

# Опыт применения олапариба у пациентки с люминальным HER2неу-позитивным метастатическим раком молочной железы

Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая<sup>✉</sup>, kornietskaya@mail.ru, А.А. Качмазов, Н.С. Призова, А.А. Пайчадзе, Т.В. Устинова, Т.И. Дешкина, С.Ф. Евдокимова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

## Резюме

На долю наследственного рака молочной железы (ПМЖ) приходится порядка 5–10% случаев. BRCA-ассоциированные опухоли выделены в отдельную группу злокачественных новообразований (ЗНО) с характерными клиническими проявлениями и особенностями лечения. Понимание биологических механизмов, приводящих к возникновению ЗНО у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, и обнаружение потенциальных молекулярных мишеней, таких как поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP), участвующих в механизмах эксцизионной репарации оснований, привело к появлению нового класса таргетных препаратов, относящихся к группе PARP-ингибиторов. Ингибирование PARP приводит к сохранению одноцепочечных разрывов ДНК, остановке репликационной вилки и реализации феномена «синтетической летальности» в связи с невозможностью восстановления двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации в клетках с мутациями в генах *BRCA1/2*. В двух рандомизированных исследованиях OlympiAD и EMBRACA была оценена и доказана эффективность PARP-ингибиторов у больных с метастатическим BRCA-мутированным HER2неу-негативным ПМЖ в сравнении со стандартной химиотерапией. В то же время данные о возможностях применения ингибиторов PARP для лечения пациентов BRCA-мутированным HER2неу-позитивным ПМЖ крайне ограничены. В данной статье представлен клинический пример применения олапариба у пациентки с BRCA-мутированным HER2неу-позитивным метастатическим ПМЖ.

**Ключевые слова:** BRCA-ассоциированный рак молочной железы, PARP-ингибиторы, олапариб, амплификация HER2неу, герминальные мутации

**Для цитирования:** Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Качмазов А.А., Призова Н.С., Пайчадзе А.А., Устинова Т.В., Дешкина Т.И., Евдокимова С.Ф. Опыт применения олапариба у пациентки с люминальным HER2неу-позитивным метастатическим раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2022;16(9):179–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-179-184>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Experience with olaparib in a patient with luminal HER2-positive metastatic breast cancer

Larisa V. Bolotina, Anna L. Kornietskaya<sup>✉</sup>, kornietskaya@mail.ru, Andrei A. Kachmazov, Natalia S. Prizova, Anna A. Paichadze, Tatiana V. Ustinova, Tatiana I. Deshkina, Sevindzh F. Evdokimova

Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

## Abstract

Hereditary breast cancer (BC) accounts for about 5–10% of cases. BRCA-associated tumors have been identified as a separate group of malignant neoplasms with distinctive clinical manifestations and specific treatment features. Understanding of biological mechanisms leading to cancer in BRCA1/2 mutation carriers and discovery of potential molecular targets, such as poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), involved in base excision repair mechanisms, led to the development of a new class of targeted drugs belonging to the PARP inhibitors group. PARP inhibition leads to the preservation of single-stranded DNA breaks, the arrest of the replication fork, and the realization of the “synthetic lethality” phenomenon due to the inability to repair double-stranded DNA breaks by homologous recombination in cells with mutations in the BRCA1/2 genes. Two randomized trials OlympiAD and EMBRACA evaluated and proved the effectiveness of PARP inhibitors in patients with metastatic BRCA-mutated HER2-negative breast cancer in comparison with standard chemotherapy. At the same time, data on the potential use of PARP inhibitors for the treatment of BRCA-mutated HER2-positive breast cancer patients are extremely limited. This article presents a clinical example of the use of olaparib in a patient with BRCA-mutated HER2-positive metastatic breast cancer.

**Keywords:** BRCA-associated breast cancer, PARP inhibitors, olaparib, HER2neu amplification, germline mutation

**For citation:** Bolotina L.V., Kornietzkaya A.L., Kachmazov A.A., Prizova N.S., Paichadze A.A., Ustinova T.V., Deshkina T.I., Evdokimova S.F. Experience with olaparib in a patient with luminal HER2-positive metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):179–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-179-184>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемой опухолью во всем мире и основной причиной смерти у женщин в возрасте от 20 до 50 лет [1]. В подавляющем большинстве случаев речь идет о спорадическом процессе, и только порядка 5–10% опухолей молочной железы относятся к наследственным формам заболевания, ассоциированным с мутациями в генах *BRCA1/2*. Утрата функции генов *BRCA1/2*, которые являются ключевыми генами-супрессорами опухолей, приводит к нарушению процесса гомологичной рекомбинации и, как следствие, к развитию геномной нестабильности, что значимо увеличивает риск развития различных злокачественных новообразований, таких как РМЖ, рак яичников и предстательной железы, рак поджелудочной железы, опухоли желудочно-кишечного тракта (рак желудка, желчного пузыря и желчных протоков), меланома [1–8]. Известно, что у женщин – носительниц герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* риск развития РМЖ в течение жизни составляет 57–65% и 45–49% соответственно [9, 10]. Клинические особенности, присущие BRCA-ассоциированному РМЖ, хорошо изучены: это молодой возраст манифестации заболевания – 40–43 года по сравнению с общей популяцией; повышенный риск развития первично-множественных форм рака и рецидива заболевания [7, 11, 12]. Характерными морфологическими чертами наследственного РМЖ является низкая степень дифференцировки опухолевых клеток; преобладание инвазивного неспецифического или медуллярного рака; формирование тройного негативного фенотипа РМЖ, на долю которого приходится порядка 68,5–80,0% всех BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы при более низкой частоте люминальных типов рака [4, 13, 14]. Понимание биологических механизмов, приводящих к возникновению ЗНО у носителей мутации *BRCA1/2*, и обнаружение потенциальных молекулярных мишеней, таких как поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP), участвующих в механизмах эксцизионной репарации оснований, привело к появлению нового класса таргетных препаратов, относящихся к группе PARP-ингибиторов [15, 16]. Ингибирование PARP приводит к сохранению одноцепочечных разрывов ДНК, остановке репликационной вилки и реализации феномена «синтетической летальности» в связи с невозможностью восстановления двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации в клетках с мутантными генами *BRCA1/2* [15, 16]. Эффективность ингибиторов PARP у пациентов с метастатическим BRCA-мутированным HER2neu-негативным РМЖ была оценена в двух рандо-

мизированных исследованиях OlympiAD и EMBRACA, результаты которых позволили зарегистрировать олапариб и талазопариб для лечения этой когорты больных. Оба исследования имели схожий дизайн и сопоставимую в целом по демографическим и клиническим характеристикам популяцию больных, а также продемонстрировали схожие результаты в отношении эффективности и профиля безопасности терапии. В рамках данных исследований было достигнуто статистически значимое преимущество по медиане выживаемости без прогрессирования (мВБП), которая составила 7,0 мес. на терапии олапарибом против 4,2 мес. ( $p = 0,001$ ) по сравнению со стандартной терапией по выбору врача, и 8,6 мес. при назначении талазопариба и 5,6 мес. ( $p < 0,0001$ ) в группе сравнения. Подгрупповые анализы продемонстрировали преимущество при назначении ингибиторов PARP во всех когортах больных независимо от биологического типа опухоли (тройной негативный или люминальный фенотип), линии лечения и предшествующего назначения препаратов платины, в т. ч. и у пациентов с метастатическим поражением головного мозга [1, 2]. Полученные данные послужили основанием для выделения PARP-ингибиторов в качестве приоритетного варианта лечения пациентов с BRCA1/2-ассоциированным мРМЖ.

В то же время данные о возможностях применения ингибиторов PARP для лечения пациентов с BRCA1/2-мутированным HER2neu-позитивным РМЖ крайне ограничены. При этом частота герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* в этой когорте больных, согласно ряду данных, составляет порядка 4,7–6,8%, что, несомненно, подтверждает необходимость дальнейших исследований в этом направлении [8, 17, 18].

Далее мы приводим клиническое наблюдение пациентки с BRCA-мутированным люминальным HER2neu-позитивным мРМЖ, получавшей терапию олапарибом.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У женщины 53 лет в июне 2018 г. был диагностирован эстроген-рецептор-положительный (8 баллов), прогестерон-рецептор-положительный (7 баллов), HER2-положительный (2+, обнаружена амплификация гена *HER2neu*) инвазивный рак левой молочной железы высокой степени злокачественности (G3), (II A ст, cT2N0M0; индекс Ki-67–80%). Пациентка сообщила о семейной истории рака молочной железы у сестры и рака яичников у матери. При ПЦР-диагностике с использованием первичной генетической панели выявлено носительство мутации 4153delA в 11-м экзоне гена *BRCA1*. Аналогичная мутация обнаружена у сестры больной.

Учитывая биологический тип опухоли и стадию заболевания, выработан план комбинированного лечения с проведением на 1-м этапе неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). С июля по октябрь 2018 г. пациентке проведено 6 курсов лекарственного лечения с включением доцетаксела, карбоплатина и трастузумаба. В дальнейшем выполнено хирургическое вмешательство: 30.10.2018 – кожносохранная мастэктомия с реконструкцией эндопротезом и 27.11.2018 – профилактическая мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией эндопротезом. 18.12.2018 выполнена овариоэктомия. При плановом гистологическом исследовании выявлен лечебный патоморфоз 4-й степени. Таким образом, установлен патоморфологический диагноз урТОНОМО. С декабря 2018 г. продолжена терапия трастузумабом до июля 2019 г., начата гормонотерапия анастрозолом.

При контрольном обследовании в феврале 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения внутригрудных и левых подмышечных лимфатических узлов, 5-го поясничного позвонка. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата внутригрудных лимфатических узлов – умеренно дифференцированный аденогенный рак, РЭ 8 баллов, РП – 8 баллов, HER2neu – отрицательный (FISH амплификация не обнаружена), Ki67 – 90%. Мутация PIK3CA не выявлена. С марта 2020 по октябрь 2020 г. в течение 8 мес. пациентке проводилась терапия 1-й линии фулвестрантом в комбинации с палбоциклибом, на фоне чего отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров парастерального образования в передней грудной стенке слева на уровне хрящевой части III ребра с распространением в ткань S3 левого легкого и по IV межреберью в ретромаммарное пространство (размер опухолевого узла 27 x 17 мм, протяженность 37 мм, ранее – 12 x 8 мм), появления лимфатических узлов в средостении (до 14 мм), интерпекторального узла слева (12 x 22 мм) и многочисленных лимфатических узлов под малой грудной мышцей слева, в подкожно-жировой клетчатке по передней поверхности большой грудной мышцы слева, в подмышечных областях (рис. 1).

Учитывая факт прогрессирования опухолевого процесса и носительство мутации BRCA1, в ноябре 2020 г. пациентке в качестве 2-й линии была начата терапия олапарибом в дозе 600 мг/сут (две таблетки по 150 мг два раза в день). В течение первых 2 мес. с момента начала лечения у пациентки отмечено развитие анемии средней степени тяжести (уровень гемоглобина однократно снизился до 88 г/л) и астенического синдрома 1-й степени. Данные нежелательные явления не потребовали отмены лечения или редукции дозы олапариба. Первое контрольное обследование, проведенное через 2 мес., в декабре 2020 г., зафиксировало полную резорбцию всех ранее определяемых лимфатических узлов и очага в мягких тканях грудной стенки слева (рис. 2).

Через 12 мес., в декабре 2021 г., при очередном контрольном обследовании выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде метастатического поражения костальной и медиастинальной плевры, появление кон-

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки до начала терапии олапарибом

● **Figure 1.** Computed tomography of the chest organs before starting therapy with olaparib



Отмечается вторичное поражение внутригрудных и интерпекторального узла слева.

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов грудной клетки через 2 мес. с момента начала терапии олапарибом

● **Figure 2.** Computed tomography of the chest organs 2 months after initiation of olaparib therapy



Полная резорбция внутригрудных и интерпекторального узла слева.

гломерата парааортальных, субаортальных и надключичных лимфатических узлов. Выполнена биопсия из левого надключичного лимфатического узла. По данным гистологического и ИГХ-исследований – метастаз протокового рака молочной железы G3, РЭ – 8 баллов, РП – 8 баллов, HER2neu 1+. Учитывая исходный фенотип опухоли, выполнено FISH-исследование, обнаружена амплификация гена HER2neu, Ki 67 – 80%. Принимая во внимание данные ИГХ-исследования и распространенность опухолевого процесса, с 23.12.2021 г. начато проведение терапии доцетакселом, трастузумабом и пертузумабом. На фоне проводимого лечения отмечается резорбция образований на плевре и разнонаправленная динамика по лимфатическим узлам.

Таким образом, наилучший эффект как с точки зрения объективного ответа – полная резорбция всех метастатических очагов, так и в отношении длительности безрецидивного периода, который составил 12 мес., был достигнут на фоне терапии олапарибом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пример эффективного применения PARP-ингибитора олапариба у пациентки с наследственным HER2neu-позитивным мРМЖ. Учитывая биологическую роль белка BRCA, играющего важную роль в репликации ДНК, и наличие гиперэкспрессии HER2-neu/амплификации ERBB2 можно предположить, что прогноз заболевания у пациентов с наличием этих двух генетических изменений будет крайне неблагоприятным. Согласно анализу базы данных MD Anderson Cancer Center, включившему сведения о 1 038 пациентках с HER2neu-позитивным РМЖ, которым было проведено генетическое тестирование, средний возраст пациенток с BRCA-ассоциированным HER2neu-позитивным РМЖ на момент установления диагноза составляет 41,7 года (27–76) по сравнению с 44,9 годами (21–83) у пациенток без мутаций ( $p = 0,0147$ ) [17]. Отдаленные результаты лечения в подгруппах также различались: общая выживаемость (ОВ) варьировалась от 71,6 мес. у больных с мутацией BRCA1 до 81,1 мес. и 70,7 мес. ( $p = 0,63$ ) для пациентов с мутацией BRCA2 и без мутаций соответственно; ВБП в соответствующих подгруппах составила 71 мес. vs 51,2 мес. vs 59,6 мес. ( $p = 0,4$ ). И хотя выявленные различия не были статистически достоверны, что может быть обусловлено малым числом наблюдений, результаты данной работы свидетельствуют о необходимости дальнейшего научного поиска в данном направлении. Связь между мутациями в генах *BRCA1/2* и амплификацией HER2 на сегодняшний день плохо изучена, а стандартные лечебные подходы отсутствуют. Между тем ряд экспериментальных исследований демонстрирует, что ингибирование поли (АДФ-рибоза) полимеразы усиливает противоопухолевую активность трастузумаба на клеточных линиях HER2neu-позитивного рака молочной железы, что потенциально может способствовать преодолению резистентности к таргетной терапии. В свете данных работ концепция комбинированного применения PARP-ингибиторов и анти-HER2neu-терапии представляется весьма перспективной [19, 20].

Еще одной особенностью представленного клинического случая является быстрое развитие гормонорезистентности как в процессе проведения адъювантной гормонотерапии – спустя 14 мес. с момента ее начала, так и в процессе 1-й линии лечения метастатического заболевания с использованием современного режима комбинированной гормонотерапии – спустя 8 мес. Как известно, у пациентов с BRCA-ассоциированным РМЖ мутации в гене *ESR1*, приводящие к развитию эндокринорезистентности, возникают быстрее, в связи с чем эти пациенты получают меньшую клиническую пользу от терапии ингибиторами CDK4/6 в сочетании с ингибиторами ароматазы по сравнению с пациентами без данных мутаций – мВБП составляет 14,3 мес. и 26,7 мес. соответственно [21, 22]. При этом в нашем клиническом наблюдении длительность ответа на терапию олапарибом составила 12 мес., что не только выгодно отличалось от мВБП 8,3 мес. в подгруппе больных с гормонопозитив-

ным РМЖ в исследовании OlympiAD, но и было значимо более продолжительно по сравнению с терапией фулвестрантом и палбоциклибом. Данная информация представляет безусловный клинический интерес в свете выбора оптимальной последовательности лекарственного лечения при очередном прогрессировании заболевания.

Нетипичным примером течения опухолевого процесса в представленном наблюдении также является и неоднократная смена статуса HER2neu, что, безусловно, сопряжено с дополнительными сложностями в интерпретации данных и подборе лекарственного лечения. Как известно, внутриопухолевая гетерогенность амплификации гена *HER2* может приводить к неточной оценке статуса HER2neu и влиять на эффективность таргетной терапии [23]. Чаще всего внутриопухолевая гетерогенность встречается при РМЖ с сомнительной экспрессией белка и низкой амплификацией гена *HER2* и сопряжена с худшим ответом на таргетную терапию трастузумабом и снижением ОВ [24, 25]. Другой причиной, которая может привести к недооценке статуса HER2 и потенциально отражает имеющуюся хромосомную нестабильность, что само по себе является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с люминальными подтипами РМЖ, является увеличение числа копий центromеры 17 (CEP17), которое наблюдается с частотой от 3 до 46% случаев и может быть связано с увеличением экспрессии белка HER2 [26, 27]. Помимо этого, изменение статуса HER2neu встречается как в резидуальной опухоли после проведения НАХТ, составляя порядка 15%, так и при прогрессировании заболевания. При этом конверсия положительного статуса в отрицательный по данным метаанализа составляет 21,3%, а обратное преобразование не превышает 9,5% [28–30]. Следует признать, что истинные механизмы изменений статуса HER2neu мало изучены. Можно лишь предположить, что внутриопухолевая гетерогенность и селекция различных клонов опухолевых клеток так или иначе влияют на конверсию рецептора эпидермального фактора роста. Как бы то ни было повторная оценка биомаркеров, включая и HER2neu, представляется обязательной для коррекции лекарственного лечения, особенно у пациентов с нетипичным течением заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример не только продемонстрировал высокую эффективность PARP-ингибитора олапариба у пациентки с люминальным HER2neu-позитивным мРМЖ, но и подтверждает необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи между мутациями *BRCA1/2* и амплификацией гена *HER2*. Это связано с тем, что наличие этих двух генетических событий в опухолевой клетке с большой долей вероятности оказывает влияние как на прогноз течения заболевания, так и на выбор оптимальной терапевтической стратегии у этих пациентов, которая в настоящее время еще не сформирована.

Поступила / Received 12.04.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2022  
Принята в печать / Accepted 11.05.2022

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–763. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>.
- 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. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
- Malone K.E., Daling J.R., Doody D.R., Hsu L., Bernstein L., Coates R.J. et al. Prevalence and Predictors of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in a Population-Based Study of Breast Cancer in White and Black American Women Ages 35 to 64 Years. *Cancer Res*. 2006;66(16):8297–8308. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0503>.
- Engel C., Fischer C. Breast Cancer Risks and Risk Prediction Models. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(1):7–12. <https://doi.org/10.1159/000376600>.
- Antoniu A., Pharoah P.D.P., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. 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>.
- 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>.
- Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis J.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H. et al. Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):134–147. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0775>.
- Levy-Lahad E., Friedman E. Cancer risks among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer*. 2007;96(1):11–15. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603535>.
- Wang X., Liu H., Maimaitiaili A., Zhao G., Li S., Lv Z. et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in Chinese patients with high-risk breast cancer. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):e677. <https://doi.org/10.1002/mgg3.677>.
- Thompson D., Easton D. The Genetic Epidemiology of Breast Cancer Genes. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9(3):221–236. <https://doi.org/10.1023/B:JOMG.0000048770.90334.3b>.
- Foulkes W.D. Germline *BRCA1* Mutations and a Basal Epithelial Phenotype in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1482–1485. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg050>.
- Ratnam K., Low J.A. Current Development of Clinical Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Oncology. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1383–1388. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2260>.
- Lord C.J., Ashworth A. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(4):363–369. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.06.016>.
- Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3785–3790. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0812>.
- Lord C.J., Ashworth A. PARP Inhibitors: The First Synthetic Lethal Targeted Therapy. *Science*. 2017;355(6330):1152–1158. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>.
- Shukla M.A., Barrera A.G., Gruschuk S.K., Layman R.M., Murthy R.K., Arun B.K. Abstract PS4-31: Characteristics of *HER2/neu* positive breast cancer among patients with and without germline *BRCA* mutations. *Cancer Res*. 2021;81(4\_Suppl):PS4–31. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS4-31>.
- Evans D.G., Lalloo F., Howell S., Verhoeve S., Woodward E.R., Howell A. Low prevalence of *HER2* positivity amongst *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers and in primary *BRCA* screens. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(3):597–601. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3697-z>.
- García-Parra J., Dalmases A., Moranchó, Arpi O., Menéndez S., Sabbaghi M. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition enhances trastuzumab antitumor activity in *HER2* overexpressing breast cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2725–2734. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.004>.
- Oh K.S., Nam A.R., Bang J.H., Seo H.R., Kim J.M., Yoon J. et al. Abstract 1079: A synthetic lethal strategy using *PARP* and *ATM* inhibition for overcoming trastuzumab-resistance in *HER2*-positive cancers. *Cancer Res*. 2021;81(13\_Suppl):1079. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-1079>.
- Frenel J.S., Dalenc F., Pistilli B., de La Motte Rouge T., Levy C., Mouret-Reynier M.A. et al. 304P *ESR1* mutations and outcomes in *BRCA1/2* or *PALB2* germline mutation carriers receiving first line aromatase inhibitor + palbociclib (AI+P) for metastatic breast cancer (MBC) in the *PADA-1* trial. *Ann Oncol*. 2020;31:S364. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.406>.
- Zundelevich A., Dadiani M., Kahana-Edwin S., Itay A., Sella T., Gadot M. et al. Correction to: *ESR1* mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. 2020 r. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01265-y>.
- Moeder C.B., Giltmane J.M., Harigopal M., Molinaro A., Robinson A., Gelmon K. et al. Quantitative Justification of the Change From 10% to 30% for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Scoring in the American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guidelines: Tumor Heterogeneity in Breast Cancer and Its Implications for Tissue Microarray – Based Assessment of Outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5418–5425. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.8033>.
- Seol H. Intratumoral heterogeneity of *HER2* gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod Pathol*. 2012;25(7):938–948. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.36>.
- Lee H.J., Seo A.N., Kim E.J., Jang M.H., Suh K.J., Ryu H.S. et al. *HER2* Heterogeneity Affects Trastuzumab Responses and Survival in Patients With *HER2*-Positive Metastatic Breast Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(6):755–766. <https://doi.org/10.1309/AJCP1RL4GUVGK3YX>.
- Lee K., Jang M.H., Chung Y.R., Lee Y., Kang E., Kim S.W. et al. Prognostic significance of centromere 17 copy number gain in breast cancer depends on breast cancer subtype. *Hum Pathol*. 2017;61:111–120. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.12.004>.
- Hanna W.M., Rüschoff J., Bilous M., Coudry R.A., Dowsett M., Osamura R.Y. et al. *HER2* in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol*. 2014;27(1):4–18. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.103>.
- Ahn S., Kim H.J., Kim M., Chung Y.R., Kang E., Kim E.K. et al. Negative Conversion of Progesterone Receptor Status after Primary Systemic Therapy Is Associated with Poor Clinical Outcome in Patients with Breast Cancer. *Cancer Res Treat*. 2018;50(4):1418–1432. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.552>.
- De La Cruz L.M., Harhay M.O., Zhang P., Ugras S. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How?: IHC Profile and Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3535–3540. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6608-1>.
- Schrijver W.A.M.E., Suijkerbuijk K.P.M., van Gils C.H., van der Wall E., Moelans C.B., van Diest P.J. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(6):568–580. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx273>.

### Информация об авторах:

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-код: 2787-5414; [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Корниецкая Анна Леонидовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; SPIN-код: 2651-7158; [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**Качмазов Андрей Александрович**, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; SPIN-код: 7547-7725; [andrewkachmazov@gmail.com](mailto:andrewkachmazov@gmail.com)

**Призова Наталия Сергеевна**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; SPIN-код: 9563-3579; [sonrisa3n@mail.ru](mailto:sonrisa3n@mail.ru)

**Пайчадзе Анна Александровна**, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; SPIN-код: 7492-2030; [paiann@mail.ru](mailto:paiann@mail.ru)

**Устинова Татьяна Васильевна**, к.м.н., сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; SPIN-код: 3638-0120; [t.v.rafeyenko@gmail.com](mailto:t.v.rafeyenko@gmail.com)

**Дешкина Татьяна Игоревна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; SPIN-код: 5950-5474; [gew9@yandex.ru](mailto:gew9@yandex.ru)

**Евдокимова Сэвиндж Физулиевна**, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; [evdokimova.sevindzh@gmail.com](mailto:evdokimova.sevindzh@gmail.com)

#### **Information about the authors:**

**Larisa V. Bolotina**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-code: 2787-5414; [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Anna L. Kornietskaya**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; SPIN-code: 2787-5414; [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**Andrei A. Kachmazov**, Junior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; SPIN-code: 2787-5414; [andrewkachmazov@gmail.com](mailto:andrewkachmazov@gmail.com)

**Natalia S. Prizova**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; [sonrisa3n@mail.ru](mailto:sonrisa3n@mail.ru)

**Anna A. Paichadze**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; SPIN-code: 2787-5414; [paiann@mail.ru](mailto:paiann@mail.ru)

**Tatiana V. Ustinova**, Cand. Sci. (Med.), Employee of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; SPIN-code: 2787-5414; [t.v.rafeyenko@gmail.com](mailto:t.v.rafeyenko@gmail.com)

**Tatiana I. Dешкина**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; SPIN-code: 2787-5414; [rew9@yandex.ru](mailto:rew9@yandex.ru)

**Sevindzh F. Evdokimova**, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; [evdokimova.sevindzh@gmail.com](mailto:evdokimova.sevindzh@gmail.com)