

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-138-146



Микросателлитная нестабильность при раке эндометрия: место методов определения и их клиническое применение. Согласованное мнение экспертов

А. С. Тюляндина^{1, 2}, Е. А. Ульрих^{3, 4}, Л. А. Коломиец⁵, С. Э. Красильников⁶, А. Г. Кедрова^{7, 8}, А. А. Румянцев¹, Г. А. Раскин^{9, 10}, А. И. Нестерова^{11, 12}, М. В. Волконский¹³, О. Н. Чуруксаева⁵, А. Ю. Горянинова^{14, 15}, В. В. Жаворонкова^{16, 17}, В. Н. Дмитриев^{18, 19}, С. Т. Назранова²⁰, А. В. Шкрадюк²¹, К. С. Волкова²², А. И. Арутюнова²³, С. Н. Куницкая²¹, Л. В. Степура²⁴, Т. Г. Золоторева²², Е. Б. Шахнович²⁵, Е. В. Пономарева²¹, М. А. Строкова²¹, А. С. Данилова¹³, Е. С. Мартынова²⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

⁶Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

⁷отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁸кафедра акушерства и гинекологии Академии послепломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

⁹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

¹⁰ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;

¹¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

¹²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

¹³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 6;

¹⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

¹⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

¹⁶ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;

¹⁷ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 12;

¹⁸ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85;

¹⁹ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер»; Россия, 308010 Белгород, ул. Куйбышева, 1;

²⁰ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики; Россия, 360051 Нальчик, ул. Лермонтова, 23;

²¹ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова»; Россия, 295023 Симферополь, ул. Беспалова, 49а;

²²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;

²³ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер»; Россия, 357502 Пятигорск, проспект Калинина, 31;

²⁴ГБУ РО «Онкодиспансер» в г. Шахты; Россия, 346500 Шахты, ул. Шевченко, 153;

²⁵ГБУЗ МО «Королёвская городская больница»; Россия, 141070 Королёв, ул. Циолковского, 24;

²⁶КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Контакты: Александра Сергеевна Тюляндина atjulandina@mail.ru

Дефицит системы репарации неспаренных оснований представляет собой уникальное молекулярное нарушение, встречающееся в 20–30 % опухолей эндометрия. Исследование дефицита системы репарации неспаренных оснований/наличия микросателлитной нестабильности приносит диагностическую пользу, поскольку эти нарушения являются биомаркером эндометриальной аденокарциномы, повышает возможности идентификации пациенток группы высокого риска развития синдрома Линча, определяет прогноз жизни пациентки и дает понимание эффективности ингибиторов контрольных точек и их комбинаций. В настоящей обзорной статье представлены современные данные по диагностике, прогностической и предиктивной значимости микросателлитной нестабильности при раке эндометрия, а также предполагаемый алгоритм тестирования дефицита системы репарации/микросателлитной нестабильности.

Ключевые слова: дефицит системы репарации неспаренных оснований, микросателлитная нестабильность, иммунотерапия, рак эндометрия, рак тела матки, пембролизумаб, левнатиниб

Для цитирования: Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Коломиец Л.А. и др. Микросателлитная нестабильность при раке эндометрия: место методов определения и их клиническое применение. Согласованное мнение экспертов. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):138–46. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-138-146

Microsatellite instability in endometrial cancer: the role of diagnostic methods and their clinical application. Expert consensus

A.S. Tyulyandina^{1,2}, E.A. Ulrikh^{3,4}, L.A. Kolomiets⁵, S.E. Krasilnikov⁶, A.G. Kedrova^{7,8}, A.A. Rumyantsev¹, G.A. Raskin^{9,10}, A.I. Nesterova^{11,12}, M.V. Volkonskiy¹³, O.N. Churuksaeva⁵, A.Yu. Goryainova^{14,15}, V.V. Zhavoronkova^{16,17}, V.N. Dmitriev^{18,19}, S.T. Nazranova²⁰, A.V. Shkradyuk²¹, K.S. Volkova²², A.I. Arutyunova²³, S.N. Kunitskaya²¹, L.V. Stepura²⁴, T.G. Zolotoreva²², E.B. Shakhnovich²⁵, E.V. Ponomareva²¹, M.A. Stroikova²¹, A.S. Danilova¹³, E.S. Martynova²⁶

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁵Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

⁶Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

⁷Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁸Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

⁹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

¹⁰Medical and Diagnostic Center of S. Berezin International Institute of Biological Systems; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029, Russia;

¹²Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia;

¹³Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;

¹⁴Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

¹⁵Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

¹⁶Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;

¹⁷Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Ploschad Pavshykh Bortsov, Volgograd 400131, Russia;

¹⁸Belgorod National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia;

¹⁹Belgorod Oncology Dispensary; 1 Kuybysheva St., Belgorod 308010, Russia;

²⁰Oncology Dispensary, Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic; 23 Lermontova St., Nalchik 360051, Russia;

²¹Y. M. Efetov Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary; 49a Besspalova St., Simferopol 295023, Russia

²²Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

²³Pyatigorsk Regional Oncology Dispensary; 31 Prospekt Kalinina, Pyatigorsk 357502, Russia;

²⁴Oncology Dispensary in Shakhty; 153 Shevchenko St., Shakhty 346500, Russia;

²⁵Korolev City Hospital; 24 Tsiolkovskogo St., Korolev 141070, Russia;

²⁶A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia

Contacts: Alexandra Sergeevna Tyulyandina atjulandina@mail.ru

Deficient DNA mismatch repair (dMMR) is a rare molecular disorder found in 20–30 % of endometrial tumors. Laboratory identification of dMMR/microsatellite instability (MSI) has a high diagnostic value, since these impairments are considered as biomarkers of endometrial adenocarcinoma. They help to identify patients at high risk of Lynch syndrome, evaluate the disease prognosis, and estimate the efficacy of immune checkpoint inhibitors and their combinations. This review details current concepts of MSI diagnostics and discusses its predictive value in patients with endometrial cancer. It also describes a new diagnostic algorithm for the detection of dMMR and MSI.

Keywords: deficient DNA mismatch repair, microsatellite instability, immunotherapy, endometrial cancer, uterine cancer, pembrolizumab, lenvatinib

For citation: Tyulyandina A.S., Ulrikh E.A., Kolomiets L.A. et al. Microsatellite instability in endometrial cancer: the role of diagnostic methods and their clinical application. Expert consensus. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):132–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-132-139

Введение

25 ноября 2022 г. в Москве состоялось совещание экспертов, посвященное определению алгоритма тестирования пациенток на предмет наличия дефицита системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair-deficient, dMMR)/микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) при лечении рака эндометрия (РЭ).

Регистрация в 2017 г. пембролизумаба для лечения опухолей с dMMR стала развитием терапии опухолей эндометрия путем охвата около 20 % всех пациенток. Возможности увеличения продолжительности жизни у преобладающего большинства пациенток появились при регистрации в 2020 г. первой для лечения РЭ иммуно-таргетной комбинации левватиниба и пембролизумаба. Появление терапии, увеличивающей продолжительность жизни больных, сделало актуальным определение статуса dMMR/MSI, что потребовало формирования единых принципов проведения такого тестирования, в фокусе которого находится пациентка.

Целью публикации является формирование клинически обоснованного подхода к диагностике, оценке прогноза и выбору тактики лечения опухолей эндометрия в зависимости от статуса dMMR/MSI.

В 2021 г. в России был зарегистрирован 22 951 новый случай рака тела матки, смертность составила 1,9 %. При этом в 70,8 % случаев заболевание диагностируется на I стадии, и 65,2 % женщин наблюдаются 5 лет и более [1].

При появлении отдаленных метастазов показатель 5-летней выживаемости снижается до 17 %. Именно лечение этой группы пациенток представляет во многом нерешенную медицинскую задачу [2].

Широко используемая в последние десятилетия классификация учитывала такие прогностические факторы, как гистологический подтип, степень злокачественности, лимфоваскулярную инвазию и стадию заболевания. Такой подход обладает рядом недостатков, наиболее значимый из которых — плохая воспроизводимость. В основу новой классификации были положены молекулярные альтерации генов канцерогенеза, описанные по результатам работы TCGA (The Cancer Genome Atlas). Выделены 4 подтипа: опухоли с мутацией *POLE* (ДНК-полимеразы эpsilon), обладающие наилучшим прогнозом; опухоли с наличием MSI или dMMR, обладающие промежуточным прогнозом; опухоли с мутацией в гене белка p53, имеющие наихудший прогноз; неспецифический тип опухолей, не имеющих ни одного признака и обладающих промежуточным прогнозом [3, 4].

Механизм возникновения микросателлитной нестабильности и нарушения репарации неспаренных оснований

Система репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR) — одна из систем, сохраняющих генетическую стабильность в молекуле ДНК, восстанавливающих повреждения, которые накапливаются в ДНК при функционировании клетки. Основная ее задача — предотвращение появления новых мутаций в краткосрочной перспективе и развития опухоли в долгосрочной перспективе. Ключевые элементы системы MMR — двухбелковые гетеродимеры, MSH2-MSH6, ответственные за распознавание неспаренного участка и связывание с нитью ДНК, и димеры MLH1-PMS2, запускающие конечные этапы восстановления ДНК.

Белки системы MMR помимо распознавания и восстановления ДНК принимают участие в контроле клеточного цикла во время рекомбинации ДНК, способствуя удалению путем апоптоза клеток с неисправленными повреждениями ДНК – мутациями [5]. Дефицит системы MMR – наиболее часто следствие мутаций или делеций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или генопромоутере *MLH1* [6]. У пациенток с синдромом Линча недостаточность системы репарации обусловлена наличием 2 мутаций: герминальной и приобретенной [7], в то время как у пациенток без синдрома Линча дефицит системы MMR является следствием 2 приобретенных мутаций, которые наиболее часто представляют собой гиперметилирование промотора *MLH1* с соматической потерей другого аллеля [8]. В ситуации двойных соматических мутаций генетическая картина может напоминать синдром Линча, что повышает вероятность неверной интерпретации заболевания как наследственного синдрома, а не спорадической мутации в опухоли [9].

Микросателлиты и MSI. Микросателлиты – повторяющиеся последовательности ДНК, состоящие из 2–5 одинаковых нуклеотидов. Такие последовательности вносят ошибки при трансляции ДНК-полимеразой. Появление таких микросателлитов – результат нарушения работы системы MMR. MSI – феномен наличия повторяющихся последовательностей нуклеотидов при наличии дефектов в работе системы MMR. Транс-

крипция с таких участков приводит к появлению множества неоантигенов и, как следствие, к активации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов с последующей инфильтрацией ими опухоли. Таким образом формируется феномен «горячего» фенотипа опухоли, отвечающий на иммунотерапию [10]. Табл. 1 демонстрирует возможности взаимозаменяемости терминов MSI и dMMR.

Причины необходимости тестирования на предмет наличия дефицита системы репарации неспаренных оснований и микросателлитной нестабильности

Необходимость тестирования оценивается с точки зрения вклада тестирования в лечение пациента. Тестирование приобретает значимость при наличии: 1) технической точности; 2) достаточной чувствительности и специфичности; 3) вклада в изменение понимания заболевания врачом; 4) изменения тактики лечения пациента; 5) изменения прогноза жизни пациента; 6) социального влияния на клиническое преимущество и стоимость выбранного метода лечения [11]. При оценке точности тестирования для определения статуса системы MMR/наличия MSI чувствительность иммуногистохимического (ИГХ) метода варьирует от 60,7 до 100 %, а чувствительность полимеразной цепной реакции (ПЦР) составляет 41,7–100 % [12].

Проводимое исследование для определения статуса dMMR/наличия MSI прямо указывает:

Таблица 1. Сравнение микросателлитной нестабильности и дефицита системы репарации неспаренных оснований
Table 1. Comparison of microsatellite instability and deficient DNA mismatch repair

| Дефицит системы репарации (dMMR) Deficient DNA mismatch repair (dMMR) | Микросателлитная нестабильность (MSI) Microsatellite instability (MSI) |
|---|--|
| Дефицит системы репарации неспаренных оснований Deficient DNA mismatch repair | Наличие молекулярных альтераций, т. е. фенотип с наличием гипермутаций The presence of molecular alterations, i. e. hypermutation phenotype |
| Приводит к появлению микросателлитной нестабильности Leads to microsatellite instability | Является результатом нарушения работы системы репарации неспаренных оснований Results from dysfunctional DNA mismatch repair |
| Характеризуется молекулярными нарушениями в функционировании хотя бы одного из белков системы репарации неспаренных оснований Characterized by at least one defective protein involved in DNA mismatch repair | Характеризуется инсерцией или делецией короткой последовательности нуклеотидов в аллелях микросателлита (повторяющейся последовательности одинаковых нуклеотидов различной длины в ДНК) Characterized by an insertion or deletion of a short DNA fragment in the microsatellite alleles (repeating DNA sequence of identical nucleotids of different lengths) |
| Оценивается иммуногистохимическим методом. Значимой является потеря экспрессии белков системы репарации неспаренных оснований (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) Evaluated using immunohistochemistry. Loss of mismatch repair proteins (such as MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) is significant | Оценивается при прямом сравнении варибельности длин микросателлитов при полимеразной цепной реакции или секвенировании нового поколения Estimated by direct comparison of the variability of microsatellite lengths using polymerase chain reaction or new-generation sequencing |

- 1) на диагностическую пользу: dMMR/MSI-H являются биомаркером эндометриальной аденокарциномы;
- 2) возможность прескрининга — идентификации пациенток группы высокого риска развития синдрома Линча;
- 3) прогностическую пользу: наличие dMMR/MSI-H меняет прогноз жизни пациента;
- 4) предиктивную пользу, заключающуюся в понимании эффективности ингибиторов контрольных точек и их комбинаций [13].

В случае РЭ ввиду имеющегося арсенала опций как для пациенток со статусом pMMR (proficient mismatch repair) (ленватиниб и пембролизумаб), так и для пациенток с dMMR (пембролизумаб) тактика лечения будет меняться, при этом продемонстрировано увеличение продолжительности жизни при использовании таргетной терапии [14, 15].

Методы диагностики дефицита системы репарации неспаренных оснований и микросателлитной нестабильности

Для выявления феномена dMMR или синонимичного по содержанию феномена MSI помимо секвенирования нового поколения (NGS) используются метод ПЦР (для выявления MSI) и ИГХ-исследование (для выявления потери экспрессии белков системы репарации (dMMR)). Оба метода являются стандартизованными, используются на протяжении длительного времени и имеют высокую степень корреляции между собой (>95 %). Поэтому оба метода являются эквивалентными для диагностики dMMR/MSI-H статуса [16, 17].

Иммуногистохимическое исследование — наиболее представленный в России метод выявления dMMR. Преимуществами являются широкое распространение в лабораториях, приемлемая доступность и большой опыт ИГХ-исследований у патоморфологов. Несмотря на функционирование системы MMR как совокупности 2 гетеродимеров, анализ экспрессии только 2 белков MSH6 и PMS2 является недостаточным для клинической практики, описаны случаи исключительной потери экспрессии MSH2, случаи слабой экспрессии MSH6 и потери MSH2. Кроме того, исследование всех 4 маркеров позволяет повысить достоверность диагностики в материале с дефектами фиксации/проводки. Важным для верной интерпретации является наличие внутреннего контроля — наличия экспрессии в лимфоцитах и других окружающих тканях, наличия клональных зон окрашивания [18–20].

К преимуществам ИГХ-метода относятся:

- хорошая чувствительность и специфичность;
- доступность и техническая простота;
- необходимость наличия образца лишь опухолевой ткани (без необходимости получения нормальной ткани);

- достаточно точное определение белка/гена — нарушителя системы MMR (что упрощает диагностику синдрома Линча).

К ограничениям ИГХ-метода относятся:

- небольшое количество ложноотрицательных результатов (в редких случаях метилирование гена-промоутера *MLH1* картина может имитировать окраску белка MLH1, а мутация гена *MSH6* — не приводит к нарушению синтеза белка);
- ухудшение точности исследования при нарушении техники фиксации;
- неточность результата при наличии гетерогенности клонов dMMR и pMMR в опухоли;
- сложность выполнения на небольших образцах опухолевой ткани.

Полимеразная цепная реакция. Оценка статуса dMMR/MSI методом ПЦР включает капиллярный электрофорез и оценку результатов. Эта платформа является высокочувствительной и простой в интерпретировании. Существует 2 основных методических подхода. Конвенциональная ПЦР требует наличия образца нормальной ткани или крови для сравнения, что затрудняет использование этого типа ПЦР. Метод ПЦР в режиме реального времени является преимущественным ввиду скорости выполнения и того, что он не требует образцов нормальной ткани. При этом оба метода — конвенциональная ПЦР и ПЦР в режиме реального времени — эквивалентны [21].

Преимущества метода ПЦР:

- сопоставимость с данными ИГХ-метода;
- выявление наличия микросателлитов вне зависимости от функционирования белков системы MMR (при наличии миссенс-мутации в генах белков их функционирование может меняться незначительно);
- достаточно небольшого образца опухолевой ткани;
- хорошая воспроизводимость.

Ограничения метода ПЦР:

- не является повсеместно распространенным методом исследования;
- занимает больше времени, чем ИГХ-исследование;
- в зависимости от вида методики ПЦР может потребоваться образец нормальной ткани;
- при РЭ не подходят традиционные панели, применяемые при аденокарциноме толстой кишки.

Секвенирование нового поколения обеспечивает быстрый анализ больших объемов последовательностей ДНК и включает получение множества коротких последовательностей ДНК путем разрезания исходной ДНК опухоли, многократную амплификацию этих коротких последовательностей с помощью ПЦР, получение из этих последовательностей библиотеки генов, высокопроизводительное прочтение этих генных фрагментов и последующий компьютерный анализ результатов прочтения генных фрагментов [22].

Преимущества метода NGS:

- достаточно небольшого образца тканей;

- потенциально более точный метод для определения статуса MSI по сравнению с ПЦР;
- обеспечивает оценку статуса не только MSI/MMR, но и p53abn, POLE и позволяет определить величину опухолевой нагрузки;
- Ограничения метода NGS:
- не является рутинным, не имеет широкого распространения;
- невысокая доступность.

В табл. 2 проводится сопоставление практических сторон применения методов оценки MSI и dMMR в рутинной клинической практике.

Алгоритм диагностики нарушений системы репарации неспаренных оснований и микросателлитной нестабильности

Выбор метода тестирования. Выбор метода исследования основывается на компромиссе диагностической пользы и доступности. Большинство рекомендаций экспертов (ESMO-ESTRO-ESGO, ISGyP) считают наиболее оправданным начинать диагностику с ИГХ-метода. Дополнительным преимуществом является точное понимание измененного гена/белка [13, 23]. В случае сомнения в результатах возможно использование метода ПЦР как контрольного. При этом доступность ПЦР в рамках программы обязательного медицинского страхования ниже и трудоемкость выше (в части случаев требуется получение образца нормальной ткани), кроме того, ПЦР не обеспечивает инфор-

мацией об измененном гене/белке [23]. Метод NGS может быть основным источником информации для определения прогноза согласно классификации TCGA. При этом техническая нераспространенность и малая доступность отводят NGS роль вспомогательного метода.

Обзор ключевых тезисов тестирования для выявления dMMR/MSI. Синдром Линча – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызываемое нарушением в одном из генов системы MMR и составляющее 3–5 % всех случаев РЭ. Выявление случаев синдрома Линча носит социальный характер: диагностика этого синдрома необходима и у членов семьи пациентки [24]. В 2018 г. в рекомендации NCCN включили определение dMMR как универсальный тест для всех впервые зарегистрированных случаев РЭ. Рекомендовано выполнение тестирования MMR для выявления синдрома Линча у всех пациенток с диагностированным РЭ в возрасте моложе 50 лет [25]. Отмечалось, что 57,1 % случаев синдрома Линча не могли быть выявлены на основании таких критериев, как возраст и анамнез развития опухоли, а 28,6 % больных не могли быть идентифицированы даже при учете семейного анамнеза. Такие данные делают диагностические критерии Бетесда (возраст и семейный анамнез в первую очередь) недостаточными для выявления синдрома Линча [26]. ИГХ-исследование рассматривалось как стандартная процедура и рекомендовалось к проведению как «золотой стандарт».

Таблица 2. Клиническая доступность различных методов оценки микросателлитной нестабильности/дефицита системы репарации
Table 2. Clinical availability of various methods for assessing microsatellite instability/deficient DNA mismatch repair

| Метод Method | Доступность Availability | Время выполнения Time to result | Включение в систему обязательного медицинского страхования Included in the program of compulsory health insurance | Необходимое количество ткани Required amount of tissue | Одновременная оценка других маркеров Simultaneous assessment of other markers | Определение дефектного гена Identification of a defective gene |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|--|---|--|---|
| Иммуногистохимический метод Immunohistochemistry | Широкая Widely available | 2–7 сут 2–7 days | Да Yes | Небольшое Small | P53 – да, POLE – нет P53 – yes, POLE – no | Да Yes |
| Конвенциональная полимеразная цепная реакция Conventional polymerase chain reaction | Широкая Widely available | 3–5 сут 3–5 days | Нет No | Достаточное Substantial | Нет No | Нет No |
| Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени Real-time polymerase chain reaction | Ограниченная Limited availability | 2–3 сут 2–3 days | В ряде регионов In some regions | Небольшое Small | Нет No | Нет No |
| Секвенирование нового поколения Next-generation sequencing | Не распространен Rare | 2–3 нед 2–3 weeks | Нет No | Большое Large | Да Yes | Да Yes |

Выявление синдрома Линча на раннем этапе позволяет осуществлять превентивные меры по диагностике иных опухолей, появляющихся позже, и использовать стратегии снижения риска развития опухолей у членов семьи пациентки [27]. Ввиду значимости полной диагностики молекулярно-генетического подтипа РЭ клинические рекомендации ESMO предполагают определение в том числе статуса MMR/MSI при первом гистологическом исследовании РЭ наряду с распространенным определением экспрессии p-53abn [28].

При наличии возможностей мультидисциплинарной команды согласно клиническим рекомендациям NCCN 2016 рекомендовано выполнение тестирования MMR/MSI при первичной диагностике РЭ, где материалом может рассматриваться как биопсийный, так и операционный материал. При этом в 2021 г. уточнено, что оба метода – ИГХ и ПЦР – имеют равную клиническую значимость [29]. Рекомендации Международного общества гинекологических патологов, основываясь на алгоритме Атласа генома человека TCGA, предполагают выполнение на раннем этапе тестирования MMR/MSI как части исследований по определению принадлежности согласно молекулярно-генетической классификации [30].

Рекомендуемый алгоритм тестирования при РЭ в России:

1. В случае распространенной болезни или наличия остаточной опухоли после первичного лечения (хирургического и/или лучевого), а также при условии развития прогрессирования заболевания после проведенного радикального лечения тестирование на dMMR целесообразно не откладывать, а проводить на этапе 1-й линии терапии.
2. Предпочтительный метод исследования dMMR – ИГХ, однако это не исключает возможности использования других описанных методов при их доступности и клинической целесообразности.
3. При прогрессировании заболевания в сроки более 2 лет рекомендовано выполнение биопсии опухоли с целью подтверждения РЭ. В этом случае определение статуса MMR целесообразно из данного образца.
4. При подозрении на вероятность наличия синдрома Линча (наследственный анамнез, молодой возраст) рекомендовано проводить тестирование на MSI/MMR как можно раньше для планирования алгоритма наблюдения и консультации клинического генетика.
5. Рекомендуется внедрение молекулярной классификации в повседневную практику для повышения точности диагностики гистологических вариантов РЭ.

Выводы

1. dMMR/MSI являются предикторами, определяющими как прогноз жизни пациентки, так и тактику выбора терапии. Появление иммунотерапии для dMMR-фенотипа и комбинации иммунотаргетной терапии для pMMR-фенотипа делает обязательным проведение молекулярного тестирования опухолей эндометрия. Своевременное тестирование является частью процесса диагностики пациенток с диагнозом РЭ.
2. MSI и/или потеря экспрессии одного из 4 белков системы репарации ДНК имеют синонимичное клиническое значение dMMR/MSI-H.
3. РЭ с фенотипом dMMR/MSI-H имеет хороший клинический ответ на иммунотерапию пембролизумабом из-за формирования «горячего» фенотипа опухоли.
4. РЭ с фенотипом pMMR/MSS имеет зарегистрированную в России опцию иммунотаргетной терапии ленватинибом и пембролизумабом.
5. Определение статуса MMR/MSI может быть использовано как скрининговый тест для выявления синдрома Линча.
6. Определение статуса MMR/MSI должно быть использовано для определения прогноза жизни пациентки и выбора терапии при рецидивирующем или метастатическом РЭ.
7. ИГХ-исследование для определения dMMR и ПЦР для определения наличия MSI являются комPLEMENTАРНЫМИ тестами с высокой конкордантностью при РЭ. Конкордантность результатов тестов при синдроме Линча ниже.
8. При РЭ предпочтительным методом диагностики статуса MMR/MSI является ИГХ. ПЦР может использоваться для верификации сомнительных результатов.
9. NGS может быть использовано шире при внедрении новой молекулярной классификации TCGA, позволяя точнее определять прогноз жизни пациентки.
10. В России ИГХ-исследование для определения dMMR должно стать частью рутинной диагностики. В случае прогрессирующего РЭ или наличия остаточной опухоли после первичного лечения тестирование на MMR необходимо проводить на этапе 1-й линии терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. Situation with cancer care in Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Statistics Adapted from the American Cancer Society's (ACS) Publication, Cancer Facts & Figures 2022, the ACS Website, and the International Agency for Research on Cancer Website. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>.
3. Travaglini A., Raffone A., Mascolo M. et al. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification. *Histopathology* 2020;76:336–68. DOI: 10.1111/his.13976
4. The Cancer Genome Atlas Research Network. Levine D. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. DOI: 10.1038/nature12325
5. Hewish M., Lord C.J., Martin S.A. et al. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(4):197–208.
6. Sinicrope F.A. Lynch syndrome-associated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2018;379(8):764–73.
7. Woods M.O., Williams P., Careen A. et al. A new variant database for mismatch repair genes associated with Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2007;28(7):669–73.
8. Mensenkamp A.R., Vogelaar I.P., van Zelst-Stams W.A. et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014;146(3):643–646.e8.
9. Antelo M., Golubicki M., Roca E. et al. Lynch-like syndrome is as frequent as Lynch syndrome in early-onset nonfamilial nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2019;145(3):705–13.
10. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–2087.e2073.
11. Hernandez J.S. Cost-effectiveness of laboratory testing. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(4):440–5. DOI: 10.5858/2003-127-0440-COLT
12. Stinton C., Fraser H., Al-Khudairy L. et al. Testing for lynch syndrome in people with endometrial cancer using immunohistochemistry and microsatellite instability-based testing strategies: A systematic review of test accuracy. *Gynecol Oncol* 2021;160:148–60.
13. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
14. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
15. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
16. Malapelle U., Parente P., Pepe F. et al. Evaluation of microsatellite instability and mismatch repair status in different solid tumors: a multicenter analysis in a real world setting. *Cells* 2021;10:1878.
17. Kurnit K.C., Westin S.N., Coleman R.L. Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test. *Cancer* 2019;125(13):2154–63. DOI: 10.1002/cncr.32058
18. Alpert L., Pai R.K., Srivastava A. et al. Colorectal carcinomas with isolated loss of PMS2 staining by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(4):523–8.
19. Pearlman R., Markow M., Knight D. et al. Two-stain immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer may fail to detect mismatch repair deficiency. *Mod Pathol* 2018;31(12):1891–900.
20. Graham R.P., Kerr S.E., Butz M.L. et al. Heterogenous MSH6 loss is a result of microsatellite instability within MSH6 and occurs in sporadic and hereditary colorectal and endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2015;39(10):1370–6.
21. Olave M.C., Graham R.P. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer* 2022;61(6):314–21. DOI: 10.1002/gcc.23015
22. Avila M., Meric-Bernstam F. Next-generation sequencing for the general cancer patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2019;17(8):447–54.
23. Cho K.R., Cooper K., Croce S. et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(Suppl 1):S114–S122.
24. Duraturo F., Liccardo R., De Rosa M., Izzo P. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncol Lett* 2019;17(3):3048–54. DOI: 10.3892/ol.2019.9945
25. Favier A., Varinot J., Uzan C. et al. The role of immunohistochemistry markers in endometrial cancer with mismatch repair deficiency: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2022;14(15):3783. DOI: 10.3390/cancers14153783
26. Snowsill T.M., Ryan N.A.J., Crosbie E.J. et al. Cost-effectiveness analysis of reflex testing for Lynch syndrome in women with endometrial cancer in the UK setting. *PLoS One* 2019;14:e0221419. DOI: 10.1371/journal.pone.0221419
27. Daniels M.S., Urbauer D.L., Zangeneh A. et al. Outcomes of screening endometrial cancer patients for Lynch syndrome by patient-administered checklist. *Gynecol Oncol* 2013;131:619–23.
28. Oaknin A., Bosse T.J., Creutzberg C.L. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(9):860–77. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
29. NCCN Guidelines Version 1.2022 Endometrial Carcinoma. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
30. Casey L., Singh N. POLE, MMR, and MSI testing in endometrial cancer: proceedings of the ISGyP companion society session at the USCAP 2020 annual meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40(1):5–16.

Участники совещания экспертов:

А. С. Тюляндина, Е. А. Ульрих, Л. А. Коломиец, С. Э. Красильников, А. Г. Кедрова, А. А. Румянцев, Г. А. Раскин, А. И. Нестерова, М. В. Волконский, О. Н. Чуруксаева, А. Ю. Горяинова, В. В. Жаворонкова, В. Н. Дмитриев, С. Т. Назранова, А. В. Шкрадюк, К. С. Волкова, А. И. Арутюнова, С. Н. Куницкая, Л. В. Степура, Т. Г. Золоторева, Е. Б. Шахнович, Е. В. Пономарева, М. А. Строкова, Е. С. Мартынова

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Тюляндина / A.S. Tyulyandina: <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>

Е.А. Ульрих / E.A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>

Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Г.А. Раскин / G.A. Raskin: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

А.И. Нестерова / A.I. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0002-4880-4353>

М.В. Волконский / M.V. Volkonskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>

О.Н. Чуруксаева / O.N. Churuksaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>

А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

В.В. Жаворонкова / V.V. Zhavoronkova: <https://orcid.org/0000-0002-3403-7931>

В.Н. Дмитриев / V.N. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0002-5523-5718>

Л.В. Степура / L.V. Stepura: <https://orcid.org/0000-0002-1008-6085>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. This publication was funded by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the publication and editorial decisions.