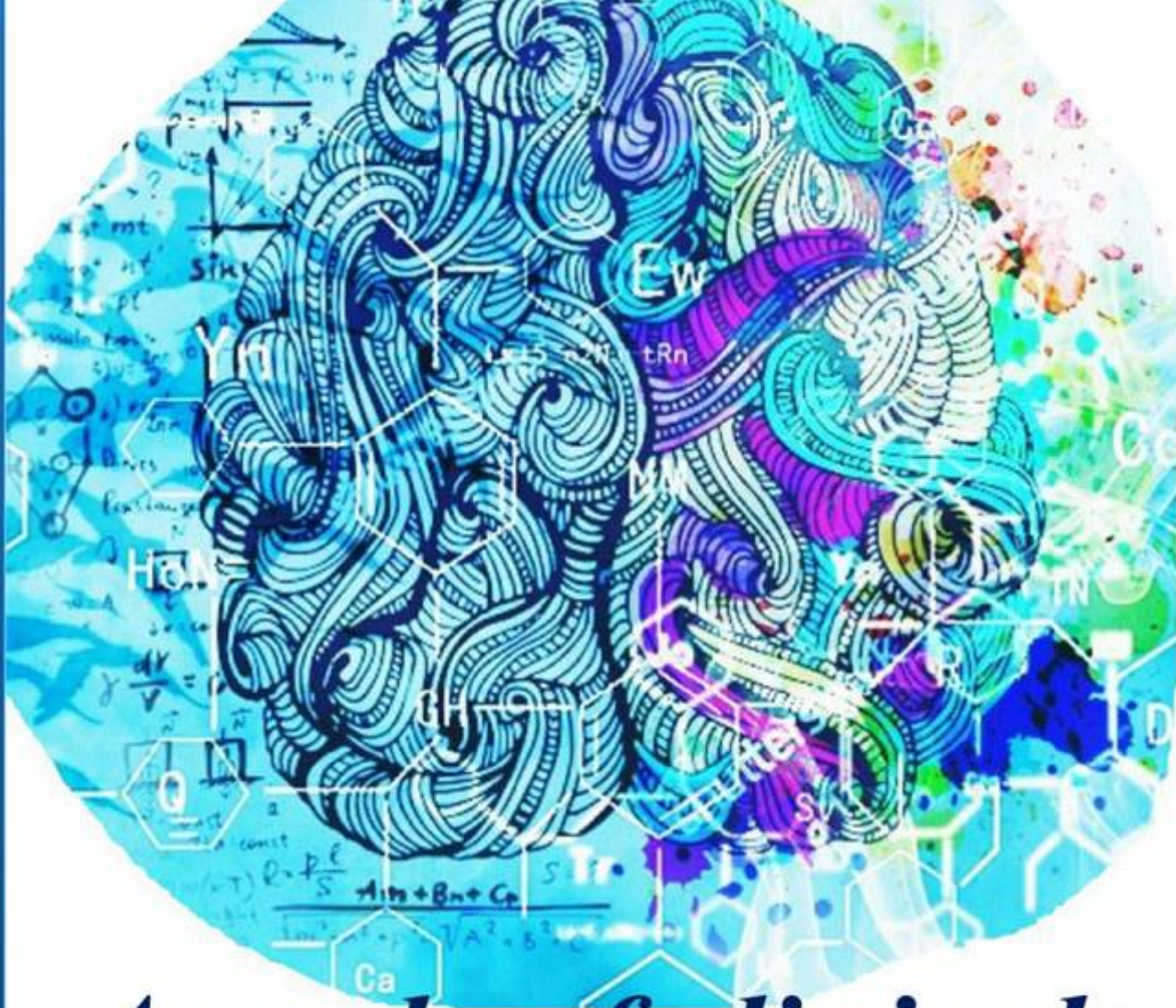


ISSN: 3030-3877

AJCD
2024

<https://tadqiqot.uz/index.php/spjacd>



Annals of clinical disciplines



VOLUME 1, ISSUE 3

2024



БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ



ISSN 0000-0000

DOI Journal 10.26739/0000-0000

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

1 ЖИЛД, 3 СОН

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

ТОМ 1, НОМЕР 3

КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

VOLUME 1, ISSUE 3



ТОШКЕНТ-2024

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН | КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

№3 (2024) DOI <http://dx.doi.org/10.26739/0000-0000-2024-3>

BOSH MUHARRIR: | ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: | CHIEF EDITOR:

Ш.Ж. ТЕШАЕВ

BOSH MUHARRIR O'RINBOSARI: | ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: | DEPUTY CHIEF EDITOR:

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

М.Ж. Саноева
У.К. Абдуллаева
Д.А. Хасанова
М.Н. Исматова
С.С. Давлатов
А.Р. Облоқулов
Ш.Т. Ўроқов
Н.У. Нарзуллаев
Ш.Б. Ахророва
В.Р. Акрамов
У.С. Мамедов
И.К. Садуллоева
Г.Ж. Жарилкасинова
А.А. Саидов
Н.Н. Каримова
Д.А. Набиева

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.А. Нуралиев (Бухара)
А.Г. Гадаев (Ташкент)
Г.Н. Собирова (Ташкент)
М.М. Каримов (Ташкент)
У.К. Қаямов (Ташкент)
Л.Б. Новикова (Россия Федерацияси)
О.И. Летяева (Россия Федерацияси)
И.В. Реверчук (Россия Федерацияси)
Edip Gonullu (Турция)
Eva Lietto (Италия)

© Page Maker | Верстка | Саҳифаловчи: Хуршид Мирзахмедов

О журнале

Журнал зарегистрирован в Агентство информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан № С-239963 от 14 марта 2024 года


Адрес редакции: Республика Узбекистан, 200114,
г. Бухара, ул. Гиждуван, 23
Телефон: +998(65)2230050
Сайт: <https://tadqiqot.uz/index.php/spjacd>
e-mail: abumkur14@gmail.com

| | |
|---|----|
| 1. Ахатов В.А., Саидов А.А. | |
| Тишлар патологик едирилишида тишлов баландлигининг ўзгаришлари ва уларни даволаш усуллари | 5 |
| 2. Жарылкасинова Г.Ж., Юлдашова Р.У. | |
| Эффлюкс препаратов железа у пациентов с различными генотипами C3435T MDR1..... | 12 |
| 3. Искандаров Ю.Н. | |
| Современные методы диагностики и лечения мочекаменной болезни..... | 18 |
| 4. Мамедов У.С., Набиева Ф.С. | |
| Маркеры прогнозирования рецидива рака яичника..... | 23 |
| 5. Мухсинов М.М., Ахророва Ш.Б., Ахмадеева Л.Р., Ахмадеева Э.Н. | |
| Эффективность симуляционных технологий для обучения студентов медицинских вузов..... | 35 |
| 6. Нарзуллаев Н.У., Сафаров С.С. | |
| Современные методики в когнитивной реабилитации у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа..... | 42 |
| 7. Рахмонов Д.Т., Джамолова Р.Дж., Расулов У.Р. | |
| Причины развития внебольничной пневмонии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью..... | 49 |
| 8. Хужакулова Ф.И., Гадаев А.Г., Нуритдинов Н.А. | |
| Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан даволашнинг замонавий тамойиллари..... | 53 |
| 9. Шоназарова М.А., Ураков К.З. | |
| Факторы риска ранней кардиотоксичности, индуцированной даунорубицином при остром лимфобластном лейкозе: ретроспективное исследование..... | 63 |
| 10. Yuldashova R.U., Jarilkasinova G.J. | |
| Possibility of assessing iron deficiency in helicobacter pylori infection..... | 69 |

Мамедов Умид Суннатович,
Набиева Фируза Сайфуллоевна

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКА (Обзор литературы)

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13932392>

АННОТАЦИЯ

Источники исследовательской литературы за последние десять лет можно найти в базах данных PubMed и E-library. Для поиска исследований использовались комбинации текстовых терминов «новообразование яичников», «рак яичников», «злокачественное новообразование яичников», «рецидив» и «биомаркеры яичников». Обзоры публикаций о роли биомаркеров рецидива рака яичников, были одним из критериев отбора для этого описательного обзора. Несмотря на то, что в литературе выявлено несколько биомаркеров ответа на различные агенты при раке яичников, большинству из них не хватает доказательств высокого уровня. В этом отчете подчеркивается неудовлетворенная потребность в прогностической идентификации и валидации биомаркеров для направления лечения и будущего дизайна исследований рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников (РЯ), раковый антиген (CA 125), белок придатка яичка человека 4 (HE-4), цифровая капельная полимеразная цепная реакция (ddPCR), циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК),

Mamedov Umid Sunnatovich,
Nabieva Firuza Saifulloevna

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

MARKERS FOR PREDICTING OVARIAN CANCER RECURRENCE (Review of literature)

ANNOTATION

The research literature sources for the last ten years can be found in the PubMed and E-library databases. Combinations of text terms "ovarian neoplasm", "ovarian cancer", "ovarian malignancy", "recurrence" and "ovarian biomarkers" were used to search for studies. Publication reviews on the role of biomarkers in ovarian cancer recurrence were one of the selection criteria for this narrative review. Although several biomarkers of response to various agents in ovarian cancer have been identified in the literature, most lack high-level evidence. This report highlights the unmet need for predictive identification and validation of biomarkers to guide treatment and future trial design in ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer (OC), cancer antigen (CA 125), human epididymal protein 4 (HE-4), droplet digital polymerase chain reaction (ddPCR), circulating tumor DNA (ctDNA),

Mamedov Umid Sunnatovich,**Nabieva Firusa Sayfulloevna**

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O'zbekiston

TUXUMDON SARATONI QAYTALANISHINI BASHORATLASH MARKERLARI**ANNOTATSIYA**

Oxirgi o'n yildagi tadqiqot adabiyotlari manbalarini PubMed va E-library ma'lumotlar bazalarida topish mumkin. Tadqiqotlarni qidirish uchun "tuxumdon neoplazmasi", "tuxumdon saratoni", "tuxumdonlarning malignizatciyasi", "qaytalanish" va "tuxumdon biomarkerlari" matn atamalarining kombinatsiyasi ishlatilgan. Tuxumdon saratoni takrorlanishida biomarkerlarning roli haqidagi nashrlarning sharhlari ushbu maqolada ko'rib chiqish uchun tanlov mezonlaridan biri edi. Adabiyotda tuxumdon saratonining turli agentlariga javobning bir nechta biomarkerlari aniqlangan bo'lsa-da, ularning aksariyati yuqori darajadagi dalillarga ega emas. Ushbu maqola tuxumdon saratonini davolash va kelajakdagi tadqiqot dizaynini boshqarish uchun biomarkerlarni prognostik identifikatsiyalash va tasdiqlashga bo'lgan ehtiyojni ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: tuxumdon saratoni (OC), saraton antigeni (CA 125), inson epididimal oqsili 4 (HE-4), raqamli tomchi polimeraza zanjiri reaksiyasi (ddPCR), qon o'simta DNKsi (ctDNK)

Введение: Среди десяти видов рака, которые имеют самые высокие глобальные стандартизированные показатели заболеваемости и смертности среди женщин, рак яичников (РЯ) является одним из них [1]. Рак яичников встречается реже, чем рак молочной железы, но имеет худший прогноз, так как смертность от него в три раза выше [2]. Ожидается, что в связи с прогнозируемым увеличением глобального бремени рака яичников к 2040 г. смертность от рака яичников во всем мире увеличится на 47% [3,4]. Отсутствие программ раннего скрининга и специфических диагностических маркеров затрудняет раннее выявление [5]. На ранних стадиях заболевания неспецифические симптомы могут присутствовать или полностью отсутствовать, что способствует высокой летальности среди больных раком яичников [4]. По классификации Международной федерации гинекологов и акушеров, 90% случаев рака яичников обнаруживаются на I и II стадиях, где 5-летняя выживаемость составляет 70%. Однако на поздних стадиях (III и IV), по данным FIGO, выживаемость приближается к 30%. Рецидивы часто встречаются примерно у 60% пациенток с раком яичников, находящихся в стадии ремиссии; Поэтому важно постоянно оценивать новые методы лечения, такие как комбинаторные подходы, такие как потенциальные химиотерапевтические агенты, таргетная иммунотерапия, ингибиторы поли-ДНК-рибозы-полимеразы и антиангиогенные факторы [7, 6].

За последние 20 лет исследования рака продвинулись вперед и привлекли международное внимание. Таким образом, постоянно развивающиеся аспекты гистопатологии рака яичников и самые последние методы молекулярной терапии, связанные с ней, требуют постоянного обзора литературы. Классификация опухоли (G1-G3) и гистологическая степень рака яичников являются двумя из многих факторов, определяющих, какое лечение является лучшим [8]. В то время как химиотерапия и хирургическое вмешательство на основе платины обеспечивают хороший прогноз почти для 80% пациентов, для остальных пациентов необходимо учитывать другие терапевтические подходы [9, 10]. Пациентам с поздними стадиями заболевания, как правило, с неблагоприятным прогнозом долгосрочной выживаемости, часто требуется неоадьювантная терапия, несмотря на то, что хирургическая резекция с последующим стадированием является наиболее эффективным вариантом лечения. Исследования показывают, что пациенты, получающие химиотерапию и перенесшие полную резекцию видимых опухолей, имеют наилучшие и наиболее стабильные исходы [10].

Подавляющее большинство опухолей яичников имеют эпителиальное происхождение и делятся на два подтипа – I и II типы, имеющие прогностическое и прогностическое

значение. Около 30% случаев рака яичников классифицируются как I тип, который включает в себя низкоккачественные серозные, эндометриоидные, светлоклеточные и муцинозные карциномы. Рак I типа, как правило, имеет стабильную генетическую структуру и медленно растет. Семьдесят процентов случаев рака яичников относятся ко второму типу, который является более агрессивным, генетически нестабильным и включает в себя серозные карциномы с высокой степенью злокачественности. Такая категоризация может помочь объяснить, почему опухолевые клетки способны уклоняться от иммунного клиренса и распространять рак [11].

Раннее прогнозирование прогрессирования и разработка стратегий профилактики рецидивов и раннего распознавания имеют решающее значение из-за высокой вероятности рецидива и неблагоприятного прогноза после рецидива [12]. Биомаркеры, такие как белок яичка человека 4 (HE4) и раковый антиген 125 (CA-125), помогли выявить рак яичников. К распространенным методам выявления рака яичников относятся трансвагинальное УЗИ и определение CA-125. Индекс риска злокачественных новообразований (RMI), алгоритм риска злокачественных новообразований (ROMA) для дифференциации доброкачественных и злокачественных заболеваний [13]. За эти годы было разработано множество биомаркеров, и растущее число исследований, сочетающих различные биомаркеры с CA125, выглядит многообещающим. Однако ни один из биомаркеров, используемых в клинической практике для раннего выявления РЯ, таких как карциноэмбриональный антиген (РЭА), не используется. Отсутствие чувствительности или специфичности делает эффективными CA125, углеводный антиген 19-9 (CA19-9) и HE4 [14].

Поскольку биомаркер будет обнаружен в образцах пациентов, его чувствительность определяется тем, насколько хорошо он может идентифицировать пациента с заболеванием; Его специфичность определяется тем, насколько хорошо он может оставаться незамеченным у здоровых лиц [15]. Только одна из этих характеристик в биомаркере будет давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты соответственно [15]. Определение связи сывороточных биомаркеров с риском рецидива рака яичников было основной целью полученных данных. В результате биомаркеры могут быть использованы в качестве прогностического индикатора для дифференциации пациентов по риску развития тех или иных исходов и оценки вероятности рецидива заболевания [14]. На сегодняшний день одним из наиболее популярных опухолевых биомаркеров в рутинной клинической практике для эпиднадзора за заболеванием является измерение уровня CA125 в сыворотке крови, которое используется для выявления клинических симптомов рецидива [16]. Срочно необходимы чувствительные биомаркеры, которые могут предсказывать рецидив рака яичников с достаточным временем до повышения уровня CA125, чтобы позволить пациенткам получить пользу от ранней лекарственной терапии, которая может продлить безрецидивную выживаемость и улучшить общую выживаемость. Изучение роли биомаркеров в раннем выявлении рецидива рака яичников и обобщение имеющихся доказательств были целями данного описательного обзора. Биомаркеры сыворотки крови все чаще исследуются, и в настоящее время требуются неинвазивные методы раннего выявления рецидива РЯ. Различные биомаркеры, по-видимому, важны для разработки эффективных методов борьбы с раком яичников при раннем выявлении рецидива, когда частота ответа на фармакологическое лечение выше [18]. Разработка эффективных стратегий борьбы с раком яичников на уровне рецидива, по-видимому, зависит от различных биомаркеров для раннего выявления рецидива на стадии, когда частота ответа на фармакологическое лечение выше [18]. Здесь собраны биомаркеры, которые упоминаются чаще всего.

Диагностические биомаркеры раковый антиген (CA125)

Неспецифический маркер CA125 относится к семейству гликопротеинов муцинов, которые часто экспрессируются в мюллеровой и производной целомической эпителиальной ткани [19]. Наиболее типично применение этого биомаркера – при поражениях яичников. Когда Bast et al. [20] идентифицировали моноклональное антитело CA125 в раковой ткани яичников, в отличие от здоровой ткани яичника, оно было применено в начале 1980-х годов.

У пациенток в пре- или постменопаузе его верхняя граница составляет 35 Ед/мл [21]. Принимая во внимание, что некоторые доброкачественные заболевания, включая эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза и перитонит, могут вызвать его повышение. Но и при злокачественных состояниях, таких как рак яичников [22]. Одним из наиболее популярных биомаркеров для прогностического прогнозирования и эпителиального наблюдения за раком яичников (ЭРЯ) в рутинной клинической практике является СА125. Хотя он также может быть латентным, как примерно в 20% случаев рака яичников [24], концентрация СА125 в сыворотке крови >35 Ед/мл обычно указывает на потенциальную злокачественность: повышение на 47% на ранней стадии ЭРЯ и повышение на 80–90% на поздней стадии ЭРЯ [23]. Уровни СА125 выше 65 Ед/мл, который используется для эпиднадзора за раком, связаны с более низкой 5-летней выживаемостью [25]. При использовании только онкомаркера СА125 с порогом 35 Ед/мл чувствительность и специфичность выявления раннего рецидива рака яичников составили 67,39% и 86,79% соответственно [26]. Снижение вдвое значений СА125 после лечения, как правило, связано с благоприятным ответом на лечение, в то время как удвоение значений указывает на лекарственную устойчивость или прогрессирование заболевания. Уровень СА125 наводит на размышления при сравнении его уровней до и после лечения. Повышение выше порога в 35 Ед/мл может рассматриваться как подозрение на прогрессирование или рецидив у пациентов, у которых значения СА125 не нормализуются, или у пациентов, у которых значения СА125 нормализуются после лечения [27].

Ретроспективный анализ 342 пациенток с хирургическим лечением рака яичников показал, что медиана СА125 среди пациенток, у которых развился рецидив, составляет 35 Ед/мл (29,7 Ед/мл). ПЭТ-исследование выявило поражения селезенки, печени и малого таза у трех пациенток со значениями СА125 14,5, 13,5 и 20,9 Ед/мл соответственно [17]. В результате, повышение уровня СА 125 на 10,5% может свидетельствовать о прогрессировании заболевания и требует проведения компьютерной томографии. Изменения менее 0,5% указывают на отсутствие прогрессирования. Если изменения составляют от 0,5% до 10,5%, рекомендуется индивидуальный клинический подход [28]. Повышение уровня СА125 появляется за 3-5 мес до появления признаков и симптомов рецидива в 70% случаев [29]. Эти данные согласуются с более ранними исследованиями [30–32], которые показали, что, хотя СА125 обладает высокой специфичностью для выявления рецидивов, его чувствительность низкая, поскольку не все виды рака яичников, особенно муцинозный рак яичников [33], имеют повышенный уровень СА125 в крови. Некоторые авторы, однако, не согласны с этими результатами и утверждают, что пациентам, перенесшим операцию с ЭРЯ, не следует контролировать уровень СА125, поскольку это не является клинически значимым для этой цели [34]. Например, Rustin et al. показали, что раннее лечение рецидива рака яичников, основанное на повышении уровня СА125, не улучшает общую выживаемость по сравнению с лечением клинического рецидива. Однако это исследование имеет ряд ограничений: только химиотерапия рассматривалась как раннее лечение, а влияние циторедуктивной хирургии второй линии не учитывалось; Изменения СА125 в пределах нормы не учитывались, что задерживало выявление рецидива; А в некоторых случаях применялась неоптимальная по современным меркам терапия [35]. Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO) и Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендовали, в частности, не отказываться от регулярных измерений СА125 при обычном наблюдении за всеми пациентками с раком яичников, основываясь на этом единственном рандомизированном исследовании. Это связано с тем, что регулярные измерения СА125 могут сигнализировать о росте опухоли у некоторых пациентов до появления симптомов [36,37]. Из всех панелей биомаркеров, предназначенных для обеспечения оптимального наблюдения за раком яичников, СА125 до сих пор привлекал наибольшее внимание. Повышение уровня СА125 во время наблюдения было связано со специфической локализацией рецидива на перитонеальном и внутрибрюшном уровнях

(лимфатические узлы, культия влагалища и дно) [38]. У лиц с поражениями головного мозга и легких, по-видимому, не было повышенного уровня СА125 (35 Ед/мл).

Белок придатка яичка человека 4 (HE4)

Ингибитор протеазы HE4 [39] в основном экспрессируется в дыхательных и репродуктивных путях, но он также обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении гиперэкспрессии некоторых опухолей яичника (ОЯ), особенно эндометриоидных (100% гиперэкспрессия) и серозных подтипов (93% гиперэкспрессии) [40]. Было показано, что, запуская сигнальный путь EGFR/MAPK, HE4 контролирует адгезию, миграцию и рост опухолевых клеток [41]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разрешило применение препарата HE4 с целью отслеживания прогрессирования или рецидива ЭРЯ [42]. Интересным представляется то, что HE4, по-видимому, способен предсказывать рецидив РЯ к СА125 у некоторых пациентов и может быть повышен у пациентов, чьи опухоли не экспрессируют СА125 [43], а Laskshmann et al. обнаружили, что сывороточный HE4 имеет эквивалентную чувствительность (85,3% против 84,3%), но более высокую специфичность (91,4% против 70,2%), чем сывороточный СА125 в выявлении рецидива и время ожидания 3 месяца по сравнению с СА125 [44]. Liao et al. [46] обнаружили, что уровни HE4 в моче стали положительными до клинического рецидива у нескольких женщин, несмотря на нормальные уровни HE4 и СА-125 в сыворотке крови. Anastasi et al. [45] обнаружили, что повышение HE4 предшествует повышению СА-125 на 5-8 месяцев и совпадает с рецидивом заболевания. Более крупный размер выборки и недавнее ретроспективное исследование подтвердили, что HE4 может идентифицировать рецидив до СА125 (в среднем за 126 дней до клинического подтверждения) и что у 75% пациентов с рецидивом HE4 повышен, тогда как СА125 повышен только в 50% случаев [47]. Для отслеживания ответа на лечение и раннего выявления рецидивов комбинация СА125 и HE4 может быть более полезной, чем любой из маркеров по отдельности [48, 49]. Фактически, чувствительность и специфичность комбинации СА-125 и HE4 составляют 76% и 100% соответственно. [50]. С целью улучшения информации для мониторинга заболеваний Navrilesky et al. (2008) предложили панель из нескольких биомаркеров (HE4, ММР7, гликоделин). Кандидаты для этой панели были отобраны авторами с использованием следующих стандартов: (I) гиперэкспрессия кодируемого белка в ткани яичников; (II) гиперэкспрессия гена-кандидата при эпителиальном раке яичников по сравнению с нормальным эпителием яичников; (III) локализация кодируемых белков во внеклеточном компартменте в виде мембранного белка или секретируемого белка; и (IV) дифференциация рака яичников от нормальной сыворотки крови с использованием прототипной иммуногистохимии Они обнаружили, что в 56% случаев эта панель точно предсказывала рецидив заболевания до повышения уровня СА125, а в 41% случаев это происходило в СА125-эквивалентное время. Таким образом, рецидив был выявлен за 6-69 недель до повышения уровня СА125 [51]. Однако, поскольку специфичность панели биомаркеров не оценивалась, эти результаты следует рассматривать как предварительные и подлежать дальнейшему изучению. Когда во время наблюдения обнаруживается рецидив заболевания, другое исследование 2012 года рекомендует использовать HE4 в группе; они выбирали СА125, HE4 и СА72.4 вместе, а не по одному за раз [52], основываясь на доказательствах повышенного сывороточного онкомаркера СА72.4 при ЭРЯ. Авторы утверждают, что сочетание двух различных биомаркеров, HE4 и СА72.4, работает лучше и может выявить положительные результаты более чем у 75% пациентов при последующем наблюдении [53]. Полученные на данный момент результаты весьма обнадеживающие, но для подтверждения и усиления роли HE4 в рецидиве рака яичников необходимо больше многоцентровых рандомизированных исследований с более крупными когортами.

Биомаркеры, представляющие интерес для будущего

Будущие биомаркеры, такие как HE4 и СА125, не могут отражать генетические изменения в опухолях, потому что опухоли неоднородны, а опухолевые клетки постоянно

эволюционируют. Необходимость биомаркеров для различных форм рака привлекла большое внимание в последние несколько лет. В результате была создана жидкостная биопсия [54,55] — методика диагностики заболеваний, использующая экзосомы [55], циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующую внеклеточную ДНК (вкДНК) и РНК опухолевого происхождения. Некротические или апоптотические клетки высвобождают в кровоток вкДНК, которая присутствует в плазме [54, 55]. В 1948 году Мандель и Метаис обнаружили, что вкДНК присутствует в крови человека [56]. В 1977 году Leon et al. обнаружили, что больные раком имели повышенный уровень вкДНК по сравнению со здоровыми людьми [57]. В дальнейшем в вкДНК онкологических больных была обнаружена онкоспецифическая ДНК, происходящая из злокачественной опухоли [55]. Это называется циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Соматические генетические изменения, специфичные для каждой опухоли, присутствуют при раке, и эти изменения отличают раковую ДНК от нераковой вкДНК [54,55]. Возможность включения всего генетического материала опухоли и любых метастазов является одним из основных преимуществ цоДНК [54]. Кроме того, молекулярный ландшафт рака может быть многократно протестирован неинвазивно с помощью цоДНК. Инвазивные и болезненные биопсии тканей этим не охвачены [54,55]. В прошлом сообщалось о высоких уровнях совпадения между цоДНК и мутационными профилями в соответствующих опухолях, особенно при раке молочной железы, колоректальном и немелкоклеточном раке легкого [55]. Было показано, что после операции цоДНК остается у пациенток с раком яичников, что свидетельствует о плохом клиническом прогнозе и более высокой чувствительности, чем у CA125 [62–58]. Согласно нескольким доказательным медицинским исследованиям, на диагностику и прогноз рака молочной железы, рака предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого и других опухолей может положительно влиять цоДНК [61–68]. Zhou et al. [69] обнаружили, что цоДНК имеет положительную ценность для раннего выявления рака яичников с помощью систематического обзора и многофакторного анализа. Тем не менее, мета-анализы прогностической значимости цоДНК при раке яичников до сих пор не проводились.

Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК), особый тип ДНК, специфичный для опухолей, недавно был обнаружен в плазме крови пациенток и продемонстрировал сильную корреляцию с прогнозом рака яичников [70,71,72]. В выявлении и диагностике рака яичников этот новый неинвазивный биомаркер устанавливает новые стандарты. В последние годы мы наблюдаем заметный прогресс в понимании роли цоДНК в раке яичников и методах ее обнаружения, особенно в последние пять лет, с момента первого обнаружения цоДНК при раке яичников в 2012 году [73].

Краткий обзор цоДНК

С точки зрения прогностических или диагностических биомаркеров для выявления и отслеживания рака, цоДНК начинает показывать многообещающие результаты. Первоначально в 1970-х годах [74] было задокументировано, что кровь больных раком содержит цоДНК. Внеклеточная ДНК (вкДНК) высвобождается в кровоток во время фаз некроза, апоптоза или активного высвобождения опухоли. Часть общей цоДНК используется для создания вкДНК [75], а период полураспада цоДНК в кровотоке составляет менее двух часов [76]. цоДНК состоит из коротких фрагментов ДНК (150-200 пар оснований). Обнаружение цоДНК является многообещающим диагностическим инструментом из-за этого свойства, а также из-за ее периода полувыведения в крови. Комплексные исследования, охватывающие несколько первичных типов опухолей (например, рак яичников, мочевого пузыря и колоректального рака) и/или стадии, выявили б-логарифмические различия в содержании цоДНК [77, 78]. Кроме того, было замечено, что цоДНК присутствует более чем в 50% большинства типов рака [70] и демонстрирует заметную связь с молекулярной патологией солидных опухолей [75, 79, 80]. Кроме того, вместо того, чтобы просто отображать часть генома опухоли, цоДНК может позволить визуализировать весь геном. Кроме того, серийный сбор образцов стал возможен благодаря анализу цоДНК, который является неинвазивным для получения опухолевой ткани с помощью биопсии и позволяет

оценить количественные и композиционные изменения с течением времени. Важно отметить, что анализ цоДНК выявил эволюционную адаптацию к ингибиторам химиотерапии на основе платины. Неинвазивное тестирование для диагностики рака в настоящее время становится все более распространенным благодаря достижениям в технологиях анализа и выделения цоДНК [81,82]. Вообще говоря, цоДНК становится все более и более популярным как клинически жизнеспособное решение, которое может представлять гетерогенность опухоли как в пространстве, так и во времени.

Методы обнаружения цоДНК

Анализ цоДНК был использован в недавнем проспективном исследовании для выявления генных мутаций при раке яичников. У 94% (48 из 51) пациентов с мутацией образцы крови полностью соответствовали хирургической верификации и были связаны с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [78]. Столь высокая эффективность детектирования объясняется развитием технологий геномного анализа. В настоящее время существует ряд методов, разработанных для выявления мутаций цоДНК кровотока, специфичных для карциномы, включая методы на основе ПЦР и секвенирование нового поколения (NGS). Анализ цоДНК эффективно проводится с использованием методов, основанных на ПЦР, хотя эти методы эффективны только для выявления ограниченного набора хорошо известных мутаций. Цифровая ПЦР (dPCR) и капельная dPCR (ddPCR), две технологии ПЦР третьего поколения, продемонстрировали высокую специфичность (81%) и гиперчувствительность (99%) к известному месту рака яичников. [77, 83, 84]. Биологические образцы мутантов-мишеней или дикого типа могут быть проанализированы с помощью флуоресцентных зондов, что делает возможным количественное определение нуклеиновых кислот в абсолютном выражении. В отличие от этого, NGS позволяет высокочувствительно обнаруживать гены в нескольких областях генома в одном анализе и используется для профилирования мутаций ДНК и определения бремени мутаций в опухолях [85]. Другие методы имеют широкий спектр применения, включая оценку мутаций опухолей, бремя [86], обнаружение эпигенетических изменений, а также диагностику или обнаружение мутаций резистентности [87,88]. Одним из таких методов является полногеномное секвенирование (WGS). Другим методом является персонализированное профилирование рака с помощью глубокого секвенирования (CAPP-Seq), которое использует NGS для анализа цоДНК при раке яичников. В целом, рак яичников показал высокую диагностическую чувствительность и специфичность для анализа цоДНК с использованием ряда методов.

Прогнозирование и выявление минимальной остаточной опухоли яичника

Многие пациенты имеют множественные мутации в своих опухолях после хирургической резекции по поводу рецидива опухоли, которая обычно возникает в отдаленных метастатических участках, происходящих от первичной опухоли. Трудно отличить пациентов с минимальным остаточным заболеванием от тех, кто действительно достиг ремиссии после хирургической резекции. Исследования показали, что анализ цоДНК является более точным предиктором ответа на лечение и рецидива заболевания, чем визуализация или СА-125. Он также может быстрее предсказать прогрессирование или ответ на лечение [89 , 90 , 91]. Исследование Pereira et al. [90] показало, что остаточное присутствие опухоли может быть идентифицировано с помощью индивидуализированной цоДНК. Кроме того, они продемонстрировали, что обнаружение цоДНК имеет 7-месячный прогностический период, что было дольше, чем у КТ. Паркинсон и др. [91] показали, что цоДНК у пациенток с рецидивирующим HGSOС коррелирует с размером опухоли в начале лечения в исследовательском анализе с использованием цоДНК в качестве биомаркера для оценки ответа на лечение при минимальных остаточных опухолях яичников. Кроме того, они подчеркнули, что пациенты, у которых уровень цоДНК снизился более чем на 60%, имели заметно более длительное время для прогрессирования, чем те, у кого уровень снизился на 60% или меньше. Кроме того, Harris et al. [92] обнаружили, что цоДНК плазмы крови обеспечивает лучшую терапевтическую эффективность за счет соматических хромосомных перестроек и для мониторинга онкологических больных на предмет рецидивов. Эти

результаты подчеркивают потенциальное использование обнаружения мутаций цоДНК в качестве раннего индикатора рецидива и подразумевают, что уровни цоДНК коррелируют с рецидивом рака у пациентов.

Список использованной литературы

1. Сухарева И.А., Заурова М.Б., Середа Е.В., Энзель Д.А., 2021
2. Yoneda A., Lendorf M.E., Couchman J.R., Mulhaupt H.A. Breast and ovarian cancers: A survey and possible roles for the cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J. Histochem. Cytochem.* 2012;60:9–21.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68:394–424.
4. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209–249.
5. Zhu X., Lang J. Programmed death-1 pathway blockade produces a synergistic antitumor effect: Combined application in ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2017;28:e64.
6. Maine C.J., Aziz N.H., Chatterjee J., Hayford C., Brewig N., Whilding L., George A.J., Ghaem-Maghamsi S. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2014;63:215–224.
7. Menon U., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Singh N., Ryan A., Karpinskyj C., Carlino G., Taylor J., Massingham S.K., Raikou M., et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397:2182–2193.
8. Cho K.R., Shih Ie M. Ovarian cancer. *Annu. Rev. Pathol.* 2009;4:287–313. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092246.
9. Openshaw M.R., Fotopoulou C., Blagden S., Gabra H. The next steps in improving the outcomes of advanced ovarian cancer. *Womens Health.* 2015;11:355–367.
10. McCloskey C.W., Rodriguez G.M., Galpin K.J.C., Vanderhyden B.C. Ovarian Cancer Immunotherapy: Preclinical Models and Emerging Therapeutics. *Cancers.* 2018;10:244.
11. Nersesian S., Glazebrook H., Toulany J., Grantham S.R., Boudreau J.E. Naturally Killing the Silent Killer: NK Cell-Based Immunotherapy for Ovarian Cancer. *Front. Immunol.* 2019;10:1782.
12. Zhang F, Zhang Y, Ke C, et al. Predicting ovarian cancer recurrence by plasma metabolic profiles before and after surgery. *Metabolomics* 2018;14:65.
13. Yang WL, Lu Z, Bast RC Jr. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:577-91.
14. Muinao T, Deka Boruah HP, Pal M. Diagnostic and Prognostic Biomarkers in ovarian cancer and the potential roles of cancer stem cells - An updated review. *Exp Cell Res* 2018;362:1-10.
15. Sölétormos G, Duffy MJ, Hassan SOA, et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM). *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:43-51.
16. Chatterjee M, Hurley LC, Levin NK, et al. Utility of paraneoplastic antigens as biomarkers for surveillance and prediction of recurrence in ovarian cancer. *Cancer Biomark* 2017;20:369-387.
17. Guo N, Peng Z. Does serum CA125 have clinical value for follow-up monitoring of postoperative patients with epithelial ovarian cancer? Results of a 12-year study. *J Ovarian Res* 2017;10:14.

18. Hiom SC. Diagnosing cancer earlier: reviewing the evidence for improving cancer survival. *Br J Cancer* 2015;112:S1-5.
19. Duraisamy S, Ramasamy S, Kharbanda S, et al. Distinct evolution of the human carcinoma-associated transmembrane mucins, MUC1, MUC4 AND MUC16. *Gene* 2006;373:28-34.
20. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981;68:1331-7.
21. Bast RC, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1983;309:883-7.
22. Sundar S, Neal RD, Kehoe SJ. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ* 2015;351:h4443.
23. Dupont, Tanwar MK, Thaler HT, et al. Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL-40. *J Clin Oncol* 2004;22:3330-9.
24. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol* 2000;75:264-5.
25. Colaković S, Lukić V, Mitrović L, et al. Prognostic value of CA125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:147-52.
26. Yang ZJ, Zhao BB, Li L. The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2016;9:57.
27. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIIG). *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:419-23.
28. Giuliani M, Gui B, Valentini AL, et al. Early detection of recurrence or progression disease in patients with ovarian cancer after primary debulking surgery. Correlation between CT findings and CA 125 levels. *Minerva Ginecol* 2017;69:538-47.
29. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, et al. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996;7:361-4.
30. Low RN, Duggan B, Barone RM, et al. Treated ovarian cancer: MR imaging, laparotomy reassessment, and serum CA-125 values compared with clinical outcome at 1 year. *Radiology* 2005;235:918-26.
31. García-Velloso MJ, Jurado M, Ceamanos C, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET in the follow-up of platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1396-405.
32. Crawford SM, Peace J. Does the nadir CA125 concentration predict a longterm outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? *Ann Oncol* 2005;16:47-50.
33. Scholler N, Urban N. CA125 in Ovarian Cancer. *Biomark Med* 2007;1:513-23.
34. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-63.
35. Bast RC Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer* 2010;116:2850-3.
36. Verheijen RH, Cibula D, Zola P, et al. Cancer Antigen 125: Lost to Follow-Up?: A European Society of Gynaecological Oncology Consensus Statement. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:170-4.
37. Pignata S, Cannella L, Leopardo D, et al. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer: in favor of continuing to prescribe CA125 during follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 8:i40-4.
38. Wang PH, Huang YT, Ng KK, et al. Detecting recurrent ovarian cancer: revisit the values of whole-body CT and serum CA 125 levels. *Acta Radiol* 2019;60:1360-6.
39. Jing J, Gao Y. Urine biomarkers in the early stages of diseases: current status and perspective. *Discov Med* 2018;25:57-65.

40. Grayson K, Gregory E, Khan G, et al. Urine Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer - Are We There Yet? *Biomark Cancer* 2019;11:1179299X19830977.
41. Lu R, Sun X, Xiao R, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;419:274-80.
42. Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NA. Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward?. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:167-72.
43. Plotti F, Guzzo F, Schirò T, et al. Role of human epididymis protein 4 (HE4) in detecting recurrence in CA125 negative ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2019. [Epub ahead of print].
44. Lakshmanan M, Kumar V, Chaturvedi A, et al. Role of serum HE4 as a prognostic marker in carcinoma of the ovary. *Indian J Cancer* 2019;56:216-21.
45. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol* 2010;31:113-9.
46. Liao JB, Yip YY, Swisher EM, et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms: Clinical correlates. *Gynecol Oncol* 2015;137:430-5.
47. Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ, et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumour Biol* 2018;40:1010428318757103.
48. Capriglione S, Luvero D, Piotti F, et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. *Med Oncol* 2017;34:164.
49. Wang Q, Wu Y, Zhang H, et al. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence. *Clin Lab* 2019.65.
50. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer? *Tumour Biol* 2012;33:2117-23.
51. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol* 2008;110:374-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Granato T, Midulla C, Longo F, et al. Role of HE4, CA72.4, and CA125 in monitoring ovarian cancer. *Tumour Biol* 2012;33:1335-9.
53. Hu ZD, Wei TT, Yang M, et al. Diagnostic value of osteopontin in ovarian cancer: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0126444.
54. E. Crowley, F. Di Nicolantonio, F. Loupakis, A. Bardelli, Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 10 (2013), pp. 472-484
55. G. Siravegna, S. Marsoni, S. Siena, A. Bardelli, Integrating liquid biopsies into the management of cancer, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 14 (2017), pp. 531-548
56. P. Mandel, P. Metais, Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme, *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 142 (1948), pp. 241-243
57. S.A. Leon, B. Shapiro, D.M. Sklaroff, M.J. Yaros, Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy, *Cancer Res.*, 37 (1977), pp. 646-650
58. Harris FR, Kovtun IV, Smadbeck J, et al. Quantification of somatic chromosomal rearrangements in circulating cell-free DNA from ovarian cancers. *Sci Rep.* 2016;6:29831.
59. Parkinson CA, Gale D, Piskorz AM, et al. Exploratory analysis of TP53 mutations in circulating tumour DNA as biomarkers of treatment response for patients with relapsed high-grade serous ovarian carcinoma: a retrospective study. *PLoS Med.* 2016;13(12):e1002198.
60. Barton CA, Hacker NF, Clark SJ, et al. DNA Methylation changes in ovarian cancer: implications for early diagnosis, prognosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 2008;109(1):129-139.
61. Bondurant AE, Huang Z, Whitaker RS, et al. Quantitative detection of RASSF1A DNA promoter methylation in tumors and serum of patients with serous epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):581-587.

62. Giannopoulou L, Mastoraki S, Buderath P, et al. ESR1 Methylation in primary tumors and paired circulating tumor DNA of patients with high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):355-360.
63. Yin C, Luo C, Hu W, et al. Quantitative and qualitative analysis of circulating cell-free DNA can be used as an adjuvant tool for prostate cancer screening: a meta-analysis. *Dis Markers.* 2016(2016):1-12.
64. Luo J, Shen L, Zheng D. Diagnostic value of circulating free DNA for the detection of EGFR mutation status in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:6269.
65. Ai B, Liu H, Huang Y, et al. Circulating cell-free DNA as a prognostic and predictive biomarker in non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016;7(28):44583-44595.
66. Zhang R, Shao F, Wu X, et al. Value of quantitative analysis of circulating cell free DNA as a screening tool for lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2010;69(2):225-231.
67. Cargnin S, Canonico PL, Genazzani AA, et al. Quantitative analysis of circulating cell-free DNA for correlation with lung cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):43-53.
68. Fan G, Zhang K, Yang X, et al. Prognostic value of circulating tumor DNA in patients with colon cancer: systematic review. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171991.
69. Zhou Q, Li W, Leng B, et al. Circulating cell free DNA as the diagnostic marker for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(6):e0155495.
70. Ross MG, Russ C, Costello M, Hollinger A, Lennon NJ, Hegarty R, et al. Characterizing and measuring bias in sequence data. *Genome Biol.* 2013;14:R51.
71. Huang Y, Xu J, Li K, Wang J, Dai Y, Kang Y. A Novel, Personalized Drug-Screening System for Platinum-Resistant Ovarian Cancer Patients: A Preliminary Clinical Report. *Cancer Manag Res.* 2021;13:2849–67.
72. Charo LM, Eskander RN, Okamura R, Patel SP, Nikanjam M, Lanman RB, et al. Clinical implications of plasma circulating tumor DNA in gynecologic cancer patients. *Mol Oncol.* 2021;15:67–79.
73. Forshef T, Murtaza M, Parkinson C, Gale D, Tsui DW, Kaper F, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med.* 2012;4:136ra68.
74. Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, Yaros MJ. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res.* 1997;37:646–50.
75. Butler TM, Spellman PT, Gray J. Circulating-tumor DNA as an early detection and diagnostic tool. *Curr Opin Genet Dev.* 2017;42:14–21.
76. Zhang L, Liang Y, Li S, Zeng F, Meng Y, Chen Z, et al. The interplay of circulating tumor DNA and chromatin modification, therapeutic resistance, and metastasis. *Mol Cancer.* 2019;18:36.
77. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014;6:224ra24.
78. Noguchi T, Iwahashi N, Sakai K, Matsuda K, Matsukawa H, Toudjima S, et al. Comprehensive Gene Mutation Profiling of Circulating Tumor DNA in Ovarian Cancer: Its Pathological and Prognostic Impact. *Cancers (Basel).* 2020;12:3382.
79. Wang Y, Li L, Cohen JD, Kinde I, Ptak J, Popoli M, et al. Prognostic Potential of Circulating Tumor DNA Measurement in Postoperative Surveillance of Nonmetastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:1118–23.
80. Fiala C, Diamandis EP. Utility of circulating tumor DNA in cancer diagnostics with emphasis on early detection. *BMC Med.* 2018;16:166.
81. Amant F, Verhecke M, Wlodarska I, Dehaspe L, Brady P, Brison N, et al. Presymptomatic identification of cancers in pregnant women during noninvasive prenatal testing. *JAMA Oncol.* 2015;1:814–9.

82. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA*. 2015;314:162–9.
83. Pereira E, Camacho-Vanegas O, Anand S, Sebra R, Catalina Camacho S, Garnar-Wortzel L, et al. Personalized circulating tumor DNA biomarkers dynamically predict treatment response and survival in gynecologic cancers. *PLoS One*. 2015;10:e0145754.
84. Narayan A, Carriero NJ, Gettinger SN, Kluytenaar J, Kozak KR, Yock TI, et al. Ultrasensitive measurement of hotspot mutations in tumor DNA in blood using error-suppressed multiplexed deep sequencing. *Cancer Res*. 2012;72:3492–8.
85. Malapelle U, Pisapia P, Sgariglia R, Vigliar E, Biglietto M, Carlomagno C, et al. Less frequently mutated genes in colorectal cancer: evidences from next-generation sequencing of 653 routine cases. *J Clin Pathol*. 2016;69:767–71.
86. Li S, Huang W, Li Y, Chen B, Li D. A Study of hTERT Promoter Methylation in Circulating Tumour DNAs of Patients with Ovarian Magnificent Tumour. *Onco Targets Ther*. 2020;13:12317–23.
87. Giannopoulou L, Mastoraki S, Buderath P, Strati A, Pavlakis K, Kasimir-Bauer S, et al. ESR1 methylation in primary tumors and paired circulating tumor DNA of patients with high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;150:355–60.
88. Liggett TE, Melnikov A, Yi Q, Replogle C, Hu W, Rotmensch J, et al. Distinctive DNA methylation patterns of cell-free plasma DNA in women with malignant ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2011;120:113–20.
89. Ogasawara A, Hihara T, Shintani D, Yabuno A, Ikeda Y, Tai K, et al. Evaluation of Circulating Tumor DNA in Patients with Ovarian Cancer Harboring Somatic PIK3CA or KRAS Mutations. *Cancer Res Treat*. 2020;52:1219–28.
90. Nemtsova MV, Kalinkin AI, Kuznetsova EB, Bure IV, Alekseeva EA, Bykov II, et al. Clinical relevance of somatic mutations in main driver genes detected in gastric cancer patients by next-generation DNA sequencing. *Sci Rep*. 2020;10:504.
91. Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2014;99:956–64.
92. Harris FR, Kovtun IV, Smadbeck J, Multinu F, Jatoi A, Kosari F, et al. Quantification of somatic chromosomal rearrangements in circulating cell-free DNA from ovarian cancers. *Sci Rep*. 2016;6:29831.

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

1 ЖИЛД, 3 СОН

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

ТОМ 1, НОМЕР 3

КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

VOLUME 1, ISSUE 3

Научно-практический журнал по всем
направлениям медицины
основан в 2024 году
Бухарским государственным
медицинским институтом
Выходит один раз в 3 месяца
Учредитель Бухарский государственный
медицинский институт