



© Т.В. Городнова¹, А.П. Соколенко^{1,2}, Х.Б. Котив^{1,3}, А.О. Иванцов¹,
С.В. Кондратьев¹, И.В. Берлев^{1,3}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Платинорезистентность после неoadъювантной химиотерапии

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Т.В. Gorodnova¹, А.П. Sokolenko^{1,2}, Kh.B. Kotiv^{1,3}, A.O. Ivantsov¹, S.V. Kondratyev¹,
I.V. Berlev^{1,3}, E.N. Imyanitov^{1,2}

Platinum Resistance after Neoadjuvant Chemotherapy

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В *BRCA1*-ассоциированных карциномах яичника резистентность к платине может возникать уже в процессе неoadъювантной химиотерапии за счет селекции и репопуляции клеток с восстановленной или частичной сохранной функцией репарации ДНК. Применение бесплатиновой адъювантной химиотерапии (АХТ) у больных без потери гетерозиготности *BRCA1* в остаточной опухоли (noLOH) может улучшить результаты комбинированного лечения больных распространенным раком яичника. Цель — в рамках проспективного рандомизированного исследования NCT04747717 проанализировать результаты использования бесплатиновой АХТ по схеме «доксорубицин и паклитаксел» (АТ) у больных без потери гетерозиготности *BRCA1* в остаточной опухоли.

Материалы и методы. Проспективное клиническое испытание NCT04747717 включает 22 пациентки из группы «митомycin C и цисплатин» (МР) и 15 больных, рандомизированных в группу стандартной терапии «паклитаксел и карбоплатин» (ТСbP). Две пациентки из группы МР в адъювантном режиме получили комбинацию АТ.

Результаты. В группе МР у 5/18 (28 %) пациенток в резидуальной опухолевой ткани обнаружено восстановление гетерозиготности *BRCA1*, тогда как в группе ТСbP статус *BRCA1* noLOH наблюдался у 3/10 (30 %) больных. Обе пациентки, которые в адъювантном режиме получили бесплатиновую схему АТ, на момент оценки результатов находятся в клинической ремиссии продолжительностью 41 и 17 месяцев.

Заключение. Смена химиотерапии в послеоперационном периоде на бесплатиновые режимы у пациенток с изменением статуса LOH является перспективным подходом терапии *BRCA1*-ассоциированных карцином яичника.

Ключевые слова: рак яичника; химиотерапия; потеря гетерозиготности; мутации *BRCA1* и *BRCA2*

Для цитирования: Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Кондратьев С.В., Берлев И.В.,

Introduction. In *BRCA1*-associated ovarian carcinomas, platinum resistance may occur already during neoadjuvant chemotherapy due to selection and repopulation of cells with reduced or partially preserved DNA mismatch repair function. The use of platinum-free adjuvant chemotherapy (ACT) in patients without loss of *BRCA1* heterozygosity in residual tumor (noLOH) may improve the outcomes of combination treatment for patients with advanced ovarian cancer. Aim. To analyze the results of using platinum-free ACT based on the doxorubicin and paclitaxel (AT) regimen in patients without loss of *BRCA1* heterozygosity in the residual tumor within the framework of a prospective randomized trial.

Materials and Methods. The prospective clinical trial NCT04747717 included 22 patients in the mitomycin C and cisplatin (MP) group and 15 patients randomized to the group with paclitaxel and carboplatin (TCbP) standard of treatment. Two patients from the MP group received a combination of AT in the adjuvant regimen.

Results. MR group showed restoration of *BRCA1* heterozygosity in the residual tumor tissue in 5/18 (28 %) patients, whereas in TCbP group, *BRCA1* noLOH status was observed in 3/10 (30 %) patients. Both patients who were treated with the adjuvant platinum-free AT regimen were in clinical remission of 41 and 17 months at the time of outcome assessment.

Conclusion. Switching chemotherapy in the postoperative period to platinum-free regimens in patients with changes in LOH status is a promising approach to the treatment of *BRCA1*-associated ovarian carcinomas.

Keywords: ovarian cancer; chemotherapy; loss of heterozygosity; *BRCA1* and *BRCA2* mutations

For Citation: Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., Ivantsov A.O., Kondratyev S.V., Berlev I.V., Imyanitov

Имянитов Е.Н. Платинорезистентность после неoadъювантной химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 82–87.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-82-87

E.N. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 82–87. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-82-87

✉ Контакты: Городнова Татьяна Васильевна, t.gorodnova@mail.ru

Введение

Опухоли, возникающие у носителей мутаций *BRCA1/2*, представляют собой особую категорию рака яичника (РЯ). Для врача-онколога главной клинико-биологической особенностью BRCA-ассоциированных карцином является их высокая чувствительность к соединениям платины. Механизм подобной восприимчивости к платине и другим алкилирующим препаратам заключается в повреждении второй копии гена *BRCA1/2* в опухолевой ткани и, как следствие, полной инактивации репарации ДНК по типу гомологичной рекомбинации. Однако сегодня многие исследования показывают, что даже у этого подтипа РЯ клетки опухоли быстро теряют эту терапевтическую мишень и адаптируются к лечению препаратами платины или PARP-ингибиторами [1–3].

В BRCA1/2-ассоциированных опухолях приобретение лекарственной устойчивости может быть опосредовано вторичными соматическими мутациями, восстанавливающими рамку считывания, изменением экспрессии генов, альтернативным сплайсингом, посттрансляционными модификациями белков и другими механизмами [4].

В клинической практике резистентность и/или чувствительность к платине определяется, как правило, ретроспективно — на основании продолжительности бесплатинового интервала [5, 6]. Однако возникновение и/или селекция устойчивых опухолевых клонов может происходить уже в течение первых недель неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) [2, 4, 7]. Современная концепция лекарственной терапии РЯ предполагает, что при хорошем клиническом ответе на НАХТ адъювантную химиотерапию (АХТ) продолжают по той же схеме. Однако если в BRCA1/2-ассоциированных опухолях в ходе проведения НАХТ происходит быстрое восстановление функции соответствующих генов, то резидуальные опухолевые клетки могут утратить чувствительность к BRCA-специфическим препаратам в процессе послеоперационной химиотерапии. Это приводит к неудовлетворительным результатам комбинированного лечения в целом и быстрому развитию рецидива. Необходимы быстрые и надежные тесты для своевременного мониторинга развития платинорезистентности и модификации терапии в процессе лечения, до возникновения критической массы (размера) рецидивной опухоли.

В BRCA1-ассоциированных карциномах яичника самым частым механизмом инактивации

второй копии гена *BRCA1* в опухоли является т.н. потеря гетерозиготности (loss-of-heterozygosity, LOH). Как правило, причиной потери гетерозиготности является делеция определенного участка ДНК, т. е. во многих случаях LOH является синонимом инактивации супрессорного гена [8, 9]. Ранее мы докладывали, что в BRCA1-ассоциированных карциномах яичника платиносодержащая терапия приводит к селекции клеток с сохранным вторым аллелем *BRCA1* в опухоли. Такие клетки потенциально устойчивы к цисплатину и митомицину, т. к. сохраняют способность восстанавливать ДНК [9]. Оценка LOH-статуса в опухолевой ткани до начала лекарственного лечения и после него позволяет зафиксировать приобретенную химиорезистентность опухоли в ходе терапии. Отсутствие феномена потери гетерозиготности (noLOH) в ткани опухоли свидетельствует о развитии платинорезистентности и может служить основанием для смены схемы лекарственной терапии в процессе комбинированного лечения. Молекулярный анализ потери гетерозиготности (LOH-тест) описывает экспериментальный феномен, подразумевающий утрату одного из аллель-специфических сигналов в геноме опухоли при анализе полиморфного локуса гена *BRCA1* [7, 8].

В октябре 2019 г. на отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России стартовало проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомицин С и цисплатин» (MP) в сравнении со стандартной терапией «паклитаксел и карбоплатин» (ТСбР) в неoadъювантном режиме у больных с распространенным BRCA1/2-ассоциированным РЯ (регистрационный номер NCT04747717) [10]. В рамках данного исследования, помимо оценки стандартных клинических и морфологических показателей ответа на терапию, проводится LOH-тест *BRCA1* в парных образцах до и после НАХТ. В экспериментальной группе пациенткам с измененным внутриопухолевым статусом *BRCA1* исключались препараты платины на послеоперационном этапе системной терапии. В данном сообщении представлены результаты лечения на основании LOH-статуса в резидуальной ткани.

Материалы и методы

В клиническое испытание NCT04747717 включено 37 больных распространенным BRCA1-ассоциированным РЯ, проходивших лечение в

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2019 по 2023 гг. Отбор больных в исследование проводится согласно критериям назначения системной предоперационной терапии [11], а также проспективного молекулярно-генетического тестирования. Пациентки — носительницы патогенных вариантов *BRCA1* были рандомизированы в экспериментальную группу МР или группу контроля, которая получала стандартную комбинацию ТСбР. В качестве критериев оценки ответа на лечение использовались шкала RECIST 1.1., индекс перитонеального канцероматоза (PCI) (протокол ESGO), оценка степени патоморфоза (шкала Bohm [12]), анализ мутации *TP53*, LOH-тест, оценка платинового интервала (период от последнего цикла АХТ до фиксации рецидива заболевания [5, 6]).

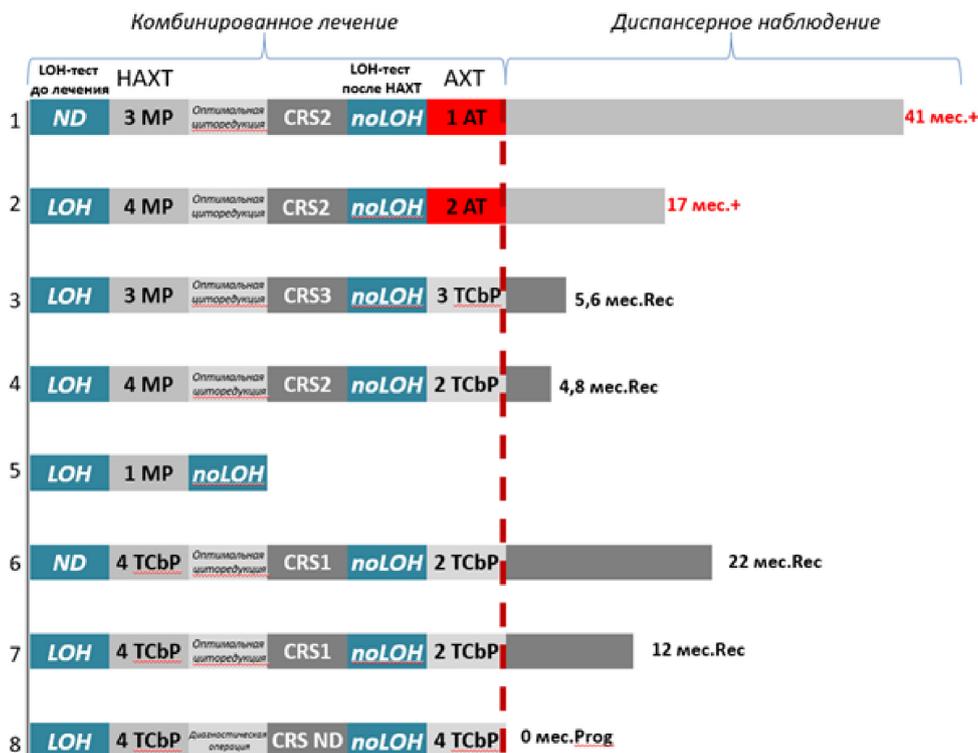
LOH-тест *BRCA1* выполнялся в парных биологических образцах пациенток как экспериментальной, так и контрольной группы; в пары были включены цитологические и гистологические препараты, приготовленные при постановке диагноза (до начала НАХТ) и соответствующие операционный материал, удаленный в ходе интервальной циторедуктивной операции. Анализ статуса *BRCA1* и *TP53* в опухолевых образцах осуществлялся методом высокопроизводительного секвенирования как описано в [8]. При обнаружении больных без потери гетерозиготности *BRCA1* в резидуальной ткани яичника (*BRCA1*

noLOH), пациентке предлагалось проведение бесплатиновой АХТ комбинацией доксорубицина 50 мг/м² и паклитаксела 150 мг/м² (в 1 день) (схема АТ) каждые 21 день на фоне корригирующей терапии. Мутации *TP53* в остаточной опухолевой ткани использовалось в качестве внутреннего контроля присутствия опухолевой ДНК в анализируемом материале. Информативными в отношении статуса *BRCA1* noLOH являлись только те образцы, в которых мутации *TP53* были обнаружены.

Все участницы экспериментальной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 14 от 12.01.2022).

Результаты

Потеря гетерозиготности *BRCA1* и внутриопухолевые мутации *TP53* были обнаружены во всех первичных опухолевых образцах, полученных до начала лечения. При анализе статуса второго аллеля *BRCA1* в остаточных тканях, удаленных в ходе циторедуктивной операции, в группе МР было выявлено 5 случаев без потери гетерозиготности (28 %). В контрольной группе изменение соматического статуса *BRCA1*



Результаты модификации послеоперационной ПХТ на основании молекулярного LOH-теста у восьми больных *BRCA*-ассоциированным РЯ. Схемы НАХТ: МР — «митомидин С и цисплатин», ТСбР — «паклитаксел и карбоплатин»; схемы АХТ: АТ — «доксорубин и паклитаксел», ТСбР — паклитаксел и карбоплатин; ND — тест не информативен; CRS — степень патоморфологического регресса по Bohm [12]

Характеристика пациентов анализа случай-контроль

№	Возраст, лет	сTNM/урTNM	Мутация в гене BRCA1	Мутация в гене p53	ИГХ p53	Индекс перитонезального канцероматоза (баллы); до/после НАХТ	Схема НАХТ, число циклов	RECIST(%)	Патологический регресс (сальник), баллы [12]	Интервальная повторная операция	Потеря гетерозиготности до/после НАХТ	Схема послеоперационной ХТ, число циклов	Консолидирующая терапия	Бесплатный период, месяцы
1	63	сT3cNxM0 урT3bNxM0	5382insC	Y236C	95%	16/0	MP, 3	PR (-53 %)	2	оптимальная	ND/поLOH	AT, 1	-	41+
2	44	сT3cN1M1 (lymph) урT3bNxM1	C61G	Y220C	80%	9/0	MP, 4	PR (-71 %)	2	оптимальная	LOH/ поLOH	AT, 2	-	17+
3	53	сT3cN1M1lymph/ урT3cNxM1	5382insC	F134C	100%	12/4	MP, 3	PR (-55 %)	3	оптимальная	LOH/ поLOH (в яичнике)	ТСbP, 3	Олапариб	5,6
4	52	сT3cN1M1lymph/ урT3bNxM1	5382insC	I195T	100%	18/6	MP, 4	PR (-60 %)	2	оптимальная	LOH/ поLOH (в сальнике)	ТСbP, 2	Олапариб	4,8
5	64	сT3cNxM0	C61G	P278S	-	19/-	MP,1	**	**	-	LOH/ поLOH	-	**	-
6	48	(с)T3cN1M0/ урT3cNxM0	с.4997_4998insTA	G266R	-	23/8	ТСbP, 4	PR (-54 %)	1	оптимальная	ND/поLOH	ТСbP, 2	Олапариб	22
7	50	PMЖ: сT2N1M0/ урT0N0M0 РЯ: сT3cNxM0/ урT3b NxM0	5382insC	R306X	1%	11/9	ТСbP, 4	PR (-30 %)	1	оптимальная	LOH/ поLOH	ТСbP, 2	-	12
8	38	сT3cNxM1lymph	4153delA	R175H	95%	18/20	ТСbP, 4	SD (-14 %)	ND	Диагностическая лапароскопия, биопсия опухоли	LOH/ поLOH	ТСbP, 3	-	0**

* прогрессирование на фоне проводимой послеоперационной ПХТ; ** летальный исход после проведенного 1 цикла НАХТ

наблюдалось в 3/10 (30 %) резидуальных карциномах. Семи пациенткам выполнена интервальная циторедукция в полном оптимальном объеме (рисунок). У одной пациентки в группе ТСбР в ходе диагностической лапароскопии отмечен висцеральный канцероматоз, и пациентка продолжила лекарственную терапию (см. рис.). В группе МР 2 пациентки без ЛОН в остаточной опухоли в адьювантном режиме получили схему «доксорубин и паклитаксел», еще 2 пациентки в послеоперационном периоде продолжили платиносодержащую терапию. Одна больная выбыла из исследования из-за развития осложнений. В контрольной группе после интервальной циторедукции больные также продолжили терапию по схеме «паклитаксел и карбоплатин» (таблица). Продолжительность периода клинической ремиссии у пациенток из группы МР, которые получили схему АТ, составляла 41 и 17 мес. на момент последнего наблюдения. У двух пациенток из экспериментальной группы, которым в послеоперационном периоде была назначена схема «паклитаксел и карбоплатин», прогрессирование заболевания было зарегистрировано менее чем через 6 мес. на фоне консолидирующей терапии препаратом олапариб (см. рис.).

Для сравнения, в контрольной группе ТСбР две пациентки без ЛОН в остаточной опухоли находились в ремиссии 22 и 12 мес. соответственно. У одной пациентки зарегистрирован рост опухоли на фоне адьювантной терапии. Таким образом, в данной серии наблюдений наиболее длительная ремиссия отмечена у пациенток из группы МР, которым в послеоперационном периоде была произведена схема терапии на бесплатиновую.

Обсуждение

Ранее мы представляли клинический случай влияния статуса BRCA1 в остаточной опухолевой ткани на продолжительность бесплатинового интервала у больной с BRCA1-ассоциированным РЯ [13]. В данной работе представлен подход к модификации химиотерапии в послеоперационном периоде на основе ЛОН-теста BRCA1. Молекулярный анализ парных опухолевых образцов до и после нескольких циклов НАХТ позволил выявить случаи восстановления гетерозиготности BRCA1 как потенциального механизма потери чувствительности к платине. По-видимому, критическим является количество циклов неоадьювантной терапии: нами показано, что достаточно трех-четырёх циклов для элиминации чувствительных клеток. Более продолжительная терапия той же схемой способна привести к более эффективной селекции наиболее устойчивых опухолевых клонов, что служит основой

для возникновения резистентного к платине рецидива у больных распространенным BRCA1-ассоциированным РЯ. С другой стороны, сохранение BRCA1-дефицитных опухолевых клонов может говорить в пользу пролонгированного курса платиносодержащей АХТ и/или консолидирующей терапии, особенно в группе высокого риска рецидивирования. Безусловным ограничением настоящего исследования является небольшое количество пациентов. Необходимы дополнительные исследования с привлечением больших когорт пациентов и применением высокочувствительных методов количественного анализа копийности BRCA1. Резидуальные ткани с выраженным лечебным патоморфозом (CRS3) содержат незначительное количество опухолевых клеток, и недостаточно прецизионная микродиссекция делает невозможным детектировать слабые различия в копийности мутантных и нормальных копий на фоне контаминации неопухолевыми клетками. В данной работе в качестве внутреннего контроля присутствия опухолевой ДНК в анализируемом материале мы использовали соматические мутации TP53 — патогномичное молекулярное событие для серозных карцином яичника высокой степени злокачественности.

Учитывая, что приобретение резистентности опухоли к системной терапии связано с восстановлением функции таргетного гена, важно обеспечить, чтобы пациенты, которые получают ген-специфические препараты в качестве первой линии, в процессе лечения подвергались молекулярному мониторингу. С одной стороны, это требует повторных биопсий опухолевых очагов, что становится более доступным с развитием видеоэндоскопических технологий. С другой стороны, для своевременного принятия решения немаловажным является сокращение времени выполнения молекулярного анализа опухолевых тканей. Последнее требует разработки быстрых и вместе с тем высокочувствительных методов детекции ЛОН.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все участницы экспериментальной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 14 от 12.01.2022). Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All female participants in the experimental group gave written informed consent to participate in the study and to publish the

results. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol № 14 dated 12.01.2022. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013).

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-75-10062).

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant № 19-75-10062).

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

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

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Salgia R., Kulkarni P. The genetic/non-genetic duality of drug 'resistance' in cancer. *Trends Cancer*. 2018; 4(2): 110-118.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.01.001>.
- Chatterjee N., Bivona T.G. Polytherapy and targeted cancer drug resistance. *Trends Cancer*. 2019; 5(3): 170-182.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.02.003>.
- Cecere S., Giannone G., Salutari V., et al. Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA 1-2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome. *Gynecol Oncol*. 2020; 156(1): 38-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.10.023>.
- Lord C.J., Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers. *Nat Med*. 2013; 19(11): 1381-8.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3369>.
- Markman M., Rothman R., Hakes T., et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*. 1991; 389-393.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.3.389>.
- Colombo N., Sessa C., du Bois A., et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 672-705.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>.
- Sokolenko A., Bizin I., Preobrazhenskaya E.V., et al. Molecular profiles of BRCA1-associated ovarian cancer treated by platinum-based therapy: Analysis of primary, residual and relapsed tumors. *Int J Cancer*. 2020; 146: 1879-88.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32776>.
- Sokolenko A., Preobrazhenskaya E., Marchetti C., et al. Origin of residual tumor masses in BRCA1/2-driven ovarian carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy: selection of preexisting BRCA1/2-proficient tumor cells but not the gain of second ORF-restoring mutation. *Pathobiology*. 2023; 30(5): 1015-2008.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000533591>.
- Aleksakhina S., Kashyap A., Imyanitov E. Mechanisms of acquired tumor drug resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019; 1872(2): 188310.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188310>.
- Gorodnova T., Sokolenko A., Kotiv H., et al. A prospective randomized study to evaluate the effectiveness of the mitomycin C and cisplatin (MP) regimen in comparison with standard first-line chemotherapy in patients with advanced BRCA1/2-associated ovarian cancer (NCT04747717). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(5): 628-638.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-628-638>.
- Querleu D., Planchamp F., Chiva L., et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27: 1534-1542.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001041>.
- Böhm S., Faruqi A., Said I., et al. Chemotherapy response score: Development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2457-2463.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.5212>.
- Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., et al. Acquired platinum resistance of BRCA1-associated ovarian cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Doctor.Ru*. 2022; 21(5): 87-91.-DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-87-91>.

Поступила в редакцию 07.09.2023
Прошла рецензирование 17.10.2023
Принята в печать 19.10.2023

Received 07.09.2023

Reviewed 17.10.2023

Accepted for publication 19.10.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Городнова Татьяна Васильевна / Gorodnova Tatiana V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>, SPIN-код: 2661-9106.

Соколенко Анна Петровна / Sokolenko Anna P. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

Котив Христина Богдановна / Kotiv Khristina B. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>, SPIN-код: 3049-8250.

Иванцов Александр Олегович / Ivantsov Alexander O. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-2312>, SPIN-код: 8347-0332.

Кондратьев Сергей Валерьевич / Kondratyev Sergey V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-1604>.

Берлев Игорь Викторович / Berlev Igor V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>, SPIN-код: 4169-6011.

Имянитов Евгений Наумович / Imyanitov Evgeny N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-код: 1909-7323.

