

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-52-59



Клинико-морфологический портрет опухолей с микросателлитной нестабильностью

А.А. Мусаелян^{1,2}, В.Д. Назаров¹, А.С. Будникова¹, С.В. Лапин¹, С.Л. Воробьев³, В.Л. Эмануэль¹,
А.А. Захаренко¹, С.В. Орлов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии»; Россия, 354376 Краснодарский край, Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177;

³ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2

Контакты: Арам Ашотович Мусаелян a.musaelyan8@gmail.com

Введение. Микросателлиты представляют собой короткие tandemные повторы нуклеотидов, изменение длины которых играет ключевую роль в патогенезе различных злокачественных новообразований. Такое изменение называется микросателлитной нестабильностью. Она обусловлена aberrациями в генах системы исправления ошибок репликации. Опухоли с микросателлитной нестабильностью – это особый подтип злокачественных новообразований, характеризующийся высокой чувствительностью к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

Цель исследования – определение характерных клинико-морфологических паттернов опухолей различных локализаций с микросателлитной нестабильностью.

Материалы и методы. В исследование включены 512 пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. У 359 из них был колоректальный рак, у 57 – рак тела матки, у 57 – рак желудка. Определение статуса микросателлитной нестабильности проводилось на основе метода полимеразной цепной реакции с использованием 5 мононуклеотидных маркеров: BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27.

Результаты. Показатели распространенности микросателлитной нестабильности при колоректальном раке, раке тела матки и желудка составили 6,4; 22,8 и 1,75 % соответственно. Для пациентов с колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью характерны более молодой возраст ($p = 0,023$), правосторонняя локализация опухоли ($p < 0,0001$), наличие первично-множественных опухолей ($p = 0,0299$), муцинозного компонента ($p < 0,0001$), лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль ($p < 0,0001$), Крон-подобная реакция ($p = 0,0006$), а также низкая степень дифференцировки ($p = 0,0025$). У больных раком тела матки с микросателлитной нестабильностью были обнаружены эндометриоидная аденокарцинома ($p = 0,047$), лимфоциты, инфильтрирующие опухоль ($p = 0,0022$) и крибриформный тип строения опухолей ($p = 0,0011$).

Заключение. Общим паттерном для колоректального рака и рака тела матки является наличие лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Клинико-морфологические особенности новообразований данных локализаций позволяют выявить пациентов с опухолями с микросателлитной нестабильностью и провести в дальнейшем иммунотерапию.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, колоректальный рак, рак тела матки, рак желудка, иммунотерапия

Для цитирования: Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Будникова А.С. и др. Клинико-морфологический портрет опухолей с микросателлитной нестабильностью. Успехи молекулярной онкологии 2021;8(2):52–9. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-52-59.

Clinical and morphological portrait of tumors with microsatellite instability

A.A. Musaelyan^{1,2}, V.D. Nazarov¹, A.S. Budnikova¹, S.V. Lapin¹, S.L. Vorobyev³, V.L. Emanuel¹, A.A. Zakharenko¹, S.V. Orlov^{1,2}

¹I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Research Institute of Medical Primatology; 177 Mira St., Veseloe village, Sochi, Adler District, Krasnodar Territory 354376, Russia;

³National Center of Clinical Morphological Diagnostics; Bld. 2, 8 Oleko Dundicha St., Saint Petersburg 2192283, Russia

Contacts: Aram Ashotovich Musaelyan a.musaelyan8@gmail.com

Background. Microsatellites are short tandem nucleotide repeats, the change in length of which plays a key roles in the pathogenesis of various malignant neoplasms. This change is called microsatellite instability. It is caused by aberrations

in the genes of DNA mismatch repair system. Tumors with microsatellite instability are a special subtype regardless of location and are characterized by high sensitivity to immune checkpoint inhibitors.

Objective – determination of characteristic clinical and morphological patterns of tumors of various localizations with microsatellite instability.

Materials and methods. The study included 512 patients with malignant tumors of different localizations. Of these, 359 patients were diagnosed with colorectal cancer, 57 with uterine body cancer, and 57 with stomach cancer. Determination of the status of microsatellite instability was performed by a PCR-based method using 5 mononucleotide markers: BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27.

Results. The prevalence of microsatellite instability in colorectal cancer, uterine neoplasm and gastric cancer was 6.4; 22.8 and 1.75 %, respectively. Patients with MSI-positive colorectal cancer are characterized by younger age ($p = 0.023$), right-sided localization of the tumor ($p < 0.0001$), presence of multiple primary tumors ($p = 0.0299$), poorly differentiation ($p = 0.0025$), mucinous component ($p < 0.0001$), tumor-infiltrating lymphocytes ($p < 0.0001$) and Crohn-like reaction ($p = 0.0006$). Patients with uterine neoplasms with microsatellite instability are characterized by the presence of endometrial adenocarcinoma ($p = 0.047$), as well as the presence of tumor-infiltrating lymphocytes ($p = 0.0022$) and cribriform growth ($p = 0.0011$).

Conclusion. A common pattern for colorectal cancer and uterine neoplasms is the presence of tumor-infiltrating lymphocytes. Certain clinical and morphological features of tumors of these localizations will more accurately identify candidates for microsatellite instability status determination for further immunotherapy.

Key words: microsatellite instability, colorectal cancer, uterine neoplasms, gastric cancer, immunotherapy

For citation: Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Budnikova A.S. et al. Clinical and morphological portrait of tumors with microsatellite instability. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2021;8(2):52–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-52-59.

ВВЕДЕНИЕ

Микросателлиты представляют собой короткие tandemные повторы, которые состоят из последовательности 1–6 нуклеотидов [1]. Данные последовательности распространены по всему геному и расположены чаще всего в его нетранскрибируемых и нетранслируемых участках. Ввиду нестабильности структуры микросателлитов их последовательность подвержена изменениям за счет ошибочного спаривания со скользящей цепью, которое обуславливает увеличение длины tandemных повторов в процессе репликации [2].

В нормальных тканях за распознавание и восстановление изменений в повторяющихся последовательностях ДНК, возникающих в процессе репликации, отвечает система исправления ошибок репликации (mismatch repair system, MMR) [3]. Белки этой системы представлены продуктами 7 генов: *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS1* и *PMS2* [4]. При появлении герминативных мутаций в этих генах развивается синдром Линча, характеризующийся повышенным риском возникновения злокачественных образований различных локализаций. Однако чаще всего мутации в данных генах возникают при злокачественном перерождении тканей и являются соматическими. В результате происходит инактивация белков MMR [5]. Также она осуществляется путем эпигенетических изменений (гиперметилирование гена *MLH1* при спорадическом колоректальном раке) или путем РНК-интерференции за счет микроРНК [5].

Таким образом, опухоли, несущие дефектную систему MMR, характеризуются изменением длины микросателлитов. Это явление называется микросателлитной нестабильностью (МСН). Данный феномен чаще встречается при колоректальном раке и раке

тела матки, однако в ходе недавних исследований было показано, что МСН наблюдается при большинстве типов злокачественных новообразований [6].

Микросателлитная нестабильность играет ключевую роль в патогенезе опухолей, несущих дефектную систему MMR. Данное явление, возникающее в регуляторной области генов-супрессоров, таких как *TGFRB2*, *BAX* и *IGF2R*, приводит к их инактивации и, как следствие, к нарушению функции ключевых внутриклеточных сигнальных путей [7]. Появление МСН в регуляторной области генов представляет собой мутацию сдвига рамки считывания. Это приводит к появлению неоантигенов, известных также как пептиды сдвига рамки считывания [1]. Данные молекулы презентуются на поверхности опухолевых клеток с помощью человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и представляют собой истинные опухолеспецифичные антигены. Презентация антигена обуславливает распознавание и уничтожение опухолевых клеток за счет иммунного ответа, связанного с цитотоксическими Т-лимфоцитами [2].

Исходя из иммуноопосредованной роли МСН-позитивных опухолей, ряд исследователей показали, что применение ингибиторов контрольных точек иммунитета, в частности анти-PD-1-антител, у пациентов с метастатическим новообразованием, имеющим фенотип МСН, демонстрирует высокие показатели частоты объективного ответа при различных локализациях опухоли [8]. В 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение анти-PD1-ингибитора пембролизумаба для лечения больных с метастатическим поражением с МСН вне зависимости от локализации злокачественного новообразования. Несмотря на введение

данного маркера в практические рекомендации, существует необходимость поиска ключевых паттернов опухолей с МСН для более точного выявления пациентов с данным типом новообразований. Это обусловлено тем, что МСН-позитивные опухоли немногочисленны, и в основном заболевание имеет спорадический характер [9].

Цель исследования – определение характерных клинико-морфологических особенностей опухолей различных локализаций с фенотипом МСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 512 пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями различной локализации. Все образцы представлены блоками тканей, фиксированными 10 % забуференным формалином, дегидратированными в изопропиловом спирте и залитыми в парафин. В их числе 359 образцов колоректального рака, 57 – рака тела матки, 57 – рака желудка, 12 – рака поджелудочной железы, 9 – рака шейки матки, 7 – рака пищевода, 6 – рака яичников, 5 – опухолей не выявленной первичной локализации. Клинико-эпидемиологические данные больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на сбор биологического материала, клинических данных и проведение молекулярно-генетического исследования.

Экстракция ДНК. С целью увеличения количества опухолевых клеток в исследуемом материале предварительно перед выделением ДНК проводилась макро-диссекция образцов. Экстракция ДНК из парафиновых блоков осуществлялась с помощью набора для очистки геномной ДНК QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Далее определялась концентрация ДНК и оценивалось наличие контаминации в элюированной ДНК с помощью соотношения A260/A280 с использованием спектрофотометра BioDrop UV/VIS (SERVA, Германия).

Микросателлитная нестабильность. Микросателлитная нестабильность определялась с помощью панели, содержащей 5 поли-А-мононуклеотидных повторов, таких как BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 и NR-27. Данная панель включена в рекомендации по тестированию образцов на наличие феномена МСН Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) [10]. Преимуществами данной панели являются высокая чувствительность и специфичность вне зависимости от локализации опухоли, а также возможность тестирования без использования парного контрольного образца ДНК, полученного из неизменной ткани или лейкоцитов периферической крови исследуемого пациента, ввиду низкой полиморфности размера данных маркеров.

Выбор последовательности праймеров для каждого мононуклеотидного маркера и создание условий

Таблица 1. Клинико-морфологические данные пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical and morphological data of patients included in the study

Показатель Parameter	Значение Value
Колоректальный рак (n = 359) Colorectal cancer (n = 359)	
Возраст: Age:	
медиана (ИКР) median (IQR)	64 (57–70)
до 60 лет, n (%) under 60 y. o., n (%)	124 (34,5)
60 лет и старше, n (%) 60 y. o and older, n (%)	235 (65,5)
Локализация опухоли, n (%): Tumor localization, n (%):	
правосторонняя right-sided	69 (19,2)
левосторонняя left-sided	290 (80,8)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
I	56 (15,6)
II	118 (32,9)
III	79 (22,0)
IV	106 (29,5)
Рак тела матки (n = 57) Uterine body cancer (n = 57)	
Возраст: Age:	
медиана (ИКР) median (IQR)	59 (55–68)
до 60 лет, n (%) under 60 y. o., n (%)	27 (47,4)
60 лет и старше, n (%) 60 y. o. and older, n (%)	30 (52,6)
Стадия по FIGO, n (%): FIGO stage, n (%):	
I	23 (40,3)
II	14 (24,6)
III	12 (21,1)
IV	8 (14,0)
Вовлеченность лимфатических узлов (категория N), n (%): Lymph node involvement (category N), n (%):	
pN0	49 (86,0)
pN+	8 (14,0)
Рак желудка (n = 57) Stomach cancer (n = 57)	
Возраст: Age:	
медиана (ИКР) median (IQR)	60 (51–66)
до 60 лет, n (%) under 60 y. o., n (%)	40 (70,2)
60 лет и старше, n (%) 60 y. o and older, n (%)	17 (29,8)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Локализация опухоли, <i>n</i> (%): Tumor localization, <i>n</i> (%):	
проксимальная proximal	29 (35,1)
дистальная distal	9 (49,1)
неуточненная unspecified	28 (15,8)
Стадия, <i>n</i> (%): Stage, <i>n</i> (%):	
I	1 (1,8)
II	15 (26,3)
III	12 (21,1)
IV	29 (50,9)
Злокачественные новообразования других локализаций (<i>n</i> = 39) Malignant neoplasms of other localizations (<i>n</i> = 39)	
Локализация, <i>n</i> (%): Localization, <i>n</i> (%):	
поджелудочная железа pancreas	12 (30,8)
шейка матки cervix	9 (23,1)
пищевод esophagus	7 (17,9)
яичники ovaries	6 (15,4)
опухоли не выявленной первичной локализации cancer of unknown primary	5 (12,8)
Гистология, <i>n</i> (%): Histology, <i>n</i> (%):	
протоковая аденокарцинома ductal adenocarcinoma	12 (30,8)
аденокарцинома, без дополнительного уточнения adenocarcinoma, without further clarification	4 (10,3)
серозная цистаденокарцинома serous cystadenocarcinoma	6 (15,4)
плоскоклеточная карцинома squamous cell carcinoma	17 (43,5)
Наличие отдаленных метастазов, <i>n</i> (%): Presence of distant metastases, <i>n</i> (%):	
да yes	30 (76,9)
нет no	9 (23,1)

Примечание. ИКР – интерквартильный размах; FIGO – Международная федерация гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics).
Note. IQR – Interquartile range; FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics.

проведения мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществлялись в соответствии с работой А. Goel и соавт. [11]. Однако для увеличения чувствительности мультиплексной ПЦР мононуклео-

тидные маркеры были разделены на 2 реакции: BAT (BAT-25, BAT-26) и NR (NR-21, NR-24, NR-27). Для ПЦР применялись реактивы из набора Encyclo Plus PCR kit («Евроген», Россия). Продукт, полученный в ходе ПЦР, был разделен и идентифицирован с помощью капиллярного электрофореза с использованием генетического анализатора ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США). Полученные данные проанализированы с использованием программного обеспечения GeneMarker® (SoftGenetics, США). Микросателлитный маркер считался нестабильным, если его размер отличался от контрольного образца более чем на 2 нуклеотида. Микросателлитная нестабильность в образцах опухоли определялась при наличии 2 нестабильных маркеров из 5 исследуемых мононуклеотидных повторов. В соответствии с рекомендациями ESMO, разделение МСН на уровни (низкий, высокий) не проводилось [10]. Геном опухоли, имеющий менее 2 нестабильных маркеров, был охарактеризован как микросателлитная стабильность (МСС).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы GraphPad Prism (версия 8.2.1, GraphPad Software Inc., США). Для сравнения качественных признаков был использован точный тест Фишера. Статистическая значимость различий между группами по количественным признакам проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Колоректальный рак. Распространенность МСН при колоректальном раке составила 6,4 % ($n = 23$). На рис. 1 представлены примеры фрагментного анализа образцов колоректального рака с МСС и МСН.

У пациентов с правосторонней локализацией опухоли МСН обнаруживалась чаще, чем у пациентов с левосторонней локализацией новообразования: 17,4 % (12/69) против 3,8 % (11/290) случаев соответственно ($p < 0,0001$) (табл. 2). Средний возраст пациентов с МСН и МСС составил 59 и 64 года соответственно ($p = 0,023$). Также у больных колоректальным раком наличие МСН статистически значимо ассоциировано с первично-множественным характером опухолевого роста ($p = 0,0299$). Характерной особенностью опухолей, несущих МСН, является наличие муцинозного компонента ($p < 0,0001$). Распространенность МСН в опухолях с данным морфологическим паттерном составила 19,6 % (11/56). Образцы с МСН чаще представляли собой низкодифференцированные карциномы: G3 – 12,1 % (14/116) против G1 – 2–3,7 % (9/243) ($p = 0,0025$). Также отличительной особенностью опухолей с МСН является наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и Крон-подобной реакции ($p < 0,0001$ и $p = 0,0006$ соответственно). Статистически значимых различий между статусом МСН и полом, стадией заболевания, локализацией метастазов,

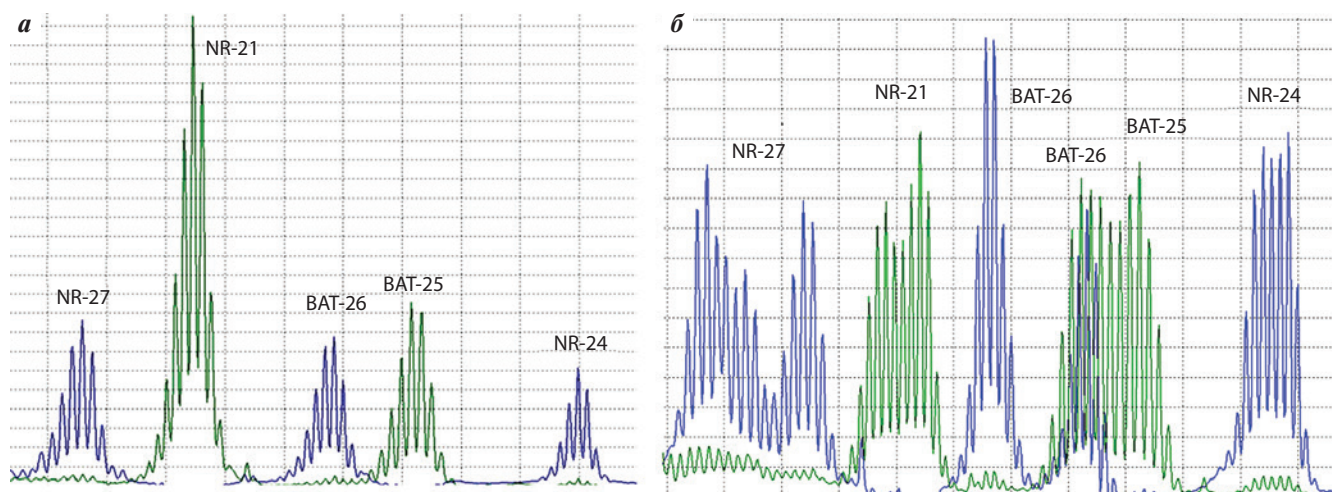


Рис. 1. Пример электрофореграммы пациентов с микросателлитной стабильностью (а) и с микросателлитной нестабильностью (б). На электрофореграмме больного с микросателлитной нестабильностью все исследуемые мононуклеотидные маркеры нестабильны
Fig. 1. An example of an electrophoregram of a patients with microsatellite stability (a) and microsatellite instability (b). On electrophoregram of the patient with microsatellite instability, all studied mononucleotide markers are unstable

поражением лимфатических узлов (категория N), наличием лимфоваскулярной и периневральной инвазий выявлено не было.

Рак тела матки. Распространенность МСН при раке тела матки составила 22,8 % ($n = 13$) (табл. 3). Микросателлитная нестабильность достоверно чаще отмечалась при эндометриоидной аденокарциноме ($p = 0,047$). Распространенность МСН при данном гистологическом типе составила 30 % (12/40). В свою очередь, она была также обнаружена у 1 пациента с серозной карциномой (12,5 %; 1/8). Характерной особенностью опухолей тела матки с МСН является наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов ($p = 0,0022$). Также МСН ассоциирована с крибриформным паттерном роста опухоли ($p = 0,0011$). Статистически значимой связи между статусом МСН и возрастом, наличием первично-множественной опухоли, лимфоваскулярной и периневральной инвазий, стадией по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства, размером опухоли, степенью ее дифференцировки, локализацией метастазов, поражением лимфатических узлов не продемонстрировано.

Рак желудка. Распространенность МСН при раке желудка составила 1,75 % ($n = 1$), а при дистальной локализации рака желудка – 12,5 % (1/8). Микросателлитная нестабильность была обнаружена у женщины 85 лет (возраст на момент верификации диагноза) со злокачественной опухолью привратника T3N1M1 (IV стадия) с метастазом в правое легкое (гистологически низкодифференцированная аденокарцинома). МСН-позитивный случай характеризовался наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. В свою очередь, в МСН-отрицательных опухолях данная патоморфологическая особенность наблюдалась в 1,8 % (1/56) случаев.

В образцах рака поджелудочной железы ($n = 12$), шейки матки ($n = 9$), пищевода ($n = 7$), яичников ($n = 6$),

опухоли не выявленной первичной локализации ($n = 5$) МСН не обнаружена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Злокачественные новообразования, имеющие статус МСН, представляют собой особый подтип опухолей вне зависимости от локализации процесса. Эти опухоли обладают высоким потенциалом чувствительности к проводимой терапии анти-PD1-антителами. Определение статуса МСН при новообразованиях различной локализации позволит идентифицировать пациентов, у которых иммунотерапия окажется наиболее эффективной, и избежать ее применения у больных без ответа на данное лечение. Ввиду того, что большинство опухолей с МСН имеют спорадический характер, отбор пациентов согласно критериям Amsterdam II и Bethesda при синдроме Линча для определения статуса МСН является недостаточным [12]. Таким образом, существует необходимость поиска клинко-морфологических паттернов опухолей с МСН для каждой локализации.

Распространенность МСН при колоректальном раке составила 6,4 %. По данным ряда зарубежных авторов, общая распространенность МСН оказалась выше и составила около 15 % [7]. Такое различие обусловлено преобладанием в нашем исследовании пациентов с левосторонней локализацией опухоли, при которой отмечается довольно низкая распространенность МСН [13]. Это нашло отражение и в результатах исследования. Так, частота встречаемости МСН у пациентов с правосторонней локализацией опухоли составила 17,4 %. Клиническими особенностями колоректального рака с МСН также являются более молодой возраст пациента на момент постановки диагноза и наличие первично-множественных опухолей. Это, вероятно, обусловлено преобладанием случаев синдрома Линча среди пациентов с положительным

Таблица 2. Сравнение основных клинико-морфологических данных пациентов с колоректальным раком в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности

Table 2. Comparison of main clinical and morphological data of patients with colorectal cancer depending on the status of microsatellite instability

Показатель Parameter	МСН, абс. (%) (n = 23) MSI, abs. (%) (n = 23)	МСС, абс. (%) (n = 336) MSS, abs. (%) (n = 336)	p
Локализация опухоли: Tumor localization:			
правосторонняя right-sided	12 (52,2)	57 (17,0)	<0,0001
левосторонняя left-sided	11 (47,8)	279 (83,0)	
Наличие первично-множественных опухолей: The presence of primary multiple tumors:			0,0299
да yes	2 (8,7)	6 (1,8)	
нет no	21 (91,3)	330 (98,2)	
Степень дифференцировки: Grade:			0,0025
G ₁₋₂	9 (39,1)	234 (69,6)	
G ₃	14 (60,8)	102 (30,4)	
Наличие муцинозного компонента: Presence of a mucinous component:			<0,0001
да yes	11 (47,8)	45 (13,4)	
нет no	12 (52,2)	291 (86,7)	
Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов: Presence of tumor-infiltrating lymphocytes:			<0,0001
да yes	12 (52,2)	17 (5,1)	
нет no	11 (47,8)	319 (94,9)	
Крон-подобная реакция: Crohn's-like reaction:			0,0006
да yes	4 (17,4)	10 (3,0)	
нет no	19 (82,6)	326 (97,0)	

Примечание. МСН – микросателлитная нестабильность; МСС – микросателлитная стабильность.

Note. MSI – microsatellite instability; MSS – microsatellite stability.

статусом МСН [14]. Было показано, что характерными морфологическими особенностями опухолей с МСН являются наличие низкой степени дифференцировки

Таблица 3. Клинико-морфологические характеристики пациентов с раком тела матки в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности

Table 3. Clinical and morphological characteristics of patients with uterine neoplasm depending on the status of microsatellite instability

Показатель Parameter	МСН, абс. (%) (n = 13) MSI, abs. (%) (n = 13)	МСС, абс. (%) (n = 44) MSS, abs. (%) (n = 44)	p
Гистология: Histology:			
эндометриоидная аденокарцинома endometrioid adenocarcinoma	12 (92,3)	28 (63,6)	0,047
неэндометриоидная аденокарцинома non-endometrioid adenocarcinoma	1 (7,7)	16 (36,4)	
Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов: Presence of tumor-infiltrating lymphocytes:			0,0022
да yes	10 (76,9)	13 (29,6)	
нет no	3 (23,1)	31 (70,4)	
Наличие крибриформного паттерна: Presence of cribriform pattern:			0,0011
да yes	5 (38,5)	2 (4,5)	
нет no	8 (61,5)	42 (95,5)	

Примечание. МСН – микросателлитная нестабильность; МСС – микросателлитная стабильность.

Note. MSI – microsatellite instability; MSS – microsatellite stability.

($p = 0,0025$), муцинозного компонента ($p < 0,0001$), опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов ($p < 0,0001$) и Крон-подобной реакции ($p = 0,0006$). Схожие результаты были показаны в работе Д.В. Пашкова и соавт. [15].

Распространенность МСН при раке тела матки составила 22,8 %, что аналогично данным ряда зарубежных исследований: от 20 до 30 % [16]. Опухоли с МСН представляют собой эндометриоидную аденокарциному с наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и крибриформным структурным паттерном. В нескольких зарубежных исследованиях была показана взаимосвязь статуса МСН с глубиной инвазии опухоли в миометрий и степенью ее дифференцировки [17]. Однако в ряде других работ не было обнаружено ассоциаций между статусом МСН и этими морфологическими характеристиками [18].

Также МСН была обнаружена при раке желудка. Распространенность альтерации составила 1,75 %.

По данным литературы, частота встречаемости МСН при данной нозологии варьирует и составляет от 5,6 до 22 % в зависимости от популяции [19, 20]. Более низкие показатели распространенности этого феномена, возможно, обусловлены популяционными особенностями, преобладанием в выборке молодых пациентов с диффузным типом опухоли, а также проксимальной и неуточненной локализацией новообразования.

При других злокачественных новообразованиях МСН не обнаружена ввиду небольшого объема выборки опухолей каждой локализации. Так, согласно исследованию R. Bonneville и соавт., распространенность МСН в опухолях, включенных в наше исследование в группу злокачественных новообразований других

локализаций, варьирует и составляет от 1,2 % при раке поджелудочной железы до 2,6 % при плоскоклеточном раке шейки матки [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность МСН при колоректальном раке, раке тела матки и желудка составила 6,4; 22,8 и 1,75 % соответственно. Общей морфологической особенностью для колоректального рака и рака тела матки является наличие опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов. Определенные клинико-морфологические паттерны опухолей данных локализаций позволят более точно выявлять кандидатов на определение статуса МСН для дальнейшего проведения иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yang G., Zheng R.-Y., Jin Z.-S. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(12):2891–9. DOI: 10.1007/s00432-019-03053-4.
- Li K., Luo H., Huang L. et al. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 2020;20:16. DOI: 10.1186/s12935-019-1091-8.
- Greenson J.K., Huang S.C., Herron C. et al. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009;33(1):126–33. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31817ec2b1.
- De'angelis G.L., Bottarelli L., Azzoni C. et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed* 2018;89(9-S):91–101. DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7960.
- Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W.Y. et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun* 2017;8:15180. DOI: 10.1038/ncomms15180.
- 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(3):746–56. DOI: 10.1002/cam4.1372.
- Nojadeh J.N., Sharif S.B., Sakhinia E. Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI J* 2018;17:159–68. DOI: 10.17179/excli2017-948.
- Puccini A., Battaglin F., Iaia M.L. et al. Overcoming resistance to anti-PD1 and anti-PD-L1 treatment in gastrointestinal malignancies. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000404. DOI: 10.1136/jitc-2019-000404.
- Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A. et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00073. DOI: 10.1200/PO.17.00073.
- 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;30(80):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
- Goel A., Nagasaka T., Hamelin R., Boland C.R. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers. *PLoS One* 2010;5(2):e9393. DOI: 10.1371/journal.pone.0009393.
- Yamamoto H., Watanabe Y., Maehata T. et al. Microsatellite instability in cancer: a novel landscape for diagnostic and therapeutic approach. *Arch Toxicol* 2020;94(10):3349–57. DOI: 10.1007/s00204-020-02833-z.
- Samstein R.M., Chan T.A. Dissecting microsatellite instability in colorectal cancer: One size does not fit all. *Genome Med* 2017;9(1):45. DOI: 10.1186/s13073-017-0438-9.
- Vogt A., Schmid S., Heinemann K. et al. Multiple primary tumours: Challenges and approaches, a review. *ESMO Open* 2017;2(2):e000172. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000172.
- Пашков Д.В., Венина А.Р., Иванцов А.О. и др. Рак толстой кишки с микросателлитной нестабильностью у пожилых больных: роль иммунодефицита и клинические особенности. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(1):31–9. [Pashkov D.V., Venina A.R., Ivantsov A.O. et al. Microsatellite-unstable colorectal cancer in elderly patients: clinical features and the role of immunodeficiency. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology* 2020;19(1):31–9. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-31-39.
- Kunitomi H., Banno K., Yanokura M. et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer (Review). *Oncol Lett* 2017;14(3):3297–301. DOI: 10.3892/ol.2017.6640.
- Hashmi A.A., Mudassar G., Hashmi R.N. et al. Microsatellite instability in endometrial carcinoma by immunohistochemistry, association with clinical and histopathologic parameters. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2019;20(9):2601–6. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2601.
- Kanopiene D., Vidugiriene J., Valuckas K.P. et al. Endometrial cancer and microsatellite instability status. *Open Med (Warsaw, Poland)* 2014;10:70–6. DOI: 10.1515/med-2015-0005.
- Kim J.Y., Shin N.R., Kim A. et al. Microsatellite instability status in gastric cancer: A reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes. *Korean J Pathol* 2013;47(1):28–35. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.1.28.
- 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.

Вклад авторов

А.А. Мусаелян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, оформление иллюстративного материала, статистический анализ, написание текста статьи, выполнение исследования микросателлитной нестабильности;
В.Д. Назаров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.С. Будникова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи;
С.В. Лапин, С.Л. Воробьев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
В.Л. Эмануэль, А.А. Захаренко: анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
С.В. Орлов: идея и разработка дизайна, научное редактирование статьи, руководство исследованием.

Authors' contributions:

A.A. Musaelyan: developing the research design, reviewed relevant literature, design of illustrative material, analysis of the obtained data, statistical analysis, article writing, performing a microsatellite instability study;
V.D. Nazarov: developing the research design, reviewed relevant literature, analysis of the obtained data, article writing;
A.S. Budnikova: reviewed relevant literature, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
S.V. Lapin, S.L. Vorobyev: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
V.L. Emanuel, A.A. Zakharenko: analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
S.V. Orlov: idea and development the research design, scientific editing of the article, research leadership.

ORCID авторов / ORCID of authors:

А.А. Мусаелян / A.A. Musaelyan: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>
В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>
А.С. Будникова / A.S. Budnikova: <https://orcid.org/0000-0003-3957-3335>
С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
А.А. Захаренко / A.A. Zakharenko: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>
С.В. Орлов / S.V. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to participate in the study.