0912 მედიცინა MEDICINE

მიკროსატელიტური სტაბილურობის სტატუსი ონკოლოგიაში: MSS/MSI-H როგორც დიაგნოსტიკური, პროგნოზული და თერაპიული ბიომარკერი პერსონალიზებული ონკოლოგიის ეპოქაში

გიორგი კორახაშვილი
კლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტი
E-mail: giakorax@yahoo.com

რეფერატი

მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI) სიმსივნის გენომური არასტაბილურობის მნიშვნელოვანი ფენოტიპია და უმეტეს შემთხვევაში დაკავშირებულია დნმ-ის შეუსაბამობათა აღდგენის სისტემის (MMR) დეფიციტთან. MMR სისტემის დარღვევა იწვევს დნმ-ის რეპლიკაციისას წარმოქმნილი შეცდომების დაგროვებას, განსაკუთრებით მიკროსატელიტურ უბნებში, რის შედეგადაც ვითარდება MSI-H და ხშირად ყალიბდება ჰიპერმუტაციური ფენოტიპი, რომელსაც ნეოანტიგენების მაღალი დატვირთვა ახასიათებს. თანამედროვე ონკოლოგიაში MSI-H/dMMR წარმოადგენს მემკვიდრეობითი კიბოს სინდრომების სკრინინგის, პროგნოზის შეფასებისა და მკურნალობის შერჩევის მნიშვნელოვან ბიომარკერს. იმუნური საკონტროლო წერტილების ინჰიბიტორებმა MSI-H/dMMR ქსოვილის ტიპისგან დამოუკიდებელი თერაპიის ერთ-ერთ პირველ კლინიკურად წარმატებულ ბიომარკერად აქცია. ამასთან, ყველა MSI-H სიმსივნე ერთნაირად არ პასუხობს იმუნოთერაპიას, ხოლო MSS ჯგუფი ბიოლოგიურად ჰეტეროგენულია. ნაშრომში განხილულია MMR/MSI-ის მოლეკულური საფუძვლები, დიაგნოსტიკური მეთოდები, კავშირი ლინჩის სინდრომთან, პროგნოზული და მკურნალობაზე პასუხის პროგნოზული მნიშვნელობა, იმუნოთერაპია, პირველადი და შეძენილი რეზისტენტობა, თხევადი ბიოფსია, ხელოვნური ინტელექტით მხარდაჭერილი პათოლოგიური დიაგნოსტიკა და WRN-თან დაკავშირებული სინთეზური ლეტალობა. დამატებით შემოთავაზებულია „MSI-plus“ ინტეგრირებული მოდელი, რომლის მიხედვითაც MSI/MMR სტატუსი უნდა განიხილებოდეს არა როგორც იზოლირებული, ბინარული პასუხი, არამედ როგორც მრავალპარამეტრიანი გენომური და იმუნოლოგიური შეფასების საწყისი წერტილი [1, 2].

საკვანძო სიტყვები: მიკროსატელიტური არასტაბილურობა; MSI-H; MSS; dMMR; დნმ-ის შეუსაბამობათა აღდგენა; ლინჩის სინდრომი; იმუნოთერაპია; იმუნური საკონტროლო წერტილების ინჰიბიტორები; მოცირკულირე სიმსივნური დნმ (ctDNA); პერსონალიზებული ონკოლოგია.

შესავალი და პრობლემის აქტუალობა

პერსონალიზებული ონკოლოგიის თანამედროვე განვითარებამ ფუნდამენტურად შეცვალა ავთვისებიანი სიმსივნეების კლასიფიკაციის, სტრატიფიკაციისა და თერაპიული მართვის ტრადიციული პრინციპები. მიუხედავად იმისა, რომ ორგანული ლოკალიზაცია, TNM კლასიფიკაცია და კლასიკური ჰისტოპათოლოგიური არქიტექტურა კვლავ ინარჩუნებს საბაზისო კლინიკურ მნიშვნელობას, თანამედროვე ონკოლოგიური გადაწყვეტილების მიღების პროცესი სულ უფრო მეტად ეფუძნება სიმსივნის ინდივიდუალურ მოლეკულურ-გენეტიკურ პროფილს.

ამ პარადიგმული ტრანსფორმაციის ერთ-ერთ ყველაზე თვალსაჩინო და კლინიკურად ვალიდირებულ მაგალითს წარმოადგენს მიკროსატელიტური არასტაბილურობისა (MSI-H) და დნმ-ის შეუსაბამობათა აღდგენის სისტემის დეფიციტის (dMMR) ფენოტიპი. დნმ-ის შეუსაბამობათა აღდგენის (Mismatch Repair - MMR) სისტემის ფუნქციონირების მოშლა წარმოადგენს კარცინოგენეზის უნივერსალურ და ფუნდამენტურ მექანიზმს სხვადასხვა ანატომიური ლოკალიზაციის სიმსივნეებში.

მიუხედავად იმისა, რომ ამ ფენოტიპის ყველაზე მაღალი გავრცელება და სიხშირე აღწერილია ენდომეტრიუმისა და კოლორექტული კიბოს შემთხვევებში, იგი იდენტიფიცირებულია მრავალი სხვა ორგანოსა და სისტემის (კუჭის, პანკრეასის, წვრილი ნაწლავის, ნაღვლის ბუშტისა და საკვერცხეების) ავთვისებიან ნეოპლაზმებშიც.

dMMR/MSI-H კომპლექსის განსაკუთრებული კლინიკური და მეცნიერული ღირებულება მდგომარეობს მის მულტიფუნქციურ ბუნებაში: ეს არის უნიკალური მოლეკულური მოვლენა, რომელშიც ორგანულად და მიზეზ-შედეგობრივად უკავშირდება ერთმანეთს სიმსივნური პროგრესიის შინაგანი კანცეროგენული მექანიზმები, მემკვიდრეობითი კიბოს სინდრომების (კერძოდ, ლინჩის სინდრომის - Lynch Syndrome) გამოვლენა, დაავადების მიმდინარეობის პროგნოზული ინდიკატორები და მიზნობრივი იმუნოთერაპიისადმი მაღალი მგრძნობელობა. აღნიშნულიდან გამომდინარე, მიკროსატელიტური

სტაბილურობის სტატუსის ზუსტი იდენტიფიცირება და მისი ბიოლოგიური ჰეტეროგენულობის კომპლექსური კვლევა წარმოადგენს თანამედროვე კლინიკური ონკოლოგიის უმნიშვნელოვანეს აქტუალურ ამოცანას.

ძირითადი ნაწილი

MMR სისტემა და MSI-ის მოლეკულური საფუძველი

MMR სისტემა გენომური სტაბილურობის დაცვის ერთ-ერთი ძირითადი მექანიზმია. კლინიკურად ყველაზე მნიშვნელოვანი ცილებია MLH1, MSH2, MSH6 და PMS2. MSH2-MSH6 კომპლექსი (MutSα) ამოიცნობს ბაზების შეუსაბამობასა და მცირე ჩასმა/ამოშლის მარყუჟებს, ხოლო MLH1-PMS2 (MutLα) კოორდინაციას უწევს რეპარაციის შემდგომ ნაბიჯებს. როდესაც MMR ფუნქცია ირღვევა, რეპლიკაციული შეცდომები განსაკუთრებით სწრაფად გროვდება მოკლე განმეორებად მიკროსატელიტურ უბნებში. შედეგად ჩნდება MSI-H, იზრდება კითხვის ჩარჩოს წანაცვლების მუტაციებსა (frameshift mutation) და იმუნოგენური ნეოანტიგენების რაოდენობა [2, 6]. dMMR და MSI-H ახლო, მაგრამ არა იდენტური ტერმინებია: dMMR აღწერს რეპარაციული სისტემის დეფექტს, ხოლო MSI-H - მის მიერ წარმოქმნილ გენომურ ფენოტიპს.

MSS, MSI-L და MSI-H

ისტორიულად PCR-ზე დაფუძნებული კლასიფიკაცია განასხვავებდა MSS, MSI-L და MSI-H ჯგუფებს. თანამედროვე კლინიკურ პრაქტიკაში მთავარი ბინარული დაყოფა MSI-H/dMMR და MSS/pMMR მდგომარეობებს შორის ხდება; MSI-L-ის დამოუკიდებელი პრედიქციული (პროგნოზული) ღირებულება შეზღუდულია [7]. ამასთან, MSS არ უნდა იქნეს გაგებული, როგორც ერთი ბიოლოგიური დაავადება. იგი მოიცავს მრავალ გენომურ და იმუნურ ქვეჯგუფს; ზოგიერთ MSS სიმსივნეს შეიძლება ჰქონდეს მაღალი TMB, POLE/POLD1, დნმ-ის სინთეზის დროს შეცდომების ამოცნობისა და გასწორების (კორექტორული) ფუნქციის დარღვევების ხარისხი (proofreading alterations) ან სხვა იმუნოგენური მახასიათებლები, რაც ბინარული MSI კლასიფიკაციის ფარგლებს სცილდება [1, 2].

MSI-H/dMMR-ის მემკვიდრეობითი და სპორადული წარმოშობა

MMR დეფიციტი შეიძლება იყოს მემკვიდრეობითი ან სპორადული. Lynch-ის სინდრომი გამოწვეულია MLH1, MSH2, MSH6 ან PMS2 გენების ჩანასახოვანი ხაზის (germline) პათოგენური ვარიანტებით; EPCAM-ის ზოგი დელეცია იწვევს MSH2-ის ეპიგენეტიკურ ჩახშობას [8, 9]. ყველა MSI-H სიმსივნე Lynch-ის სინდრომს არ ნიშნავს. განსაკუთრებით კოლორექტალური და ენდომეტრიუმის კიბოს დროს ხშირია სპორადული MLH1 გენის პრომოტორული უბნის ჰიპერმეთილაცია. კოლორექტალური კიბოს დროს MLH1 და PMS2 ცილების ექსპრესიის დაკარგვის შემთხვევაში MLH1 მეთილირება და/ან BRAF V600E ტესტირება ხელს უწყობს სპორადული შემთხვევების გარჩევას Lynch-ის სინდრომისგან, თუმცა BRAF ალგორითმის გამოყენება ძირითადად კოლორექტალურ კიბოს ეხება [9, 10]. MSH2/MSH6-ის ცილების ექსპრესიის დაკარგვის, იზოლირებული MSH6 ან PMS2 ცილების ექსპრესიის დაკარგვის უნარის კვლევა და შესაბამისი კლინიკური ან ოჯახური ანამნეზი გენეტიკური კონსულტაციისა და ჩანასახოვანი ხაზის მუტაციის კვლევის ძლიერ საფუძველს წარმოადგენს.

MSI/MMR-ის დიაგნოსტიკური მეთოდები

MSI/MMR-ის შეფასებისთვის ყველაზე ფართოდ გამოიყენება იმუნოჰისტოქიმია (IHC), PCR და ახალი თაობის სეკვენირება (NGS). მეთოდები ზომავს განსხვავებულ ბიოლოგიურ მოვლენებს და რიგ შემთხვევებში ერთმანეთის კომპლემენტურია. ESMO-ს კონსენსუსში IHC ოთხი MMR ცილისთვის და PCR-ზე დაფუძნებული MSI ტესტირება ძირითადი მეთოდებია [11]. NGS იძლევა MSI-ის პარალელურად ფართო გენომური პროფილისა და ზოგჯერ სიმსივნის მუტაციური დატვირთვის (TMB) შეფასების შესაძლებლობას. თხევადი ბიოფსია, კერძოდ, სისხლში მოცირკულირე სიმსივნური დნმ-ის (ctDNA) ანალიზი, წარმოადგენს სიმსივნის მოლეკულური პროფილის შეფასების არაინვაზიურ მეთოდს. ეს ტექნიკურად შესაძლებელს ხდის პლაზმაში MSI-ის შეფასებას, თუმცა სიმსივნური დნმ-ის დაბალი წილიის შემთხვევაში უარყოფითი პასუხი ქსოვილოვან MSI-H-ს საიმედოდ ვერ გამორიცხავს [1, 6].

MSI-H სხვადასხვა სიმსივნეში და კლინიკური მნიშვნელობა

MSI-H/dMMR-ის სიხშირე და კლინიკური მნიშვნელობა მნიშვნელოვნად იცვლება ორგანოს მიხედვით. უნივერსალური ან ფართო MMR/MSI ტესტირება განსაკუთრებით დამკვიდრებულია კოლორექტალურ და ენდომეტრიუმის სიმსივნეებში, ხოლო თანამედროვე მიმოხილვები ხაზს უსვამს მის მნიშვნელობას გასტროეზოფაგურ სიმსივნეებშიც [1]. იშვიათი MSI-H ფენოტიპის შემთხვევაშიც კი

ბიომარკერი შეიძლება იყოს მაღალი კლინიკური მნიშვნელობის მქონე, რადგან გარკვეულ კლინიკურ კონტექსტებში განსაზღვრავს anti-PD-1 თერაპიის გამოყენებას [5, 7].

ცხრილი 1. MSI/MMR-ის ძირითადი დიაგნოსტიკური მეთოდების შედარება

მეთოდი	რას განსაზღვრავს	უპირატესობა	ძირითადი შეზღუდვა
IHC	MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 ექსპრესია	სწრაფი; მიუთითებს სავარაუდო დაზიანებულ გზაზე	პრეანალიტიკური და ინტერპრეტაციული ფაქტორები
PCR	მიკროსატელიტების სიგრძის ცვლილება	MSI ფენოტიპის პირდაპირი შეფასება	ცალკე მოლეკულური ტესტი; ანალიზის სპეციფიკურობა
NGS/CGP	MSI + გენომური ცვლილებები	მრავალი actionable alteration ერთ კვლევაში	ღირებულება, ინფრასტრუქტურა, ბიოინფორმატიკა
ctDNA/NGS	პლაზმური სიმსივნური დნმ და MSI	მინიმალურად ინვაზიური; განმეორებადი	სიმსივნური დნმ-ის სისხლში დაბალი გამოყოფისა და მისი დაბალი წილის პირობებში ცრუ-უარყოფითი შედეგის მიღების გაზრდილი რისკი

ცხრილი 2. MSI-H/dMMR-ის პრაქტიკული მნიშვნელობა შერჩეულ სიმსივნეებში

სიმსივნე	ძირითადი მნიშვნელობა	კლინიკური აქცენტი
კოლორექტული კიბო	ლინჩის სინდრომის სკრინინგი, პროგნოზი, პრედიქტორული ბიომარკერები	ადრეული სტადია + მეტასტაზური კოლორექტული კიბო
ენდომეტრიუმის	მოლეკულური კლასიფიკაცია, ლინჩის სინდრომის სკრინინგი, კოლორექტული კიბო	MMR IHC ფართო გამოყენებით
კუჭი/GEJ	პროგნოზული და პრედიქტორული მნიშვნელობა	MSI როგორც კომპლექსური თერაპიული შეფასების ნაწილი
წვრილი ნაწლავი/სანაღვლე გზები	Lynch + ქსოვილის ტიპისგან დამოუკიდებელი თერაპიული მნიშვნელობა	იშვიათი, მაგრამ თერაპიული თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი
პანკრეასი და სხვა solid tumors	დაბალი სიხშირე	MSI-H აღმოჩენისას შეიძლება მკურნალობა შეცვალოს

პროგნოზული მნიშვნელობა

MSI-H-ის პროგნოზული მნიშვნელობა სტადიისა და სიმსივნის ტიპის მიხედვით განსხვავდება. ყველაზე კარგად შესწავლილია კოლორექტალური კიბო. ადრეულ სტადიებზე dMMR/MSI-H მსხვილი ნაწლავის კიბოს დროს ხშირად შედარებით ხელსაყრელ ბუნებრივ პროგნოზთან ასოცირდება. Stage II დაავადების დროს MMR სტატუსი მონაწილეობს ადიუვანტური მკურნალობის გადაწყვეტილებაში; დაბალი რისკის dMMR/MSI-H შემთხვევაში ფტორპირიმიდინის თერაპიის სარგებელი შეზღუდულია და გადაწყვეტილება უნდა ინტეგრირდეს სხვა პათოლოგიურ რისკ-ფაქტორებთან [8, 9].

MSI-H როგორც იმუნოთერაპიის პრედიქტორული ბიომარკერი

MMR დეფიციტი იწვევს სომატური და განსაკუთრებით კითხვის ჩარჩოს წანაცვლების მუტაციების დაგროვებას, რომლებიც წარმოქმნის ნეოანტიგენებს და ხელს უწყობს T-ლიმფოციტების მიერ სიმსივნური უჯრედების იმუნურ ამოცნობას. ეს ბიოლოგიური საფუძველი ხსნის anti-PD-1/PD-L1 თერაპიის მაღალ ეფექტურობას MSI-H/dMMR სიმსივნეთა მნიშვნელოვან ნაწილში [2, 5]. KEYNOTE-177 კვლევამ აჩვენა, რომ მეტასტაზური კოლორექტული კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთა სიმსივნეც ხასიათდება მიკროსატელიტური არასტაბილურობის მაღალი დონით (MSI-H) ან შეუსაბამობის აღდგენის სისტემის დეფიციტით (dMMR), პირველი ხაზის პემბროლიზუმაბით მკურნალობა ქიმიოთერაპიასთან შედარებით ახანგრძლივებს პროგრესირებისგან თავისუფალ გადარჩენას (PFS) (მედიანა 16.5 vs 8.2 თვე), რითაც მნიშვნელოვნად შეცვალა პირველი ხაზის თერაპიული პარადიგმა. Nivolumab ± ipilimumab-ზეც

მიღებულია ხანგრძლივი კლინიკური პასუხები შორსწასული dMMR/MSI-H კოლორექტული კიბოს დროს.

ნეოადიუვანტური იმუნოთერაპია და ორგანოშემნახველი სტრატეგია

MSI-H/dMMR-ის მნიშვნელობა სწრაფად ფართოვდება ადრეულ სტადიებზე. NICHE-2-ის II ფაზის კვლევაში, ადგილობრივად გავრცელებული, არამეტასტაზური მსხვილი ნაწლავის კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთა სიმსივნეც ხასიათდებოდა დნმ-ის შეუსაბამობების აღმდგენი სისტემის დეფიციტით (dMMR), შეფასებისთვის ვარგის 111 პაციენტს ნეოადიუვანტური ნივოლუმაბისა და იპილიმუმაბის კომბინირებული მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური პასუხი აღენიშნა 98%-ში, მნიშვნელოვანი პათოლოგიური პასუხი - 95%-ში, ხოლო პათოლოგიური სრული პასუხი - 68%-ში. 26-თვიანი მედიანური დაკვირვების პერიოდში დაავადების რეციდივის არცერთი შემთხვევა არ დაფიქსირებულა [11, 12]. ეს მონაცემები აჩენს ფუნდამენტურ კითხვას: შეიძლება თუ არა გარკვეულ დიფერენცირებულ dMMR ჯგუფებში მოლეკულურმა ფენოტიპმა განსაზღვროს არა მხოლოდ პრეპარატის, არამედ ოპერაციისა და რადიოთერაპიის საჭიროებაც. იმუნოთერაპიის შედეგად მკურნალობაზე სრული პასუხის მქონე პაციენტებში ქირურგიული ჩარევის გარეშე მართვისა და ორგანოს შენარჩუნების სტრატეგიის ფართო კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვამდე აუცილებელია მკურნალობაზე პასუხის შეფასების სტანდარტიზებული კრიტერიუმების შემუშავება და ხანგრძლივი მეთვალყურეობის უზრუნველყოფა რეციდივის დროულად გამოსავლენად.

რატომ არ პასუხობს ყველა MSI-H სიმსივნე იმუნოთერაპიას?

მიკროსატელიტური არასტაბილურობის მაღალი დონე (MSI-H) იმუნური საკონტროლო წერტილების ინჰიბიტორებით (ICI) მკურნალობაზე პასუხის პროგნოზირების ძლიერი, თუმცა არასრულყოფილი ბიომარკერია. პირველადი ან შეძენილი რეზისტენტობა შეიძლება დაკავშირებული იყოს ანტიგენის პრეზენტაციის დარღვევებთან, ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) სისტემისა და β2-მიკროგლობულინის (B2M) გენების ცვლილებებთან, ინტერფერონის (IFN)/JAK/STAT სასიგნალო გზის დეფექტებთან, სიმსივნის იმუნოსუპრესიულ მიკროგარემოსთან, T-ლიმფოციტების ფუნქციურ გამოფიტვასა და სიმსივნის კლონურ ჰეტეროგენობასთან [1, 2].

2025 წელს გამოქვეყნებული მაღალი დონის მიმოხილვები ხაზს უსვამს, რომ MSI-H/dMMR სტატუსის გარდა, ამ ეტაპზე არ არსებობს დამატებითი, სრულად ვალიდირებული პროგნოზული ბიომარკერი, რომელიც საიმედოდ განსაზღვრავს სიმსივნის მგრძნობელობას იმუნური საკონტროლო წერტილების ინჰიბიტორებით მკურნალობის მიმართ

MSS: „უარყოფითი“ ბიომარკერი თუ ჰეტეროგენული თერაპიული ჯგუფი?

MSS/pMMR სტატუსის მქონე სიმსივნეთა დიდი ნაწილი, განსაკუთრებით კოლორექტული კიბოს დროს, ნაკლებად მგრძნობიარეა PD-1-ის ინჰიბიტორებით მონოთერაპიის მიმართ. თუმცა, ეს სიმსივნეები ბიოლოგიურად ჰეტეროგენულია: სიმსივნის მუტაციური დატვირთვის (TMB) მაღალი მაჩვენებელი, POLE/POLD1 გენებში დნმ-ის რეპლიკაციისას შეცდომების ამოცნობისა და გასწორების ფუნქციის დარღვევა და იმუნურად აქტიური მიკროგარემო შესაძლოა განაპირობებდეს ცალკეული ქვეჯგუფების განსხვავებულ თერაპიულ მგრძნობელობას. შესაბამისად, MSS სტატუსი ყოველთვის არ გულისხმობს იმუნოლოგიურად „ცივ“ ფენოტიპს, ხოლო იმუნოთერაპიაზე პასუხის საიმედო პროგნოზირება, სავარაუდოდ, რამდენიმე ბიომარკერის ერთობლივ შეფასებას მოითხოვს [13, 14].

თხევადი ბიოფსია და მიკროსატელიტური არასტაბილურობის დინამიკური შეფასება

ქსოვილოვანი ნიმუშის საფუძველზე მიკროსატელიტური არასტაბილურობის (MSI) ან დნმ-ის შეუსაბამობების აღდგენის სისტემის (MMR) შეფასება ასახავს სიმსივნის კონკრეტული უბნის მოლეკულურ მახასიათებლებს კვლევის ჩატარების მომენტში. მოცირკულირე სიმსივნურ დნმ-ზე (ctDNA) დაფუძნებული ახალი თაობის სექვენირება (NGS) კი იძლევა MSI-ის განმეორებითი, მინიმალურად ინვაზიური შეფასების შესაძლებლობას. ამ მიდგომამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს სიმსივნის სივრცითი ჰეტეროგენობის ნაწილობრივ გამოვლენას, მოლეკულურ პასუხზე დინამიკურ დაკვირვებასა და რეზისტენტული კლონების მონიტორინგს.

თუმცა, იმ სიმსივნეებში, რომლებიც სისხლის მიმოქცევაში მცირე რაოდენობით გამოყოფენ სიმსივნურ დნმ-ს, აგრეთვე პლაზმაში ctDNA-ის დაბალი წილის შემთხვევაში, მეთოდის მგრძნობელობა მნიშვნელოვნად მცირდება. შესაბამისად, პლაზმის ნიმუშში MSI-ის გამოვლენის უარყოფითი შედეგი ყოველთვის ვერ გამორიცხავს სიმსივნეში ამ მახასიათებლის არსებობას და ვერ ჩაანაცვლებს ქსოვილოვან კვლევას [1, 6]. ამიტომ თხევადი ბიოფსია უფრო მიზანშეწონილია განვიხილოთ როგორც სიმსივნის

მოლეკულური პროფილის დინამიკური შეფასებისა და მკურნალობაზე პასუხის მონიტორინგის დამატებითი საშუალება.

ხელოვნური ინტელექტი და MSI-ის ვირტუალური სკრინინგი

ჰემატოქსილინ-ეოზინით (H&E) შეღებილ ჰისტოლოგიურ პრეპარატებზე MSI-H სიმსივნეებს ხშირად ახასიათებს ლიმფოციტური ინფილტრაცია, კრონის დაავადების მსგავსი ლიმფოიდური რეაქცია, მუცინოზური ან მედულარული მორფოლოგიური თავისებურებები და სხვა დამახასიათებელი მიკროსკოპიული ნიშნები. ღრმა სწავლების მეთოდებზე დაფუძნებულმა სისტემებმა აჩვენა, რომ მიკროსატელიტური არასტაბილურობის (MSI) და დნმ-ის შეუსაბამობების აღდგენის სისტემის დეფიციტის (dMMR) არსებობის ალბათობის პროგნოზირება შესაძლებელია მხოლოდ ციფრული ჰისტოლოგიური გამოსახულებების ანალიზით. კოლორექტული კიბოს მულტიცენტრულ კვლევებში, გარე ვალიდაციისას, აღნიშნული ალგორითმების დისკრიმინაციულმა უნარმა (AUROC) დაახლოებით 0.95–0.96 შეადგინა [15, 16].

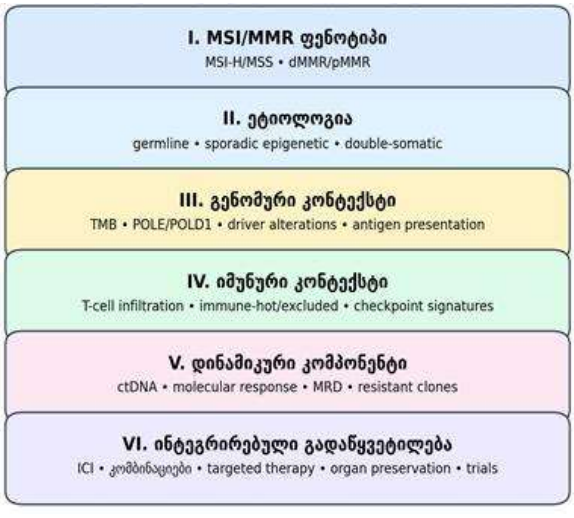
მიუხედავად პერსპექტიული შედეგებისა, ამ ეტაპზე ხელოვნური ინტელექტი უნდა განიხილებოდეს როგორც წინასწარი სკრინინგისა და შემდგომი მოლეკულური კვლევისთვის პაციენტების შერჩევის დამხმარე ინსტრუმენტი და არა იმუნოჰისტოქიმიური (IHC), პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) ან ახალი თაობის სექვენირების (NGS) ვალიდირებული მეთოდების შემცვლელი.

WRN სინთეზური ლეტალობა - MSI-ის ახალი თერაპიული მოწყვლადობა

გენეტიკურმა კვლევებმა გამოავლინა MSI-H სიმსივნური უჯრედების განსაკუთრებული დამოკიდებულება WRN ცილაზე (Werner-ის სინდრომთან ასოცირებული RecQ ჰელიკაზა). მისი სელექციური ინჰიბიტორი HRO761 პრეკლინიკურ მოდელებში იწვევს დნმ-ის დაზიანებას და შერჩევითად თრგუნავს სიმსივნური უჯრედების ზრდას. პრეპარატი ფასდება I ფაზის კლინიკურ კვლევაში, რაც MSI-H სიმსივნეებისთვის სინთეზურ ლეტალობაზე დაფუძნებული მიზნობრივი თერაპიის ახალ მიმართულებას ქმნის [17].

ავტორის მიერ შემოთავაზებული „MSI-plus“ კონცეფცია

ტრადიციული მიდგომა ეფუძნება სიმსივნის MSI/MMR სტატუსის განსაზღვრას და შედეგის მიხედვით მკურნალობის შერჩევას. თუმცა, ყველა MSI-H სიმსივნე ერთნაირად არ პასუხობს იმუნოთერაპიას, ხოლო MSS სიმსივნეებშიც შესაძლებელია დამატებითი იმუნოგენური მახასიათებლებისა და მიზნობრივი თერაპიისთვის მნიშვნელოვანი მოლეკულური მოწყვლადობის გამოვლენა.



სურათი 1.
„MSI-plus“ - ინტეგრირებული მოლეკულურ-იმუნოლოგიური და დინამიკური სტრატიფიკაციის კონცეპტუალური მოდელი (ავტორის წინადადება).

ამ პრობლემის გათვალისწინებით, ნაშრომში შემოთავაზებულია „MSI-plus“ - ინტეგრირებული კლინიკურ-კონცეპტუალური მოდელი, რომელიც მოლეკულურ, იმუნურ და დინამიკურ მონაცემებს ერთიან ჩარჩოში აერთიანებს პაციენტთა უფრო ზუსტი სტრატიფიკაციისთვის. მისი სიახლე ახალი ბიომარკერის შემოღება კი არა, არსებული ინფორმაციის ინტეგრირებული შეფასებაა.

„MSI-plus“ მოდელი ექვს დონეს აერთიანებს: (I) MSI/MMR სტატუსი; (II) დეფექტის ეტიოლოგია - ჩანასახოვანი, სპორადული ეპიგენეტიკური ან ორმაგი სომატური ცვლილებები; (III) გენომური მახასიათებლები - TMB, POLE/POLD1, დრაივერული ცვლილებები და ანტიგენის პრეზენტაციის გზები; (IV) იმუნური მიკროგარემო - T-ლიმფოციტური ინფილტრაცია და იმუნურად აქტიური ან იმუნურად გამორიცხული ფენოტიპი; (V) დინამიკური მაჩვენებლები - მოცირკულირე სიმსივნური დნმ (ctDNA), მოლეკულური პასუხი, მინიმალური

ნარჩენი დაავადება (MRD) და რეზისტენტული კლონები; (VI) ინტეგრირებული თერაპიული გადაწყვეტილება - იმუნოთერაპია მონოთერაპიის ან კომბინირებული რეჟიმით, მიზნობრივი ან სინთეზურ ლეტალობაზე დაფუძნებული მკურნალობა, ორგანოს შენარჩუნება და კლინიკურ კვლევებში მონაწილეობა.

მოდელის მიზანია კითხვა „MSI-H თუ MSS?“ ჩანაცვლდეს უფრო ინფორმაციული კითხვით: „რას ნიშნავს ეს სტატუსი კონკრეტული პაციენტის სიმსივნის გენომური, იმუნური და კლინიკური თავისებურებების გათვალისწინებით?“

მომავლის პერსპექტივები

MSI/MMR სფეროს განვითარების ძირითადი მიმართულებებია იმუნური საკონტროლო წერტილების ინჰიბიტორების გამოყენება დაავადების ადრეულ სტადიებზე, ორგანოს შენარჩუნების პროტოკოლები, ctDNA/MRD-ზე დაფუძნებული მეთვალყურეობა, ხელოვნური ინტელექტის გამოყენება პათოლოგიურ დიაგნოსტიკაში, MSI-სპეციფიკური სინთეზური ლეტალობა და მულტიპროფილური პროგნოზული სისტემები. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი ბიომარკერების ვალიდაცია, რომლებიც MSI-H სიმსივნეებში განასხვავებს იმუნოთერაპიისადმი მგრძნობიარე და რეზისტენტულ ფენოტიპებს, ხოლო MSS ჯგუფში გამოავლენს იშვიათ მოლეკულურ ქვეჯგუფებს, რომლებმაც შესაძლოა ისარგებლონ არასტანდარტული იმუნოთერაპიული ან მიზნობრივი (თარგეთ) მკურნალობით [1, 2, 17].

დასკვნა

თანამედროვე მედიცინის კვლევის კონტექსტში MSI-H/dMMR ფენომენი ონკოლოგიაში აბსტრაქტული გენომური ფენომენიდან ტრანსფორმირდა ერთ-ერთ ყველაზე მრავალმხრივ, კომპლექსურ და ვალიდურ კლინიკურ ბიომარკერად. მისი როლი ფუნდამენტურია როგორც მემკვიდრეობითი კიბოს (ლინჩის სინდრომის) ადრეული სკრინინგისა და გენეტიკური კონსულტირებისთვის, ისე პაციენტთა გრძელვადიანი პროგნოზის ზუსტი შეფასებისა და ინდივიდუალიზებული თერაპიული სტრატეგიების შერჩევისთვის. იმუნური საკონტროლო წერტილების ინჰიბიტორების (Immune Checkpoint Inhibitors) კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვამ MSI-H/dMMR სტატუსი აქცია ქსოვილის ტიპისგან დამოუკიდებელი (Tumor-Agnostic) თერაპიის პირველ კლინიკურად წარმატებულ პარადიგმულ სიმბოლოდ, ხოლო ბოლო პერიოდის ნეოადიუვანტურმა კლინიკურმა კვლევებმა მკაფიოდ წარმოაჩინა ორგანოს შენარჩუნების (Organ Preservation) და ქირურგიული მუტილაციის თავიდან აცილების ახალი, რევოლუციური შესაძლებლობები.

მიუხედავად აღნიშნული მიღწევებისა, მიკროსატელიტური არასტაბილურობის მაღალი დონე (MSI-H) არ წარმოადგენს აბსოლუტურად სრულყოფილ ბიომარკერს იმუნოთერაპიაზე პასუხის პროგნოზირებისთვის, ვინაიდან კლინიკურ პრაქტიკაში ფიქსირდება პირველადი და შეძენილი რეზისტენტობის შემთხვევები. პარალელურად, მიკროსატელიტურად სტაბილური (MSS) სიმსივნეების მრავალრიცხოვანი ჯგუფი არ ქმნის ბიოლოგიურად ერთგვაროვან მასივს და ხასიათდება მაღალი შინაგანი ჰეტეროგენულობით. აქედან გამომდინარე, MSI/MMR სტატუსის კლინიკური ინტერპრეტაცია აღარ უნდა ხდებოდეს იზოლირებულად, არამედ იგი საჭიროებს მრავალგანზომილებიან, ინტეგრირებულ კონტექსტში განხილვას.

ნაშრომში შემოთავაზებული „MSI-plus“ ინოვაციური მოდელი ეფექტურად აერთიანებს ფენოტიპურ, ეტიოლოგიურ, გენომურ, იმუნურ და მოცირკულირე სიმსივნურ დნმ-ზე (ctDNA) დაფუძნებულ დინამიკურ მონაცემებს. ეს კომპლექსური მიდგომა შესაძლოა პერსონალიზებულ იმუნოონკოლოგიაში პაციენტთა მაღალი სიზუსტის სტრატიფიკაციის საიმედო საფუძვლად იქცეს, თუმცა მისი რეალური კლინიკური ღირებულება და ეკონომიკური ეფექტურობა უნდა დადასტურდეს მიმდინარე და მომავალ პერსპექტიულ, რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში.

ლიტერატურა

1. Ambrosini M, Manca P, Nasca V, et al. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers. Nat Rev Clin Oncol. 2025;22:385-407. doi:10.1038/s41571-025-01015-z.
2. Johannet P, Rousseau B, Aghajanian C, Foote MB, Diaz LA Jr, et al. Therapeutic targeting of mismatch repair-deficient cancers. Nat Rev Clin Oncol. 2025;22:734-759.
3. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. Nat Med. 2016;22:1342-1350.
4. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. JCO Precis Oncol. 2017;2017:PO.17.00073.

5. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357:409-413.
6. Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. Clin Cancer Res. 2019;25:7035-7045.
7. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal MSI-H/dMMR cancer: results from KEYNOTE-158. J Clin Oncol. 2020;38:1-10.
8. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer - the stable evidence. Nat Rev Clin Oncol. 2010;7:153-162.
9. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med. 2003;349:247-257.
10. Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. N Engl J Med. 2024;390:1949-1958. doi:10.1056/NEJMoa2400634.
11. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. N Engl J Med. 2022;386:2363-2376.
12. Cercek A, et al. Nonoperative management of mismatch repair-deficient tumors. N Engl J Med. 2025;392:2297-2308. doi:10.1056/NEJMoa2404512.
13. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. Nat Genet. 2019;51:202-206.
14. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. N Engl J Med. 2017;377:2500-2501.
15. Kather JN, Pearson AT, Halama N, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. Nat Med. 2019;25:1054-1056.
16. Echle A, Grabsch HI, Quirke P, et al. Clinical-grade detection of microsatellite instability in colorectal tumors by deep learning. Gastroenterology. 2020;159:1406-1416.e11. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.021.
17. Ferretti S, Hamon J, de Kanter R, et al. Discovery of WRN inhibitor HRO761 with synthetic lethality in MSI cancers. Nature. 2024;629:443-449. doi:10.1038/s41586-024-07350-y.
18. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature. 2012;487:330-337.

Microsatellite Stability Status in Oncology: MSS/MSI-H as a Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Biomarker in the Era of Personalized Oncology

George Korakhashvili

Abstract

Microsatellite instability (MSI) is a major phenotype of genomic instability in cancer and is predominantly associated with deficiency of the DNA mismatch repair (MMR) system. Loss of MMR function causes accumulation of replication errors, particularly within microsatellite regions, producing the MSI-high (MSI-H) phenotype and often a hypermutated, highly neoantigenic tumour state. In contemporary oncology, MSI-H/dMMR has diagnostic, hereditary cancer-screening, prognostic and predictive implications. Immune checkpoint inhibitors have transformed MSI-H/dMMR into one of the first clinically successful tissue-agnostic biomarkers. Nevertheless, MSI-H is not an absolute predictor of immunotherapy benefit, and microsatellite-stable (MSS) cancers are themselves biologically heterogeneous. This review discusses the molecular basis and diagnostic assessment of MSI/MMR, Lynch syndrome, prognostic significance, checkpoint inhibition, mechanisms of resistance, liquid biopsy. We further propose an integrated "MSI-plus" framework in which MSI/MMR status is treated as the entry point to multidimensional genomic, immune and dynamic profiling rather than as a stand-alone binary biomarker.

Keywords: microsatellite instability; MSI-H; MSS; mismatch repair deficiency; Lynch syndrome; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; liquid biopsy; precision oncology.