

Определение статуса микросателлитной нестабильности в опухолях больных эндометриоидной аденокарциномой яичников и/или тела матки

А.С. Анискина¹, Ю.Г. Паяниди¹, А.М. Строганова¹, И.В. Манина², К.И. Жордания¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии»; Россия, 123104 Москва, ул. Малая Бронная, 20, стр. 1

Контакты: Юлия Геннадьевна Паяниди paian-u@yandex.ru

Введение. Первично-множественные злокачественные новообразования женских половых органов – редко встречающаяся патология. Однако за последние десятилетия в онкологии возрос интерес к изучению данного феномена. Особенно это касается вопросов диагностики синхронной эндометриоидной аденокарциномы яичников и тела матки, которые гистогенетически относятся к одному и тому же зародышевому листку и имеют одинаковое гистологическое строение. До недавнего времени в этих случаях клиницисты опирались только на морфологическое исследование, но с развитием молекулярно-генетических технологий появились и новые возможности в диагностике.

Цель исследования – определение статуса микросателлитной нестабильности (MSI) в опухолях больных эндометриоидной аденокарциномой яичников и/или тела матки.

Материалы и методы. Проведено пилотное ретроспективное молекулярно-генетическое исследование ($n = 48$) – определение статуса MSI в опухолях яичников и/или тела матки: 33 больных солитарным эндометриоидным раком яичников и 15 больных синхронной эндометриоидной аденокарциномой яичников и тела матки. Определение статуса MSI проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим фрагментным анализом на приборе ABI PRISM 3500 (8 capillaries, Applied Biosystems). ДНК выделяли из парафиновых блоков операционного материала с использованием набора реагентов «ДНКсорб В» («АмплиСенс», Россия) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК измеряли флуориметрически на приборе Qubit 2.0 (Life Technologies, США). Полученные данные анализировали с помощью программы GeneMapper (Thermo Fisher, США). В случае полиморфности 2 и более маркеров регистрировали микросателлитную нестабильность высокого уровня (MSI-H).

Результаты. При солитарном эндометриоидном раке ($n = 33$) частота встречаемости MSI-H составила 12,1 % (4 случая), а при синхронных опухолях яичников и тела матки ($n = 15$) частота MSI-H – 20 % (3 случая). При этом встречались только случаи сочетания эндометриоидных гистотипов рака яичников и тела матки с тождественным статусом MSI. Таким образом, частота встречаемости MSI-H при синхронной эндометриоидной аденокарциноме яичников и тела матки (20 %) сопоставима с частотой встречаемости при солитарном раке эндометрия.

Заключение. Наше пилотное исследование стало важным дополнением опубликованных ранее материалов, поскольку позволило уточнить клональное происхождение опухолей у больных эндометриоидной аденокарциномой яичников и тела матки, что может повлиять на стратификацию лечебной тактики этой категории пациентов.

Ключевые слова: полинеоплазия, эндометриоидная аденокарцинома, микросателлитная нестабильность, рак яичников, рак эндометрия

Для цитирования: Анискина А.С., Паяниди Ю.Г., Строганова А.М. и др. Определение статуса микросателлитной нестабильности в опухолях больных эндометриоидной аденокарциномой яичников и/или тела матки. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(3):36–42. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-3-36-42

Detection of a status of microsatellite instability in tumors of patients with endometrioid adenocarcinoma of the ovaries and/or of uterine corpus

Anastasiia S. Aniskina¹, Julia G. Payanidi¹, Anna M. Stroganova¹, Irina V. Manina², Kirill I. Zhordania¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Limited Liability Company Institute of Allergology and Clinical Immunology of the Russian Federation; Bld. 1, 20 Malaya Bronnaya St., Moscow 123104, Russia

Contacts: Julia G. Payanidi paian-u@yandex.ru

Introduction. Multiple primary malignant neoplasms of female reproductive organs are a rare pathology. However, over the past decades, there has been an upsurge of interest in the study of this phenomenon in oncology. This is particularly the case for the diagnosis of synchronous endometrioid adenocarcinoma of the ovaries and uterine corpus, which histogenetically belong to the same germ layer and have similar histological structure. Until recently, clinicians relied only on morphological examination in these cases, but with the development of molecular genetic technologies, new diagnostic possibilities have emerged.

Aim. Is the detection of the status of microsatellite instability in tumors of patients with endometrioid adenocarcinoma of the ovaries and/or uterine corpus.

Materials and Methods. A pilot retrospective molecular genetic study ($n = 48$) was conducted to determine the status of microsatellite instability (MSI) in the tumors of the ovaries and/or uterine corpus: it involved 33 patients with solitary endometrioid ovarian cancer and 15 patients with synchronous endometrioid adenocarcinoma of the ovaries and uterine corpus. Microsatellite instability status was detected using PCR method with subsequent fragment analysis performed on ABI PRISM 3500 genetic analyzer (8 capillaries, Applied Biosystems). DNA was isolated from paraffin blocks of surgical specimens using DNAsorb B extraction kit (AmpliSens, Russia), according to the manufacturer's manual. DNA concentration was estimated fluorometrically using Qubit 2.0 (Life Technologies, USA). The obtained data were analyzed using GeneMapper program (Thermo Fisher, USA). In case of polymorphism of two and more markers high-level microsatellite instability (MSI-H) was observed.

Results. The incidence of MSI-H in solitary endometrioid ovarian cancer ($n = 33$) was 12,1 % (4 cases), while in synchronous ovarian and uterine corpus tumors ($n = 15$) MSI-H incidence made up 20 % ($n = 3$). Herewith, there have been only cases of a combination of endometrioid histotypes of ovarian and endometrial cancer with identical status of microsatellite instability. Thus, the incidence of MSI-H in synchronous endometrioid adenocarcinoma of the ovaries and uterine corpus (20 %) is comparable to that in solitary endometrial cancer.

Conclusion. Our pilot study became a significant complement to the previously published materials, as it allowed to confirm the clonal origin of tumors in patients with endometrioid adenocarcinoma of the ovaries and uterine corpus, that can affect the stratification of treatment strategy for this category of patients.

Keywords: polyneoplasia, endometrioid adenocarcinoma, microsatellite instability, ovarian cancer, endometrial cancer

For citation: Aniskina A.S., Payanidi J.G., Stroganova A.M. et al. Detection of a status of microsatellite instability in tumors of patients with endometrioid adenocarcinoma of the ovaries and/or of uterine corpus. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(3):36–42. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-3-36-42

Введение

Микросателлитная нестабильность (MSI) высокого уровня (MSI-H) диагностируется при многих злокачественных новообразованиях, в том числе и при онкогинекологических заболеваниях. R. Bonneville и соавт. показали то, что MSI-H в опухолях имеют более чем 30 % больных раком эндометрия [1]. MSI выявляется и при других гинекологических злокачественных новообразованиях, таких как аденокарцинома яичников. Кроме того, описаны случаи карциномы матки, плоскоклеточного рака шейки матки с MSI-H [1].

Микросателлитная нестабильность высокого уровня — это проявление нарушения функциониро-

вания системы репарации неправильно спаренных нуклеотидов (dMMR). В результате dMMR наблюдаются мутации в различных генах с микросателлитными повторами, которые, как полагают, являются факторами, увеличивающими риск развития злокачественных опухолей. М. Kawaguchi и соавт., проанализировав мутации, обнаруженные у 22 больных спорадическим раком эндометрия с MSI-H, предложили каскадную этиологию канцерогенеза, при которой гены с мутациями в микросателлитных повторах могут усиливать геномную нестабильность и вызывать накопление мутаций и дефектов других генов, связанных с канцерогенезом [2]. Идентификация этих генов важна для выявления и лечения

онкогинекологической патологии, обусловленной dMMR/MSI.

Мутационная нагрузка и гены-мишени отличаются между различными типами злокачественных опухолей с dMMR/MSI. Установлено, что гены, мутации в которых выявляются при раке толстой кишки и желудка, имеют низкую частоту мутаций при онкогинекологических заболеваниях. В частности, было отмечено, что мутации в генах *BRAF*, *TGFβ RII* и *BCL-10* часто встречаются при колоректальном раке и раке желудка, но редко — при раке эндометрия или раке яичников [3–7]. Однако у 40 % пациентов с раком эндометрия обнаруживаются мутации в гене *JAK1*, а у больных колоректальным раком — менее чем в 10 % наблюдений [8]. Более того, Y.K. Wang и соавт. показали, что в 50 % случаев эндометриоидного рака с MSI выявлялись мутации в гене *RPL22*, в отличие от гена *TP53*, мутации в котором были отмечены в 40 % случаев эндометриоидных опухолей с отсутствием MSI [9].

Необходимо подчеркнуть, что рак эндометрия с позиции статуса MSI представляет собой самую изученную нозологию среди всех онкогинекологических заболеваний. Приблизительно в 30 % наблюдений канцерогенез рака эндометрия связан с dMMR, а тестирование dMMR при этой патологии стало уже рутинным. В 5–10 % случаев дефицит системы MMR обусловлен герминальными мутациями в генах репарации неспаренных оснований *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Герминальные мутации в этих генах связаны с повышенным риском развития рака эндометрия и яичников наряду со злокачественными новообразованиями толстой кишки, желудка, мочевыводящих путей и головного мозга [10].

Определение dMMR/MSI при онкогинекологических заболеваниях важно для выяснения механизмов развития и прогрессирования опухоли, а также для диагностики и определения терапевтической тактики.

Цель исследования — определение статуса MSI в опухолях больных эндометриоидной аденокарциномой яичников и/или тела матки.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное молекулярно-генетическое исследование ($n = 48$) — определение статуса MSI в опухолях яичников и/или тела матки: 33 больных солитарным эндометриоидным раком яичников (ЭРЯ) и 15 больных синхронной эндометриоидной аденокарциномой яичников и тела матки.

Определение статуса MSI проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим фрагментным анализом на приборе ABI PRISM 3500 (8 capillaries, Applied Biosystems).

ДНК выделяли из парафиновых блоков операционного материала с использованием набора реагентов «ДНКсорб В» («АмплиСенс», Россия) согласно ин-

струкции производителя. Концентрацию ДНК измеряли флуориметрически на приборе Qubit® 2.0 (Life Technologies, США).

Для определения статуса MSI использовали панель из 5 квазимономорфных микросателлитных локусов (NR21, NR24, NR27, BAT25, BAT26). Мультиплексную ПЦР проводили с соблюдением следующих условий: начальная денатурация — 5 мин при 95 °C, затем 35 циклов (денатурация по 15 с при 95 °C, отжиг при 57 °C, элонгация при 72 °C) и заключительная элонгация 60 с при 72 °C. Диапазон длин нормальных ПЦР-продуктов составлял от 93 до 182 пар нуклеотидов. Флуоресцентно меченный ПЦР-продукт, смешанный с Hi-Di формамидом, маркером длин GeneScan™ 600 LIZ® Size Standard (Thermo Fisher, США) загружали в генетический анализатор ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США). Запуск осуществляли по протоколу производителя. Полученные данные анализировали с помощью программы GeneMapper (Thermo Fisher, США). В случае полиморфности двух и более маркеров регистрировали MSI-H.

Результаты

Среди 48 исследованных образцов овариальной карциномы в 7 (14,6 %) случаях выявлена MSI-H (рис. 1), в 1 (2,1 %) случае — микросателлитная нестабильность низкого уровня (MSI-L) и в 40 (83,3 %) случаях — отсутствие признаков микросателлитно стабильной опухоли (MSS) (рис. 2). Из 15 образцов карциномы тела матки: в 12 (80,0 %) образцах отсутствовали признаки MSS, в 3 (20,0 %) была выявлена MSI-H. Среди 7 случаев MSI-H-опухолей яичников в 4 (57,1 %) наблюдался солитарный ЭРЯ; а в 3 (42,9 %) случаях эндометриоидная аденокарцинома яичников сочеталась с эндометриоидной аденокарциномой тела матки MSI-H. Среди больных с MSS или MSI-L ($n = 41$) в 28 случаях обнаружен солитарный ЭРЯ, а в 11 случаях эндометриоидная аденокарцинома яичников сочеталась с эндометриоидной аденокарциномой тела матки (в 10 случаях синхронно, а в 1 — метакронно), в 1 случае ЭРЯ сочетался с метакронным раком молочной железы, и в 1 случае имелись сочетанные первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО): синхронные эндометриоидные аденокарциномы яичников и тела матки и метакронный светлоклеточный рак почки.

В 4 (57,1 %) из 7 случаев MSI-H-ЭРЯ при гистологическом исследовании операционного материала имелись указания на аденомиоз. В 6 (85,7 %) из 7 случаев заболевание было выявлено на ранних стадиях: IA-стадия — в 3 (42,9 %) случаях; на стадии IC1, IC3 и IV приходилось по 1 (14,3 %) случаю. Только в 1 (14,3 %) наблюдении был ЭРЯ IIIA2-стадии. Кроме того, у 5 (71,4 %) больных был выявлен ЭРЯ low-grade, у 2 (28,6 %) — high-grade.

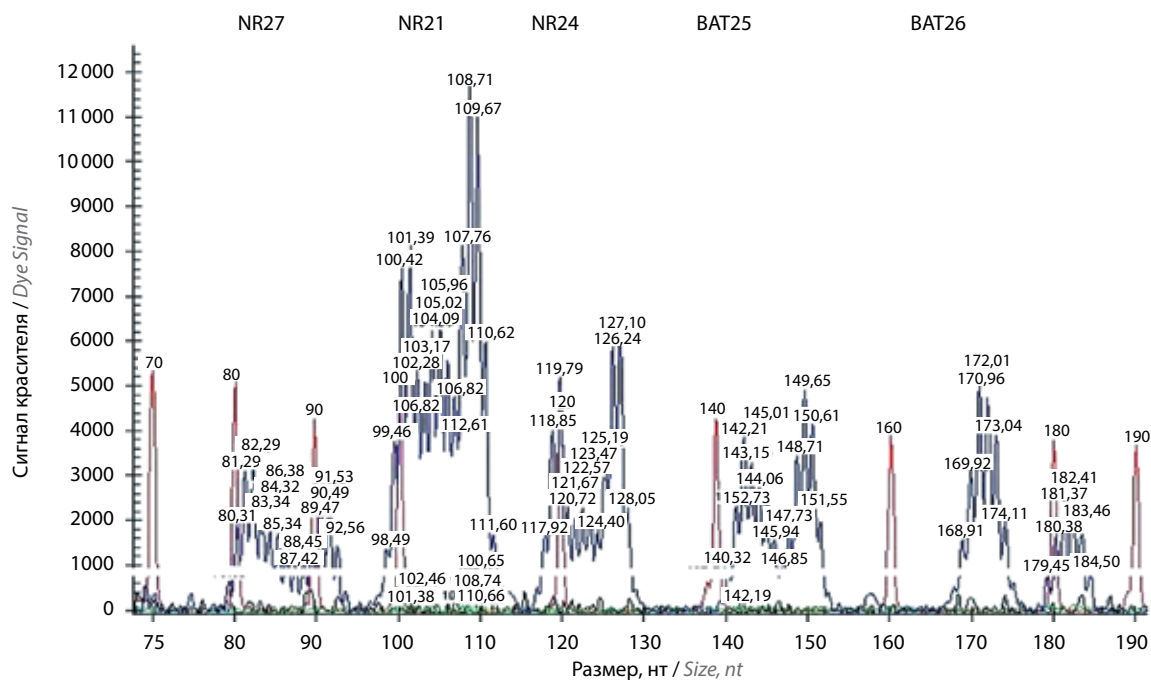


Рис. 1. Микросателлитно нестабильная опухоль (MSI-H). Панель маркеров Bethesda, состоящая из 5 мононуклеотидных повторов: BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27

Fig. 1. Microsatellite unstable tumor (MSI-H). Panel of marker Bethesda, consisting of 5 mononucleotide repeats: BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27

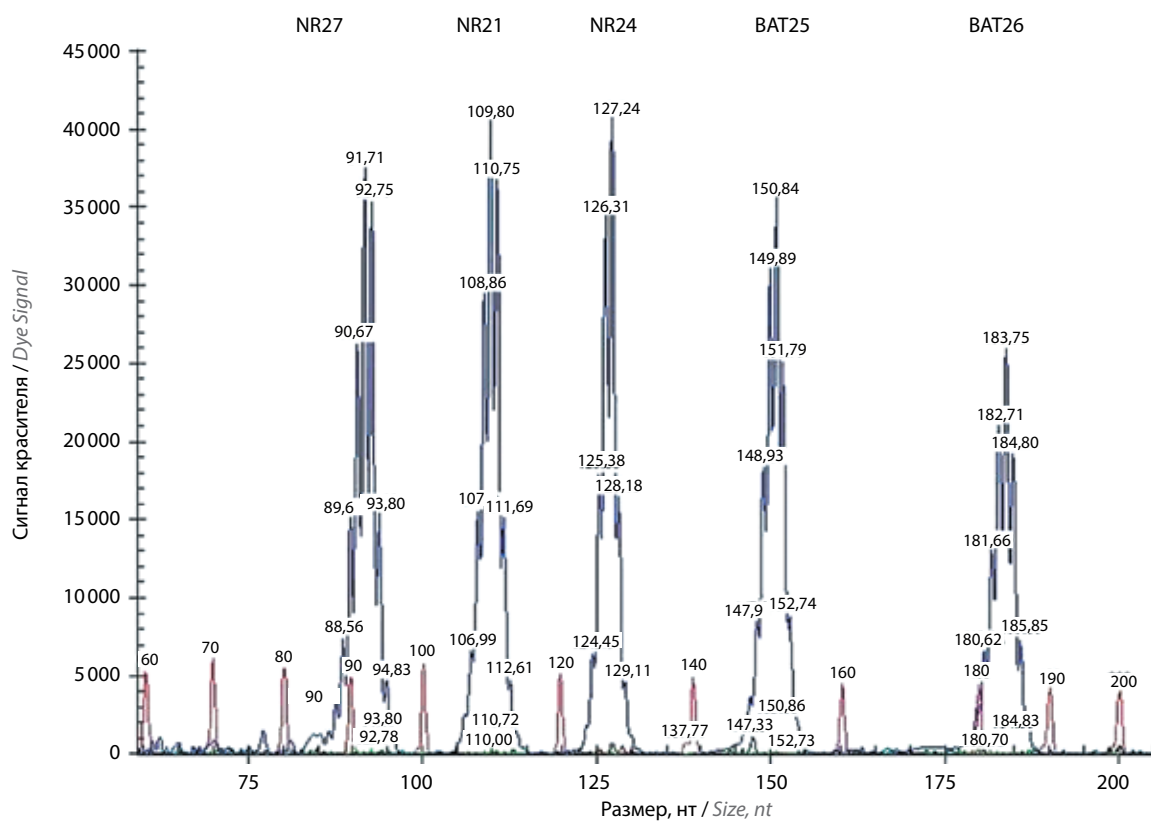


Рис. 2. Микросателлитно стабильная опухоль (MSS). Панель маркеров Bethesda, состоящая из 5 мононуклеотидных повторов: BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27

Fig. 2. Microsatellite stable (MSS). Panel of marker Bethesda, consisting of 5 mononucleotide repeats: BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27

При подгрупповом анализе получены практически сопоставимые данные о частоте выявления MSI-H, MSI-L или MSS-статуса опухоли яичников ($p = 0,798$) (табл. 1).

Таблица 1. Статус MSI в опухолях яичников при солитарном ЭРЯ и ПМЗО

Table 1. MSI status in ovarian tumors in solitary endometrioid ovarian cancer and in multiple primary malignant tumors

Статус MSI MSI status	ЭРЯ, n (%) EOC, n (%)	ПМЗО, n (%) MPMT, n (%)
MSS	28 (84,4)	12 (80)
MSI-L	1 (3,1)	0
MSI-H	4 (12,1)	3 (20)
Всего Total	33 (100)	15 (100)

Примечание. ЭРЯ — эндометриоидный рак яичников; ПМЗО — первично-множественные злокачественные опухоли

Note. EOC — endometrioid ovarian cancer; MPMT — multiple primary malignant tumors

При анализе сочетаний статуса MSI при ПМЗО в опухолях яичников и тела матки получены следующие данные (табл. 2).

Таблица 2. Статус MSI в опухолях яичников и тела матки при ПМЗО

Table 2. MSI status in the tumors of the ovaries and uterine corpus in multiple primary malignant tumors

Статус MSI MSI status		Карцинома тела матки Uterine corpus carcinoma		
		MSI-статус не определен MSI status not identified	MSS	MSI-H
Эндометриоидный рак яичников Endometrioid ovarian cancer	MSS	0	12	0
	MSI-H		0	3

Таким образом, при солитарном ЭРЯ ($n = 33$) частота встречаемости MSI-H составила 12,1 % (4 случая), а при синхронных опухолях яичников и тела матки ($n = 15$) — 20 % (3 случая). При этом встречались только случаи сочетания эндометриоидных гистотипов рака яичников и тела матки с тождественным статусом MSI.

Обсуждение

Изучение статуса MSI имеет большое практическое значение, поскольку нарушение репарации

MMR из-за наследственных (герминальных) или соматических мутаций может приводить к изменениям, в частности, в последовательностях микросателлитных повторов, вызывающих MSI. Известно, что MSI-H связана с высокой частотой мутаций, которые обнаруживаются в опухолях с дефектной системой репарации MMR [11]. Нарушение MMR может быть вызвано как генетическими, так и эпигенетическими механизмами. Лица с герминальными мутациями в генах *MMR* имеют повышенный риск развития определенных опухолей. В качестве примера можно привести синдром Линча. Потеря второго аллеля (потеря гетерозиготности (LOH)) из-за соматической мутации или эпигенетических событий еще больше усугубляет дисфункцию клеток и приводит к онкогенезу [3]. Тем не менее исследователями установлено, что в некоторых случаях гены *MMR* в зависимости от типа гена и типа мутации могут проявлять онкогенное влияние по доминантному принципу. Считают также, что инактивацию системы MMR вызывают эпигенетические изменения, такие как метилирование *MLH1*, и запускают возникновение рака [12].

S.B. Simpkins и соавт. показали, что 77 % спорадических случаев рака эндометрия имели MSI из-за метилированного промотора *MLH1* [13]. Кроме того, мутации в генах *MMR* являются 2-й по значимости причиной наследственного рака яичников, на долю которого приходится 10–15 % случаев [14], что в основном связывают с генами *MLH1* или *MSH2*. В исследовании 2006 г. сообщалось о том, что у пациенток с синдромом Линча с мутацией *MSH6* риск возникновения рака яичников в течение жизни составлял 33 % [15]. Однако эти исследования ограничены размером выборки, изучаемой популяцией и методами исследования, в результате чего точный уровень риска до сих пор неизвестен [16]. Исследование C.R. Espenschied и соавт., в котором изучали больных с синдромом Линча с помощью мультигеновой панели, показало, что из 528 пациенток с мутациями MMR у 11,9 % был рак молочной железы, а у 27,3 % — колоректальный рак, причем мутации *MSH6* и *PMS2* встречались чаще, чем мутации *MLH1* и *MSH2* [17]. Несмотря на то, что клинические исследования, оценивающие риск развития рака молочной железы у больных с dMMR/MSI, не являются окончательными, было высказано предположение о том, что риск возникновения рака молочной железы может варьироваться в зависимости от гена [18]. Так, было обнаружено, что мутации в генах *MSH6* и *PMS2* увеличивают риск возникновения рака молочной железы на 30 и 35 % соответственно [18].

Особый интерес, на наш взгляд, заслуживает исследование I. Sakamoto и соавт., проведенное в 2023 г., где с помощью микросателлитного анализа авторы пытались выяснить геномное происхождение синхронного

рака яичников и рака эндометрия [19]. Ранее в нескольких исследованиях сообщалось о том, что дефицит MMR был наиболее частым при раке эндометрия (20–30 %), тогда как при раке яичников это было редкостью (0,5–12 %) [1, 20, 21]. В текущем исследовании частота встречаемости MSI-H при синхронных опухолях яичников и эндометрия составила 24 %, что сопоставимо с частотой рака эндометрия, на основании чего авторы пришли к выводу о том, что синхронные эндометриодные аденокарциномы яичников и тела матки с MSI-H, вероятно, являются метастазами рака эндометрия в яичниках, а не ПМЗО [19]. Так же и в нашей работе: при солитарном ЭРЯ частота встречаемости MSI-H составила 12,1 %, а при синхронной эндометриодной аденокарциноме яичников и тела матки – 20 %, что сопоставимо с частотой встречаемости при солитарном раке эндометрия.

Кроме того, некоторые эксперты утверждают, что частота встречаемости MSI-H при синхронных карциномах яичников и тела матки может быть выше, чем при солитарном раке эндометрия. У таких пациенток могут быть хорошие шансы при применении иммунотерапии.

Заключение

До недавнего времени в клинической практике выявляли опухоли с дефицитом MMR и/или MSI-H, обусловленными герминальными мутациями в генах системы MMR, поскольку у таких больных повышен риск развития ПМЗО, связанных с синдромом Линча. Кроме того, выявление пациентов с синдромом Линча позволяет проводить генетическое тестирова-

ние и разрабатывать стратегии профилактики рака у кровных родственников.

Недавние достижения в иммунотерапии злокачественных опухолей добавили новые возможности лечения dMMR/MSI-заболеваний. Иммунотерапия антителами против PD-1 в настоящее время включена в международные клинические рекомендации для первой линии терапии рака тела матки с дефицитом MMR или MSI-H. Вместе с тем выживаемость и ответ на лечение при других онкогинекологических заболеваниях, связанных с дефектом MMR, еще недостаточно изучены. Более того, согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям при одновременном поражении эндометриодной аденокарциномой тела матки и яичников/малого таза на фоне эндометриоза опухоли следует трактовать как первично-множественные, что противоречит результатам нашего исследования, а также данным I. Sakamoto и соавт. [19]. Необходимо подчеркнуть, что сегодня число работ, посвященных вопросам полинеоплазии, невелико, а проведенное нами пилотное исследование является важным дополнением к опубликованным ранее материалам [22], поскольку оно позволило уточнить клональное происхождение опухолей у больных эндометриодной аденокарциномой яичников и тела матки. Это может повлиять на стратификацию лечебной тактики этой категории пациенток и, как следствие, приведет к улучшению их выживаемости, снижению смертности. Таким образом, существует необходимость продолжать научные поиски и разработки новых маркерных панелей, специфичных для онкогинекологической патологии, которые можно использовать для эффективной диагностики, скрининга и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A. et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00073. DOI: 10.1200/PO.17.00073
2. Kawaguchi M., Banno K., Yanokura M. et al. Analysis of candidate target genes for mononucleotide repeat mutation in microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer. *Int J Oncol* 2009;35:977–82. DOI: 10.3892/ijo_00000411
3. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W.-Y. et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun* 2017;8:15180. DOI: 10.1038/ncomms15180
4. Alvi A.J., Rader J.S., Brogini M. et al. Microsatellite instability and mutational analysis of transforming growth factor β receptor type II gene (TGF β R2) in sporadic ovarian cancer. *Mol Pathol* 2001;54(4):240–3. DOI: 10.1136/mp.54.4.240
5. Metcalf A.M., Spurdle A.B. Endometrial tumour BRAF mutations and MLH1 promoter methylation as predictors of germline mismatch repair gene mutation status: A literature review. *Fam Cancer* 2014;13(1):1–12. DOI: 10.1007/s10689-013-9671-6
6. Johansson J.T., Jonasson J.G., Bergthorsson J.T. et al. The effect of mismatch repair deficiency on tumorigenesis; microsatellite instability affecting genes containing short repeated sequences. *Int J Oncol* 2000;16(1):133–42. DOI: 10.3892/ijo.16.1.133
7. Codegoni A.M., Bertoni F., Colella G. et al. Microsatellite instability and frameshift mutations in genes involved in cell cycle progression or apoptosis in ovarian cancer. *Oncol Res* 1999;11(7):297–301. PMID: 10757443
8. Albacker L.A., Wu J., Smith P. et al. Loss of function JAK1 mutations occur at high frequency in cancers with microsatellite instability and are suggestive of immune evasion. *PLoS ONE* 2017;12(11):e0176181. DOI: 10.1371/journal.pone.0176181
9. Wang Y.K., Bashashati A., Anglesio M.S. et al. Genomic consequences of aberrant DNA repair mechanisms stratify ovarian cancer histotypes. *Nat Genet* 2017;49(6):856–65. DOI: 10.1038/ng.3849
10. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Сельчук В.Ю. и др. Хирургическая тактика в лечении больных при синдроме Линча. *Онкогинекология* 2014;1:19–25. Payanidi J.G., Zhordania K.I., Seljchuk V.Yu. et al. Surgical tactics for the treatment of patients with lynch syndrome. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2014;1:19–25. (In Russ.)

11. Li G.-M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008;18(1):85–98. DOI: 10.1038/cr.2007.115
12. Shilpa V., Rahul B., Premalata C.S. et al. Microsatellite instability, promoter methylation and protein expression of the DNA mismatch repair genes in epithelial ovarian cancer. *Genomics* 2014;104(4):257–63. DOI: 10.1016/j.ygeno.2014.08.016
13. Simpkins S.B., Bocker T., Swisher E.M. et al. MLH1 promoter methylation and gene silencing is the primary cause of microsatellite instability in sporadic endometrial cancers. *Hum Mol Genet* 1999;8(4):661–6. DOI: 10.1093/hmg/8.4.661
14. Moreira L., Balaguer F., Lindor N. et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308(15):1555–65. DOI: 10.1001/jama.2012.13088
15. Cederquist K., Emanuelsson M., Wiklund F. et al. Two Swedish founder MSH6 mutations, one nonsense and one missense, conferring high cumulative risk of Lynch syndrome. *Clin Genet* 2005;68(6):533–41. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00537.x
16. Pal T., Permuth-Wey J., Sellers T.A. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer* 2008;113(4):733–42. DOI: 10.1002/cncr.23601
17. Espenschied C.R., LaDuca H., Li S. et al. Multigene panel testing provides a new perspective on Lynch syndrome. *JCO* 2017;35(22):2568–75. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9260
18. Roberts M.E., Jackson S.A., Susswein L.R. et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med* 2018;20(10):1167–74. DOI: 10.1038/gim.2017.254
19. Sakamoto I., Hirotsu Y., Amemiya K. et al. Elucidation of genomic origin of synchronous endometrial and ovarian cancer (SEO) by genomic and microsatellite analysis. *J Gynecol Oncol* 2023;34(1):e6. DOI: 10.3802/jgo.2023.34.e6
20. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409–13. DOI: 10.1126/science.aan6733
21. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22(11):1342–50. DOI: 10.1038/nm.4191
22. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Логинов В.И. и др. Эндометриоз и канцерогенез яичников. *Онкогинекология* 2017;2:29–36. Payanidi J.G., Zhordania K.I., Loginov V.I. et al. Endometriosis and carcinogenesis of the ovary. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2017;2:29–36. (In Russ.)

Вклад авторов

А.С. Анискина, Ю.Г. Паяниди, А.М. Строганова, И.В. Манина, К.И. Жордания: сбор данных и участие в написании текста статьи.

Author's contributions

A.S. Aniskina, J.G. Payanidi, A.M. Stroganova, I.V. Manina, K.I. Zhordania: data collection and participation in writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Анискина / A.S. Aniskina: <https://orcid.org/0009-0005-1032-2905>

Ю.Г. Паяниди / J.G. Payanidi: <https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

А.М. Строганова / A.M. Stroganova: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

И.В. Манина / I.V. Manina: <https://orcid.org/0000-0002-4674-5484>

К.И. Жордания / K.I. Zhordania: <https://orcid.org/0000-0003-1380-3710>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.06.2023. Принята к публикации: 15.08.2023

Article received: 05.06.2023. Accepted for publication: 15.08.2023