

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88

УДК: 618.19-006.6-056.7: 575.113

Для цитирования: Пауль Г.А., Матяш Н.А., Писарева Е.Е., Анисименко М.С., Козьяков А.Е., Коваленко С.П. Выявление мутаций, связанных с наследственными формами рака, у родственников больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 84–88. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88

For citation: Paul G.A., Matyash N.A., Pisareva E.E., Anisimenko M.S., Kozyakov A.E., Kovalenko S.P. Detection of mutations related to hereditary cancer in relatives of breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 84–88. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88

ВЫЯВЛЕНИЕ МУТАЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА, У РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А. Пауль¹, Н.А. Матяш¹, Е.Е. Писарева^{1,2}, М.С. Анисименко^{1,2},
А.Е. Козьяков^{2,3}, С.П. Коваленко^{1,2}

Лаборатория генодиагностики ООО «Биолинк», г. Новосибирск, Россия¹

630055, г. Новосибирск, ул. Разъездная, 14. E-mail: jocus@bk.ru¹

Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, г. Новосибирск, Россия²

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12. E-mail: jocus@bk.ru²

Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, г. Новосибирск, Россия³

630000, г. Новосибирск, ул. Плеханова, 2. E-mail: dr-anton72@mail.ru³

Аннотация

Представлены результаты анализа мутаций *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* 1100delC среди 3850 неслектированных больных Новосибирской области с диагнозом рак молочной железы. В ходе анализа выявлено 170 пробандов – носителей мутаций *BRCA1* 5382insC или *CHEK2* 1100delC. Впервые для российских пациентов показано, что более 80 % больных готовы информировать родственников о возможной генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям. Среди 144 обследованных родственников больных первой степени родства выявлено 59 носителей мутаций *BRCA1* 5382insC или *CHEK2* 1100delC. Проведен анализ возникновения онкологических заболеваний у носителей мутаций в течение двух лет после начала наблюдения, для этого через два года после начала работы проводился телефонный опрос пробандов и/или их родственников. В ходе опроса зафиксировано, что более чем у 18 % носителей мутаций в течение двух лет обнаружены рецидивы или впервые выявлены онкологические заболевания.

Ключевые слова: наследственный рак, рак молочной железы, молекулярно-генетический скрининг, мутация *BRCA1* 5382insC, мутация *CHEK2* 1100delC.

Наследственные факторы обуславливают до 10 % всех случаев возникновения рака молочной железы и до 20 % случаев рака яичников [1]. Значительная часть наследственных форм рака молочной железы и рака яичников обусловлена мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. У носителей мутации в генах *BRCA1/2* вероятность появления злокачественного новообразования в течение жизни очень высока – до 90 % [2]. Выявление носителей мутаций позволяет выделить группу пациентов высокого онкологического риска. Сфокусированность на пациентах высокого риска при профилактических мероприятиях позволяет выявить опухоль на ранней стадии, малотравматично удалить её, сохраняя пациенту после операции комфортный уровень жизни.

Если алгоритмы визуального наблюдения для обнаружения опухоли разработаны достаточно хорошо, то выявление пациентов-носителей мутаций остается проблемой. Принятый в США и в ряде стран Европы генетический анализ с целью выявления «раковых семей» в большинстве онкологических диспансеров России не проводится, кроме того, более 30 % носителей мутаций не выявляются с использованием анализа родословных [3]. Тотальные скрининговые программы достаточно громоздки, затратны и вряд ли реализуемы в современных условиях финансирования здравоохранения. В то же время данные по распространенности мутаций среди жителей России позволяют сформулировать эффективный и малозатратный алгоритм

выявления носителей мутаций. Действительно, в целом ряде исследований было убедительно продемонстрировано, что в России выражен «эффект основателя», т.е. среди мутаций, обнаруженных в гене *BRCA1*, в подавляющем большинстве случаев выявляют инсерцию *BRCA1* 5382insC. В несколько раз реже по сравнению с инсерцией *BRCA1* 5382insC встречаются мутации *BRCA1* C61G, *BRCA1* 4154delA, *BRCA1* 185delAG, встречаемость остальных мутаций в гене *BRCA1* не изучена, судя по всему в России они встречаются значительно реже [4, 5]. Информация о распространенности в России мутаций в гене *BRCA2* на данный момент крайне фрагментарна, часто встречающихся мутаций не обнаружено. Наряду с мутациями в генах *BRCA1/2* определенный вклад в формирование наследственных форм рака вносят мутации в других генах, в частности мутаций 1100delC в гене *CHEK2* [6].

Ранее нами были получены данные о распространенности наиболее значимых мутаций среди населения в целом и среди больных раком молочной железы г. Новосибирска [4, 5, 7]. Согласно этим данным, один из 400 жителей Новосибирской области – носитель мутации *BRCA1* 5382insC.

Принимая во внимание доминирование мутации *BRCA1* 5382insC в популяции и достаточно часто встречающуюся мутацию *CHEK2* 1100delC, в настоящей работе предложен и апробирован подход, который позволяет выявлять носителей мутаций, связанных с формированием наследственных форм рака через скрининг наличия частых мутаций у всех больных с диагнозом «рак молочной железы». При выявлении носителей мутаций среди больных возможен анализ мутаций у родственников первой степени родства. Исходя из доминантного типа наследования менделевского типа, можно ожидать, что примерно половина родственников будут носителями мутаций. Стоит отметить, что в России готовность носителей мутаций предоставить информацию о родственниках не изучена и вовсе не является очевидной. В ряде работ зарубежных исследователей отмечено ложное «чувство вины» онкологических больных – носителей мутации перед родственниками [8, 9]. Такая психологическая особенность может препятствовать получению информации о родственниках.

Цель исследования – апробировать систему выявления носителей мутаций с использованием тотального анализа часто встречающихся мутаций у всех больных раком молочной железы, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении.

Материал и методы

С апреля 2013 г. по июнь 2016 г. были собраны образцы крови у 3850 больных с диагнозом рак молочной железы, находившихся на лечении в Новосибирском областном онкологическом

диспансере. ДНК выделяли из образцов крови с использованием наборов Реал-Бест-100 (Вектор-Бест, Новосибирск). Анализ наличия мутаций *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* 1100delC проводили с использованием наборов реагентов производства ООО «Биолинк» (г. Новосибирск) в соответствии с рекомендациями производителя. Анализ проводили с использованием ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 (Bio-Rad, США).

При выявлении мутаций больной был консультирован генетиком, который составлял родословную, определял родственников, вероятных носителей мутаций, информировал больного о возможности прохождения его родственниками молекулярно-генетического анализа. При согласии родственников на молекулярно-генетический анализ исследовали у них наличие соответствующих мутаций. При выявлении мутаций у родственников больных рекомендовали маммографию, МРТ молочных желез и УЗИ органов малого таза не реже 1 раза в год.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным ранее данным [3], около 3 % больных раком молочной железы (РМЖ) – носители наиболее частой мутации (*BRCA1* 5382insC), связанной с наследственными формами рака. В нашем исследовании среди 3850 обследованных больных РМЖ было выявлено 138 (3,6 %) пациенток с мутациями в гене *BRCA1*. Среди всех обследованных 32 (0,8 %) пациентки были носителями мутации *CHEK2* 1100delC. Таким образом, 170 (4,4 %) больных среди всех обследованных с диагнозом рак молочной железы независимо от семейной истории – носители мутаций, с высокой вероятностью предрасполагающих заболевание раком молочной железы или раком яичников.

С больными, у которых была выявлена мутация, проводили консультацию генетика, в ходе которой выясняли наличие родственников первой степени родства. Стоит отметить, что некоторые больные отказались от консультаций генетика либо от привлечения родственников к проведению генетических исследований. Из 170 больных-носителей мутаций 32 (18,8 %) отказались от консультаций генетика. Отказ носителей мутаций от консультаций генетика обсуждается в литературе и часто связан со своеобразным ложным «комплексом вины» больного перед родственниками. У больного формируется ложное ощущение вины в «передаче мутации» родственникам, дабы избежать обсуждения такой «передачи мутации» близким родственникам, больные в ряде случаев отказываются от информирования родственников о наследственной форме заболевания [8, 9]. Безусловно, могут быть и прочие причины отказа от генетического консультирования, например, отсутствие контакта или конфликтная ситуация с родственниками, депрессивное состояние, связанное с заболеванием.

Случаи онкологических заболеваний у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*, выявленные в ходе телефонных опросов и диспансерного наблюдения

Обследуемая группа	Летальные исходы	Рак молочной железы на основании инструментального обследования в рамках программы		Рак яичников	Онкологические заболевания прочих / неутонченной локализации	Итого
		на основании опроса	на основании инструментального обследования в рамках программы			
Пробанды-носители мутации 5382insC в гене <i>BRCA1</i>	2	1	3	5	1	12
Пробанды-носители мутации 1100delC в гене <i>CHEK2</i>	Не выявлено	Не выявлено		Не выявлено	2	2
Родственники носителей мутации 5382insC в гене <i>BRCA1</i>	Не выявлено	3	2	1	1	7
Родственники носителей мутации 1100delC в гене <i>CHEK2</i>	Не выявлено	2		Не выявлено	Не выявлено	2
Все пациенты	2	6	5	6	4	23

В то же время, согласно нашим результатам, менее 20 % больных отказывалась от генетического консультирования, большая часть больных позитивно отзывались на предложение пройти консультацию генетика. Генетическое консультирование позволило составить родословные 138 больных, имеющих мутации, и выявить 244 родственника первой степени родства. По различным причинам (в основном отдаленное место жительства) из 244 родственников обследовано 144 (59 %). Среди 144 обследованных выявлено 59 носителей мутаций (41 %), что хорошо согласуется с ожидаемой частотой выявления при доминантном аутосомном наследовании (50 %).

При обнаружении мутаций у больных и их родственников им предлагалось проходить ежегодно МРТ и маммографию, УЗИ органов малого таза и мониторинг маркера СА125 в крови с целью выявления опухолей на самом раннем этапе развития. Профилактическую МРТ прошли в рамках программы 32 носителя мутаций, маммографию – 50.

В феврале 2017 г. были проведены телефонные опросы пробандов. Были заданы вопросы о возникновении рецидивов онкологических заболеваний, о возникновении заболеваний у родственников – носителей мутаций. Среди носителей мутаций в гене *BRCA1* и в гене *CHEK2* интервью было проведено с 127 пробандами (в случае невозможности связаться с ними интервью проводили с родственниками). Среди 127 пробандов было зарегистрировано два летальных исхода – оба носители мутации в гене *BRCA1*. Среди носителей мутации в гене *BRCA1* у пробандов выявлено 7 рецидивов, среди которых в 1 случае – рак молочной железы, в 5 случаях – рак яичников, в 1 случае – рак надпочечников. У родственников – носителей мутации в гене *BRCA1* в 1 случае выявлен рак молочной железы, в 1 случае – рак желудка, в 1 случае – рак яичников. Кроме

того, одна пациентка сообщила о раке молочной железы у матери и у бабушки, не проходивших молекулярно-генетическое обследование.

Среди пробандов – носителей мутации в гене *CHEK2* в результате опроса выявлено два рецидива онкологических заболеваний – в одном случае рак мочевого пузыря, в другом случае – опухоль женской половой сферы неутонченной локализации. У одной пациентки у бабушки по отцу и сестры отца диагностирован рак молочной железы. В таблице приведены обобщенные данные об онкологических заболеваниях у носителей мутаций *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* 1100delC за период 2013–16 гг.

Опросы, проведенные со 127 носителями мутаций, позволили получить информацию о 18 случаях онкологических заболеваний, возникших в течение трех лет, что составляет 14 % от всех опрошенных (таблица). Кроме того, среди 32 носителей мутации в гене *BRCA1*, прошедших обследование молочных желез на магнитно-резонансном томографе, уже в течение первых 6 мес работы программы было выявлено 3 пациентки с опухолями молочных желез, злокачественный характер которых был подтвержден. Среди 50 носителей мутаций – родственников пробандов было выявлено 2 случая опухолей при проведении маммографии. Во всех этих случаях опухоли были выявлены на ранней стадии (не более 7 мм). Учитывая эти данные, можно заключить, что почти у 18 % от всех выявленных носителей мутаций в течение 3 лет возникли злокачественные новообразования.

Заключение

Проведенное пилотное исследование позволяет сделать вывод о крайне высокой эффективности формирования группы высокого онкологического риска на основе молекулярно-генетического исследования. В работе впервые в России показано,

что до 18 % пациентов отказываются привлекать к молекулярно-генетическому исследованию родственников, что, возможно, объясняется «комплексом вины» пробандов [8, 9].

Группа высокого онкологического риска – это носители мутаций 5382insC в гене *BRCA1* и 1100delC в гене *CHEK2*. Эта когорта составляет 4,4 % от всех больных РМЖ. Кроме того, к этой же группе относится примерно половина родственников носителей мутации (первой степени родства). Показано, что в группе, сформированной на основе анализа мутаций 5382insC в гене *BRCA1* и 1100delC в гене *CHEK2*, почти у 18 % от всех выявленных носителей мутаций в течение 3 лет возникли злокачественные новообразования. Постоянное наблюдение пациентов из группы высокого риска позволило бы выявить у них заболевание на самой ранней стадии, малотравматично удалить опухоль

и обоснованно рассчитывать на продолжительную жизнь пациентов после операции.

Использованный подход технологичен, а может работать только с пациентами селектированной группы. Предложенный и апробированный подход может быть использован в клинической практике при формировании групп высокого риска возникновения онкологического заболевания.

Усиление акцентов профилактики онкологических заболеваний с фокусом, прежде всего, на группы высокого риска позволит уменьшить смертность от онкологических заболеваний и получить экономию бюджета уже на первых этапах внедрения методов молекулярно-генетического мониторинга [10] и, возможно, создаст условия для элиминации соответствующих мутаций из популяции при планировании семьи носителями мутаций на последующих этапах мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mavaddat N., Antoniou A.C., Easton D.F., Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010 Jun; 4 (3): 174–91. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.011.
2. Fischer C., Kuchenbäcker K., Engel C., Zachariae S., Rhiem K., Meindl A., Rahner N., Dikow N., Plendl H., Debatin I., Grimm T., Gadzicki D., Flöttmann R., Horvath J., Schröck E., Stock F., Schäfer D., Schwaab I., Kartsonaki C., Mavaddat N., Schlegelberger B., Antoniou A.C., Schmutzler R.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet.* 2013 Jun; 50 (6): 360–7. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101415.
3. Kwon J.S., Gutierrez-Barrera A.M., Young D., Sun C.C., Daniels M.S., Lu K.H., Arun B. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28 (27): 4214–20. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0719.
4. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Stoep Nv., Devilee P., Imyanitov E.N. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett.* 2010 Dec 8; 298 (2): 258–63. doi: 10.1016/j.canlet.2010.07.013.
5. Anisimenko M.S., Mitrofanov D.V., Chasovnikova O.B., Voevoda M.I., Kovalenko S.P. BRCA1 gene mutations frequency estimation by allele-specific real-time PCR of pooled genomic DNA samples. *Breast.* 2013 Aug; 22 (4): 532–6. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.007.
6. Yang Y., Zhang F., Wang Y., Liu S.C. CHEK2 1100delC variant and breast cancer risk in Caucasians: a meta-analysis based on 25 studies with 29,154 cases and 37,064 controls. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012 Jul; 13 (7): 3501–5. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.7.3501.
7. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Анисименко М.С., Воевода М.И., Коваленко С.П., Ляхович В.В. Анализ распространенности мутаций BRCA1 5382insC и CHEK2 1100delC у жителей Сибирского региона. *Генетика.* 2012; 48 (6): 768–72.
8. Rowland E., Plumridge G., Considine A.M., Metcalfe A. Preparing young people for future decision-making about cancer risk in families affected or at risk from hereditary breast cancer: A qualitative interview study. *Eur J Oncol Nurs.* 2016 Dec; 25: 9–15. doi: 10.1016/j.ejon.2016.08.006.
9. Schneider K.I., Schmidtke J. Patient compliance based on genetic medicine: a literature review. *J Community Genet.* 2014 Jan; 5 (1): 31–48. doi: 10.1007/s12687-013-0160-2.
10. Ягудина П.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т., Мусина Н.З. Фармакоэкономический анализ российского стандарта лечения рака молочной железы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2009; 2 (4): 25–33.

Поступила 24.05.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пауль Галина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией, врач-лабораторный генетик, ООО «Биолинк» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: galapaul@mail.ru.

Матяш Наталия Александровна, заведующая медицинским отделом, врач-генетик, ООО «Биолинк» (г. Новосибирск, Россия).

Писарева Екатерина Евгеньевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, ООО «Биолинк» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 7151-5842.

Анисименко Максим Сергеевич, младший научный сотрудник, НИИ молекулярной биологии и биофизики (г. Новосибирск, Россия). E-mail: jocus@bk.ru. SPIN-код: 7751-0277.

Козьяков Антон Евгеньевич, заведующий отделением, врач-онколог, Новосибирский областной клинический онкологический диспансер (г. Новосибирск, Россия). E-mail: dr-anton72@mail.ru. SPIN-код: 9596-0420.

Коваленко Сергей Петрович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией, НИИ молекулярной биологии и биофизики (г. Новосибирск, Россия). E-mail: sp_kovalenko@yahoo.com. SPIN-код: 2272-6747.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

DETECTION OF MUTATIONS RELATED TO HEREDITARY CANCER IN RELATIVES OF BREAST CANCER PATIENTS

G.A. Paul¹, N.A. Matyash¹, E.E. Pisareva^{1,2}, M.S. Anisimenko^{1,2},
A.E. Kozyakov^{2,3}, S.P. Kovalenko^{1,2}

Biolink Ltd, Novosibirsk, Russia¹

14, Razezdnaya Str., 630055-Novosibirsk, Russia. E-mail: jocus@bk.ru¹

Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russia²

2/12, Tumakova Str., 630117-Novosibirsk, Russia. E-mail: jocus@bk.ru²

Novosibirsk regional oncological clinic, Novosibirsk, Russia³

2, Plahotnova Str., 630000-Novosibirsk, Russia. E-mail: dr-anton72@mail.ru³

Abstract

The *BRCA1* 5382insC and *CHEK2* 1100 delC mutations were analyzed in 3850 of non-selected breast cancer patients residing in Novosibirsk region, Russia. One hundred seventy probands, *BRCA1* 5382insC or *CHEK2* 1100delC mutation carriers, were found. The study demonstrated that more than 80 % of probands informed relatives about their hereditary or familial cancer risk. Fifty-nine *BRCA1* 5382insC and *CHEK2* 1100 delC mutation carriers were found among 144 proband's relatives. Mutation carriers or their relatives were interviewed two years after starting the project. At least 18 % of the mutation carriers reported primary tumor or recurrence of the tumor 2 years after starting the project.

Key words: hereditary cancer, breast cancer, mutation screening, *BRCA1* 5382insC mutation, *CHEK2* 1100delC mutation.

REFERENCES

1. Mavaddat N., Antoniou A.C., Easton D.F., Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010 Jun; 4 (3): 174–91. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.011.
2. Fischer C., Kuchenbäcker K., Engel C., Zachariae S., Rhiem K., Meindl A., Rahner N., Dikow N., Plendl H., Debatin L., Grimm T., Gadzicki D., Flöttmann R., Horvath J., Schröck E., Stock F., Schäfer D., Schwaab I., Kartsonaki C., Mavaddat N., Schlegelberger B., Antoniou A.C., Schmutzler R.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet.* 2013 Jun; 50 (6): 360–7. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101415.
3. Kwon J.S., Gutierrez-Barrera A.M., Young D., Sun C.C., Daniels M.S., Lu K.H., Arun B. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28 (27): 4214–20. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0719.
4. Iyevleva A.G., Susptisin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Stoep Nv., Devilee P., Imyanitov E.N. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett.* 2010 Dec 8; 298 (2): 258–63. doi: 10.1016/j.canlet.2010.07.013.

5. Anisimenko M.S., Mitrofanov D.V., Chasovnikova O.B., Voevoda M.I., Kovalenko S.P. BRCA1 gene mutations frequency estimation by allele-specific real-time PCR of pooled genomic DNA samples. *Breast.* 2013 Aug; 22 (4): 532–6. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.007.
6. Yang Y., Zhang F., Wang Y., Liu S.C. CHEK2 1100delC variant and breast cancer risk in Caucasians: a meta-analysis based on 25 studies with 29,154 cases and 37,064 controls. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012 Jul; 13 (7): 3501–5. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.7.3501.
7. Chasovnikova O.B., Mitrofanov D.V., Anisimenko M.S., Kovalenko S.P., Lyakhovich V.V., Voevoda M.I. Prevalence of mutations BRCA1 5382insC, and CHEK2 1100delC in the population of Siberian region. *Genetics.* 2012; 48 (6): 768–72. [in Russian]
8. Rowland E., Plumridge G., Considine A.M., Metcalfe A. Preparing young people for future decision-making about cancer risk in families affected or at risk from hereditary breast cancer: A qualitative interview study. *Eur J Oncol Nurs.* 2016 Dec; 25: 9–15. doi: 10.1016/j.ejon.2016.08.006.
9. Schneider K.I., Schmidtke J. Patient compliance based on genetic medicine: a literature review. *J Community Genet.* 2014 Jan; 5 (1): 31–48. doi: 10.1007/s12687-013-0160-2.
10. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguyen T., Musina N.Z. Pharmacoeconomic analysis of treatment patients with breast cancer according Russian standard. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoeconomics.* 2009; 2 (4): 25–33. [in Russian]

Received 25.05.17

Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Paul Galina A., MD, Head of laboratory, Biolink Ltd. (Novosibirsk, Russia). E-mail: galapaul@mail.ru.

Matyash Natalia A., Head of the Medical Department, Biolink Ltd. (Novosibirsk, Russia). E-mail: 2489009status@mail.ru.

Pisareva Ekaterina E., PhD, Research Fellow, Institute of Molecular Biology and Biophysics (Novosibirsk, Russia). E-mail: katerina.pisareva@mail.ru. SPIN-code: 7151-5842.

Anisimenko Maxim S., Research Fellow, Institute of Molecular Biology and Biophysics (Novosibirsk, Russia). E-mail: jocus@bk.ru. SPIN-code: 7751-0277.

Kozyakov Anton E., MD, oncologist, Novosibirsk Regional Oncological Clinic (Novosibirsk, Russia). E-mail: dr-anton72@mail.ru. SPIN-code: 9596-0420.

Kovalenko Sergei P., PhD, Head of the laboratory, Institute of Molecular Biology and Biophysics (Novosibirsk, Russia). E-mail: sp_kovalenko@yahoo.com. SPIN-code: 2272-6747.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests