

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-38-44

**Цитирование:** Фролова М.А., Стенина М.Б. Особенности тестирования мутаций BRCA1/2 у больных распространенным HER2-негативным раком молочной железы в Российской Федерации (результаты опроса онкологов России). Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (2) : 38–44

## ОСОБЕННОСТИ ТЕСТИРОВАНИЯ МУТАЦИЙ BRCA1/2 У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ОНКОЛОГОВ РОССИИ)

М.А. Фролова, М.Б. Стенина

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме:** Наличие у пациентов наследственных мутаций в генах BRCA1/2 влияет на тактику хирургического лечения при раннем раке и лекарственного лечения при распространенном HER2-негативном раке молочной железы. В статье представлены результаты опроса российских онкологов, посвященного различным аспектам генетического тестирования на наследственные мутации в генах BRCA1/2 в реальной клинической практике. Обсуждены вопросы показаний к тестированию, методы тестирования, источники финансирования.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, наследственные мутации в генах BRCA1/2, генетическое тестирование

Наследственный рак молочной железы (PMЖ) составляет 5–10% всех случаев. Около 70% наследственных случаев PMЖ связаны с мутациями в генах BRCA1/2, наличие которых в несколько раз повышает риск развития PMЖ и яичников: для женщин-носителей данных мутаций совокупный риск развития рака молочной железы или яичников к возрасту 70 лет составляет 45–66% и 11–41%, соответственно [1–3]. До недавнего времени выявление мутаций в генах BRCA1/2 отражалось главным образом на тактике лечения раннего PMЖ и определяло объем хирургического вмешательства (отказ от органосохраняющих операций, выполнение профилактических мастэктомий), а также требовало более тщательного наблюдения и обследования с целью максимально раннего выявления заболевания у носительниц этой генетической особенности. Однако в последние годы появились препараты, обладающие уникальной эффективностью при BRCA1/2-ассоциированном HER2-негативном PMЖ — ингибиторы PARP талазопариб и олапариб, которые сегодня рекомендуются при распространенном BRCA-ассоциированном HER2-негативном PMЖ больным, получавшим ранее химиотерапию по поводу раннего или метастатического заболевания [4–8]. Таким образом, возрастающее значение генетического тестирования определяется наличием специфических мер профилактики и лечения наследственного PMЖ:

- отказ от органосохраняющего лечения в пользу радикальной мастэктомии;
- профилактическое удаление здоровой молочной железы; профилактическая овариоэктомия;
- более тщательное наблюдение;

- ингибиторы PARP для лечения распространенного BRCA-ассоциированного HER2-негативного PMЖ;
- информирование и обследование родственников. Согласно национальным рекомендациям, определение герминальных мутаций в генах BRCA1/2 в крови пациента и консультация врача-генетика для определения тактики лечения рекомендуется:
  - женщинам с подтвержденным PMЖ при отягощенном семейном анамнезе (наличие PMЖ у близких родственников в возрасте ≤50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, PMЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы);
  - женщинам с подтвержденным PMЖ в возрасте < 45 лет;
  - женщинам < 60 лет с тройным негативным фенотипом PMЖ;
  - женщинам с первично-множественным PMЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контралатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы);
  - при PMЖ у мужчин [9].

В связи с актуальностью оптимизации подходов к тестированию мутаций в генах BRCA1/2 и лечению BRCA-ассоциированного PMЖ в реальной клинической практике компанией Пфайзер при поддержке ТС Онкологии проведен опрос онкологов, посвященный данному вопросу. Веб-анкетирование проводилось на сайте med4share.ru с 12 по 29 сентября 2020 года. Приглашение к анкетированию было разослано по базе данных ТС Онкологии. Получены и обработаны 75 анкет. Внешний вид и содержание анкет представлены на рис. 1.

### Анкетирование по BRCA-ассоциированному HER2-негативному метастатическому РМЖ (мРМЖ)

\* звездочкой отмечены вопросы обязательные к ответу

**1. По специальности Вы:** \*

- Онколог
- Хирург
- Другая специальность

**2. Просьба указать регион, город \***

Центральный федеральный округ

**3. Уточните Ваше место работы \***

- федеральный/региональный центр
- стационар многопрофильной больницы
- онкологический диспансер
- районная поликлиника
- Другое

**4. Сколько в среднем за месяц Вы наблюдаете пациентов с мРМЖ? \***

- Меньше 10
- От 10 до 20
- Более 20

**5. Распределите по степени важности, с Вашей точки зрения, критерии в клинических рекомендациях МЗ РФ для проведения генетического анализа мутаций в генах BRCA (1 - наименее важный, 5 - наиболее важный)? \***

	1	2	3	4	5
подтвержденный РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте ≤50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчин, метастатического рака предстательной железы);	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
подтвержденный РМЖ у женщин в возрасте <45 лет;	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
тройной негативный фенотип РМЖ у женщин в возрасте ≤ 60 лет	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
первично-множественный РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контрлатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы);	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
РМЖ у мужчин	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Перед переходом к следующему вопросу убедитесь, что распределили все критерии по степени важности

**6. Если исключить финансовые и другие ограничения для диагностики, считаете ли Вы целесообразным проведение генетического анализа мутаций в генах BRCA ВСЕМ пациентам с рецидивирующим или метастатическим РМЖ? \***

- Да
- Нет
- Не определился

**7. Сколько в среднем за месяц у Вас под наблюдением находится пациентов с BRCA-ассоциированным HER2- мРМЖ (как вновь диагностированных, так и продолжающих лечение)? \***

- Нет таких пациентов
- Меньше 3
- Более 3

**8. Какому % пациентов с мРМЖ и наличием факторов риска, Вы проводите генетический анализ мутаций в генах BRCA**

**пациентам с HR+ HER2- мРМЖ: \***

- <10%
- 10-30%
- 30-50%
- >50%

**пациентам с ТН мРМЖ: \***

- <10%
- 10-30%
- 30-50%
- >50%

**9. В каком % случаев для проведения первичного генетического анализа наследственных мутаций в генах BRCA при мРМЖ Вы используете метод ПЦР? \***

- <30%
- 30-50%
- 50-75%
- >75%

**10. В каком % случаев Вам дополнительно (т.е. после первичного генетического анализа методом ПЦР) требуется проведение расширенного генетического анализа наследственных мутаций в генах BRCA (в том числе полного секвенирования) при мРМЖ? \***

- <10%
- 10-30%
- 30-50%
- >50%

**11. Каковы возможности для проведения генетического анализа наследственных мутаций в генах BRCA в Вашем регионе**

**методом ПЦР \***

- Программа ОМС
- Программа диагностики RUSSCO
- Др. программы диагностики
- Собственные средства пациента

**методом NGS \***

- Программа ОМС
- Программа диагностики RUSSCO
- Др. программы диагностики
- Собственные средства пациента

**12. Какому количеству пациентов с BRCA-ассоциированным HR+ HER2- мРМЖ Вы назначили ингибиторы PARP в 2020 г.?**

Кол-во пациентов с BRCA-ассоциированным HR+ HER2- мРМЖ: \*

указать число

Кол-во пациентов на терапии ингибиторами PARP: \*

указать число

**13. Какому количеству пациентов с BRCA-ассоциированным ТН мРМЖ Вы назначили ингибиторы PARP в 2020 г.?**

Кол-во пациентов с BRCA-ассоциированным ТН- мРМЖ: \*

указать число

Кол-во пациентов на терапии ингибиторами PARP: \*

указать число

**Рисунок 1.** Внешний вид и содержание анкет, использованных при опросе, посвященном метастатическому BRCA-ассоциированному HER2-негативному РМЖ.

Подавляющее большинство участников опроса (91%) являются онкологами, и лишь 9% респондентов — врачами других специальностей. Распределение респондентов по регионам России представлено в табл. 1. Наибольшее количество докторов, принявших участие в опросе, представляли Центральный федеральный округ (22%), Москву (20%), Санкт-Петербург (15%), Приволжский федеральный округ (13%) и Сибирский федеральный округ (10%).

Участники опроса в большинстве случаев (74%) работают в специализированных онкологических учреждениях, в т. ч. в онкологических диспансерах — 55%, федеральных/региональных онкологических центрах — 19%, и только 26% докторов представляют другие учреждения, а именно стационары многопрофильных больниц (9%) и районные поликлиники (6%) (табл. 2).

## Вопросы онкохирургии

**Таблица 1.** Распределение онкологов, принявших участие в опросе, по регионам России

Регионы России	% от общего количества
Центральный федеральный округ	22
Москва	20
Санкт-Петербург	15
Приволжский федеральный округ	13
Сибирский федеральный округ	10
Уральский федеральный округ	5
Дальневосточный федеральный округ	5
Северо-Западный федеральный округ	5
Южный федеральный округ	3
Северо-Кавказский федеральный округ	2
<b>Всего</b>	<b>100</b>

**Таблица 2.** Распределение респондентов в зависимости от места работы

Место работы специалиста	% от общего количества
Онкологический диспансер	55
Федеральный/региональный центр	19
Другое учреждение	11
Стационар многопрофильной больницы	9
Районная поликлиника	6
<b>Всего</b>	<b>100</b>

Более половины докторов (51%) наблюдают в месяц 20 и более больных распространенным РМЖ, 27% докторов — от 10 до 20 больных и 22% докторов — менее 10 больных метастатическим РМЖ (табл. 3). Таким образом, в целом в опросе приняли участие преимущественно врачи-онкологи, работающие в профильных онкологических стационарах и имеющие достаточный опыт лечения больных распространенным РМЖ.

По мнению респондентов, среди рекомендованных Минздравом РФ показаний для генетического тестирования на первом месте по значимости оказалась отягощенная наследственность: за это проголосовали 54% респондентов; на втором месте оказался возраст < 45 лет на момент установления диагноза (39% респондентов); третье место было отдано случаям первично множественного рака (36% респондентов) (табл. 4). Подавляющее большинство врачей (80%) считают целесообразным проведение анализа на BRCA1/2 мутации всем больным распространенным HER2-негативным РМЖ, если это не лимитируется финансовыми или иными ограничениями. Следует подчеркнуть важность направления на BRCA тестирование пациенток не только с тройным негативным раком, но и с гормонозависимыми опухолями, а также пациенток пожилого возраста [10,11]. Традиционно эти категории больных меньше всего ассоциируются с наследственными мутациями. К сожалению, это приводит к потере значительного количества

**Таблица 3.** Ежемесячное количество больных распространенным РМЖ, наблюдаемых респондентами

Количество больных распространенным РМЖ, наблюдаемых в течение 1 мес.	% от общего количества
Менее 10	22
От 10 до 20	27
Более 20	51
<b>Всего</b>	<b>100</b>

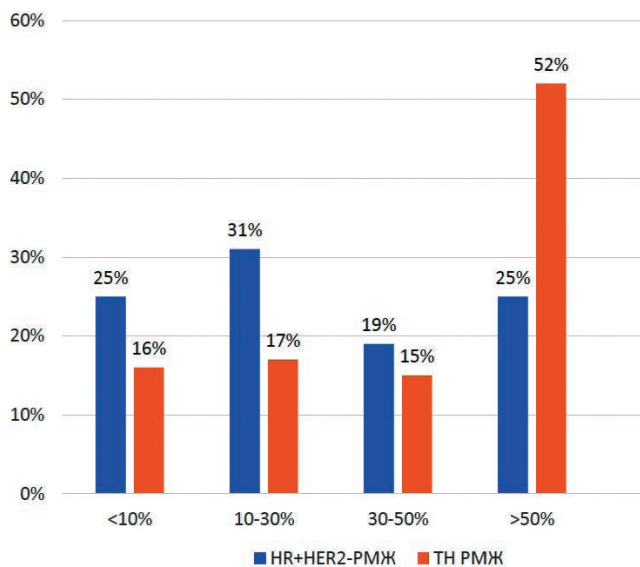
**Таблица 4.** Распределение показаний к генетическому тестированию по степени значимости

Распределите по степени важности, с Вашей точки зрения, критерии в клинических рекомендациях МЗ РФ для проведения генетического анализа мутаций в генах BRCA (1-наименее важный, 5-наиболее важный)	Место
Подтвержденный РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте ≤ 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы)	1 место (5 баллов — 54% респондентов)
Подтвержденный РМЖ у женщин в возрасте < 45 лет	2 место (5 баллов — 39% респондентов)
Тройной негативный фенотип РМЖ у женщин в возрасте ≤ 60 лет	4 место (5 баллов — 33% респондентов)
Первично-множественный РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контралатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы)	3 место (5 баллов — 36% респондентов)
РМЖ у мужчин	5 место (5 баллов — 25% респондентов)

пациенток с BRCA мутациями и неполучение ими современного эффективного лечения PARP ингибиторами, что и подтверждают нижеследующие данные.

Согласно результатам опроса, чаще всего анализ на мутации в генах BRCA1/2 проводится при метастатическом тройном негативном РМЖ: 52% респондентов направляют более 50% больных этой категории на генетическое тестирование. Гораздо реже генетическое тестирование назначается при метастатическом гормонозависимом HER2-негативном РМЖ: только 25% респондентов направляют на генетическое обследование более 50% больных этой категории (рис. 1). В среднем только половина больных метастатическим тройным негативным РМЖ направляются на тестирование, в то время как при гормонозависимом РМЖ эта цифра еще меньше и составляет всего 35%.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ, основным методом определения мутаций в генах BRCA1/2 у всех больных метастатическим HER2-негативным РМЖ является ПЦР [9]. Следует отметить, что методом ПЦР



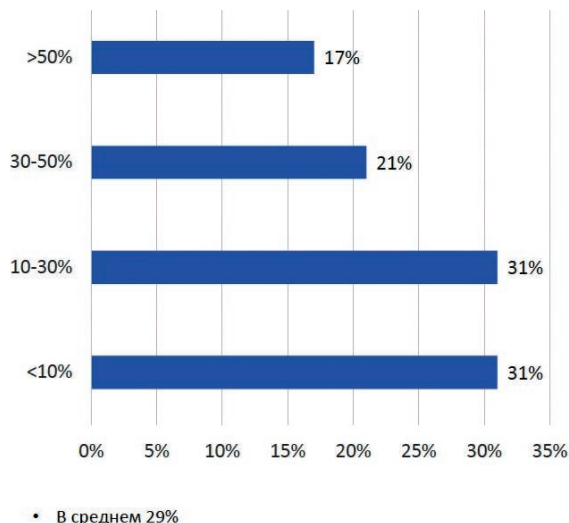
	В среднем
HR+ HER2- PMЖ	35%
TH PMЖ	50%

**Рисунок 1.** Частота направления на генетическое тестирование в зависимости от подтипа РМЖ.

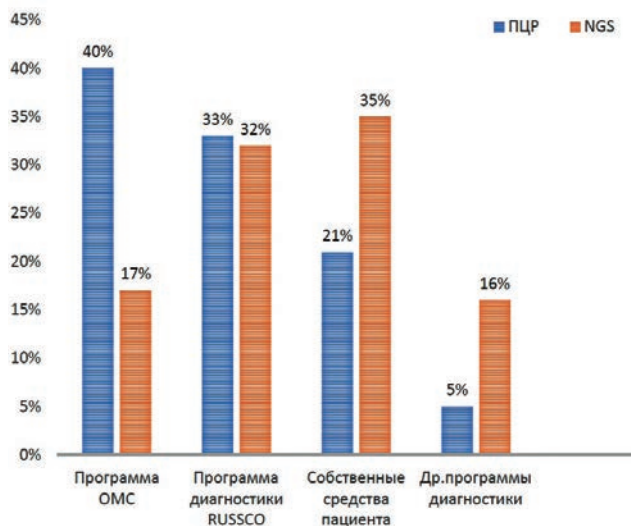
определяются 8 наиболее частых мутаций, распространенных среди славянского населения Российской Федерации. Учитывая то, что наша страна является многонациональным государством, важно подчеркнуть необходимость определения полной нуклеотидной последовательности кодирующей части генов BRCA (секвенирование следующего поколения, NGS — next-generation sequencing) у пациенток неславянского происхождения. Кроме того, следует рассмотреть возможность выполнения секвенирования у пациенток славянского происхождения при отрицательном ПЦР тесте, особенно при отягощенном семейном анамнезе, молодом возрасте, тройном негативном фенотипе опухоли. По результатам проведенного опроса, необходимость секвенирования в качестве дополнительного этапа после ПЦР тестирования присутствует у 29% пациенток (рис. 2).

Четко прослеживается тенденция к выполнению исследования ПЦР за счет средств ОМС (у 40% больных) и программы RUSSCO (у 31% больных), то есть без привлечения личных средств пациента и других источников. Проведение секвенирования, согласно результатам опроса, как минимум в 35% случаев выполняется за счет личных средств пациента. Только у 17% больных сейчас удается выполнить секвенирование с использованием возможностей ОМС (рис. 3).

Подавляющее большинство респондентов (97–99%) наблюдают менее 10 больных распространенным BRCA-ассоциированным HER2-негативным РМЖ, в т. ч. более половины докторов (59%) наблюдают в течение месяца



**Рисунок 2.** Частота использования секвенирования следующего поколения в дополнение к ПЦР при определении мутаций BRCA. Ось абсцисс — число врачей, ось ординат — число пациенток.



**Рисунок 3.** Источники финансирования генетического тестирования BRCA.

менее 3 пациентов. Большинство докторов имеют небольшой опыт лечения ингибиторами PARP или не имеют его вовсе (табл. 5). Следует напомнить, что терапия PARP ингибиторами, в частности талазопарибом, показала преимущество по сравнению с терапией по выбору врача при метастатическом HER2-негативном РМЖ и наличии герминальных мутаций в генах BRCA. Так, медиана выживаемости без прогрессирования в исследовании EMBRACA составила 8,6 мес. в группе талазопариба против 5,6 мес. в контрольной группе (отношение рисков 0,54; 95% ДИ: 0,41, 0,71; P < 0,0001, [5]). Таким образом, современная



## Вопросы онкохирургии

парадигма лечения метастатического HER2-негативного BRCA-ассоциированного РМЖ должна включать терапию PARP ингибиторами.

**Таблица 5. Количество больных распространенным HER2-негативным BRCA-ассоциированным РМЖ, наблюдаемых участниками опроса**

Количество больных	Количество ответов, n (%)	
	Гормонозависимый РМЖ	Тройной негативный
Количество больных распространенным BRCA-ассоциированным HER2-негативным РМЖ, наблюдаемых респондентами		
< 10	85 (99%)	83 (97%)
> 10	1 (1%)	3 (3%)
Количество больных, получавших PARP ингибиторы		
< 5	80 (93%)	81 (94%)
6–10	4 (5%)	
> 10	2 (2%)	5 (6%)

Таким образом, опрос, проведенный в репрезентативной группе онкологов Российской Федерации, в целом выявил большой интерес к генетическому тестированию на мутации в генах BRCA1/2: подавляющее большинство врачей (80%) готовы выполнять это исследование всем больным с распространенным HER2-негативным РМЖ при отсутствии финансовых или иных ограничений. Для сравнения: по сообщениям зарубежных коллег (Германия), в повседневной клинической практике определение герминальных мутаций BRCA выполняют 86% онкологов [12].

Среди основных показаний к тестированию Российские онкологи выделили (в порядке убывания значения) отягощенную наследственность, тройной негативный фенотип, молодой возраст (<45 лет), а также первичную множественность злокачественных новообразований. Гораздо реже определение мутаций проводилось при распространенном гормонозависимом HER2-отрицательном РМЖ. Сходные тенденции прослеживаются и в практической деятельности зарубежных онкологов: подавляющее большинство зарубежных специалистов (76–98% практикующих докторов) проводят генетическое тестирование в первую очередь больным с отягощенным семейным анамнезом независимо от рецепторного статуса опухоли. При неизвестном семейном анамнезе 92% зарубежных онкологов назначают генетическое тестирование преимущественно больным распространенным тройным негативным РМЖ и только 30% — при гормонозависимых HER2-отрицательных опухолях. Хорошо известно, что частота мутаций BRCA1/2 существенно выше в подгруппе больных РМЖ с тройным негативным фенотипом (в т. ч. при РМЖ с низким уровнем РЭ и РП и отрицательном HER2-статусе) и может достигать в этой популяции больных 36,9%. Среди больных общей популяции, не отобранных по наследственному

анамнезу, этнической принадлежности, полу, возрасту, рецепторному статусу, частота мутаций BRCA сравнительно низкая и составляет 1,8–3,0%. Среди больных гормонозависимым HER2-негативным РМЖ частота мутаций также небольшая и не превышает 5% [13]. Однако, в связи с тем, что на долю гормонозависимого РМЖ приходится до 75–80% всех случаев этого заболевания, тестирование BRCA мутаций именно в этой подгруппе пациентов приобретает особое значение в связи с потенциальной возможностью выявления большого количества случаев BRCA-ассоциированного РМЖ и назначения ингибиторов PARP значительному количеству больных.

Несмотря на высокий уровень развития медицинской помощи в развитых Европейских странах, около четверти онкологов, которые не назначают в своей повседневной практике BRCA-тестирование при гормонозависимом РМЖ, объясняют это финансовыми проблемами: например, в Германии до января 2020 года выполнение BRCA-тестирования больным без отягощенного семейного анамнеза не возмещалось страховкой. С аналогичными трудностями сталкиваются и российские онкологи, однако необходимо отметить несомненный прогресс в этой области онкологической помощи населению Российской Федерации. Сегодня в Российской Федерации созданы условия для молекулярно-генетического исследования на мутации в генах BRCA1/2 за счет средств ОМС [14]. В 2021 году Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи определены нормативы финансовых затрат и объемы медико-генетических исследований с целью диагностики злокачественных новообразований и подбора противоопухолевой терапии. Средний финансовый норматив на медико-генетическое исследование установлен в размере 9 879,9 руб. Общая сумма на проведение медико-генетических исследований в 2021 году составит 2 044,65 млн. руб.; для сравнения в 2020 году объем финансирования составил 1 840,00 млн. руб. [14,15]. В 2021 году пять регионов Российской Федерации (Москва, Псков, Саратов, Уфа и Липецк) включили метод NGS в тарифные соглашения. Помимо средств ОМС, врачами используются также возможности программы Cancergenome, поддерживаемой Российским обществом клинических онкологов RUSSCO. В связи с этими позитивными изменениями особенно актуальным является информирование практикующих онкологов о необходимости более широкого охвата больных распространенным HER2-негативным РМЖ (в том числе с положительными рецепторами эстрогенов и прогестерона) медико-генетическим тестированием на мутации в генах BRCA1/2 с целью определения показаний к назначению PARP-ингибиторов.

#### Конфликт интересов

Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Пфайзер Инновации».

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мона А. Фролова**, д. м. н., ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Марина Б. Стенина**, д. м. н., ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-38-44

For citation: Frolova M. A., Stenina M. B. Peculiarities of BRCA1/2 testing in patients with advanced HER2-negative breast cancer in the Russian Federation (results of a survey of Russian oncologists). *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (2) : 38–44 (In Russ.)

## PECULIARITIES OF BRCA1/2 TESTING IN PATIENTS WITH ADVANCED HER2-NEGATIVE BREAST CANCER IN THE RUSSIAN FEDERATION (RESULTS OF A SURVEY OF RUSSIAN ONCOLOGISTS)

M. A. Frolova, M. B. Stenina

*N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia*

**Abstract:** Hereditary BRCA1/2 mutations affect the strategy of surgical treatment in early cancer and systemic treatment in advanced HER2-negative breast cancer. The article presents the results of a survey of Russian oncologists on various aspects of genetic testing for hereditary BRCA1/2 mutations in real-world clinical practice. Indications for testing, testing methods, and funding sources were discussed.

**Key words:** breast cancer, hereditary BRCA1/2 mutations, genetic testing

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Mona A. Frolova**, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, Chemotherapy Department N1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Marina B. Stenina**, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, Chemotherapy Department N1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. A. Antoniou, P.D.P. Pharoah, S. Narod, H.A. Risch, J.E. Eyfjord, J.L. 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*, 72 (2003), pp.1117-1130.
2. Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.К. Воротников, С.М. Портной, О.В. Крохина, В.А. Соболевский, Л.Г. Жукова, В.А. Хайленко, С.А. Тюляндин. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. *Успехи молекулярной онкологии*, 2014 г.; №2, с. 16-25.
3. K.V. Kuchenbaecker, J.L. Hopper, D.R. Barnes, K.-A. Phillips, T.M. Mooij, M.-J. Roos-Blom, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*, 317 (2017), pp. 2402-2416.
4. Mark Robson, Seock-Ah Im, Elzbieta Senkus, Binghe Xu, Susan M. Domchek, Norikazu Masuda, Suzette Delaloge, Wei Li, Nadine Tung, Anne Armstrong, Wenting Wu, Carsten Goessl, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523-533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
5. Jennifer K Litton, Hope S Rugo, Johannes Ettl, Sara A Hurvitz, Anthony Gonçalves, Kyung-Hun Lee, Louis Fehrenbacher, Rinat Yerushalmi, Lida A Mina, Miguel Martin, Henri Roché, Young-Hyuck Im, Ruben G W Quek, Denka Markova, Iulia C Tudor, Alison L Hannah, Wolfgang Eiermann, Joanne L Blum. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*; 2018 Aug 23;379(8):753-763. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905.
6. Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А., Фролова М. А. Инвазивный рак молочной железы. *Злокачественные опухоли 2020*; том 10 №3s2, с. 150-187. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09.

## Вопросы онкохирургии

7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талценна (РУ ЛП-006116 от 28.02.2020).
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза (РУ ЛП-005941 от 26.11.2019).
9. Рекомендации Минздрава РФ «Рак молочной железы», 2019 г.
10. Lux MP, Niyazov A, Lewis K et al. Real-world (RW) Multi-country Study of BRCA1/2 Testing in Adult Patients (pts) With HER2- Advanced Breast Cancer (ABC). Poster 314P. ESMO 2020.
11. Mahtani P, Niyazov A, Lewis K et al. Real-world (RW) Multi-country Study of BRCA1/2 Mutation (BRCA1/2mut) Testing Trends Among Adult Patients (pts) With HER2- Advanced Breast Cancer (ABC). Poster 312P. ESMO 2020.
12. Michael P. Luxa, Thomas Decker, Eva Diana Runkel, Alexander Niyazov, Ruben G.W. Quek, Norbert Marschner, Nadia Harbeck. Awareness and Availability of Routine Germline BRCA1/2 Mutation Testing in Patients with Advanced Breast Cancer in Germany. Breast Care DOI: 10.1159/000513596.
13. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. Clin Epidemiol. 2019 Jul; 11: 543–61.
14. Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 N 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».
15. Постановление Правительства РФ от 7 декабря 2019 г. N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».