



УДК 616.33-006.6:578.52
МРНТИ 76.29.34,76.29.49

Ж.Е. КОМЕКБАЙ¹, Е. GASIMOV², F. RZAYEV²

РОЛЬ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА ЖЕЛУДКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

²Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Комекбай Ж.Е. – <https://orcid.org/0000-0002-1075-5680>

Gasimov E. – <https://orcid.org/0000-0002-5104-4260>

Rzayev F. – <https://orcid.org/0000-0002-8128-1101>

Библиографиялық сілтеме:

Комекбай ЖЕ, Gasimov E, Rzayev F. Микросателлиттік тұрақсыздықтың асқазан обырының патогенезі мен болжамындағы рөлі: әдеби шолу. *Gylym aliansy*. 2025;2(3):92-97.

Citation:

Komekbay ZhE, Gasimov E, Rzayev F. The role of microsatellite instability in the pathogenesis and prognosis of gastric cancer: a literature review. *Gylym aliansy*. 2025;2(3):92-97.

Библиографическая ссылка:

Комекбай ЖЕ, Gasimov E, Rzayev F. Роль микросателлитной нестабильности в патогенезе и прогнозе рака желудка: обзор литературы. *Gylym aliansy*. 2025;2(3):92-97.

Микросателлиттік тұрақсыздықтың асқазан обырының патогенезі мен болжамындағы рөлі: әдеби шолу

Ж.Е. Комекбай¹, Е. Gasimov², F. Rzayev²

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

²Әзірбайжан медициналық университеті, Баку, Әзірбайжан

Асқазан обырында микросателлиттік тұрақсыздық (МСТ) белгілі бір клинико-морфологиялық сипаттамалармен – ішек типті гистологиялық құрылымымен, ісікті инфильтрациялайтын лимфоциттердің болуымен және аурудың салыстырмалы түрде қолайлы ағымымен байланысты. Бұл шолуда МСТ-ның молекулалық негіздері, оны анықтау әдістері (иммуногистохимиялық талдау, микросателлитті маркерлер панелімен ПТР, жаңа буын секвенирлеу) және оның прогностикалық, сондай-ақ предиктивтік мәні талқыланады. Ірі клиникалық зерттеулер мен метаанализдердің деректері бойынша, МСТ резектабельді асқазан обыры бар науқастарда болжамды жақсартатын тәуелсіз фактор бола алады және иммундық терапияға жауап беру тұрғысынан әлеуетті биомаркер ретінде қарастырылады. Сонымен қатар, МСТ болуы адьювантты химиотерапияның төмен тиімділігін көрсетуі мүмкін, бұл пациенттерді стратификациялаудың және емдеуді дараландырудың маңыздылығын көрсетеді.

Негізгі сөздер: асқазан обыры, микросателлиттік тұрақсыздық, MMR жетіспеушілігі, молекулалық классификация, иммуногистохимия, иммундық терапия, дербестендірілген ем

The role of microsatellite instability in the pathogenesis and prognosis of gastric cancer: a literature review

Zh.E. Komekbay¹, E. Gasimov², F. Rzayev²

¹ Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

² Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

In the context of gastric cancer, microsatellite instability (MSI) is associated with distinct clinicopathological features, including the intestinal histological type, the presence of tumor-infiltrating lymphocytes, and a generally more favorable disease course. This review summarizes current knowledge on the molecular basis of MSI, methods for its detection (immunohistochemistry, PCR using microsatellite marker panels, and next-generation sequencing), and discusses its prognostic and predictive value.

According to large clinical studies and meta-analyses, MSI can serve as an independent favorable prognostic factor in patients with resectable GC and as a potential biomarker for responsiveness to immunotherapy. Additionally, MSI status may indicate reduced effectiveness of adjuvant chemotherapy, underscoring the importance of patient stratification and the implementation of personalized treatment strategies.

Keywords: gastric cancer, microsatellite instability, MMR deficiency, molecular classification, immunohistochemistry, immunotherapy, personalized treatment



Комекбай
Жанат Есқарақызы
e-mail: zhanat.ru@inbox.ru,

Received/
Келіп түсті/
Поступила:
12.07.2025

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
17.09.2025

© 2024 The Authors
Published by Marat Ospanov West Kazakhstan
Medical University

Роль микросателлитной нестабильности в патогенезе и прогнозе рака желудка: обзор литературы

Ж.Е. Комекбай¹, E. Gasimov², F. Rzayev²

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

²Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

В контексте рака желудка микросателлитная нестабильность (МСН) ассоциирована с определёнными клинико-морфологическими характеристиками, включая кишечный гистологический тип, наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и более благоприятное течение заболевания. Настоящий обзор обобщает современные представления о молекулярной природе МСН, методах её верификации (иммуногистохимический анализ, ПЦР с использованием панелей микросателлитных маркеров, секвенирование нового поколения), а также обсуждает её прогностическую и предиктивную значимость. Согласно данным крупных клинических исследований и метаанализов, МСН может служить независимым благоприятным прогностическим фактором у пациентов с резектабельным РЖ и потенциальным биомаркером чувствительности к иммунотерапии. При этом наличие МСН может свидетельствовать о сниженной эффективности адъювантной химиотерапии, что подчёркивает необходимость стратификации пациентов и внедрения персонализированных подходов в терапевтическое планирование.

Ключевые слова: рак желудка, микросателлитная нестабильность, дефицит MMR, молекулярная классификация, иммуногистохимия, иммунотерапия, персонализированное лечение

Введение

Рак желудка (РЖ) остаётся одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований [1]. Это заболевание характеризуется значительной гетерогенностью и вариабельностью клинического течения, что обуславливает необходимость индивидуализированного подхода к лечению пациентов [2].

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (IARC), к 2040 году ожидается около 1,8 миллиона новых случаев и до 1,4 миллиона летальных исходов, что делает РЖ пятым по распространённости и четвёртым по смертности онкологическим заболеванием в мире [3]. В настоящее время при оценке прогноза основное внимание уделяется стадии опухолевого процесса и морфологическим особенностям новообразования. Развитие технологий секвенирования нового поколения (NGS) дало возможность провести более точную молекулярную классификацию злокачественных опухолей, что способствовало более глубокому пониманию геномной архитектуры РЖ. Важным шагом в понимании биологии РЖ стало внедрение молекулярной классификации «Атлас генома рака» (TCGA, 2014), которая признана на международном уровне. Исследователи из проекта TCGA, а также специалисты Азиатской исследовательской группы представили две независимые молекулярные классификации рака желудка [4]. Несмотря на различия в методах анализа, обе исследовательские группы в своих молекулярных классификациях выделили отдельную категорию рака желудка, ассоциированную с микросателлитной нестабильностью (МСН) [5]. Микросателлитная нестабильность (МСН) отражает сбой в системе репарации ошибочно спаренных оснований, что приводит к повышенной иммуногенности опухолей с данной молекулярной аномалией. Иссле-

дования показали, что опухоли с МСН представляют собой особый молекулярный подтип, обладающий высокой чувствительностью к ингибиторам иммунных контрольных точек (ИКТИО) [6, 7]. Кроме того, ряд работ указывает на прогностическую ценность МСН как благоприятного биомаркера, в том числе при раке желудка. В данной работе рассмотрены молекулярные механизмы МСН и её потенциал в клинической практике при РЖ.

Микросателлитная нестабильность и дефицит MMR

Микросателлиты или короткие tandemные повторы – это короткие участки ДНК длиной от 1 до 6 нуклеотидов, многократно повторяющиеся и распределённые по всему геному. Чаще всего они находятся в некодирующих регионах. Структурно микросателлит включает две части: центральную и периферическую. Специфичность микросателлитов определяется числом повторов в их центральной части [8]. Повторяющиеся ДНК-последовательности, включая микросателлиты, особенно подвержены ошибкам репликации, таким как «проскальзывание» ДНК-полимеразы (slipped strand mispairing, SSM). Во время дублирования генетического материала микросателлитные участки могут неправильно спариваться между матричной и вновь синтезируемой цепями. Это приводит к образованию шпилькообразной структуры из повторов, в результате чего полимеразы повторно достраивают участок ДНК, несмотря на уже ранее включённые нуклеотиды [9].

В нормальных клетках такие ошибки устраняются системой репарации ошибочно спаренных оснований (mismatch repair, MMR), в состав которой входят белки MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 и PMS2 [10]. Однако при опухолевом процессе могут возникать как герминативные, так и соматические му-

тации в этих генах, что приводит к дефициту MMR (dMMR). Наследственные мутации в MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 и EPCAM (в последнем случае делеция в 3'-области вызывает метилирование и инактивацию MSH2) лежат в основе синдрома Линча, который диагностируется примерно в 1,6% случаев рака желудка [11]. При наследственной форме рака желудка чаще всего выявляются герминативные мутации в MLH1 и MSH2 [12, 13]. Тем не менее, в большинстве случаев дефицит MMR связан с соматическими изменениями, среди которых наиболее распространено метилирование промотора гена MLH1 (более 50% случаев) [11], а также мутации в MLH1 и MSH2 (12-15%) [12]. Кроме того, дефицит может быть обусловлен метилированием промоторной области гена MSH2 и снижением экспрессии генов системы MMR под действием микроРНК [14].

Функциональные нарушения в системе MMR приводят к накоплению мутаций по типу вставок и делеций (indel), особенно в микросателлитных участках [15]. Таким образом, микросателлитная нестабильность (МСН) возникает как прямое следствие нарушений в работе MMR [15]. МСН считается ключевым механизмом в патогенезе опухолей с dMMR [16].

Микросателлитная нестабильность может затрагивать регуляторные элементы онкогенов и генов-супрессоров опухолей, участвующих в контроле клеточного цикла и апоптозе (такие как TGF β RII, IGFIIR, TCF4, RIZ, BAX, FAS, BCL10 и APAF1), а также в поддержании геномной стабильности (например, MED1, ATR и MRE11) [14, 17].

Когда МСН затрагивает кодирующие области генов, это может приводить к сдвигу рамки считывания [18]. В результате синтезируются дефектные белки или неоантигены, которые презентуются на поверхности опухолевых клеток в комплексе с молекулами HLA класса I. Это позволяет CD8⁺ цитотоксическим Т-лимфоцитам распознавать и атаковать опухолевые клетки [18].

Методы выявления микросателлитной нестабильности (МСН)

На сегодняшний день «золотым стандартом» для диагностики дефицита системы репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR) и микросателлитной нестабильности (МСН) считаются иммуногистохимический анализ (ИГХ) и молекулярно-генетическое тестирование соответственно [5]. ИГХ обладает высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении опухолей, связанных с синдромом Линча [19]. Этот метод позволяет оценить экспрессию ключевых белков MMR-системы – MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, либо только двух из них – MSH6 и PMS2, что обеспечивает сопоставимую точность диагностики dMMR [20].

Альтернативой ИГХ является молекулярно-генетический подход, основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет оценивать изменения длины микросателлитных участков. Среди преимуществ ПЦР-тестирования – возможность ана-

лиза образцов при неопределённых результатах ИГХ и при наличии преаналитических ограничений. Кроме того, ПЦР позволяет выявлять случаи, в которых ИГХ даёт ложноотрицательные результаты, например, при наличии редких мутаций, не нарушающих антигенность белков репарации.

Первоначально определение МСН осуществлялось с помощью ПЦР-панели, включающей два мононуклеотидных маркера (BAT-25, BAT-26) и три динуклеотидных (D5S346, D2S123, D17S250) [21]. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), в клинической практике предпочтение отдаётся панели из пяти мононуклеотидных повторов: BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 и NR-27 [20]. Эта панель обладает большей специфичностью по сравнению с динуклеотидной и требует проведения парного анализа с неизменённой тканью для оценки различий в длине микросателлитов. В соответствии с рекомендациями ESMO, классификация МСН по уровням в настоящее время считается нецелесообразной [20].

Альтернативным молекулярно-генетическим методом определения МСН является секвенирование нового поколения (NGS) [4]. Однако его широкое внедрение в клиническую практику ограничивается высокой стоимостью анализа и сложностью интерпретации полученных данных [21].

Прогностическая роль микросателлитной нестабильности

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что микросателлитная нестабильность (МСН) может служить благоприятным прогностическим маркером у пациентов с раком желудка (РЖ) [3]. Согласно молекулярной классификации TCGA и ACRG, подтип РЖ, характеризующийся наличием МСН, ассоциируется с более благоприятным клиническим исходом [4].

Метаанализ, проведённый К. Polom и соавт., включивший 21 исследование, в которых оценивался статус МСН, показал, что общая выживаемость (ОВ) пациентов с МСН-положительным РЖ статистически значимо выше, чем у пациентов без МСН (относительный риск [ОР] 0,69; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,56-0,86; $p < 0,001$) [22]. Однако следует учитывать гетерогенность включённых исследований, что в значительной степени объясняется использованием различных панелей микросателлитных маркеров при определении МСН [22].

Кроме того, в ряде масштабных рандомизированных клинических исследований апостериорный анализ продемонстрировал, что наличие МСН после хирургического вмешательства может служить независимым прогностическим фактором, ассоциированным с улучшением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости [4, 23, 24].

С учётом того, что адъювантная или периоперационная химиотерапия является стандартной тактикой лечения резектабельного РЖ, была исследована потенциальная предиктивная ценность МСН в отношении ответа на химиотерапию [4]. Так, J. An и соавт. проде-

монстрировали, что статус МСН может использоваться для прогнозирования эффективности адъювантной химиотерапии на основе 5-фторурацила, особенно в случаях, когда достигнут негативный хирургический край после гастрэктомии [25].

Прогностическая значимость МСН у пациентов с резектабельным раком желудка

Результаты многофакторного анализа, проведённого S. Kim и соавт., показали отсутствие пользы от применения химиотерапии после гастрэктомии у пациентов с раком желудка III стадии при наличии микросателлитной нестабильности (МСН) [26]. В то же время, при стадиях IB-II у пациентов без МСН наблюдалось достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) при добавлении химиолучевой терапии ($p < 0,001$). У пациентов с МСН подобная зависимость не отмечалась [27].

В свою очередь, у больных с РЖ III стадии адъювантная химиолучевая терапия достоверно улучшала ОВ по сравнению с одной лишь хирургической тактикой, независимо от МСН-статуса опухоли ($p < 0,001$) [28].

Анализ морфологических подтипов опухолей показал, что МСН чаще всего выявляется при кишечном типе по классификации Laugen – в 10,7% случаев. Для смешанного типа показатель составляет 0,9%, а для диффузного – 2,9%, что подтверждает ассоциацию МСН преимущественно с кишечным морфотипом [22]. Кроме того, для опухолей с МСН характерны наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и муцинозного компонента [21].

Учитывая относительно низкую распространённость МСН при РЖ и её связь с благоприятными клинико-морфологическими признаками, F. Pietrantonio и соавт. провели метаанализ для оценки её прогностического значения [28]. В анализ были включены данные четырёх крупных рандомизированных клинических исследований – MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S. Согласно результатам многофакторного анализа, у пациентов с операбельным раком желудка и положительным МСН-статусом пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) были выше, чем у пациентов без МСН: ОР для ВБП – 0,48 (95% ДИ: 0,33-0,70; $p < 0,001$), ОР для ОВ – 0,48 (95% ДИ: 0,29-0,81; $p = 0,005$). Интересно отметить, что у пациентов без МСН хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией оказалось эффективным. В то же время, у больных с МСН добавление адъювантной терапии не показало преимуществ по сравнению с одним лишь хирургическим вмешательством ($p = 0,027$) [28].

Обсуждение

Микросателлитная нестабильность (МСН) на сегодняшний день признана одним из ключевых молекулярных подтипов рака желудка, характеризующегося уникальным клинико-морфологическим и молекулярным профилем. Согласно международным данным, опухоли с МСН чаще всего наблюдаются при кишечном типе РЖ, ассоциированы с наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и демонстрируют относительно благоприятное течение. Высокая иммуногенность МСН-положительных опухолей обуславливает их чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек (ИКТИО), что открывает перспективы для использования иммунотерапии в данной группе пациентов.

Диагностические методы, включая ИГХ, ПЦР и NGS, позволяют достоверно определить МСН-статус. Однако важно учитывать вариативность используемых панелей микросателлитных маркеров, которая может влиять на интерпретацию результатов. Также следует отметить, что основным механизмом, приводящим к dMMR и МСН в РЖ, является соматическое метилирование промотора MLH1, в отличие от колоректального рака, где чаще выявляются герминативные мутации.

Несмотря на благоприятный прогноз, МСН-положительный статус может снижать эффективность традиционной химиотерапии, особенно на ранних стадиях. Это подтверждается рядом клинических исследований, продемонстрировавших отсутствие преимуществ от адъювантной химиотерапии у пациентов с МСН при III стадии РЖ. Напротив, пациенты без МСН получают достоверную пользу от комбинированного подхода. Таким образом, стратификация пациентов по МСН-статусу может служить основой для индивидуализации терапии.

Заключение

МСН является клинически значимым молекулярным маркером при раке желудка, позволяющим не только прогнозировать течение заболевания, но и потенциально влиять на тактику лечения. Выявление МСН-статуса должно рассматриваться как обязательный компонент комплексной диагностики, особенно у пациентов с резектабельным РЖ. Прогностическая и предиктивная роль МСН делает её ценным инструментом для персонализированной онкологии. В будущем необходимы дополнительные исследования, направленные на стандартизацию диагностических подходов и оптимизацию терапевтических стратегий с учётом МСН-профиля опухоли.

Список литературы:

1. Li S, Liang H, Li G. Predictive biomarkers for immunotherapy in gastric cancer. *J Cancer Metastasis Treat.* 2025;11:8. doi: 10.20517/2394-4722.2024.107.
2. Zhang Z, Liu Z, Gu Y, et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular features and clinical implications. *Cell Commun*

Spisok literatury:

1. Li S, Liang H, Li G. Predictive biomarkers for immunotherapy in gastric cancer. *J Cancer Metastasis Treat.* 2025;11:8. doi: 10.20517/2394-4722.2024.107.
2. Zhang Z, Liu Z, Gu Y, et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular features and clinical implications. *Cell Commun*

- Biol. 2024;3:12. doi: 10.1007/s44272-024-00017-9.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):20949. doi: 10.3322/caac.21660.
 4. Suh YS, Na D, Lee JS, Chae J, Kim E, Jang G, et al. Comprehensive molecular characterization of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction between esophageal and gastric adenocarcinomas. *Ann Surg.* 2022;275(4):706717. doi: 10.1097/SLA.0000000000004303.
 5. 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.
 6. Трякин АА, Федянин МЮ, Цуканов АС, Шелыгин ЮА, Покатаев ИА, Игнатова ЕО, и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли. 2019;9(4):5969. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69.
 7. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual patient data metaanalysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):33923400. doi: 10.1200/JCO.19.011.
 8. 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.
 9. Lin CF, Carwana HE, Jiang SF, Li D. Risk of gastric and small intestinal cancer in patients with Lynch syndrome: data from a large, communitybased US population. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(9):e1. doi: 10.14309/ctg.0000000000000739.
 10. Kim J, Braun D, Ukaegbu C, et al. Clinical factors associated with gastric cancer in individuals with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;18(4):830837.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.012.
 11. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):e386e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
 12. Abrha A, Shukla ND, Hodan R, et al. Universal screening of gastrointestinal malignancies for mismatch repair deficiency at Stanford. *JNCI Cancer Spectrum.* 2020;4(5):pkaa054. doi: 10.1093/jncics/pkaa054.
 13. Yuza K, Nagahashi M, Watanabe S, Takabe K, Wakai T. Hypermutation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers. *Oncotarget.* 2017;8:112103112115. doi: 10.18632/oncotarget.22783.
 14. CortesCiriano I, Lee S, Park WY, et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017;8:15180. doi: 10.1038/ncomms15180.
 15. Cui M, Li P, Mao Y, Zhang L, Xia P, Liu E, et al. Implication of microsatellite instability in Chinese cohort of human cancers. *Cancer Manag Res.* 2020;12:1028710295. doi: 10.2147/CMAR.S274187.
 16. Kim DG, An JY, Kim H, Shin SJ, Choi S, Seo WJ, et al. Clinical implications of microsatellite instability in early gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2019;19(4):427437. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e38.
 17. Liu X, Meltzer SJ. Gastric cancer in the era of precision medicine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(3):34858. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.003.
 18. Shin SJ, Kim SY, Choi YY, et al. Mismatch repair status of gastric cancer and its association with the local and systemic immune response. *Oncologist.* 2019;24(9):e835e844. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0273.
 19. Gilson P, Merlin JL, Harl A. Detection of microsatellite instability: state of the art and future applications in circulating tumour DNA (ctDNA). *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1491. doi: 10.3390/cancers13071491.
 20. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD1/PDL1 expression and tumour mutational burden: a systematic reviewbased approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):12321243. doi: 10.1093/annonc/mdz116.
 21. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by nextgeneration sequencing and compared
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):20949. doi: 10.3322/caac.21660.
 4. Suh YS, Na D, Lee JS, Chae J, Kim E, Jang G, Lee J, et al. Comprehensive molecular characterization of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction between esophageal and gastric adenocarcinomas. *Ann Surg.* 2022;275(4):706717. doi: 10.1097/SLA.0000000000004303.
 5. 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.
 6. Tryakin AA, Fedyanin MYU, Tsukanov AS, Shelygin YUA, Pokatayev IA, Ignatova YEO, i dr. Mikrosatelitnaya nestabil'nost' kak unikal'naya kharakteristika opukholey i prediktor effektivnosti immunoterapii. Zlokachestvennyye opukholi. 2019;9(4):59 69. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69. [in Russian]
 7. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual patient data metaanalysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):33923400. doi: 10.1200/JCO.19.011.
 8. 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.
 9. Lin CF, Carwana HE, Jiang SF, Li D. Risk of gastric and small intestinal cancer in patients with Lynch syndrome: data from a large, communitybased US population. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(9):e1. doi: 10.14309/ctg.0000000000000739.
 10. Kim J, Braun D, Ukaegbu C, et al. Clinical factors associated with gastric cancer in individuals with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;18(4):830837.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.012.
 11. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):e386e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
 12. Abrha A, Shukla ND, Hodan R, et al. Universal screening of gastrointestinal malignancies for mismatch repair deficiency at Stanford. *JNCI Cancer Spectrum.* 2020;4(5):pkaa054. doi: 10.1093/jncics/pkaa054.
 13. Yuza K, Nagahashi M, Watanabe S, Takabe K, Wakai T. Hypermutation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers. *Oncotarget.* 2017;8:112103112115. doi: 10.18632/oncotarget.22783.
 14. CortesCiriano I, Lee S, Park WY, et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017;8:15180. doi: 10.1038/ncomms15180.
 15. Cui M, Li P, Mao Y, Zhang L, Xia P, Liu E, et al. Implication of microsatellite instability in Chinese cohort of human cancers. *Cancer Manag Res.* 2020;12:1028710295. doi: 10.2147/CMAR.S274187.
 16. Kim DG, An JY, Kim H, Shin SJ, Choi S, Seo WJ, et al. Clinical implications of microsatellite instability in early gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2019;19(4):427437. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e38.
 17. Liu X, Meltzer SJ. Gastric cancer in the era of precision medicine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(3):34858. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.003.
 18. Shin SJ, Kim SY, Choi YY, et al. Mismatch repair status of gastric cancer and its association with the local and systemic immune response. *Oncologist.* 2019;24(9):e835e844. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0273.
 19. Gilson P, Merlin JL, Harl A. Detection of microsatellite instability: state of the art and future applications in circulating tumour DNA (ctDNA). *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1491. doi: 10.3390/cancers13071491.
 20. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD1/PDL1 expression and tumour mutational burden: a systematic reviewbased approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):12321243. doi: 10.1093/annonc/mdz116.
 21. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by nextgeneration sequencing and compared

- with PDL1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med.* 2018;7(3):746756. doi: 10.1002/cam4.1372.
22. Polom K, Marano L, Marrelli D, et al. Metaanalysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg.* 2018;105(3):159167. doi: 10.1002/bjs.10663.
23. Di Bartolomeo M, Morano F, Raimondi A, Miceli R, Corallo S, Tamborini E, et al. Prognostic and Predictive Value of Microsatellite Instability, Inflammatory Reaction and PD-L1 in Gastric Cancer Patients Treated with Either Adjuvant 5-FU/LV or Sequential FOLFIRI Followed by Cisplatin and Docetaxel: A Translational Analysis from the ITACA-S Trial. *Oncologist.* 2020;25(3):e460-e468. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0471.
24. Miceli R, An J, Di Bartolomeo M, et al. Prognostic impact of microsatellite instability in Asian gastric cancer patients enrolled in the ARTIST trial. *Oncology.* 2019;97(1):3843. doi: 10.1159/000499628.
25. An JY, Kim H, Cheong JH, et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer.* 2012;131(2):505511. doi: 10.1002/ijc.26399.
26. Kim SY, Choi YY, An JY, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: results from a large cohort with subgroup analyses. *Int J Cancer.* 2015;137(4):819825. doi: 10.1002/ijc.29449.
27. Dai D, Zhao X, Li X, et al. Association between the microsatellite instability status and the efficacy of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in patients with gastric cancer. *Front Oncol.* 2020;9:1452. doi:10.3389/fonc.2019.01452.
28. Filippo Pietrantonio et al. MSI-GC-01: Individual patient data (IPD) meta-analysis of microsatellite instability (MSI) and gastric cancer (GC) from four randomized clinical trials (RCTs). *JCO* 2019;37:66-66. doi:10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.66.
- with PDL1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med.* 2018;7(3):746756. doi: 10.1002/cam4.1372.
22. Polom K, Marano L, Marrelli D, et al. Metaanalysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg.* 2018;105(3):159167. doi: 10.1002/bjs.10663.
23. Di Bartolomeo M, Morano F, Raimondi A, Miceli R, Corallo S, Tamborini E, et al. Prognostic and Predictive Value of Microsatellite Instability, Inflammatory Reaction and PD-L1 in Gastric Cancer Patients Treated with Either Adjuvant 5-FU/LV or Sequential FOLFIRI Followed by Cisplatin and Docetaxel: A Translational Analysis from the ITACA-S Trial. *Oncologist.* 2020;25(3):e460-e468. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0471.
24. Miceli R, An J, Di Bartolomeo M, et al. Prognostic impact of microsatellite instability in Asian gastric cancer patients enrolled in the ARTIST trial. *Oncology.* 2019;97(1):3843. doi: 10.1159/000499628.
25. An JY, Kim H, Cheong JH, et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer.* 2012;131(2):505511. doi: 10.1002/ijc.26399.
26. Kim SY, Choi YY, An JY, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: results from a large cohort with subgroup analyses. *Int J Cancer.* 2015;137(4):819825. doi: 10.1002/ijc.29449.
27. Dai D, Zhao X, Li X, et al. Association between the microsatellite instability status and the efficacy of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in patients with gastric cancer. *Front Oncol.* 2020;9:1452. doi: 10.3389/fonc.2019.01452.
28. Filippo Pietrantonio, et al. MSI-GC-01: Individual patient data (IPD) meta-analysis of microsatellite instability (MSI) and gastric cancer (GC) from four randomized clinical trials (RCTs). *JCO* 2019;37:66-66. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.66.