

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **23033**

(13) **С1**

(46) **2020.06.30**

(51) МПК

A 61B 10/00 (2006.01)

G 01N 33/48 (2006.01)

C 12Q 1/68 (2018.01)

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ К ПРЕПАРАТАМ ПЛАТИНЫ

(21) Номер заявки: а 20180118

(22) 2018.03.26

(43) 2019.10.30

(71) Заявители: Савоневич Елена Леонтьевна (ВУ); Соколенко Анна Петровна (РУ); Шульга Андрей Васильевич (ВУ); Имянитов Евгений Наумович (РУ); Степура Татьяна Леонидовна (ВУ); Городнова Татьяна Васильевна (РУ); Каравай Александр Владимирович (ВУ); Берлев Игорь Викторович (РУ)

(72) Авторы: Савоневич Елена Леонтьевна (ВУ); Соколенко Анна Петровна (РУ); Шульга Андрей Васильевич (ВУ); Имянитов Евгений Наумович (РУ); Степура Татьяна Леонидовна (ВУ); Городнова Татьяна Васильевна (РУ); Каравай Александр Владимирович (ВУ); Берлев Игорь Викторович (РУ)

(73) Патентообладатели: Савоневич Елена Леонтьевна (ВУ); Соколенко Анна Петровна (РУ); Шульга Андрей Васильевич (ВУ); Имянитов Евгений Наумович (РУ); Степура Татьяна Леонидовна (ВУ); Городнова Татьяна Васильевна (РУ); Каравай Александр Владимирович (ВУ); Берлев Игорь Викторович (РУ)

(56) SOKOLENKO A.P. et al. Cancer Letters. - 2017. - V. 397. - P. 127-132.

ВУ 18029 С1, 2014.

МАЦКО М.В. и др. Злокачественные опухоли. - 2012. - Т. 2. - № 2. - С. 99-102.

ДУБИНИНА В.Г. и др. Університетська клініка. - 2014. - Т. 10. - № 1. - С. 22-25.

(57)

Способ определения индивидуальной чувствительности клеток наследственной овариальной карциномы к препаратам платины, заключающийся в том, что у пациентки до и после неoadъювантной химиотерапии определяют статус гена BRCA1 в опухолевой ткани и при потере гетерозиготности гена BRCA1 после неoadъювантной химиотерапии делают вывод о высокой чувствительности клеток наследственной овариальной карциномы к препаратам платины, а при восстановлении гетерозиготности гена BRCA1 после неoadъювантной химиотерапии делают вывод о резистентности клеток наследственной овариальной карциномы к препаратам платины.

Изобретение относится к медицине, а именно к онкогинекологии, и может использоваться для определения индивидуальной чувствительности опухоли к химиотерапевтическим препаратам и установления приоритетных схем адъювантной химиотерапии наследственных овариальных карцином.

Проблема преодоления резистентности к химиотерапии занимает важное место в клинической онкологической практике. В настоящее время в литературе представлено немало данных об особом спектре химиочувствительности карцином, возникающих у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2: в частности, показано, что эта категория опухолей характеризуется наибольшей чувствительностью к препаратам платины и PARP-ингибиторам [1, 2]. На сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что наследственный рак яичников имеет отличия от спорадических форм ввиду особых биологических механизмов, детерминирующих развитие опухоли, и демонстрирует свойства отдельного биологического подтипа, а также имеет иной профиль лекарственной чувствительности. Тестирование наследственных мутаций, по-видимому, в скором времени станет обязательным компонентом индивидуализации лечения. Учитывая, что частота BRCA-ассоциированного рака достигает 20 % всех случаев серозной аденокарциномы яичников у женщин славянской популяции, очевидна необходимость разработки новых подходов к лечению этой группы пациентов. По устоявшимся представлениям, BRCA1-ассоциированный канцерогенез в яичниках в подавляющем большинстве случаев сопровождается утратой аллеля дикого типа (потерей гетерозиготности - LOH): частота этого события в хемонаивных опухолях варьирует в пределах 70-100 % [3]. Эта молекулярная особенность во многом и определяет цитотоксический эффект платины на клетки, утратившие обе функциональные копии гена BRCA1, и позволяет сформировать так называемое "терапевтическое окно". Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) вызывают формирование внутрипочечных и межпочечных сшивок, ковалентно связывающих ДНК, что нарушает процессы транскрипции и репликации. Дефицит системы репарации делает BRCA-ассоциированные опухоли чрезвычайно чувствительными к терапии препаратами платины. Следует отметить, что целесообразность проведения неоадъювантной (предоперационной) терапии при раке яичника остается предметом дискуссий [4]. Обычно предоперационное лечение проводится, если первичное хирургическое вмешательство осложнено большими размерами опухолевого образования или наличием у пациентки серьезной сопутствующей патологии, и значительный объем операции связан с высоким риском. Неоадъювантная терапия позволяет редуцировать размер опухоли и снизить травматичность хирургического лечения. В то же время некоторые исследователи считают, что предшествующая операции терапия ухудшает общий результат лечения (уменьшает размер метастатических очагов, делая их невидимыми для хирурга; кроме того, внутри опухоли большого размера, как правило, активность цитостатика снижена) [5]. Тем не менее, большинство клинических наблюдений свидетельствует о том, что наличие ответа на неоадъювантную терапию так же, как и возможность последующей циторедуктивной операции, в целом значительно улучшают общую выживаемость [6, 7]. Значимым преимуществом неоадъювантной химиотерапии является возможность оценить лечебный эффект по данным исследования операционного материала и избежать бесполезного токсичного лечения с множеством нежелательных эффектов в послеоперационном периоде. Эффективность химиотерапии у конкретной пациентки при проведении на первом этапе хирургического лечения определить невозможно. По мере изучения эффектов платины на BRCA1-ассоциированные опухоли стали появляться сообщения о формировании резистентности к данному виду терапии. Описано несколько биологических механизмов этого явления: 1) реактивация функции BRCA1 вследствие вторичной мутации (либо дополнительной, либо, так называемой, "back"-мутации); 2) быстрая селекция клонов, изначально не содержавших делеции аллеля дикого типа [8]. Механизмы формирования устойчивости BRCA1-ассоциированных карцином стали изучаться не так давно. В уже опубликованных работах зарубежных авторов представлены сведения о появлении вторичных соматических мутаций BRCA1, которые восстанавливают рамку считывания и тем самым позволяют транслировать функционирующий белок [9]. Тем не менее, данное событие является относительно редким в отличие от простой селекции (по нашим данным, имеющей место в более чем половине случаев).

Известны алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями, включающие обязательное проведение стандартных режимов комбинированной химиотерапии I линии (6 курсов), включающих производные платины [10]. Схемой выбора в настоящее время считается комбинация карбоплатина и паклитаксела. Возможно применение и других комбинаций химиопрепаратов, например, в отсутствие таксанов показано введение комбинации цисплатина с циклофосфамидом.

Недостатком данного способа является отсутствие возможности учета особенностей BRCA-ассоциированных опухолей. В настоящее время применение краткосрочной предоперационной терапии при раке яичников, состоящей всего из 2-3 курсов химиотерапии и занимающей не более 2 месяцев, рассматривается как *in vivo* экспресс-тест на химиочувствительность опухоли. Соответственно, в случае заметного уменьшения размеров опухоли до операции послеоперационная терапия составляется на основе применявшихся ранее препаратов. Подобная практика может являться ошибочной, по крайней мере, у части больных: на основании представленных ниже данных мы полагаем, что всего несколько циклов химиотерапии могут приводить к существенному видоизменению клеточного состава опухоли, что заставляет переосмыслить ряд базовых правил лечения онкологических пациентов.

Из просмотра доступной литературы нам не удалось обнаружить способ, который мог бы служить прототипом заявляемого изобретения.

Задача изобретения - разработать способ определения индивидуальной чувствительности к терапии препаратами платины наследственных овариальных карцином на основании анализа потери гетерозиготности (LOH-статуса) гена BRCA1 для улучшения результатов лечения распространенного рака яичников.

Поставленная задача решается тем, что у пациентки до и после неоадьювантной химиотерапии определяют статус гена BRCA1 в опухолевой ткани, и при потере гетерозиготности гена BRCA1 после неоадьювантной химиотерапии делают вывод о высокой чувствительности клеток наследственной овариальной карциномы к препаратам платины, а при восстановлении гетерозиготности гена BRCA-1 после неоадьювантной химиотерапии делают вывод о резистентности клеток наследственной овариальной карциномы к препаратам платины.

Способ осуществляют следующим образом. В опухолевом материале пациентов с наследственной BRCA1-ассоциированной овариальной карциномой определяют статус гена BRCA1, т.е. потерю гетерозиготности. Применительно к опухолям, ассоциированным с наследственными мутациями, это подразумевает утрату интактного аллеля. Потерю гетерозиготности определяют в опухолевой ткани при помощи аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Суть метода состоит в определении соотношения между количеством мутантного аллеля и аллеля дикого типа в исследуемом образце опухоли и в нормальной ткани (из здоровой ткани в хирургических образцах или из крови). При потере гетерозиготности гена BRCA1 делают вывод о высокой чувствительности к дальнейшей терапии платиносодержащими препаратами. В случаях, когда резидуальная опухоль демонстрирует восстановление гетерозиготности гена BRCA1, делают вывод о резистентности к дальнейшей терапии, что обуславливает необходимость изменения комбинации химиопрепаратов для продолжения лечения в послеоперационном периоде.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения. Для изучения феномена восстановления гетерозиготности BRCA1 и его влияния на формирование химиорезистентности к терапии препаратами платины нами была сформирована коллекция парных BRCA1-ассоциированных овариальных карцином: до и после неоадьювантной платиносодержащей терапии (фиг. 1). При выявлении реверсии LOH-статуса в процессе неоадьювантной химиотерапии, исследуемые группы анализировались еще одним из двух независимых методов: аллель-специфической ПЦР (фиг. 2) и далее капельной ПЦР (фиг. 3) и/или секвенированием ДНК (фиг. 4). Для валидации результатов у носителей му-

тации 5382insC в гене BRCA1 (c5266dupC) использовали QX100™ Droplet Digital PCR System (Bio-Rad, США) и пороговое значение двукратной разницы при установлении LOH. В случаях наличия в гене BRCA1 мутаций 4153delA (c4034delA) или C61G (c181T>G) для валидации результата использовали секвенирование ДНК по Сангеру. Результаты сравнения LOH-статуса гена BRCA1 до и после неоадьювантной терапии в парных образцах опухолевой ткани и клинические данные 23 пациенток с наследственной овариальной карциномой представлены в таблице. В 17 из 23 (74 %) хемонаивных образцов имела место соматическая "потеря гетерозиготности" в гене BRCA1. При анализе операционного материала после неоадьювантной химиотерапии мы обнаружили наличие копии дикого аллеля гена BRCA1 в 11 (65 %) из 17 опухолей с "потерей гетерозиготности" перед химиотерапией (таблица). Из 11 случаев с реверсией "потери гетерозиготности" в 8 (73 %) случаях было проведено 3 и более курса неоадьювантной химиотерапии, трех (27 %) женщин оперировали после двух курсов системной лекарственной терапии. Среди пациенток с сохранением "потери гетерозиготности" в операционном материале у 2 из 6 был проведен только 1 курс неоадьювантной химиотерапии (Ost57, Ost63). Наиболее вероятным объяснением этого феномена является быстрая элиминация наиболее чувствительных к цитотоксическому воздействию препаратов платины клеток, утративших обе копии BRCA1, и селекция клонов, частично сохранивших функцию BRCA1 (т.е. не имевших LOH изначально). Таким образом, восстановление функции BRCA1 является одним из механизмов приобретенной резистентности к препаратам платины.

Результаты сопоставления статуса BRCA1 в опухоли с результатами неоадьювантной терапии (динамика размеров очага, патоморфологический ответ) и эффективности последующего адьювантного лечения (продолжительность безрецидивного периода) представлены в таблице. Анализ гистопатологического ответа опухоли показал, что в 7 из 11 (64 %) образцов овариальной карциномы с реверсией "потери гетерозиготности" имели место 4 выраженных и 3 умеренных ответа. В группе с "потерей гетерозиготности" до и после химиотерапии только в 1 случае (20 %) из 5 информативных имел место умеренный патоморфологический ответ ($p = 0.14$). Среди 6 пациенток с сохранением гетерозиготности гена BRCA1 в хемонаивных опухолях 4 (67 %) продемонстрировали выраженный патоморфологический ответ (таблица). Своевременная коррекция и индивидуальный подход к определению комбинации химиопрепаратов для адьювантного (послеоперационного) лечения наследственной овариальной карциномы после хирургического лечения в зависимости от LOH-статуса позволят достичь максимального эффекта системной лекарственной терапии, улучшить общую и безрецидивную выживаемость в группе женщин с распространенными формами рака яичников.

В таблице показана реверсия LOH-статуса в парных образцах наследственных серозных карцином яичника.

На фиг. 1 показано определение LOH-статуса гена BRCA1 в опухолевых образцах до и после неоадьювантной химиотерапии. Образец хемонаивной опухоли пациентки Ost60 (таблица) демонстрирует соматическую потерю аллеля дикого типа гена BRCA1 (верхняя часть фигуры), тогда как клетки опухоли после неоадьювантной платиносодержащей химиотерапии демонстрируют наличие нормальной копии гена BRCA1 (нижняя часть фигуры). Аналогичные результаты получены при аллельспецифической ПЦР реального времени (фиг. 2), цифровой капельной ПЦР (фиг. 3) и прямым количественным определении общего содержания аллель-специфических ПЦР продуктов.

На фиг. 2 показана детекция LOH методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени. А. Гемизиготная мутация BRCA1 5382insC (c.5266dupC) в клеточной линии РМЖ HCC1937. Б. Гетерозиготная мутация BRCA1 5382insC в образце нормальной ткани, полученной от носителя данного аллеля. В. Пример LOH в образце опухолевой ткани из архивного гистологического материала, подвергнутого микро диссекции. Г. Смесь ДНК из клеточной линии HCC1937 (все клетки гомозиготны) и ДНК

лимфоцитов носителя аллеля BRCA1 5382insC (все клетки гетерозиготны) в соотношении 1:1. Д. Смесь ДНК из клеточной линии HCC1937 (все клетки гомозиготны) и ДНК лимфоцитов носителя аллеля BRCA1 5382insC (все клетки гетерозиготны) в соотношении 1:2 соответственно. Отличий с гетерозиготным генотипом (образцом без LOH) уже не наблюдается. Е. Контрольный образец нормальной гомозиготы.

На фиг. 3 показана детекция LOH методом капельной ПЦР с зондами, специфичными к мутантной последовательности (зеленые столбцы) и к нормальной последовательности (синие столбцы). Серия разведений (1:1; 1:2; 1:4; 1:5) ДНК из клеточной линии HCC1937 (гомозигота по аллелю BRCA1 5382insC, образец с полной утратой нормального аллеля) в ДНК лимфоцитов нормальной ткани носителя мутации BRCA1 5382insC. Чувствительность сохраняется во всех разведениях.

На фиг. 4 показано определение LOH методом секвенирования по Сенгеру в серии разведений (1:1; 1:2; 1:4; 1:5) ДНК из клеточной линии HCC1937 (гомозигота по аллелю BRCA1 5382insC, образец с полной утратой нормального аллеля) в ДНК лимфоцитов нормальной ткани носителя мутации BRCA1 5382insC. Наблюдается изменение соотношения высоких пиков нормальной и мутантной последовательностей.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Пример 1.

Пациентка Ш. (Oct49), 1967 года рождения, носитель мутации 5382insC в гене BRCA1 заболела раком яичников в 46 лет. Семейный онкологический анамнез отягощен - у отца опухоль головного мозга, у сестры отца - рак молочной железы в 45 лет. В анамнезе - 3 беременности, 1 роды, 2 медицинских аборта. В возрасте 42 года заболела раком правой молочной железы T2N3M0 G2 III ст. (инфильтрирующая протоковая карцинома). Комплексная терапия рака молочной железы была завершена 24.11.2009 г. В августе 2013 г. был диагностирован рак яичников T3aNxM0 G3 III ст. (папиллярная серозная цистаденокарцинома) и рак левой молочной железы I стадии (дольковая карцинома G2). Учитывая распространенный характер опухолевого процесса, решено на первом этапе провести неоадьювантную химиотерапию. После двух курсов полихимиотерапии проведена интервальная циторедуктивная операция в оптимальном объеме. При исследовании LOH-статуса гена BRCA1 потеря гетерозиготности была установлена как в хемонаивной, так и в резидуальной опухоли. Продолжение химиотерапии платиносодержащими препаратами (цисплатина с циклофосфаном) позволило достичь ремиссии, безрецидивный промежуток составил 11 месяцев.

Пример 2.

Пациентка М. (Oct51), 1961 года рождения, носитель мутации 5382insC в гене BRCA1 заболела раком яичников в 48 лет. Семейный онкологический анамнез отягощен - у отца рак бронха. В анамнезе - 2 беременности, 2 родов. Рак яичников T3NxM0 G2 (папиллярная аденокарцинома) был диагностирован при пункции брюшной полости. После 4 курсов платиносодержащей химиотерапии была проведена интервальная циторедукция в субоптимальном объеме. В послеоперационном периоде проведено 6 аналогичных курсов химиотерапевтического лечения. Однако уже спустя 7 месяцев был диагностирован рецидив опухоли в малом тазу. При определении LOH-статуса опухолевой ткани до и после неоадьювантной химиотерапии установлена гетерозиготность гена BRCA1 в резидуальной опухоли, что свидетельствует о реверсии LOH-статуса и наличии резистентности к терапии препаратами платины. В дальнейшем пациентке была проведена химиотерапия с использованием таксанов, что позволило продлить ее жизнь на 36 месяцев.

Таким образом, представленные примеры демонстрируют, что восстановление утраченной функции гена BRCA1 (восстановление гетерозиготности) в результате неоадьювантной платиносодержащей терапии при наследственном раке яичников является механизмом развития резистентности опухоли к этой группе химиопрепаратов.

Использование предлагаемого способа позволит избежать развития химиорезистентности и существенно повысит безрецидивную и общую выживаемость женщин с наследственной овариальной карциномой.

Репозиторий ГРГМУ

Реверсия LOH-статуса в парных образцах серозных карцином яичника

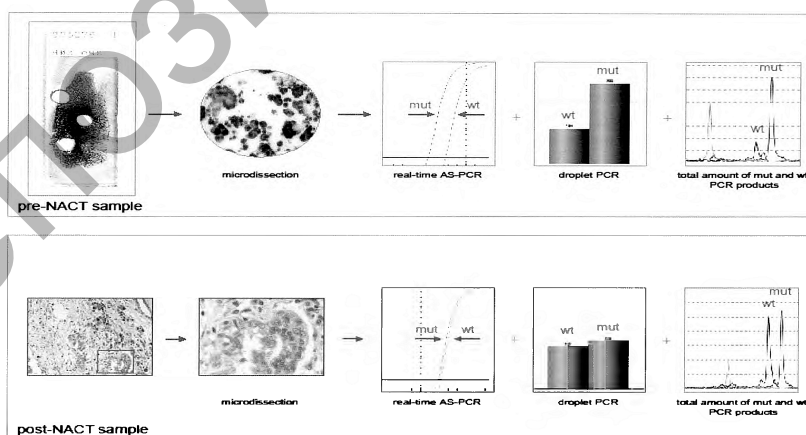
Образец	Мутация BRCA1	TNM	До лечения	Схема химиотерапии и количество циклов ¹	После лечения	Гистопатологический ответ	Реверсия статуса LOH
OCT51	5382insC	T3cNxM0	LOH	CP (1), TP (1), CP (1), CCbP (1)	Нет LOH	Выраженный	Да
OCT1	4153delA	T3cNxM1	LOH	TCbP (3)	Нет LOH	Выраженный	Да
OCT14	5382insC	T3cNxM0	LOH	CP (3)	Нет LOH	Выраженный	Да
OCT60	5382insC	T3cNxM0	LOH	TP (6)	Нет LOH	Выраженный	Да
OCT24	5382insC	T3cNxM1	LOH	CP (9)	Нет LOH	Умеренный	Да
OCT58	5382insC	T3cNxM1	LOH	P+mitomycin (3)	Нет LOH	Умеренный	Да
OCT21	5382insC	T3cNxM0	LOH	CP (3)	Нет LOH	Умеренный	Да
OCT53	5382insC	T3cNxM0	LOH	EC (1), TCbP (1)	Нет LOH	Нет	Да
OCT5	4153delA	T3cNxM1	LOH	CP (2), P (6)	Нет LOH	Нет	Да
OCT52	5382insC	T3cNxM0	LOH	CP (1), CCbP (1)	Нет LOH	Нет	Да
OCT54	C61G	T3cNxM0	LOH	CP (1), CCbP (1)	Нет LOH	Нет	Да
OCT50	5382insC	T3cNxM1	LOH	TCbP (4)	LOH	Умеренный	Нет
OCT56	4153delA	T3cNxM0	LOH	CP (3)	LOH	Нет	Нет
OCT49	5382insC	T3cNxM0	LOH	TP (1), CP (1)	LOH	Нет	Нет
OCT57	C61G	T3cNxM0	LOH	CCbP (1)	LOH	Нет	Нет
OCT63	5382insC	T3cNxM0	LOH	TP (1)	LOH	Нет	Нет
OCT9	4153delA	T3cNxM0	No LOH	CP (2)	Нет LOH	Выраженный	N1
OCT29	5382insC	T3cNxM1	No LOH	CP (2)	Нет LOH	Выраженный	N1
OCT62	5382insC	T3cNxM0	No LOH	CCbP (2)	LOH	Выраженный	N1
OCT61	4153delA	T3cNxM0	No LOH	CP (3), CCbP (1)	Нет LOH	Выраженный	N1
OCT55	4153delA	T3cNxM0	No LOH	CP (3)	Нет LOH	Выраженный	N1
OCT59	5382insC	T3cNxM0	No LOH	TP (1), TCbP (4)	Нет LOH	Нет	N1
OCT64	5382insC	T3cNxM1	LOH	P+mitomycin (6)	Нет LOH	Нет	Да 1

Примечание: LOH - потеря гетерозиготности; N1 - неинформативный случай (в образце до лечения LOH не определялся)

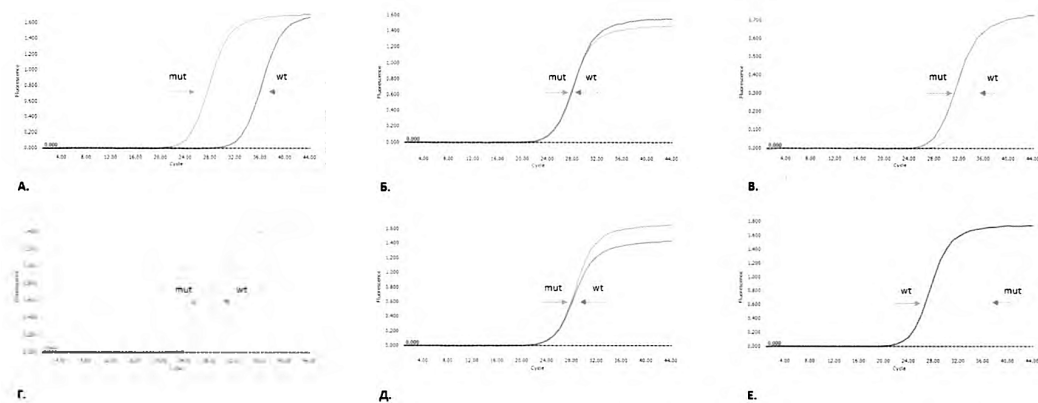
*CP - cyclophosphamide 1000 mg/m² + cisplatin 50 mg/m²; CAP - cyclophosphamide 500 mg/m² + doxorubicin 60 mg/m² + cisplatin 50 mg/m²; TCbP - paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin (6 AUC); P - cisplatin 100 mg/m²; CCbP - cyclophosphamide 600 mg/m² + carboplatin 300 mg/m²; TP - paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 75 mg/m²; P + mitomycin - cisplatin 100 mg/m² + mitomycin C 10 mg/m²; EC - epirubicin 60 mg/m² + cyclophosphamide 200 mg/m²; topotecan - topotecan 1.5 mg/m²/day 5 дней.

Источники информации:

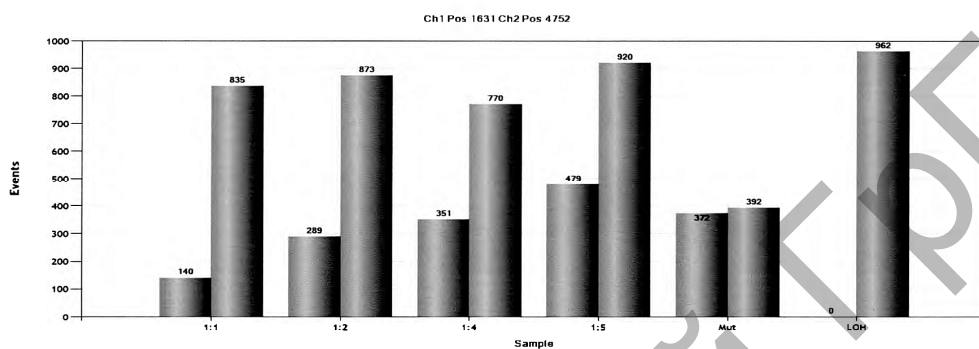
1. Coleman R.L., Sill M.W., Bell-McGuinn K., Aghajanian C., Gray H.J., Tewari K.S., Rubin S.C., Rutherford T.J., Chan J.K., Chen A., Swisher E.M. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study//Gynecol Oncol. - 2015. - Vol 137(3). - P. 386-391.
2. Imyanitov E.N., Byrski T. Systemic treatment for hereditary cancers: a 2012 update//Hereditary Cancer in Clinical Practice. - 2013. - Vol. 11(1). - P. 2.
3. Kanchi K.L., Jonson K.J., Lu C., McLellan M.D., Leiserson M.D.M., Wendl M.C., Zhang Q., Koboldt D.C., Xie M., Kandoth C., McMichael J.F., Wyczalkowski M.A., Larson D.E., Schmidt H.K., Miller C.A., Fulton R.S., Spellman P.T., Mardis E.R., Druley T.E., Graubert T.A., Goodfellow P.J., Raphael B.J., Wilson R.K., Ding L. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer//Nature Communications. - 2014. - Vol. 5. - P. 1-14.
4. Schorge J.O., Clark R.M., Lee S.I., Penson R.T. Primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: Are you a believer or a dissenter?//Gynecol Oncol. - 2014. - Vol. 135. - P. 595605.
5. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer//J Surg Oncol. - 2010. - Vol. 15;101(4). - P. 334-43.
6. Kang S., Nam B.H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. Ann Surg Oncol. - 2009 Aug. - V. 16(8). - P. 2315-20.
7. Muraji M., Sudo T., Iwasaki S., Ueno S., Wakahashi S., Yamaguchi S., Fujiwara K., Nishimura R. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. Gynecol Oncol. - 2013 Dec. -V.131(3). - P.531-4.
8. Swisher E.M., Sakai W., Karlan B.Y., Wurz K., Urban N., Taniguchi T. Secondary BRCA1 mutations in BRCA1-mutated ovarian carcinomas with platinum resistance. Cancer Res.-2008. - Vol. 68. - P.2581-6.
9. Norquist B., Wurz K.A., Pennil C.C., Garcia R., Gross J., Sakai W., Karlan B.Y., Taniguchi T., Swisher E.M. Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas. J Clin Oncol 29. - P. 3008-3015, 2011.
10. Приказ МЗ РБ № 80 от 09.02.2007г. "Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями".



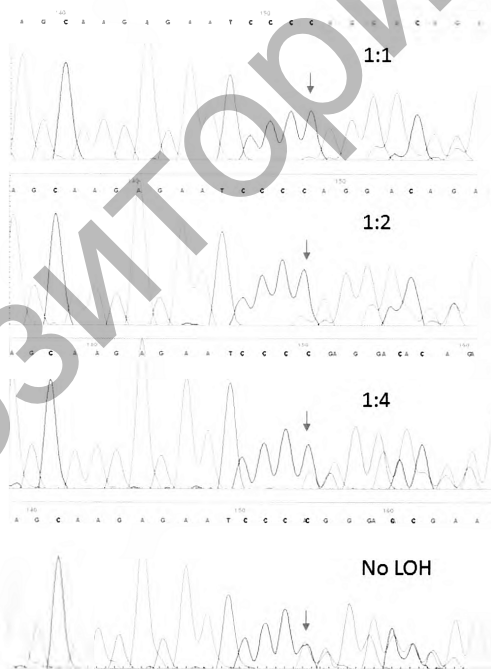
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4