



Микросателлитная нестабильность в предраковых изменениях слизистой оболочки желудка

М.Н. Парыгина*, В.А. Рубцов, С.В. Иванова, А.Г. Шиманская, А.В. Кононов

Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия

Реферат

Микросателлитная нестабильность — широко известный и востребованный маркёр опухолей. В числе прочего исследуют её распространённость и роль в развитии аденокарциномы желудка. Однако профиль микросателлитной нестабильности при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка (атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии эпителия) остаётся недостаточно изученным. Цель настоящего литературного обзора — оценка возможности использования статуса микросателлитной нестабильности как диагностического и предиктивного маркёра предраковых изменений и поражений слизистой оболочки желудка. Проведён систематический обзор публикаций базы данных PubMed с использованием поискового запроса, основанного на комбинации терминов «микросателлитная нестабильность» («microsatellite instability»/«MSI»), «рак желудка»/«аденокарцинома желудка» («stomach/gastric cancer/adenocarcinoma»), «дисплазия/интраэпителиальная неоплазия желудка» («stomach/gastric dysplasia/intraepithelial neoplasia»), «предраковые изменения желудка» («stomach/gastric precancerous lesions») за период с 1997 по 2023 г. Из результатов поиска исключены обзорные статьи. В систематический обзор вошло 11 релевантных публикаций. Несмотря на отсутствие единой методологии и разнообразие в исследуемых группах, во всех публикациях продемонстрировано увеличение уровня микросателлитной нестабильности в ряду от нормальной (неизменённой) слизистой оболочки желудка и/или предраковых её изменений до рака желудка: среди предраковых изменений слизистой оболочки желудка наиболее частым предметом исследования была кишечная метаплазия, где уровни микросателлитной нестабильности варьировали от 0 до 53,3%, тогда как её уровни при раке желудка находились в диапазоне от 32,6 до 76,7%. Результаты работ, включённых в обзор, могут указывать на возможную предиктивную роль микросателлитной нестабильности при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка в отношении риска развития рака.

Ключевые слова: обзор, микросателлитная нестабильность, атрофия слизистой оболочки желудка, дисплазия эпителия, рак желудка, канцерпредикция.

Для цитирования: Парыгина М.Н., Рубцов В.А., Иванова С.В., Шиманская А.Г., Кононов А.В. Микросателлитная нестабильность в предраковых изменениях слизистой оболочки желудка. *Казанский мед. ж.* 2024;105(1):118–127. DOI: 10.17816/KMJ567950.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ567950

Microsatellite instability in precancerous changes in the gastric mucosa

M.N. Parygina*, V.A. Rubtsov, S.V. Ivanova, A.G. Shimanskaya, A.V. Kononov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Microsatellite instability is a widely known and sought after tumor marker. Among other things, its prevalence and role in the development of gastric adenocarcinoma are being studied. However, the profile of microsatellite instability during precancerous changes in the gastric mucosa (atrophy, intestinal metaplasia, epithelial dysplasia) remains insufficiently studied. The purpose of this literature review is to assess the possibility of using microsatellite instability status as a diagnostic and predictive marker of precancerous changes and lesions of the gastric mucosa. A systematic review of publications in the PubMed database was conducted using a search query based on the

*Для переписки: mariyakern@gmail.com

Поступила 12.10.2023; принята в печать 10.11.2023;
опубликована 28.12.2023.

© Эко-Вектор, 2023. CC BY-NC-SA 4.0.

*For correspondence: mariyakern@gmail.com

Submitted 12.10.2023; accepted 10.11.2023;
published 28.12.2023.

© Eco-Vector, 2023. CC BY-NC-SA 4.0.

combination of the terms “microsatellite instability” (“MSI”), “stomach/gastric cancer/adenocarcinoma”, “stomach/gastric dysplasia/intraepithelial neoplasia”, “stomach/gastric precancerous lesions” for the period from 1997 to 2023. Review articles were excluded from the search results. The systematic review included 11 relevant publications. Despite the lack of a uniform methodology and diversity in the study groups, all publications demonstrated an increase in the level of microsatellite instability in the range from normal (unchanged) gastric mucosa and/or its precancerous changes to gastric cancer: among precancerous changes in the gastric mucosa, the most common subject of study was intestinal metaplasia, where levels of microsatellite instability ranged from 0 to 53.3%, while its levels in gastric cancer ranged from 32.6 to 76.7%. The results of the studies included in the review may indicate a possible predictive role of microsatellite instability in precancerous changes in the gastric mucosa in relation to the risk of developing cancer.

Keywords: review, microsatellite instability, atrophy of the gastric mucosa, epithelial dysplasia, gastric cancer, cancer prediction.

For citation: Parygina MN, Rubtsov VA, Ivanova SV, Shimanskaya AG, Kononov AV. Microsatellite instability in precancerous changes in the gastric mucosa. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(1):118–127. DOI: 10.17816/KMJ567950.

Введение

Микросателлиты представляют собой tandemно повторяющиеся полиморфные геномные последовательности из 1–6 нуклеотидов. Длина таких последовательностей варьирует и включает от 16 до 65 повторов [1–3]. Каждый микросателлит состоит из двух частей: центральной и периферической. Его специфичность связана в основном с изменением количества повторов в центральной части [4, 5].

Геном эукариот содержит множество микросателлитов, которые распределены хаотично, однако значительно чаще они встречаются в интронах вблизи концов хромосом, нежели в экзонах [6, 7]. Это обуславливает их возможную роль в организации хроматина, регуляции клеточного цикла, рекомбинации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), транскрипции, трансляции и экспрессии генов [7–10]. Широкое распространение в геноме делает микросателлиты удобными молекулярно-биологическими маркерами, что объясняет высокий интерес исследователей к ним.

Основным механизмом формирования микросателлитов считают несоответствие между основной и комплементарной нитями ДНК, которое приводит к «проскальзыванию» комплементарной нити в процессе репликации и добавлению или исчезновению одного или нескольких tandemных повторов [6, 11]. При этом обилие повторов, характерное для микросателлитов, делает их уязвимыми к ошибкам во время репликации. Устранение таких ошибок обеспечивается системой репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR — от англ. mismatch repair).

Работа системы MMR у человека обеспечена 8 генами: MSH2 (mutS homologue 2), MSH3 (mutS homologue 3), MSH5 (mutS homologue 5), MSH6 (mutS homologue 6), MLH1 (mutL homo-

logue 1), PMS1/MLH2 (postmeiotic segregation increased 1/mutL homologue 2), MLH3 (mutL homologue 3), PMS2/MLH4 (postmeiotic segregation increased 2/mutL homologue 4) [12, 13]. Кодируемые ими белки формируют гетеродимеры, способные распознавать дефекты репликации и восстанавливать неправильно спаренные основания [3, 14].

Наибольший вклад в работу системы MMR вносят четыре гена: MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, кодирующие одноименные белки, существующие в виде гетеродимеров MLH1-PMS2 и MSH2-MSH6. MSH2-MSH6 выявляет ошибки, MLH1-PMS2 разрывает ДНК в местах несоответствия, чтобы начать репарацию [5, 14].

Дефект системы MMR приводит к накоплению в микросателлитах мутаций, что ведёт к состоянию генетической нестабильности — гипермутабельности, или микросателлитной нестабильности (MSI — от англ. microsatellite instability) [15, 16]. Наиболее часто нарушение функционирования одного или нескольких генов системы MMR из-за спорадических или наследственных мутаций, приводящее к дефициту MMR (dMMR), происходит в опухолях [2, 7, 17, 18].

В соответствии с рекомендациями рабочей группы по трансляционным исследованиям и прецизионной медицине Европейского общества медицинской онкологии такие опухоли обозначают как MMR-дефицитные, или микросателлит-нестабильные (dMMR/MSI) [16]. Опухоли с MSI характеризуются высокой мутационной нагрузкой за счёт тысяч мутаций в микросателлитных повторах [2, 16–18].

В противовес им опухоли, не имеющие MSI, носят название MMR-профицитных, или микросателлит-стабильных (pMMR/MSS). Определение статуса MSI в опухоли имеет значение в аспекте тактики лечения пациентов:

обилие мутаций в dMMR/MSI опухолях сопровождается увеличением количества опухоль-ассоциированных лимфоцитов, что даёт возможность применения для терапии ингибиторов контрольных точек клеточного цикла, таких как анти-PD-L1 [15].

Подходы к оценке MSI в значительной степени варьируют в зависимости от использованного метода детекции, времени и места выполнения исследования. В течение многих лет преобладающим подходом было определение не только наличия или отсутствия MSI, но и ранжирование её уровня:

- как MSI-L (низкий уровень MSI) расценивали отсутствие экспрессии 1 белка системы MMR, выявленное иммуногистохимическим методом, или обнаружение 1 нестабильного локуса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);

- как MSI-H (высокий уровень MSI) — отсутствие экспрессии ≥ 2 белков, выявленное иммуногистохимическим методом, или детекцию 2 и более нестабильных локусов методом ПЦР [1, 7].

Тем не менее, в связи с ограниченным прикладным значением ранжирования MSI, с 2019 г. в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии предложено отказаться от него в пользу бинарной оценки MSI [16]. Таким образом, rMMR/MSS считают опухоли с сохранной экспрессией генов системы MMR или отсутствием экспрессии 1 белка по данным иммуногистохимического исследования, или наличием 1 нестабильного локуса по данным ПЦР. Как dMMR/MSI расценивают опухоли с дефицитом экспрессии 2 и более белков системы MMR или наличием 2 и более нестабильных локусов. Случаи, в которых интерпретация результатов иммуногистохимической реакции затруднена, требуют дополнительного проведения ПЦР [16].

Следует отметить, что интерпретация одного и того же случая иммуногистохимическим методом и с помощью ПЦР может различаться, что связано с гетерогенностью иммуногистохимического окрашивания в пределах одной опухоли, вероятностью ложноположительных реакций вследствие дефектов преаналитического этапа иммуногистохимических исследований, миссенс-мутациями в MLH1 или MSH6 генах, приводящими к наличию транслируемых белков с нормальной аффинностью к антителам, но не функционирующих, и трудностью интерпретации экспрессии MSH6, связанной с очаговой потерей экспрессии и слабым окрашиванием в опухолевых клетках. В этой связи для определения MSI-статуса предпочтительно

использование метода ПЦР, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, а также лучшей воспроизводимостью результатов [16].

Статус микросателлитной нестабильности при раке желудка

В последние десятилетия MSI была обнаружена в ряде опухолей. В частности, Всемирной организацией здравоохранения были выделены микросателлит-нестабильные варианты рака толстой кишки, эндометрия, желудка [19, 20]. Все молекулярные классификации рака желудка, существующие в настоящее время, включают вариант, ассоциированный с MSI. В частности, он фигурирует в классификации исследовательской группы «Атлас генома рака» наряду с вирус Эпштейна–Барр-позитивным раком, раком желудка со стабильным геномом и раком желудка с хромосомной нестабильностью, а также в классификации Азиатской группы по изучению рака наряду с MSS-раком желудка с эпителиально-мезенхимальным переходом, MSS-раком желудка с сохранной активностью TP53 (MSS/ TP53⁺) и MSS-раком желудка с утратой активности TP53 (MSS/ TP53⁻) [19, 21, 22].

Литературные данные о распространённости рака желудка с MSI варьируют от 8 до 25% в зависимости от исследуемой когорты пациентов и методов детекции MSI [19, 21]. Так, наиболее часто MSI определяется в отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов (~20% случаев), тогда как при наличии метастазов её обнаруживают менее чем в 5% наблюдений [22].

Рак желудка с MSI ассоциирован с пожилым возрастом (≥ 65 лет), женским полом, локализацией опухоли в средней или нижней трети тела желудка, типом 1 или 2 по Vogtman, редким поражением лимфатических узлов и меньшей склонностью к прорастанию серозной оболочки желудка [23–25]. Кроме того, рак желудка с MSI чаще диагностируют на ранних стадиях заболевания (стадия I или II) [23, 26].

Наличие MSI не имеет достоверных фенотипических проявлений, хотя некоторые исследователи сообщают, что наиболее часто MSI-позитивные опухоли фенотипически соответствуют муцинозной аденокарциноме, имеют выраженную инфильтрацию стромы лимфоцитами и, кроме того, характеризуются наличием выраженного полиморфизма клеток и экспрессией в них муцина 6 [27, 28].

В метаанализе 34 исследований, изучающих связь между статусом MSI и гистологиче-

ским типом опухоли по классификации Lauren, MSI была обнаружена в 10,7% наблюдений рака желудка кишечного типа, 0,9% — смешанного типа, 2,9% — диффузного типа [23]. Ассоциация MSI со спорадическими и наследственными формами рака желудка также неустойчива: её выявляют как при наследственных синдромах, таких как синдром Линча, так и при спорадической форме опухолей [29–31]. Вместе с тем, наличие MSI при раке желудка, как и при раке толстой кишки, служит благоприятным прогностическим маркером и потенциальной точкой приложения таргетной терапии [32–34].

Таким образом, феномен MSI в раке желудка относительно изучен, хотя и требует дополнительных исследований.

Статус микросателлитной нестабильности при ранних и выраженных предраковых изменениях слизистой оболочки желудка

Однако формирование MSI, вероятно, может происходить не на этапе состоявшейся опухоли, а на ранних этапах канцерогенеза. В отношении рака желудка такими этапами выступают ранние и выраженные предраковые изменения и поражения, включённые в каскад Пелайо Корреа: кишечная метаплазия, атрофия и дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) слизистой оболочки желудка [35].

Несмотря на то обстоятельство, что изучение MSI в предраковых изменениях могло бы стать отправной точкой для персонализированного скрининга и формирования групп риска развития рака желудка, работы, посвящённые данному феномену на разных этапах канцерогенеза, малочисленны. Для их отбора был сформирован специальный поисковый запрос по базе данных PubMed, направленный на изучение ядерной MSI в предраковых изменениях слизистой оболочки желудка и раке желудка: ((«microsatellite instability» [tiab] OR «MSI» [tiab]) OR («Microsatellite instability» [tiab] OR «MSI-H» [tiab] OR «MSI-L» [tiab] OR «dMMR» [tiab]) AND («stomach cancer» [tiab] OR «gastric cancer» [tiab] OR «gastric adenocarcinoma» [tiab]) AND («gastric» [tiab] OR «stomach» [tiab]) AND («precancerous lesions» [tiab] OR «pre-cancerous lesions» [tiab] OR «dysplasia» [tiab] OR «intraepithelial neoplasia» [tiab] OR «intestinal metaplasia»)) AND (English [Filter] NOT review* [Publication Type]) за период с 1997 по 2023 г.

Поиск дал 39 результатов, из которых релевантными оказались 11. Из обзора были исключены статьи, предметом которых была MSI в культурах клеток и/или органоидах, митохондриальная MSI, обзорные статьи и статьи,

не содержащие оригинальных исследований или иллюстрирующие единичный клинический случай.

Сводная характеристика исследований, включённых в систематический обзор, приведена в табл. 1.

В работе Т. Hamamoto и соавт. (1997) MSI оценивали в операционном материале 15 пациентов, которым была проведена гастрэктомия по поводу рака желудка кишечного типа (аденокарциномы). В качестве материалов исследования использовали фрагменты ткани опухоли и участки кишечной метаплазии за пределами опухолевого роста. Мутации в одном или нескольких локусах отметили в 7 из 15 образцов опухолевой ткани (46,7%) и в 4 из 15 образцов участков кишечной метаплазии (26,7%). При этом все случаи MSI зарегистрировали в участках неполной кишечной метаплазии, прилежащих к опухоли. В 1 наблюдении в опухоли и зоне кишечной метаплазии мутации были идентичны, что авторы интерпретировали как доказательство развития рака в зоне предсуществующих метапластических изменений. Следует отметить, что большинство случаев (13 из 15) соответствовало раннему раку желудка. Интересно, что часто (6 из 15 случаев рака желудка) альтерация обнаружена в локусе D1S191 на длинном плече хромосомы 1, что указывает на возможную роль этого локуса в дебюте канцерогенеза [36].

В исследовании D.C. Fang и соавт. (1999) были включены 53 пациента с раком желудка [39 мужчин, 14 женщин; средний возраст на момент постановки диагноза 53 года (от 28 до 74 лет); 24 случая соответствовало раку кишечного типа, 27 — раку диффузного типа по классификации Lauren]. Предметом исследования был профиль MSI в опухолевой ткани, а также в зонах кишечной метаплазии, которые регистрировались в 15 случаях из 53. MSI отметили в 17 (32,1%) из 53 образцов ткани опухоли и лишь в 3 (20%) из 15 образцов кишечной метаплазии; при этом в этих 3 наблюдениях профиль MSI в опухоли и прилежащей зоне кишечной метаплазии совпадал и соответствовал MSI-L (в 2 случаях — мутация в локусе D5S82, в 1 — в D18S34). В кишечной метаплазии, сопровождающей рак желудка с MSI-H, MSI отсутствовала [37].

Работа К. Kobayashi и соавт. (2000) была сосредоточена на оценке MSI в материалах 31 пациента с ранней высококодифференцированной аденокарциномой желудка (в том числе 2 пациентов с метастатическим раком; 26 мужчин и 5 женщин в возрасте от 45 до 79 лет):

Таблица 1. Сводная характеристика исследований, включённых в систематический обзор

Публикация	Метод детекции MSI	Группа	Количество случаев, n	MSS, n (%)	MSI-L, n (%)	MSI-H, n (%)
Hamamoto T. et al. (1997)	ПЦР*	Кишечная метаплазия:	15	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0
		– полная	9	9 (100%)	0	0
		– неполная	6	2 (33,4%)	4 (66,6%)	0
		Рак желудка	15	8 (53,3%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)
Fang D.C. et al. (1999)	ПЦР	Кишечная метаплазия	15	12 (80%)	3 (20%)	0
		Рак желудка	53	36 (67,4%)	10 (18,9%)	7 (13,7%)
Kobayashi K. et al. (2000)	ПЦР	Кишечная метаплазия	33	22 (67%)	11 (33%)	0
		Рак желудка	33	11 (33%)	19 (58%)	3 (9%)
Leung W.K. et al. (2000)	ПЦР	Нормальная слизистая оболочка	7	7 (100%)	0	0
		Кишечная метаплазия (у пациентов без рака желудка)	45	25 (55,6%)	17 (37,8%)	3 (6,7%)
		Кишечная метаплазия (у пациентов с раком желудка)	30	14 (46,7%)	12 (40%)	4 (13,3%)
		Рак желудка	30	7 (23,3%)	15 (50%)	8 (26,7%)
Garay J. et al. (2004)	ПЦР	Кишечная метаплазия (полная)	31	30 (96,8%)	1 (3,2%)	
		Кишечная метаплазия (неполная)	27	26 (96,3%)	1 (3,7%)	
Li J.H. et al. (2005)	ПЦР	Нормальная слизистая оболочка	33	33 (100%)	0	0
		Хронический гастрит	45	45 (100%)	0	0
		Кишечная метаплазия	30	27 (90%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
		Рак желудка	46	31 (67,4%)	3 (6,5%)	12 (26,1%)
Liu P. et al. (2005)	ПЦР	Кишечная метаплазия	51	42 (82,4%)	8 (15,6%)	1 (2%)
		Дисплазия	41	30 (73,2%)	8 (19,5%)	3 (7,3%)
		Рак желудка	36	15 (41,7%)	14 (38,9%)	7 (19,4%)
Zaky A.H. et al. (2008)	ПЦР	Кишечная метаплазия (у пациентов без рака желудка)	39	34 (87,2%)	5 (12,8%)	
		Кишечная метаплазия (у пациентов с раком желудка)	83	62 (74,7%)	21 (25,3%)	
		Рак желудка	83	52 (62,7%)	31 (37,3%)	
Sugai T. et al. (2010)	ПЦР (в изолированных железах и группах желёз)	Неметаплазированная (неизменённая) слизистая оболочка за пределами опухоли	10	10 (100%)	0 (0%)	
		Кишечная метаплазия	20	20 (100%)	0 (0%)	
		Рак желудка	20	5 (25%)	15** (75%)	
Li B. et al. (2015)	ПЦР	Дисплазия	32	22 (68,7%)	8 (25%)	2 (6,3%)
		Рак желудка	65	22 (33,9%)	30 (46,2%)	13 (20%)
Li B. et al. (2015)	ПЦР	Нормальная слизистая оболочка желудка	50	50 (100%)	0	0
		Кишечная метаплазия	29	23 (79,3%)	2 (6,9%)	4 (13,8%)
		Дисплазия	49	38 (77,6%)	4 (8,2%)	7 (14,2%)
		Рак желудка	73	38 (52,1%)	12 (16,4%)	23 (31,5%)

Примечание: *ПЦР — полимеразная цепная реакция; **случаи с выраженными генетическими изменениями (аллельным дисбалансом или MSI); MSI (от англ. microsatellite instability) — микросателлитная нестабильность; MSS (от англ. microsatellite stability) — микросателлитная стабильность; MSI-L — низкий уровень MSI; MSI-H — высокий уровень MSI.

- 1) 33 образца ткани опухоли;
- 2) 33 фрагмента зоны кишечной метаплазии.

Как MSI-H расценивали образцы, содержащие 30% или более MSI-позитивных локусов, а как MSI-L — менее 30%. В очагах кишечной метаплазии MSI встречалась значительно реже, чем в опухолях (33 и 67% наблюдений соответственно). Все варианты MSI, встречавшиеся в кишечной метаплазии, также отмечены в тканях опухолей. В одном из наблюдений опухоли MSI-H прилежащая зона метапластических изменений имела MSI-L, в двух оставшихся — была MSS [38].

Исследование W.K. Leung и соавт. (2000) также было сосредоточено на оценке MSI в участках кишечной метаплазии и рака желудка на материалах эндоскопических биопсий. В рамках работы было выделено три группы:

- 1) 30 пациентов со sporadическим раком желудка — 21 мужчина, 9 женщин; средний возраст на момент постановки диагноза 60,1 года (от 38 до 79 лет); 21 случай аденокарциномы, 9 — рака диффузного типа по классификации Lauren;

- 2) 26 пациентов с язвенной болезнью — 17 с язвой желудка и 9 с язвой двенадцатиперстной кишки;

- 3) 19 пациентов с хроническим гастритом.

Дополнительно в качестве группы контроля использовали образцы нормальной слизистой оболочки 7 пациентов, полученные при проведении диагностических эндоскопических исследований. Во всех случаях, включённых в исследование, зарегистрирована кишечная метаплазия. Средний возраст пациентов во всех группах был одинаковым. По данным исследования, MSI значительно чаще встречалась в ткани опухоли, нежели в участках кишечной метаплазии (76,6 и 48% соответственно). При этом кишечная метаплазия с нестабильностью в одном или нескольких локусах была обнаружена в 75% случаев с опухолью MSI-H и в 60% случаев с MSI-L, но никогда — у пациентов с опухолями MSS. При этом профиль MSI в опухоли и участках кишечной метаплазии был сходным, за исключением 3 наблюдений. В этой связи авторы исследования отметили, что детекция MSI в кишечной метаплазии может быть полезна для выделения когорты пациентов, наиболее предрасположенных к развитию рака желудка [39].

В противовес перечисленным выше авторским коллективам, J. Gaгау и соавт. (2004) изучали возможность возникновения MSI в очагах кишечной метаплазии у пациентов с хроническим гастритом, у которых не развился рак

желудка. В исследование были включены 58 пациентов, в материалах эндоскопических биопсий малой кривизны антрального отдела желудка которых была выявлена кишечная метаплазия, — 23 женщины, 35 мужчин; средний возраст 54,4 года (от 31 до 69 лет); 31 пациент с полной кишечной метаплазией, 27 — с неполной; 95% случаев *H. pylori*-положительны.

По результатам детекции MSI методом ПЦР $\geq 70,9\%$ наблюдений демонстрировали гетерозиготность. Лишь в 2 случаях была выявлена мутация: с маркером D3S1067 — при неполной метаплазии, с маркером D12S347 — при полной, но при повторном проведении амплификации ДНК ни один из этих паттернов MSI не воспроизводился. Это подтвердило чрезвычайную редкость MSI в кишечной метаплазии в отсутствие рака желудка [40].

Работа J.H. Li и соавт. (2005) была посвящена исследованию взаимосвязи между инфекцией, вызванной *H. pylori*, MSI и экспрессией p53 при гастрите, кишечной метаплазии и аденокарциноме желудка на материалах эндоскопических гастробиопсий. Для анализа использовали 33 биоптата нормальной слизистой оболочки желудка, 45 — слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите, 30 — слизистой оболочки желудка с признаками кишечной метаплазии, 46 биоптатов аденокарциномы желудка.

Инфекция, вызванная *H. pylori*, отсутствовала в неизменённой слизистой оболочке желудка, а в оставшихся группах её частота последовательно убывала, достигая минимума при раке желудка и составляя 84,4; 76,7 и 65,2% соответственно. В неизменённой слизистой оболочке и слизистой оболочке с признаками хронического воспаления MSI отсутствовала. Среди 30 образцов кишечной метаплазии был обнаружен 1 случай MSI-H и 2 — MSI-L, а среди 46 карцином желудка — 12 MSI-H и 3 MSI-L. При этом частота MSI-H в *H. pylori*-положительной группе была значительно выше, чем в *H. pylori*-отрицательной группе.

Аналогичные тенденции определены и при иммуногистохимической детекции белка p53. Кроме того, экспрессия p53 была обнаружена в 8 из 11 MSI-H карцином с инфекцией, а в *H. pylori*-отрицательных карциномах экспрессия p53 отсутствовала [41].

В работе P. Liu и соавт. (2005) был проанализирован статус MSI в операционном материале 36 пациентов с раком желудка кишечного типа и материале эндоскопических биопсий пациентов с дисплазией (интраэпителиальной неоплазией; n=41) и кишечной метаплазией (n=51) слизистой оболочки желудка. В этих группах

уровень MSI последовательно возрастал, будучи максимальным при раке желудка. При этом не обнаружено никакой связи между статусом MSI и возрастом, полом, степенью дифференцировки опухоли, локализацией опухоли или поражением лимфатических узлов.

Частота MSI при дисплазии средней и тяжёлой степени была выше (33,3%), чем при лёгкой дисплазии (20%), однако различия были не достоверны. Примечательно, что MSI обнаружена только при кишечной метаплазии средней или тяжёлой степени (9 случаев из 14) [42].

В исследовании А.Н. Заку и соавт. (2008) были включены операционный материал и материалы эндоскопической резекции 83 пациентов с аденокарциномой желудка (59 случаев раннего рака, в том числе 32 — в пределах слизистой оболочки, 27 — в пределах подслизистой основы, а также 24 запущенных случая рака желудка) и 39 больных хроническим атрофическим гастритом. Во всех случаях выявлена распространённая кишечная метаплазия.

В данной работе как MSI расценивали мутацию в 1 и более из 5 микросателлитных маркеров. Проведённый анализ продемонстрировал, что в исследуемых группах уровень MSI последовательно возрастал в направлении от кишечной метаплазии при хроническом гастрите до аденокарциномы. При этом в зонах кишечной метаплазии, сопровождавшей MSI-положительный рак желудка, также со статистически значимой частотой зарегистрирована MSI. Это дало авторам возможность предположить, что кишечная метаплазия непосредственно предшествует развитию рака желудка кишечного типа, который развивается с последовательным накоплением в ней генетических изменений. Кроме того, ими была выявлена значимая положительная связь между колонизацией *H. pylori* и MSI [43].

Работа Т. Sugai и соавт. (2010) была основана на изучении изменений генотипа в операционном материале 20 пациентов с первичной спорадической дифференцированной аденокарциномой желудка — 17 мужчин и 3 женщин, средний возраст на момент постановки диагноза 64,2 года (от 32 до 80 лет). Исследованию подвергали ткани опухоли, фокусы кишечной метаплазии и неизменённую дистантную слизистую оболочку желудка. Был использован ПЦР-анализ изолированного эпителия групп желёз и единичных желёз.

В рамках работы была доказана гетерогенность генотипа (>1 генотипа) в пределах одной опухоли (18 карцином из 20, 90%). При сравнении генотипа в группах желёз и соответствующих им единичных железах в 4 наблюдениях

были выявлены различия профиля, ещё в 7 преобладающие генотипы в единичных железах отличались от генотипов соответствующих им групп желёз. В группах метаплазированных желёз генетических изменений не было, хотя в единичных железах они встречались нередко. Такая же закономерность отмечена в неметаплазированной слизистой оболочке желудка.

Среднее количество генетических изменений в единичных железах ткани опухоли, очагах кишечной метаплазии и неметаплазированной слизистой оболочки желудка составило 4,15; 3,75 и 4,5 соответственно. При этом выраженные генотипические изменения (аллельный дисбаланс или MSI) определялись только в группах желёз ткани опухоли [44].

В исследовании В. Li и соавт. (2015) MSI определяли в двух группах:

1) в материале эндоскопических биопсий 32 пациентов с дисплазией (интраэпителиальной неоплазией);

2) в операционном материале 65 пациентов с раком желудка.

Были получены результаты, свидетельствующие о постепенном возрастании её уровня. На этом основании авторы предполагают, что MSI возникает на этапе предраковых изменений и сохраняется в сформировавшейся опухоли [45].

В другой работе того же коллектива авторов (2015) исследование было расширено: в нём были проанализированы материалы 73 пациентов с раком желудка, 49 — с дисплазией, 29 — с кишечной метаплазией. Также была сформирована контрольная группа, куда было включено 50 фрагментов нормальной (неизменённой) слизистой оболочки желудка. MSI выявлена в 20,7% случаев кишечной метаплазии, 22,4% случаев дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) и 47,9% наблюдений рака желудка (в 25 случаях аденокарциномы и в 10 — рака желудка диффузного типа). При этом в нормальной слизистой оболочке желудка MSI не зарегистрирована [46].

Во всех приведённых исследованиях констатируется, что уровень MSI постепенно возрастает по мере развития предраковых изменений и их прогрессии в направлении рака желудка кишечного типа. Особенно интересно, что в ряде работ был обнаружен идентичный профиль MSI в очагах кишечной метаплазии, соседствующих с уже состоявшейся опухолью [35, 37, 42, 43].

Однако при этом следует отметить, что этапы каскада канцерогенеза изучены крайне неравномерно: работы, посвящённые выражен-

ным предраковым изменениям [дисплазии (интраэпителиальной неоплазии)] единичны, и ни один коллектив авторов не сосредоточивал своё внимание на оценке такого раннего предракового изменения, как абсолютная (неметапластическая) атрофия слизистой оболочки желудка. Также неосвещённым остаётся вопрос наличия или отсутствия MSI в зонах неопределённой дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) слизистой оболочки желудка.

Заключение

Микросателлитная нестабильность в тканях опухолей, в частности аденокарциномы желудка, — широко распространённый и детально изученный феномен, имеющий прогностическое значение. Вместе с тем, её регистрируют и на предшествующих этапах каскада канцерогенеза — в зонах ранних и выраженных предраковых изменений и поражений слизистой оболочки, что может указывать на её возможную предиктивную роль в отношении риска развития рака кишечного типа и быть использовано для выделения когорты пациентов, нуждающихся в регулярном мониторинге для своевременной диагностики злокачественных новообразований.

Тем не менее, сравнительно небольшой объём литературных данных, посвящённых оценке микросателлитной нестабильности в предраковых изменениях слизистой оболочки желудка, снижает достоверность суждения о её прогностическом потенциале, и диктует необходимость его проверки с использованием большого массива данных на последовательно прослеживаемых этапах каскада Корреа.

Участие авторов. А.В.К. — руководство работой; А.Г.Ш. — проверка содержания рукописи, утверждение рукописи для публикации; С.В.И. — формирование поискового запроса, обзор публикаций по теме статьи; М.Н.П. и В.А.Р. — обзор публикаций по теме статьи, обработка литературных данных, написание текста рукописи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №23-25-10036 (региональный конкурс — Омская область).

Конфликт интересов. Авторы информируют о наличии конфликта интересов по представленной статье в связи с получением грантовой поддержки проведения исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vaksman Z, Garner HR. Somatic microsatellite variability as a predictive marker for colorectal cancer and liver

cancer progression. *Oncotarget*. 2015;6:5760–5771. DOI: 10.18632/oncotarget.3306.

2. Liehr T. Repetitive elements in humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2072. DOI: 10.3390/ijms22042072.

3. Miller CJ, Usdin K. Mismatch repair is a double-edged sword in the battle against microsatellite instability. *Expert Rev Mol Med*. 2022;24:e32. DOI: 10.1017/erm.2022.16.

4. Kurbatov V, Khan SA. Exploring microsatellite instability (MSI) in colorectal cancer at elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotides (EMAST). *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):973–974. DOI: 10.1245/s10434-019-08051-x.

5. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: A review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int*. 2020;20:16. DOI: 10.1186/s12935-019-1091-8.

6. Wang Z, Moffitt AB, Andrews P, Wigler M, Levy D. Accurate measurement of microsatellite length by disrupting its tandem repeat structure. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(20):e116. DOI: 10.1093/nar/gkac723.

7. Yang G, Zheng RY, Jin ZS. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(12):2891–2899. DOI: 10.1007/s00432-019-03053-4.

8. Chistiakov DA, Hellemans B, Volckaert FAM. Microsatellites and their genomic distribution, evolution, function and applications: A review with special reference to fish genetics. *Aquaculture*. 2006;255:1–29. DOI: 10.1016/j.aquaculture.2005.11.031.

9. Srivastava S, Avvaru AK, Sowpati DT, Mishra RK. Patterns of microsatellite distribution across eukaryotic genomes. *BMC Genomics*. 2019;20(1):153. DOI: 10.1186/s12864-019-5516-5.

10. Wright SE, Todd PK. Native functions of short tandem repeats. *Elife*. 2023;12:e84043. DOI: 10.7554/eLife.84043.

11. Gadgil R, Barthelemy J, Lewis T, Leffak M. Replication stalling and DNA microsatellite instability. *Biophys Chem*. 2017;225:38–48. DOI: 10.1016/j.bpc.2016.11.007.

12. Amaral-Silva GK, Martins MD, Pontes HA, Fregnani ER, Lopes MA, Fonseca FP, Vargas PA. Mismatch repair system proteins in oral benign and malignant lesions. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(4):241–245. DOI: 10.1111/jop.12484.

13. Salem ME, Bodor JN, Puccini A, Xiu J, Goldberg RM, Grothey A, Korn WM, Shields AF, Worri- low WM, Kim ES, Lenz HJ, Marshall JL, Hall MJ. Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors. *Int J Cancer*. 2020;147(10):2948–2956. DOI: 10.1002/ijc.33115.

14. Cherri S, Oneda E, Noventa S, Melocchi L, Zaniboni A. Microsatellite instability and chemosensitivity in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221099347. DOI: 10.1177/17588359221099347.

15. Randrian V, Evrard C, Tougeron D. Microsatellite instability in colorectal cancers: Carcinogenesis, neo-antigens, immuno-resistance and emerging therapies. *Cancers*. 2021;13(12):3063. DOI: 10.3390/cancers13123063.

16. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, Miller R, Riaz N, Douillard JY, 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;30(8):1232–1243. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.

17. Abdel-Rahman WM. Genomic instability and carcinogenesis: An update. *Curr Genomics*. 2008;9(8):535–541. DOI: 10.2174/138920208786847926.

18. Eso Y, Shimizu T, Takeda H, Takai A, Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: Toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol.* 2020;55(1):15–26. DOI: 10.1007/s00535-019-01620-7.
19. *WHO classification of tumours. Digestive system tumours.* 5th ed. I.A. Cree, editor. IARC; 2019. 635 p.
20. *WHO classification of tumours. Female genital tumours.* 5th ed. I.A. Cree, editor. IARC; 2020. 632 p.
21. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513:202–209. DOI: 10.1038/nature13480.
22. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, Liu F, Yue YG, Wang J, Yu K, Ye XS, Do IG, Liu S, Gong L, Fu J, Jin JG, Choi MG, Sohn TS, Lee JH, Bae JM, Kim ST, Park SH, Sohn I, Jung SH, Tan P, Chen R, Hardwick J, Kang WK, Ayers M, Hongyue D, Reinhard C, Loboda A, Kim S, Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015;21:449–456. DOI: 10.1038/nm.3850.
23. Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, Tan P, Roviello F. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surgery.* 2018;105:159–167. DOI: 10.1002/bjs.10663.
24. Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in gastric cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev.* 2021;95:102175. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102175.
25. Zubarayev M, Min E-K, Son T. Clinical and molecular prognostic markers of survival after surgery for gastric cancer: tumor-node-metastasis staging system and beyond. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:59. DOI: 10.21037/tgh.2019.08.05.
26. Martinez-Ciarpaglini C, Fleitas-Kanonnikoff T, Gambardella V, Llorca M, Mongort C, Mengual R, Nieto G, Navarro L, Huerta M, Rosello S, Roda D, Taronza N, Navarro S, Ribas G, Cervantes A. Assessing molecular subtypes of gastric cancer: Microsatellite unstable and Epstein-Barr virus subtypes. Methods for detection and clinical and pathological implications. *ESMO Open.* 2019;4:e000470. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000470.
27. Kim J-Y, Shin NR, Kim A, Lee HJ, Park WY, Kim JY, Lee CH, Huh GY, Park DY. 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.
28. Mathiak M, Warneke VS, Behrens H-M, Haag J, Böger C, Krüger S, Röcken C. 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.
29. Leite M, Corso G, Sousa S, Milanezi F, Afonso LP, Henrique R, Soares JM, Castedo S, Carneiro F, Roviello F, Oliveira C, Seruca R. MSI phenotype and MMR alterations in familial and sporadic gastric cancer. *Int J Cancer.* 2011;128:1606–1613. DOI: 10.1002/ijc.25495.
30. Pedrazzani C, Corso G, Velho S, Leite M, Pascale V, Bettarini F, Marrelli D, Seruca R, Roviello F. Evidence of tumor microsatellite instability in gastric cancer with familial aggregation. *Fam Cancer.* 2009;8:215–220. DOI: 10.1007/s10689-008-9231-7.
31. Polom K, Marrelli D, Voglino C, Roviello G, De Franco L, Vindigni C, Generali D, Roviello F. Familial aggregation of gastric cancer with microsatellite instability. *Acta Chir Belg.* 2018;118:287–293. DOI: 10.1080/00015458.2017.1379789.
32. Tian R, Hu J, Ma X, Liang L, Guo S. Immune-related gene signature predicts overall survival of gastric cancer patients with varying microsatellite instability status. *Aging (Albany NY).* 2020;13(2):2418–2435. DOI: 10.18632/aging.202271.
33. Challine A, Karoui M, De La Fouchardière C, André T, Svrcek M, Meeus P, Dupré A, Paye F, Benoit S, Denet C, Eveno C, Lefèvre JH, Parc Y. Outcomes of surgical resection in microsatellite instable colorectal cancer after immune checkpoint inhibitor treatment. *Br J Surg.* 2023;110(9):1043–1045. DOI: 10.1093/bjs/znac425.
34. Данилова Н.В., Чайка А.В., Хомяков В.М., Олейникова Н.А., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г. Микросателлитная нестабильность в раке желудка — предиктор благоприятного прогноза. *Архив патологии.* 2022;84(6):5–15. [Danilova NV, Chayka AV, Khomyakov VM, Oleynikova NA, Andreeva YuYu, Malkov PG. Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of favorable prognosis. *Arkhiv patologii.* 2022;84(6):5–15. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol2022840615.
35. Correa P. Chronic gastritis: A clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol.* 1988;83(5):504–509. PMID: 3364410.
36. Hamamoto T, Yokozaki H, Semba S, Yasui W, Yunotani S, Miyazaki K, Tahara E. Altered microsatellites in incomplete-type intestinal metaplasia adjacent to primary gastric cancers. *J Clin Pathol.* 1997;50(10):841–846. DOI: 10.1136/jcp.50.10.841.
37. Fang DC, Jass JR, Wang DX, Zhou XD, Luo YH, Young J. Infrequent loss of heterozygosity of APC/MCC and DCC genes in gastric cancer showing DNA microsatellite instability. *J Clin Pathol.* 1999;52(7):504–508. DOI: 10.1136/jcp.52.7.504.
38. Kobayashi K, Okamoto T, Takayama S, Akiyama M, Ohno T, Yamada H. Genetic instability in intestinal metaplasia is a frequent event leading to well-differentiated early adenocarcinoma of the stomach. *Eur J Cancer.* 2000;36(9):1113–1119. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00066-6.
39. Leung WK, Kim JJ, Kim JG, Graham DY, Sepulveda AR. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol.* 2000;156(2):537–543. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64758-X.
40. Garay J, Bravo JC, Correa P, Schneider BG. Infrequency of microsatellite instability in complete and incomplete gastric intestinal metaplasia. *Hum Pathol.* 2004;35(1):102–106. DOI: 10.1016/j.humpath.2003.08.023.
41. Li JH, Shi XZ, Lv S, Liu M, Xu GW. Effect of *Helicobacter pylori* infection on p53 expression of gastric mucosa and adenocarcinoma with microsatellite instability. *World J Gastroenterol.* 2005;11(28):4363–4366. DOI: 10.3748/wjg.v11.i28.4363.
42. Liu P, Zhang XY, Shao Y, Zhang DF. Microsatellite instability in gastric cancer and pre-cancerous lesions. *World J Gastroenterol.* 2005;11(31):4904–4907. DOI: 10.3748/wjg.v11.i31.4904.
43. Zaky AH, Watari J, Tanabe H, Sato R, Moriichi K, Tanaka A, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Kohgo Y. Clinicopathologic implications of genetic instability in intestinal-type gastric cancer and intestinal metaplasia as a precancerous lesion: Proof of field cancerization in the stomach. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(4):613–621. DOI: 10.1309/DFLELPGPNV5LK6B1.
44. Sugai T, Habano W, Jiao YF, Toyota M, Suzuki H, Tsukahara M, Koizuka H, Akasaka R, Koeda K, Wakaba-

yashi G, Suzuki K. Molecular analysis of single isolated glands in gastric cancers and their surrounding gastric intestinal metaplastic mucosa. *Oncol Rep.* 2010;23(1):25–33. DOI: 10.3892/or_00000602.

45. Li B, Liu HY, Guo SH, Sun P, Gong FM, Jia BQ. Detection of microsatellite instability in gastric cancer and

dysplasia tissues. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21442–21447. PMID: 26885089.

46. Li B, Liu HY, Guo SH, Sun P, Gong FM, Jia BQ. Microsatellite instability of gastric cancer and precancerous lesions. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21138–21144. PMID: 26885046.

Сведения об авторах

Парыгина Мария Николаевна, канд. мед. наук, асс., каф. патологической анатомии, ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Омск, Россия; mariyakern@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-3260>

Рубцов Вячеслав Александрович, канд. мед. наук, доц., каф. патологической анатомии, ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Омск, Россия; rubtsov.omgmu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>

Шиманская Анна Геннадьевна, канд. мед. наук, доц., каф. патологической анатомии, ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Омск, Россия; shimanskaya.anna@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Кононов Алексей Владимирович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. патологической анатомии, ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Омск, Россия; ogmapath@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

Иванова Софья Владимировна, студ., ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Омск, Россия; sofiaVesk@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9483-869X>

Author details

Maria N. Parygina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Depart. of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; mariyakern@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-3260>

Vyacheslav A. Rubtsov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; rubtsov.omgmu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>

Anna G. Shimanskaya, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; shimanskaya.anna@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Alexei V. Kononov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; ogmapath@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

Sofia V. Ivanova, Stud., Omsk State Medical University, Omsk, Russia; sofiaVesk@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9483-869X>