

Опыт лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы. BRCA-история одной семьи

А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹, А.А. Измайлов^{1,2}, Ш.И. Мусин^{1,2}, И.А. Меньшикова², А.В. Чашин¹, Н.И. Султанбаева¹

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Рак молочной железы (PMЖ) – наиболее распространенный вид злокачественных новообразований и основная причина смертности от рака. Примерно от 5 до 10% случаев PMЖ являются наследственными. BRCA-ассоциированный PMЖ характеризуется более агрессивным течением, чем спорадический. Одним из препаратов, позволяющих улучшить результаты лечения этой группы пациенток, является олапариб. Несколько исследований I и II фаз показали, что PARP-ингибиторы в монотерапии у пациенток с метастатическим PMЖ и герминальной мутацией генов *BRCA1/2* обладают эффективностью. В рандомизированном открытом исследовании III фазы OlympiAD, в котором монотерапия олапарибом сравнивалась со стандартной терапией у пациенток с метастатическим PMЖ с герминальной мутацией генов *BRCA1/2* и отрицательным HER2-статусом, получены многообещающие результаты. Ответ на лечение зарегистрирован в 59,9% случаев в группе олапариба и в 28,8% на стандартной терапии. Полный ответ был зарегистрирован у 9,0% пациенток в группе олапариба и у 1,5% в группе стандартной терапии. Приведен клинический случай лечения пациентки с метастатическим трижды негативным PMЖ с мутацией *BRCA1* с. 5382insC (rs80357906). Получен ответ на терапию олапарибом более 9 мес. после прогрессирования на двух линиях системной химиотерапии. Также рассмотрена родословная пациентки, выявлены родственники со злокачественными опухолями. Проведены скрининговые мероприятия по выявлению родственников пациентки с герминальной мутацией в гене *BRCA1*. У выявленных здоровых родственников с мутацией *BRCA1* с. 5382insC в последующем планируются более тщательные мероприятия для раннего выявления злокачественных новообразований.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, герминальные мутации, ген *BRCA1/2*, родословная, здоровые носители мутаций, PARP-ингибиторы, олапариб

Для цитирования: Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Измайлов А.А., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Чашин А.В., Султанбаева Н.И. Опыт лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы. BRCA-история одной семьи. *Медицинский совет*. 2021;(9):34–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-34-41>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in treating BRCA-associated breast cancer. The BRCA-history of a family

Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Ainur F. Nasretdinov¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Shamil I. Musin^{1,2}, Irina A. Menshikova², Aleksandr V. Chashchin¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia

Abstract

Breast cancer (BC) is the most common cancer and the primary cause of cancer death. About 5 to 10% of breast cancer cases have a hereditary background. BRCA-related breast cancer is characterized by more aggressive phenotype than sporadic breast cancer. Olaparib is one of the drugs that can improve the results of treatment in this group of patients. Several phase I and II trials have shown that PARP inhibitors are effective as monotherapy in patients with metastatic breast cancer and germline BRCA1/2 mutation. A randomized, open-label, phase III trial (the OlympiAD study) comparing olaparib monotherapy and standard treatment in patients with HER2-negative mBC and a germline BRCA1/2 mutation showed hopeful results. The olaparib group registered an objective response of 59.9% compared to 28.8% in the standard therapy. A complete response was reported for 9.0% of patients in the olaparib group and 1.5% in the standard therapy group. A clinical case of treatment of a triple-negative breast cancer patient with BRCA1 c.5382insC (rs80357906) mutation is presented. There was a response to over 9-month olaparib therapy after progression on two systemic chemotherapy lines. The pedigree of the patient was also considered, her relatives with malignant tumours were identified. Screening tests were done to detect the patient's relatives with a germline mutation in the BRCA1 gene. More thorough tests are planned to be done for early detection of malignant neoplasms in the identified healthy relatives with BRCA1 c.5382insC mutation.

Keywords: hereditary breast cancer, germline mutations, *BRCA1/2* gene, pedigree, healthy carriers of mutations, PARP inhibitors, olaparib

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) – наиболее распространенный вид злокачественных новообразований и основная причина смертности от рака среди женщин во всем мире [1]. Примерно от 5 до 10% случаев PMЖ являются наследственными и до 25% случаев наследственного PMЖ связано с герминальной мутацией определенных генов [2]. Наиболее изучены гены *BRCA1* и *BRCA2*, чьи высокопенетрантные мутации связаны с синдромом наследственного PMЖ и яичников [3, 4]. Женщины с мутациями генов *BRCA1/2* имеют пожизненный риск развития PMЖ и яичников от 45 до 75% и от 18 до 40% соответственно [5–7].

BRCA-ассоциированный PMЖ характеризуется более агрессивным течением, чем спорадический. Ассоциированный с мутацией в генах *BRCA1/2* PMЖ чаще бывает вариантом трижды негативного морфологического подтипа [5, 8–11]. Была выдвинута гипотеза, что BRCA-ассоциированный PMЖ имеет худший прогноз по сравнению со спорадической формой PMЖ. Важным шагом в эволюции лекарственной терапии PMЖ явилось изучение как соматических, так и герминальных мутаций [11, 12]. Исследования мутаций позволили разработать PARP-ингибиторы, которые способствуют коллапсу репликационной вилки с образованием двуниевых разрывов ДНК с последующей гибелью злокачественной клетки.

В литературном обзоре, посвященном BRCA-ассоциированному PMЖ, обработано 1330 статей из базы PUBMED, изучены данные 105 220 пациенток, из которых 3588 (3,4%) являются носителями мутации генов *BRCA1/2* [13]. Двадцать семь исследований были включены в метаанализ для оценки общей выживаемости (ОВ). Метаанализ показал значительно более высокий риск смерти для носителей мутации гена *BRCA1* по сравнению с контрольной группой (ОР 1,30, 95% ДИ 1,11–1,52; $p = 0,001$).

Прогностическая роль мутаций гена *BRCA2* с точки зрения ОВ оценивалась в 12 исследованиях. Метаанализ этих данных показал более низкую специфическую выживаемость, связанную с PMЖ, для носителей мутации гена *BRCA2* по сравнению с контрольной группой в обеих популяциях в целом (ОР 1,29, 95% ДИ 1,03–1,62; $p = 0,03$).

В графике, представленном на рис. 1, продемонстрирована специфическая выживаемость для PMЖ, связанная с мутационным статусом, по данным различных авторов. Безусловно, наличие мутации в генах *BRCA1/2* ухудшает прогноз в этой группе пациенток.

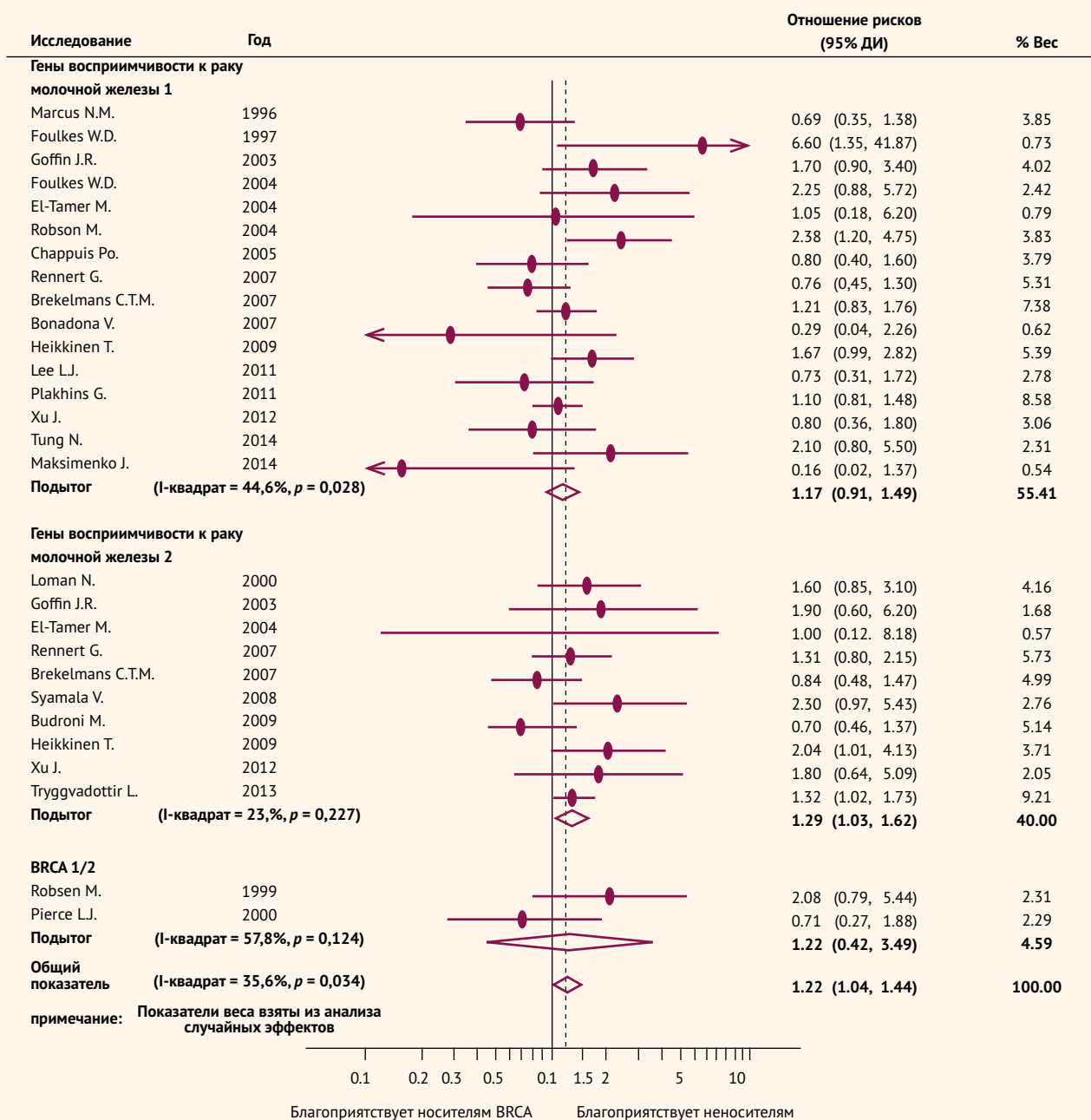
Одним из препаратов, позволяющих улучшить результаты лечения в этой группе, является олапариб.

Результаты клинических исследований I и II фаз указали на эффективность применения PARP-ингибиторов у пациенток с метастатическим PMЖ и наличием герминальной мутации в генах *BRCA1/2* [14, 15].

В рандомизированном открытом исследовании III фазы OlympiAD, в котором монотерапия олапарибом сравнивалась со стандартной терапией у пациенток с метастатическим PMЖ с герминальной мутацией генов *BRCA1/2* и отрицательным HER2 статусом и получавшим не более двух предшествующих линий химиотерапии по поводу метастатического рака, олапариб продемонстрировал многообещающие результаты. Пациентки были распределены случайным образом в соотношении 2:1 в группу олапариба по 600 мг/сут или в группу стандартной терапии (капецитабин, эрибулин или винорельбин). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности. После прогрессирования заболевания лечение оставалось на усмотрение исследователя. Кроссовер на олапариб не был разрешен в этом исследовании. С 7 апреля 2014 г. по 27 ноября 2015 г. в общей сложности 302 пациентки были рандомизированы, из них 205 – в группу олапариба, а 97 – в группу стандартной терапии. Первичная конечная точка была оценена после 234 (77,5%) случаев прогрессирования заболевания (по оценке заслепленной независимой центральной команды) или смерти. Медиана ВБП была значимо выше в группе олапариба, чем в группе стандартной терапии (7,0 мес. против 4,2 мес.; отношение рисков прогрессирования болезни или смерти 0,58; 95% доверительный интервал – ДИ от 0,43 до 0,80; $p < 0,001$; рис. 2.)

Через 12 мес. у 25,9% пациентов в группе олапариба и у 15,0% пациентов в группе стандартной терапии не было отмечено прогрессирования заболевания или смерти. По данным независимой центральной команды, ответ на лечение зарегистрирован у 100 пациенток из 167 с имеющимися измеряемыми очагами в группе олапариба (59,9%; 95% ДИ от 52,0 до 67,4) и у 19 из 66 пациенток на стандартной терапии (28,8%; 95% ДИ от 18,3 до 41,3). Полный ответ был зарегистрирован у 9,0% пациенток в группе олапариба и у 1,5% в группе стандартной терапии. Медиана продолжительности ответа составила 6,4 мес. в группе олапариба и 7,1 мес. в группе стандартной терапии, медиана времени до наступления ответа составила 47 и 45 дней

● Рисунок 1. Специфичная выживаемость для РМЖ по мутационному статусу BRCA [13]
 ● Figure 1. Breast cancer-specific survival according to BRCA mutation status [13]



соответственно [16]. Медианы времени до наступления ответа были практически равнозначны как для олапариба, так и для стандартной терапии, этот факт важен для пациентов с выраженной симптоматикой и быстрой прогрессией.

Хотя в целом нет существенной разницы в ОВ для групп олапариба и стандартной терапии (рис. 3), целью этого исследования не являлась оценка различий в ОВ. Анализ ОВ также может быть затруднен последующими линиями терапии.

Проведение исследования для пациенток с трижды негативным РМЖ является важным, учитывая ограниченное количество вариантов после прогрессии на антрациклинах и таксанах.

BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РМЖ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Мы приводим клиническое наблюдение пациентки с наследственным раком.

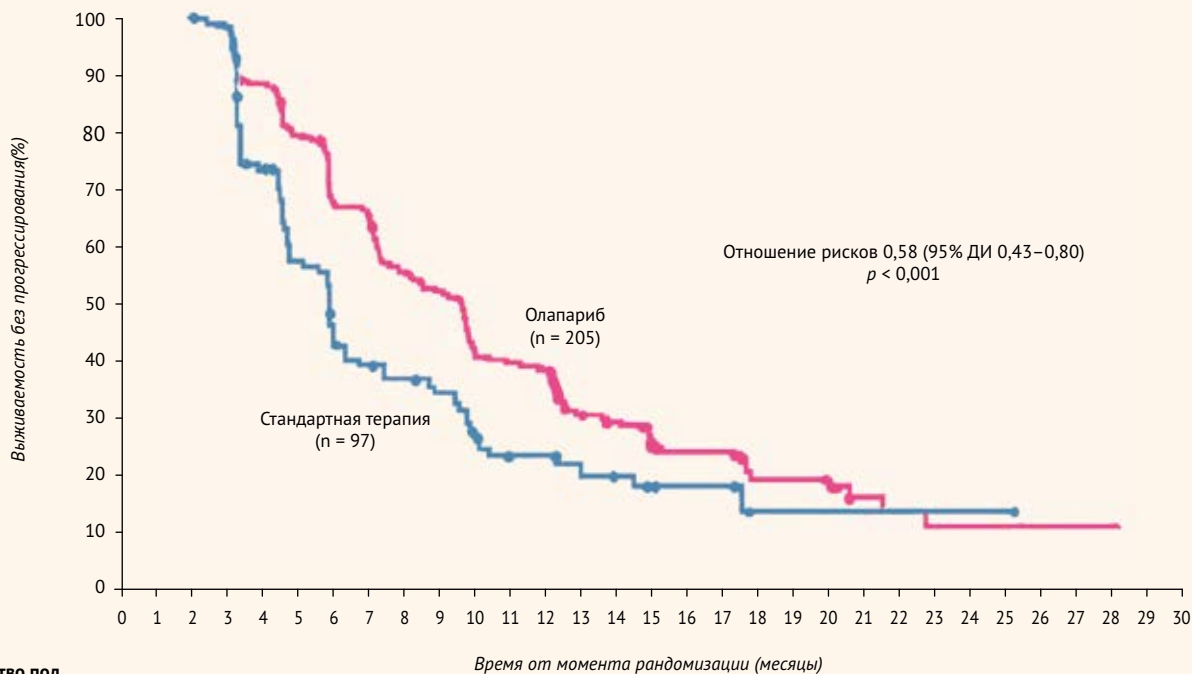
Жизнь с BRCA. Онкологическая родословная семьи

Из семейного анамнеза отмечено наличие злокачественных новообразований у родственников со стороны отца. У тети пациентки был установлен РМЖ: в возрасте 49 лет манифестация злокачественной опухоли. У отца – рак предстательной железы, манифестация в возрасте 62 лет. У родного брата пациентки в возрасте 63 года констатирован рак желудка. По результатам молекулярно-генетического

● **Рисунок 2.** Медиана выживаемости без прогрессирования по Kaplan–Meier [16]

● **Figure 2.** Kaplan–Meier curve of median progression-free survival [16]

Выживаемость без прогрессирования



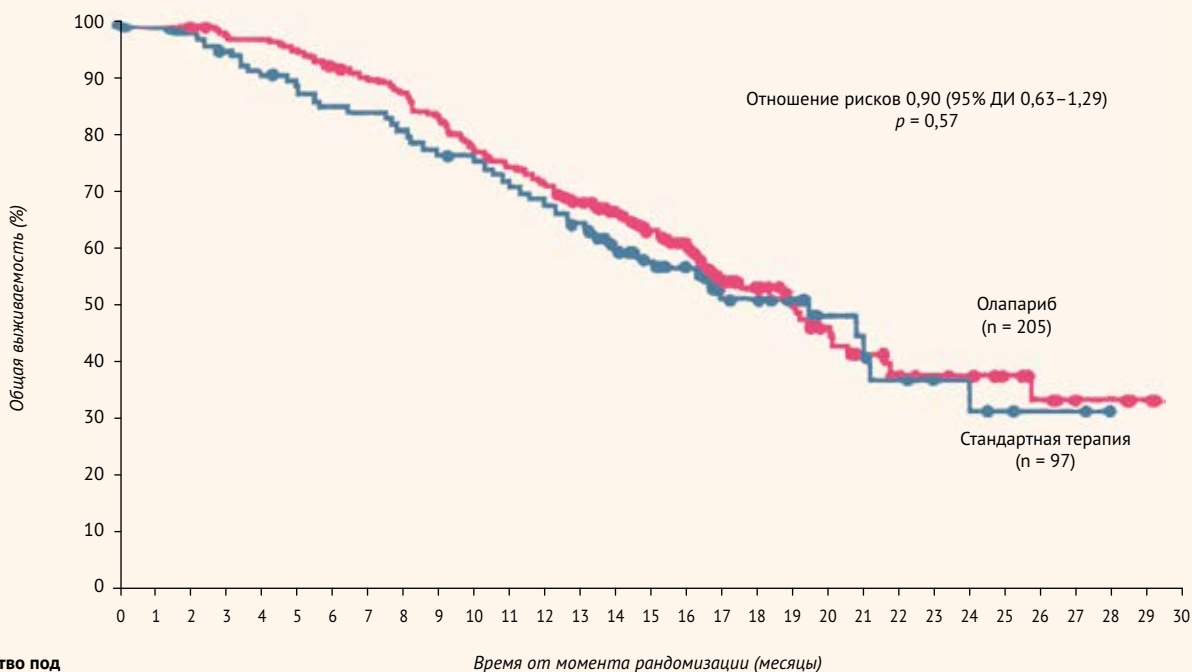
Количество под угрозой выбывания

Олапариб	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
Стандартная терапия	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

● **Рисунок 3.** Общая выживаемость в исследовании OlympiAD по Kaplan–Meier [14]

● **Figure 3.** Kaplan–Meier curve of overall survival in OlympiAD study [14]

Общая выживаемость



Количество под угрозой выбывания

Олапариб	205	205	205	201	199	195	189	183	178	170	159	153	146	133	109	93	78	59	46	38	30	25	18	15	14	12	8	6	4	2	0
Стандартная терапия	97	93	92	88	85	82	78	77	74	71	69	65	62	57	50	39	34	28	24	21	13	12	9	8	7	5	4	4	2	0	0

тестирования родственников пробанда выявлено наличие мутации с. 5382insC в гене *BRCA1* у ее дочери, двоюродного племянника, а также троюродных племянниц. На рис. 4 представлено генеалогическое древо пациентки.

Пациентка Н. 1955 г.р. в возрасте 60 лет обратилась в онкологический диспансер по поводу опухолевидного образования в правой подмышечной области в августе 2015 г. При обследовании выявлено наличие опухоли добавочной молочной железы. Гистология: инфильтрирующая карцинома молочной железы, неспецифический тип умеренной степени злокачественности. ИГХ: Эр-, Пр-, Her2neu-, Ki67 –35%.

Установлен диагноз – рак добавочной доли правой молочной железы ст. IIIA T3N1M0 гр. II. Пациентке проведено 4 курса неoadъювантной химиотерапии в режиме доксорубин + циклофосфан с частичным ответом и 19.01.2016 выполнена резекция эктопированной доли правой молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. Морфологически констатирована 4-я степень патоморфоза. Проведено 4 курса адъювантной химиотерапии в прежнем режиме, лечение завершила в мае 2016 г.

Через 41 мес. от манифестации заболевания в феврале 2019 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания – метастазы во внутригрудные, подмышечные лимфоузлы слева, легкие.

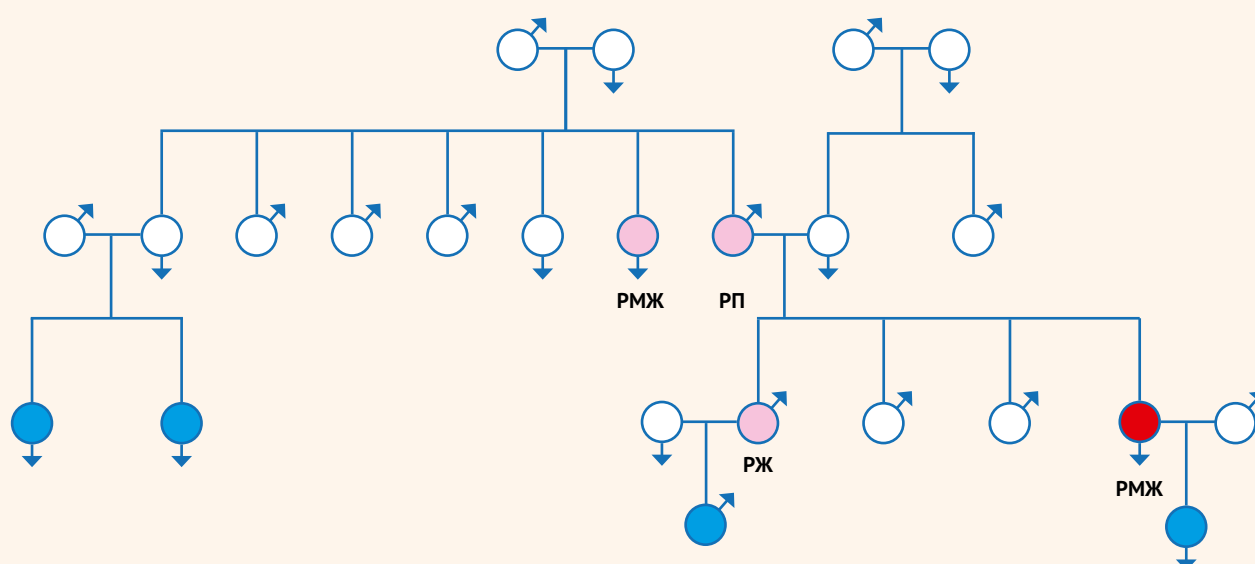
С учетом ранее проведенного лечения с препаратами антрациклинового ряда и достижения кумулятивной дозы пациентке проведено 12 еженедельных введений пакли-

таксела в дозе 80 мг/м². В связи с прогрессией заболевания лечение завершено в июне 2019 г. Клинически у пациентки на фоне терапии паклитакселом отмечалось нарастание одышки, в связи с чем она была направлена на обследование. По данным ПЭТ КТ от 12.07.2019 констатирована прогрессия заболевания. Таким образом, у пациентки на фоне терапии паклитакселом через 2 мес. отмечена прогрессия заболевания.

С августа 2019 г. переход на 2-ю линию химиотерапии: эрибулин 1,4 мг/м² в 1-й, 8-й дни; цикл 21 день. До июня 2020 г. проведено 10 курсов химиотерапии по данной схеме. По данным ПЭТ КТ от 10.11.2019 на фоне лекарственной терапии эрибулином констатирована положительная динамика, а по данным ПЭТ КТ от 10.11.2019 на фоне химиотерапии отмечена стабилизация заболевания. На фоне терапии эрибулином через 11 мес. констатирована прогрессия заболевания. По данным ПЭТ КТ от 15.06.2020 (рис. 5, а, б) в сравнении с 12.07.2019 повышение метаболической активности во внутригрудных лимфоузлах, в очагах правой молочной железы (увеличение размеров), появились новые очаги поражения во внутригрудных лимфоузлах.

Принимая во внимание особенности трижды негативного РМЖ, проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого было выявлено наличие герминальной мутации *BRCA1* с. 5382insC (rs80357906) от 13.07.2020 в образцах крови и опухолевой ткани пациентки методом ПЦР.

● **Рисунок 4.** Генеалогическое древо пробанда. *BRCA*–история одной семьи
● **Figure 4.** Family tree of the proband. The *BRCA*-history of a family



♂ – мужчины; ♀ – женщины; ♂ – мужчины со злокачественными новообразованиями в анамнезе; ♀ – женщины со злокачественными новообразованиями в анамнезе; ♂ – здоровые мужчины с герминальной мутацией с.5382insC в гене *BRCA1*; ♀ – здоровые женщины с герминальной мутацией с.5382insC в гене *BRCA1*; ▾ – пробанда; РП – рак предстательной железы; РМЖ – рак молочной железы; РЖ – рак желудка

Наличие герминальной мутации у пациентки явилось показанием для направления кровных родственников больной на определение мутации с. 5382insC в гене *BRCA1* и рекомендацией для лечения самой пациентки PAR-ингибиторами.

В качестве PARP-ингибитора при лечении BRCA-ассоциированного РМЖ, согласно клиническим рекомендациям, рекомендован олапариб, который пациентка начала принимать с августа 2020 г.

Суточная доза таблетированной формы олапариба составляет 600 мг. Лечение планируется до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. На фоне проводимой терапии в первые 4 нед. пациентка отмечала слабость до II ст., эпизоды тошноты I ст. по СТCAE v 5.0. Гематологической токсичности или каких-либо других побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не отмечено.

На контрольном ПЭТ КТ от 25.11.2020: метаболически активное объемное образование правой молочной железы; фоновый правый подмышечный лимфоузел – злокачественного генеза. Метаболически активные внутригрудные лимфоузлы (рис. 6). В сравнении с ПЭТ КТ от 15.06.2020 – положительная динамика, зарегистрирован частичный ответ. В настоящее время пациентка продолжает терапию олапарибом в прежней дозе. Редукции или отмены олапариба не было.

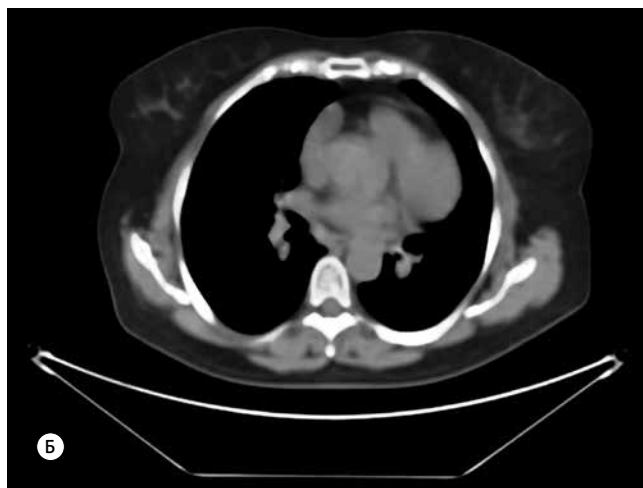
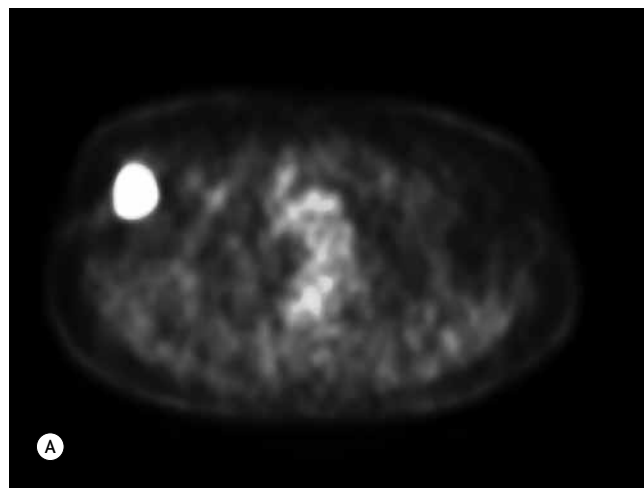
Результаты анализа BRCA-ассоциированных злокачественных новообразований у одной семьи показали, что скрининг мутаций *BRCA 1/2* может иметь решающее значение для раннего выявления злокачественных новообразований. Исходя из вышеизложенного родственникам пациента было предложено пройти молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации *BRCA1* с. 5382insC. Среди кровных родственников проба у дочери пациентки, двоюродного племянника, а также у двух троюродных племянниц выявлены герминальные мутации с. 5382insC в гене *BRCA1*. Указанным родственникам пациента даны рекомендации по профилактике и скринингу злокачественных новообразований

молочных желез и яичников. Скрининг предполагается с достижения возраста 40 лет, в настоящее время дочери пациентки 39 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

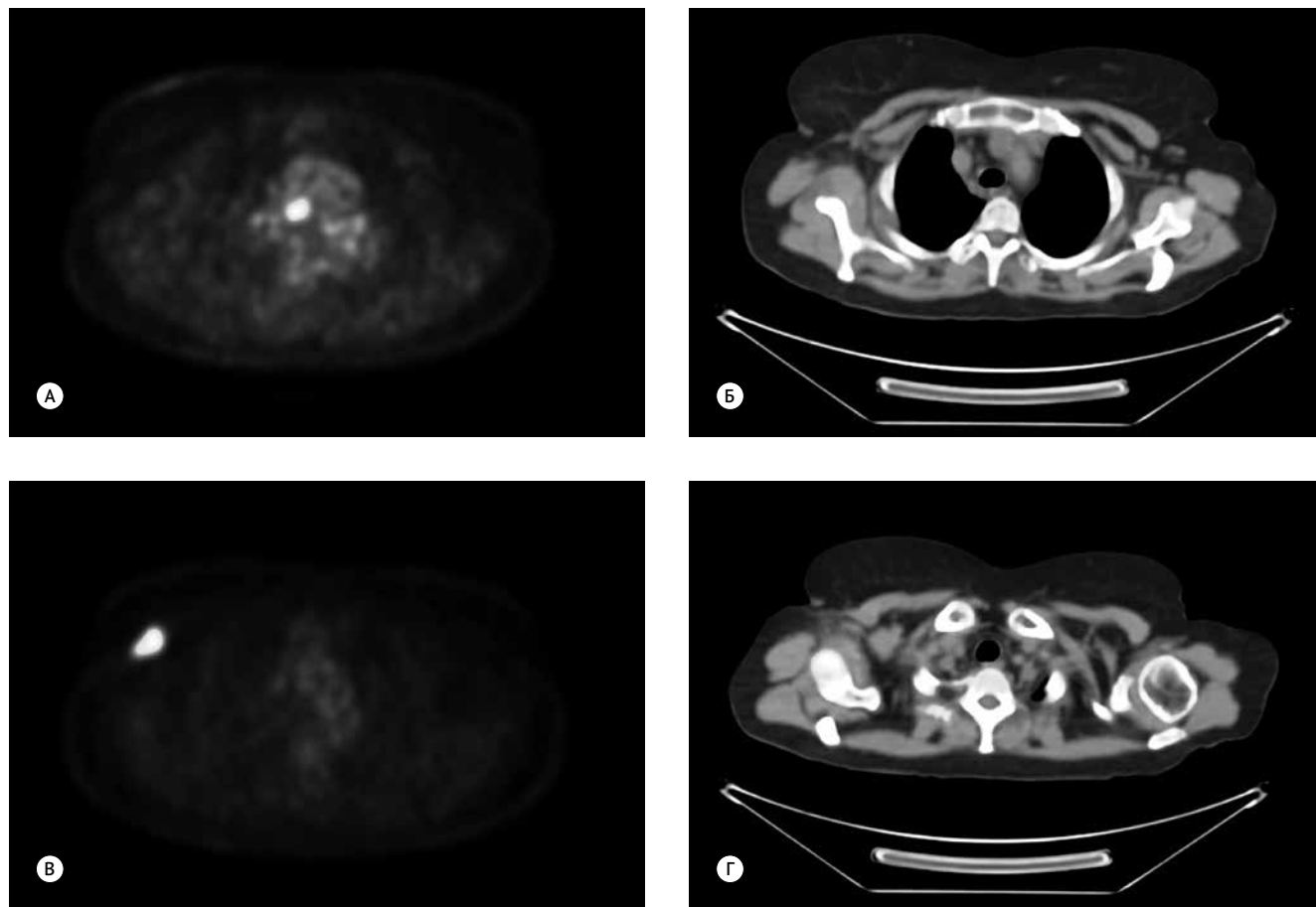
Олапариб действительно демонстрирует оптимальные результаты в противоопухолевой терапии BRCA-мутированного РМЖ. В представленном клиническом примере олапариб показал не только объективный ответ, но и 10-месячную ВБП на момент среза, уже в 3-й линии терапии метастатического РМЖ, и вполне управляемый спектр побочных явлений. Обладая преимуществом в спектре токсических проявлений в сравнении с возможно применимой химиотерапией (в исследовании OlympiAD частота нежелательных явлений 3-й и выше степени токсичности по критериям СТC AE 5.0 составила 38% в группе олапариба и 49,5% в группе химиотерапии), описываемый PARP-ингибитор становится более выгодной опцией для лечения пациенток с мутацией в гене *BRCA* на поздних линиях [17]. Однако, надо заметить, что герминальная мутация в гене *BRCA* подразумевает нечто большее, чем прогностический фактор ответа на таргетную терапию. Наследственная *BRCA*-мутация – болезнь не одного человека, но семейная болезнь. Родственники пациента и потенциальные носители герминальной мутации предрасположены к появлению злокачественных новообразований молочной железы, яичников и фаллопиевых труб, грудной железы у мужчин, поджелудочной и предстательной желез [18]. Мероприятия, направленные на поиск носителей данной мутации у родственников пациента, а в приведенном случае у дочери, двоюродного племянника, а также троюродных племянниц, могут проспективно помочь выявлению злокачественных новообразований, ассоциированных с герминальной мутацией гена *BRCA*, на ранних стадиях. Это позволит оказать выраженное влияние на улучшение показателей смертности от заболевания и выявление опухоли на ранней стадии.

- **Рисунок 5.** ПЭТ КТ от 15.06.2020: повышение метаболической активности в очагах правой молочной железы (увеличение размеров)
- **Figure 5.** PET-CT scans of June 15, 2020: foci of increased metabolic activity in the right breast (increase in size)



● **Рисунок 6.** ПЭТ КТ от 25.11.2020: А, Б – метаболически активные внутригрудные лимфоузлы; В, Г – метаболически активное объемное образование правой молочной железы

● **Figure 6.** PET-CT scans of November 25, 2020: А, Б – metabolically active intrathoracic lymph nodes; В, Г – right breast metabolically active mass



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение герминальных мутаций в гене *BRCA 1/2* способствует ранней выявляемости злокачественных новообразований. Также, в свою очередь, персонализация лечения этой группы пациенток позволяет улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты терапии.

Олапариб в нашей практике показал хороший противоопухолевый эффект. Препарат продемонстрировал безопасный профиль токсичности, вызывая слабость 2-й степени и тошноту 1-й степени. Через 10 мес. после начала терапии прогрессирования заболевания не отмечается, и пациентка остается на терапии олапарибом.

В лечении больных трижды негативным РМЖ, где не так много опций, PARP-ингибиторы являются современной и эффективной терапией. Знание о наличии мутации в гене *BRCA* может повлиять на исход заболевания, добавление олапариба позволяет улучшить показатели ВБП и ОВ. Олапариб продемонстрировал удовлетворительный профиль переносимости.

BRCA – диагностика является крайне важным элементом не только в лечении пациента, но и профилактике многих онкологических нозологий.



Поступила / Received 04.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2021

Принята в печать / Accepted 02.06.2021

Список литературы / References

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
2. Shiovitz S., Korde L.A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1291–1299. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>.
3. Hall J.M., Lee M.K., Newman B., Morrow J.E., Anderson L.A., Huey B., King M.C. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990;250(4988):1684–1689. <https://doi.org/10.1126/science.2270482>.
4. Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J., Quirk Y., Ford D., Collins N. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, *BRCA2*, to chromosome 13q12-13. *Science.* 1994;265(5181):2088–2090. <https://doi.org/10.1126/science.8091231>.
5. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117–1130. <https://doi.org/10.1086/375033>.
6. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
7. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science.* 2003;302(5645):643–646. <https://doi.org/10.1126/science.1088759>.

8. Staaf J, Glodzik D, Bosch A, Vallon-Christersson J, Reuterswärd C, Häkkinen J. et al. Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study. *Nat Med*. 2019;25(10):1526–1533. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0582-4>.
9. Lakhani S.R., Jacquemier J., Sloane J.P., Gusterson B.A., Anderson T.J., van de Vijver M.J. et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Nat Cancer Inst*. 1998;90(15):1138–1145. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.15.1138>.
10. Southey M.C., Ramus S.J., Dowty J.G., Smith L.D., T esoriero A.A., Wong E.E. et al. Morphological predictors of BRCA1 germline mutations in young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2011;104(6):903–909. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.41>.
11. Sultanbaev A., Minniakhmetov I., Sultanbaeva N., Menshikov K., Nasretidinov A., Musin S. Identification of gene mutations in patients with breast cancer in a region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 6):S1250. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.045>.
12. Sultanbaev A., Menshikov K., Musin S., Nasretidinov A., Sultanbaeva N. Inhibitors of Cyclin-dependent Kinases 4/6 for Breast Cancer Patients with different Somatic Mutations of the PIK3CA Gene. *Physician*. 2021;7(1). <https://doi.org/10.38192/1.7.1.eaf020>.
13. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E., Olopade O.I., Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(40):e4975) <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004975>.
14. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncology*. 2015;33(3):244–250. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728>.
15. Tutt A., Robson M., Garber J.E., Domchek S.M., Audeh M.W., Weitzel J.N. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235–244. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60892-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60892-6).
16. Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New Eng J Med*. 2017;377(6):523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
17. Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.A., Senkus E., Xu B. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>.
18. Lee M.V., Katabathina V.S., Bowersom M.L., Mityul M.I., Shetty A.S., Elsayes K.M. et al. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics*. 2017;37(4):1005–1023. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160144>.

Информация об авторах:

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-0996-5995; rkodrb@yandex.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru

Насретдинов Айнур Фанутович, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-8340-7962; rkodrb@yandex.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., профессор кафедры урологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-8461-9243; ufa.rkod@doctorr.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0003-1185-977X; rkodrb@yandex.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0002-8665-8895; i-menshikova@bk.ru

Чашин Александр Владимирович, врач-онколог хирургического отделения №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-4428-8360; rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-5926-0446; nd.sultan@rambler.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-0996-5995; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Oncology with Oncology and Pathology Courses of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; oncologist at the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru

Ainur F. Nasretidinov, Oncologist at the Outpatient Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-8340-7962; rkodrb@yandex.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-8461-9243; ufa.rkod@doctorr.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Chair of Oncology and Pathology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University of the Ministry; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; ORCID: 0000-0003-1185-977X; musin_shamil@mail.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan 450000, Russia; ORCID: 0000-0002-8665-8895; i-menshikova@bk.ru

Aleksandr V. Chashchin, Oncologist at the Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-4428-8360; rkodrb@yandex.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist at the Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-5926-0446; nd.sultan@rambler.ru