

Особенности определения мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* при серозном раке яичников

И.А.Демидова[✉]

ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы. 143423, Россия, пос. Истра, д. 27

[✉]dema-80@yandex.ru

Мутации в генах *BRCA1/BRCA2* встречаются в 15–20% случаев рака яичников (РЯ) и ассоциируются с высокой чувствительностью к терапии препаратами платины и новыми таргетными препаратами, ингибирующими протеины семейства PARP. Появление новой терапевтической опции в лечении пациенток с РЯ, ассоциированным с мутациями генов *BRCA1/BRCA2*, привело к существенным изменениям в международных и национальных клинических рекомендациях и разработке новых подходов к определению мутаций в Российской Федерации. Первые результаты Программы Российского общества клинической онкологии, направленной на совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения (www.cancergenome.ru) показали релевантность нового двухэтапного алгоритма тестирования, включающего секвенирование следующего поколения для определенных групп больных. Были исследованы образцы 1385 пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ. Мутации *BRCA1/BRCA2* обнаружены у 22% больных. В 92,5% случаев выявлялись мутации в гене *BRCA1*, в 6,5% случаев – в гене *BRCA2*. Метод секвенирования нового поколения позволил дополнительно выявить 47 мутаций, встречавшихся с частотой 0,03–2,3%. Мутации достоверно чаще встречались у больных с классическими признаками семейного рака и у пациенток до 50 лет. Продолжение работы Программы позволит полностью охарактеризовать группу пациенток с мутациями *BRCA1/BRCA2*, как кандидатов для получения нового высокоэффективного вида терапии.

Ключевые слова: рак яичников, мутации *BRCA1/BRCA2*, ингибиторы PARP, секвенирование следующего поколения.

Для цитирования: Демидова И.А. Особенности определения мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* при серозном раке яичников. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 30–33.

Original article

The characteristics of determination of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in serous ovarian cancer

I.A.Demidova[✉]

The Moscow city cancer hospital No. 62 of the Department of health of Moscow. 143423, Russian Federation, pos. Istra, d. 27

[✉]dema-80@yandex.ru

Abstract

Mutations of the *BRCA1/BRCA2* genes occur in 15–20% cases of ovarian cancer (OC) and are associated with increased sensitivity to platinum drugs and new target drugs that inhibit proteins of poly(ADP-ribose) polymerase family. The discovery of new therapeutic options in the treatment of patients with OC associated with mutations of the *BRCA1/BRCA2* genes is resulted in significant changes in national and international clinical guidelines and in the development of new approaches for identification of mutations in the Russian Federation. The first results of the project of Russian Society of Clinical Oncology aimed at improvement of molecular genetic testing in the Russian Federation and associated with enhancing the effectiveness of antitumor treatment (www.cancergenome.ru), have showed the relevance of new two-stage testing algorithm including next-generation sequencing in special groups of patients. 1385 patients with platinum-sensitive relapsed OC were examined. *BRCA1* and *BRCA2* mutations were found in 22% of patients. *BRCA1* gene mutations were found in 92.5% of cases and in 6.5% of cases – *BRCA2* mutations. Next-generation sequencing helped to identify another 47 mutations and to determine mutations frequency – 0.03–2.3%. Statistically significant mutations were determined in patients with classical signs of familial cancer and in patients under 50 years of age. Continuation of this project would fully describe the characteristics of group of patients with mutations of the *BRCA1/BRCA2* genes as the candidates for new and highly efficient therapy.

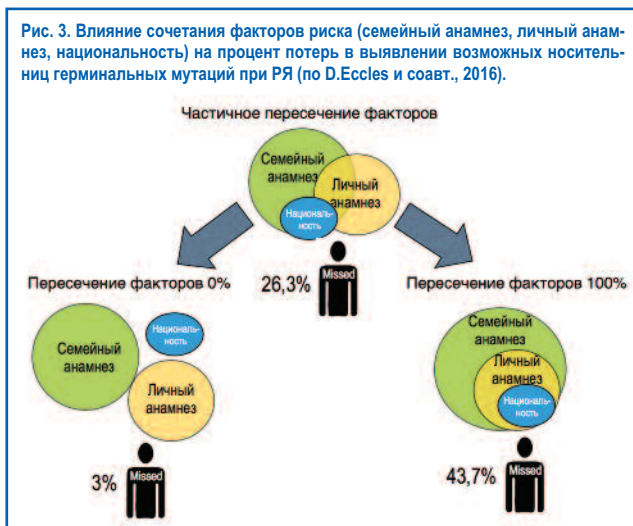
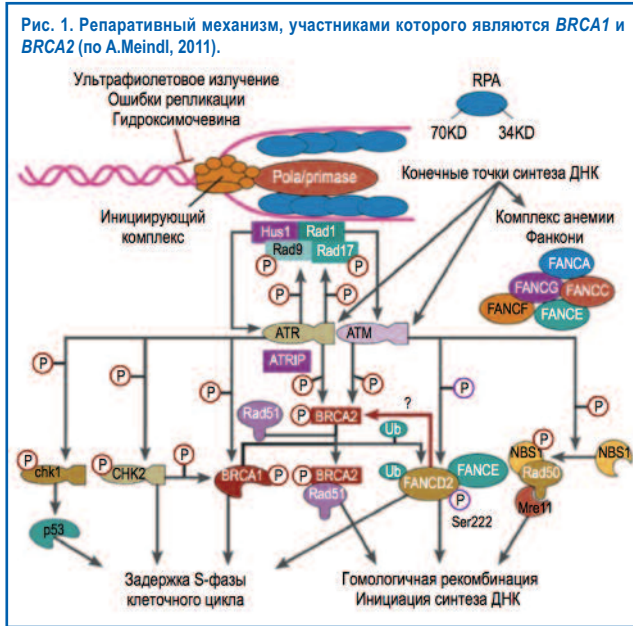
Key words: ovarian cancer, *BRCA1/BRCA2* mutations, PARP inhibitors, next-generation sequencing.

For citation: Demidova I.A. The characteristics of determination of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in serous ovarian cancer. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 30–33.

Вступление

Опухолевые супрессоры *BRCA1* и *BRCA2* играют ключевую роль в поддержании генетической стабильности клетки, являясь основными участниками механизма наиболее точного восстановления разрывов двухцепочечной ДНК – так называемой репарации путем гомологичной рекомбинации [1, 2]. Краткая схема, иллюстрирующая работу этого механизма, представлена на рис. 1. Потеря функции *BRCA1/BRCA2* может возникнуть как в результате наследственно обусловленных (герминальных) мутаций, так и при возникновении соматических aberrаций или эпигенетиче-

ской блокады нормальной регуляции генов непосредственно в опухоли. В этом случае восстановление поврежденной ДНК происходит с участием менее точных механизмов, что ведет к нарастанию генетической нестабильности и злокачественной трансформации клеток. Носительство наследственных мутаций ведет к значительному росту риска развития рака яичников (РЯ) – так, герминальные мутации в гене *BRCA1* повышают риск до 40–50% в течение жизни, в гене *BRCA2* – до 20–25% [3]. По результатам наиболее значительных зарубежных исследований наследственные мутации встречаются примерно в 14% немущинозного РЯ, в том чис-



ле в 17 РЯ высокой степени злокачественности. Около 6% пациенток имеют соматические мутации *BRCA1/BRCA2*, определяющиеся только в опухоли [4, 5]. Следует особо отметить, что, по данным приведенных исследований, 44% носительниц герминальных мутаций не имели прослеженно-го наследственного анамнеза.

Определения мутаций генов *BRCA1/BRCA2* у больных РЯ

Необходимость определения мутаций генов *BRCA1/BRCA2* у больных РЯ диктуется в первую очередь биологическими особенностями подобных опухолей, отличающихся

крайне высокой чувствительностью к препаратам платины и существенно лучшим прогнозом по сравнению с РЯ. Эта чувствительность обусловлена упомянутыми выше дефектами репарации ДНК после воздействия производных платины [6]. Кроме того, появление новых препаратов, блокирующих другие пути репарации, таких как ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), и показавших особую эффективность именно в лечении больных РЯ с мутациями генов *BRCA1/BRCA2*, дало новое клиническое значение определению этих мутаций в рутинной практике. Протеины семейства PARP участвуют в процессе восстановления одноцепочечных разрывов ДНК – механизме, который становится ведущим при нарушении репарации двухцепочечных разрывов, причиной чего чаще всего являются мутации генов *BRCA1/BRCA2*. Поэтому ингибирование протеинов PARP в клетках, несущих эти мутации, приводит к феномену так называемой синтетической летальности, приводящему к необратимому повреждению ДНК (рис. 2) [7].

В проведенных рандомизированных исследованиях было продемонстрировано статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) для пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ и мутациями *BRCA1/BRCA2*, получавших PARP-ингибитор олапариб в качестве поддерживающей терапии после полного или частичного ответа на химиотерапию платиносодержащими режимами. Так, у больных, получавших олапариб в качестве поддерживающей терапии в исследовании II фазы (Исследование 19), ВБП увеличилась до 11,2 мес по сравнению с 4,3 мес у пациенток, получавших плацебо, риск прогрессирования снизился на 82% [8].

Современные рекомендации по определению мутаций *BRCA1/2* у больных РЯ – мировой опыт и отечественные разработки

Еще недавно считалось, что в российской популяции практически исключительно встречаются так называемые фандерные мутации *BRCA1*, или «мутации основателя». Сущность эффекта основателя заключается в том, что внутри популяции циркулирует ограниченное количество генетических нарушений, передающихся по наследству, причиной чему является определенная закрытость этноса и относительная редкость смешанных браков. Так, в России, как и в большинстве стран с преимущественно славянским населением, наиболее распространена герминальная мутация *BRCA1* 5382insC, встречающаяся приблизительно у 0,1% жителей и выявляющаяся почти в 70% случаев наследственного рака молочной железы (РМЖ) и РЯ [10]. Однако последние отечественные исследования выявили не только значимые различия в структуре мутаций между РМЖ и РЯ, но и подтвердили существенно меньшее значение наследственного анамнеза для последней группы пациенток [11]. Более того, значительное этническое разнообразие российского населения сделало необходимым пересмотр традиционных для нашей страны подходов в определении мутаций *BRCA1/2* у больных РЯ.

Следует отметить, что до 2013 г. практически все международные рекомендации по тестированию мутаций *BRCA1/BRCA2* у больных РЯ предусматривали проведение исследования лишь у пациентов с какими-либо признаками наследственной предрасположенности к заболеванию [12–14]. Как правило, рекомендовалось определение мутаций у пациенток с семейным или личным анамнезом, предполагающим наличие РМЖ или РЯ у ближайших родственников, синхронный/метахронный РМЖ у самой пациентки, ранний возраст манифестации заболевания или принадлежность к этнической популяции с известной высокой частотой герминальных «мутаций основателя» (например, к еврейм-ашкеназам или коренному населению Исландии). Однако исследования последних лет показали дефекты подобного подхода к больным серьезным РЯ. Оказалось, что сужение тестируемой группы приводит к значительному снижению частоты определения носительниц мутаций *BRCA1/BRCA2*. Так, по данным D.Eccles и соавт., только 56,3% носительниц имели прослеженный наследственный анам-

нез, 27,8% – личный анамнез предшествующего РМЖ и лишь у 28,6% пациенток РЯ был диагностирован до 60 лет [15]. Похожие результаты были получены Е.Суспицыным и соавт. при поиске фаундерных мутаций у 354 больных РЯ из двух регионов России. Мутации были обнаружены у 33 пациенток из 266 без семейного анамнеза (12,4% случаев) [11]. Более того, часто используемое сочетание факторов риска приводит к тому, что более 40% случаев носительства может быть пропущено [15] (рис. 3).

В связи с этим в последние годы начался пересмотр клинических рекомендаций. Так, последние рекомендации Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США, рекомендации Американского общества онкогинекологии, Шотландские междисциплинарные рекомендации были изменены – тестирование рекомендовано во всех случаях неминуозного инвазивного РЯ, первичного рака брюшины и маточных труб [16–18]. Такие же изменения были внесены в рекомендации Российского общества клинической онкологии в 2016 г. – генетическое консультирование и определение мутаций *BRCA1/BRCA2* предполагается всем больным с серозными и эндометриодными карциномами высокой степени злокачественности [19].

Особенности тестирования смешанной российской популяции больных РЯ и первые результаты программы Cancersgenome.ru

Принципиально методы тестирования мутаций *BRCA1* и *BRCA2* могут быть разделены на две группы. Первая представляет собой секвенирование определенных зон интереса (задействованных экзонов при «эффекте основателя», характерном в том числе для славянских и близких к ним этносов), либо аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на наиболее распространенные мутации. Эти методы способны выявлять короткие делеции/инсерции (indels) и одонуклеотидные замены, представляющие собой практически весь известный спектр мутаций в славянской популяции Российской Федерации. Метод аллель-специфической ПЦР относительно прост, дешев и может выполняться практически в любой лаборатории, персонал которой имеет навыки ее проведения. Ко второй группе можно отнести методы, позволяющие изучить всю кодирующую последовательность обоих генов и обнаружить редкие и уникальные мутации, которые не могут быть выявлены с помощью ПЦР. Конечно, эти методы существенно сложнее, дороже и требуют привлечения серьезных материальных ресурсов и высококвалифицированного персонала. К ним относятся классическое секвенирование по Сэнгеру и метод секвенирования следующего поколения.

Метод секвенирования следующего поколения, показавший свою исключительную эффективность в изучении полного спектра возможных генетических aberrаций, в настоящее время проходит клиническую валидацию. Учитывая преимущества этого метода и постоянно снижающиеся цены на расходные материалы, следует ожидать его широкого внедрения в практику в ближайшее время. Применение его становится весьма актуальным с учетом высокой частоты носительства мутаций *BRCA1/BRCA2* у больных РЯ, особенно принимая во внимание тот факт, что существенная часть этих мутаций может быть уникальной и недоступной для исследования методами, направленными на изучение фаундерных мутаций. Конечно, не последнюю роль в рациональности такого подхода имеет появление дополнительной эффективной терапевтической опции для этих пациенток – возможности терапии ингибиторами PARP. Определенную сложность в трактовке полученных результатов представляют так называемые варианты неясного клинического значения – генетические события, не ведущие к безусловной потере функции протеина или недостаточно охарактеризованные в существующих базах данных ввиду их редкости.

Кроме того, существует еще один особый тип мутаций *BRCA1/BRCA2* – так называемые длинные делеции, затрагивающие один или несколько экзонов этих генов, не определяемые ни одним из методов, основанных на секвенирова-

нии или аллель-специфической ПЦР. Для выявления мутаций такого типа требуется применение метода мультиплексной лигаза-зависимой амплификации зонда (MPLA), однако для российской популяции частота этих мутаций к настоящему моменту не описана.

Все больший интерес вызывают так называемые соматические мутации *BRCA1/BRCA2*, т.е. те, которые определяются исключительно в опухолевых клетках и возникают de novo в процессе онкогенеза. Их значение идентично значению герминальных мутаций, хотя частота встречаемости существенно ниже. Так, в исследовании K.Pennington и соавт. частота соматических мутаций составила 6,8%, а A.Mafficini и соавт. – около 6,2% [7, 20]. По данным, опубликованным группой The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA), соматические мутации выявлялись в 20,4% случаев из всех обнаруженных мутаций *BRCA1/BRCA2* или в 4,2% от всей изученной популяции пациенток с РЯ, причем в трех случаях обнаруживалось сочетание герминальных и соматических мутаций [21]. Эти данные убедительно свидетельствуют в пользу исследования образцов опухоли, что позволяет определить наличие не только наследственных генетических нарушений, но и приобретенных в результате неопластической трансформации.

В связи с этим эффективно работающая в РФ Программа Российского общества клинической онкологии, направленная на совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения (www.cancersgenome.ru), включила в число необходимых генетических исследований определение мутаций *BRCA1/BRCA2* при платиночувствительном рецидиве РЯ [22].

В настоящее время в Программе по тестированию *BRCA1/BRCA2* участвуют 19 лабораторий в различных городах РФ. Программа предусматривает направление на исследование материала больных РЯ, маточных труб и первичным раком брюшины высокой степени злокачественности с платиночувствительным рецидивом заболевания, возникшим не ранее чем через 6 мес после окончания платиносодержащей терапии. На I этапе проводится определение методом ПЦР восьми герминальных мутаций, встречающихся в российской славянской популяции больных РЯ с частотой более 1%. Для выявления мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* в лабораторию может быть направлен любой материал – как кровь пациентки, взятая с учетом правил, оговоренных на сайте программы, так и парафиновые блоки удаленной опухоли или биопсированного метастаза. Оптимально одномоментно отправлять образец нормальной ткани (кровь/блок) и образец опухолевой ткани (блок). Следующий этап предусматривает проведение секвенирования следующего поколения для тех пациенток, у которых мутации не были обнаружены, несмотря на наличие семейного или личного анамнеза (РМЖ/РЯ у близких родственников по одной линии или синхронный/метахронный РМЖ и РЯ у самой больной). Кроме того, секвенирование следующего поколения обязательно проводится пациенткам, не принадлежащим к славянской этнической группе. Секвенирование следующего поколения позволяет также выявить соматические мутации в образцах опухолевой ткани.

С мая 2016 по январь 2017 г. было исследовано 1385 образцов пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ из всех субъектов РФ. В 787 случаях для анализа присылалась кровь больных, в 598 случаях исследовались парафиновые блоки. Большинство пациенток (1049) принадлежали к славянской этнической группе, 330 больных идентифицировали себя как относящихся к 32 минорным этническим популяциям.

После I этапа тестирования (ПЦР) герминальные фаундерные мутации были обнаружены у 16,6% пациенток из славянской группы и у 11,8% – из других этнических групп. При этом самая частая славянская мутация 5382insC обнаруживалась у 11,4% славянок и у 6% больных других национальностей. К сожалению, каждая неславянская этническая группа оказалась слишком мала, чтобы полученные результаты могли быть экстраполированы на весь этнос в целом, кроме того, самоидентификация пациенток и сбор инфор-

мации о национальной принадлежности в первом поколении может не совсем верно отражать истинную родословную больных. Возможно, после накопления большего объема информации удастся достоверно определить частоту «мутаций основателя» в каждой из национальных групп.

На II этапе проводилось исследование образцов пациенток с наследственным/личным анамнезом и пациенток из неславянских этнических групп, в которых не были обнаружены мутации при первичном обследовании, с помощью метода секвенирования следующего поколения. Дополнительно было выявлено 47 мутаций с частотой от 0,03% до 2,3%. Наиболее интересные результаты были получены у 148 славянских пациенток с семейным и личным анамнезом. В этой группе количество «мутаций основателя» приближалось к 20% (19,5%), а редкие мутации были выявлены у 17,5% больных. Таким образом, с помощью проведения II этапа тестирования мутации *BRCA1/BRCA2* были обнаружены в целом у 37% пациенток, т.е. число больных, несущих мутации, практически удвоилось. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что проведение полного исследования кодирующей последовательности обоих генов является абсолютно необходимым по крайней мере пациенткам с классическими признаками наследственного рака. К сожалению, пока невозможно сделать какие-либо выводы по двухэтапному анализу материала больных из неславянских этнических групп, поскольку лишь незначительному числу из них к моменту проведения анализа были выполнены оба этапа обследования. Возможно, дальнейшее накопление данных позволит определить соотношение частых и уникальных мутаций, выявляемых только с помощью секвенирования, и в этой группе пациенток.

Суммируя итоги проведенной работы в целом, несмотря на то, что не всем пациенткам пока выполнены оба этапа обследования, можно выделить следующие основные результаты:

- Патогенные мутации генов *BRCA1/BRCA2* были обнаружены у 22% обследованных пациенток (без учета наследственных и этнических факторов). В 78,9% случаев мутации не выявлялись (в 2,4% обнаруживались генетические варианты неясного значения). В 92,5% случаев выявлялись мутации в гене *BRCA1*, в 6,5% случаев – в гене *BRCA2*.
- Мутации достоверно чаще определялись у больных с семейным анамнезом (28% vs 15%, $p < 0,001$) и у больных с личным анамнезом (27% vs 18%, $p = 0,02$).
- Мутации генов *BRCA1/BRCA2* значительно чаще выявлялись у пациенток до 50 лет (31% vs 21%, $p < 0,01$), что соответствует ранее полученным данным.
- Частота выявления мутаций у больных без семейного и личного анамнеза, а также у пациенток старше 50 лет подтверждает необходимость тестирования всех больных РЯ вне зависимости от приведенных выше факторов.
- Результаты гистологического исследования показали, что образцы опухоли больных с мутациями *BRCA1/BRCA2* отличались более высокой степенью злокачественности по сравнению с образцами больных без мутаций (29,5% vs 19,5%, $p = 0,01$).

Таким образом, первые результаты работы программы по определению мутаций генов *BRCA1/BRCA2* у пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ подтвердили высокую частоту их встречаемости при данной патологии. Использование метода секвенирования следующего поколения позволило практически удвоить число носительниц в группе больных с классическими признаками наследственного РМЖ/РЯ и доказало релевантность используемого подхода. Проведение всех этапов тестирования на большей выборке позволит получить новую информацию о частоте встречаемости исследуемых мутаций в разных группах больных и разработать новый алгоритм обследования, который, возможно, позволит улучшить результаты лекарственного лечения у этих пациенток.

Литература/References

1. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3785–90.
2. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for *BRCA1/2* mutation-associated and *BRCA*-like malignancies. *Ann Oncol* 2014; 25: 32–40.
3. Jazaeri AA. Molecular profiles of hereditary epithelial ovarian cancers and their implications for the biology of this disease. *Mol Oncol* 2009; 3: 151–6.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–15.
5. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2654–63.
6. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017; 355: 1152–8.
7. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 764–75.
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a pre-planned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (4): e158.
9. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 87–97.
10. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Liubchenko LN. Nасledstvennyi rak molochnoi zhelezy i/ili iaichnikov: DNK-diagnostics, individualnyi prognoz, lechenie i profilaktika. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]
11. Suspišin EN, Sberina NY, Ponomarova DN et al. High frequency of *BRCA1*, but not *CHEK2* or *NBS1* (*NBN*), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2009; 7 (1): 5.
12. European Institute of Oncology. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 24–32.
13. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for *BRCA*-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160 (4): 271–81.
14. Gadzicki D, Evans DG, Harris H et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer—comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet* 2011; 2 (2): 53–69.
15. Eccles D, Balmana J, Clume J et al. Selecting Patients with Ovarian Cancer for Germline *BRCA* Mutation Testing: Findings from Guidelines and a Systematic Literature Review. *Adv Ther* 2016; 33 (2): 129–50.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian – clinical practice guidelines in oncology: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014.
17. Genetic testing for breast and ovarian cancer susceptibility: evaluating direct-to-consumer marketing – Atlanta, Denver, Raleigh-Durham, and Seattle, 2003.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer (SIGN 135), 2014.
19. Тюляндин С.А., Денгина Н.В., Коломиец Л.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников/первичного рака брюшины/маточных труб. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-123-134 / Tiuliandin SA, Dengina NV, Kolomiets LA. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka iaichnikov/pervichnogo raka briusbiny/matocnykh trub. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-123-134 [in Russian]
20. Maffiциni A, Simbolo M, Parisi A et al. *BRCA* somatic and germline mutation detection in paraffin embedded ovarian cancers by next-generation sequencing. *Oncotarget* 2017; 7 (2): 1076–83.
21. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474 (7353): 609–15.
22. Информационный портал молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний www.cancergenome.ru/ / Informatsionnyi portal molekuliarno-geneticheskoi diagnostiki onkologicheskikh zabolevaniy www.cancergenome.ru/ [in Russian]

Сведения об авторах

Демидова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, зав. молекулярно-биологической лаб. ГАУЗ МГОБ №62. E-mail: dema-80@yandex.ru