

**В.Ф. Коноваленко,
О.О. Гаращенко,
С.В. Коноваленко**

*Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна*

Ключові слова: рак молочної залози, діагностика, гетерогенність, мікроРНК, персоналізоване лікування.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

В огляді проаналізовано сучасну інформацію щодо діагностики та лікування пацієнток з первинно-операбельним раком молочної залози (РМЗ), приділено увагу розвитку персоналізованих підходів до стратегії терапії цього розповсюдженого захворювання. У статті автори наводять результати клінічних досліджень, у яких підтверджується роль визначення експресії мікроРНК не тільки для своєчасного і повноцінного, але й для індивідуального лікування пацієнток. Виражена гетерогенність РМЗ і виділення підтипів цього захворювання, засноване на клініко-морфологічних, молекулярно-генетичних, епідеміологічних та інших підходах, а також помітні відмінності у факторах ризику дозволяють говорити, що питання щодо лікування хворих на РМЗ остаточно не вирішено. Тим не менш сучасний рівень знань про молекулярні механізми виникнення і розвитку РМЗ, його чутливості або резистентності до різних препаратів і впливів дозволяє розробляти перехід від усереднених стандартних схем терапії до призначення лікування відповідно до індивідуальних особливостей пацієнтки і біологічних характеристик пухлини. Крім того, поглиблення нашого розуміння біології РМЗ могло б бути ключем до розуміння розвитку місцевого рецидиву та віддалених метастазів після радикального лікування.

Рак молочної залози (РМЗ) займає перше місце в структурі захворюваності і смертності жінок в економічно розвинених країнах. Щорічно в світі виявляється не менше 1,3 млн нових випадків РМЗ. Захворюваність на РМЗ в Європі на рік становить 50–105, а смертність — 21,5 випадків на 100 тис. жіночого населення. Згідно з даними GLOBOCAN (2018) приблизно у 2,1 млн жінок було діагностовано РМЗ, що становить 11,6% загальної кількості злویкісних новоутворень. Це свідчить про те, що серед жінок зі злویкісними пухлинами у кожній четвертій відмічають РМЗ і Україна не є винятком [1].

У клінічній практиці розрізняють первинно-операбельний, місцево-розповсюджений (первинно-неоперабельний) та метастатичний РМЗ. Первинно-операбельний РМЗ — умовне поняття, виділене спеціально для хірургічного лікування. Його визначення дозволяє вже на доопераційному етапі спланувати обсяг хірургічного втручання та комплексного лікування з урахуванням сучасних підходів до проблеми РМЗ [1, 2]. До нього відносять РМЗ при T1–T2, N0 або N1 за відсутності віддалених метастазів (M0).

РМЗ — різновид гетерогенних захворювань, що мають варіабельний клінічний перебіг, множинні морфологічні варіанти, молекулярні і фенотипічні особливості, терапевтичні реакції [3, 4]. Алгоритм лікування пацієнток з РМЗ обґрунтовується наявністю надійних діагностичних та прогностичних факторів, які визначають вибір відповідних схем і методів лікування [5].

Первинне обстеження пацієнток до лікувальних впливів усіх видів включає клініко-лабораторне дослідження, застосування інструментальних методів (мамографія, ультразвукове дослідження молочної залози і зон регіонарного метастазування, печінки і органів малого таза, магнітно-резонансну томографію (МРТ) молочних залоз, рентгенографію органів грудної порожнини, радіонуклідне дослідження кісток скелета з рентгенографією зон накопичення діагностичного препарату, за показаннями — комп'ютерну томографію (КТ)) [6–10].

На даний час МРТ має найвищу чутливість для виявлення новоутворень у жінок на тлі добре розвиненої залозистої тканини, цей метод вважають найбільш інформативним при множинних вузлах РМЗ. МРТ з динамічним контрастним посиленням дозволяє достовірно виявляти васкуляризовані новоутворення молочних залоз, проводити диференційну діагностику. Завдяки високій чутливості в діагностиці РМЗ МРТ набуває все більшої популярності в скринінгу у жінок з груп ризику [11, 12].

Важливе місце в первинній діагностиці РМЗ належить патоморфологічному (цитологічному) дослідженню біопсійного матеріалу [13]. Чутливість цитологічного методу в діагностиці новоутворень молочної залози становить 99,1%, специфічність — 93,5%, точність — 98,0%. Неінформативний матеріал отримують у 13,5% спостережень. Основними факторами, що знижують ефективність цитологічного методу дослідження, є отримання неінформативного

матеріалу і труднощі з проведенням диференціальної цитоморфологічної діагностики [13]. Прицільна тонкоголково аспіраційна біопсія під ультразвуковим контролем дозволяє встановити діагноз РМЗ на доклінічній стадії розвитку пухлини. Цей метод відносно простий, малоінвазивний і економічно доцільний, його точність для діагностики раку в новоутвореннях молочної залози становить 95,0% [14].

Визначення молекулярних підтипів РМЗ ґрунтується нині на результатах оцінки експресії в пухлинних клітинах рецепторів статевих гормонів (естрогенів (ER), прогестерону (PR), епідермального фактору росту (Her2/neu), а також маркера проліферативної активності клітин Ki-67. Оскільки окремі підтипи РМЗ характеризуються різними факторами ризику та прогнозом, такий розподіл пухлин обґрунтовує показання до схем та режимів терапії [2, 15–17]. Люмінальні ER⁺ пухлини характеризуються відносно високою експресією багатьох генів і розподіляються на 2 підтипи. Люмінальний А підтип РМЗ має найвищу експресію кластера генів ER і низьку експресію маркерів проліферації, є показанням до проведення гормонотерапії (ГТ); чутливість до хімотерапії (ХТ) є незначною [15, 16, 18, 19]. При люмінальному В підтипі РМЗ спостерігають меншу експресію рецепторів гормонів, підвищену — маркерів проліферації і більш високий ступінь гістологічної злоякісності, ніж при люмінальному підтипі А. Для підтипу В характерні більш несприятливий прогноз та інший профіль відповіді на системну терапію (ГТ і ХТ) [2, 19].

Пухлини з фенотипом Her2/neu⁺ (люмінальний В/Her2/neu⁺, нелюмінальний/Her2/neu⁺) відмічають у хворих молодшого віку (переважно до 40 років), вони характеризуються множинними метастатичними ураженнями лімфатичних вузлів, відсутністю (або вкрай низькою експресією) рецепторів гормонів, більш високим рівнем експресії антигену Ki-67. Незалежно від експресії рецепторів гормонів складовою хімотерапевтичного лікування в таких випадках є анти-Her2-терапія [2, 6].

Тричі негативний РМЗ характеризується відсутністю експресії ER і PR, а також Her2/neu, його відмічають у 8–20% хворих на РМЗ і він являє собою агресивну форму захворювання. Епідеміологічні та клінічні характеристики відрізняють його від інших підтипів — включають молодий вік на момент встановлення діагнозу, більш високий ризик рецидиву та більш часте метастазування в легені та головний мозок, незважаючи на підвищену чутливість до ХТ.

Найбільш сприятливим є люмінальний А підтип, який характеризується (при I стадії) мінімальною частотою рецидивів (6,5%), віддалених метастазів (1,6%), максимальним терміном до прогресування (48 міс) і кращими показниками 5- і 10-річної безрецидивної виживаності (97,2 і 93,8% відповідно).

Ад'ювантна фармакотерапія з урахуванням біологічного підтипу РМЗ дозволяє знизити ризик подальшого прогресування на 74,0% і компенсувати

негативний вплив інших клінічних і морфологічних факторів [17, 20, 21].

Останнім часом діагностичну програму РМЗ суттєво доповнили мікроРНК (miR). МікроРНК — це клас некодуєчих РНК, розміром від 18 до 24 нуклеотидів, [22], які конкретно націлені на 3Р-нетрансльовані ділянки мРНК (3'UTR), що призводить до їх трансляційної репресії та/або розпаду мРНК, деградації або мертенілірування [23]. Важливою характеристикою мікроРНК є їх здатність зв'язуватися з більш ніж сотнею 3'UTR мРНК [24]. Цікаво, що одна транскрипція може регулюватися різними мікроРНК [25]. У геномі людини приблизно 60,0% генів можна розпізнати за різними мікроРНК [26]. МікроРНК беруть участь у регуляції основних біологічних процесів та виникненні ряду захворювань. Існує довга історія вивчення регуляторних взаємозв'язків між мікроРНК та ознаками раку, особливо РМЗ. Ще в 2005 р. Lu et al. повідомили про різнонаправлену експресію мікроРНК при раку РМЗ [27]. Згодом все більше дослідників припускали, що мікроРНК тісно пов'язані з появою та розвитком РМЗ. Як повідомляється, мікроРНК відіграють дві важливі ролі — проонкогенну (онко-мікроРНК) та онкосупресорну. Багато мікроРНК, орієнтовані на гени-супресори пухлини, надмірно експресуються при РМЗ. Ці мікроРНК регулюють пухлинний процес, проліферацію, інвазію та міграцію злоякісно трансформованих клітин [28]. miR-10b високо експресується у пацієнтів з раннім метастатичним та рецидивуючим РМЗ [29] і асоціюється зі збільшеною проліферацією, міграцією та інвазією клітин [30]. Продемонстровано, що miR-21 сприяє трансформації та розвитку РМЗ шляхом придушення програмованої експресії білка-4 клітинної смерті (Programmed Cell Death 4 — PDCD4) [31]. miR-155 виступає в ролі онкогенної мікроРНК, її пригнічення запобігає проліферації та індукує апоптоз клітин [32, 33]. Також було показано, що miR-200a пригнічує апоптоз клітин шляхом зв'язування гена транскрипційного регулятора білка 1 (Yes associated protein 1 — YAP1) [34]. Нарешті miR-27b, націлена на ST14, посилює інвазію та міграцію клітин РМЗ. Усі обговорені мікроРНК наведені в табл. 1.

Таблиця 1
Основні мікроРНК, які мають проонкогенне значення при РМЗ

Назва	Функція	Мішень	Джерело
miR-10b	Посилює проліферацію, міграцію та інвазію злоякісних клітин	E-кадгерин	[30]
miR-21	Промотує трансформацію та розвиток пухлини	PDCD4	[31]
miR-155	Посилює проліферацію та інгібує апоптоз	FOXO3a	[32, 33]
miR-200a	Запобігає апоптозу	YAP1	[34]
miR-27b	Посилює міграцію та інвазію	ST14	[35]

МікроРНК, які можуть інгібувати прогресування раку, пригнічують проліферацію та селекцію пухлинних клітин за допомогою блокування онкогенів та генів, що сприяють росту пухлинного вузла. Повідомлялося, що багато мікроРНК, такі як родина

let-7, miR-26b, miR-124, miR-125a/125b, miR-205 та miR-206, діють як мікроРНК-супресори пухлини. miR-26b інгібує ріст клітин тричі негативного РМЗ, впливаючи на домен DEP і знижуючи регулювання експресії FOXM1 [36]. miR-26b полегшує зупинку клітинного циклу G0/G1 та інгібування клітинної проліферації за рахунок націлювання на кіназу CDK8 [37]. Встановлено, що miR-26a/26b може гальмувати прогресування РМЗ шляхом інгібування експресії ST8 альфа-N-ацетил-нейрамініду альфа-2,8-сіалілтрансферази 4 (ST8 Alpha-N-Acetyl-Neuraminidase Alpha-2,8-Sialyltransferase 4 — ST8SIA4) [38].

Повідомлялося, що miR-124–3p регулює проліферацію та інвазію пухлинних клітин шляхом націлювання на MGAT5 [39]. Знижена регуляція miR-205 посилювала метастазування та інвазію у кістки у зв'язку з націлюванням на трансглутаміназу (TG 2) [40]. miRNA-205 також може частково зменшити виживання клітин тричі негативного РМЗ та епітеліально-мезенхімальний перехід, орієнтуючись на сигнальний шлях HMGB1-RAGE [41]. Lo та співавтори повідомили, що експресію miR-21–3p може стимулювати берберин, який пригнічує проліферацію MCF-7 шляхом впливу на цитохром P450 1A1 (CYP 1A1) [42]. miR-628 пригнічувала міграцію та інвазію клітин РМЗ через вплив на SOS1 [43], що дозволяє припустити можливість розробки терапевтичних стратегій, які підвищують її експресію і можуть бути ефективним підходом до лікування метастазів [44]. Усі обговорені мікроРНК перелічені в табл. 2.

Таблиця 2

Основні мікроРНК, які мають протипухлинне значення при РМЗ

Назва	Функція	Мішень	Джерело
miR-206	Попереджує онкогенез тричі негативного РМЗ	DEPDC1	[36]
miR-26b	Індукує переривання G0/G1 фази клітинного циклу та гальмує проліферацію клітин	CDK8	[37]
miR-26a/26b	Інгібує прогресію РМЗ	ST8SIA4	[38]
miR-124	Інгібує проліферацію та інвазію ракових клітин	STAT3/MGAT5	[39, 40]
miR-205	Знижує потенціал метастазування та інвазію в кістки	TG2	[41]
miR-21–3p	Інгібує проліферацію клітин	CYP1A1	[42]
miR-628	Інгібує міграцію та інвазію ракових клітин	SOS1	[44]

Повідомлялося, що циркулюючі мікроРНК є хорошими біомаркерами для діагностики РМЗ. Наприклад, циркулюючі мікроРНК, такі як let-7a, miR-10b та miR-155, були виявлені як сильно виражені при меланомі, РМЗ, раку передміхурової залози, товстої кишки та нирок. Експресія циркулюючої miR-195 особливо підвищена при РМЗ [45]. Циркулюючі miR-21 та miR-373 можуть бути використані як біомаркери РМЗ [46, 47]. Рівень експресії циркулюючих miR-16, miR-21, miR-23a, miR-146a, miR-155 та miR-181a в процесі терапії може відображати різні результати лікування РМЗ [48]. miR-195–5p

та miR-495 представляють собою потенційні циркулюючі молекулярні маркери для ранньої діагностики РМЗ [49].

МікроРНК використовуються як прогностичний біомаркер при РМЗ. Накопичені дані вказують на те, що рівні циркулюючих мікроРНК можуть бути пов'язані з результатами лікування. Експресія pre-miR-488 може бути новим прогностичним маркером, який передбачає рецидив захворювання у пацієнтів з РМЗ [50]. Циркулюючі miR-21 та miR-125b розглядаються як нові прогностичні маркери для планування неоад'ювантної хіміотерапії та прогнозу клінічного перебігу захворювання [51].

Перелік лікувальних заходів при РМЗ включає хірургічне лікування, неоад'ювантну та/або ад'ювантну променеви (ПТ) і ХТ, ГТ.

Хірургічні втручання можуть проводитися в обсязі мастектомії або як органозберігаючі операції (ОЗО). Зменшення обсягу хірургічного лікування РМЗ на початкових стадіях захворювання почали активно розробляти ще в 70-х роках минулого століття. На сьогодні існує безліч методик хірургічного лікування — від малоінвазивних до радикальних, варіабельних за кількістю етапів, наявністю та обсягом реконструктивних прийомів. Однак сьогодні не існує сформованої концепції, яка визначає достатній обсяг ОЗО, що дозволяє запобігти розвитку місцевого рецидиву. Частота місцевих рецидивів після ОЗО з ПТ становить 7,0%, при проведенні тільки ОЗО — 26,0% [52]. ОЗО при РМЗ — високо-ефективний метод, який не тільки дає хороші онкологічні результати, а й забезпечує високу якість життя пацієнток. Показанням до проведення ОЗО вважають наявність пухлини до 3–4 см, тобто таке співвідношення розмірів пухлини і молочної залози, що дозволяє виконати радикальне втручання, моноцентричність новоутворення і відсутність даних про наявність регіонарного і віддаленого метастазування [53, 54]. Дослідження молекулярно-біологічних маркерів дозволить розробити більш чіткі показання до ОЗО [55–57].

Мінімальним відступом від кордону передбачуваного ОЗО вважають тканини за межами патологічного вогнища шириною мінімум 1 мм [55, 58]. Біопсія сторожового лімфатичного вузла (СЛВ) з достатньою точністю відображає поширеність РМЗ у лімфатичних шляхах і є стандартом при РМЗ на ранній стадії у пацієнток з клінічно негативним вузлом [59]. Вважається, що ризик регіонарного рецидиву РМЗ за відсутності ураження СЛВ невисокий, у таких хворих рекомендується не проводити пахову лімфодисекцію, особливо за відсутності експресії гормональних рецепторів у пухлинних клітинах і низького ступеня злоякісності. Також вважається можливим уникнення проведення пахової лімфодисекції у пацієнток з ураженням 1 або 2 СЛВ після ОЗО, коли планується радикальна ПТ [60]. Перелічені результати залишаються суперечливими, що в основному пов'язано з невпев-

неністю щодо клінічної значущості мікрометастазів і ізольованих пухлинних клітин [55, 61].

Незважаючи на збільшення числа виконуваних ОЗО, все ще залишається великою група хворих, яким показано виконання радикальної мастектомії зі збереженням грудних м'язів. Показаннями до радикальної мастектомії служать центральна локалізація пухлинного вузла, мультицентрична форма, наявність несприятливих рентгенологічних ознак (множинні мікрокальцинати пухлинної природи). У зв'язку з цим залишається актуальним питання виконання реконструкції молочної залози.

Умовно всі реконструктивні операції поділяють на 3 види: з використанням власних тканин, з використанням тканинних експандерів та ендопротезів і їх різна комбінація [62]. Сьогодні реконструкція молочної залози переміщенням шкірно-м'язовим TRAM-клаптом відзначена багатьма авторами як «золотий стандарт» [63, 64]. Під час вибору оптимальної методики реконструкції молочної залози необхідно враховувати багато факторів, включаючи вік пацієнтки, індекс маси тіла, необхідність подальшого специфічного лікування, побажання пацієнтки [65]. Радикальна мастектомія (з одномоментною реконструкцією або без неї) продовжує залишатися стандартом лікування, альтернативним варіантом є підшкірна мастектомія зі збереженням сосково-ареолярного комплексу, яка поліпшує якість життя пацієнток і забезпечує аналогічну радикальній мастектомії частоту місцевого рецидивування. Проведення таких операцій вважається доцільним за умови відсутності поблизу від соска осередку ураження пухлинним процесом. Одним з найважчих ускладнень підшкірної мастектомії зі збереженням сосково-ареолярного комплексу є некроз соска і/або ареоли, що призводить до втрати встановленого імплантата. Частота цього ускладнення коливається від 2,0 до 20,0%, і більш часто воно спостерігається в групі хворих при проведенні ПТ [63, 66]. Онкологічна безпека проведення шкіронозберігаючої мастектомії була продемонстрована у двох великих метааналізах [67, 68], які включали відповідно 9 досліджень з приблизно 3700 пацієнтами та 20 досліджень з приблизно 5600 пацієнтками. Різниця ризику місцевого рецидиву становила 0,4% [68].

Після 2005 р. обов'язковим компонентом органозберігаючого лікування є ПТ: у 50,3% пацієнток ОЗО доповнюється «бустом» на ложе видаленої пухлини [69]. Проблема ад'ювантної ПТ первинно операбельного РМЗ є досить актуальною. Традиційно багато суперечок викликає питання, що стосується термінів її проведення. За останні роки фокус клінічних досліджень змістився в напрямку вдосконалення методів ад'ювантної ПТ, що забезпечує короткі і більш зручні протоколи дистанційної та внутрішньотканинної ПТ. Застосовується прискорене опромінення всієї молочної залози, еквівалентне традиційній, більш тривалій ПТ, з контролем над пухлиною і косметичним результатом. При меді-

ані спостереження 27 міс локальні рецидиви і метастази відсутні. У 96% хворих автори відзначили «хороший» косметичний ефект [70–75]. Припускають, що молекулярні підтипи РМЗ мають вплив на ефективність ПТ молочної залози [76–78].

Застосування неoad'ювантної терапії при відносно операбельних і неоперабельних формах РМЗ в даний час є стандартом. Однак при операбельному РМЗ застосування передопераційної ХТ є предметом дискусії. Багато років у неoad'ювантному лікуванні РМЗ лідируючі позиції займали антрациклінові антибіотики. До поточного моменту численні дослідження підтвердили високу ефективність комбінованого використання антрациклінів і таксанів. Таке поєднання дозволило досягти ще більшої частоти повної морфологічної регресії і поліпшити показники виживаності хворих на РМЗ [60, 79]. Частота використання неoad'ювантної системної терапії при операбельному РМЗ в наш час підвищується у зв'язку з її перевагами, які включають можливість проведення органозберігаючої хірургії, поліпшення безрецидивної виживаності і можливість раннього визначення відповіді на системне лікування *in vivo*. Найважливіший параметр для успіху лікування і поліпшення загальної виживаності — досягнення повної патоморфологічної відповіді (pathologic complete response — pCR), хоча показник pCR у пацієнток з люмінальними А пухлинами може бути менш інформативним. Виділення підгруп пацієнток з високими показниками pCR дозволить виконувати менш агресивні хірургічні або радіологічні втручання. Пацієнтки, що не досягають pCR, можуть бути кандидатками на післяопераційні клінічні випробування з використанням нових режимів системного лікування [61, 80].

Найбільш значущим стало впровадження в повсякденну клінічну практику ад'ювантної системної терапії у хворих на первинно операбельний РМЗ. До 2000 р. ад'ювантне системне лікування було відсутнє у 70% пацієнток, після 2005 р. ГТ, ХТ або їх поєднання стали застосовуватися більш ніж у 84,0% спостережень, що призвело до 4-кратного (з 43,0 до 9,9%) зниження частки рецидивів захворювання і, як наслідок, до поліпшення віддалених результатів лікування [64, 81]. Рішення щодо ад'ювантної ХТ при первинно операбельному РМЗ в минулому приймалося винятково на підставі клініко-патоморфологічних ознак. Біологічні підтипи РМЗ на сьогодні успішно клінічно розрізняються за перебігом і чутливістю до різних видів системного лікування, що вимагає різної терапевтичної тактики. Рекомендації передбачають використання антрациклінів і таксанів у хворих з люмінальним В підтипом, при тричі негативному РМЗ рекомендується використання антрациклінів, таксанів і алкілюючих агентів. При люмінальному В підтипі додавання ХТ до ГТ залежить від експресії ER. ХТ не рекомендується більшості пацієнток з люмінальним А РМЗ (чутливий до ГТ, низька проліфера-

ція пухлинних клітин). Загалом відомості щодо додавання ад'ювантної ХТ до ГТ у хворих з ER⁺ РМЗ є найменш однозначними [82–84].

Існує кілька терапевтичних підходів і схем ХТ для лікування РМЗ. Найбільш вивченими є схеми, засновані на використанні доцетакселу і антрациклінів [61, 85]. Застосовують 2 основні стратегії: послідовна і комбінована поліхіміотерапія доцетакселом та антрациклінами. У пацієток з Her2/neu⁺ РМЗ і розміром пухлини <2 см (pT1b-cN0M0) експерти рекомендують неантрациклінові режими, що включають паклітаксел і таргетний препарат трастузумаб упродовж 1 року, у той час як при більш поширеному захворюванні лікування має починатися з антрациклінів з подальшим одночасним застосуванням таксанів і трастузумабу [86, 87]. У деяких великих рандомізованих дослідженнях показана важлива роль доцетакселу в ад'ювантному лікуванні Her2/neu⁺ РМЗ ранніх стадій з наявністю і відсутністю ураження регіонарних лімфатичних вузлів щодо зниження ризику рецидиву хвороби і смертності, спричиненої її прогресування [60, 61, 88, 89]. Таким чином, використання оцінки молекулярних підтипів зменшує складність вибору лікування раннього РМЗ.

ГТ займає важливе місце в лікуванні рецептор-позитивного РМЗ, дозволяючи отримувати хороші результати при низькій токсичності. При призначенні ГТ, крім клінічних даних, необхідно враховувати рівень Ki-67 і Her2-статус. До препаратів, найбільш ефективних в 1-й лінії, відносять тамоксифен (використання до 5 років), нестероїдні і стероїдні інгібітори ароматази (від 2 до 5 років), фулвестрант. У разі неефективності 1-ї лінії терапії можливий перехід на 2-гу і наступні лінії ГТ [64, 90, 91]. Тамоксифен широко використовується в терапії і профілактиці рецидивів естроген-залежних форм РМЗ, однак наявність таких ускладнень, як венозні тромбози, тромбоемболії, рак ендометрія, представляє певну проблему при використанні цього препарату [57, 60, 92]. Для жінок в період пременопаузи тамоксифен є стандартом лікування. З огляду на ризик смерті від раку ендометрія (0,4% для пацієнтів, що приймають тамоксифен 10 років, 0,2% для тих, що приймають тамоксифен 5 років) і зниження ризику смерті від РМЗ (абсолютне значення 2,8%), можна зробити висновок, що користь від прийому тамоксифену протягом 10 років перевищує ризик ускладнень [93–95]. У хворих на гормонозалежні пухлини перехід на прийом інгібіторів ароматази після 5-річного прийому тамоксифену супроводжується зниженням ризику рецидиву і смерті. Єдиним ефективним препаратом вибору в разі рецидиву РМЗ залишається фулвестрант [96–98].

Незважаючи на те що ендокринотерапія є основним видом лікування хворих на гормоночутливий РМЗ, отримати відповідь на проведене лікування вдається не в усіх випадках. Йдеться про розвиток первинної (*de novo*) і вторинної (набутої) резистентності до проведеної раніше ГТ, у ряді випадків є

цілком обґрунтованою відмова від продовження ГТ з подальшим початком ХТ [99–103].

Сучасна таргетна терапія РМЗ включає препарати, що діють на рецептор Her2/neu (моноклональні антитіла трастузумаб, пертузумаб; пероральні інгібітори тирозинкінази лапатиніб і нератиніб), а також інгібітори mTOR, антиангіогенні препарати та інгібітори поліаденозиндифосфатрибози (PARP).

Терапія препаратом трастузумаб проводиться тільки у пацієток з рівнем гіперекспресії Her2/neu⁺⁺⁺ або з підтвердженою ампліфікацією гена Her2/neu. Результати лікування трастузумабом в поєднанні з сучасними режимами хіміотерапії і гормонотерапії вказують на те, що його застосування в ад'ювантному режимі у хворих на операбельний РМЗ підвищує виживаність, знижує ризик розвитку рецидиву, виникнення віддалених метастазів і добре переноситься, що дозволяє широко використовувати його в клінічній практиці. При цьому певна група Her2/neu⁺ хворих може уникнути призначення цитотоксичної ХТ [104–109].

Проблемними питаннями залишаються визначення тривалості застосування і механізм розвитку стійкості до цього препарату [110].

Стандартом ад'ювантної терапії трастузумабом Her2/neu⁺ РМЗ ранніх стадій залишається однорічне застосування [111, 112].

Важливу клінічну проблему становить резистентність до анти-Her2-препаратів, яку відмічають як при ранніх, так і при поширених стадіях захворювання. У частини пацієток розвивається резистентність до препарату, а частина хворих початково нечутливі до нього. Сьогодні можливості терапії Her2/neu⁺ РМЗ значно розширилися за рахунок появи нових препаратів — пертузумабу і Т-ДМ1.

У деяких дослідженнях продемонстрована ефективність застосування малої молекули інгібітора Her2/neu і EGFR — лапатинібу — у різних комбінаціях [113, 114]. Поява нових клінічних даних щодо вже використовуваних у рутинній практиці таргетних препаратів і їх комбінацій призводить до закономірної еволюції терапевтичних підходів.

Великий інтерес викликає блокада шляхів mTOR, тому що взаємодії білка mTOR відіграють важливу роль у клітинних функціях, включаючи проліферацію, метаболізм, ріст і виживаність. Активация сигнального шляху mTOR — ключовий адаптивний механізм розвитку резистентності до ендокринної терапії при РМЗ, а використання інгібіторів mTOR може відновлювати чутливість пухлини до ГТ [115].

Еверолімус — вибірковий інгібітор mTOR, порушує трансляцію кодованих мРНК основних протеїнів, що беруть участь у регуляції клітинного циклу, гліколізу і адаптації клітин до гіпоксії. Ефективність та безпека еверолімусу в лікуванні гормон-позитивного РМЗ вивчена у великих рандомізованих дослідженнях. Препарат показав високу клінічну ефек-

тивність, підтверджену даними морфологічного дослідження пухлини [116, 117].

Молекулярна класифікація міцно увійшла в клінічну практику, що дозволить підвищити цінність звичайних клінічних особливостей пухлини в прогнозі місцевого рецидиву РМЗ [118]. Паралельне поглиблення нашого розуміння біології пухлини могло б бути ключем до розуміння ризику розвитку місцевого рецидиву після радикального лікування.

Таким чином, молекулярні підтипи, чутливість або резистентність пухлин до тих чи інших лікарських засобів суттєво впливають на результати лікування хворих на РМЗ. Незважаючи на те, що молекулярна класифікація пухлин міцно увійшла в клінічну практику, стандартні схеми ХТ, ГТ і таргетної терапії, що існують на сьогодні, не завжди виправдовують сподівання на результативність лікування. Усе більше дослідників обирають стратегію застосування персоналізованого підходу до лікувальної тактики у хворих на РМЗ з використанням комплексу лікувальних впливів у конкретної пацієнтки після вивчення чутливості пухлини до засобів ХТ, застосування таргетної терапії, того чи іншого профілю мікроРНК. Раніше автори цього огляду запропонували математичну модель визначення чутливості до тих чи інших протипухлинних препаратів шляхом вимірювання рівня експресії певних мікроРНК з метою персоналізації лікування [119]. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) спричинила додаткові складні проблеми у наданні допомоги онкологічним хворим, труднощі у продовженні звичайного лікування раку. Відвідування лікарень, обстеження та всі способи лікування мають потенційні ускладнення, які піддають пацієнтів ризику. У цій ситуації існує потреба в удосконаленні підходів до лікування пацієнток з РМЗ, щоб проводити його не тільки ефективно, але й безпечно [120, 121].

Насамкінець зазначимо, що виражена гетерогенність РМЗ і виділення підтипів цього захворювання, засноване на клініко-морфологічних, молекулярно-генетичних, епідеміологічних та інших підходах, а також помітні відмінності у факторах ризику дозволяють говорити, що питання щодо лікування хворих на РМЗ остаточно не вирішено. Тим не менш сучасний рівень знань про молекулярні механізми виникнення і розвитку РМЗ, його чутливості або резистентності до різних препаратів і впливів дозволяє розробляти перехід від усереднених стандартних схем терапії до призначення лікування відповідно до індивідуальних особливостей пацієнтки і біологічних характеристик пухлини. Крім того, поглиблення нашого розуміння біології РМЗ могло б бути ключем до розуміння розвитку місцевого рецидиву та віддалених метастазів після радикального лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Konat-Bąska K, Matkowski R, Błaszczuk J, *et al.* Does breast cancer increasingly affect younger women? *Int J Environ Res Public Health* 2020; **17** (13): 4884 (<https://www.mdpi.com/1660-4601/17/13/4884>).
2. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, *et al.* Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014; **16** (3): R65 (<https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3679>).
3. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 2011; **121** (10): 3786–88.
4. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; **406** (6797): 747–52.
5. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; **6** (4): 375–392.
6. Guidroz JA, Scott-Conner CEH, Weigel RJ. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol* 2011; **103** (4): 337–40.
7. Bullier B, MacGrogan G, Bonnefoi H, *et al.* Imaging features of sporadic breast cancer in women under 40 years old. *Eur Radiol* 2013; **23** (12): 3237–45.
8. Olivas-Maguregui S, Villaseñor-Navarro Y, Ferrari-Carballo T, *et al.* Importance of the preoperative evaluation of multifocal and multicentric breast cancer with magnetic resonance imaging in women with dense parenchyma. *Rev Invest Clin* 2008; **60** (5): 382–9.
9. Corradini S, Reitz D, Pazos M, *et al.* Mastectomy or breast-conserving therapy for early breast cancer in real-life clinical practice: outcome comparison of 7565 cases. *Cancers* 2019; **11**(2): 160 (<https://www.mdpi.com/2072-6694/11/2/160>).
10. Pallone MJ, Poplack SP, Barth RJ, *et al.* Combining supine MRI and 3D optical scanning for improved surgical planning of breast conserving surgeries. *Proceedings of the SPIE* 2012; **8316**: id. 83163B (DOI: 10.1117/12.912803)
11. Soares F, Janela F, Pereira M, *et al.* 3D lacunarity in multifractal analysis of breast tumor lesions in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Image Process* 2013; **22**(11–12): 4422–35.
12. Schilling K, Narayanan D, Kalinyak JE, *et al.* Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2011; **38** (1): 23–6.
13. Fann JC-Y, Chang K-J, Hsu C-Y, *et al.* Impact of overdiagnosis on long-term breast cancer survival. *Cancers* 2019; **11**: 325 (<https://www.mdpi.com/2072-6694/11/3/325>).
14. Ogbuanya AU, Anyanwu SN, Iyare EF, *et al.* The role of fine needle aspiration cytology in triple assessment of patients with malignant breast lumps. *Niger J Surg* 2020; **26** (1): 35–41.
15. Cui X, Schiff R, Arpino G, *et al.* Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005; **23** (30): 7721–35.
16. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, *et al.* Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol* 2007; **25** (30): 4772–78.
17. Gonçalves A, Sabatier R, Charafe-Jauffret E, *et al.* Triple-negative breast cancer: histoclinical and molecular features, therapeutic management and perspectives. *Bull Cancer* 2013; **100** (5): 453–64.
18. Marcom PK, Isaacs C, Harris L, *et al.* The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2007; **102** (1): 43–9.
19. Creighton CJ, Kent Osborne C, van de Vijver MJ, *et al.* Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2009; **114**: 287–99.
20. Bose S. Triple-negative breast carcinoma: morphologic and molecular subtypes. *Adv Anat Pathol* 2015; **22** (5): 306–13.

21. **Duffy MJ, McGowan PM, Crown J.** Targeted therapy for triple-negative breast cancer: where are we? *Int J Cancer* 2012; **131** (11): 2471–77.
22. **Wang J, Zhang K-Y, Liu S-M, et al.** Tumor-associated circulating microRNAs as biomarkers of cancer. *Molecules* 2014; **19** (2): 1912–38.
23. **Iwakawa H-O, Tomari Y.** The functions of microRNAs: mRNA decay and translational repression. *Trends in Cell Biol* 2015; **25** (11): 651–65.
24. **John B, Enright AJ, Aravin A, et al.** Human microRNA targets. *PLoS Biol* 2004; **2** (11): e363.
25. **Rajewsky N.** microRNA target predictions in animals. *Nat Genet* 2006; **38**(6): S8–S13.
26. **Friedman RC.** Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; **19** (1): 92–105.
27. **Lu J, Getz G, Miska EA, et al.** MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; **435** (7043): 834–38.
28. **Zaravinos A.** The regulatory role of microRNAs in EMT and cancer. *J Oncol* 2015; 2015: 865816.
29. **Eissa S, Matboli M, Shehata HH, et al.** MicroRNA-10b and minichromosome maintenance complex component 5 gene as prognostic biomarkers in breast cancer. *Tumor Biol* 2015; **36** (6): 4487–94.
30. **Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA.** Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature* 2007; **449** (7163): 682–88.
31. **Abdullhussain MM, Hasan NA, Hussain AG.** Interrelation of the circulating and tissue MicroRNA-21 with tissue PDCD4 expression and the invasiveness of Iraqi female breast tumors. *Indian J Clin Biochem* 2019; **34** (1): 26–38.
32. **Zheng SR, Guo GL, Zhai Q, et al.** Effects of miR-155 antisense oligonucleotide on breast carcinoma cell line MDA-MB-157 and implanted tumors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; **14** (4): 2361–66.
33. **Zhang CM, Zhao J, Deng HY.** MiR-155 promotes proliferation of human breast cancer MCF-7 cells through targeting tumor protein 53-induced nuclear protein 1. *J Biomed Sci* 2013; **20** (1): 1–10.
34. **Yu SJ, Hu JY, Kuang XY, et al.** MicroRNA-200a promotes anoikis resistance and metastasis by targeting YAP1 in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; **19** (6): 1389–99.
35. **Wang Y, Rathinam R, Walch A, et al.** ST14 (Suppression of tumorigenicity 14) gene is a target for miR-27b, and the inhibitory effect of ST14 on cell growth is independent of miR-27b regulation. *J Biol Chem* 2009; **284** (34): 23094–106.
36. **Zhang L, Du Y, Xu S, et al.** DEPDC1, negatively regulated by miR-26b, facilitates cell proliferation via the up-regulation of FOXM1 expression in TNBC. *Cancer Lett* 2019; **442**: 242–51.
37. **Li J, Li X, Kong X, et al.** MiRNA-26b inhibits cellular proliferation by targeting CDK8 in breast cancer. *Int J Clin Exp Med* 2014; **7** (3): 558–65.
38. **Ma X, Dong W, Su Z, et al.** Functional roles of sialylation in breast cancer progression through miR-26a/26b targeting ST8SIA4. *Cell Death Dis* 2016; **7** (12): e2561–e2561.
39. **Yan G, Li Y, Zhan L, et al.** Decreased miR-124–3p promoted breast cancer proliferation and metastasis by targeting MGAT5. *Am J Cancer Res* 2019; **9** (3): 585–96.
40. **Seo S, Moon Y, Choi J, et al.** The GTP binding activity of transglutaminase 2 promotes bone metastasis of breast cancer cells by downregulating microRNA-205. *Am J Cancer Res* 2019; **9** (3): 597–607.
41. **Wang L, Kang FB, Wang J, et al.** Downregulation of miR-205 contributes to epithelial-mesenchymal transition and invasion in triple-negative breast cancer by targeting HMGB1-RAGE signaling pathway. *Anti-Cancer Drugs* 2019; **30** (3): 225–32.
42. **Lo TF, Tsai WC, Chen ST.** MicroRNA-21–3p, a berberine-induced miRNA, directly down-regulates human methionine adenosyltransferases 2A and 2B and inhibits hepatoma cell growth. *PLoS One* 2013; **8** (9): e75628.
43. **Lo SN, Wang CW, Chen YS, et al.** Berberine activates aryl hydrocarbon receptor but suppresses CYP1A1 induction through miR-21–3p stimulation in MCF-7 breast cancer cells. *Molecules* 2017; **22** (11): 1847 (<https://www.mdpi.com/1420-3049/22/11/1847>).
44. **Lin C, Gao B, Yan X, et al.** MicroRNA 628 suppresses migration and invasion of breast cancer stem cells through targeting SOS1. *Onco Targets Ther* 2018; **11**: 5419–28.
45. **Khalighfar S.** Plasma miR-21, miR-155, miR-10b, and Let-7a as the potential biomarkers for the monitoring of breast cancer patients. *Sci Rep* 2018; **8** (1): 1–11.
46. **Shi J.** Considering exosomal miR-21 as a biomarker for cancer. *J Clin Med* 2016; **5** (4): 42 (<https://www.mdpi.com/2077-0383/5/4/42>).
47. **Eichelsner C, Stückerath I, Müller V, et al.** Increased serum levels of circulating exosomal microRNA-373 in receptor-negative breast cancer patients. *Oncotarget* 2014; **5** (20): 9650–63.
48. **Fortis SP, Vaxevanis CK, Mahaira LG, et al.** Serum miRNA-based distinct clusters define three groups of breast cancer patients with different clinicopathological and immune characteristics. *Cancer Immunol Immunother* 2019; **68** (1): 57–70.
49. **Mishra S, Srivastava AK, Suman S, et al.** Circulating miRNAs revealed as surrogate molecular signatures for the early detection of breast cancer. *Cancer Lett* 2015; **369** (1): 67–75.
50. **Masuda T, Shinden Y, Noda M, et al.** Circulating pre-microRNA-488 in peripheral blood is a potential biomarker for predicting recurrence in breast cancer. *Anticancer Res* 2018; **38** (8): 4515–23.
51. **Liu B, Su F, Chen M, et al.** Serum miR-21 and miR-125b as markers predicting neoadjuvant chemotherapy response and prognosis in stage II/III breast cancer. *Human Pathol* 2017; **64**: 44–52.
52. **Dooley WC.** Surgery for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1998; **10** (6): 504–12.
53. **Wyld L, Audisio RA, Poston GJ.** The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; **12** (2): 115–24.
54. **Cattelani L, Polotto S, Arcuri MF, et al.** One-step prepectoral breast reconstruction with dermal matrix-covered implant compared to submuscular implantation: functional and cost evaluation. *Clin Breast Cancer* 2018; **18** (4): e703–e711.
55. **Riis M.** Modern surgical treatment of breast cancer. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; **56**: 95–107.
56. **Tosello G, Torloni MR, Mota BS, et al.** Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **3** (3): CD011276 (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011276.pub2/full>).
57. **Cheung KL.** Treatment strategies and survival outcomes in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2020; **12** (3): 735 (<https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/735/htm>).
58. **Salibian AA, Frey JD, Karp NS.** Strategies and considerations in selecting between subpectoral and prepectoral breast reconstruction. *Gland Surg* 2019; **8** (1): 11–18.
59. **Brown M, Namnoum JD.** Indications and controversies for implant-only based breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2018; **45** (1): 47–54.
60. **Waks AG, Winer EP.** Breast cancer treatment: a review. *JAMA* 2019; **321** (3): 288–300.
61. **Moo TA, Sanford R, Dang C, et al.** Overview of breast cancer therapy. *PET Clin* 2018; **13** (3): 339–54.
62. **Weber WP, Soysal SD, El-Tamer M, et al.** First international consensus conference on standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2017; **165** (1): 139–49.
63. **Rubio IT, Wyld L, Esgueva A, et al.** Variability in breast cancer surgery training across Europe: an ESSO-EUSOMA international survey. *Eur J Surg Oncol* 2019; **45** (4): 567–72.
64. **Nounou MI, El Amrawy F, Ahmed N, et al.** Breast cancer: conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies. *Breast Cancer (Auckl)* 2015; **9** (Suppl 2): 17–34.

65. **Murphy BD, Kerrebijn I, Farhadi J, et al.** Indications and controversies for abdominally-based complete autologous tissue breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2018; **45** (1): 83–91.
66. **Walker DK, Whitehead L.** Breast surgery for metastatic breast cancer. *Br J Community Nurs* 2018; **23** (7): 334–35.
67. **Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al.** Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010; **251** (4): 632–39.
68. **De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, et al.** Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2015; **22** (10): 3241–49.
69. **Lewis L, Cox J, Morgia M, et al.** A clip-based protocol for breast boost radiotherapy provides clear target visualisation and demonstrates significant volume reduction over time. *J Med Radiat Sci* 2015; **62**: 177–83.
70. **Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, et al.** Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2010; **46** (1): 95–101.
71. **Hlavka A, Vanasek J, Odrzaska K, et al.** Tumor bed radiotherapy in women following breast conserving surgery for breast cancer—safety margin with/without image guidance. *Oncol Lett* 2018; **15**: 6009–14.
72. **Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, et al.** The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer— a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2017; **12** (1): 60 (<https://ro-journal.biomed-central.com/articles/10.1186/s13014-017-0796-x>).
73. **Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, et al.** Survival comparisons for breast conserving surgery and mastectomy revisited: community experience and the role of radiation therapy. *Clin Med Res* 2015; **13**: 65–73.
74. **Land LH, Dalton SO, Jensen MB, et al.** Influence of comorbidity on the effect of adjuvant treatment and age in patients with early-stage breast cancer. *Br J Cancer* 2012; **107** (11): 1901–07.
75. **Tann AW, Hatch SS, Joyner MM, et al.** Accelerated partial breast irradiation: Past, present, and future. *World J Clin Oncol* 2016; **7** (5): 370–9.
76. **Koerkamp GML, Vasmel JE, Russell NS, et al.** Optimizing MR-guided radiotherapy for breast cancer patients. *Front Oncol* 2020; **10**: 1107 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7399349/>).
77. **Lalani N, Voduc KD, Jimenez RB, et al.** Breast cancer molecular subtype as a predictor of radiation therapy fractionation sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; **109** (1): 281–7.
78. **Kayali M, Abi Jaoude J, Tfyali A, et al.** Post-mastectomy radiation therapy in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes: No one size fits all. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; **147**: 102880 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842820300184>).
79. **Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B, et al.** Swedish council of technology assessment in health care. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2001; **40** (2–3): 253–81.
80. **Hussain SA, Palmer DH, Stevens A, et al.** Role of chemotherapy in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; **5** (6): 1095–110.
81. **Du XL, Jones DV, Zhang D.** Effectiveness of adjuvant chemotherapy for node-positive operable breast cancer in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; **60** (9): 1137–44.
82. **Hassan MS, Ansari J, Spooner D, et al.** Chemotherapy for breast cancer (Review). *Oncol Rep* 2010; **24** (5): 1121–31.
83. **Swain SM.** Chemotherapy: updates and new perspectives. *Oncologist* 2011; **16** (Suppl 1): 30–39.
84. **Hennigs A, Riedel F, Marmé F, et al.** Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat* 2016; **160**(3): 491–99.
85. **Zarcos-Pedrinaci I, Redondo M, Louro J, et al.** Impact of adjuvant chemotherapy on the survival of patients with breast cancer diagnosed by screening. *Cancer Med* 2019; **8** (15): 6662–70.
86. **Cheung KL.** Treatment strategies and survival outcomes in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2020; **12** (3): 735 (<https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/735/htm>).
87. **Haidinger R, Bauerfeind I.** Long-term side effects of adjuvant therapy in primary breast cancer patients: results of a web-based survey. *Breast Care (Basel)* 2019; **14** (2): 111–16.
88. **El Hachem G, Gombos A, Awada A.** Recent advances in understanding breast cancer and emerging therapies with a focus on luminal and triple-negative breast cancer. *F1000Res* 2019; **8**: F1000 Faculty Rev-591.
89. **Mehanna J, Haddad FG, Eid R, et al.** Triple-negative breast cancer: current perspective on the evolving therapeutic landscape. *Int J Womens Health* 2019; **11**: 431–37.
90. **Berkowitz MJ, Thompson CK, Zibecchi LT, et al.** How patients experience endocrine therapy for breast cancer: an online survey of side effects, adherence, and medical team support. *J Cancer Surviv* 2020; **2020**: 1–11.
91. **Walsh EM, Smith KL, Stearns V.** Management of hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Semin Oncol* 2020; **47** (4): 187–200.
92. **Aiello Bowles EJ, Boudreau DM, Chubak J, et al.** Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. *J Oncol Pract* 2012; **8**: e149–57.
93. **Jerevall PL, Ma XJ, Li H, et al.** Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. *Br J Cancer* 2011; **104**: 1762–69.
94. **Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS.** Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 2011; **22**: 1736–47.
95. **Abdulkareem IH, Zurmi IB.** Review of hormonal treatment of breast cancer. *Niger J Clin Pract* 2012; **15** (1): 9–14.
96. **Thurlimann B, Price KN, Gelber RD.** Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node-positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11–93. *Breast Cancer Res Treat* 2009; **113**: 137–44.
97. **Higgins MJ, Stearns V.** Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. *Annu Rev Med* 2011; **62**: 281–293.
98. **Dembinski R, Prasath V, Bohnak C, et al.** Estrogen receptor positive and progesterone receptor negative breast cancer: the role of hormone therapy. *Horm Cancer* 2020; **11** (3–4): 148–154.
99. **Rauh C, Schuetz F, Rack B, et al.** Hormone therapy and its effect on the prognosis in breast cancer patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; **75** (6): 588–96.
100. **Drăgănescu M, Carmocan C.** Hormone Therapy in breast cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2017; **112** (4): 413–17.
101. **Puhalla S, Bhattacharya S, Davidson NE.** Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care. *Mol Oncol* 2012; **6** (2): 222–36.
102. **Awan A, Esfahani K.** Endocrine therapy for breast cancer in the primary care setting. *Curr Oncol* 2018; **25** (4): 285–91.
103. **Shen LS, Jin XY, Wang XM, et al.** Advances in endocrine and targeted therapy for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Chin Med J (Engl)* 2020; **133** (9): 1099–08.
104. **Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, et al.** The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res* 2020; **10** (4): 1045–67.
105. **Mazzotta M, Krasniqi E, Barchiesi G, et al.** Long-term safety and real-world effectiveness of trastuzumab in breast cancer. *J Clin Med* 2019; **8** (2): 254 (<https://www.mdpi.com/2077-0383/8/2/254>).

106. Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro MP, *et al.* Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs* 2016; **30** (2): 75–86.
107. Pinto AC, Ades F, de Azambuja E, *et al.* Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies. *Breast* 2013; **22** (Suppl 2): S152–5.
108. González-Santiago S, Saura C, Ciruelos E, *et al.* Real-world effectiveness of dual HER2 blockade with pertuzumab and trastuzumab for neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (The NEOPETRA Study). *Breast Cancer Res Treat* 2020; **184** (2): 469–479.
109. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, *et al.* Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2013; **13** (5): 315–24.
110. Tookman L, Roylance R. New drugs for breast cancer. *Brit Med Bull* 2010; **96**: 111–29.
111. Wilson FR, Coombes ME, Wylie Q, *et al.* Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev* 2017; **6** (1): 196 (<https://link.springer.com/article/10.1186/s13643-017-0588-2>).
112. Martin AP, Downing J, Cochrane M, *et al.* Trastuzumab uptake in HER2-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; **130**: 92–107.
113. Xie Y, Ge R, Sang D, *et al.* Real-world data of lapatinib and treatment after lapatinib in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: a multicenter, retrospective study. *Cancer Med* 2020; **9** (9): 2981–88.
114. Ye X, Luo X, Du Q, *et al.* Efficacy and safety of lapatinib in Chinese breast cancer patients: a real-world study. *Ann Transl Med* 2020; **8**(5): 240 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154472/>).
115. Du L, Li X, Zhen L, *et al.* Everolimus inhibits breast cancer cell growth through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep* 2018; **17** (5): 7163–69.
116. Raphael J, Lefebvre C, Allan A, *et al.* everolimus in advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2020; **15** (6): 723–32.
117. Sharma M, Duan Z, Zhao H, *et al.* Real-world patterns of everolimus use in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2020; **25** (11): 937–42.
118. Krug D, Baumann R, Budach W, *et al.* Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol* 2017; **12** (1): 25 (<https://link.springer.com/article/10.1186/s13014-017-0766-3>).
119. Harashchenko O, Antonov V, Konovalenko V. Support tool for decision making in selecting chemotherapy tactics for treatment of breast cancer patients. *G Med News*. 2019; **6** (291): 20–25.
120. Manoj Gowda S, Kabeer KK, Jafferbhoy S, *et al.* Breast cancer management guidelines during COVID-19 pandemic. *Indian J Surg* 2020; 1–8.
121. Tasoulis MK, Roche N, MacNeill F. Rationalizing breast cancer surgery during the COVID-19 pandemic. *Eur J Surg Oncol* 2020; **46** (6): 1192–93.

CURRENT APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

V.F. Konovalenko, O.O. Garashchenko,
S.V. Konovalenko

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology of the National Academy
of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. *The review presents current data on the diagnosis and treatment of the patients with primary operable breast cancer and focuses on the development of personalized approaches to the treatment strategy of this common disease. In the article, the authors present the results of clinical studies which confirmed the role of determining miRNAs expression not only for timely and complete but also for personalized treatment of patients. The marked heterogeneity of breast cancer and subtypes of the disease based on clinical, morphological, molecular, genetic, epidemiological and other approaches, as well as significant differences in risk factors suggest that the treatment strategy of patients with breast cancer has not been completely resolved. Nevertheless, the current level of knowledge about the molecular mechanisms of breast cancer origin and development, its sensitivity or resistance to various drugs and treatment modalities allows us to start the transition from averaged standard treatment regimens to treatment based on individual patient particularities and biological characteristics of the tumor. Moreover, deepening our knowledge of breast cancer biology could become a key to understanding local recurrence and distant metastases development after the radical treatment.*

Key Words: breast cancer, diagnosis, heterogeneity, micro-RNA, personalized treatment.

Адреса для листування:

Коноваленко С.В.
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
E-mail: servlakon@ukr.net

Одержано: 22.03.2021