

Прогностическая значимость экспрессии гена *BRCA1* у больных раком молочной железы

М.М. Цыганов, М.К. Ибрагимова, А.М. Певзнер, Е.Ю. Гарбуков, Е.М. Слонимская, Н.В. Литвяков

НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;

Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5

Контакты: Матвей Михайлович Цыганов TsyganovMM@yandex.ru

Введение. В настоящее время при выборе тактики лечения особое положение стал занимать *BRCA*-ассоциированный рак молочной железы, хотя изначально лекарственное лечение таких пациентов немногим отличалось от терапии спорадического заболевания. Хорошо известно, что наличие в опухолевых клетках такого явления, как дефицит гомологичной рекомбинации, обусловленный в основном дефектом генов *BRCA1/2*, связано с эффективностью лечения. В настоящее время активно изучается влияние снижения функциональной активности *BRCA1* на чувствительность опухоли к ДНК-повреждающим агентам и на прогноз заболевания.

Цель исследования — оценка связи экспрессии гена *BRCA1* в опухоли молочной железы с прогнозом заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 111 больных раком молочной железы T1–4N0–3M0 (IIA–IIIB стадии) с морфологически верифицированным диагнозом. Оценена начальная и послеоперационная экспрессия гена *BRCA1* в опухолевом материале. Из опухолевого материала до неoadъювантной химиотерапии и после нее выделяли РНК. Уровень экспрессии *BRCA1* оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени.

Результаты. Были оценены отдаленные результаты лечения пациентов в зависимости от уровня экспрессии гена *BRCA1*. Установлено, что наличие гипоэкспрессии *BRCA1* (уровень менее 1) в опухолевой ткани после неoadъювантной химиотерапии является благоприятным прогностическим фактором и сопряжено с высокими показателями безметастатической выживаемости ($p = 0,0002$). Кроме этого, аналогичный результат показан для пациентов, пролеченных по схеме неoadъювантной химиотерапии FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфан) ($p = 0,005$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у 8 больных, пролеченных химиотерапией с включением препаратов платины, наблюдался низкий уровень экспрессии *BRCA1* в резидуальной опухоли и зарегистрирована 100 % безметастатическая и общая выживаемость.

Заключение. На основании полученных данных можно полагать, что aberrантное состояние гена *BRCA1* (низкая экспрессия) в опухоли молочной железы может являться перспективным потенциальным маркером прогноза заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, ген *BRCA1*, экспрессия, безметастатическая выживаемость, прогноз, дефицит гомологичной рекомбинации

Для цитирования: Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Певзнер А.М. и др. Прогностическая значимость экспрессии гена *BRCA1* у больных раком молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2019;6(2):55–60.

DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-2-55-60

The prognostic significance of *BRCA1* gene expression in patients with breast cancer

M.M. Tsyganov, M.K. Ibragimova, A.M. Pevzner, E.Yu. Garbukov, E.M. Slonimskaya, N.V. Litviakov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia

Background. Nowadays, *BRCA*-associated breast cancer occupies a special position in the choice of treatment strategy. Although, the drug treatment of such patients was almost the same as the treatment of sporadic disease. Of particular interest is the assessment of the deficit of homologous recombination, which may include various dysfunctions of the *BRCA1* gene. Moreover, it has been shown that a decrease in the functional activity of *BRCA1* is reflected in the sensitivity of the tumor to DNA damaging agents, and the prognosis of the disease becomes more favorable.

Objective: assessment of the association of *BRCA1* gene expression in a breast tumor with the prognosis of the disease.

Materials and methods. The study included 111 patients with breast cancer T1–4N0–3M0 (stage IIA–IIIB), with a morphologically verified diagnosis. Initial and postoperative expression of *BRCA1* in tumor material was evaluated. RNA was isolated from the tumor material before treatment and after neoadjuvant chemotherapy. The level of *BRCA1* expression was assessed using reverse transcriptase quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results. As a result of the study, long-term results of treatment of patients were evaluated depending on the level of *BRCA1* gene expression. The presence of *BRCA1* hypoeexpression (level less than 1) in tumor tissue after neoadjuvant chemotherapy was found to be a favorable prognostic factor and is associated with high rates of metastasis-free survival ($p = 0.0002$). In addition, a similar result is shown for patients treated with the FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) neoadjuvant chemotherapy regimen ($p = 0.005$). Despite the absence of statistically significant differences, in 8 patients who underwent chemotherapy with the inclusion of platinum drugs, there was a low level of *BRCA1* expression in a residual tumor and 100 % non-metastatic and overall survival.

Conclusion. Based on the data obtained, it can be assumed that the aberrant state of the *BRCA1* gene (low expression) in a breast tumor may also be a promising marker for the prognosis of the disease, which confirms the undoubted relevance of the study, but also requires further detailed study.

Key words: breast cancer, *BRCA1*, expression, non-metastatic survival, forecast, lack of homologous recombination

For citation: Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Pevzner A.M. et al. The prognostic significance of *BRCA1* gene expression in patients with breast cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2019;6(2):55–60.

Введение

В настоящее время определение наличия герминальных мутаций гена *BRCA1* у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников является неотъемлемой частью выбора тактики лечения. При этом полученная информация позволяет обеспечить своевременные мероприятия по диагностике и профилактике заболевания. Кроме этого, установлено, что *BRCA1*-ассоциированный РМЖ в отличие от спорадической формы заболевания показывает высокую чувствительность к препаратам платины и *PARP*-ингибиторам, что делает возможным индивидуализацию выбора лекарственной терапии на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли [1].

Важно отметить, что наличие герминальных мутаций определяет не только схему химиотерапевтического лечения, но и прогноз заболевания. Так, мета-анализ 2015 г. показал, что больные раком яичника с мутацией *BRCA1* имели более высокие показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости по сравнению с таковыми в контрольной группе, тогда как при РМЖ был продемонстрирован обратный результат: носительство мутации ассоциировалось с худшим прогнозом заболевания [2]. В одном из последних исследований также было показано, что возникновение реверсивных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в опухоли после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) у пациентов с РМЖ сопряжено с плохим ответом на химиотерапию, развитием ранних рецидивов и смертью [3]. Большой интерес представляет оценка дефицита гомологичной рекомбинации, который может включать различные дисфункции гена *BRCA1*, такие как снижение экспрессии, развитие аллельного дисбаланса, делеция данного гена, потеря гетерозиготности, генетическая нестабильность опухоли и т.д. [4]. В результате дефицита гомологичной рекомбинации опухоль становится чрезвычайно чувствительной к ДНК-повреждающим агентам, а прогноз заболевания становится более благоприятным [5]. Таким образом, определение дисфункции гена *BRCA1* в опухоли молочной железы может быть использовано в качестве потенциального биомаркера чувствительности химиотерапии и прогноза заболевания.

Цель исследования — оценка связи экспрессии гена *BRCA1* в опухоли молочной железы с прогнозом заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 111 больных РМЖ T1–4N0–3M0 (IIA–IIIB стадии) с морфологически

верифицированным диагнозом в возрасте 25–68 лет (средний возраст $48,0 \pm 0,87$ года), получавшие лечение в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2006 по 2018 г. (табл. 1). В соответствии с Consensus Conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast (26–28 апреля 2003 г., Филадельфия, Пенсильвания) [6] все больные получали 2–8 курсов НХТ по схемам FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфан), САХ (циклофосфан, доксорубин, капецитабин), СР (циклофосфан, цисплатин) и монотерапию доцетакселом. Через 3–5 нед после НХТ больным выполняли операцию, затем — 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме FAC, лучевую терапию и/или гормональное лечение назначали по показаниям. Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (исправленной в 1975 и 1983 гг.) и с разрешением локального этического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 1 от 14 января 2013 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.

В качестве исследуемого материала использовали биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения под ультразвуковым контролем, а также операционный материал (~60–70 мм³) после НХТ. Образцы опухоли помещали в раствор RNeasy Lysis Buffer (Qiagen, США) и сохраняли при температуре –80 °C (после 24-часовой инкубации при температуре +4 °C) для дальнейшего выделения РНК.

Выделение РНК. Тотальная РНК была выделена из 111 парных образцов опухоли до лечения и после НХТ с использованием набора RNeasy mini kit Plus, содержащего ДНКазу I (Qiagen, Германия), с добавлением в раствор РНК ингибитора РНКазы Ribolock (Fermentas, Литва). Концентрацию и чистоту выделения РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США) (125–210 нг/мкл; A260/A280 = 1,85–1,95; A260/A230 = 1,80–2,00). RIN (RNA Integrity Number) составил 7,6–8,0. Для получения комплементарной ДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Thermo Scientific, США) со случайными гексануклеотидами.

Количественная полимеразная цепная реакция. Уровень экспрессии гена *BRCA1* (PubMed NM_007294.3) оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени с оригинальными праймерами и зондами по технологии TaqMan (прямой праймер 5'-ACAGCTGTGTGGTGCTTCTGTG-3'; обратный

Таблица 1. Клинико-морфологические параметры обследованных больных раком молочной железы**Table 1.** Clinical and morphological parameters examined breast cancer patients

Параметр Parameter	n (%)
Возраст, лет: Age, years:	
≤45	38 (34,2)
>45	73 (65,8)
Размер опухоли: Tumor size:	
T1	14 (12,6)
T2	82 (73,9)
T3	7 (6,3)
T4	8 (7,2)
Лимфогенное метастазирование: Lymphogenous metastasis:	
N0	44 (39,6)
N1	47 (42,3)
N2	10 (9,0)
N3	10 (9,0)
Молекулярный подтип: Molecular subtype:	
люминальный В luminal B	78 (70,3)
трижды негативный triple negative	12 (10,8)
HER2-положительный HER2-positive	21 (18,9)
Схема неoadъювантной химиотерапии: Neoadjuvant chemotherapy scheme:	
СAX	28 (25,2)
FAC	45 (40,9)
доцетаксел docetaxel	30 (27,0)
CP	8 (7,2)
Ответ на неoadъювантную химиотерапию: Response to neoadjuvant chemotherapy:	
прогрессирование progression	12 (10,8)
стабилизация stabilization	34 (30,6)
частичная регрессия partial regression	57 (51,4)
полная регрессия full regression	8 (7,2)

Примечание. СAX — циклофосфан, доксорубин, капецитабин; FAC — фторурацил, доксорубин, циклофосфан; CP — циклофосфан, цисплатин.

Note. СAX — cyclophosphamide, doxorubicin, capecitabine; FAC — fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide; CP — cyclophosphamide, cisplatin

праймер 5'-CATTGTCCTCTGTCCAGGCATC-3'; зонд FAM-5'-CATCATTCACCCCTTGGCACAGGTGT-3' — BHQ1; ампликон 107 bp) на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (CorbettResearch, Австралия). Праймеры и зонды (FAM-BHQ1) были подобраны с помощью программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI. Проверка последовательности ампликона в базе

Primer-BLAST показала, что используемые праймеры отжигаются на всех представленных изоформах гена *BRCA1*.

Полимеразную цепную реакцию ставили в 3 репликах в объеме 15 мкл, содержащем 250 мкМ dNTPs (Sibenzyme, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров, 200 нМ зонда, 2,5 мМ MgCl₂, 19 SE buffer (67 мМ Трис-НCl, pH 8,8 при 25 °C, 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,01 % Tween-20), 2,5 ед. HotStart Taq polymerase (Sibenzyme, Россия) и 50 нг комплементарной ДНК. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл: 94 °C, 10 мин — предварительная денатурация; 40 циклов: 1-й шаг — 94 °C 10 с и 2-й шаг — 60 °C 20 с.

В качестве генов-рефери использовали *GAPDH* (glyceraldehydes-3-phosphatedehydrogenase) и *ACTB* (actin beta). Уровень экспрессии гена *BRCA1* нормализовали по отношению к экспрессии генов-рефери и измеряли в условных единицах. Относительную экспрессию оценивали с помощью метода Pfaffl [7]. В качестве калибратора использовали РНК от 20 пациентов, выделенную из нормальной ткани молочной железы, полученной во время операции от больных, которым не проводилась НХТ. Уровень экспрессии в нормальной ткани принимали за единицу.

Статистические методы. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoftInc., США). Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью принятых методов параметрической и непараметрической статистики. Определение нормальности распределения осуществляли по критерию Шапиро—Уилка. Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Вилкоксона—Манна—Уитни. Вычисляли средние показатели и стандартные ошибки относительных величин. Сравнение частот по качественным данным анализировали с помощью двустороннего критерия Фишера. Для ОВ и безметастатической выживаемости (БМВ) использовали кривые выживаемости, построенные по методу Каплана—Майера.

Результаты

В общей группе из 111 обследованных пациентов отдаленные метастазы развились у 38 (34 %) больных в сроки 4—122 мес от момента постановки диагноза. Однолетняя БМВ составила 97,2 %, 2-летняя — 82,6 %, 5-летняя — 68,8 %.

Сравнение показателей экспрессии гена *BRCA1* в опухоли до лечения и после НХТ у больных с наличием гематогенных метастазов по сравнению с группой пациентов без метастазов показало статистически значимые различия в послеоперационном уровне экспрессии данного гена (табл. 2).

Для выявления связи показателей экспрессии *BRCA1* с выживаемостью мы воспользовались статистическими характеристиками нашей выборки по уровню экспрессии *BRCA1*. В результате были получены

Таблица 2. Уровень экспрессии *BRCA1* в опухоли до неoadъювантной химиотерапии и после нее в зависимости от наличия гематогенных метастазов

Table 2. The level of *BRCA1* expression in the tumor before and after neoadjuvant chemotherapy, depending on the availability of hematogenous metastases

Экспрессия Expression	Наличие гематогенных метастазов и рецидивов (<i>n</i> = 38) Availability hematogenous metastases and relapses (<i>n</i> = 38)	Отсутствие гематогенных метастазов и рецидивов (<i>n</i> = 73) Absence hematogenous metastases and relapses (<i>n</i> = 73)	<i>p</i>
<i>BRCA1</i> до лечения <i>BRCA1</i> before treatment	0,863 ± 0,136	0,980 ± 0,13	0,875
<i>BRCA1</i> после лечения <i>BRCA1</i> after treatment	1,181 ± 0,213	0,512 ± 0,061	0,011

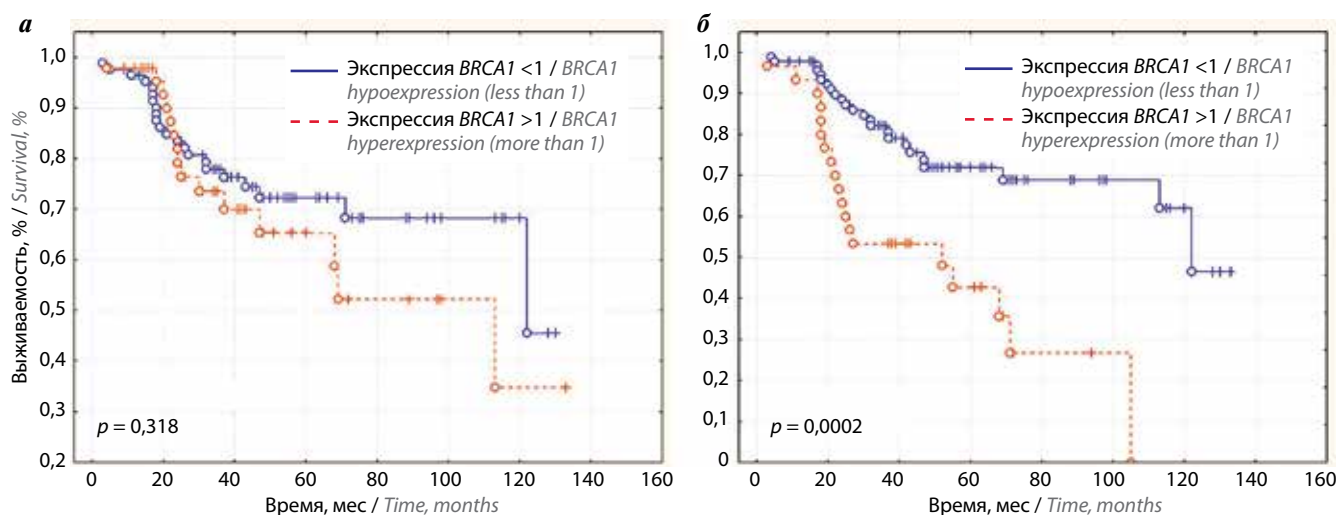


Рис. 1. Безметастатическая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии гена *BRCA1* в опухоли до неoadъювантной химиотерапии (а) и после нее (б)

Fig. 1. Metastasis-free survival of patients with breast cancer, depending on the expression level of the *BRCA1* gene in the tumor before (a) and after neoadjuvant chemotherapy (б)

2 группы анализа: пациенты с гиперэкспрессией гена *BRCA1* (экспрессия >1) и пациенты с гипоекспрессией (экспрессия <1). Анализ сравнения частот больных с гипер- и гипоекспрессией в зависимости от основных клинко-морфологических параметров не показал статистически значимых различий. Далее с использованием метода Каплана–Майера было продемонстрировано, что при гипоекспрессии *BRCA1* в опухоли молочной железы после НХТ показатель БМВ статистически значимо выше (*log-rank*-тест $p = 0,0002$) по сравнению с таковым у пациентов, у которых наблюдался уровень экспрессии >1 (рис. 1).

Статистически значимых различий в показателях ОБ у пациентов с гипер- и гипоекспрессией гена *BRCA1* как до лечения, так и после НХТ не установлено (*log-rank*-тест $p = 0,131$ и $p = 0,816$ соответственно).

Следующим этапом работы явился анализ показателей ОБ и БМВ в зависимости от уровня экспрессии исследуемого гена и схемы НХТ. С начальным уровнем экспрессии *BRCA1* статистически значимых различий в показателях ОБ и БМВ не установлено. Однако было показано аналогично предыдущему результату, что наличие гиперэкспрессии в опухоли молочной

железы после НХТ сопряжено с низкими показателями БМВ у пациентов, пролеченных по схеме FAC (*log-rank*-тест $p = 0,005$) и САХ (на уровне выраженной тенденции; $p = 0,08$) (рис. 2).

Показатель 5-летней БМВ у группы пациентов, получавших схему НХТ FAC (2–8 курсов), с уровнем экспрессии *BRCA1* менее 1, составил 67 % против 34 % у пациентов с гиперэкспрессией исследуемого гена.

Наши результаты не показали статистически достоверной связи уровня экспрессии гена *BRCA1* с показателями ОБ и БМВ у пациентов, получавших доцетаксел (*log-rank*-тест $p = 0,226$ и $p = 0,805$ соответственно).

Интересный результат был отмечен для пациентов, получавших НХТ с включением препаратов платины. Помимо того, что у 7 из 8 больных наблюдался объективный ответ на НХТ (полная и частичная регрессия), все пациенты имели 100 % 2-летнюю БМВ и ОБ. Из-за эффекта малых выборок данный результат не является статистически достоверным. Тем не менее полученные данные свидетельствуют в пользу перспективности дальнейших исследований в этом направлении и валидации прогностической значимости на большей выборке больных.

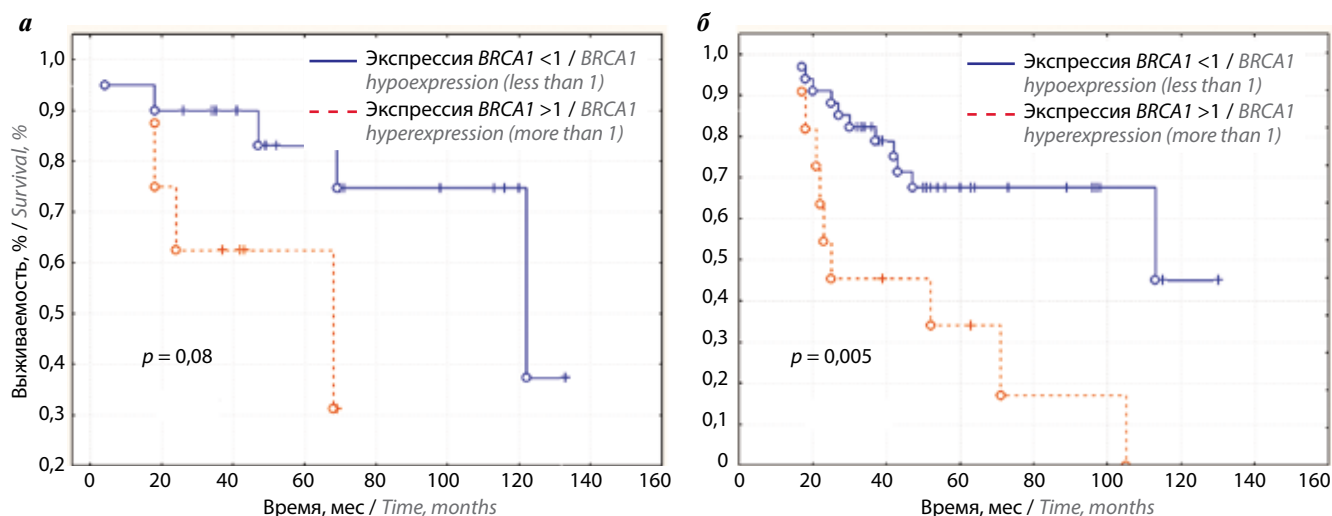


Рис. 2. Безметастатическая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии *BRCA1* в резидуальной опухоли, пролеченных по схемам CAX (а) и FAC (б). CAX — циклофосфан, доксорубин, капецитабин; FAC — фторурацил, доксорубин, циклофосфан
Fig. 2. Metastasis-free survival of patients with breast cancer depending on the level of *BRCA1* expression in a residual tumor treated according to the CAX (a) and FAC (b) schemes. CAX — cyclophosphamide, doxorubicin, capecitabine; FAC — fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide

Обсуждение

В недавнем исследовании на нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта была показана связь экспрессии *BRCA1* с прогнозом заболевания [8]. Авторами было установлено, что низкая экспрессия *BRCA1* (менее 2) сопряжена с более высокими показателями безрецидивной выживаемости ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных, у которых экспрессия была выше 2.

Поскольку *BRCA*-ассоциированные опухоли развиваются за счет различных механизмов, в том числе повреждений, связанных с системой репарации, двухцепочечных разрывов и сшивок ДНК, то противоопухолевые препараты, вызывающие подобные повреждения (в частности, препараты платины), могут оказаться высокоэффективными, а следовательно, влиять на отдаленные результаты лечения. Положительный эффект такого лечения был показан в основном для наследственного РМЖ и рака яичников [9]. Некоторые авторы указывают, что отсутствие экспрессии *BRCA1* является независимым предиктором низких показателей безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших химиотерапию на основе таксанов [10].

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. В исследовании 2018 г. было установлено, что при раке яичников низкая экспрессия *BRCA1* является благоприятным прогностическим фактором для ОВ пациентов ($p = 0,028$) [11], при РМЖ низкая экспрессия белка *BRCA1* также коррелирует с благоприятным исходом заболевания [12].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что гиперэкспрессия гена *BRCA1* в опухолевой ткани молочной железы после НХТ является неблагоприятным прогностическим фактором и может быть использована в качестве маркера прогноза заболевания. У 7 (из 8 взятых в анализ) пациентов с дефицитом *BRCA1* наблюдались наибольшие показатели БМВ среди группы пациентов, получавших в неoadъювантном режиме химиотерапию по схемам FAC и CP. Это свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения возможности использования выявления дефицита *BRCA1* в качестве маркера чувствительности к химиотерапии и прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии. Вопросы онкологии 2012;58:153–63. [Imyanitov E.N. Molecular diagnostics in oncology. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2012;58: 153–63. (In Russ.)].
- Zhong Q., Peng H.L., Zhao X. et al. Effects of *BRCA1*- and *BRCA2*-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. Clin Cancer Res 2015;21:211–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1816.
- Afghahi A., Timms K.M., Vinayak S. et al. Tumor *BRCA1* reversion mutation arising during neoadjuvant platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer is associated with therapy resistance. Clin Cancer Res 2017;1:1–26. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2174.
- Gerratana L., Fanotto V., Pelizzari G. et al. Do platinum salts fit all triple negative breast cancers? Cancer Treat Rev 2016;48:34–41. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.06.004.
- Mccabe N., Turner N.C., Lord C.J. et al. Deficiency in the repair of DNA damage

- by homologous recombination and sensitivity to poly (ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 2006;66(16):8109–15.
DOI: 10.1158/0008-5472.
CAN-06-0140.
6. Schwartz G.F., Hortobagyi G.N. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Breast J* 2004;10:273–94.
DOI: 10.1111/j.1075-122X.2004.21594.x.
7. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucl Acids Res* 2001;29:45.
DOI: 1093/nar/29.9.e45.
8. Гафтон И.Г., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.В. и др. Экспрессия гена *BRCA1* при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта. *Сибирский онкологический журнал* 2014;16:11–5. [Gafton I.G., Imyanitov E.N., Semiglasov V.V. et al. *BRCA1* gene expression in endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2014;16:11–5. (In Russ.)].
9. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers. *Hereditary Cancer Clin Pract* 2011;9:1–16.
DOI: 10.1186/1897-4287-9-5.
10. Kurebayashi J., Yamamoto Y., Kurosumi M. et al. Loss of *BRCA1* expression may predict shorter time-to-progression in metastatic breast cancer patients treated with taxanes. *Anticancer Res* 2006;26(1B):695–701.
11. Tsibulak I., Shivalingaiah G., Wenzel S. et al. Clinical impact of *BRCA1* and *BRCA2* mRNA expression in ovarian cancer. *Am Society Clin Oncol* 2018;36:e17533.
DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17533.
12. Nomura H., Kataoka F., Aoki D. et al. Expression of potential biomarkers associated with homologous recombination repair in patients with ovarian or triple-negative breast cancer. *Cancer Biomark* 2016;16(1):145–52.
DOI: 10.3233/CBM-150550.

Вклад авторов

М.М. Цыганов: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
М.К. Ибрагимова: анализ полученных данных;
А.М. Певзнер: обзор публикаций по теме статьи;
Е.Ю. Гарбуков, Е.М. Слонимская: получение данных для анализа;
Н.В. Литвяков: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

M.M. Tsyganov: developing the research design, article writing;
M.K. Ibragimova: analysis of the obtained data;
A.M. Pevzner: reviewing of publications of the article's theme;
E.Yu. Garbukov, E.M. Slonimskaya: obtaining data for analysis;
N.V. Litviakov: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.М. Цыганов/M.M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>
М.К. Ибрагимова/M.K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>
А.М. Певзнер/A.M. Pevzner: <https://orcid.org/0000-0002-9657-9058>
Е.Ю. Гарбуков/E.Yu. Garbukov: <https://orcid.org/0000-0002-2917-8158>
Е.М. Слонимская/E.M. Slonimskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4382-5697>
Н.В. Литвяков/N.V. Litviakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований 18-29-09131 мк «Феномен «замирания» опухоли в процессе химиотерапии».

Financing. This work was supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research 18-29-09131 mk «Phenomenon of tumor fading in the process of chemotherapy».

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 24.04.2019. **Принята к публикации:** 19.06.2019.

Article received: 24.04.2019. **Accepted for publication:** 19.06.2019.