

# MSI胃癌亚型的研究进展

马成菊<sup>1</sup>, 沈存芳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月19日; 录用日期: 2022年7月11日; 发布日期: 2022年7月20日

## 摘要

目的: 探讨MSI胃癌亚型的研究进展。方法: 查阅国内外相关文献并进行综述。结论: MSI胃癌是一组具有独特临床病理学和生物学特征的分子亚型, 是一个积极的预后因素, 并可能在免疫治疗中获益。

## 关键词

胃癌, 微卫星不稳定

# Research Progress of MSI Gastric Cancer Subtypes

Chengju Ma<sup>1</sup>, Cunfang Shen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 19<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 20<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the research progress of MSI gastric cancer subtypes. **Methods:** The relevant literatures at home and abroad were reviewed. **Conclusion:** MSI gastric cancer is a group of molecular subtypes with unique clinicopathological and biological characteristics. It is a positive prognostic factor and may benefit from immunotherapy.

## Keywords

Gastric Cancer, Microsatellite Instability



## 1. 引言

胃癌是起源于胃粘膜上皮的恶性肿瘤, 是全球第五大常见恶性肿瘤, 也是癌症相关死亡率的第三大原因[1]。2020 年全世界共有 108.9 万人被诊断胃癌, 约 76 万人死于胃癌。流行病学显示[2], 胃癌在亚洲地区如中日韩等国家的发病率相对较高, 我国约占全球胃癌总发病率的 49%, 全球年新发病人数的 44%。

尽管随着胃癌治疗手段的完善、外科手术技术的进步、靶向及免疫治疗的应用, 胃癌患者的生存时间有所延长, 预后有所改善, 然而, 在基因测序和分子治疗方面, 胃癌靶向治疗及免疫治疗的临床发展仍不如其他癌症类型, 如肺癌、乳腺癌和结肠癌。大多数靶向及免疫治疗在没有基于生物标记物的患者选择的情况下进行了研究, 结果令人失望[3]。

在胃癌中, 传统的 WHO 分类及 lauren 分型不能提供与临床实用性和治疗指南相关的信息, 不足以反映胃癌的分子和遗传特征, 且不能在精准个体化治疗时代指导手术和医疗策略[4]。

与其他肿瘤一样, 分子驱动因素可能在胃癌的发生过程中起着关键作用。为提高对胃癌发病机制及其分子驱动因素的理解, 加深对胃癌分子维度的认识, 实现个体化的精确医疗, 2014 年癌症基因组图谱计划(TCGA)揭示胃癌的分子分型: EB 病毒阳性型(EBV)、微卫星不稳定型(MSI)、基因组稳定型(GS)、染色体不稳定型(CIN) [5]。生物标记物, 尤其是微卫星不稳定性(MSI)、程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)、人类表皮生长因子受体 2 (HER2)、肿瘤突变负荷和 EB 病毒, 正在越来越多地推动系统治疗方法, 并允许识别最有可能受益于免疫治疗和靶向治疗的人群[6]。在未来几年中, 高通量系统生物学将加速基因组信息和胃癌分子发病机制知识的积累, 治疗将侧重于基于特定分子特征, 针对特定胃癌亚型[3]。

根据 TCGA, 微卫星不稳定(MSI)组代表了胃癌的一个重要子集, 构成了一个相对较小的患者群体, 具有独特的临床病理学和生物学特征。由于与微卫星稳定肿瘤相比, 其在可切除阶段具有良好的生存结果, 目前已成为许多研究的焦点[7]。本文主要将 MSI 胃癌亚型相关的研究进展进行综述。

## 2. MSI 的基本概念与作用机制

微卫星(Micro Satellite, MS)是散布在整个基因组中的短串联重复序列(1~6 个核苷酸), 易于发生高突变率[5], DNA 复制过程中, DNA 链滑动, 基因插入或者缺失可引起基因长度发生改变, 导致 MS 中重复序列出现变异。基因错配修复(mismatch repair, MMR)系统是一个广泛保守的细胞过程, 参与识别和修复 DNA 复制、基因重组或化学/物理损伤过程中出现的错配碱基[8]。当错配修复系统缺陷(dMMR), 不能修复 DNA 复制过程中的错误, 导致基因突变, 引起微卫星不稳定(Micro Satellite Instability, MSI)的发生, 进而相关蛋白表达缺失。

## 3. MSI 的临床检测方法

目前, MSI 检测可通过两种主要方法进行评估[7]: 1) MMR 蛋白的免疫组织化学(IHC)分析; 2) 基于 PCR 的分子检测。MMR IHC 测试代表了 MSI 测定的一线方法, 这得益于测试的便利性以及与分子分析相比不那么严格的组织要求[9]。目前利用 MLH1、MSH2、PMS2 和 MSH6 这样的抗体组合来检测 MSI, 其中一个错配修复蛋白表达缺失或表达 < 25% (考虑为阴性), 提示错配修复基因有缺陷, 则需进一步做 PCR 检测。错配修复蛋白  $\geq 2$  个出现表达缺失, 记为 MSI-H, 只有 1 个发生表达缺失者, 记为 MSI-L, 若四种标记物均未见表达缺失, 则记录为 MSS。

基于 PCR 的扩增允许 MSI 检测, 方法是通过电泳比较和测量来自肿瘤的扩增 DNA 片段和来自同一患者的匹配正常样本的大小。分子测试包括评估两个单核苷酸重复序列(BAT-25 和 BAT-26)和三个二核苷酸重复序列(D5S346、D2S123 和 D17S250), 其中两个或两个以上基因位点显示不稳定性被解释为 MSI-H, 而只有一个基因位点改变被解释为是 MSI-L, 当未发现任何改变时, 肿瘤被解释为微卫星稳定型(MSS)。

胃癌患者 MSI 和 dMMR 之间的一致性大于 95%, 二者敏感性和特异性均在 90%以上[10]。

#### 4. MSI 胃癌亚型的临床病理特征

MSI-H 胃癌具有独特的临床和分子特征。MSI-H 胃癌典型的组织学特征表现为以特殊生长模式组织的高度多形性肿瘤细胞占优势[7]。有研究显示, MSI-H 胃癌通常与女性、年龄较大、远端位置、无淋巴结受累、肠道 Lauren 组织类型、较低的局部侵袭能力和较好的生存率有关, 且通常在临床 I/II 期诊断, 预后最好。一项研究报道[7], 患者的微卫星不稳定性百分比存在显著差异(8%~25%), 这取决于所分析对象的地理差异、肿瘤分期分布的异质性以及用于检测 MSI 状态的分析。

胃癌中的 MSI 可能是一个积极的预后因素, 在所有四种亚型中, 手术切除原发性 MSI 阳性胃癌后的复发率最低, 为 22%, 且研究显示, MSI-H 是无病生存率(DFS)的独立预后因素, 接受辅助化疗的 MSS 肿瘤患者的 5 年无病生存率显著高于单独接受手术的患者, 相比之下, 在 MSI-H 肿瘤患者中未观察到辅助化疗的益处[4]。

此外, 一些报告[7]描述了胃癌癌前病变中 MSI 的存在, 以及 MSI 状态从癌前病变到胃癌的逐渐增加, 将 MSI 确定为胃癌发生的早期事件, 而 Ling 等人证明, hMLH1 启动子甲基化可能是胃癌自然生长过程中的晚期事件, 由此产生的 hMLH1 沉默似乎是 MSI 时间依赖性获得的原因, 而最近一项应用于 dMMR 胃食管腺癌的多区域外显子组测序分析显示, “dMMR 表型”在原发性肿瘤和转移部位的整个进展过程中保持活跃。

#### 5. MSI 胃癌亚型的临床治疗

微卫星不稳定性高表型(MSI-H)是一种独特的肿瘤亚类, 这些肿瘤通常具有较高的肿瘤突变负担和高水平的程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)表达及新抗原, 从而改善对抗程序性细胞死亡蛋白 1 (抗 PD-1)治疗的反应[8]。一些中心建议对 MSI 高的肿瘤患者进行前期手术, 甚至考虑对晚期局部区域性疾病进行术前免疫治疗。

研究显示[11], MSI-H 肿瘤患者对化疗具有耐药性, dMMR 的存在与化疗加手术治疗的患者的差异预后效果相关, 与 MSI/dMMR 化疗加手术组相比, 单纯手术治疗的 MSI-H 或 dMMR 患者的生存率更高。MSI-H 肿瘤与强烈的免疫浸润有关, 这可能是抑制术后残留微转移的原因, 化疗可能会对这种免疫监测产生负面影响, 从而降低超突变表型的先天益处。如果得到证实, 这一发现有可能改善围手术期化疗患者的选择, 并使相当一部分胃癌患者免于不必要的治疗。

在过去的几年里, 通过有效阻断免疫检查点, 免疫疗法已被证明对几种癌症有效, 从而彻底改变了癌症治疗的格局[12]。尽管一些基于免疫治疗的试验报告了胃癌患者的广泛肿瘤应答率, 但许多靶向药物的 III 期试验未能显示出显著的生存益处。因此, 有必要揭示新的生物标记物, 以便更好地选择可能从免疫治疗中受益的患者。

MSI 胃癌由于其固有的突变负担、炎症增加和免疫检查点的表达, 如程序性死亡配体 1 (PD-L1), 其超突变表型触发免疫监视, 使其容易被免疫检查点阻断, 表现出对免疫治疗潜在敏感性, 使该分子亚群成为免疫检查点抑制剂治疗的有希望的分子特征[7], 有望成为识别对免疫检查点阻断抑制剂有反应的

患者的有用生物标记物。

在 MSI-H 肿瘤中约 33% 的肿瘤细胞和 45% 的免疫细胞中观察到 PD-L1 表达[12], 与其他亚组相比, MSI 胃癌中 PD-L1 的表达更高。有研究显示[13], 接受抗 PD-1 治疗的 MSI-H 晚期胃癌患者的生存率和反应性得到改善, 与 MSS 肿瘤亚组相比, OS 获益显著更大, 因此免疫治疗应常规用于该分子亚组患者, 支持他们作为免疫检查点抑制治疗的首选候选者, 且其应被视为具有特异性和高度免疫敏感性的人群, 值得进行专门的临床试验。

免疫检查点抑制(ICI)的功效在具有高突变负荷(TMB)的肿瘤中最为明显, 这可能是由 DNA 修复机制的内部缺陷(如错配修复缺陷)引起的[14]。TMB 可能由错配修复(MMR)基因通路改变的类型决定; MSH6 缺陷型肿瘤的 TMB 似乎高于 MLH1/PMS2 缺失型肿瘤, 由于大多数 MSI 胃癌是由 MLH1 启动子甲基化引起的, 并且是非家族性的, 因此观察到的 TMB 异质性可能不是因为不同的 MMR 机制缺陷, 而是由于 MLH1 缺陷肿瘤之间的差异。

有研究[13]揭示了 MSI-H 癌症和 Lynch 综合征患者共有移码突变产生的肿瘤特异性抗原的广泛存在和强大的免疫原性。与正常细胞相比, 编码新氨基酸序列的肿瘤基因组中的基因改变是免疫原性肿瘤特异性表位(通常称为新抗原)的潜在来源。总新抗原负荷, 即预测由肿瘤表达的新抗原的总和, 已被证明是免疫检查点抑制剂治疗反应的独立替代物。

免疫疗法彻底改变了癌症治疗的格局, 改变了 MSI 胃癌患者的治疗和临床前景, 强调了在这种胃癌亚组环境中使用检查点抑制剂的强大分子基础, 以及在未来需要专门的临床试验。使用免疫检查点抑制剂治疗 MSI 肿瘤所产生的长期反应和生存益处, 应该是改变当前临床实践的起点, 或者至少为这些患者提供量身定制治疗的可能性。

总之, MSI 胃癌是一组定义明确的分子和生物学人群, 患者可能会从免疫治疗中显著受益。并且, 大量证据有力地支持了 MSI 检测对胃癌患者的临床相关性, 以便为该患者群体选择最有效的治疗方法。

## 6. MSI 胃癌亚型与免疫微环境

许多报告已经显示了肿瘤免疫微环境在预测肿瘤行为中的作用。在 MSI 肿瘤中, 肿瘤细胞通过产生大量异常的肿瘤特异性肽, 建立炎症肿瘤环境。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)作为预后和预测性生物标志物的潜在价值已在胃癌中进行了大量研究, 许多作者已经确定 MSI 和 TIL 之间存在显著相关性。Kim 及其同事报告[7], 肿瘤内高密度的 CD8+和 FOXP3 + TIL 与 MSI-H 胃癌的良好预后相关, 表明这两个淋巴细胞亚群的联合作用可被视为一个独立的预后因素。

转录组学分析显示[7], 反应性肿瘤更有可能表现出 T 细胞受体(TCR)的上调。这是首次在 MSI 胃癌中对 PD-1 反应进行治疗评估。结果显示有反应的患者有更多的浸润性 T 细胞, 但也有自然杀伤细胞, 这两种细胞在抗 PD-1 阻断后都扩大了。在 MSI 胃癌中使用免疫疗法的证据和理由来自该亚群的特征性超突变表型, 表达大量作为新抗原的肽, 并能够触发 TIL 招募和激活[13]。

## 7. 结束语

MSI 胃癌亚群是一组定义明确的分子和生物学人群, 具有独特的临床病理学和生物学特征, 且该分子亚群有望成为免疫检查点抑制剂治疗的分子特征, 并可能会从免疫治疗中显著受益, 使肿瘤的精准个体化治疗在胃癌治疗方面得以实现。

## 参考文献

- [1] Wang, P.-X., Wang, H.-J., Liu, J.-H., *et al.* (2021) A Nomogram Combining Plasma Fibrinogen and Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Survival in Patients with Resectable Gastric Cancer. *Scientific Reports*, **11**, Article

- No. 10301. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89648-9>
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] Choi, Y.Y., Noh, S.H. and Cheong, J.H. (2016) Molecular Dimensions of Gastric Cancer: Translational and Clinical Perspectives. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, **50**, 1-9. <https://doi.org/10.4132/jptm.2015.09.10>
- [4] Rodriquenz, M.G., Roviello, G., D'Angelo, A., *et al.* (2020) MSI and EBV Positive Gastric Cancer's Subgroups and Their Link with Novel Immunotherapy. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 1427. <https://doi.org/10.3390/jcm9051427>
- [5] Martinez-Ciarpaglini, C., Fleitas-Kanonnikoff, T., Gambardella, V., *et al.* (2019) Assessing Molecular Subtypes of Gastric Cancer: Microsatellite Unstable and Epstein-Barr Virus Subtypes. Methods for Detection and Clinical and Pathological Implications. *Science for Optimal Cancer Care*, **4**, e000470. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000470>
- [6] Joshi, S.S. and Badgwell, B.D. (2021) Current Treatment and Recent Progress in Gastric Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 264-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>
- [7] Puliga, E., Corso, S., Pietrantonio, F., *et al.* (2021) Microsatellite Instability in Gastric Cancer: Between Lights and Shadows. *Cancer Treatment Reviews*, **95**, Article ID: 102175. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102175>
- [8] Chao, J., Fuchs, C.S., Shitara, K., *et al.* (2021) Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncology*, **7**, 895-902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
- [9] Luchini, C., Bibeau, F., Ligtenberg, M.J.L., *et al.* (2019) ESMO Recommendations on Microsatellite Instability Testing for Immunotherapy in Cancer, and Its Relationship with PD-1/PD-L1 Expression and Tumour Mutational Burden: A Systematic Review-Based Approach. *Annals of Oncology*, **30**, 1232-1243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>
- [10] Pietrantonio, F., Miceli, R., Raimondi, A., *et al.* (2019) Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability as a Biomarker in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 3392-3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>
- [11] Smyth, E.C., Wotherspoon, A., Peckitt, C., *et al.* (2017) Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncology*, **3**, 1197-1203. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>
- [12] Pietrantonio, F., Randon, G., Di Bartolomeo, M., *et al.* (2021) Predictive Role of Microsatellite Instability for of PD-1 Blockade in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Science for Optimal Cancer Care*, **6**, Article ID: 100036. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100036>
- [13] Roudko, V., Bozkus, C.C., Orfanelli, T., *et al.* (2020) Shared Immunogenic Poly-Epitope Frameshift Mutations in Microsatellite Unstable Tumors. *Cell*, **183**, 1634-1649.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.004>
- [14] Fontana, E. and Smyth, E.C. (2021) Dissecting Response and Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Microsatellite-Unstable Gastric Cancer. *Cancer Discovery*, **11**, 2126-2128. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0857>