществом которой является отсутствие необходимости в нормальной ткани. СНП-метод покрывает широкий спектр микросател-

литных локусов, а не ограничен пятью областями, как при ПЦР [37]. Недостатками данного метода остаются высокая стоимость и потребность в продолжительном времени по сравнению с ПЦР и ИГХ для определения МСН-статуса.

Клинико-морфологическая характеристика рака желудка с высокой микросателлитной нестабильностью. Наиболее высокая частота РЖ в мире отмечена в азиатской популяции [1]. Это позволило ожидать наиболее полные данные о клинико-морфологических свойствах МСН РЖ в работах из стран Азии [40–43]. Однако В-МСН РЖ в азиатской популяции встречается реже 10 % случаев РЖ, что ниже встречаемости МСН РЖ в Западных странах [17, 5, 40, 44]. Исследование TCGA представило комплексную молекулярную характеристику РЖ на основании изучения данных пациентов западной популяции. В результате предложена принципиально новая классификация, где все случаи РЖ разделены на 4 подтипа [5]. В частности, РЖ с МСН характеризуется высокой частотой мутаций в генах, кодирующих белки, имеющих отношение к «ключевым точкам» сигнальных путей (*PIK3CA*, *ERBB*, *EGFR* и т. д.) [5]. Наличие подобных изменений и метилирования промотора *hMLH1* описано для других карцином (толстой кишки, молочной железы) [45, 46]. Мутации гена *BRAFV600E*, характерные для sporadического рака толстой кишки, в РЖ с МСН не обнаружены [45]. Относительно признаков, присущих РЖ с МСН, были выявлены:

- взаимосвязь опухоли со старшим возрастом пациентов (65 лет и старше);
- преобладание пациентов женского пола;
- изначальное возникновение опухоли в дистальных отделах желудка;
- кишечный (интестинальный) морфологический тип (по Lauren);
- частая встречаемость у пациентов с синхронным РЖ (а не одиночной опухолью) [47].

Взаимосвязь между началом заболевания в старшем возрасте и МСН-фенотипом РЖ отмечена в ряде работ [17, 40, 42, 44, 48]. Метилирование и потеря экспрессии гена *hMLH1* связаны с процессами старения [49]. Метилирование *hMLH1* — главная причина sporadического РЖ с МСН, что объясняет связь с возрастом пациентов процессами старения [29, 30]. Данная подгруппа РЖ имеет специфический морфофенотип — медулярный или лимфоплазмочитарный рак [44]. МСН РЖ имеет множество плеоморфных клеток, окруженных стромой с выраженным воспалением и диффузной ИГХ-экспрессией лигандов иммунных ключевых точек [17, 44]. Ряд авторов отмечают корреляцию между кишечным гистотипом РЖ и МСН. Сообщают, что плохо соединяющиеся («poorlycohesive») между собой опухолевые клетки и диффузный вариант РЖ крайне редки при РЖ

с МСН. Вышеуказанные данные не всегда статистически достоверны, что связано с малым количеством наблюдений [17, 41, 48]. Некоторые авторы не обнаруживают взаимосвязи между МСН и вариантом РЖ [17, 44]. Общая выживаемость (ОВ) пациентов РЖ с МСН значительно лучше, чем при МСС РЖ. Имеется предположение, что более благоприятный прогноз МСН РЖ связан с более ранней стадией TNM на момент постановки диагноза (стадии I–II), редким поражением лимфатических узлов и интестинальным гистологическим типом по Lauren [17, 44]. Показаны увеличение числа опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) и гиперэкспрессия лигандов иммунных ключевых точек (PD-L1, LAG-3, IDO, CTLA4) в РЖ с МСН [50, 51]. Это и объясняет высокую частоту мутаций при МСН [21–23]. Опухоли с большим количеством мутаций кодируют неоэпитопы, активируя лимфоциты в опухоли и индуцируя иммунный ответ [23, 50]. Активное иммунное микроокружение действует против экспрессии иммунных сигналов-ингибиторов и усиливает элиминацию опухоли [21, 22, 50, 52]. Гиперактивация цитотоксических лимфоцитов в опухоли ведет к усилению апоптоза опухолевых клеток, улучшая прогноз РЖ с МСН по сравнению с МСС [20].

MAGIC — первое проспективное исследование, выявившее взаимосвязь между МСН, клиническими признаками и выживаемостью при РЖ без метастазов [20, 53]. Данное исследование сравнивало только хирургическое лечение и действие пред- и послеоперационной химиотерапии эпирубицином, цисплатином, и 5-фторурацилом в сочетании с операцией при РЖ. В сравнении с группами с МСС в подгруппе РЖ с МСН коррелировали следующие признаки: женский пол, более старший возраст пациента, кишечный тип РЖ по Lauren, редкое регионарное метастазирование, локализация опухоли в желудке, а не пилорическом отделе [20]. Подгруппа больных РЖ с МСН составила 8,5 % исследованных пациентов [20]. Хотя ни один из описанных признаков не имел статистически значимой разницы в группах РЖ с МСН и без таковой, данные исследования MAGIC во многом повторяют и подтверждают результаты других основных ретроспективных исследований, касающихся РЖ с МСН [17, 20, 42, 44].

Выживаемость и ответ на химиотерапию при различных стадиях рака желудка с микросателлитной нестабильностью

Положительная взаимосвязь МСН РЖ с благоприятным прогнозом отмечена в ряде работ [17, 41, 44]. Так, К. Polom и соавт. и Е.С. Smyth и соавт. в своих работах по метаанализу микросателлитной нестабильности и общей выживаемости при РЖ обнаружили неизменно положительное влияние МСН

на прогноз заболевания [17, 21]. Интересно, что 4 различных между собой подгруппы РЖ, полученные в исследовании TCGA, имели корреляции с выживаемостью [5, 45]. РЖ, связанный с ВЭБ-вирусом, имел наилучший прогноз, а геномно-стабильный (ГС) подтип — наихудший. Подтипы РЖ с МСН и хромосомной нестабильностью были связаны с худшей ОВ по сравнению с ВЭБ, но лучшей по сравнению с ГС-подтипом. Результаты во многом обусловлены наличием иммунного ответа, что наблюдается в подтипах с более благоприятным прогнозом. Иммунный ответ усиливается при вирусной инфекции (ВЭБ) или вследствие высокого уровня мутаций (МСН) и предотвращает избыточный рост опухолевых клеток, способствует их апоптозу, улучшая в итоге ОВ [49]. Отмечено положительное действие статуса на выживаемость — МСС против МСН при II стадии РЖ [49]. Анализ исследования MAGIC впервые установил положительное прогностическое действие МСН в группе оперированных пациентов с РЖ, не получавших другого лечения (химио- и лучевой терапии) [20]. В группе пациентов, леченных только хирургически, ОВ была лучше у пациентов с РЖ с МСН, чем в группах МСС-опухолей [20]. Кроме того, МСН имеет позитивное влияние на прогноз, несмотря на положительный край резекции (R+ статус) после резекции желудка [39].

В ряде исследований определяли прогностическое значение МСН, но гораздо меньше работ посвящено молекулярным свойствам и ответу на различное лечение РЖ с МСН.

Ретроспективные исследования из Азии утверждали, что для пациентов с РЖ с МСН II и III стадий заболевания адъювантная терапия 5-фторурацилом бесполезна в отличие от МСС РЖ [18, 19, 43]. Это подтверждает MAGIC, где пациентов с МСН РЖ лечили при помощи пред- и/или послеоперационной химиотерапии. Был отмечен вдвое больший риск смерти по сравнению с МСС-группой больных [20]. Исследование геномного профайлинга подтверждает результаты MAGIC и распространяет предиктивное значение МСН на метастатический РЖ [54]. В исследовании оценивали метастатический РЖ и рак пищевода, а 3 % исследуемых пациентов были с МСН. МСН-опухоли прогрессировали быстрее на фоне стандартной цитотоксической терапии с существенно худшей безрецидивной выживаемостью по сравнению с МСС РЖ. Пациенты с быстро прогрессирующими опухолями получали анти-PD-1-моноклональные антитела (МКА) (дурвалумаб, пембролизумаб и ниволумаб) в качестве монотерапии или в сочетании с антителами анти-CTLA4 (ипилимумаб, тремелимумаб). Почти 50 % пациентов с выраженным ответом на данное лечение имели высокий уровень мутаций и МСН-статус. Вредный эффект

химиотерапевтического лечения, сравнимый с впечатляющими результатами при иммунотерапевтических клинических испытаниях, можно объяснить на основании особенных молекулярных свойств МСН-опухолей [5, 21–23, 50]. Авторы MAGIC заостряют внимание на различных исходах заболевания при МСН РЖ и КРР по отношению к химиотерапевтическому лечению [20]. Для РЖ это был цисплатин, в то время как для КРР — оксалиплатин [20]. Действительно, имеются данные *in vitro* о резистентности клеточных линий рака толстой кишки и эндометрия с дефицитом hMLH1 к цисплатину и чувствительности к оксалиплатину. Интересная гипотеза на основании результатов MAGIC основана на иммунном микроокружении новообразования. Опухоли с МСН сопровождаются выраженным иммунным инфильтратом [22, 23, 50], который, возможно, способен подавлять остаточные микрометастазы после хирургического лечения [20]. Прием химиотерапевтических препаратов может оказывать отрицательный эффект на механизмы иммунной защиты, снижая тем самым изначально положительное влияние МСН-фенотипа на прогноз, а ингибиторы иммунных ключевых точек, напротив, могут проявлять синергетическую активность вместе с иммунным ответом. Все имеющиеся данные предполагают в будущем отказ от применения ненужной и даже вредной химиотерапии у пациентов с РЖ с МСН, если вопрос о ее назначении будет основываться на молекулярном исследовании пациента [17–20, 42].

Применение альтернативных лечебных стратегий для данного подтипа РЖ, особенно сфокусированное на иммунном ответе, может быть значительным шагом на пути к персонифицированному лечению и центральной точкой для дальнейших исследований.

Корреляции микросателлитной нестабильности, иммунного ответа, ингибиторов ключевых точек и их клиническое значение и применение

Таргетная терапия, направленная на иммунные ключевые точки МКА, достигла сегодня впечатляющих результатов, являясь перспективной стратегией лечения целого ряда злокачественных опухолей [21, 22]. Среди множества карцином первые корреляции между статусом МСН и экспрессией PD-L1 были установлены в КРР [33, 59, 51]. Иммунное микроокружение в колоректальной карциноме у пациентов с МСН представлено массивным инфильтратом с большим количеством Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов и выраженной экспрессией молекул иммунных контрольных точек [12, 50, 52]. Эти молекулы — негативные регуляторы иммунной функции Т-клеток. Их ингибирование приводит к возрастанию активации иммунного ответа против опухоли [50]. Все составляющие МСН РЖ элементы (ОИЛ, строма и инвазивный компонент) экспрессируют эти молекулы

(CTLA4, PD-1, PD-L1, LAG-3 и IDO) [50, 51]. Микросателлитно-стабильные опухоли и их ОИЛ, напротив, экспрессируют очень слабо гены ключевых иммунных точек [5, 23, 50, 52, 55]. Группа рефрактерных к лечению пациентов с метастатическим МСН КРР, КРР без нарушений в СРПО и МСН-опухолями не колоректальной локализации получали пембролизумаб — МКА анти-PD-1 [22]. Обнаружено, что МСН — статистически достоверный признак ОВ — до 71 % в карциномах и 0 % в опухолях без дефекта СРПО. Безрецидивная выживаемость составила в этих группах 78 и 11 % соответственно [22]. Положительная мембранная экспрессия PD-L1 обнаружена только в карциномах с дефектом СРПО, особенно выраженная на ОИЛ и опухолеассоциированных макрофагах опухоли [21, 22].

Исследование под названием KEYNOTE-012 разработано для оценки эффективности пембролизумаба в PD-L1 (+) запущенных РЖ. У 22 % пациентов наблюдался частичный ответ. Профайлинг генома выявил МСН-статус у 17 % из всех больных РЖ, среди которых частичный ответ был зарегистрирован у 50 %. Кроме того, в МСН РЖ ответ наблюдался вне зависимости от экспрессии PD-L1 [24]. Эти данные являются веским основанием, чтобы сфокусироваться на МСН-статусе как предиктивном биомаркере при оценке ответа на иммунотерапию [17, 48, 53].

Пембролизумаб одобрен в 2017 г. в США для ранее леченных пациентов с метастатическим РЖ с экспрессией PD-L1 [44]. Регистрация была основана на данных исследования KEYNOTE-059, тестирующего пембролизумаб на 259 пациентах с запущенным РЖ и раком желудочно-пищеводного соединения [37]. Среди них 143 (55 %) имели экспрессию PD-L1. Объективный ответ наблюдался у 13,3 % пациентов и продолжался от 2,8 до 19,4 мес. [37]. В подгруппе пациентов с МСН объективный ответ был более впечатляющим: 57 % пациентов с продолжительностью ответа от 5,3 до 14,1 мес. [43]. Другое большое исследование CHECKMATE-032 оценивало эффективность препарата ниволумаб — другого МКА к PD-1 среди пациентов с метастатическим РЖ без определения статуса PD-L1 [55]. Частота ответа среди пациентов, положительно или отрицательно реагирующих на PD-L1-терапию, была 18 и 12 % соответственно [53]. В другой ветви того же исследования тестировали комбинацию препаратов: ниволумаб + ипилиумаб — МКА к анти-CTLA4. Данная комбинация дает дополнительный результат у пациентов, реагирующих положительно на PD-L1-терапию, по сравнению с теми, у кого был отрицательный ответ.

Заключение

Несмотря на все усилия, химиотерапия и таргетное лечение не обеспечивают желаемого результата,

и прогноз при РЖ остается плохим [1]. В настоящее время считается, что ОВ и ответ на терапию зависят не только от клинической стадии заболевания, но и от молекулярных признаков опухоли [5, 6, 20]. Исследование TCGA первым представило классификацию РЖ, сфокусированную на генетическом профиле, определив 4 различных молекулярных подтипа РЖ [5]. МСН-тип РЖ вызывает большой интерес в связи с особым иммунологическим микроокружением и ответом на лечение [5, 23, 50, 51]. MAGIC и метаанализы ретроспективных исследований позволили рассматривать РЖ с МСН как отдельную болезнь, связанную с более пожилым возрастом пациента, женским полом, дистальным расположением опухоли, множественными опухолевыми очагами и кишечным гистотипом опухоли [20, 42, 44, 53]. Эти работы позволили оценить прогностическое и предиктивное значение данной молекулярной подгруппы [12, 15]. РЖ с МСН связан с лучшими прогнозом и ОВ у пациентов без химиотерапии по сравнению с группой МСС. Эта же группа связана с более неблагоприятным прогнозом при предоперационной химиотерапии [20]. Молекулярные данные Memorial

Sloan Kettering Cancer Center, как и результаты MAGIC, подтверждают предиктивное значение МСН-статуса и для метастатического поражения при РЖ, поддерживая прием ингибиторов ключевых точек при РЖ с МСН [53]. Таким образом, вредное действие химиотерапии вместе с многообещающими результатами использования ингибиторов ключевых точек объясняется наличием особенного иммунного микроокружения в МСН-опухолях. РЖ с МСН показывает специфические только для него клинико-морфологические свойства, биологическое поведение и ответ на лечение [6, 20–22, 24]. Эти данные предполагают необходимость тестирования пациентов с РЖ на МСН на всех стадиях заболевания. Дальнейшие проспективные исследования с определением генетического профиля РЖ могли бы подтвердить ценность уже имеющихся данных. Однако значительная доля пациентов с РЖ с МСН не получают никакой пользы от иммунотерапии [21, 22, 24]. Следовательно, четко выстроенные клинические испытания помогут понять взаимодействие между иммунным микроокружением и молекулярным профилем опухоли, что гарантировало бы максимально оптимальное лечение каждому пациенту с РЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
2. Bang Y.J., van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–97. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)61121-x.
3. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383(9911):31–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61719-5.
4. Wilke H., Muro K., van Cutsem E. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224–35. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70420-6.
5. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–9. DOI: 10.1038/nature13480.
6. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M. et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21:449–56. DOI: 10.1038/nm.3850.
7. Baudrin L.G., Deleuze J.F., How-Kit A. Molecular and computational methods for the detection of microsatellite instability in cancer. *Front Oncol* 2018;12(8):621. DOI: 10.3389/fonc.2018.00621.
8. Ryan E., Sheahan K., Creavin B. et al. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;116:38–57. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.05.006.
9. Laghi L., Bianchi P., Roncalli M., Malesci A. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1402–3. DOI: 10.1093/jnci/djh280.
10. 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;75(22):4151–62. DOI: 10.1007/s00018-018-2906-9.
11. Hudler P. Genetic aspects of gastric cancer instability. *Sci World J* 2012;2012:761909. DOI: 10.1100/2012/761909.
12. Cohen R., Buhard O., Cervera P. et al. Clinical and molecular characterization of hereditary and sporadic metastatic colorectal cancers harboring microsatellite instability/DNA mismatch repair deficiency. *Eur J Cancer* 2017;86:266–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.022.
13. Boussios S., Ozturk M.A., Moschetta M. et al. The developing story of predictive biomarkers in colorectal cancer. *J Pers Med* 2019;7:9(1). DOI: 10.3390/jpm9010012.
14. Valeri N., Gasparini P., Fabbri M. et al. Modulation of mismatch repair and genomic stability by miR-155. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(15):6982–7. DOI: 10.1073/pnas.1015541107.
15. Byrne M., Saif M.W. Selecting treatment options in refractory metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther*

- 2019;12:2271–8.
DOI: 10.2147/OTT.S194605.
16. Ribic C.M., Sargent D.J., Moore M.J. et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):247–57.
DOI: 10.1056/NEJMoa022289.
 17. 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.
DOI: 10.1002/bjs.10663.
 18. 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.
DOI: 10.1002/ijc.26399.
 19. Zhao P., Li L., Jiang X., Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):54.
DOI: 10.1186/s13045-019-0738-1.
 20. 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;13:1197–203.
DOI: org/10.1001/jamaoncol.2016.6762.
 21. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409–13.
DOI: 10.1126/science.aan6733.
 22. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
 23. Thompson E.D., Zahurak M., Murphy A. et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut* 2017;66:794–801.
DOI: org/10.1136/gutjnl-2015-310839.
 24. Muro K., Chung H.C., Shankaran V. et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):717–26.
DOI: 10.1016/s1470-2045(16)00175-3.
 25. Yamamoto H., Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol* 2015;89:899–921.
DOI: 10.1007/s00204-015-1474-0.
 26. Falchetti M., Saieva C., Lupi R. et al. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol* 2008;39:925–32.
DOI: 10.1016/j.humpath.2007.10.024.
 27. Tang S., Wu W.K., Li X. et al. Stratification of Digestive Cancers with Different Pathological Features and Survival Outcomes by MicroRNA Expression. *Sci Rep* 2016;15(6):244–66.
DOI: 10.1038/srep24466.
 28. Yuza K., Nagahashi M., Watanabe S. et al. Hypermutation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers. *Oncotarget* 2017;8(67):112103–15.
DOI: 10.18632/oncotarget.22783.
 29. Corso G., Velho S., Paredes J. et al. Oncogenic mutations in gastric cancer with microsatellite instability. *Eur J Cancer* 2011;47:443–51.
DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.008.
 30. Leite M., Corso G., Sousa S. et al. MSI phenotype and MMR alterations in familial and sporadic gastric cancer. *Int J Cancer* 2011;128:1606–13.
DOI: 10.1002/ijc.25495.
 31. Vasen H.F.A., Blanco I., Aktan-Collan K. et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62(6):812–23.
DOI: org/10.1136/gutjnl-2012-304356.
 32. 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):97–102.
DOI: 10.1093/annonc/mdl960.
 33. Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Eshleman J.R. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):813–20.
DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-1678.
 34. Berg K.D., Glaser C.L., Thompson R.E. et al. Detection of microsatellite instability by fluorescence multiplex polymerase chain reaction. *J Mol Diagn* 2000;2(1):20–8.
DOI: 10.1016/s1525-1578(10)60611-3.
 35. Deschoolmeester V., Baay M., Wuyts W. et al. Detection of microsatellite instability in colorectal cancer using an alternative multiplex assay of quasi-monomorphic mononucleotide markers. *J Mol Diagn* 2008;10(2):154–9.
DOI: 10.2353/jmolx.2008.070087.
 36. Rigau V., Sebbagh N., Olschwang S. et al. Microsatellite instability in colorectal carcinoma. The comparison of immunohistochemistry and molecular biology suggests a role for hMSH6 [correction of hMLH6] immunostaining. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:694–700.
 37. 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;7:746–56.
DOI: 10.1002/cam4.1372.
 38. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J. et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22:1342–50.
DOI: 10.1038/nm.4191.
 39. Zehir A.R., Benayed R.H., Shah A. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23(6):703–13.
DOI: 10.1038/nm.4333.
 40. Kim S.H., Ahn B.K., Nam Y.S. et al. Microsatellite instability is associated with the clinicopathologic features of gastric cancer in sporadic gastric cancer patients. *J Gastric Cancer* 2010;10(4):149–54.
DOI: 10.5230/jgc.2010.10.4.149.
 41. 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: 1879–82.
 42. 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.
DOI: 10.1002/jso.23618.
 43. 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.
DOI: 10.1002/ijc.29449.
 44. 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;25:12–24.
DOI: 10.1097/pai.0000000000000264.
 45. Normanno N., Rachiglio A.M., Lambiase M. et al. Heterogeneity of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial. *Ann Oncol* 2015;26(8):1710–14.
DOI: org/10.1093/annonc/mdv176.
 46. Mukohara T. PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer* 2015;7:111–23.
DOI: 10.2147/BCTT.S60696.
 47. Nakashima H., Honda M., Inoue H. et al. Microsatellite instability in multiple gastric cancers. *Int J Cancer* 1995;64: 239–42.
DOI: 10.1002/ijc.2910640405.
 48. 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;47:28–35. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.1.28.
49. Nakajima T., Akiyama Y., Shiraishi J. et al. Age-related hypermethylation of the hMLH1 promoter in gastric cancers. *Int J Cancer* 2001;94(2):208–11. DOI: 10.1002/ijc.1454.
 50. Llosa N.J., Cruise M., Tam A. et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5(1):43–51. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-0863.
 51. Ma C., Patel K., Singhi A.D. et al. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein–Barr virus or microsatellite instability. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1496–506. DOI: 10.1097/pas.0000000000000698.
 52. Kelderman S., Schumacher T.N., Kvistborg P. Mismatch repair-deficient cancers are targets for anti-PD-1 therapy. *Cancer Cell* 2015;28(1):11–3. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.06.0012.
 53. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20. DOI: 10.1056/nejmoa055531.
 54. Miyoshi E., Haruma K., Hiyama T. et al. Microsatellite instability is a genetic marker for the development of multiple gastric cancers. *Int J Cancer* 2001;95(6): 350–3. DOI: 10.1002/1097-0215(20011120)95:6<350::aid-ijc1061>3.0.co;2-a.
 55. Ratti M., Lampis A., Jens C. et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(22):4151–62.

Вклад авторов

Д.Л. Ротин: анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
О.В. Паклина, И.О. Тинькова, Д.Н. Греков: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

D.L. Rotin: analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
O.V. Paklina, I.O. Tin'kova, D.N. Grekov: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Л. Ротин/D.L. Rotin: <https://orcid.org/0000-0003-3386-0077>
О.В. Паклина/O.V. Paklina: <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 04.10.2019. Принята в печать: 25.10.2019.

Article submitted: 04.10.2019. Accepted for publication: 25.10.2019.