

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К.К. СМАГУЛОВА¹, И.Т. ТУРКПЕНОВА¹, Д.У. ШАЯХМЕТОВА²,
А.И. ДЖУМАНОВ^{1,3}, С.А. ЕСЕНКУЛОВА²

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Согласно данным Globocan 2020, заболеваемость колоректальным раком (КРР) в Казахстане ниже всех стран ОЭСР, за исключением Мексики. Однако заболеваемость КРР в Казахстане неуклонно растет – с 5-го места в структуре онкозаболеваемости в 2006 г. до 3-го места в 2021 г. Выявлено, что в более чем 80% опухолей, ассоциированных с синдромом Линча, определяется микросателлитная нестабильность (МСН). В частности, МСН выявляется в 12% случаев спорадического рака толстой кишки. При этом причиной возникновения МСН в опухоли является снижение активности генов системы репарации ДНК, которая может быть обусловлена как наследственной, так и соматической причиной.

Цель исследования – систематизировать актуальные литературные данные для рассмотрения вопроса необходимости и адекватности назначения профилактической химиотерапии, персонализации лечения пациентов и прогнозирования течения заболевания при КРР.

Методы: Был проведен обзор опубликованных результатов научных и клинических исследований за 2006-2021 годы из базы данных PubMed, MedLine, Cancer Observe по ключевым словам «рак толстой кишки», «микросателлитная нестабильность», «адьювантная химиотерапия», «ПЦР-исследование», «ИГХ-исследование».

Результаты: Установлена ценность и адекватность применения ИГХ-характеристики статуса МСН. Доказано прогностическое и предиктивное значение МСН при КРР. Определены оптимальные варианты лечения в зависимости от статуса МСН.

Заключение: Опухоли с определенным статусом МСН следует выделить в отдельную группу ЗНО. Определение статуса нестабильности предпочтительно проводить при подозрении на синдром Линча, у пациентов со II стадией КРР, а также при свойственных для МСН клинико-гистологических особенностях (проксимальная локализация первичной опухоли, муцинозный гистотип, низкодифференцированные опухоли, лимфоцитарная инфильтрация опухоли). Дальнейшее выявление молекулярных характеристик данных опухолей будет способствовать выделению подгрупп пациентов, которые могут по-разному отвечать на химиотерапию. Также, определение статуса МСН может являться одним из важных прогностических маркеров у пациентов, в чьих опухолях выявляется соматическая мутация в гене BRAF.

Ключевые слова: колоректальный рак (КРР), микросателлитная нестабильность (МСН).

Введение: Согласно данным Globocan 2020, заболеваемость колоректальным раком (КРР) в Казахстане ниже всех стран ОЭСР, за исключением Мексики. Однако заболеваемость КРР в Казахстане неуклонно растет – с 5 места в структуре онкозаболеваемости в 2006 г. до 3 места в 2021 г. Выявлено, что в более чем 95% опухолей, обусловленных синдромом Линча, определяется микросателлитная нестабильность (МСН). Выявлено, что МСН присутствует в более чем 80% опухолей, ассоциированных с синдромом Линча. В частности, МСН выявляется в 12% случаев спорадического рака толстой кишки. При этом причиной возникновения МСН в опухоли является снижение активности генов системы репарации ДНК, которая может быть обусловлена как наследственной, так и соматической причиной.

На сегодняшний день идентификация МСН при КРР становится все более востребованной. Данное исследование создает предпосылки для более эффективного скрининга пациентов с синдромом Линча, а также позволяет решить вопрос о необходимости и адекватности назначения профилактической химиотерапии. Также, анализ МСН помогает детализировать прогноз заболевания у пациентов, в чьих опухолях выявляется соматическая мутация в гене BRAF. Пациенты с КРР

делятся на три группы в зависимости от характера мутаций: высокая микросателлитная нестабильность (MSI-H), низкая микросателлитная нестабильность (MSI-L) и микросателлитная стабильность (MSS).

Цель исследования – систематизировать актуальные литературные данные для решения вопроса о необходимости и адекватности назначения профилактической химиотерапии, персонализации лечения пациентов и прогнозирования течения заболевания при КРР.

Материалы и методы: Был проведен обзор опубликованных результатов научных и клинических исследований за 2006-2021 годы из баз данных PubMed, MedLine, Cancer Observe по ключевым словам «рак толстой кишки», «микросателлитная нестабильность», «адьювантная химиотерапия», «ПЦР-исследование», «ИГХ-исследование».

Результаты: Микросателлиты представляют собой участки ДНК, состоящие из tandemно повторяющегося мономера. В качестве таких мономеров выступают от одного до шести нуклеотидов. В 1993 году 3 независимыми группами исследователей при изучении ДНК КРР было показано, что в существенной части опухолей обнаруживается феномен МСН, т.е. изменение числа

повторяющихся нуклеотидов в сравнении с их количеством в ДНК из нормальной ткани [1]. К белкам системы репарации ДНК относятся MSH2, MSH6, MLH1 и PMS2. Первые два белка в этой системе отвечают за поиск ошибочно спаренных оснований. Эти ошибки возникают во время синтеза ферментом полимеразой цепи ДНК. В том случае, когда комплекс белков MSH2-MSH6 обнаруживает ошибку, к нему присоединяется гетеродимер, включающий белки MLH1 и PMS2. В дальнейшем к комплексу, состоящему уже из 4 белков, «подходит» экзонуклеаза, которая и расщепляет участок ДНК, содержащий ошибку. Далее полимеразы достраивают цепь ДНК правильно спаренными нуклеотидами [2].

На сегодняшний день MSI выявляют с помощью 2 различных подходов: иммуногистохимии (ИГХ) и методов, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР). ИГХ исследует окрашивание MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 в образцах опухолей, чтобы определить потерю экспрессии белка, которая характеризует MMR-D как суррогат MSI. Молекулярное ДНК-тестирование с использованием подхода, основанного на ПЦР, оценивает конкретную панель микросателлитных маркеров, т.е. панель из 5 маркеров, которая представляет собой 2 мононуклеотидных (BAT25/26) и 3 динуклеотидных маркера (D2S123, D5S346 и D17S250) – для выявления нестабильности в эти избранные локусы. Опухоли классифицируются как MSI-H, если 30% или более локусов демонстрируют нестабильность, как MSS, если ни один из микросателлитных маркеров не показывает нестабильность, и как MSI-низкий (MSI-L), если менее 30% маркеров нестабильны. При обнаружении MSI (метод на основе ПЦР) или MMR-D (метод на основе ИГХ) рекомендуется дальнейшее обследование для выявления носителей зародышевых мутаций гена MMR.

Как тест на основе ПЦР, так и ИГХ чувствительны и специфичны для обнаружения MSI и имеют высокую степень согласованности (>92%). Любой тест может быть выполнен отдельно, или 2 теста могут быть использованы в качестве взаимодополняющего подхода для повышения уровня выявления в тех случаях, которые могут быть пропущены одним тестом (доля ложноотрицательных результатов составляет примерно от 5% до 10% для каждого) [3].

У пациентов с колоректальными опухолями с MSI продолжительность жизни выше, чем у пациентов с опухолями без MSI. Исследование 175 пациентов с синдромом Линча (у 120 из которых был синдром Линча типа MLH1) по сравнению с более чем 14 000 популяционными пациентами с KPP показало, что 5-летняя кумулятивная относительная выживаемость пациентов с синдромом Линча составила 65%, по сравнению с 44% пациентов со спорадическим KPP старше 65 лет. Объединенный анализ MSI, который включал 32 исследования и 7642 случая KPP показал, что общий коэффициент риска составляет 0,65 для пациентов с опухолями, у которых есть MSI. Пациенты с синдромом Линча имеют более низкую стадию заболевания при выявлении по сравнению с пациентами с другими типами KPP, и у пациентов с синдромом Линча реже возникают метастазы. Пациенты с опухолями с MSI имели более низкие показатели смертности при стратификации пациентов по стадиям опухоли, включая пациентов с раком

IV стадии [3]. Примерно 3% всех случаев KPP обусловлены синдромом Линча. При этом первая опухоль у европейцев и североамериканцев развивается преимущественно в правых отделах толстой кишки (60-80% случаев) [4].

Частота встречаемости синдрома Линча у европейцев составляет примерно 1:1000. Таким образом, до 1 000 000 человек в Европе имеют патогенную мутацию в одном из генов репарации ДНК, что с вероятностью в 70-75% может привести к развитию у них рака толстой кишки [4, 5]. Кроме того, у таких пациентов могут возникать опухоли эндометрия, органов мочевыделительной системы, молочной железы, тонкой кишки, желудка и т.д. Целесообразность генетической диагностики синдрома Линча продиктована необходимостью индивидуального клинического мониторинга пациента, выполнения у него расширенного объема оперативного вмешательства в случае развития рака толстой кишки, а также возможностью эффективного применения таргетного препарата пембролизумаб.

Обсуждение: На сегодняшний день существует пять одобренных FDA препаратов-ингибиторов PD-1 для лечения различных видов рака. Первым препаратом-ингибитором PD-1, одобренным FDA, был пембролизумаб, гуманизированное моноклональное антитело IgG4, используемое для лечения меланомы. Фаза I исследования препарата была протестирована на пациентах с солидными опухолями и гемобластомами. Результаты показывают, что пембролизумаб хорошо переносился пациентами с множественными солидными опухолями. Среди пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с высокой экспрессией PDL1 наблюдалась значительно более высокая выживаемость с минимальными побочными эффектами по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию на основе платины. У больных с KPP пембролизумаб демонстрирует значительную пользу у пациентов с дефицитом репарации несоответствия или микросателлитной нестабильностью с высоким уровнем KPP (dMMR/MSI-H). Результаты показывают, что выживаемость без прогрессирования составляет до 78% по сравнению с 11% у пациентов с хорошей репарацией несоответствия и микросателлитной стабильностью (pMMR/MSS). Другим успешным ингибитором PD-1 является препарат ниволумаб, который демонстрирует стойкий ответ среди пациентов с метастатическим KPP (мKPP) dMMR. Приблизительно 69% этих пациентов имеют 12-месячную общую выживаемость. Интересно, что комбинация ниволумаба с ипилимумабом (препарат, нацеленный на CTLA4) демонстрирует более высокую частоту ответа до 94% у этих пациентов. Это говорит о том, что комбинация терапии иммунных контрольных точек может значительно повысить эффективность лечения пациентов с dMMR/MSI-H мKPP [6].

Иммунная система нашего организма обеспечивает естественную защиту от инфекций и болезней. Новый метод лечения рака, называемый иммунотерапией, основан на увеличении активности иммунной системы. В результате повышается ее способность находить и уничтожать опухолевые клетки. Для лечения рака ободочной кишки применяются иммунные препараты из группы ингибиторов контрольных точек.

Один из важных элементов иммунной системы – особый вид лимфоцитов, называемых Т-клетками. Основная функция Т-клеток заключается в уничтожении вредных для организма микробъектов, таких как бактерии, вирусы и опухолевые клетки. Для этого на поверхности Т-клеток имеются особые белки. Когда белки Т-клетки встречаются с определенными белками на поверхности клеток опухоли, возникает так называемая иммунная контрольная точка. Вместо того чтобы атаковать опухолевую клетку, Т-клетка получает указание оставить ее в покое. Препараты из группы ингибиторов контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб) препятствуют взаимодействию между белками опухолевой клетки и Т-клетки. В этом случае ничто не мешает Т-клеткам выполнять свою функцию и уничтожать опухолевые клетки [8].

Наиболее перспективным представляется применение у пациентов с синдромом Линча нового препарата пембролизумаб, эффективность которого доказана высокими показателями как безрецидивной, так и общей выживаемости у такого рода больных [6].

После первоначальных успехов в лечении меланомы иммунотерапия быстро зарекомендовала себя как основной метод лечения нескольких типов солидных раков. Два антитела, блокирующие запрограммированную клеточную гибель 1 (PD1) – пембролизумаб и ниволумаб – продемонстрировали эффективность у пациентов с мКРП, который характеризуется дефицитом репарации несоответствия и высокой микросателлитной нестабильностью (dMMR-MSI-H). В отличие от большинства других методов лечения метастатического рака, иммунотерапия позволяет достичь длительной стойкой ремиссии у части пациентов, что подчеркивает огромные перспективы иммунотерапии в лечении dMMR/MSI-H мКРП [7].

Таким образом, определение МСН при КРП крайне важно у пациентов до 45 лет или у больных с отягощенным семейным анамнезом для дальнейшей генетической диагностики синдрома Линча, так как данный синдром устанавливается только на основании наличия наследственной мутации в одном из генов системы репарации ДНК. Кроме того, определение статуса МСН показано пациентам со 2 стадией КРП для решения вопроса о назначении адъювантной химиотерапии, а также тем больным, у которых была выявлена соматическая мутация в гене BRAF с целью уточнения прогноза заболевания.

МСН является ключевым биомаркером КРП, который имеет важное диагностическое, прогностическое значение. Таким образом, тестирование на статус MSI имеет решающее значение при КРП и должно быть рекомендовано всем пациентам с впервые диагностированным КРП. Появление иммунотерапии MSI-H мКРП изменило терапевтический сценарий для пациентов с этими опухолями и является одним из самых значительных изменений в практике лечения мКРП, хотя ее доступность ограничена небольшой подгруппой пациентов. Из-за низкой распространенности мКРП MSI-H исследования в этой области были ограничены. Будущие усилия должны быть направлены на то, чтобы лучше охарактеризовать эти опухоли, чтобы направлять разработку новых стратегий лечения и анализировать

механизмы устойчивости иммунотерапии, потенциально расширяя соответствующие результаты для улучшения лечения опухолей MSS [10].

Заключение: На сегодняшний день выявление МСН при опухолях желудочно-кишечного тракта становится более разумным и более актуальным вопросом в индивидуальном подходе к лечению пациентов и прогнозировании течения заболевания. Данная работа содействует ранней диагностике пациентов с синдромом Линча (путем определения статуса МСН), а также отвечает на вопрос о необходимости и адекватности назначения профилактической химиотерапии.

Список использованных источников:

1. Ionov Y., Peinado M.A., Malkhosyan S., Shibata D., Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis // *Nature*. – 2006. – Vol. 363. – P. 558-561. <https://doi.org/10.1038/363558a0>;
2. Gruber S.B. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130 (2). – P. 577-587. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.031>;
3. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 130 (6). – P. 2073-2087. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>;
4. Giardiello F.M., Allen J.I., Axilbund J.E., Boland C.R., Burke C.A., Burt R.W., Church J.M., Dornhitz J.A., Johnson D.A., Kaltenbach T., Levin T.R., Lieberman D.A., Robertson D.J., Syngal S., Rex D.K. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 109 (8). – P. 502-526. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.001>;
5. Rahner N., Steinke V., Schlegelberger B. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol. 21 (1). – P. 21. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.164>;
6. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R. M., De la Chapelle A., Koshiji M., Bhajee F., Huebner T., Hruban R. H., Wood L. D., Cuka N., Pardoll D. M., Papadopoulos Ni., Kinzle K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J. R., Vogelstein B., Diaz L. A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372 (26). – P. 2509-2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>;
7. Ganesh K., Stadler Z. K., Cercek A., Mendelsohn R. B., Shia J., Segal N. H., Diaz L. A. Jr. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 6 (6). – P. 361-375. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x>;
8. Johdi N.A., Sukor N.F. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1624. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01624>;
9. Battaglin F., Naseem M., Lenz H.-J., Salem M. E. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* – 2018. – Vol. 16 (11). – P. 735-745. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7493692/>;
10. Li G.-M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair // *Cell Res.* – 2008. – Vol. 19 (1). – P. 85-98. <https://doi.org/10.1038/cr.2007.115>;
11. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Семенов Д.А., Пукунов Д.Ю., Поляков А.В. Синдром Линча. Современное состояние проблемы // *Мед. генет.* – 2017. – Т. 16, №2. С. 11-18 [Cukanov A.S., Shelygin Yu.A., Semenov D.A., Pikunov D.Yu., Polyakov A.V. Sindrom Lincha. Sovremennoe sostoyanie problemy // *Med. genet.* – 2017. – Т. 16, №2. С. 11-18 (in Russ.)]. https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/217?locale=ru_RU;
12. Bonadona V., Bonaïti B., Olschwang S., Grandjouan S., Huiart L., Longy M., Guimbaud R., Buecher B., Bignon Y.-J., Caron O., Colas C., Noguès C., Lejeune-Dumoulin S., Olivier-Favre L., Polycarpe-Osae F., Nguyen T. D., Desseigne F., Saurin J.-C., Berthet P., Leroux D., Duffour J., Manouvrier S., Frébourg T., Sobol H., Lasset C., Bonaïti-Pellier C.; for the French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305 (22). – P. 2304-2310. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.743>;

13. Alarcon F., Lasset C., Carayol J., Bonadona V., Perdry H., Desseigne F., Wang Q., Bonaïti-Pellié C. Estimating cancer risk in HNPCC by the GRL method // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 8. – P. 831-836. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201843>;
14. Barrow E., Robinson L., Alduaij W., Shenton A., Clancy T., Laloo F., Hill J., Evans D.G. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations // *Clin. Genet.* – 2009. – Vol. 5 (2). – P. 141-149. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01125.x>;
15. Engel C., Loeffler M., Steinke V., Rahner N., Holinski-Feder E., Dietmaier W., Schackert H. K., Goergens H., Von Knebel Doeberitz M., Goecke T.O., Schmiegel W., Buettner R., Moeslein D., Letteboer T.G.W., Gómez García E., Hes F.J., Hoogerbrugge N., Menko F.H., Van Os T. A.M., Sijmons R.H., Wagner A., Kluijft Ir., Propping P., Vasen H.F. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 50 (35). – P. 4409-4412. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2278>;
16. Latham A., Srinivasan P., Kemel Y., Shia J., Bandlamudi C., Mandelker D., Middha S., Hechtman J., Zehir A., Dubard-Gault M., Tran C., Stewart C., Sheehan M., Penson A., DeLair D., Yaegeer R., Vijai J., Mukherjee S., Galle J., Dickson M.A., Janjigian Y., O'Reilly E.M., Segal N., Saltz L.B., Reidy-Lagunes D., Varghese A.M., Bajorin D., Carlo M.L., Caddo K., Walsh M.F., Weiser M., Garcia Aguilar J., Klimstra D.S., Diaz Jr L.A., Baselga J., Zhang L.G., Ladanyi M., Hyman D.M., Solit D.B., Robson M.E., Taylor B.S., Offit K., Berger M.F., Stadler Z.K. Microsatellite Instability Is Associated with the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37 (4). – P. 286-295. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00283>;
17. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laheru D., Donehower R., Zaheer A., Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A. Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science.* – 2017. – Vol. 357(6349). – P. 409-413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>;
18. Dolcetti R., Viel A., Doglioni C., Russo A., Guidoboni M., Capozzi E., Vecchiato N., Macri E., Fornasarig M., Boiocchi M. High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability // *Am. J. Pathol.* – 2009. – P. 1805-1813. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65436-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65436-3);
19. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Luber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5(1). – P. 43-51. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0863>;
20. Lal N., Beggs A.D., Willcox B.E., Middleton G.W. An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy // *Oncoimmunology.* – 2015. – Vol. 4(3). – Art. e976052. <https://doi.org/10.4161/2162402X.2014.976052>;
21. Fusi A., Festino L., Botti G., Masucci G., Melero I., Lorigan P., Ascierto P.A. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 1285-1287. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00307-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00307-1);
22. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., De Reyniès A., Schlicker A., Soneson C., Marisa L., Roepman P., Nyamundanda G., Angelino P., Bot B.M., Morris J.S., Simon I.M., Gerster S., Fessler E., De Sousa E., Melo F., Missiaglia E., Ramay H., Barras D., Homiczko K., Maru D., Manyam G.C., Broom B., Boige V., Perez-Villamil B., Laderas T., Salazar R., Gray J.W., Hanahan D., Taberero J., Bernards R., Friend S.H., Laurent-Puig P., Medema J.P., Sadanandam A., Wessels L., Delorenzi M., Kopetz S., Vermeulen L., Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21(11). – P. 1350-1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>;
23. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature.* – 2014. – Vol. 513. – P. 202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>;
24. Levine D., The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // *Nature.* – 2013. – Vol. 497. – P. 67-73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>;
25. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., Syngal S., De la Chapelle A., Rüschoff J., Fishel R., Lindor N.M., Burgart L.J., Hamelin R., Hamilton S.R., Hiatt R.A., Jass J., Lindblom A., Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk E.T., Barrett J.C., Freedman A.N., Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 96(4). – P. 261-268. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh034>;
26. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., Miller R., Riaz N., Douillard J.Y., Andre F., Scarpa A. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.

ТҰЖЫРЫМ

КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІК КЕЗІНДЕГІ МИКРОСАТЕЛЛИТТІК ТҰРАҚСЫЗДЫҚТЫҢ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

К.К. Смагулова¹, И.Т. Туркпенова¹, Д.У. Шаяхметова², А.И. Джуманов^{1,3}, С.А. Есенкулова²

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: *Globocan 2020* деректері бойынша Қазақстанда колоректальды обырдың (КРК) жиілігі Мексикадан басқа ЭБДҮ-ның барлық елдерінен төмен. Дегенмен, Қазақстанда КРК сырқаттанушылық тұрақты түрде өсуде – 2006 жылғы онкологиялық аурулар құрылымында 5-ші орыннан 2021 жылы 3-ші орынға дейін. Линч синдромымен байланысты ісіктердің 80%-дан астамында микросателлиттік тұрақсыздық бар екені анықталды (MSI) анықталады. Көп жағдайда MSI спорадикалық тоқ ішек қатерлі ісігінің 12% жағдайда анықталады. Сонымен қатар, ісіктегі MSI пайда болу себебі ДНҚ жөндеу жүйесінің гендерінің белсенділігінің төмендеуі болып табылады, ол тұқым қуалайтын және соматикалық себептерге байланысты болуы мүмкін.

Зерттеудің мақсаты – профилактикалық химиотерапияны тағайындаудың қажеттілігі мен сәйкестігін, пациенттерді емдеуді жекежөндіруді және КРК кезінде аурудың азымын болжауды қарастыру үшін қазіргі әдебиет деректерін жүйелеу.

Әдістері: PubMed, MedLine, Cancer Observe деректер базасынан 2006-2021 жылдарға арналған ғылыми-клиникалық зерттеулердің жарияланған нәтижелеріне шолу жасалды, «тоқ ішектің қатерлі ісігі», «микроспутниктік төзімділік», «адьювантты химиотерапия», «ПТР зерттеу» кілт сөздері үшін, «IGH-study».

Нәтижелер: MSI мәртебесінің ІНС-сипаттамасын қолданудың мәні мен сәйкестігі анықталды. CRC кезінде MSI болжамдық және болжамдық мәні дәлелденді. Оңтайлы емдеу нұсқалары MSI күйіне байланысты анықталды.

Қорытынды: Белгілі бір MSI статусы бар ісіктерді жеке МН тобына қою керек. Тұрақсыздық жағдайын анықтау Линч синдромына күдіктенген жағдайда, КРК II сатысы бар емделушілерде, сондай-ақ МСИ-ге тән клиникалық және гистологиялық белгілерде (бастапқы ісіктің проксимальды локализациясы, муцинозды гистотип, нашар дифференциацияланған ісіктер, ісіктің лимфоцитарлы инфильтрациясы) қолайлы. Бұл ісіктердің кейінгі молекулалық сипаттамаларын анықтау химиотерапияға басқаша жауап беретін пациенттердің кіші тобын анықтауға көмектеседі. Сондай-ақ, MSI мәртебесін анықтау ісіктері BRAF генінде соматикалық мутацияға ұшыраған науқастарда аурудың болжамын анықтауға көмектеседі.

Түйінді сөздер: колоректальды қатерлі ісік, микросателлиттік тұрақсыздық.

ABSTRACT

**THE ROLE OF MICROSATELLITE INSTABILITY IN COLORECTAL CANCER:
LITERATURE REVIEW****K.K. Smagulova¹, I.T. Turkpenova¹, D.U. Shayakhmetova², A.I. Dzhumanov^{1,3}, S.A. Yessenkulova²**¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;²«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NAO, Almaty, the Republic of Kazakhstan³«Al-Farabi Kazakh National University» NAO, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: According to Globocan 2020, colorectal cancer (CRC) incidence in Kazakhstan is lower than in all OECD countries except Mexico. However, the CRC incidence in Kazakhstan is steadily growing. In the structure of cancer incidence, CRC went up from 5th place in 2006 to 3rd place in 2021. More than 80% of tumors associated with Lynch syndrome were found to have microsatellite instability (MSI). Thus, MSI is detected in 12% of sporadic colon tumors. At that, MSI in the tumor is caused by a decreased activity of DNA repair genes that can be due to both hereditary and somatic causes.

The study aimed to systematize the current literature data to consider the need and adequacy of pre-prescribing preventive chemotherapy, personalizing the treatment of patients, and predicting the course of the disease in CRC.

Methods: A review was made of the published results of scientific and clinical studies for 2006-2021 from the PubMed, MedLine, and Cancer Observe database for the keywords “colon cancer,” “microsatellite resistance,” “adjuvant chemotherapy,” “PCR study,” “IGH-study.”

Results: The value and adequacy of determining the IHC characteristics of the MSI status. The prognostic and predictive value of MSI in CRC has been proven. The optimal treatment options were determined depending on the status of MSI.

Conclusion: Tumors with certain MSI status should be classified as a separate group of malignancies. Instability status determination is preferred in case of suspected Lynch syndrome, in patients with stage II CRC, as well as in clinical and histological features characteristic of MSI (proximal localization of the primary tumor, mucinous histotype, poorly differentiated tumors, lymphocytic infiltration of the tumor). Further determination of these tumors' molecular characteristics will help stratify patients who may respond differently to chemotherapy. Also, the MSI status determination can be an important prognostic marker in patients whose tumors have a somatic mutation in the BRAF gene.

Keywords: colorectal cancer (CRC), microsatellite instability (MSI).

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование профинансировано в рамках НТП BR11065390 (ПЦФ МЗ РК).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Туркпенова И.Т., Смагулова К.К.; научный дизайн – Шаяхметова Д.У., Джуманов А.И.; исполнение заявленного научного исследования – Смагулова К.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Есенкулова С.А.; создание научной статьи – Туркпенова И.Т.

Сведения об авторах:

Смагулова Калдыгуль Кабаковна – к.м.н., заведующая отделением дневного стационара химиотерапии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017615973, e-mail: akaldygyul@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-8581>;

Туркпенова Иннара Талгатовна (корреспондирующий автор) – врач-химиотерапевт АО «КазНИИОиР», Алматы 050022, Республика Казахстан, пр-т Абая 91, тел. +77023618918, e-mail: innara92@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8603-6674>;

Шаяхметова Динара Уркеневна – врач-резидент 1 года по специальности «Онкология», НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77058751990, e-mail: dinara.shkhmt@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6283-5431>;

Джуманов Абай Игликович – руководитель центра абдоминальной онкологии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77073656305, e-mail: jumanov82@gmail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6631-6564>;

Есенкулова Сауле Аскеровна – д.м.н., доцент кафедры онкологии им. С.Н. Нугманова, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772221145, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5351-5188>.