

# 婦人科悪性腫瘍における MSI high 腫瘍に関する疫学研究

初版作成：2019/05/06

第二版：2019/07/19

第三版：2019/12/24

第四版：2020/01/27

第五版：2021/01/28

第六版：2021/04/01

第七版：2022/02/25

第八版：2022/07/07

臨床研究責任者

近畿大学医学部産科婦人科学教室 松村謙臣

〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2

電話 072-366-0221 FAX 072-368-3745

E-mail : noriomi@med.kindai.ac.jp

研究事務局

近畿大学医学部産科婦人科学教室 中井英勝

〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2

電話 072-366-0221 FAX 072-368-3745

E-mail : nakai@med.kindai.ac.jp

近畿大学医学部産科婦人科学教室 加嶋洋子

〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2

電話 072-366-0221 FAX 072-368-3745

E-mail : y.kashima@med.kindai.ac.jp

## 研究の概要

### 1. 研究の表題

婦人科悪性腫瘍における MSI high 腫瘍に関する疫学研究

### 2. 研究目的

2.1 主要目的：がん化学療法後に増悪した進行・再発の婦人科悪性腫瘍（子宮頸癌、子宮体がん、卵巣がん）における MSI-high 腫瘍の割合

2.2 副次目的：1. がん化学療法後に増悪した進行・再発の希少疾患である婦人科悪性腫瘍の子宮肉腫、卵巣肉腫、外陰がん、膣がん、絨毛性疾患における MSI high 腫瘍の割合

2. MSI high 腫瘍におけるペムブロリズマブの奏効率

### 3. 研究デザイン

ペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として承認された MSI 検査キット（FALCO）は婦人科悪性腫瘍における解明が不十分であり、MSI high 腫瘍の割合とペムブロリズマブの奏功について解明することを目的とした前向き多施設共同疫学研究である。MSI 検査は患者 1 人につき 1 回に限り保険適用されているため、1 人の患者に複数回の検査を行うことは困難である。そのため、すでに MSI 検査が行われた患者については別試験である「婦人科悪性腫瘍における MSI high 腫瘍に関する後方視的研究」で症例集積を行い、あわせて解析を行う予定である。

#### 4. 研究方法

KCOG 参加施設で調査協力依頼を行い承諾の得られた施設を対象とする。参加施設において MSI 検査キットで検査を行った婦人科悪性腫瘍症例の登録をおこなう。また被検者データについても収集し、症例報告書を記載して CD-R に入力したデータを本研究事務局へ郵送する。データのやり取りは症例ごとに氏名、イニシアルや患者 ID 等の個人情報を削り、代わりに新しく各施設で固有症例識別番号をつけて匿名化を行う、各施設は研究に必要なデータ収集のため症例識別番号と各患者を同定するための機密の対応表を保持する。機密の対応表については各施設で保管され外部に漏れないように厳重に保管する。

なお、被験者の氏名、イニシアルや患者 ID 等の個人情報は、実施医療機関から本研究事務局へ知らされることはなく、研究結果は学会発表、論文公表の形で一般に公開されるが、公開される情報には個人情報は一切含まれない。

#### 5. 研究期間および予定症例数

研究期間：各研究機関の倫理委員会承認後～2023 年 8 月 31 日

登録期間：各研究機関の倫理委員会承認後～2022 年 12 月 31 日

観察期間：2021 年 7 月 1 日～2023 年 6 月 30 日

目標調査症例数：登録期間中に同意取得が可能であった子宮頸癌、子宮体がん、卵巣がん全例。別試験の「婦人科悪性腫瘍における MSI high 腫瘍に関

する後方視的研究」とあわせて最低子宮頸癌 200 例、子宮体がん 600 例、卵巣がん 150 例以上を目標とする。

## 目次

1.緒言 .....	8
2.研究目的 .....	10
3.研究デザイン .....	11
4.研究方法と手順 .....	11
5.被検者データの登録・保管・破棄について .....	13
6.調査項目 .....	14
7.研究の倫理的配慮と倫理審査について .....	18
8.インフォームド・コンセント .....	18
9.個人情報の保護について .....	19
10.研究機関の長への報告 .....	19
11.統計学的解析とサンプルサイズ .....	20
12.利益相反に関する事項 .....	21

13.研究組織 .....	21
14.研究に関する情報の公開 .....	21
15.被験者及び関係者からの相談への対応 .....	22
16.Authorship について .....	22
17. 参考文献.....	22

## 1. 緒言

DNA ミスマッチ修復 (MMR) 機能欠損は DNA 複製時のエラーを修復する機構の異常であり、この機構に異常のある腫瘍では遺伝子変異が増加し T 細胞免疫が惹起され腫瘍免疫が活性化される。<sup>1)</sup> 大腸がんは一般的に抗 PD-1 抗体の治療効果に乏しいが、MMR 欠損のある大腸がんでは腫瘍免疫が活性化される結果、抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブで高い抗腫瘍効果が得られることが報告された。<sup>2)</sup> その後、ペムブロリズマブは米国 FDA で 2017 年 5 月に MMR 欠損のある固形がんを対象に保険承認された。

MMR 欠損を調べる検査として PCR を用いた MSI 検査と、免疫染色を用いた MMR 検査がある。MMR 欠損のある例では短い塩基配列の繰り返しであるマイクロサテライト領域でリピート数がしばしば変化することが知られており、マイクロサテライト不安定性 (MSI) と呼ばれている。MSI 検査はこのようなマイクロサテライト領域のリピート数の変化を PCR で増幅して検査する方法である。一方、MMR 検査は MMR に関連する MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 について免疫染色を行って MMR 欠損を判定する方法で、安価で結果が早いメリットがあり MSI 検査との一致率も 90%をこえると報告されている。<sup>3)</sup> 米国でペムブロリズマブに対するコンパニオン診断は MSI 検査と MMR 検査の両方が実施可能であるが、安価で簡便な免疫染色による MMR 検査が主に用いられており、MSI 検査はあまり普及していない。日本でのペムブロリズマブは 2018 年 12 月



にがん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性を有する固形がん保険適用され、コンパニオン診断は PCR を用いた MSI 検査のみが認められたことが米国と異なる点である。

MSI 検査は大きく 2 つの検査方法があり、1 つ目は腫瘍と非腫瘍検体について 2 種類の mononucleotide repeat と、3 種類の dinucleotide repeat の組み合わせについて塩基配列を比較する NCI（ベセスダ）パネルに代表される方法でこれまでに多くの論文報告がされている。もう 1 つはプロメガ MSI analysis System で 5 ヶ所の一塩基反復配列を見る方法で、この方法は非腫瘍検体との比較が不要で NCI パネルより感度特異度に優れた検査とされている。<sup>4)</sup> 日本でペムブリズマブのコンパニオン診断となる MSI 検査はこのプロメガのキットによる方法が保険収載されたが、論文報告も非常に少なく特に婦人科悪性腫瘍についての詳細な検討は殆どないのが問題である。

婦人科悪性腫瘍における MMR 欠損についての報告は癌腫によって異なっている。子宮内膜癌は TCGA での解析でも MSI high の腫瘍が 232 例中 65 例あり、<sup>5)</sup> 複数の論文報告で MSI 検査での MSI-high の腫瘍は 20-30%程度で MMR 検査との一致率も 90%をこえるとされており一貫した結果が得られている。<sup>6)</sup> 一方卵巣がんでは NCI パネルを用いた MSI 検査の報告は複数あるが、MSI-high 腫瘍の割合は 8-85%と報告にばらつきが多く、<sup>7)-9)</sup> MMR 検査との一致率も 33%と低いとされている。<sup>10)</sup> また子宮頸癌では MSI 検査の報告は 2-14%であり、

11)-13) 卵巣がんや子宮頸癌で MSI 検査での MSI-high 腫瘍の陽性割合と MMR 欠損腫瘍の頻度の解明は不十分と考えられる。

日本でのペムブロリズマブの保険承認の理由となったバスケットトライアルである KEY-NOTE158 試験は、一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行または転移性の MMR 欠損または MSI-high を有する固形癌を対象とした臨床第 2 相試験として行われた。この試験では対象 94 例中、婦人科悪性腫瘍は子宮内膜癌が 24 例、子宮頸癌は 2 例、卵巣がんは 1 例含まれているにすぎず、子宮内膜癌以外はかなり限定した症例での解析しか行われていない。これまでの論文報告を見ても婦人科悪性腫瘍における MMR 欠損腫瘍の頻度や MSI 検査で MSI-high 腫瘍と判定された症例に対するペムブロリズマブやその他の治療への奏功については解明が不十分であるため、婦人科悪性腫瘍における MSI high 腫瘍の割合とペムブロリズマブの奏功について解明することを目的とした多施設共同前向き疫学研究を行う。本研究によって婦人科悪性腫瘍における MSI 検査での MSI-high 腫瘍の割合とペムブロリズマブの奏功を明らかにする意義は大きいと考える。

## 2. 研究目的

2.1 主要目的：がん化学療法後に増悪した進行・再発の婦人科悪性腫瘍（子宮頸癌、子宮体がん、卵巣がん）における MSI-high 腫瘍の割合

2.2 副次目的：1. がん化学療法後に増悪した進行・再発の希少疾患である婦人科悪性腫瘍の子宮肉腫、卵巣肉腫、外陰がん、膣がん、絨毛性疾患における MSI high 腫瘍の割合

2. MSI high 腫瘍におけるペムブロリズマブの奏効率

### 3. 研究デザイン

日本でペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として承認された MSI 検査キット（FALCO）は婦人科悪性腫瘍における解明が不十分であり、MSI high 腫瘍の割合とペムブロリズマブの奏功について解明することを目的とした前向き多施設共同疫学研究である。MSI 検査は患者 1 人につき 1 回に限り保険適用されているため、1 人の患者に複数回の検査を行うことは困難である。そのため、すでに MSI 検査が行われた患者については別試験である「婦人科悪性腫瘍における MSI high 腫瘍に関する後方視的研究」で症例集積を行い、あわせて解析を行う予定である

### 4. 研究方法と手順

#### 4.1 研究方法の概要

KCOG 参加施設で調査協力依頼を行い承諾の得られた施設を対象とする。参加

施設において MSI 検査キットで検査を行った婦人科悪性腫瘍症例の登録を行う。選択バイアスを避けるために研究期間内の同意が得られた症例は原則全例登録を行う。

また被検者データについても収集し、症例報告書を記載して CD-R に入力する。入力したデータは追跡可能なレターパックもしくは書留で本研究事務局である近畿大学医学部産科婦人科学教室へ郵送する。データのやり取りは症例ごとに氏名、イニシアルや患者 ID 等の個人情報を削り、変わりに新しく各施設で固有症例識別番号をつけて匿名化を行う、各施設は研究に必要なデータ収集のため症例識別番号と各患者を同定するための機密の対応表を保持する。機密の対応表については各施設で保管され外部に漏れないように厳重に保管する。対応表の管理については、ネットワークから切り離されたコンピュータを使用して、外部記憶媒体（USB など）に記録され、それは鍵をかけて厳重に保管する

なお、被験者の氏名、イニシアルや患者 ID 等の個人情報は、実施医療機関から本研究事務局へ知らされることはなく、研究結果は学会発表、論文公表の形で一般に公開されるが、公開される情報には個人情報は一切含まれない。よって、本研究で被験者が生じる負担ならびにリスクはない。

## 4.2 登録基準

以下の基準を満たす症例を登録対象とする

1. 文書での同意取得が可能な症例
2. 20 歳以上

3. MSI 検査キットで検査を行ったもの
4. 病理組織診断で子宮頸癌、子宮体がん、卵巣がん、子宮肉腫、卵巣肉腫、  
外陰がん、膣がん、絨毛性疾患と診断されているもの

#### 4.3 除外基準

以下の除外基準については不適格とする

1. 研究責任医師が症例の研究登録を不適切であると判断する場合
2. MSI 検査を行う予定であったが何らかの理由で施行できなかったもの

#### 4.4 研究の中止と同意撤回

研究責任医師の判断で本観察研究を中止する場合がある。また登録症例はいつでも治療上の不利益を受けることなく本研究への参加について同意撤回することが可能である。

#### 5. 被検者データの登録について

被検者データについて以下の項目を症例報告書（appendix-1）に記載する。ペムブロリズマブの奏功についてはペムブロリズマブの結果判定後、速やかに症例報告書（appendix-2）を提出する。データのやり取りは症例ごとに固有症例識別番号を割り振り、各施設は研究に必要なデータ収集のため症例識別番号と各患者を同定するための機密の対応表を保持する。症例登録報告書の提出は入力

後に CD-R に保存して、本研究事務局に追跡可能なレターパック・書留のいずれかで送る形とする。事務局は受領した CD-R のデータを確認後、提供施設責任者へ受領完了のメールを送る。

事務局に収集された情報は、研究終了後 5 年間は近畿大学医学部産科婦人科学教室内の施錠された保管庫で厳重に保管する。保管期間終了後、共同研究施設より収集された CD-R は裁断処理し、その他の電子媒体（USB）については再生不可能な状態にして破棄する。

## 6. 調査項目

### 6.1 基本項目

- ・患者基本情報：検査施行時の年齢、身長、体重、妊娠・出産歴
- ・家族歴・既往歴：特に MMR 欠損と関係の深い腫瘍である大腸がん、子宮内膜癌、小腸がん、尿管癌と腎盂がんについて
- ・MSI 検査について：検査方法（保険収載されているコンパニオン診断であるプロメガ MSI analysis System か否か）、検査施行日と検査結果
- ・疾患の情報について：
  - ① 病名：子宮頸癌、子宮体がん、卵巣がん、子宮肉腫、卵巣肉腫、外陰がん、膣がん、絨毛性疾患、その他
  - ② 病理組織型と分化度

③ 臨床進行期

④ これまでの治療歴

1) 手術：日付、手術内容、残存腫瘍の有無

2) 化学療法：化学療法のレジメン、コース数、治療開始日と終了日

直接効果(RECIST1.1 に基づく)

3) 放射線治療：照射部位、治療開始日と終了日、化学療法併用の有無

ただし化学療法、放射線治療の開始日、終了日、効果についてはペムブロリズマブ投与例のみ調査票に記載する

⑤ 検査施行時の転移巣についての状況

⑥ MSI 検査後にペムブロリズマブを含む免疫チェックポイント阻害薬投与、若しくは投与予定の有無

⑦ MSI 検査にあたって遺伝カウンセリング実施、若しくは実施予定の有無  
カウンセリング実施症例は遺伝学的検査実施の有無と MMR 病的バリエーション診断の有無

・ペムブロリズマブに対する腫瘍評価について：

① ペムブロリズマブ投与後は少なくとも一回の画像検査を行った例を評価する。

② 画像での評価は RECIST1.1 に基づき下記項目について評価を行う。

奏効率（CR+PR）、完全奏効率（CR）と病勢コントロール率（CR+PR+SD）、評価病変の腫瘍径の最大変化率、progression free

survival

## 6.2 MSI-high 症例に対する中央病理判定と MMR 染色検査

研究期間内に中央病理判定を実施し、MSI-high と判定された症例について組織診断を行う。また同時に MMR 蛋白の免疫染色 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) を実施する。中央病理判定によって癌腫や組織型の診断精度を高め、IHC による MMR 判定と MSI 検査キットとの整合性を評価する。

### ① 検体

MSI-high と判定された症例の、病理診断の根拠となった代表切片のホルマリン固定パラフィン包埋ブロック (FFPE) もしくは未染スライド 4 um を 10 枚。(各研究分担施設にて作成し、作成料は近畿大学医学部産科婦人科学教室に請求する)

代表切片が 2 カ所以上に及ぶ場合は、それぞれの FFPE もしくは未染スライドとする。

### ② 標本の送付

被験者の個人情報保護のため被検者の個人情報 (被検者名、カルテ番号等) をマスキングして、症例識別番号を明記した FFPE もしくは未染スライドと、病理結果報告書を提出する。

標本送付のためのケースや標本保護のクッション材は事前に本研究事務局より送付を行う。



<病理組織標本提出先>

本研究事務局

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

近畿大学医学部産科婦人科学教室

### ③ 中央病理判定の開催と委員

八千代病院病理診断科 大谷 知之 氏を中央病理判定委員として指名する。近畿大学に出向き、中央病理判定を行う。任期は研究期間終了までとする。

中央病理判定の開催前に、送付された未染スライドからヘマトキシリン・エオジン(HE)染色と MMR 染色を行う。判定結果は、別添の「中央病理判定結果記入書」に記載し、判定者は署名を行う。HE 染色スライドのみで病理判定が困難な場合は免疫化学染色を追加する。送付された未染スライドが不足する場合はスライドの追加作成を依頼する。

### ④ 標本の返却

送付された FFPE は中央病理判定の開催終了後、各分担施設へ遅滞なく返却する。中央病理判定に用いた病理組織スライドと中央病理判定結果記入書は各分担施設へ返却せず、中央病理判定の開催終了後に研究事務局によって責任を持って破棄する。

#### ⑤ 判定結果の返却

中央病理判定委員の判定結果については、原則として被検者へ返却しない。ただし分担研究施設からの申し出があった場合には当該施設症例の判定結果を共有し、被検者への開示に関しては研究施設毎の裁量で判断される。

#### 7. 研究の倫理的配慮と倫理審査について

本研究は、ヘルシンキ宣言及び関係法令に則った倫理原則に準拠して実施する。研究責任医師は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号、平成 29 年 2 月 28 日一部改正）並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成 13 年 3 月 29 日（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）文部科学省・厚生労働省・経済産業省）に準拠する。また本研究実施にあたっては本実施計画書最新版を各施設の倫理委員会で承認を得てから開始する必要がある。

#### 8. インフォームド・コンセント

各施設の研究責任医師は、本研究の内容について同意説明文書を用いて説明し十分理解を得た上で、文書による同意取得を行う。症例に対してはいつでも同意撤回が可能であること、それに対して治療上の如何なる不利益も受けないことについても十分説明を行う。さらに質問や十分判断する時間を与えるように

する。

本研究の施行にあたってはいかなる手順も文書での同意取得後から開始することを必須とし、研究責任医師は、署名入り患者同意書の原本を保管する。また同意説明文書ならびに署名の入り同意書の複写を症例に渡す。

#### 9. 個人情報の保護について

同意説明文書にはデータ保護についての文言が含まれており、患者は研究医師並びに本登録データを必要とするものが、患者の個人データの収集、利用、開示を行う権限を与えるものとする。

これらの患者データはすべて症例識別番号のみでやり取りされ、研究実施者の責任において管理、保管される。データの保管期間は研究責任医師によって研究終了後5年間とし、その後は破棄する。

データの保管場所は近畿大学医学部産科婦人科学教室医局内の施錠された保管庫で、保管責任者は近畿大学医学部産科婦人科学教室 松村謙臣とする。

データ公表にあたってはヘルシンキ宣言に準拠し、著者並びに共著者はともに倫理的責任を負う。研究の公表にあたっては、著者は結果の正確性を維持する責務がある。

## 10. 研究機関の長への報告

研究者等は以下の場合、研究機関の長へ報告する。

1. 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
2. 研究を終了もしくは中止する場合
3. 研究計画書の変更を行う場合
4. 実施計画書からの逸脱があった場合
5. 最低 1 年に 1 回は進捗報告を行う

## 11. 統計学的解析とサンプルサイズ

過去の NGS の解析報告から MSI-high 腫瘍の割合は、子宮頸癌で 2.6-3.5%、子宮体がん 10-30%、卵巣がんでは 1.5-1.6%と報告されている。MSI 検査での MSI-high の割合を子宮頸癌 3%、子宮体がん 10%、卵巣がん 2%と仮定し、その際の 95%信頼区間の幅を $\pm 2.5\%$ 似て検出する際に必要な最小サンプルサイズは前向き研究である「婦人科悪性腫瘍における MSI high 腫瘍に関する疫学研究」と合せて子宮頸癌 184 例、子宮体がん 553 例、卵巣がん 121 例となる。同意撤回などデータ利用不可例を考慮して目標サンプルサイズを子宮頸癌 200 例、子宮体がん 600 例、卵巣がん 150 例とする。希少がんについては日本産科婦人科学会の腫瘍登録のデータから各施設から年間 1-2 例以下の登録と考えられるので全例登録することとする。

## 12. 利益相反に関する事項

本研究は企業やその他の資金提供は受けていない。研究実施にあたっての経費は近畿大学医学部産科婦人科学教室の講座費にて賄う。

本研究の実施を行うものは利益相反について各参加施設の利益相反マネジメント委員会へ申告し、承認を得るものとする。

## 13. 研究組織

### 〈研究代表者〉

近畿大学医学部産科婦人科学教室 教授 松村謙臣

### 〈研究事務局〉

近畿大学医学部産科婦人科学教室 講師 中井 英勝

近畿大学医学部産科婦人科学教室 助教 加嶋 洋子（窓口担当者）

### 〈中央病理判定担当者〉

八千代病院病理診断科 大谷 知之

### 〈研究参加予定施設〉

KCOG 参加施設で調査協力依頼を行い承諾の得られた施設

別紙『参加予定施設一覧』参照

#### 14. 研究に関する情報の公開

被験者の希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来る。

#### 15. 被験者及び関係者からの相談等への対応

この研究に関する相談窓口を以下のとおり設ける。

##### 【相談窓口】

近畿大学医学部産科婦人科学教室

〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2

TEL 072-366-0221 FAX 072-368-3745

E-mail : nakai@med.kindai.ac.jp

加嶋洋子

#### 16. Authorship について

本研究で得られたデータは学会発表、論文公表の形で一般に公開されるが、公開される情報には個人情報は一切含まれない。

Authorship については学会発表について筆頭演者は全登録症例数が多い施設とし、論文公表について筆頭著者は研究責任者の施設から選定する。

## 17. 参考文献

1) Tumour infiltrating lymphocytes and apoptosis are independent features in colorectal cancer stratified according to microsatellite instability status.

Michael-Robinson JM, Biemer-Hüttmann A, Purdie DM, Walsh MD, Simms LA, Biden KG, Young JP, Leggett BA, Jass JR, Radford-Smith GL. Gut. 2001 ;48 :360-6.

2) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency.

Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. N Engl J Med. 2015 25;372:2509-20.

3) Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas.

McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, Leung S, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. Gynecol Oncol. 2015 ;137(2):306-10.

- 4)Utility of the quasi-monomorphic variation range in unresectable metastatic colorectal cancer patients. Bando H, Okamoto W, Fukui T, Yamanaka T, Akagi K, Yoshino T. Cancer Sci. 2018;109:3411-3415.
- 4)Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, Nout RA, Creutzberg CL, Ruano D, Church DN, Morreau H, Smit VTHBM, van Wezel T, Bosse T. Ann Oncol. 2017;28(1):96-102.
- 7)Clinical significance of microsatellite instability in sporadic epithelial ovarian tumors. Yoon BS, Kim YT, Kim JH, Kim SW, Nam EJ, Cho NH, Kim JW, Kim S. Yonsei Med J. 2008 30;49(2):272-8.
- 8)Application of the National Cancer Institute international criteria for determination of microsatellite instability in ovarian cancer. Sood AK, Holmes R, Hendrix MJ, Buller RE. Cancer Res. 2001;61(11):4371-4.
- 9)Evaluation of microsatellite instability in women with epithelial ovarian cancer. Caliman LP, Tavares RL, Piedade JB, DE Assis AC, DE Jesus Dias DA Cunha K, Braga LD, Silva LM, DA Silva Filho AL. Oncol Lett. 2012;4(3):556-560.
- 10)Association between IHC and MSI testing to identify mismatch repair-deficient patients with ovarian cancer. Lee JH, Cragun D, Thompson Z, Coppola D, Nicosia SV, Akbari M, Zhang S, McLaughlin J, Narod S, Schildkraut J, Sellers TA, Pal T. Genet Test Mol Biomarkers. 2014;18(4)



:229-35.

11) Microsatellite instability in cervical and endometrial carcinomas.

Helland A, Børresen-Dale AL, Peltomäki P, Hektoen M, Kristensen GB, Nesland JM, de la Chapelle A, Lothe RA. *Int J Cancer*. 1997 4;70(5):499-501.

12) The role of microsatellite instability in cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the cervix.

Wong YF, Cheung TH, Poon KY, Wang VW, Li JC, Lo KW, Yim SF, Yu MY, Lahr G, Chung TK. *Gynecol Oncol*. 2003 ;89(3):434-9.

13) Microsatellite instability, expression of hMSH2 and hMLH1 and HPV infection in cervical cancer and their clinico-pathological association. Chung TK, Cheung TH, Wang VW, Yu MY, Wong YF. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;52(2):98-103.