Отечественный многоцентровой опыт применения талазопариба в лечении больных BRCA-ассоциированным метастатическим раком молочной железы

Т.Ю. Семиглазова^{1,8}✉, e-mail: tsemiglazova@mail.ru, Е.В. Лубенникова², Л.В. Болотина³, Р.В. Орлова^{4,7}, Ф.В. Моисеенко^{1,5}, А.И. Авраменко⁴, Е.В. Артемьева⁵, С.А. Бороздина⁴, А.А. Вахитова⁷, Н.М. Волков⁵, И.П. Ганьшина², Ш.А. Джалилова¹, Л.Г. Жукова⁶, Б.С. Каспаров¹, А.А. Качмазов², В.В. Клименко¹, А.Л. Корниецкая³, А.А. Мещеряков², А.А. Пайчадзе³, А.Н. Полторацкий¹, О.Е. Рябишина², М.Л. Степанова⁵, Е.Н. Имянитов^{1,8}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

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

⁴ Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56

⁵ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

⁶ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

⁷ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

⁸ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Наличие герминальной BRCA-мутации встречается у 3–4% всех больных раком молочной железы (РМЖ) при различных биологических подтипах, но значительно с большей частотой у пациенток с трижды негативным биологическим подтипом (в 10–20% случаев). Для лечения больных HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией, доказана эффективность биологически направленных таргетных препаратов из группы PARP-ингибиторов (олапариб и талазопариб).

Цель. Сравнение результатов отечественного опыта применения талазопариба у больных HER2-gBRCA+ мРМЖ с данными регистрационного исследования EMBRACA.

Материалы и методы. В рамках многоцентровой программы расширенного доступа при поддержке компании Pfizer 24 больные HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией (HER2-gBRCA1+ мРМЖ), получили по жизненным показаниям таргетную терапию PARP-ингибитором талазопарибом в стандартной дозе внутрь 1 мг/сут. Средний возраст больных составил 50 лет (29–90 лет).

Результаты. Объективный ответ (ОО) был зарегистрирован в 29% случаев, контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) в 71% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) составила 6,5 мес. (95% ДИ [3–10]). Объективный ответ, контроль над заболеванием и мВБП были оценены в зависимости от биологического подтипа, количества линий предшествующей терапии и наличия платиносодержащих агентов в анамнезе.

Объективный ответ, контроль над заболеванием были оценены в зависимости от биологического подтипа: у больных ER+ HER2-мРМЖ против больных трижды негативным подтипом ОО составил 33% vs 22%, контроль над заболеванием – 83% vs 61% соответственно. При наличии < 3 против ≥ 3 линий терапии по поводу метастатической болезни в анамнезе ОО составил 31% vs 12,5%, контроль над заболеванием – 75% vs 50% случаев соответственно. При наличии против отсутствия платиносодержащих агентов в анамнезе ОО был отмечен у 22% vs 33% случаев, контроль над заболеванием – 67% vs 67% соответственно.

У больных с люминальным подтипом против больных трижды негативным подтипом мВБП составила 9 мес. vs 5 мес. соответственно (ОР = 0,705; 95% ДИ [0,231–2,147]; p = 0,5208). Медиана ВБП при наличии < 3 против ≥ 3 линий терапии по поводу метастатической болезни в анамнезе составила 9 мес. vs 4 мес. соответственно (ОР = 4,216; 95% ДИ [1,334–13,327]; p = 0,0056). При наличии против отсутствия платиносодержащих агентов в предыдущих линиях терапии – 5 мес. vs 9,5 мес. соответственно (ОР = 1,484; 95% ДИ [0,48–4,582]; p = 0,4750).

На фоне лечения талазопарибом были отмечены нежелательные явления 3–4-й ст. у 5 больных (20,8%). Среди них анемия средней и тяжелой степени у 3 больных (12,5%), тромбоцитопения у 1 больного (4%) и нейтропения у 1 больного (4%). Большинство пациентов (79,5%), получивших талазопариб, не требовали коррекции дозы. Необходимость в снижении дозы до 0,75 мг отмечена у 3 больных (12,5%), до 0,5 мг – у 2 больных (8%). Гемотрансфузии были проведены 3 пациентам. Для эффективного управления безопасностью терапии необходим регулярный мониторинг показателей крови.

Заключение. Таким образом, таргетная терапия талазопарибом является эффективной опцией лечения больных HER2-gBRCA+ мРМЖ.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, мутация BRCA, PARP-ингибиторы, талазопариб, объективный ответ, контроль над заболеванием, выживаемость без прогрессирования, анемия, тромбоцитопения

Для цитирования: Семиглазова Т.Ю., Лубенникова Е.В., Болотина Л.В., Орлова Р.В., Моисеенко Ф.В., Авраменко А.И., Артемьева Е.В., Бороздина С.А., Вахитова А.А., Волков Н.М., Ганьшина И.П., Джалилова Ш.А., Жукова Л.Г., Каспаров Б.С., Качмазов А.А., Клименко В.В., Корниецкая А.Л., Мещеряков А.А., Пайчадзе А.А., Полторацкий А.Н., Рябишина О.Е., Степанова М.Л., Имянитов Е.Н. Отечественный многоцентровой опыт применения талазопариба в лечении больных brca-ассоциированным метастатическим раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;(20):143–149. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-143-149.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Russian multicenter experience of using talazoparib in the treatment of patients with BRCA-associated metastatic breast cancer

Tatiana Yu. Semiglazova^{1,8}✉, e-mail: tsemiglazova@mail.ru, Elena V. Lubennikova², Larisa V. Bolotina³, Rashida V. Orlova^{4,7}, Fedor V. Moiseenko^{1,5}, Inna V. Avramenko⁴, Elizaveta V. Artemeva⁵, Sofya A. Borozdina⁴, Almira A. Vakhitova⁷, Nikita M. Volkov⁵, Inna P. Ganshina², Sheyla A. Dzhililova¹, Liudmila G. Zhukova⁶, Boris S. Kasparov¹, Andrei A. Kachmazov², Veronika V. Klimenko¹, Anna L. Kornietskaya³, Andrey A. Meshcheryakov², Anna A. Paichadze³, Artem N. Poltoratsky¹, Oksana E. Ryabishina², Maria L. Stepanova⁵, Evgeny N. Imyanitov^{1,8}

¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

³ Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴ City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

⁵ St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68A, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

⁶ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

⁷ St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. The presence of a germinal BRCA mutation occurs in 3–4% of all breast cancer (BC) patients with various biological subtypes, but significantly with a high frequency in patients with a triple negative biological subtype (in 10–20% of cases). For the treatment of patients with HER2-negative metastatic breast cancer associated with gBRCA mutation, the effectiveness of biologically targeted drugs from the group of PARP inhibitors (olaparib and talazoparib) has been proven.

Purpose. Comparison of the results of our experience with the use of talazoparib in patients with HER2-gBRCA+ + mBC with the data of the EMBRACA registration study.

Materials and methods. As part of the multicenter compassionate use program (CUP) with the support of Pfizer, 24 patients with HER2-negative metastatic gBRCA-associated mutation metastatic breast cancer (HER2-gBRCA+ breast cancer) received biologically targeted therapy with the PARP inhibitor talazoparib at a standard oral dose of 1 mg per day for vital indications. The average age of patients with HER2-gBRCA+ breast cancer was 50 years (29–90 years).

Results. Objective response (OR) was registered in 29% of cases, disease control (OR+stabilization) – in 71% of cases. The median progression-free survival (PFS) was 6.5 months (95% CI [3–10]). Objective response, disease control, and median PFS were evaluated depending on the biological subtype, the number of lines of previous therapy, and the presence of platinum-containing agents in the anamnesis.

Objective response and disease control were evaluated depending on the biological subtype: in patients with ER+HER2-mBC versus patients with triple negative subtype, OR was 33% vs 22%, and disease control was 83% vs 61%, respectively. In the presence of < 3 vs ≥ 3 lines of therapy for metastatic disease in the anamnesis, OR was 31% vs 12.5%, disease control – 75% vs 50% of cases, respectively. In the presence or absence of platinum-containing agents in the anamnesis, OR was observed in 22% vs 33% of cases, and disease control – 67% vs 67%, respectively.

In patients with the luminal subtype versus patients with the triple negative subtype, the PFS was 9 months vs 5 months, respectively (HR = 0.705; 95% CI [0.231–2.147]; p = 0.5208). Median PFS in the presence of <3 vs ≥3 lines of therapy for metastatic disease in the anamnesis was 9 months vs 4 months, respectively (HR = 4.216; 95% CI [1.334–13.327]; p = 0.0056). In the presence or absence of platinum-containing agents in previous lines of therapy – 5 months vs 9.5 months, respectively (HR = 1.484; 95% CI [0.48–4.582]; p = 0.4750).

During the treatment with talazoparib adverse events of the 3rd–4th grades were observed in 5 patients (20.8%). These include moderate and severe anemia in 3 patients (12.5%), thrombocytopenia in 1 patient (4%), and neutropenia in 1 patient (4%). The majority of patients (79.5%), which received talazoparib, did not require dose adjustment. The need to reduce the dose to 0.75 mg was noted in 3 patients (12.5%), to 0.5 mg – in 2 patients (8%). Hemotransfusion was performed in 3 patients. For effective therapy safety management regular monitoring of blood parameters is necessary.

Conclusion. Thus, targeted therapy with talazoparib is an effective treatment option for HER2-gBRCA+ mBC.

Keywords: metastatic breast cancer, BRCA mutation, PARP inhibitors, talazoparib, objective response, disease control, progression-free survival, anemia, thrombocytopenia

For citation: Semiglazova T.Yu., Lubennikova E.V., Bolotina L.V., Orlova R.V., Moiseenko F.V., Avramenko I.V., Artemeva E.V., Borozdina S.A., Vakhitova A.A., Volkov N.M., Ganshina I.P., Dzhililova S.A., Zhukova L.G., Kasparov B.S., Kachmazov A.A., Klimenko V.V., Kornietskaya A.L., Meshcheryakov A.A., Paichadze A.A., Poltoratsky A.N., Ryabishina O.E., Stepanova M.L., Imyanitov E.N. Russian multicenter experience of using talazoparib in the treatment of patients with brca-associated metastatic breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):143–149. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-143-149.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наличие герминальной BRCA-мутации встречается у 3–4% всех больных раком молочной железы при различных биологических подтипах, но значительно с большей частотой у пациенток с трижды негативным биологическим подтипом (в 10–20% случаев) [1, 2]. Для больных метастатическим РМЖ с наличием герминальной BRCA-мутации доказана эффективность таргетных препаратов из группы PARP-ингибиторов, в основе противоопухолевого действия которых лежит механизм «синтетической летальности», направленный на BRCA-дефицитные опухоли [1, 3–9]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два PARP-ингибитора (олапариб и талазопариб) для лечения больных HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией [6–9].

Целью данного анализа является сопоставление результатов отечественного многоцентрового опыта применения талазопариба, полученного в ходе реальной клинической практики у больных HER2- gBRCA+ мРМЖ, с данными регистрационного исследования EMBRACA [7, 8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С марта 2018 г. по июнь 2020 г. в рамках программы расширенного доступа в различных российских онкологических учреждениях приняли участие 24 пациентки с HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией (HER2- gBRCA+ мРМЖ). До включения в программу все пациенты подписывали информированное согласие на основе ознакомления. Определение BRCA-мутации проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [10]. Все реакции ПЦР проводились при соблюдении стандартных условий в соответствии с методикой, описанной в оригинальной статье [10]. Спектр мутаций BRCA1 у больных HER2- мРМЖ: BRCA1 c.5382 мутация обнаружена у 16 (67%) больных, BRCA1 4153delA – у 2 (8,3%), BRCA1 c.5251 – у 1 (4,2%), BRCA1 C61G – у 1 (4,2%), BRCA1 c.4154delA – у 1 (4,2%), BRCA1 2080delA – у 1 (4,2%), BRCA1 c.1629delC – у 1 (4,2%), BRCA1 p.Cys61Gly – у 1 (4,2%).

Средний возраст пациенток составил 50 лет (от 29 до 90 лет), из них с билатеральным метакронным РМЖ – 9 больных (37,5%), с первично множественными опухолями – 3 больных (12,5%). У всех больных метастатическим РМЖ было определено и подтверждено наличие носительства gBRCA-мутации 1-го типа. Большинство (n = 18) были с трижды негативным мРМЖ (75%), тогда как с ER+HER2-мРМЖ – 6 больных (25%). Висцеральные метастазы были зарегистрированы у 50%, метастазы в головном мозге – у 20,8% больных. Проведена 1 линия системной терапии у 8 (33,5%), 2 линии терапии – у 7 больных (29%), 3 и более линий – у 8 (33,5%) человек. Не было терапии по поводу метастатического заболевания у одной больной. Препараты платины ранее получали 18 женщин (75%). Адъювантная и/или неоадъювантная терапия проводилась у 19 (79%) больных HER2- gBRCA+ мРМЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках анализа многоцентрового опыта применения талазопариба в условиях реальной клинической практики была оценена эффективность и переносимость биологически направленной таргетной терапии PARP-ингибитором талазопарибом в стандартной дозе внутрь 1 мг/сут у 24 пациенток HER2- gBRCA+ мРМЖ. Объективный ответ, контроль над заболеванием и МВБП были оценены в зависимости от биологического подтипа, количества линий предшествующей терапии и наличия платиносодержащих агентов в анамнезе.

В качестве наилучшего ответа полный регресс был зарегистрирован у 1 (4%), частичный регресс – у 6 (25%), стабилизация – у 10 (42%), прогрессирование – у 7 больных (29%). Объективный ответ отмечен у 7 больных (29%) при максимальной длительности ответа на терапию до 26+ мес. Тогда как в исследовании EMBRACA объективный ответ составил 62,6%, при этом клиническое преимущество у 68,6% было выявлено на 24-й нед. лечения. В это регистрационное исследование включались больные HER2- gBRCA+ мРМЖ, которые могли получать: не более 3 линий терапии по поводу метастатического рака (талазопариб получали в 3-й линии только 4,2% пациентов); препараты платины, но без прогрессирования на них в течение 6 мес. после окончания неоадъювантной и/или адъювантной терапии или без прогрессирования на терапии метастатического рака (16%). В исследование EMBRACA могли также включаться пациенты с церебральными метастазами (15%). Полученные различия в частоте ОО в многоцентровой программе сострадательного доступа могут быть объяснены значительной предпочтительностью участниц в условия реальной клинической практики (33,5% больных получали 3 и более линий терапии).

У больных ER+HER2- мРМЖ (n = 18) против больных трижды негативным подтипом (n = 6) объективный ответ составил 33% vs 22%, контроль над заболеванием – 83% vs 61% соответственно (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Объективный ответ (ОО) и контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCA+ мРМЖ в зависимости от биологического подтипа

● **Figure 1.** Objective response (OR) and disease control (RO + stable disease) during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCA+ mBC depending on biological subtype

При наличии < 3 ($n = 16$) против ≥ 3 линий терапии ($n = 8$) по поводу метастатической болезни в анамнезе ОО зарегистрирован в 31% vs 12,5%, контроль над заболеванием – 75% vs 50% случаев соответственно (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Объективный ответ (ОО) и контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от числа линий предшествующей химиотерапии в анамнезе

● **Figure 2.** Objective response (OR) and disease control (OR + stable disease) during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCAm + mBC depending on the number of prior chemotherapy lines in past medical history

При наличии ($n = 18$) против отсутствия платиносодержащих агентов в анамнезе ($n = 6$) ОО был зарегистрирован у 22% vs 33% случаев, а контроль над заболеванием – 67% vs 67% соответственно (рис. 3).

В рамках анализа отечественного многоцентрового опыта применения талазопариба в условиях реальной клинической практики (рис. 4) у 24 больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,5 мес. (95% ДИ [3–10]), тогда как в регистрационном исследовании мВБП была выше и оказалась равна 8,6 мес.

У больных ER+HER2- мПМЖ против больных трижды негативным подтипом (ТН мПМЖ) мВБП составила 9 мес. vs 5 мес. (HR = 0,705 95% ДИ [0,231–2,147]; $p = 0,5208$ соответственно (рис. 5).

● **Рисунок 3.** Объективный ответ (ОО) и контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от наличия препаратов платины в анамнезе

● **Figure 3.** Objective response (OR) and disease control (OR + stable disease) during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCAm + mBC depending on the presence of platinum drugs in past medical history

● **Рисунок 4.** Медиана ВБП на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ

● **Figure 4.** Median progression free survival (PFS) during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCAm + mBC

● **Рисунок 5.** Медиана ВБП на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от биологического подтипа

● **Figure 5.** Median PFS during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCAm + mBC depending on biological subtype

Медиана ВБП (рис. 6) при наличии < 3 против ≥ 3 линий терапии по поводу метастатической болезни в анамнезе достигла 9 мес. vs 4 мес. соответственно (OR = 4,216 95% ДИ [1,334–13,327]; $p = 0,0056$).

Медиана ВБП оказалась ниже (рис. 7) в группе пациентов, у которых проводилась терапия платиносодержащими агентами по сравнению с пациентами, у кого ранее платиносодержащие агенты не применялись.

На фоне лечения талазопарибом были отмечены нежелательные явления 3–4-й ст. у 5 больных (20,8%). Среди них анемия средней и тяжелой степени зафиксирована у 3 (12,5%), тромбоцитопения у 1 (4%) и нейтропения у 1 больной (4%). Большинство пациентов (79,5%), получивших талазопариб, не требовали коррекции дозы. Необходимость в снижении дозы до 0,75 мг потребовалась 3 больным (12,5%), до 0,5 мг – 2 (8%). Гемотрансфузии были проведены 3 участникам программы.

По данным регистрационного исследования EMBRACA, наиболее частыми побочными явлениями в группе талазопариба были анемия (52,8%), повышенная утомляемость

● **Рисунок 6.** Медиана ВБП на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от количества линий предшествующего лечения

● **Figure 6.** Median PFS during therapy with talazoparib in patients with HER2- gBRCAm+ mBC depending on the number of prior chemotherapy lines

(50,3%), тошнота (48,6%), нейтропения (34,6%) и тромбоцитопения (26,9%), побочными явлениями 3–4-й ст. – анемия (39,2%), нейтропения (21,0%), тромбоцитопения (14,7%). Редукция дозы талазопариба в связи с токсичностью потребовалась 66% больных, отмена препарата – 5,9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия PARP-ингибитором талазопарибом внутрь в дозе 1 мг/сут в условиях реальной клинической практики эффективна у больных gBRCA-ассоциированным HER2-негативным метастатическим РМЖ независимо от биологического подтипа, количества линий предшествующей терапии и наличия платиносодержащих агентов в анамнезе, что сопоставимо с результатами регистрационного исследования EMBRACA.

Обращает на себя внимание более низкая частота объективного ответа, полученного на талазопарибе, у больных в рамках анализа отечественного многоцентрового опыта применения талазопариба (29%) по сравнению с 62,6% объективного ответа в регистрационном исследовании EMBRACA. Полученные результаты могут быть объяснены включением в реальной клинической практике более предлеченных больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ (33,5% больных получали 3 и более линий терапии),

● **Рисунок 7.** Медиана ВБП на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от наличия платиносодержащих режимов в анамнезе

● **Figure 7.** Median PFS during therapy with talazoparib in patients with HER2- gBRCAm+ mBC depending on the presence of platinum-containing regimens in past medical history

тогда как в исследовании EMBRACA талазопариб получали в 3-й линии только 4,2% пациентов.

Наиболее высокие показатели объективного ответа, контроля над заболеванием и выживаемости без прогрессирования были отмечены у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ, получавших талазопариб в более ранних линиях лечения. Медиана ВБП при наличии < 3 против ≥ 3 линий терапии по поводу метастатического заболевания составила 9 мес. против 4 мес. соответственно ($p = 0,0056$) (рис. 7).

Терапия талазопарибом может сопровождаться развитием гематологической токсичности (анемией, тромбоцитопенией). По полученным данным, до 79,5% пациентов не требовали коррекции дозы талазопариба в процессе лечения. Важно помнить, что для эффективного управления безопасностью терапии обязателен регулярный мониторинг гематологических показателей.

Таким образом, таргетная терапия PARP-ингибитором талазопарибом внутрь в дозе 1 мг/сут является эффективной опцией лечения с управляемым профилем токсичности для больных gBRCA-ассоциированным HER2-негативным метастатическим раком молочной железы.

Поступила / Received 05.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.10.2020
Принята в печать / Accepted 04.11.2020

Список литературы / References

1. Tung N.M., Boughey J.C., Pierce L.J., Robson M.E., Bedrosian I., Dietz J.R. et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(18):2080–2106. doi: 10.1200/JCO.20.00299.
2. Sokolov A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N. et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2020;184:229–235. doi: 10.1007/s10549-020-05827-8.
3. Lord C.J., Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017;355(6330):1152–1158. doi: 10.1126/science.aam7344.
4. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol.* 2011;5(4):387–393. doi: 10.1016/j.molonc.2011.07.001.
5. Javle M., Curtin N.J. The potential for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2011;3(6):257–267. doi: 10.1177/1758834011417039.
6. 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 Engl J Med.* 2017;377(6):523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
7. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
 8. Yanke Yu., Elmeliegy M., Litton J.K., Tudor I.C., Czibere A., Zheng J., Wang D.D. Talazoparib Exposure-Efficacy Analysis in Patients With Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations in the EMBRACA Trial. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(10):1324–1333. doi: 10.1002/jcph.1623.
 9. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2019;9(3s2):128–163. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163.
 10. Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tyulyandin S.A., Frolova M.A. Practical guidelines for drug management of invasive breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours.* 2019;9(3s2):128–163. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163.
 11. Городнова Т.В., Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Имянитов Е.Н. Оценка эффективности платиносодержащей химиотерапии у больных раком яичников носительниц мутаций в гене BRCA1/2. *Вопросы онкологии.* 2014;60(3):339–342. Режим доступа: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/download/139/139>.
 12. Gorodnova T.V., Maximov S.Ya., Guseinov K.D., Imanyitov E.N. Evaluation of the effectiveness of platinum-based chemotherapy in ovarian cancer patients carriers of mutations in BRCA1/2. *Voprosi Onkologii = Problems in Oncology.* 2014;60(3):339–342. Available at: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/download/139/139>.

Информация об авторах:

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующая отделом – ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-5289-7866; e-mail: lubennikova@yandex.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; ORCID: 0000-0003-4879-2687; e-mail: lbolotina@yandex.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; главный специалист по клинической онкологии и реабилитации, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-4447-9458; e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Моисеенко Федор Владимирович, д.м.н., доцент, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; заведующий отделением химиотерапии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; ORCID: 0000-0003-2544-9042; e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Авраменко Инна Владимировна, врач-онколог, заведующая 11-м химиотерапевтическим отделением, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-2003-7938; e-mail: innchik1980@yandex.ru

Артёмьева Елизавета Владимировна, врач-онколог отделения химиотерапии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; ORCID: 0000-0002-9790-4967; e-mail: mukhina_ev@mail.ru

Бороздина Софья Александровна, врач-онколог, Городской клинический онкологический диспансер, 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-1363-4451; e-mail: borozdinas@icloud.com

Вахитова Альмира Альбердовна, аспирант, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0003-1321-3657; e-mail: alberdovna@mail.ru

Волков Никита Михайлович, к.м.н., начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; ORCID: 0000-0002-6232-257X; e-mail: volkovnm@gmail.com

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0105-9376; e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Джалилова Шейла Азизовна, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-9242-1755; e-mail: dzhaililova.sheila@gmail.com

Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по онкологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ORCID: 0000-0003-4848-6938; e-mail: zhukova@mknc.ru

Каспаров Борис Сергеевич, к.м.н., врач-онколог, заведующий клинко-диагностическим отделением, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-0341-3823; e-mail: boriankaspárov@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 пр., д. 3; ORCID: 0000-0001-5530-3234; e-mail: andrewkachmazov@gmail.com

Клименко Вероника Викторовна, врач-онколог клинко-диагностического отделения, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-8881-3414; e-mail: veronika30081987@mail.ru

Корниетская Анна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; ORCID: 0000-0003-0092-0459; e-mail: kornietskaya@mail.ru

Мещеряков Андрей Альбертович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6009-653X; e-mail: andrey.meschcheryakov@ronc.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 пр., д. 3; ORCID: 0000-0001-7912-8055; e-mail: paianng@mail.ru

Полторацкий Артем Николаевич, к.м.н., врач-онколог, заведующий отделом доклинических и клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-7650-1122; e-mail: 1.5artem@gmail.com

Рябишина Оксана Евгеньевна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7871-0358; e-mail: oxanaryabishina@yandex.ru

Степанова Мария Леонидовна, научный сотрудник научного отдела, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; ORCID: 0000-0002-8800-9637; e-mail: kshelekhova@mail.ru

Имянитов Евгений Наумович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста и лаборатории молекулярной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0003-4529-7891; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Semiglazova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head and Leading Research Associate of Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Elena V. Lubennikova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-5289-7866; e-mail: lubennikova@yandex.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Unit, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0003-4879-2687; e-mail: lbolotina@yandex.ru

Rashida V. Orlova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Oncology, Faculty of Medicine, St Petersburg University; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Specialist in Clinical Oncology and Rehabilitation, City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-4447-9458; e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Fedor V. Moiseenko, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Research Associate, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Head of Chemotherapy Unit, St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-2544-9042; e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Anna V. Avramenko, Oncologist, Head of Chemotherapy Unit No. 11, City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-2003-7938; e-mail: innchik1980@yandex.ru

Elizaveta V. Artemeva, Oncologist, Chemotherapy Unit, St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-9790-4967; e-mail: mukhina_ev@mail.ru

Sofya A. Borozdina, Oncologist, City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-1363-4451; e-mail: borozdinas@icloud.com

Almira A. Vakhitova, Postgraduate Student, St Petersburg University; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0003-1321-3657; e-mail: alberdovna@mail.ru

Nikita M. Volkov, Cand. of Sci. (Med.), Head Officer of Departments of Chemotherapeutic and Radiotherapeutic Profile, St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-6232-257X; e-mail: volkovnm@gmail.com

Inna P. Ganshina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Associate, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0105-9376; e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Sheyla A. Dzhailova, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-9242-1755; e-mail: dzhailova.sheila@gmail.com

Liudmila G. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director of Oncology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; ORCID: 0000-0003-4848-6938; e-mail: zhukova@mknc.ru

Boris S. Kasparov, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Clinical Diagnostic Department, Research Associate of Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-0341-3823; e-mail: boriankasparov@mail.ru

Andrei A. Kachmazov, Junior Research Associate, Department of Medication-Based Tumour Treatment, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0001-5530-3234; e-mail: andrewkachmazov@gmail.com

Veronika V. Klimenko, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, Research Associate of Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-8881-3414; e-mail: veronika30081987@mail.ru

Anna L. Kornietskaya, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate of Chemotherapy Unit, Department of Medication-Based Tumour Treatment, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0003-0092-0459; e-mail: kornietskaya@mail.ru

Andrey A. Meshcheryakov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6009-653X; e-mail: andrey.meshcheryakov@ronc.ru

Anna A. Paichadze, Cand. of Sci. (Med.), Research Associate of Chemotherapy Unit, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0001-7912-8055; e-mail: paiaann@mail.ru

Artem N. Poltoratsky, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Department of Preclinical and Clinical Studies, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-7650-1122; e-mail: 1.5artem@gmail.com

Oksana E. Ryabishina (Med.), Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7871-0358; e-mail: oxanaryabishina@yandex.ru

Maria L. Stepanova, Research Associate of Research Department, St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-8800-9637; e-mail: kshelekhova@mail.ru

Evgeny N. Imyanitov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Department of Tumour Biology and Molecular Oncology Laboratory, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0003-4529-7891; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru