

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-55-66
УДК: 616.34-006.6:575.1:577.21



Для цитирования: Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Иевлева А.Г., Корнилов А.В., Липендина К.А., Ичетовкина А.А., Овсянникова Т.В., Навроцкая П.В., Вощинина А.Е., Лайдус Т.А., Ершова А.Н., Мартыненко Д.Е., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Поиск генов-кандидатов Линч-подобного синдрома с применением метода полноэкзомного секвенирования. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(2): 55–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-55-66
For citation: Yanus G.A., Suspitsin E.N., Ievleva A.G., Kornilov A.V., Lipendina K.A., Ichetovkina A.A., Ovsyannikova T.V., Navrotskaya P.V., Voshchinina A.E., Laidus T.A., Ershova A.N., Martynenko D.E., Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N. Whole-exome analysis of Lynch-like syndrome cases. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(2): 55–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-55-66

ПОИСК ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ЛИНЧ-ПОДОБНОГО СИНДРОМА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Г.А. Янус^{1,2}, Е.Н. Суспицын^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, А.В. Корнилов²,
К.А. Липендина², А.А. Ичетовкина^{1,2}, Т.В. Овсянникова¹, П.В. Навроцкая¹,
А.Е. Вощинина², Т.А. Лайдус², А.Н. Ершова^{1,2}, Д.Е. Мартыненко²,
С.Н. Алексахина², Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Аннотация

Цель исследования – поиск новых генетических причин «Линч-подобного синдрома»: наследственного опухолевого синдрома, характеризующегося развитием неоплазм с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) и не демонстрирующего мутаций в известных генах синдрома Линча. **Материал и методы.** В исследование вошло 18 случаев MSI-H рака толстой кишки (РТК), рака тела матки (РТМ) и рака желудка (РЖ) у молодых пациентов, без мутаций в генах *MLH1*, *MSH2* (*EPCAM*), *MSH6*, *PMS2*. Проведено полноэкзомное секвенирование ДНК из образцов периферической крови пациентов. **Результаты.** Во всех случаях обнаружен хотя бы один патогенный или потенциально значимый/кандидатный генетический вариант (77 вариантов). У большинства пациентов наблюдалось сочетание нескольких потенциально значимых вариантов. Самой интересной находкой можно считать обнаружение сочетанного носительства мутации в гене *EXO1* и варианта неясной клинической значимости (VUS) в гене *FAN1* у молодой больной РТК. Дигенное наследование, вовлекающее эти два функционально связанных гена, было ранее предложено в качестве гипотетического механизма развития СССР. Был выявлен еще один случай предположительно дигенного наследования: сочетанное носительство двух VUS в генах *TP63* и *TP73*. Обнаружен ряд VUS и патогенных/вероятно патогенных (P/LP) вариантов в кандидатных генах РТК: *LRP1* (n=2), *HECW1*, *PSME4*, *APCDD1*, *HIC1*, *CDK18*, *SMAD6*, *ZNRF3*, *WIF1*, *WNK2*, *RBBP8NL*, *MAP1LC3A*. Предложен ряд новых кандидатных генов РТК: *ST6GALNAC1*, *TGFB111*, *TGFB1*, *PTPRD*, *NUDCD2*, *WIF1*, *STAG3*, *NFATC2*, *HNF4G*. Семнадцать из 77 потенциально значимых вариантов было представлено гетерозиготными VUS или P/LP вариантами в генах репарации: *ABRAXAS1* (P/LP), *FANCD2*, *BLM* (P/LP), *CHEK2* (гипоморфная мутация), *RECQL4*, *BRIP1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *XPC* (P/LP), *MUTYH* (P/LP), *UNG*, *REV3L*, *PARP1*, *PARP3*, *LIG1*. **Заключение.** Полноэкзомный анализ позволил обнаружить потенциально значимые генетические варианты у исследованных пациентов. Верификация клинического значения кандидатных генов и вариантов будет возможна по мере дальнейшего накопления эпидемиологических данных.

Ключевые слова: наследственный колоректальный рак, генетическая предрасположенность, синдром Линча, репарация ДНК, сигнальные каскады.

WHOLE-EXOME ANALYSIS OF LYNCH-LIKE SYNDROME CASES

G.A. Yanus^{1,2}, E.N. Suspitsin^{1,2}, A.G. Iyevleva^{1,2}, A.V. Kornilov², K.A. Lipendina²,
A.A. Ichetovkina^{1,2}, T.V. Ovsyannikova¹, P.V. Navrotskaya¹, A.E. Voshchinina²,
T.A. Laidus², A.N. Ershova^{1,2}, D.E. Martynenko², S.N. Aleksakhina²,
E.N. Imyanitov^{1,2,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Aim: to identify new genetic causes of Lynch-like syndrome (LLS), a hereditary tumor syndrome characterized by the development of neoplasms with high microsatellite instability (MSI-H) and the absence of mutations in known Lynch syndrome genes. **Material and Methods.** The study included 18 cases of MSI-H colorectal cancer (CRC), endometrial cancer (EC), and gastric cancer (GC) in young patients without mutations in the *MLH1*, *MSH2* (*EPCAM*), *MSH6*, and *PMS2* genes. Whole-exome sequencing was performed on DNA from patients' peripheral blood samples. **Results.** At least one pathogenic or potentially significant/candidate genetic variant was detected in all cases (77 variants total). Most patients carried a combination of several potentially significant variants. The most significant finding was the identification of a *FAN1* gene variant of uncertain significance (VUS) co-occurring with an *EXO1* gene mutation in a young patient with MSI-H CRC. Digenic inheritance involving these two functionally related genes had been previously proposed as a hypothetical mechanism for LLS. Another case of presumed digenic inheritance was identified: co-occurrence of two VUS in the *TP63* and *TP73* genes, both predicted to be functionally significant by bioinformatics tools. A number of VUS and pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants were found in candidate CRC genes: *LRP1* (n=2), *HECW1*, *PSME4*, *APCDD1*, *HIC1*, *CDK18*, *SMAD6*, *ZNRF3*, *WIF1*, *WNK2*, *RBBP8NL*, *MAP1LC3A*. Several new candidate CRC genes are proposed: *ST6GALNAC1*, *TGFB111*, *TGFB1*, *PTPRD*, *NUDCD2*, *WIF1*, *STAG3*, *NFATC2*, *HNF4G*. Seventeen out of 77 potentially significant variants were heterozygous VUS or P/LP variants in DNA repair genes: *ABRAXAS1* (P/LP), *FANCD2*, *BLM* (P/LP), *CHEK2* (hypomorphic mutation), *RECQL4*, *BRIP1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *XPC* (P/LP), *MUTYH* (P/LP), *UNG*, *REV3L*, *PARP1*, *PARP3*, *LIG1*. **Conclusion.** Whole-exome sequencing enabled the detection of potentially significant genetic variants in the studied patients. Verification of the clinical significance of the candidate genes and variants will be possible as epidemiological data continues to accumulate.

Key words: hereditary colorectal cancer, genetic predisposition, Lynch syndrome, DNA repair, signaling pathways.

Введение

Синдром Линча (СЛ) – наиболее частая разновидность наследственного рака толстой кишки (РТК) и рака тела матки (РТМ), связанная с гетерозиготными наследственными мутациями генов репарации неспаренных оснований ДНК (*MLH1*, *MSH2* (*EPCAM*), *MSH6*, *PMS2*). Синдром Линча характеризуется слабо выраженным повышением частоты образования полипов толстой кишки (преимущественно аденоматозных; обычно <10 полипов) и ускорением опухолевой прогрессии предраковых изменений. Кроме того, возможен путь канцерогенеза, при котором детектируемые предраковые состояния практически не выявляются [1]. Поэтому СЛ получил свое второе название – «наследственный неполипозный РТК». Опухоли при СЛ (РТК, РТМ, рак желудка (РЖ) и др.) демонстрируют наличие особой разновид-

ности гипермутабельности – микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-H). Обнаружение случаев СЛ основывается на детекции MSI-H/иммуногистохимическом выявлении потери ядерной экспрессии генов MMR (mismatch repair deficiency, dMMR) в опухоли и на наличии клинических признаков наследственного рака (семейный анамнез, первично-множественные опухоли, раннее начало болезни). Тем не менее нередко анализ генов MMR в подобных случаях не приводит к детекции каузативных мутаций: в таких ситуациях говорят о Линч-подобном синдроме (ЛПС, Lynch-like syndrome, LLS) [2–4]. У родственников больных ЛПС наблюдается повышенная встречаемость РТК и иных неоплазм, что подтверждает наличие наследственного компонента при этом состоянии [5, 6]. Помимо наследственных мутаций в генах СЛ, причиной

микросателлитной нестабильности в опухолях могут служить биаллельные соматические мутации в генах MMR, а также эпигенетическая модификация – метилирование промоторной области гена *MLH1*. Метилирование *MLH1* часто сопряжено с соматическими мутациями p.V600E в гене *BRAF*; оба феномена практически не встречаются при СЛ: мутации p.V600E *BRAF* наблюдаются лишь в 1,5 %, а гиперметилирование *MLH1* – в 5 % Линч-ассоциированных РТК [7]. В связи с редкостью этих событий при СЛ детекция метилирования *MLH1* или мутации *BRAF* p.V600E в рутинной диагностике часто служит основанием для исключения наследственного заболевания (при отсутствии выраженного семейного анамнеза) и отказа от тестирования герминальных мутаций в генах MMR.

В самом крупном на данный момент мета-анализе среди опухолей толстой кишки с dMMR 253/628 (40,29 %) пришлось на метилирование промотора *MLH1*, 205/628 (32,64 %) – на случаи СЛ (наследственные мутации в генах MMR), 119/628 (18,95 %) – на случаи биаллельных соматических мутаций в генах MMR [8]. Среди 51/628 (0,81 %) «необъясненных» dMMR РТК в 10 случаях наблюдался ложно-положительный анализ ИГХ, в 1 случае – биаллельная мутация в гене *MUTYH*. Оставшиеся 40 случаев представляли трудности при интерпретации результатов поиска соматических биаллельных мутаций в генах MMR [8]. Таким образом, ожидаемая встречаемость ЛПС оказывается достаточно низкой [3, 8–10].

В части случаев ЛПС, вероятно, возникает как случайное и редкое приобретение MSI-H/dMMR фенотипа опухолью, развившейся в рамках известных опухолевых синдромов, не связанных с дефектами системы MMR: семейного аденоматозного полипоза, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и т.д. [11]. Возможно, некоторые синдромы, напрямую не связанные с генами системы MMR, характеризуются большей частотой MSI-H неоплазм, чем другие. Так, при ультраредком заболевании – наследственном непוליпозном РТК, ассоциированном с геном *RPS20*, 3/14 (21 %) опухолей характеризовались MSI-H [12].

Однако приоритетной задачей исследователей ЛПС остается обнаружение пока неизвестных генов, дефекты которых вызывают преимущественно MSI-H РТК. Первые кандидатные гены ЛПС, такие как *PMS1* или *EXO1*, были предложены еще в 1990-е гг., но статус этих локусов до сих пор остается неопределенным [13, 14]. По-видимому, связанный с ними онкологический риск либо очень низок, либо для его реализации требуются какие-то дополнительные факторы. В ряде исследований было показано, что носительство патогенных вариантов в генах репарации ДНК (участвующих в гомологичной рекомбинации, анемии Фанкони, RecQ-хеликаз, эксцизионной

репарации нуклеотидов и др.) ассоциируется с определенным повышением риска развития ЛПС [15–18].

Цель исследования – поиск новых генетических причин ЛПС: наследственного опухолевого синдрома, характеризующегося развитием неоплазм с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) и не демонстрирующего мутаций в известных генах синдрома Линча.

Материал и методы

В исследование вошли образцы крови от 18 больных MSI-H неоплазмами, поступившие в лабораторию молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с марта 2021 по январь 2025 г. с целью диагностики синдрома Линча, у которых в результате таргетного секвенирования нового поколения не выявлены наследственные мутации в генах MMR. Все пациенты, включенные в исследование, были моложе 50 лет и/или страдали первично-множественными опухолями. ДНК выделялась из лимфоцитов периферической крови соль-хлороформным методом. На первом этапе диагностики мутации в генах синдрома Линча были исключены при помощи таргетного секвенирования: до 2023 г. панель включала гены *APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDK12, FLCN, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NF1, NTHL1, PALB2, PIK3CA, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, RB1, TP53, VHL* (5 образцов), позже в состав панели были включены гены *FANCL, PPP2R2A, RET, BRIP1, CHEK1, CHEK2, STK11, NF2, TSC1, TSC2, CDH1, BRAT1, FANCD2, DICER1, SDHB, SDHC, SDHD, ATRX, SMARCB1, SMARCA4* (13 образцов). В 3/18 (17 %) случаях у пациентов были выявлены VUS в генах MMR, а также *APC*, не поддающиеся интерпретации.

В выборке преобладали пациенты мужского пола – 12/18 (67 %). Средний возраст больных составил 45,4 года, медианный – 44 года (диапазон: 32–51 год). У 3/18 (17 %) пациентов наблюдались первично-множественные опухоли (РТМ, рак маточной трубы; РТК, РТМ; два РТК и РТМ), среди прочих пациентов у 13/15 (87 %) наблюдался РТК, по одному случаю РТМ и РЖ. В 9/15 (60 %) случаях РТК был представлен правосторонними карциномами ободочной кишки. В 4/18 (22 %) случаев отмечалась семейная история РТК/РТМ/РЖ. Характеристики каждого пациента представлены в таблице S1 «Клинические характеристики случаев Линч-подобного синдрома» в дополнениях к электронной версии статьи.

Всем пациентам проводилось секвенирование экзона. На этапе пробоподготовки и экзомного обогащения использовались коммерческие наборы Nextera Exome Enrichment Kit (Illumina, USA); ДНК-библиотеки готовили по протоколам производителя. Секвенирование было выполнено на

платформе NextSeq2000 (Illumina, США) по 150 циклов в каждую сторону со средней глубиной 219.3X (медиана 189.1X, 117.9X-459.4X). Варианты, демонстрировавшие субоптимальное качество прочтения, были проверены ПЦР/секвенированием по Сенгеру по протоколам, опубликованным ранее (подробности доступны по запросу) [19]. Алгоритм анализа включал выравнивание полученных фрагментов (alignment) на эталонный геном версии GRCh37 (hg19) с использованием программного обеспечения BWA 0.7.12, идентификацию вариантов с помощью инструмента HaplotypeCaller (GATK 3.3.0), фильтрацию по качеству с помощью инструментов bcftools 1.2 и аннотацию вариантов с использованием SnpEff4.1. Рассматривались варианты из списка кандидатных генов, составленного по литературным данным, а также известных генов/антионкогенов (список доступен по запросу), демонстрирующие частоту менее 0,5 % в любой субпопуляции базы данных GnomAD, априорно патогенные и/или предположительно влияющие на функцию белка по данным биоинформатических предсказательных алгоритмов (миссенс варианты с CADD score > 20) или нарушающие сплайсинг ($p > 0.2$ Splice AI). Окончательная оценка значимости вариантов проводилась по критериям ACMG 2015, использовались агрегатор биоинформатических инструментов Franklin by Genoox (Qiagen) (<https://franklin.genoox.com>), базы данных ClinVar, gnomAD, Ruseq, а также данные литературы. В рамках настоящего сообщения обозначения «патогенные/вероятно патогенные варианты», P/LP, а также «варианты неясной клинической значимости», VUS, используются в отношении влияния на функцию соответствующих белков. Проведена биоинформатическая обработка данных с целью поиска крупных геномных перестроек (large genomic rearrangements/copy number variations, LGR/CNV) при помощи инструментов manta v.1.6.0 и ClinCNV v.1.18.3.

Результаты

Всего было выявлено 77 потенциально значимых генетических вариантов (патогенные/вероятно патогенные варианты, P/LP, а также варианты неясной клинической значимости, VUS) в известных генах РТК и в генах-кандидатах. Все варианты выявлены в гетерозиготном состоянии. CNV, затрагивающие гены наследственного РТК, обнаружены не были. Полный перечень выявленных вариантов см. в таблице S2 «Потенциально значимые наследственные генетические варианты» в дополнениях к электронной версии статьи; наиболее значимые находки приведены в таблице. В среднем на один случай приходилось 4,28 варианта (от 1 до 9). Из них 28/77 (36 %) вариантов были априорно значимыми для функции соответствующего белка либо представляли собой VUS с высокими показателями функциональной значимости по результатам био-

информатических предсказательных алгоритмов.

Наиболее интересной находкой можно считать обнаружение сочетанного гетерозиготного носительства мутации с.2212-1G>C в гене *EXO1*, вероятно, нарушающей сплайсинг, и VUS с.1909G>A (p.Asp637Asn) в гене *FAN1* у 46-летней больной с левосторонним РТК и выраженным семейным онкологическим анамнезом. *EXO1* – экзонуклеаза, устраняющая выявленные MMR, неправильно спаренные нуклеотиды в растущей цепи ДНК. Это давний кандидатный ген СЛ, но убедительных эпидемиологических свидетельств его значимости нет. *FAN1* также является нуклеазой, вовлеченной в системы гомологичной рекомбинации и MMR; это фактически отвергнутый кандидатный ген РТК. Однако функции этих генов частично перекрываются, и была предложена гипотеза, подтвержденная на уровне экспериментов на клеточных линиях, что сочетанное повреждение этих генов может привести к MSI-H фенотипу [20]. Наше наблюдение – первый случай подтверждения данной гипотезы в рамках онкологического заболевания у человека. Надо отметить, что в том же образце также обнаружен VUS в гене-кандидате *HECW1* – участнике сигнального каскада WNT, предположительно ассоциированном с высоким риском РТК (вероятно, на фоне полипоза толстой кишки) [21]. Кроме того, можно упомянуть гетерозиготное носительство гипоморфной мутации с.599T>C (p.Ile200Thr) в гене *CHEK2*.

Другой случай возможного дигенного наследования – сочетание в образце MG2963 (48-летний больной с правосторонним РТК) двух VUS с выраженными биоинформатическими признаками влияния на функцию соответствующих белков в генах *TP63* и *TP73*. В раннем исследовании на животных моделях было показано, что гетерозиготная мутация в каждом из этих гомологов «стража генома» *TP53* не приводит к онкологической предрасположенности, но сочетанное гетерозиготное повреждение обоих генов ассоциировано с развитием множественных опухолей различного гистогенетического происхождения [22]. В данном образце также обнаружен целый ряд потенциально значимых вариантов в генах репарации ДНК: *FANCD2* с.1278+1delG; *ERCC2* с.671A>G (p.Glu224Gly); *REV3L* с.1724T>C (p.Ile575Thr); *UNG* с.655C>T (p.Arg219Cys) и *PARP1* с.2173_2175dupAGC.

В случае MG3950 (34-летний больной РТК) найден VUS с.1159G>A (p.Gly387Arg) в кандидатном гене *APCDD1* – негативном регуляторе сигнального пути WNT. Также обнаружен VUS в менее «перспективном» кандидатном гене *CDK18*, гипоморфная мутация в гене *CHEK2*, а также активирующий вариант в гене альдегиддегидрогеназы (известно, что ацетальдегид – канцероген, вызывающий двухцепочечные разрывы ДНК) [23–25]. В случае первично-множественного РТМ и рака маточной трубы у пациентки 51 года (MG1962)

Таблица/Table

Наиболее значимые наследственные генетические варианты
The most significant hereditary genetic variants

N	Генетические варианты/Genetic variants	Пол/ Gender	Возраст/ Age	Рак, другие опухоли, локализация/ Cancer type, other tumors, location
MG1962	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>LRP1</i> с.12709Т>С (p.Trp4237Arg). Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>ERCC3</i> с.2294G>А (p.Arg765Gln); P/LP <i>ABRAXAS1</i> с.1082G>А (p.Arg361Gln). Потенциальные гены-кандидаты: VUS <i>TGFBI</i> с.399G>А (p.Met133Ile); P/LP <i>TGFBI1</i> с.1357С>Т (p.Gln453*)/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: VUS <i>LRP1</i> с.12709Т>С (p.Trp4237Arg). Less confirmed candidate genes: VUS <i>ERCC3</i> с.2294G>А (p.Arg765Gln); P/LP <i>ABRAXAS1</i> с.1082G>А (p.Arg361Gln). Potential candidate genes: VUS <i>TGFBI</i> с.399G>А (p.Met133Ile); P/LP <i>TGFBI1</i> с.1357С>Т (p.Gln453*)	Ж/Ф	51	Рак эндометрия (MSI-H), рак маточной трубы (MSI-H)/ Endometrial cancer (MSI-H), fallopian tube cancer (MSI-H)
MG2400	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: VUS/LB <i>MSH6</i> с.3259С>G (p.Pro1087Ala). Потенциальные гены-кандидаты: VUS (выраженные биоинформатические признаки влияния на функцию белка) <i>HNF4G</i> с.1087А>G (p.Lys363Glu)/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: VUS/LB <i>MSH6</i> с.3259С>G (p.Pro1087Ala). Potential candidate genes: VUS (expressed bioinformatic markers of influence on protein function) <i>HNF4G</i> с.1087А>G (p.Lys363Glu)	М/М	32	РТК (правосторонний)/ CRC (right-sided)
MG2448	Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>LIG1</i> с.1915А>G (p.Thr639Ala); VUS <i>ZNRF3</i> с.1271Т>С (p.Leu424Pro); VUS <i>WIF1</i> с.1093А>С (p.Lys365Gln)/ Less confirmed candidate genes: VUS <i>LIG1</i> с.1915А>G (p.Thr639Ala); VUS <i>ZNRF3</i> с.1271Т>С (p.Leu424Pro); VUS <i>WIF1</i> с.1093А>С (p.Lys365Gln)	Ж/Ф	40	РТК (MSI-H)/ CRC (MSI-H)
MG2963	Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS/LP (выраженные биоинформатические признаки нарушения сплайсинга) <i>FANCD2</i> с.1278+1delG; VUS <i>ERCC2</i> с.671А>G (p.Glu224Gly); VUS <i>REV3L</i> с.1724Т>С (p.Ile575Thr); VUS (выраженные биоинформатические признаки влияния на функцию белка) <i>UNG</i> с.655С>Т (p.Arg219Cys). Потенциальные гены-кандидаты: VUS <i>PARP1</i> с.2173_2175dupAGC (p.Ser725dup); VUS/LP (выраженные биоинформатические признаки влияния на функцию белка) <i>TP63</i> с.1744G>А (p.Asp582Asn) и VUS/LP (выраженные биоинформатические признаки влияния на функцию белка) <i>TP73</i> с.1166А>G (p.Tyr389Cys)/ Less confirmed candidate genes: VUS/LP (expressed bioinformatic signs of splicing disorder) <i>FANCD2</i> с.1278+1delG; VUS <i>ERCC2</i> с.671А>G (p.Glu224Gly); VUS <i>REV3L</i> с.1724Т>С (p.Ile575Thr); VUS (expressed bioinformatic markers of influence on protein function) <i>UNG</i> с.655С>Т (p.Arg219Cys). Potential candidate genes: VUS <i>PARP1</i> с.2173_2175dupAGC (p.Ser725dup); VUS/LP (expressed bioinformatic markers of influence on protein function) <i>TP63</i> с.1744G>А (p.Asp582Asn) and VUS/LP (expressed bioinformatic markers of influence on protein function)	М/М	48	РТК (правосторонний)/ CRC (right-sided)
MG3071	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: P/LP <i>MUTYH</i> (моноаллельная: низкий риск) с.548G>А (p.Gly183Asp); VUS (выраженные биоинформатические признаки влияния на функцию белка) <i>HIC1</i> с.112А>G (p.Asn38Asp). Потенциальные гены-кандидаты: <i>SMO</i> с.2314С>Т (p.Arg772Cys)/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: P/LP <i>MUTYH</i> (single-allele: low risk) с.548G>А (p.Gly183Asp); VUS (expressed bioinformatic markers of influence on protein function) <i>HIC1</i> с.112А>G (p.Asn38Asp). Potential candidate genes: <i>SMO</i> с.2314С>Т (p.Arg772Cys)	М/М	41	РТК (левосторонний)/ CRC (left-sided)

N	Генетические варианты/Genetic variants	Пол/ Gender	Возраст/ Age	Рак, другие опухоли, локализация/ Cancer type, other tumors, location
MG3420	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: VUS/LP (выраженные биоинформатические признаки влияния на функцию белка) <i>LRP1</i> с.6947G>A (p.Arg2316His). Менее подтвержденные гены-кандидаты: P/LP <i>BLM</i> с.98+1G>A/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: VUS/LP (expressed bioinformatic markers of influence on protein function) <i>LRP1</i> с.6947G>A (p.Arg2316His). Less confirmed candidate genes: P/LP <i>BLM</i> с.98+1G>A	М/М	47	Рак желудка (MSI-H)/ Gastric cancer (MSI-H)
MG3441	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>APC</i> с.440A>C (p.Asp147Ala)/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: VUS <i>APC</i> с.440A>C (p.Asp147Ala)	М/М	48	РТК (правосторонний)/ CRC (right-sided)
MG3531	Потенциальные гены-кандидаты: P/LP <i>STAG3</i> с.2776C>T (p.Arg926*)/ Potential candidate genes: P/LP <i>STAG3</i> с.2776C>T (p.Arg926*)	М/М	42	РТК (левосторонний)/ CRC (left-sided)
MG3707	Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>RECQL4</i> с.2983T>C (p.Ser995Pro). Потенциальные гены-кандидаты: VUS <i>NEFATC2</i> с.2030C>G (p.Pro677Arg)/ Less confirmed candidate genes: VUS <i>RECQL4</i> с.2983T>C (p.Ser995Pro). Potential candidate genes: VUS <i>NEFATC2</i> с.2030C>G (p.Pro677Arg)	М/М	50	РТК (правосторонний)/CRC (right-sided)
MG3763	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>PSME4</i> с.4957A>G (p.Ser1653Gly). Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>SMAD6</i> с.31C>T (p.Arg11Trp). Потенциальные гены-кандидаты: LP/VUS <i>MYH9</i> (выраженные биоинформатические признаки влияния на функцию белка; спектр фенотипов: доминантная макротромбоцитопения, гемобластозы, нарушение слуха, нефрит, о связи с РТК ранее не сообщалось) с.833A>G (p.Tyr278Cys); <i>ST6GALNAC1</i> с.1358G>A (p.Trp453*)/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: VUS <i>PSME4</i> с.4957A>G (p.Ser1653Gly). Less confirmed candidate genes: VUS <i>SMAD6</i> с.31C>T (p.Arg11Trp). Potential candidate genes: LP/VUS <i>MYH9</i> (expressed bioinformatic markers of influence on protein function; dominant macrocytopenia, hemoblastosis, hearing impairment, nephritis; no previous reports of an association with CRC) с.833A>G (p.Tyr278Cys); <i>ST6GALNAC1</i> с.1358G>A (p.Trp453*)	М/М	41	РТК (левосторонний)/ CRC (left-sided)
MG3911	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>WNK2</i> с.2512G>A (p.Val838Met). Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>CHEK2</i> с.1312G>C (p.Val438Leu)/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: VUS <i>WNK2</i> с.2512G>A (p.Val838Met). Less confirmed candidate genes: VUS <i>CHEK2</i> с.1312G>C (p.Val438Leu)	М/М	50	РТК (правосторонний)/ CRC (right-sided)
MG3950	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>APCDD1</i> с.1159G>A (p.Gly387Arg). Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>CDK18</i> с.1136A>G (p.Glu379Gly); P/LP (гипоморфный SNP) <i>CHEK2</i> с.599T>C (p.Ile200Thr). Потенциальные гены-кандидаты: P/LP <i>ADH1C</i> с.232G>T (p.Gly78*)/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: VUS <i>APCDD1</i> с.1159G>A (p.Gly387Arg). Less confirmed candidate genes: VUS <i>CDK18</i> с.1136A>G (p.Glu379Gly); P/LP (hypomorphic SNP) <i>CHEK2</i> с.599T>C (p.Ile200Thr). Potential candidate genes: P/LP <i>ADH1C</i> с.232G>T (p.Gly78*)	М/М	34	РТК (левосторонний)/ CRC (left-sided)
MG4501	Менее подтвержденные гены-кандидаты: P/LP <i>CAPN7</i> с.782G>A (p.Trp261*); VUS <i>CDK12</i> с.2810A>G (p.Gln937Arg)/ Less confirmed candidate genes: P/LP <i>CAPN7</i> с.782G>A (p.Trp261*); VUS <i>CDK12</i> с.2810A>G (p.Gln937Arg)	М/М	48	РТК (правосторонний)/ CRC (right-sided)

Окончание таблицы/End of the Table

N	Генетические варианты/Genetic variants	Пол/ Gender	Возраст/ Age	Рак, другие опухоли, локализация/ Cancer type, other tumors, location
MG4921	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: VUS/LB <i>PMS2</i> с.86G>C (p.Gly29Ala); P/LP <i>CFTR</i> с.3485G>T (p.Arg1162Leu). Потенциальные гены-кандидаты: VUS (выраженные биоинформатические признаки влияния на функцию белка) <i>PRPF8</i> с.4514A>C (p.Lys1505Thr); VUS <i>PTPRD</i> с.5108G>C (p.Ser1703Thr)/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: VUS/LB <i>PMS2</i> с.86G>C (p.Gly29Ala); P/LP <i>CFTR</i> с.3485G>T (p.Arg1162Leu). Potential candidate genes: VUS (expressed bioinformatic markers of influence on protein function) <i>PRPF8</i> с.4514A>C (p.Lys1505Thr); VUS <i>PTPRD</i> с.5108G>C (p.Ser1703Thr)	Ж/Ф	41	Рак эндометрия/ Endometrial cancer
MG5032	Менее подтвержденные гены-кандидаты: P/LP <i>FRK</i> с.528dupT (p.Leu177fs).Потенциальные гены-кандидаты: P/LP <i>NUDCD2</i> с.277_278delAA (p.Lys93fs)/ Less confirmed candidate genes: P/LP <i>FRK</i> с.528dupT (p.Leu177fs). Potential candidate genes: P/LP <i>NUDCD2</i> с.277_278delAA (p.Lys93fs)	Ж/Ф	42	РТК (правосторонний)/ CRC (right-sided)
MG5036	Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>BRIP1</i> с.1567A>G (p.Thr523Ala); VUS/LP (выраженные биоинформатические признаки нарушения сплайсинга) <i>RBBP8NL</i> (GWAS) с.1876G>T (p.Ala626Ser); P/LP <i>SLC5A9</i> с.1550delG (p.Gly517fs)/ Less confirmed candidate genes: VUS <i>BRIP1</i> с.1567A>G (p.Thr523Ala); VUS/LP (expressed bioinformatics signs of splicing disorder) <i>RBBP8NL</i> (GWAS) с.1876G>T (p.Ala626Ser); P/LP <i>SLC5A9</i> с.1550delG (p.Gly517fs)	Ж/Ф	39	РТК (правосторонний), аденома желчного протока/ CRC (right-sided), bile duct adenoma
MG5197	Известные гены РТК и наиболее подтвержденные гены-кандидаты: VUS <i>HECW1</i> (ген-кандидат, ожидается высокий риск) с.1803C>G (p.Ser601Arg). Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS (выраженные биоинформатические признаки нарушения сплайсинга) <i>UVSSA</i> с.551-5G>A; P/LP (гипоморфный SNP) <i>CHEK2</i> с.599T>C (p.Ile200Thr); VUS <i>CLIP1</i> с.407G>A (p.Gly136Asp); VUS/LP (выраженные биоинформатические признаки нарушения сплайсинга) <i>EXO1</i> с.2212-1G>C и VUS <i>FAN1</i> с.1909G>A (p.Asp637Asn)/ Known CRC genes and most confirmed candidate genes: VUS <i>HECW1</i> (Candidate gene, high risk expected) с.1803C>G (p.Ser601Arg). Less confirmed candidate genes: VUS (expressed bioinformatics signs of splicing disorder) <i>UVSSA</i> с.551-5G>A; P/LP (hypomorphic SNP) <i>CHEK2</i> с.599T>C (p.Ile200Thr); VUS <i>CLIP1</i> с.407G>A (p.Gly136Asp); VUS/LP (expressed bioinformatics signs of splicing disorder) <i>EXO1</i> с.2212-1G>C и VUS <i>FAN1</i> с.1909G>A (p.Asp637Asn)	Ж/Ф	46	РТК (левосторонний)/ CRC (left-sided)
MG5325	Менее подтвержденные гены-кандидаты: VUS (выраженные биоинформатические признаки нарушения сплайсинга) <i>MAP1LC3A</i> (GWAS) с.52+5G>C/ Less confirmed candidate genes: VUS (expressed bioinformatics signs of splicing disorder) <i>MAP1LC3A</i> (GWAS) с.52+5G>C	М/М	48	РТК (правосторонний)/ CRC (right-sided)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

был выявлен инактивирующий вариант с.1357C>T (p.Gln453*) в гене-регуляторе TGF-beta *TGFBI1*, а также VUS в гене самого *TGFBI* [26]. Кроме того, в том же образце выявлен VUS с.12709T>C (p.Trp4237Arg) в гене *LRP1*, продемонстрировавшем ассоциацию частых вариантов с РТК в рамках крупного метаанализа полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), а также накопление редких потенциально значимых вариантов в РТК по сравнению с популяционной частотой (gene-

based burden test) [27]. Наконец, в образце MG1962 выявлена финская founder-мутация с.1082G>A (p.Arg361Gln) в гене *ABRAXAS1* (кандидатный ген наследственного рака молочной железы, РМЖ) и VUS в гене эксцизионной репарации нуклеотидов *ERCC3* [28]. Миссенс-мутация с выраженными биоинформатическими признаками влияния на функцию белка в гене *LRP1*, с.6947G>A (p.Arg2316His) была обнаружена также в случае рака желудка (MG3420, 47 лет). В том же образце была выявлена

гетерозиготная патогенная мутация с.98+1G>A в гене *BLM*. Интересен случай левостороннего РТК у 41-летнего больного (MG3763): у этого пациента был обнаружен VUS с ярко выраженными биоинформатическими признаками влияния на функцию белка с.833A>G (р.Tyr278Cys) в гене *MYH9*. Ген ассоциирован с аутосомно-доминантной макроцитопенией, которая может сопровождаться гемобластозами, глухотой, катарактой, нефритом; о связи этого заболевания с РТК ничего не известно, неясно также, есть ли у пациента количественные и морфологические аномалии со стороны тромбоцитов. У того же пациента выявлена нонсенс-мутация с.1358G>A (р.Trp453*) в гене *ST6GALNAC1*: этот мультифункциональный фермент является сиалилтрансферазой, принимает участие в модификации гликозилированных муцинов клеток кишечного эпителия, обеспечивающего не вполне изученные взаимодействия с микрофлорой кишки, модулирующего сигнальные каскады [29]. Интересно, что за гликозилирование муцинов отвечает давно известный кандидатный ген РТК, *GALNT12*. Кроме того, в образце MG3763 выявлены VUS в протеасомном белке *PSME4*, косвенно вовлеченном в WNT-сигналинг – известный кандидатный ген РТК/полипоза толстой кишки, ассоциированный с умеренным повышением риска [21]. Следует отметить также VUS с.31C>T (р.Arg11Trp) в гене *SMAD6* (участник сигнального каскада TGF-beta, ассоциирован с РТК по данным GWAS) [27]. Кроме того, также обнаружены VUS в таких кандидатных генах, как *ZNRF3* – негативный регулятор сигнального пути WNT, *WIF1* – модулятор того же сигнального каскада, *WNK2*, *RBBP8NL*, вариант с выраженными признаками функциональной значимости с.112A>G (р.Asn38Asp) в гене *HIC1* (гомологичная рекомбинация, репарация двухцепочечных разрывов ДНК, ответ на повреждения ДНК), а также вариант с признаками влияния на сплайсинг, с.52+5G>C в гене *MAP1LC3A* (ассоциирован с РТК по данным GWAS, участвует в сегрегации хромосом во время митоза) [30–32]. Выявлены потенциально значимые варианты в новых генах-кандидатах: с.277_278delAA (р.Lys93fs) в гене *NUDCD2*, с.2776C>T (р.Arg926*) *STAG3*, с.2030C>G (р.Pro677Arg) *NFATC2*.

В нескольких случаях в образцах присутствовали VUS в генах СЛ, обнаруженные ранее: один из них – с.3259C>G (р.Pro1087Ala) в гене *MSH6* (MG2400, 32-летний больной с правосторонним РТК). Надо отметить, что в том же образце был выявлен VUS с.1087A>G (р.Lys363Glu) в гене *HNF4G*, плохо охарактеризованном факторе транскрипции с онкогенными свойствами и тканеспецифичной высокой экспрессией в тканях толстой и тонкой кишки [32]. В случае РТМ (MG4921, 41 год) присутствовала замена с.86G>C (р.Gly29Ala) *PMS2*: вариант скорее доброкачественный, так как обладает слишком высокой частотой (MAF до

0,007 у евреев-ашкеназов) для патогенной мутации. Кроме того, ранее вариант наблюдался в компаунд-гетерозиготном состоянии с известной патогенной мутацией в *PMS2* у пациента без признаков конститутивной недостаточности MMR [33]. Помимо данного варианта, в этом случае были обнаружены VUS в двух «раковых генах», субъединице сплайсосомы *PRPF8* и фосфатазе *PTPRD*, негативном регуляторе каскада PI3K/AKT/mTOR. В случае правостороннего РТК у 48-летнего пациента без сведений о наличии полипов (MG3441) обнаружен VUS с.440A>C (р.Asp147Ala) в гене *APC*.

Наконец, можно отметить, что в исследованной когорте 8/77 (10 %) потенциально значимых вариантов приходится на гены гомологичной рекомбинации и ответа на повреждения ДНК *ABRAXAS1* (P/LP), *FANCD2*, *BLM* (P/LP), *CHEK2* (гипоморфная мутация), *RECQL4* и *BRIP1*; а еще 9/77 (12 %) вариантов локализовались в генах эксцизионной репарации нуклеотидов и эксцизионной репарации оснований ДНК, а также транслезионного синтеза ДНК: *ERCC2*, *ERCC3*, *XPC* (P/LP), *MUTYH* (P/LP, моноаллельное повреждение, ассоциировано с небольшим увеличением риска РТК), *UNG*, *REV3L*, *PARP1*, *PARP3*, *LIG1*.

Обсуждение

Хотя ЛПС имеет достаточно длительную историю изучения, до сих пор не вполне ясно, существует ли данный феномен как самостоятельное биологическое явление. Возможно, что в категорию ЛПС объединяются опухоли с разными механизмами возникновения предрасположенности к колоректальному раку, в которых случайно возникает MSI-H. Действительно, нами, как и другими исследовательскими группами, в когорте пациентов с признаками наследственной предрасположенности к раку было зарегистрировано относительно высокое количество моноаллельных вариантов в генах различных систем репарации [13–18]. Однако известно, что подобные варианты обнаруживают в когортах больных полипозом толстой кишки и больных с «семейным колоректальным раком типа X»: они неспецифичны для ЛПС, выступая, по-видимому, «универсальными» низкопенетрантными факторами онкологического риска [34–36]. В последние годы появилось несколько сообщений, придающих новый импульс исследованиям старых кандидатных генов ЛПС [20, 37]. В одном из них рассматриваются два, как прежде полагали, исключенных кандидатных гена наследственного РТК: *EXO1* и *FAN1* – возможно, сочетанные повреждения этих генов, чьи функции частично переплетены, могут обуславливать дигенное наследование ЛПС [20]. Однако пока это оставалось исключительно теоретической гипотезой, основанной на функциональных экспериментах и изучении соматических мутаций в опухолях. Наше наблюдение – единичный случай

сочетанного носительства мутации в сплайс-сайте *EXO1* и потенциально значимого VUS в *FAN1* – не доказывает, разумеется, упомянутого предположения, однако демонстрирует целесообразность систематической проверки этой гипотезы. Интересен и другой случай возможного дигенного наследования: сочетания миссенс-вариантов с признаками функционального значения в генах *TP63* и *TP73*. Мы обнаружили целый ряд VUS, в том числе с признаками функциональной значимости, в перспективных генах-кандидатах: два случая VUS в гене *LRP1*, VUS в гене *HIC1*, *MAP1LC3A* и т.д. Мы также обнаружили потенциально значимые варианты в генах, участвующих в процессах, реле-

вантных для колоректального канцерогенеза: WNT, TGF-beta, mTOR сигналинге, сегрегации хромосом. Таким образом, мы выявили новые кандидатные гены ЛПС/наследственного РТК: *ST6GALNAC1*, *TGFB111*, *TGFB1*, *PTPRD*, *NUDCD2*, *WIF1*, *STAG3*, *NFATC2*, *HNF4G*.

Заключение

Полноэкомное исследование когорты случаев ЛПС позволило выявить большое количество потенциально значимых вариантов в уже известных и новых кандидатных генах. Определить степень их причастности к развитию РТК помогут дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ahadova A., Stenzinger A., Seppälä T., Hüneburg R., Kloor M., Bläker H., Lynpath Investigators. A “Two-in-One Hit” Model of Shortcut Carcinogenesis in MLH1 Lynch Syndrome Carriers. *Gastroenterology*. 2023; 165(1): 267–70.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.007.
2. Семьянихина А.В., Расулов А.О., Любченко Л.Н. Клинико-генетические аспекты дифференциальной диагностики наследственного неполипозного колоректального рака. *Успехи молекулярной онкологии*. 2019; 6(2): 21–27. [Semyanikhina A.V., Rasulov A.O., Lyubchenko L.N. Clinical and genetic aspects of differential diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2019; 6(2): 21–27. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2019-6-2-21-27. EDN: WVYALO.
3. Vos J.R., Fakkert I.E., Spruijt L., Willems R.W., Langenveld S., Mensenkamp A.R., Leter E.M., Nagtegaal I.D., Ligtenberg M.J.L., Hoogerbrugge N., FINAL Group. Evaluation of yield and experiences of age-related molecular investigation for heritable and nonheritable causes of mismatch repair deficient colorectal cancer to identify Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2020; 147(8): 2150–58. doi: 10.1002/ijc.33117.
4. Pirini F., Calzari L., Tedaldi G., Tebaldi M., Zampiga V., Cangini I., Danesi R., Ravagnani M., Arcangeli V., Passardi A., Petracci E., Bravaccini S., Marisi G., Viel A., Barana D., Pedroni M., Roncucci L., Calzistr D., Gentilini D. Comprehensive genetic and epigenetic characterization of Lynch-like syndrome patients. *Int J Cancer*. 2025; 157(4): 788–99. doi: 10.1002/ijc.35451.
5. Rodríguez-Soler M., Pérez-Carbonell L., Guarinos C., Zapater P., Castillejo A., Barberá V.M., Juárez M., Bessa X., Xicola R.M., Clofent J., Bujanda L., Balaguer F., Reñé J.M., de-Castro L., Marin-Gabriel J.C., Lanás A., Cubiella J., Nicolás-Pérez D., Brea-Fernández A., Castellví-Bel S., Alenda C., Ruiz-Ponte C., Carracedo A., Castells A., Andreu M., Llor X., Soto J.L., Payá A., Jover R. Risk of cancer in cases of suspected Lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology*. 2013; 144(5): 926–32.e1; quiz e133–4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.044.
6. Picó M.D., Sánchez-Heras A.B., Castillejo A., Giner-Calabuig M., Alustiza M., Sánchez A., Moreira L., Pellise M., Castells A., Llor X., Yagüe C., Ramon Y., Cajal T., Gisbert-Beamud A., Cubiella J., Rivas L., Herraiz M., Garau C., Salces I., Carrillo-Palau M., Bujanda L., López-Fernández A., Alvarez-Urturi C., López M.J., Alenda C., Zapater P., Lacueva F.J., Balaguer F., Soto J.L., Murcia Ó., Jover R. Risk of Cancer in Family Members of Patients with Lynch-Like Syndrome. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(8): 2225. doi: 10.3390/cancers12082225.
7. Parsons M.T., Buchanan D.D., Thompson B., Young J.P., Spurdle A.B. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet*. 2012; 49(3): 151–57. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100714.
8. Eikenboom E.L., van der Werf-ÿ Lam A.S., Rodríguez-Girondo M., van Asperen C.J., Dinjens W.N.M., Hofstra R.M.W., van Leerdam M.E., Morreau H., Spaander M.C.W., Wagner A., Nielsen M. Universal Immunohistochemistry for Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of 58,580 Colorectal Carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(3): e496–e507. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.021.
9. Carethers J.M. Differentiating Lynch-like from Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2014; 146(3): 602–604. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.041.
10. McVeigh T.P., Monahan K.J., Christopher J., West N., Scott M., Murray J., Hanson H., UKCGG dMMR Consensus Meeting Attendees. Extent of investigation and management of cases of “unexplained” mismatch repair deficiency (u-dMMR): a UK Cancer Genetics Group consensus. *J Med Genet*. 2024; 61(7): 707–15. doi: 10.1136/jmg-2024-109886.
11. Morak M., Heidenreich B., Keller G., Hampel H., Laner A., de la Chapelle A., Holinski-Feder E. Biallelic MUTYH mutations can mimic Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22(11): 1334–37. doi: 10.1038/ejhg.2014.15.
12. Herrera-Mullar J., Carraway C., Marsh A.P.L., Hernandez F., Kudalkar E., Richardson M.E. Association of RPS20 Loss-of-Function Variants With Colorectal Cancer Risk in a Cohort of Over 950,000 Individuals. *JCO Precis Oncol*. 2025; 9: e2500214. doi: 10.1200/PO-25-00214.
13. Nicolaidis N.C., Papadopoulos N., Liu B., Wei Y.F., Carter K.C., Ruben S.M., Rosen C.A., Haseltine W.A., Fleischmann R.D., Fraser C.M., et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature*. 1994; 371(6492): 75–80. doi: 10.1038/371075a0.
14. Liberti S.E., Rasmussen L.J. Is hEXO1 a cancer predisposing gene? *Mol Cancer Res*. 2004; 2(8): 427–32.
15. Xavier A., Olsen M.F., Lavik L.A., Johansen J., Singh A.K., Sjurssen W., Scott R.J., Talseth-Palmer B.A. Comprehensive mismatch repair gene panel identifies variants in patients with Lynch-like syndrome. *Mol Genet Genom Med*. 2019; 7(8): e850. doi: 10.1002/mgg3.850.
16. Xicola R.M., Clark J.R., Carroll T., Alvikas J., Marwaha P., Regan M.R., Lopez-Giraldez F., Choi J., Emmadi R., Alagiozian-Angelova Y., Kupfer S.S., Ellis N.A., Llor X. Implication of DNA repair genes in Lynch-like syndrome. *Fam Cancer*. 2019; 18(3): 331–42. doi: 10.1007/s10689-019-00128-6.
17. Dámaso E., González-Acosta M., Vargas-Parra G., Navarro M., Balmaña J., Ramon Y., Cajal T., Tuset N., Thompson B.A., Marín F., Fernández A., Gómez C., Velasco A., Solanes A., Iglesias S., Urgel G., López C., Del Valle J., Campos O., Santacana M., Matias-Guiu X., Lázaro C., Valle L., Brunet J., Pineda M., Capellá G. Comprehensive Constitutional Genetic and Epigenetic Characterization of Lynch-Like Individuals. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(7): 1799. doi: 10.3390/cancers12071799.
18. Ito T., Yamaguchi T., Kumamoto K., Suzuki O., Chika N., Kawakami S., Nagai T., Igawa T., Fujiyoshi K., Akagi Y., Arai T., Akagi K., Eguchi H., Okazaki Y., Ishida H. Incidence and molecular characteristics of deficient mismatch repair conditions across nine different tumors and identification of germline variants involved in Lynch-like syndrome. *Int J Clin Oncol*. 2024; 29(7): 953–63. doi: 10.1007/s10147-024-02518-y.
19. Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., Martynenko D.E., Bubnov M.G., Amankwah P., Yanus G.A., Aleksakhina S.N., Tiurin V.I., Venina A.R., Anuskina A.A., Gorgul Y.A., Shestakova A.D., Maidin M.A., Belyaev A.M., Baboshkina L.S., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(5): 4868. doi: 10.3390/ijms24054868.
20. Kratz K., Artola-Borán M., Kobayashi-Era S., Koh G., Oliveira G., Kobayashi S., Oliveira A., Zou X., Richter J., Tsuda M., Sasanuma H., Takeda S., Loizou J.I., Sartori A.A., Nik-Zainal S., Jiricny J. FANCD2-Associated Nuclease 1 Partially Compensates for the Lack of Exonuclease 1 in Mismatch Repair. *Mol Cell Biol*. 2021; 41(9): e0030321. doi: 10.1128/MCB.00303-21.
21. Quintana I., Terradas M., Mur P., Te Paske I.B.A.W., Peters S., Spier L., Steinke-Lange V., Maestro C., Torrents D., Puiggròs M., Royo R., Tonda R., Parra G., Piscia D., Beltrán S., Navarro M., Piñol V., Brunet J., Gonzalez-Abuin N., Aiza G., Sommer A., van Herwaarden Y., Astuti G., Holinski-Feder E., Hoogerbrugge N., de Voer R.M., Aretz S., Capellá G., Valle L. Wnt genes in colonic polyposis predisposition. *Genes Dis*. 2022; 10(3): 753–57. doi: 10.1016/j.gendis.2022.12.002.
22. Flores E.R., Sengupta S., Miller J.B., Newman J.J., Bronson R., Crowley D., Yang A., McKeon F., Jacks T. Tumor predisposition in mice mutant for p63 and p73: evidence for broader tumor suppressor functions for the p53 family. *Cancer Cell*. 2005; 7(4): 363–73. doi: 10.1016/j.ccr.2005.02.019.

23. Seitz H.K., Stickel F. Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. *Genes Nutr.* 2010; 5(2): 121–28. doi: 10.1007/s12263-009-0154-1.

24. Skopelitou D., Miao B., Srivastava A., Kumar A., Kuswick M., Dymerska D., Paramasivam N., Schlesner M., Lubinski J., Hemminki K., Försti A., Bandapalli O.R. Whole Exome Sequencing Identifies APCDD1 and HDAC5 Genes as Potentially Cancer Predisposing in Familial Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 1837. doi: 10.3390/ijms22041837.

25. Försti A., Ambrozkiwicz F., Marciniak M., Lubinski J., Hemminki K. Search for germline gene variants in colorectal cancer families presenting with multiple primary colorectal cancers. *Int J Cancer.* 2025; 156(7): 1393–403. doi: 10.1002/ijc.35283.

26. Ruan X.J., Ye B.L., Zheng Z.H., Li S.T., Zheng X.F., Zhang S.Z. TGFβ11 suppressed cell migration and invasion in colorectal cancer by inhibiting the TGF-β pathway and EMT progress. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(13): 7294–302. doi: 10.26355/eurrev_202007_21884.

27. Chen Z., Guo X., Tao R., et al. Fine-mapping analysis including over 254,000 East Asian and European descendants identifies 136 putative colorectal cancer susceptibility genes. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 3557. doi: 10.1038/s41467-024-47399-x.

28. Sachsenweger J., Jansche R., Merk T., Heitmeir B., Deniz M., Faust U., Roggia C., Tzschach A., Schroeder C., Riess A., Pospiech H., Peltoketo H., Pylkäs K., Winqvist R., Wiesmüller L. ABRAXAS1 orchestrates BRCA1 activities to counter genome destabilizing repair pathways—lessons from breast cancer patients. *Cell Death Dis.* 2023; 14(5): 328. doi: 10.1038/s41419-023-05845-6.

29. Yao Y., Kim G., Shafer S., Chen Z., Kubo S., Ji Y., Luo J., Yang W., Perner S.P., Kanelloupolou C., Park A.Y., Jiang P., Li J., Baris S., Aydin E.K., Ertem D., Mulder D.J., Warner N., Griffiths A.M., Topf-Olivestone C., Kori M., Werner L., Ouahed J., Field M., Liu C., Schwarz B., Bosio C.M., Ganesan S., Song J., Urlaub H., Oellerich T., Malaker S.A., Zheng L., Bertozzi C.R., Zhang Y., Matthews H., Montgomery W., Shih H.Y., Jiang J., Jones M., Baras A., Shuldiner A., Gonzaga-Jauregui C., Snapper S.B., Muise A.M., Shouval D.S., Ozen A., Pan K.T., Wu C., Lenardo M.J. Mucus sialylation determines intestinal host-commensal homeostasis. *Cell.* 2022; 185(7): 1172–88.e28. doi: 10.1016/j.cell.2022.02.013.

30. Domínguez-Rovira X., Arnau-Collell C., Gonfaus-Ortiz G., Llargués-Sistac G., Muñoz J., Llopis A., Soares de Lima Y., Herrera-Pariente C., Moreira L., Ocaña T., Diaz-Gay M., Cuatrecasas M., Carballal S., López-Novo A., Fernández G., Castells A., Bujanda L., Capellà G., Cubiella J., Rodríguez-Alcalde D., Valle L., Balaguer F., Ruiz-Ponte C., Bonjoch L., Castellvi-Bel S. Germline pathogenic variants in HIC1 DNA binding domains are associated with familial serrated polyposis syndrome. *Int J Cancer.* 2025; 157(6): 1154–67. doi: 10.1002/ijc.35492.

31. Soares de Lima Y., Arnau-Collell C., Muñoz J., Herrera-Pariente C., Moreira L., Ocaña T., Diaz-Gay M., Franch-Expósito S., Cuatrecasas M.,

Carballal S., Lopez-Novo A., Moreno L., Fernández G., Díaz de Bustamante A., Peters S., Sommer A.K., Spier I., Te Paske I.B.A.W., van Herwaarden Y.J., Castells A., Bujanda L., Capellà G., Steinke-Lange V., Mahmood K., Joo J.E., Arnold J., Parry S., Macrae F.A., Winship I.M., Rosty C., Cubiella J., Rodríguez-Alcalde D., Holinski-Feder E., de Voer R., Buchanan D.D., Aretz S., Ruiz-Ponte C., Valle L., Balaguer F., Bonjoch L., Castellvi-Bel S. Germline mutations in WNK2 could be associated with serrated polyposis syndrome. *J Med Genet.* 2023; 60(6): 557–67. doi: 10.1136/jmg-2022-108684.

32. Chen L., Shi H., Wang X., Wang T., Wang Y., Wu Z., Zhang W., Chen H., Zhong M., Mao X., Shi X., Li Q. Hepatocyte nuclear factor 4 gamma (HNF4G) is correlated with poor prognosis and promotes tumor cell growth by inhibiting caspase-dependent intrinsic apoptosis in colorectal cancer. *Eur J Pharmacol.* 2022; 916: 174727. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174727.

33. Goodenberger M.L., Thomas B.C., Riegert-Johnson D., Boland C.R., Plon S.E., Clendenning M., Win A.K., Senter L., Lipkin S.M., Stadler Z.K., Macrae F.A., Lynch H.T., Weitzel J.N., de la Chapelle A., Syngal S., Lynch P., Parry S., Jenkins M.A., Gallinger S., Holter S., Aronson M., Newcomb P.A., Burnett T., Le Marchand L., Pichurin P., Hampel H., Terdiman J.P., Lu K.H., Thibodeau S., Lindor N.M. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genet Med.* 2016; 18(1): 13–19. doi: 10.1038/gim.2015.27.

34. Esteban-Jurado C., Franch-Expósito S., Muñoz J., Ocaña T., Carballal S., López-Cerón M., Cuatrecasas M., Vila-Casadesús M., Lozano J.J., Serra E., Beltran S., Brea-Fernández A., Ruiz-Ponte C., Castells A., Bujanda L., Garre P., Caldés T., Cubiella J., Balaguer F., Castellvi-Bel S. The Fanconi anemia DNA damage repair pathway in the spotlight for germline predisposition to colorectal cancer. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(10): 1501–505. doi: 10.1038/ejhg.2016.44.

35. Martín-Morales L., Garre P., Lorca V., Cazorla M., Llovet P., Bando I., García-Barberán V., González-Morales M.L., Esteban-Jurado C., de la Hoya M., Castellvi-Bel S., Caldés T. BRIP1, a Gene Potentially Implicated in Familial Colorectal Cancer Type X. *Cancer Prev Res (Phila).* 2021; 14(2): 185–94. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0316.

36. Xu Y., Liu K., Li C., Li M., Liu F., Zhou X., Sun M., Ranganathan M., Zhang L., Wang S., Hu X., Xu Y. The Largest Chinese Cohort Study Indicates Homologous Recombination Pathway Gene Mutations as Another Major Genetic Risk Factor for Colorectal Cancer with Heterogeneous Clinical Phenotypes. *Research (Wash D C).* 2023; 6: 0249. doi: 10.34133/research.0249.

37. Hamad R.S., Ibrahim M.E. CMMRD caused by PMS1 mutation in a sudanese consanguineous family. *Hered Cancer Clin Pract.* 2022; 20(1): 16. doi: 10.1186/s13053-022-00222-4.

Поступила/Received 15.12.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 27.04.2026

Принята к публикации/Accepted 30.04.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Янус Григорий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7502-5907. ORCID: 0000-0002-9844-4536.

Суспицын Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; профессор кафедры общей и молекулярной генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2362-6304. ORCID: 0000-0001-9764-2090.

Ивлева Аглия Геннадиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Корнилов Александр Витальевич, кандидат медицинских наук, онколог, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0000-9443-7585.

Липендина Ксения Александровна, аспирант, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0002-9288-8758.

Ичетовкина Арина Алексеевна, лаборант-исследователь, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; ординатор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0001-8825-9564.

Овсянникова Татьяна Витальевна, ординатор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0004-5861-2533.

Навроцкая Полина Васильевна, ординатор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0009-7522-5718.

Вощинина Арина Егоровна, лаборант, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0005-3858-5432.

Лайдус Татьяна Александровна, аспирант, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3270-0367. ORCID: 0000-0003-4988-1796.

Ершова Анастасия Николаевна, аспирант, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; лаборант, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8269-4643. ORCID: 0009-0003-8043-5265.

Мартыненко Дарья Евгеньевна, аспирант, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9849-4357. ORCID: 0009-0004-7127-900X.

Алексахина Светлана Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6898-4687. Researcher ID (WOS): B-2136-2013. Author ID (Scopus): 56003023200. ORCID: 0000-0002-2149-7728.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и медицинской молекулярной генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; заведующий научным отделением биологии опухолевого роста, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Янус Григорий Аркадьевич: разработка концепции научной работы, написание основного текста статьи.

Суспицын Евгений Николаевич: разработка концепции научной работы, написание основного текста статьи.

Иевлева Аглая Геннадиевна: сбор и обработка материала, написание черновика статьи.

Корнилов Александр Витальевич: сбор и обработка материала, написание черновика статьи.

Липендина Ксения Александровна: биоинформатическая обработка данных, подбор и анализ научных источников, редактирование текста.

Ичетовкина Арина Алексеевна: участие в анализе данных, интерпретация результатов, рецензирование текста.

Овсянникова Татьяна Витальевна: участие в написании разделов статьи.

Навроцкая Полина Васильевна: участие в написании разделов статьи.

Вошинина Арина Егоровна: участие в написании разделов статьи.

Лайдус Татьяна Александровна: статистическая обработка данных, визуализация результатов, сбор и обработка материала.

Ершова Анастасия Николаевна: статистическая обработка данных, визуализация результатов, сбор и обработка материала.

Мартыненко Дарья Евгеньевна: участие в анализе данных, интерпретация результатов, рецензирование текста.

Алексахина Светлана Николаевна: биоинформатическая обработка данных, подбор и анализ научных источников, редактирование текста.

Имянитов Евгений Наумович: разработка концепции научной работы, критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФ/Санкт-Петербургского научного фонда № 23-15-00461.

Конфликт интересов

Автор Имянитов Е.Н. (доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68), протокол № 03/118 от 03.10.24.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Grigory A. Yanus, MD, PhD, Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Researcher, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9844-4536.

Evgeny N. Suspitsin, MD, DSc, Senior Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor, Department of General and Molecular Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9764-2090.

Aglaya G. Iyevleva, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Associate Professor, Department of General and Molecular Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Aleksandr V. Kornilov, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0000-9443-7585.

Ksenia A. Lipendina, Postgraduate, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0002-9288-8758.

Arina A. Ichetovkina, Laboratory Research Assistant, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Medical Resident, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0001-8825-9564.

Tatiana V. Ovsyannikova, Medical Resident, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0004-5861-2533.

Polina V. Navrotskaya, Medical Resident, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0009-7522-5718.

Arina E. Voshchinina, Laboratory Assistant, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0005-3858-5432.

Tatiana A. Laidus, PhD student, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4988-1796.

Anastasia N. Ershova, Postgraduate, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Laboratory Assistant, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-8043-5265.

Daria E. Martynenko, Postgraduate, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0004-7127-900X.

Svetlana N. Aleksakhina, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): B-2136-2013. Author ID (Scopus): 56003023200. ORCID: 0000-0002-2149-7728.

Evgeny N. Imyaninov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Head of the Department of General and Molecular Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Head of the Research Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Grigory A. Yanus: development of the scientific concept, manuscript drafting.

Evgeny N. Suspitsin: development of the scientific concept, manuscript drafting.

Aglaya G. Iyevleva: collection and processing of material, manuscript drafting.

Aleksandr V. Kornilov: collection and processing of material, manuscript drafting.

Ksenia A. Lipendina: bioinformatics data processing, selection and analysis of scientific sources, editing of the manuscript.

Arina A. Ichetovkina: data analysis, interpretation of results, text review.

Tatiana V. Ovsyannikova: writing of the manuscript.

Polina V. Navrotskaya: writing of the manuscript.

Arina E. Voshchinina: writing of the manuscript.

Tatiana A. Laidus: statistical data processing, visualization of results, data collection and processing.

Anastasia N. Ershova: statistical data processing, visualization of results, data collection and processing.

Daria E. Martynenko: data analysis, interpretation of results, text review.

Svetlana N. Aleksakhina: bioinformatics data processing, selection and analysis of scientific sources, editing of the manuscript.

Evgeny N. Imyaninov: development of the scientific concept, critical analysis of the work and editing of the text with valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This work was supported by the RSF grant № 23-15-00461.

Conflict of interests

Prof. E.N. Imyaninov is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 03/118 dated October 3, 2024.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.