



MSI

راهنمای پزشکان

آزمایش ناپایداری توالی DNA

Microsatellite Instability (MSI)

MSI

آزمایش ناپایداری توالی‌های microsatellite (MSI) اطلاعات مهمی برای تصمیم‌گیری در خصوص استفاده از شیمی‌درمانی ادجوانت در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال فراهم می‌کند. جهش در ژن‌های MMR (Mismatch repair) یا سایر تغییرات در این ژن‌ها (مانند متیلاسیون) موجب کمبود پروتئین‌های MMR و ایجاد MSI می‌شود. تومورهای دارای ناپایداری در مارکرهای آزمایش شده، MSI-high (MSI-H) نامیده می‌شوند، درحالی‌که به تومورهای بدون این ویژگی MS-stable (MSS) گفته می‌شود.

سرطان‌های دارای MSI-H

تمامی سرطان‌های روده بزرگ در بیماران مبتلا به سندروم لینچ دارای MSI-H می‌باشند سندرم لینچ بر اثر جهش‌های ارثی (germline) در ژن‌های MMR شامل MSH2، MSH6، MLH1 و PMS2 ایجاد می‌شود، که ۲ تا ۴ درصد موارد سرطان کولون را شامل می‌شود. همچنین MSI-H در حدود ۲۰٪ سرطان‌های کولون غیر ارثی دیده می‌شود^(۱-۲). بعلاوه MSI-H در تعداد قابل توجهی از سرطان‌های آدرنوکورتیکال (۴/۳۵٪)، رکتوم (۵/۷۳٪)، معده (۱۹/۰۹٪) و اندومتریوم (۳۱/۳۷٪) دیده شده‌اند^(۳).



پیش‌آگهی سرطان‌های کولون با MSI-H

نتایج کارآزمایی بالینی PETACC-3 نشان داده است که نمونه‌های تومور MSI-H در سرطان کولون مرحله ۲ (Stage II)، در مقایسه با مرحله ۳ (Stage III) بیشتر است (۲۲٪ در برابر ۱۲٪، $p < 0.001$)^(۳). در یک مطالعه بزرگ دیگر وضعیت MSI-H تنها در ۳/۵ درصد تومورهای مرحله ۴ (Stage IV) شناسایی شد^(۴). این نتایج نشان می‌دهند که تومورهای MSI-H با احتمال کمتری ممکن است متاستاز پیدا کنند. در حقیقت شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد در بیماران مبتلا به سرطان کولون مرحله ۲، وضعیت MSI-H عامل پیش‌آگهی برای پیامد بهتر به شمار می‌آید^(۵-۷). درحالی‌که اثرات مثبت MSI-H بر پیامد بیماری، در بیماران مبتلا به سرطان کولون مرحله ۳ محدودتر است و ممکن است بر اساس موقعیت تومور تفاوت نشان دهد^(۸-۵).



برخی از این مطالعات نشان داده‌اند که وضعیت MSI-H ممکن است پیش‌بینی کننده کاهش اثربخشی و حتی اثرات مضر درمان ادجوانت با یک فلوروپیریمیدین به تنهایی باشد^(۶-۷). یک مطالعه گذشته نگر بر روی بیماران مبتلا به سرطان کولون مرحله ۲ و ۳ با مدت پیگیری طولانی نشان داد که بیماران با MSS پیامد بهتری با درمان ادجوانت 5-FU دارند. در حالی‌که بیماران با تومور MSI-H از نظر آماری منفعت قابل توجهی را از درمان با 5-FU پس از جراحی نشان ندادند، حتی در مقایسه با بیمارانی که فقط جراحی کرده بودند، میزان بقای ۵ ساله کمتری داشتند^(۲). به‌طور مشابه، نتایج یک مطالعه گذشته نگر دیگر نشان داد که بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مرحله ۲ (Stage II) با تومور MSI-H پیش‌آگهی خوبی دارند و از درمان ادجوانت با 5-FU سود نمی‌برند و حتی اثرات مضر دارد^(۷).

انجام آزمایش MSI برای همه بیماران با سابقه شخصی سرطان کولون یا رکتوم توصیه می‌شود.

مزایای انجام این تست موارد زیر است:

شناسایی بیماران مبتلا به سندرم لینچ (به بروشور سندرم لینچ مراجعه شود)

تصمیم‌گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان مرحله ۲: بیماران مبتلا به تومور MSI-H مرحله ۲ ممکن است پیش آگهی خوبی داشته باشند و از درمان ادجوانت با 5-FU سود نمی‌برند. بنابراین درمان ادجوانت با 5-FU برای بیماران مبتلا به تومور MSI-H مرحله ۲ کم خطر نباید تجویز شود. لازم به توجه است که در بیماران مبتلا به تومور MSI-H مرحله ۲ هیستولوژی کم تمایز یافته (poorly differentiated) ویژگی پرخطر محسوب نمی‌شود.

آگاهی در مورد پاسخ به ایمونوتراپی در بیماران مبتلا به سرطان کولون متاستاتیک

شبکه ملی جامع سرطان آمریکا (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) انجام آزمایش MSI را در موارد زیر توصیه کرده است:

سرطان کولون T3N0M0، T4N0M0، دارای درگیری یک یا دو غده لنفاوی، یا متاستاتیک: دارای نقش پیش آگهی و پیش بینی کننده پاسخ به درمان، دارای ارزش تشخیصی در سندرم لینچ

سرطان رکتوم متاستاتیک: دارای نقش پیش آگهی و پیش بینی کننده پاسخ به درمان

سرطان رحم: دارای ارزش تشخیصی در سندرم لینچ

سرطان آدنوکارسینومای پانکراس پیشرفته موضعی یا متاستاتیک: دارای نقش پیش بینی کننده پاسخ به درمان

سرطان مری یا محل اتصال مری - معده پیشرفته موضعی غیرقابل جراحی، با عود موضعی، یا متاستاتیک: دارای نقش پیش بینی کننده پاسخ به درمان

سرطان معده پیشرفته موضعی غیرقابل جراحی، با عود موضعی، یا متاستاتیک: دارای نقش پیش بینی کننده پاسخ به درمان

سرطان پنیس متاستاتیک یا عود کرده: دارای نقش پیش بینی کننده پاسخ به درمان

سرطان تخمدان عود کرده: دارای نقش پیش بینی کننده پاسخ به درمان

سرطان کیسه صفرا و مجاری صفراوی غیرقابل جراحی یا متاستاتیک: دارای نقش پیش بینی کننده پاسخ به درمان

سرطان پروستات پیشرفته و متاستاتیک: جهت تعیین نوع درمان

سرطان دهانه رحم: دارای نقش پیش بینی کننده پاسخ به درمان

تومورهای نورواندوکرین غده فوق کلیه: دارای نقش پیش بینی کننده پاسخ به درمان

سارکومای یوئینگ (Ewing's sarcoma) استخوان غیرقابل جراحی یا متاستاتیک: دارای نقش پیش بینی کننده پاسخ به درمان

MSI-H و پاسخ به ایمونوتراپی

مطالعات سال‌های اخیر نشان داده‌اند که تومورهای با MSI-H، دارای میزان جهش‌های ژنتیکی (Tumor Mutational Burden, TMB) بیشتری می‌باشند که خود عاملی مؤثر در پیش بینی پاسخ به ایمونوتراپی با استفاده از داروهای Immune checkpoint inhibitors (ICI) مانند pembrolizumab و nivolumab می‌باشد^(۹). با توجه به هزینه بسیار بالای تعیین TMB در یک تومور، آزمایش MSI با هزینه‌ای بسیار پایین‌تر می‌تواند نقشی تعیین کننده در انتخاب بیماران برای استفاده از داروهای ICI داشته باشد^(۱۰). این کاربرد آزمایش MSI محدود به سرطان کولون نبوده و می‌تواند به‌عنوان عامل پیش‌بینی کننده پاسخ به درمان به داروهای ICI برای تمامی سرطان‌های متاستاتیک مورد استفاده قرار گیرد.

آزمایشگاه ساژن با استفاده از بروزترین تکنولوژی‌های آزمایشگاهی امکان انجام آزمایش MSI را برای بیماران شما در کوتاه‌ترین زمان ممکن فراهم آورده است.

References:

- 1 Halvarsson B, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 238-244.
- 2 Bonneville R, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017.
- 3 Roth AD, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 466-474.
- 4 Koopman M, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 266-273.
- 5 Klingbiel D, et al. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 126-132.
- 6 Ribic CM, 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.
- 7 Sargent DJ, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226.
- 8 Sinicrope FA, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3664- 3672.
- 9 Chalmers ZR, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017 Apr 19;9(1):34.
- 10 Le DT, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413.

تهران، میدان آرژانتین، خیابان الوند
بن بست برمک، پلاک ۷، طبقه ۳

 ۰۲۱-۸۶۰۸۵۳۱۷ | ۰۲۱-۸۶۰۸۱۴۸۲

 info@sagene.ir

