

Микросателлитная нестабильность у российских больных с раком желудка

Молчанов А.Д.^{1,3}, Андрианов А.С.¹, Васильева А.С.³, Буре И.В.¹, Кузнецова Е.Б.^{1,2}, Алексеева Е.А.^{1,2}, Немцова М.В.^{1,2}

- 1 – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- 2 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
- 3 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Введение. Рак желудка (РЖ) является распространенным злокачественным заболеванием, оказывающим значительное влияние на качество жизни пациентов и уровень смертности. Микросателлитная нестабильность (MSI) – это генетическое изменение, которое может влиять на прогрессирование и прогноз рака. В настоящем исследовании изучаются частоты MSI при РЖ у российских пациентов, а также проводится анализ её прогностической значимости.

Цель: определить частоту MSI у больных РЖ в России и проанализировать связь с клиническими параметрами, чтобы оценить прогностическую значимость.

Методы. Материалом исследования служили 160 парных образцов опухолевой и неопухолевой ткани больных, оперированных по поводу РЖ. Определение MSI проводили путём фрагментного анализа ДНК с использованием пяти мононуклеотидных маркеров (NR21, NR24, NR27, BAT25 и BAT26). Образцы сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения более 3 групп использовали критерий хи-квадрат. Общая вероятность выживания рассчитывалась методом предельного произведения Каплана-Мейера.

Результаты. По результатам исследования MSI была обнаружена у 28 из 160 пациентов, что составляет 17,5%. При анализе связи MSI с клинико-патологическими характеристиками пациентов выявлена достоверная ассоциация с возрастом старше 50 лет ($p=0,038$), размером опухоли (T3-T4) ($p=0,017$), метастазами в региональные лимфатические узлы (N1-N3) ($p=0,028$), отдалёнными метастазами (M1) ($p=0,009$) и интестинальным типом по классификации Лорен ($p=0,046$).

Ключевые слова: рак желудка, микросателлитная нестабильность, генетические изменения, статистический анализ.

Для цитирования: Молчанов А.Д., Андрианов А.С., Васильева А.С., Буре И.В., Кузнецова Е.Б., Алексеева Е.А., Немцова М.В. Микросателлитная нестабильность у российских больных с раком желудка. *Медицинская генетика* 2024; 23(3): 31-37.

Автор для корреспонденции: Молчанов А.Д.; e-mail: m.artem.aug@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-10117-П).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.02.2024

Microsatellite instability in Russian patients with gastric cancer

Molchanov A.D.^{1,3}, Andrianov A.S.¹, Vasilyeva A.S.³, Bure I.V.¹, Kuznetsova E.B.^{1,2}, Alekseeva E.A.^{1,2}, Nemtsova M.V.^{1,2}

- 1 – I.M. Sechenov First Moscow state medical university
8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation
- 2 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation
- 3 – N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation
23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

Introduction. Gastric cancer (GC) is a common malignant disease that has a significant impact on patients' quality of life and mortality rate. Microsatellite instability (MSI) is a genetic change that can influence cancer progression and prognosis. This study examines the frequency of MSI in GC in Russian patients, as well as analyzes its prognostic significance.

Aim: to determine the frequency of MSI in patients with gastric cancer in Russia and its relationship with clinical parameters and determine the prognostic significance.

Methods. The study material included 160 paired samples of tumor and non-tumor tissue from patients undergoing surgery for gastric cancer. Microsatellite instability was determined by DNA fragment analysis using five mononucleotide markers (NR21, NR24, NR27, BAT25 and BAT26). Samples were compared using Fisher's exact test. For comparisons of more than three groups, the chi-square test was used. Overall probability of survival (OS) was calculated by the Kaplan-Meier product limit method from the date of surgery to death from any cause and compared statistically using the Mantel-Haenszel test.

Results. According to the study results, MSI was found in 28 out of 160 patients, representing 17.5%. When analyzing the associations of MSI with clinical and pathological characteristics of patients, a significant association was revealed with age over 50 years ($p=0.038$),

tumor size (T3-T4) ($p=0.017$), metastases to regional lymph nodes (N1-N3) ($p=0.028$), distant metastases (M1) ($p=0.009$) and intestinal type according to Lauren's classification ($p=0.046$).

Keywords: Gastric cancer, microsatellite instability, genetic alteration, statistical analysis.

For citation: Molchanov A.D., Andrianov A.S., Vasilyeva A.S., Bure I.V., Kuznetsova E.B., Alekseeva E.A., Nemtsova M.V. Microsatellite instability in Russian patients with gastric cancer. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(3): 31-37. (In Russian)

Corresponding author: Molchanov A.D.; e-mail: m.artem.aug@gmail.com

Funding. The work was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (grant No. 20-75-10117-P).

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

Accepted: 15.02.2024

Введение

Рак желудка (РЖ) является гетерогенным заболеванием, которое в настоящее время занимает шестое место среди самых распространенных злокачественных новообразований в мире и второе место среди причин смерти от рака во всем мире [1].

The Cancer Genome Atlas (TCGA) и Азиатская группа по исследованию рака (ACRG) предложили классификацию молекулярных подтипов РЖ, одним из которых является MSI-подтип. Микросателлитная нестабильность (MSI) – это тип геномной нестабильности, который характеризуется произвольным изменением длины микросателлитных повторяющихся последовательностей ДНК при репликации. MSI возникает в результате нарушения системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair system/MMR). Неисправность MMR приводит к повышению мутационной нагрузки опухоли, таким образом влияя на прогноз и терапевтические подходы к лечению. Для определения статуса MSI в клинической практике обычно используют метод иммуногистохимии (ИГХ), определяя экспрессию белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, которые составляют MMR [2]. Другой метод с использованием MSI-PCR анализирует пять (NR21, NR24, NR27, BAT25 и BAT26) или более локусов, содержащих мононуклеотидные повторы в парных опухолевых и не опухолевых тканях пациентов. Для определения MSI также можно использовать технологию NGS, которая позволяет одновременно обнаружить изменения генов MMR, а также и мутационную нагрузку опухоли (TMB) [3]. NGS напрямую секвенирует сотни известных генов с целью проверки MSI в опухолевых тканях. В 2017 году для обнаружения MSI был одобрен продукт MSK IMPACT с чувствительностью более 92%, хотя сегодня существуют и более чувствительные методы [4].

MSI характерна для многих типов рака, включая колоректальный рак, РЖ, рак эндометрия, рак молочной железы, лейкомию, аденокортикальную кар-

циному и др. [5]. До недавнего времени определение MSI проводилось с использованием стандартных методов и определенных генов и локусов, и лучше всего изучена MSI при колоректальном раке [6]. Интерес к MSI при различных типах опухолей повысился в связи с тем, что терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета (пембролизумаб) была одобрена для лечения всех типов солидных опухолей, имеющих MSI. Статус MSI вместе с показателями TMB и нарушением MMR является маркером для назначения ингибиторов контрольных точек.

Кроме того, MSI может служить фактором прогноза для некоторых опухолевых типов, в том числе и для РЖ. В исследовании MAGIC группа пациентов с оперируемым первичным РЖ MSI-H (подтип с высокой нестабильностью) продемонстрировала худший прогноз выживаемости при использовании химиотерапии в дополнение к хирургическому лечению [7]. Считается также, что частота MSI+ у пациентов с РЖ зависит от этнической принадлежности, поэтому определение MSI в различных национальных группах является важной задачей для определения потребности в лечении ингибиторами контрольных точек.

Наша работа посвящена исследованию частоты MSI при РЖ у российских пациентов, а также анализу его прогностической значимости.

Методы

Пациенты

Для определения MSI было исследовано 160 парных образцов опухолевой и неопухолевой ткани больных, оперированных по поводу РЖ. Данное исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В работе использовались образцы опухолевой ДНК, а также парные образцы не опухолевой ДНК из пограничной ткани желудка. РЖ был подтвержден у всех пациентов при морфологическом исследовании операционного материала. Для определения стадии TNM использовались клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и последующему наблюдению за пациентами с РЖ [8]. Распределение больных по клиническим группам представлено в **табл. 1**.

Экстракция ДНК

ДНК выделяли с использованием набора DNeasy Blood & Tissue Kits (QIAGEN, Hilden, Germany) в соответствии с протоколом производителя. В работе использовали ДНК с концентрацией не менее 2 нг/мкл, элюированную в 100 мкл АТЕ-буфера. Количество ДНК измеряли на приборе DeNovix QFX (Denovix, WILM, США) с использованием набора Qubit dsDNA BR Assay Kit (ThermoFisher, Уолтем, Массачусетс, США).

Определение статуса MSI

Определение MSI проводили путём фрагментного анализа ДНК на приборе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, Уолтем, Массачусетс, США) с использованием пяти моноклеотидных маркеров (NR21, NR24, NR27, BAT25 и BAT26) (**табл. 2**). Фрагменты ДНК ам-

плифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Реакционная смесь для ПЦР (25 мкл) включала qPCR mix–HS (5x) («Евроген», Москва, Россия) – 5 мкл, H₂O – 17 мкл, праймеры (F + R) (0,1 мкМ) – 1 + 1 мкл, образец ДНК (1–10 нг) – 1 мкл. Условия ПЦР: 95 °С – 5 мин; 45 циклов – 95 °С – 30 с, 56 °С – 30 с, 72 °С – 10 с; 72 °С – 2 мин; 4 °С – хранение.

Статистический анализ

Полученные результаты сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения более 3 групп использовали критерий хи-квадрат. Двусторонний $p < 0,05$ считался статистически значимым. Общая вероятность выживания рассчитывалась методом предельного произведения Каплана-Мейера от даты операции до смерти по любой причине и сравнивалась статистически с использованием критерия Мантл-Хензеля (логарифмический ранг).

Результаты

По результатам исследования MSI была обнаружена у 28 из 160 пациентов, что составляет 17,5%. На **рис. 1** представлены примеры фрагментного анализа для определения MSI в образцах нормальной и опухолевой ткани желудка.

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациентов в зависимости от статуса MSI

Table 1. Clinical and pathological characteristics of patients according to MSI status

Параметры		Общее число	MSI+	MSS	Уровень значимости p
		160 (100%)	28 (17,5%)	132 (82,5%)	
Возраст	<50	35 (21,8%)	2 (7,1%)	33 (25%)	0,038
	>50	125 (78,2%)	26 (92,9%)	99 (75%)	
Пол	М	94 (58,8%)	14 (50%)	80 (60,6%)	0,301
	Ж	66 (41,2%)	14 (50%)	52 (39,4%)	
Т	T1-2	51 (31,8%)	4 (14,2%)	50 (37,9%)	0,017
	T2-4	106 (66,3%)	24 (85,8%)	82 (62,1%)	
N	N0	64 (40%)	6 (21,4%)	58 (43,9%)	0,028
	N1-3	96 (60%)	22 (78,6%)	74 (56,1%)	
М	M0	133 (83,1%)	28 (100%)	105 (79,5%)	0,009
	M1	27 (16,9%)	0 (0%)	27 (20,5%)	
Классификация по Лорен	Диффузный	66 (41,3%)	6 (21,4%)	60 (45,5%)	0,046
	Интестинальный	82 (51,2%)	19 (67,9%)	63 (47,7%)	
	Недифференцир.	12 (7,5)	3 (10,7%)	9 (6,8%)	
Стадия	I-II	74 (46,3%)	13 (46,4%)	61 (46,2%)	0,676
	III-IV	86 (53,7%)	15 (53,6%)	71 (53,7%)	
Локализация	Тело	91 (56,9%)	20 (71,4%)	71 (53,8%)	0,281
	Антральный отдел	42 (26,2%)	6 (21,5%)	36 (27,3%)	
	Кардия	22 (13,8%)	2 (7,1%)	20 (15,2%)	

В группу MSI-H определяли пациентов при наличии нестабильности в 2 и более маркерах, в группу MSI-L — при наличии нестабильности менее чем в 2 маркерах [10]. Все наши 28 пациентов продемонстрировали нестабильность двух и более маркеров, поэтому они были объединены в одну группу MSI+. При анализе ассоциаций MSI с клинико-патологическими характеристиками пациентов выявлена достоверная ассоциация с возрастом старше 50 лет ($p=0,038$), размером опухоли (T3-T4) ($p=0,017$), метастазами в региональные лимфатические узлы (N1-N3) ($p=0,028$), отдаленными метастазами (M1) ($p=0,009$) и интестинальным типом по классификации Лорен ($p=0,046$) (табл. 1). При исследовании связи 5-летней выживаемости пациентов с MSI достоверных различий не выявлено, поскольку у 16 из 28 MSI+ пациентов еще не прошло 5 лет с момента постановки диагноза. При сравнении других клинических параметров (пол, стадия и анатомическая локализация опухоли) статистически значимые различия не обнаружены.

Для определения отдаленных результатов пятилетней выживаемости пациентов, которым было выполнено генетическое исследование MSI, проведена оценка в группе из 135 больных. У 10 пациентов с MSI+ подтипом пятилетняя выживаемость составила 50%, у 125 пациентов с микросателлитно-стабильным (MSS) подтипом — 45,6%. Мы не выявили достоверных различий в выживаемости между пациентами MSI+ и MSS РЖ (рис. 2).

Обсуждение

В нашем исследовании распространенность MSI составила 28/160 (17,5%). По данным The Cancer Genome Atlas (TCGA) общая распространенность MSI при РЖ оказалась выше и составила 22%, но ряд исследований из Кореи, Китая и Мексики демонстри-

руют, что частота MSI у пациентов с РЖ значительно ниже и составила от 10 до 11% [11, 12]. В России в исследовании Мусаелян с соавт. распространенность MSI при РЖ составила 1,75%, однако, было обследовано только 57 пациентов с РЖ, поэтому трудно оценить реальную частоту [13]. По результатам исследования Shubin V. с соавт. частота MSI у пациентов с колоректальным раком на территории России составила 15% [14].

В данной работе мы провели сравнительный анализ зависимости клинических показателей от наличия MSI+ у пациентов с подтвержденным диагнозом РЖ. В нашем исследовании подтверждены некоторые известные ассоциации между клиническими особенностями РЖ и MSI+, включая возраст старше 50 лет ($p=0,038$), размер опухоли T3-T4 ($p=0,017$) и отсутствие отдаленных метастазов ($p=0,009$) [11, 12, 15]. Однако наши данные не показали связи между фенотипом MSI-H и женским полом, гистологическими признаками муцинозного типа РЖ [16] и меньшей глубиной инвазии [17]. Нами выявлена достоверная ассоциация между наличием MSI, и интестинальным типом РЖ ($p=0,046$), согласно классификации Лорен. Согласно предыдущим исследованиям, для опухоли, ассоциированной с MSI не характерно повышенное метастазирование в лимфатические узлы [8, 18]. Фактически, среднее значение вовлеченных лимфоузлов у пациентов с MSI+ было в 5 раз меньше, чем у пациентов с MSS РЖ [18]. Однако в нашем исследовании у пациентов с MSI наблюдался повышенный уровень метастазирования в лимфатические узлы (N1-N3). Полученные нами результаты согласуются с исследованиями из Японии и Кореи, где MSI при РЖ была в значительной степени связана с лимфатической инвазией и скрытыми метастазами в лимфатических узлах.

Таблица 2. Характеристики маркеров, используемых для фрагментного анализа

Table 2. Characteristics of markers for fragment analysis

Маркер	Ген	Локализация	Геномные координаты (GRCh38)	Праймеры 5'–3'	Длина фрагмента
NR21	<i>SLC7A8</i>	14q11.2	14:23,125,294–23,183,659	FAM–AGTCGCTGGCACAGTTCTA R–CTGGTCACTCGCGTTTACAA	110
NR24	<i>ZNF2</i>	2q11.1	2:95,165,808–95,184,316	FAM–CTGAATTTTACCTCCTGAC R–ATTGTGCCATTGCATTCCAA	129
BAT25	<i>KIT</i>	4q12	4:54,657,927–54,740,714	FAM–CGCCTCCAAGAATGTAAGT R–TCTGCATTTTAACTATGGCTC	124
BAT26	<i>MSH2</i>	2p21–p16	2:47,403,066–47,634,500	FAM–TGACTACTTTTGACTTCAGCC R–AACCATTCAACATTTTAAACCC	122
NR27	<i>MAP4K3</i>	2p22.1	2:39,248,940–39,437,311	FAM–AACCATGCTTGCAAACCACT R–CGATAATACTAGCAATGACC	90

Согласно литературным данным, распределение по полу пациентов с MSI было близким к 50%, а в группе пациентов с MSS РЖ количество мужчин было в два раза больше [11, 12]. Тенденция на такое распределение по полу пациентов наблюдается и в нашем исследовании. Пациенты с MSI представлены обоими полами в равной пропорции, а среди пациентов с MSS РЖ

в 60,6% преобладали мужчины. Похожие результаты наблюдались и в других исследованиях [19].

При анализе ассоциаций в зависимости от анатомической локализации авторами из разных стран установлен факт, что MSI чаще встречается у пациентов с локализацией опухоли в антральном отделе желудка [11, 12, 19], что не подтверждается нашими результатами. Со-

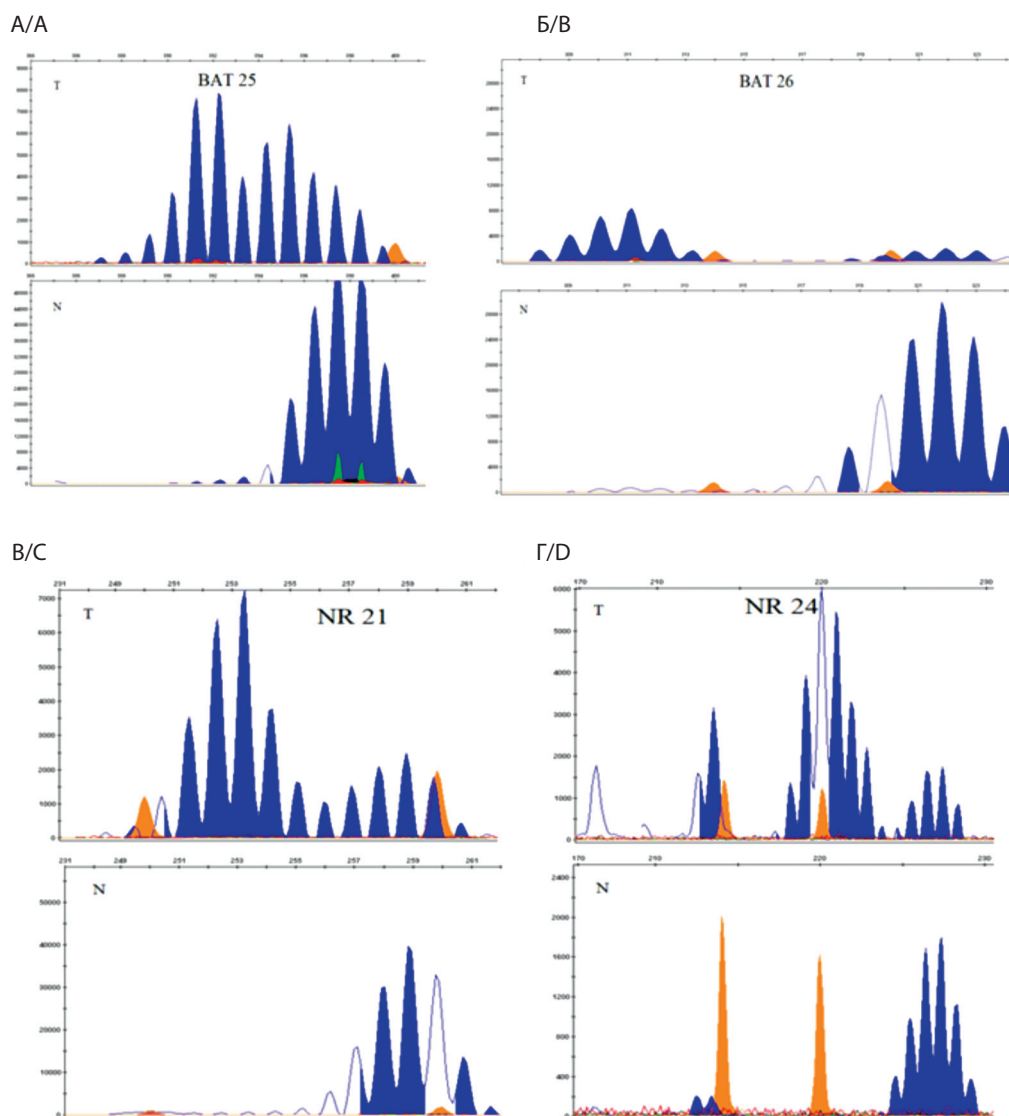


Рис. 1. Тестирование MSI в опухолевой (Т) и неопухолевой тканях (N) пациентов с РЖ.

На электрофореграмме опухолевой ткани (Т) MSI+пациентов (А, Б, В, Г) все исследуемые мононуклеотидные маркеры (NR21, NR24, BAT25 и BAT26) нестабильны, что проявляется наличием дополнительных аллелей по сравнению с неопухолевой тканью.

Fig. 1. MSI testing in tumor (T) and non-tumor tissue (N) from patients with gastric cancer.

All mononucleotide markers studied (NR21, NR24, BAT25 and BAT26) are unstable in tumor tissue (T) of MSI+ patients (A, B, V, G), which is manifested by additional alleles compared to non-tumor tissue.

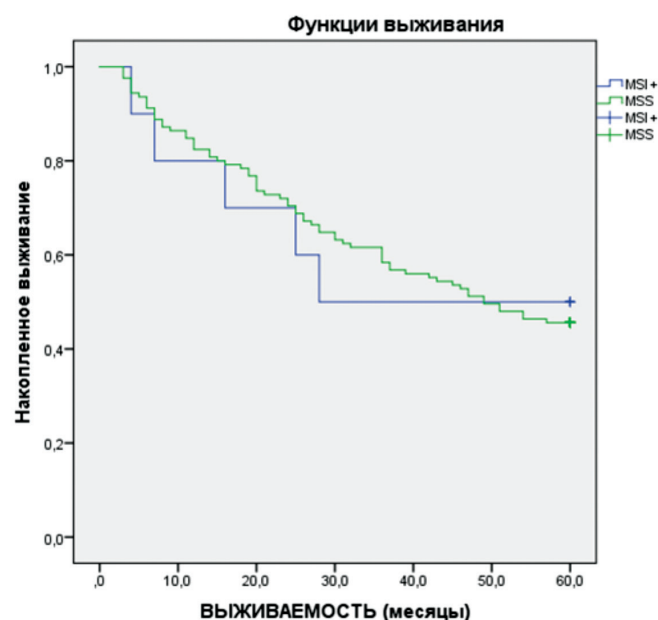


Рис. 2. График Каплана-Майера сравнения выживаемости пациентов с MSI+ и MSS.

Fig. 2. Kaplan-Meier plot comparing survival between MSI+ and MSS patients.

гласно нашим данным, подавляющее число (71,4%) опухолей с MSI было обнаружено в теле желудка, в то время как в азиатской популяции данное значение было на уровне 25%, а в мексиканской популяции — 40%. Можно предположить, что более высокая частота MSI при РЖ с локализацией в теле желудка может быть связана с особенностями выборки наших пациентов.

Связь статуса MSI с прогнозом РЖ остается неоднозначной, некоторые исследования подтверждают хороший прогноз, а другие данные противоречивы [20]. Метаанализ исследований групп пациентов с MSI-Н РЖ показал, что у пациентов с MSI снижены риск метастазирования в лимфатические узлы и инвазия опухоли, что может являться признаком благоприятного течения заболевания [8].

Изучение MSI при РЖ важно по нескольким причинам, включая прогнозирование течения заболевания и корректировку лечения. Прогностическая значимость MSI при РЖ заключается в том, что пациенты демонстрируют лучшую общую выживаемость по сравнению с MSS РЖ, хотя в нашем исследовании этого показать не удалось [9]. Данные, полученные в результате исследования MSI при РЖ, могут дать ценную информацию, которая может существенно помочь в лечении пациентов. MSI+ опухоль характеризует-

ся повышенной мутационной нагрузкой и мутациями в генах, кодирующих белки, участвующие в онкогенных сигнальных путях, что делает опухоль чувствительной к иммунотерапии [21]. В клинической практике сегодня принято проводить молекулярно-генетическое тестирование MSI с целью планирования иммунотерапии при местно-распространенных операбельных, неоперабельных и диссеминированных процессах, а также для определения показаний к неоадьювантной и адьювантной химиотерапии (ХТ) при операбельных формах [22]. Традиционным подходом к лечению РЖ с MSI является адьювантная ХТ, которую назначают после операции, чтобы снизить риск рецидива. Однако согласно последним рекомендациям ESMO пациентам с наличием MSI в опухоли, подвергшимся радикальному хирургическому лечению, адьювантная ХТ не рекомендуется [22]. Наиболее распространенными препаратами для лечения РЖ являются фторурацил, лейковорин, оксалиплатин и доцетаксел, хотя режим ХТ может варьироваться в каждом конкретном случае. В состав лекарственной терапии для пациентов с РЖ может быть включен трастузумаб при наличии гипергиперэкспрессии HER2 в опухоли или иммунотерапия (ниволумаб, пембролизумаб) при MSI-Н, что увеличивает частоту полных патоморфологических ответов с возможным положительным влиянием на выживаемость.

Литература

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019;144:1941–53. doi: 10.1002/ijc.31937.
2. Lastraioli E., Romoli M.R., Arcangeli A. Immunohistochemical biomarkers in gastric cancer research and management. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012. doi: 10.1155/2012/868645.
3. Hempelmann J.A., Lockwood C.M., Konnick E.Q., et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. *J Immunother cancer*. 2018;6. doi: 10.1186/s40425-018-0341-y.
4. Cheng D.T., Prasad M., Chekaluk Y., et al. Comprehensive detection of germline variants by MSK-IMPACT, a clinical diagnostic platform for solid tumor molecular oncology and concurrent cancer predisposition testing. *BMC Med Genomics*. 2017;10. doi: 10.1186/s12920-017-0271-4.
5. Akagi K., Oki E., Taniguchi H., et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci*. 2021;112:1105–13. doi: 10.1111/cas.14798.
6. Flecchia C., Zaanani A., Lahlou W., et al. MSI colorectal cancer, all you need to know. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101983.
7. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:1197–203. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6762.
8. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for

- diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27 suppl 5:v38–49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
9. 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. doi: 10.1186/s12935-019-1091-8.
 10. Sun B.L. Current Microsatellite Instability Testing in Management of Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2021;20:e12–20. doi: 10.1016/j.clcc.2020.08.001.
 11. Kim J.W., Cho S.Y., Chae J., et al. Adjuvant Chemotherapy in Microsatellite Instability-High Gastric Cancer. *Cancer Res Treat*. 2020;52:1178–87. doi: 10.4143/crt.2020.313.
 12. Cai Z., Song H., Fingerhut A., et al. A greater lymph node yield is required during pathological examination in microsatellite instability-high gastric cancer. *BMC Cancer*. 2021;21:1–9. doi: 10.1186/s12885-021-08044-8.
 13. Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Budnikova A.S., et al. Clinical and morphological portrait of tumors with microsatellite instability. *Usp Mol Onkol*. 2021;8:52–9. doi: 10.3325/cmj.2012.53.328.
 14. Shubin V., Shelygin Y., Achkasov S., et al. Microsatellite Instability in Russian Patients with Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23. doi: 10.3390/ijms23137062.
 15. Buckowitz A., Knaebel H.P., Benner A., et al. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. *Br J Cancer*. 2005;92:1746–53. doi: 10.1038/sj.bjc.6602534.
 16. Falchetti M., Saieva C., Lupi R., et al. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol*. 2008;39:925–32. doi: 10.1016/j.humpath.2007.10.024.
 17. Beghelli S., De Manzoni G., Barbi S., et al. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery*. 2006;139:347–56. doi: 10.1016/j.surg.2005.08.021.
 18. Polom K., Marrelli D., Pascale V., et al. The pattern of lymph node metastases in microsatellite unstable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:2341–8.
 19. Zepeda-Najar C., Palacios-Astudillo R.X., Chávez-Hernández J.D., Lino-Silva L.S., Salcedo-Hernández R.A. Prognostic impact of microsatellite instability in gastric cancer. *Contemp Oncol (Poznan, Poland)*. 2021;25:68–71. doi: 10.5114/wo.2021.104939. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.007.
 20. Zhu L., Li Z., Wang Y., Zhang C., Liu Y., Qu X. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3:699–705. doi: 10.3892/mco.2015.506.
 21. Ratti M., Lampis A., Hahne J.C., Passalacqua R., Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75:4151–62. doi: 10.1007/s00018-018-2906-9.
 22. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., К и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):382-400.
 - solid tumor molecular oncology and concurrent cancer predisposition testing. *BMC Med Genomics*. 2017;10. doi: 10.1186/s12920-017-0271-4.
 5. Akagi K., Oki E., Taniguchi H., et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci*. 2021;112:1105–13. doi: 10.1111/cas.14798.
 6. Flecchia C., Zaanani A., Lahlou W., et al. MSI colorectal cancer, all you need to know. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101983.
 7. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:197–203. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6762.
 8. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27 suppl 5:v38–49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
 9. 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. doi: 10.1186/s12935-019-1091-8.
 10. Sun B.L. Current Microsatellite Instability Testing in Management of Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2021;20:e12–20. doi: 10.1016/j.clcc.2020.08.001.
 11. Kim J.W., Cho S.Y., Chae J., et al. Adjuvant Chemotherapy in Microsatellite Instability-High Gastric Cancer. *Cancer Res Treat*. 2020;52:1178–87. doi: 10.4143/crt.2020.313.
 12. Cai Z., Song H., Fingerhut A., et al. A greater lymph node yield is required during pathological examination in microsatellite instability-high gastric cancer. *BMC Cancer*. 2021;21:1–9. doi: 10.1186/s12885-021-08044-8.
 13. Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Budnikova A.S., et al. Clinical and morphological portrait of tumors with microsatellite instability. *Usp Mol Onkol*. 2021;8:52–9. doi: 10.3325/cmj.2012.53.328.
 14. Shubin V., Shelygin Y., Achkasov S., et al. Microsatellite Instability in Russian Patients with Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23. doi: 10.3390/ijms23137062.
 15. Buckowitz A., Knaebel H.P., Benner A., et al. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. *Br J Cancer*. 2005;92:1746–53. doi: 10.1038/sj.bjc.6602534.
 16. Falchetti M., Saieva C., Lupi R., et al. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol*. 2008;39:925–32. doi: 10.1016/j.humpath.2007.10.024.
 17. Beghelli S., De Manzoni G., Barbi S., et al. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery*. 2006;139:347–56. doi: 10.1016/j.surg.2005.08.021.
 18. Polom K., Marrelli D., Pascale V., et al. The pattern of lymph node metastases in microsatellite unstable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:2341–8.
 19. Zepeda-Najar C., Palacios-Astudillo R.X., Chávez-Hernández J.D., Lino-Silva L.S., Salcedo-Hernández R.A. Prognostic impact of microsatellite instability in gastric cancer. *Contemp Oncol (Poznan, Poland)*. 2021;25:68–71. doi: 10.5114/wo.2021.104939. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.007.
 20. Zhu L., Li Z., Wang Y., Zhang C., Liu Y., Qu X. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3:699–705. doi: 10.3892/mco.2015.506.
 21. Ratti M., Lampis A., Hahne J.C., Passalacqua R., Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75:4151–62. doi: 10.1007/s00018-018-2906-9.
 22. Besova N.S., Bolotina L.V., Gamayunov S.V., et al. Prakticheskiye rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka zheludka [Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer]. *Zlokachestvennyye opukholi* [Malignant tumours]. 2023;13:405–24. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-405-424.

References

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019;144:1941–53. doi: 10.1002/ijc.31937.
2. Lastraioi E., Romoli M.R., Arcangeli A. Immunohistochemical biomarkers in gastric cancer research and management. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012. doi: 10.1155/2012/868645.
3. Hempelmann J.A., Lockwood C.M., Konnick E.Q., et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. *J Immunother cancer*. 2018;6. doi: 10.1186/s40425-018-0341-y.
4. Cheng D.T., Prasad M., Chekaluk Y., et al. Comprehensive detection of germline variants by MSK-IMPACT, a clinical diagnostic platform for