

УДК: 618.19-006-033.2:616.428]-085
DOI: 10.15587/2519-4798.2020.204109

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАБОТАХ СОВРЕМЕННЫХ ОНКОЛОГОВ

Т. И. Тамм, Г. А. Олейник, А. В. Прокопюк, М. В. Садчикова, Ю. А. Винник

Для підвищення ефективності лікування раку молочної залози представники різних онкологічних шкіл використовують різні підходи та наукові результати, отримані за допомогою високих технологій, про що свідчить аналіз наукових публікацій фахівців.

Метою цього огляду літератури було проаналізувати вплив деяких наукових досягнень із використанням високих технологій на сучасні уявлення онкологів про патогенез раку молочної залози та нові підходи до підвищення ефективності його лікування.

Результати досліджень та їх обговорення. Незадовільні результати лікування раку молочної залози, часті рецидиви цієї патології, висока смертність, з одного боку, та результати наукових досліджень з використанням високих технологій, з іншого, спонукали онкологів до пошуку нових підходів до вирішення проблеми вдосконалюючи хірургічне, медикаментозне та променеве лікування.

Висновки. Пошук нових підходів до вирішення питання підвищення ефективності лікування раку молочної залози ведеться в різних напрямках: у галузі вдосконалення методів хірургічного лікування, медикаментозних методів з урахуванням інгібіторів імунних контрольних пунктів, нових препаратів для цільової терапії і теорії ракових стовбурових клітин. Розробка нових підходів до лікування раку молочної залози має великі перспективи у вирішенні питання підвищення ефективності лікування

Ключові слова: рак молочної залози, нові підходи до лікування, вплив високих технологій, таргетні препарати, ракові стовбурові клітини

Copyright © 2020, T. Tamm, G. Oleinik, A. Prokopyuk, M. Sadchykova, Y. Vinnik.
This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Введение

Рак молочной железы (РМЖ) относится к тяжелым онкологическим патологиям, лидирующим в структуре онкологической заболеваемости женщин, как в мире, так и на территории Украины. В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно отмечается до 1,38 млн. новых случаев заболевания РМЖ [1, 2]. За последние 10 лет в 2,5 раза увеличилась смертность от этой патологии. Заболеваемость от РМЖ в Украине составляет 65 случаев на 100 тыс. населения, а смертность – 17,3 % среди причин смерти от злокачественных новообразований (ЗН) [3, 4]. От этого ЗН в мире ежегодно умирает до 411 тысяч женщин [5, 6]. Частые рецидивы РМЖ, высокая смертность, низкое качество жизни больных, перенесших лечение РМЖ, приводят онкологов к необходимости постоянно совершенствовать лечение этого тяжелого недуга [7, 8]. Для повышения эффективности лечения РМЖ представители различных онкологических школ используют различные подходы и научные результаты, полученные с использованием высоких технологий, о чем свидетельствует анализ научных публикаций специалистов в области онкологии [9, 10].

Целью данного литературного обзора был анализ влияния некоторых достижений науки с использованием высоких технологий на современные представления онкологов о патогенезе РМЖ и новые подходы к повышению эффективности его лечения.

2. Различные подходы к повышению эффективности лечения РМЖ в работах современных онкологов

Как известно, профессор В. Ф. Семиглазов и представители его школы [10, 11] одними из первых отошедшие от идей «радикализма» в хирургическом лечении РМЖ, в последние годы большое внимание уделяют разработке критериев к проведению и применению органосохраняющих операций при этом ЗН. По их мнению, это стало возможным в связи с широким внедрением маммографического скрининга и успехами лучевой терапии (ЛТ). Перечень противопоказаний к органосохраняющей операции был определен экспертами конференции St. Gallen-2013 [12, 13]. К противопоказаниям относятся – возраст (менее 35 лет), отмеченная на маммограммах диффузная микрокальцификация, близкое расположение опухоли к сосково-ареолярному комплексу, мультицентричность очагов (по МРТ), «позитивные» края раны после выполнения секторальной резекции, мутация генов BRCA, наличие широкой инвазии лимфатических и кровеносных сосудов, а также экстенсивного внутрипротокового компонента [14]. Причем, «манипуляции на подмышечной области» рассматриваются исследователями в рамках органосохраняющего лечения. Онкологи считают, что всем больным с клинически негативными лимфоузлами показано ограниченное удаление одного-трех лимфоузлов с помощью сигнальной биопсии, выполнять полную диссекцию при наличии микрометастазов в 3-х и

более ЛУ, а при микрометастазах в 1–2 сигнальных лимфоузлах – не проводить полную подмышечную диссекцию [6, 10]. Обязательной после органосохраняющих операций, по их мнению, должна быть ЛТ, от которой можно отказаться в пожилом возрасте при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний. При этом, в случае мастэктомии ЛТ рекомендована при размере опухоли более 5 см и позитивных краях операционного препарата. По мнению представитель указанной школы в дополнение к стандартным методам диагностики и для оценки эффективности проводимого лечения целесообразно использовать такие эффективные методы оценки поражения органов и тканей как КТ и МРТ. Информативной является также лимфосцинтиграфия, поскольку позволяет выбрать зону облучения и уточнить объем оперативного вмешательства [15, 16].

Известно, что огромное влияние на подходы к лечению РМЖ оказало выделение биологических подтипов этой опухоли, выявленных в 2001 году [17, 18]. Обобщение научной литературы позволяет сделать вывод о том, что предвестниками в развитии рецидива РМЖ являются такие факторы как возраст, степень злокачественности опухоли, размер опухолевого узла, инвазия или поражение ЛУ, неблагоприятные подтипы опухоли – трижды негативные и Her2/neu. Было установлено также, что возникновение местного и местно-регионарного рецидива находится в зависимости от выбора хирургической тактики лечения: органосохраняющее лечение с последующей ЛТ и радикальная мастэктомия [19, 20]. Предоперационная химиотерапия, системная терапия, ЛТ уменьшают частоту местных рецидивов после выполнения органосохраняющих операций при трижды негативных и Her2/neu подтипах опухоли, общая и безрецидивная выживаемость является сопоставимой с таковыми при проведении мастэктомии [21].

Следует отметить, что при тройном негативном РМЖ большие надежды подает терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-L1). В соответствии с сообщением П. Шмидт [22], применение атезолизумаба способствовало увеличению общей выживаемости (ОВ) на 38 %, выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 20 %, что дало больным РМЖ дополнительных 10 месяцев жизни. Исследования Д. Слэмона – основоположника таргетной терапии – привели к разработке нового таргетного препарата для лечения РМЖ с использованием молекулярных технологий [23]. Были разработаны препараты для лечения HER-2-положительных опухолей. Ген, экспрессия которого приводит к образованию рецептора эпидермального фактора роста HER-2, отвечающий за высокую агрессивность опухоли, выявлялся только у 20 % больных с РМЖ. Были созданы препараты с действием, направленным на этот рецептор [24]. При этом у 65 % больных РМЖ опухоли содержат рецепторы, чувствительные к эстрогенам и прогестерону. Велись поиски таргетных препаратов для тех больных, у которых организм не отвечал на гормонотерапию т.к. у них были положительные

гормональные рецепторы и отсутствовал рецептор эпидермального фактора роста [23, 24]. Эти больные возвращались в клинику с рецидивом и получали химиотерапию (ХТ). Нужны были более безопасные препараты, которые точно бы доставлялись к месту назначения. Исследовались ингибиторы циклин-зависимых киназ, что привело к созданию селективного ингибитора CDK4/6, тормозящего рост опухоли при РМЖ самого распространенного варианта (опухоль, содержащие рецепторы гормонов). Использование препарата у больных, которым не помогло стандартное лечение, показало остановку роста опухоли или ее уменьшение в размерах, причем у 8 % больных не выпадали волосы, не снижался уровень лейкоцитов, не был подавлен костный мозг. Больные не страдали от тошноты. Уровень лейкоцитов быстро восстанавливался, если он был снижен.

Следует отметить, что разрабатываются препараты, которые должны повлиять на определенный измененный сигнальный путь только опухолевой клетки [21, 24]. При этом здоровая клетка будет к ним нечувствительна, т.к. в ней нет такого сигнального пути и, следовательно, нет его нарушения. Известно, что ХТ предыдущего поколения убивала все поголовно в расчете на то, что больше пострадают пораженные клетки, а не здоровые. Таргетная терапия – это не уничтожение всего подряд, а использование препарата, воздействующего именно на сломанный сигнальный путь в злокачественной клетке. Это избирательное уничтожение раковых клеток. Поэтому таргетная терапия будет направлена на опухоль-мишень. Ингибиторы CDK4/6 будут эффективны при тех видах опухолей, где есть CDK4/6 – сигнальный путь и не будет действовать на здоровые клетки, т.к. в них нет этого сигнального пути и этой поломки [22, 23].

По-мнению Д. Слэмона [23], очень перспективной в лечении ЗН является иммунотерапия – «это прорыв, новая эра в онкологии». Неслучайно Нобелевская премия 2018 года была вручена разработчикам ингибиторов контрольных точек иммунитета. Однако иммунологические препараты помогают ограниченному числу пациентов, и существуют такие их эффекты, как аутоиммунные заболевания [25, 26]. Эти препараты, оказывая желаемый эффект на рост опухоли, одновременно способны вызвать развитие аутоиммунных поражений: ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный колит и др. Эти препараты очень дороги, и чтобы они прижились, должны оказывать очень выраженный благотворный эффект [27].

По данным ряда авторов [25, 28], обнаруженные еще в 1966 г. у опухолевых больных аутоантитела (ААТ), могут использоваться в качестве связанных с опухолью маркеров для прогноза течения заболевания, доклинического выявления прогрессирования опухоли, для персонализации (индивидуализации) лечения. Для одновременной оценки множества этих маркеров могут использоваться современные лабораторные методы: SERRA (серологический анализ

протеома), NAPPA (метод программируемых матриц белков на основе нуклеиновых кислот), MAPPING (мультиаффинное профилирование белков), SEREX (серологический анализ опухолевых антигенов с помощью клонирования рекомбинантной ДНК), технология фагового дисплея, белковые микрочипы. Мишенями ААТ являются аутологичные опухолевые антигены (ОААГ) [25].

Внедрение современных генетических и протеомных методов исследования связано с разработкой мультипанелей ООАГ и ААТ для раннего выявления в т. ч. и РМЖ. К числу причин аутореактивного иммунного ответа при ЗН авторы относят способность собственных белков в ходе канцерогенеза сверхэкспрессироваться, подвергаться посттрансляционной модификации, деградировать, мутировать, становясь иммуногенными, и в связи с этим восприниматься иммунной системой как чужеродные. Чрезмерная экспрессия белков приводит к преодолению иммунологической толерантности в отношении собственных белков, восприятию их иммунной системой как ОААГ и выработке ААТ у онкологических больных. В редких случаях иммунная система онкобольных распознает неоантигены, однако в большинстве случаев действие опухолевых ААТ направлено против собственных АГ (например, HER-2/neu, p53, ras).

Кроме того, некоторые пептиды – продукты мутантных генов – способны связываться с главным комплексом гистосовместимости, что распознается Т-лимфоцитами. Т-хелперы включают механизм отбора клонов В-лимфоцитов, производящих АТ с высокой степенью взаимодействия с АГ-ми, механизм переключения в них типов тяжелых цепей АТ, регулируют продолжительность, силу и эффективность иммунного ответа. В результате этого В-клетки продуцируют АГ-специфические АТ.

Внутриклеточные белки могут активировать гуморальный ответ. В процессе злокачественной трансформации они могут менять локализацию и при гибели опухолевых клеток попадают в кровь. Так, например, сверхэкспрессия и накопление в цитозоле ядерного белка циклина В1 выявлена в клетках опухолей у больных РМЖ; в сыворотке крови выявлены высокие уровни ААТ к циклину В1. Гибель опухолевых клеток может иметь характер «дефектного апоптоза».

Следует отметить, что при реализации апоптоза некоторые ОААГ могут провоцировать миграцию лейкоцитов. В норме ОААГ изолированы от взаимодействия с иммунной системой. При РМЖ ОААГ способны образовывать комплексы с белками теплового шока (шаперонами) и становиться иммуногенными за счет модуляторных свойств белков теплового шока. К числу белков, к которым при ЗН обнаружены ААТ у больных РМЖ относятся онкопротеины HER-2/neu, ras, c-MYC, опухолесупрессорный белок p53, ингибиторы апоптоза сурвивин, белок-регулятор клеточного цикла циклин В1, белки-шапероны – STP1, белки теплового шока –

Hsp70, металлопротеиназы (ММП-7), антиоксиданты (PrxV1) и др.

Наиболее перспективной для разработки диагностического алгоритма для РМЖ считается определение ААТ для интерлейкина 29, остеопротегерина (белок, угнетающий процесс костной резорбции), сурвивина, гормона роста и резистина (полипептид, секретируемый адипоцитами).

Интересно, что в ряде работ особое внимание уделяется подходам к лечению распространенного или метастатического РМЖ (мРМЖ). Так, в докладах Слэмона Д., Жуковой Л. Г., Тюляндина С. А., Чеберды А. Е. на XII Российском онкологическом конгрессе в ноябре 2018 г. главной темой стал обзор новых подходов к первой линии лечения HR+ HER2- распространенного или мРМЖ у постменопаузальных женщин. Обсуждалась таргетная терапия, комбинация рибоциклиб+летрозол – ВБП (выживаемость без прогрессирования) составила 25,3 мес. [29]. Исследователи Коваленко Е. И. и Артамонова Е. В. [30] отметили высокую эффективность и хорошую переносимость наб-паклитаксела при мРМЖ. В соответствии с наблюдениями авторов, этот препарат превосходит стандартный паклитаксел по ВБП и частоте объективного ответа. Хороший результат дает комбинирование препарата с другими цитостатиками или с анти-HER-2-препаратами. Наб-паклитаксел – единственный таксан, который не требует предварительного введения дексаметазона для предотвращения реакций гиперчувствительности. Дексаметазон снижает эффективность анти-PD1 и PD-L1-терапии, эта особенность наб-паклитаксела делает его вариантом выбора для использования вместе с иммунотерапией (комбинация наб-паклитаксела и анти-PD-L1 моноклонального антитела атезолизумаба уже рекомендована в первой линии при PD-L1+ТН мРМЖ) [29, 30].

Работа Durairaj Ch. et al., [31] также посвящена вопросу лечения мРМЖ, для чего используется вариант лечения палбоциклиба в комбинации с летрозолом. Палбоциклиб – селективный ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6), одобренный для лечения больных с гормон-рецептор-положительным мРМЖ, отрицательным по HER2, в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве первой линии эндокринной терапии у женщин в постменопаузе или с фулвестрантом у больных после прогрессии заболевания на фоне гормонотерапии. Поскольку одним из нежелательных побочных эффектов препаратов для лечения РМЖ является их кардиотоксичность, проявляющаяся задержкой реполяризации желудочков сердца (увеличивает риск развития аритмий сердца в форме желудочковой пируэтной тахикардии, которая может привести к внезапной сердечной смерти), влияние палбоциклиба на сердечную проводимость было охарактеризовано в результате анализа гена специфических калиевых каналов сердца человека (hERG) и в эксперименте на собаках. Оценивали также интервал QTc на ЭКГ, т. к. по его удлинению можно судить о задержке реполяризации желудоч-

ков сердца. Обобщив результаты международного многоцентрового рандомизированного исследования PALOMA-2, авторы установили, что палбоциклиб в сочетании с летрозолом более эффективен, чем плацебо в сочетании с летрозолом в увеличении ВВП у женщин в постменопаузе с эстроген-рецептор-положительным распространенным РМЖ. Палбоциклиб при совместном применении с летрозолом не удлиняет интервал QTc в клинической значимой степени.

Майданевич Н. Н. с соавт. [32], также посвятившие свое исследование изучению мРМЖ, в результате проведения мультифакторного анализа, определили факторы прогноза возникновения эметического синдрома химиотерапии: наличие метастазов в печени, генотип G/G гена GSTP1, группа исследования, прогрессия заболевания после проведенного лечения, наличия у пациента патологии ЖКТ, наличие гематологической токсичности 2–3 степени.

В соответствии с наблюдениями Семиглазовой Т. Ю. с соавт. [33], самым частым нарушением при мРМЖ является нарушение функционирования PI3K-опосредованного каскада, что связывают с резистентностью к гормонотерапии. Авторами рассматривается прогностическая и предиктивная роль мутации гена PI3K во всех подтипах РМЖ; обосновывается выделение особой группы пациентов, нуждающихся в терапии, подавляющей активность PI3K. Онкогенная активация PI3K/Akt/mTOR-молекулярного каскада считается одним из наиболее частых нарушений на различных этапах канцерогенеза (наряду с MAPK-опосредованным путем). Аномальная активация возможна 3-мя независимыми путями.

Во-первых, PI3K получает большое количество внеклеточных сигналов, активированных факторами роста рецепторов на поверхности клетки (IGF-1, EGFR, HER2, VEGF, ALK, c-Met, c-Kit, PDGF, TGF α). При взаимодействии фактора роста с рецептором тирозинкиназы происходит димеризация последнего, образование комплекса димера с регуляторной субъединицей PI3K-p85, что служит «спусковым крючком» для активации каталитической субъединицы p110 α , а в дальнейшем и всего сигнального каскада. При избыточном поступлении ростовых факторов или наличия активирующей мутации в генах, кодирующих рецепторы тирозинкиназ, происходит постоянная активация PI3K, и всего сигнального пути PI3K/Akt/mTOR.

Другая причина патологического функционирования PI3K/Akt/mTOR – подавление экспрессии генов, кодирующих негативный регулятор этого каскада, онкосупрессор, белок PTEN. Утрата функции PTEN сопровождается активацией молекулы mTOR и развитием ЗН.

В-третьих, амплификация или мутация в гене PI3KCA (PI3KCA+) – одна из причин гиперактивации этого каскада. Наличие этой мутации связывают с резистентностью к таргетной терапии, направленной на подавление функции рецепторов факторов роста.

Таким образом, мутация гена – PI3KCA, в соответствии с выводами авторов [33] – важнейший

прогностический и предиктивный маркер у больных РМЖ независимо от стадии и биологического подтипа. Определение мутации этого гена у больных РМЖ должно войти в рутинную клиническую практику, наряду с оценкой экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и рецептора эпидермального роста человека 2-типа (HER2).

Появление этого маркера в канцерогенезе – признак неблагоприятного прогноза по показателям выживаемости у больных РМЖ по сравнению с пациентами без мутации. Его определение является способом выделить особую группу больных РМЖ, получающих наибольшую пользу от анти PI3K-терапии.

Следует отметить, что в последние годы особое внимание исследователей в области онкологии привлечено к изучению причин неблагоприятного прогноза РМЖ после проведенного системного лечения, в числе которых важное место занимает представление о существовании пула раковых стволовых клеток (РСК) [34, 35]. Согласно гипотезе РСК, клетки в опухоли организованы в структуры, аналогичные таковым в нормальной ткани и содержат небольшой пул клеток, ответственных за образование опухоли и ее развитие – РСК со свойствами нормальных стволовых клеток, медленной репликацией, неограниченным пролиферативным потенциалом, резистентностью к токсичным ксенобиотикам, высокой репаративной способностью и возможностью давать дочерние дифференцирующиеся клетки. РСК найдены в опухолях при РМЖ. Им приписывают ведущую роль в развитии рецидивов и метастазов [36, 37]. Для метастазирования РСК должна попасть в периферическую кровь или лимфу из первичной опухоли. Этот процесс напоминает хоуминг нормальных стволовых клеток. В обоих случаях стволовые клетки чувствительны к градиенту хемоаттрактантов, который направляет их в орган-мишень [35]. После получения этого сигнала СК активно прикрепляются к эндотелию и проникают через стенку микрососуда с использованием металлопротеиназ (ММП). После этого СК (уже на новом месте) должны встроиться в окружающие ткани, которые должны защитить их от апоптоза и позволить регенерировать поврежденную ткань (нормальные клетки) или образовать метастатический очаг (раковые клетки). Селективность органов при метастазировании ЗН связана с экспрессией факторов, поддерживающих адгезию опухолевых клеток к стенкам микрососудов, экстравазацию в ткань-мишень и миграцию, т.е. этапы, необходимые для метастазирования. В органе обеспечены условия для роста специфичных опухолевых клеток. Для проникновения в эти органы РСК используют специфичные для каждой формы ЗН хемокины и их рецепторы – суперсемейство малых белков, участвующих в регуляции лейкоцитарного движения и проникновения в очаги воспаленных тканей через поверхность эндотелиальных клеток (С, СС, СХС, СХЗС). В клетках эндотелия СХС хемокины могут действовать как ангиогенные/ангиостатические факторы, оказывающие влияние на опухолевый рост и неоангиогенез.

Поскольку процесс метастазирования напоминает перемещение лейкоцитов, особое внимание обратили на экспрессию хемокиновых рецепторов на раковых клетках. CXCR4 – хемокиновый рецептор связан с метастазированием РМЖ. Он считается универсальным маркером различных стволовых клеток (нейрогенных, миокардиальных, эндотелиальных и др.). При мРМЖ экспрессия CXCR4 связана с метастазированием в печень, CXCR3 – с метастазированием в головной мозг, CCR6 – в плевру, CCR7 – в кожу. Следовательно, выявление маркеров СРК позволит уточнить прогноз заболевания, скорректировать лечение. Рядом авторов, признающих теорию РСК в качестве источника метастатических поражений при РМЖ, особое внимание уделяется роли микроокружения [38]. Их исследования показывают способность малочисленных групп раковых клеток прорасти в «местном» микроокружении. Предполагается, что это определение метастатического потенциала – способности расти в чужеродной ткани. Для РСК необходимо специфическое и дискретное микроокружение (ниша), что определяет место их закрепления с помощью адгезивных молекул и других факторов. Фундаментальную роль для возникновения метастазов играет ниша на отдаленных участках и в первичной опухоли. Предполагается, что когда дремлющие РСК находятся в метастатических очагах, их выживание, пролиферация и/или дифференцирование может активироваться нерегулируемой передачей сигнала из ниши, в образовании которой участвуют компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) и факторы, выделяемые клетками стромы. Точные механизмы влияния метастатической ниши на судьбу РСК неизвестны. При этом установлено, что сигналы от ВКМ или стромальных клеток могут выполнять роль хемоаттрактантов или регулировать диапаузу в метастатических очагах. РСК способны изменять свое микроокружение путем выработки сигналов, повышающих инвазивность под влиянием специфических клеточных программ. Эти сигналы опре-

деляют цели для изменения поведения РСК, ответа на терапевтические средства, а также уничтожения метастатических РСК. Следовательно, новые подходы с учетом микроокружения РСК, представляют основу для клинически применимых эффективных методов лечения, предотвращающих рецидивы ЗН и его метастазирование [38, 39].

Таким образом, учитывая вышеизложенное, можно заключить, что неудовлетворительные результаты лечения РМЖ, частые рецидивы этого ЗН, высокая смертность, с одной стороны, и результаты научных исследований с использованием высоких технологий, с другой, – привели специалистов онкологов к поиску новых подходов в решении вопроса повышения эффективности его лечения.

3. Выводы

Анализ приведенных источников научной литературы показал, что поиск новых подходов в решении вопроса повышения эффективности лечения РМЖ ведется в разных направлениях: в области совершенствования хирургических методов лечения с выбором индивидуальной тактики их применения, с акцентом на органосохраняющее лечение (сформулированы критерии применения такого лечения); при выборе и сочетании методов лечения РМЖ с учетом молекулярно-биологического подтипа опухоли, механизмов действия новых препаратов для таргетной терапии, ингибиторов контрольных точек иммунитета; в области исследования причин частых рецидивов РМЖ и низкой выживаемости с точки зрения теории раковых стволовых клеток и необходимости их элиминации. Разработка новых подходов к лечению РМЖ имеет большие перспективы в решении вопроса повышения эффективности его лечения.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Мерабишвили, В. М. (2013). Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы. Вопросы онкологии, 59 (3), 314–19.
2. Андріїв, А. В., Романчук, В. Р., Крижанівська, А. Є. (2015). Особливості епідеміології та клініко-морфологічних характеристик раку молочної залози у хворих із різних екологічних зон Івано-Франківської області. Онкологія, 17 (3), 156–161.
3. Рак в Україні, 2012–2013 (2014). Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, 15, 120.
4. Садчикова, М. В., Синявина, Л. В., Отченаш, Н. Н. (2019). Роль гормонотерапии в лечении раннего рака молочной железы у пременопаузальных женщин. Міжнародний медичний журнал, 2, 40–44.
5. Шатова, Ю. С. (2015). Клинико-эпидемиологические и гормонально-метаболические закономерности развития рака молочной железы у женщин в различные репродуктивные периоды жизни. Ростов-на-Дону, 45.
6. Дергунова, Ю. А., Родионов, В. В., Боженко, В. К., Кометова, В. В., Дардык, М. В. (2018). Клинико-морфологические и молекулярно-генетические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы. Успехи молекулярной онкологии, 5 (3), 8-16. doi: <http://doi.org/10.17650/2313-805x-2018-5-3-8-16>
7. Криворотько, П. В., Дашян, Г. А., Палтуев, Р. М., Зернов, К. Ю., Бессонов, А. А. и др. (2016). Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Злокачественные опухоли, 1 (4), 4–8.
8. Зикиряходжаев, А. Д., Сарибекян, Э. К., Аблицова, Н. В., Ермошченкова, М. В., Запиров, Г. М., Мазо, М. Л. и др. (2018). Рак молочной железы после аугментационной маммопластики. Хирургическая тактика. Вопросы онкологии, 64 (6), 768–773.

9. Павликова, О. А., Колядина, И. В., Комов, Д. В., Вишневская, Я. В., Поддубная, И. В. (2017). Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadьювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. *Современная онкология*, 19 (1), 24–29.
10. Семиглазов, В. Ф. (2013). Новые подходы к лечению рака молочной железы. *Вопросы онкологии*, 59 (3), 288–291.
11. Божок, А. А., Топузов, Э. Э., Семиглазов, В. Ф., Климов, Н. А., Касяновы, М. Н., Овсяников, А. А. (2013). Возможности хирургического лечения при диссеминированном раке молочной железы. *Вопросы онкологии*, 59 (3), 320–327.
12. Семиглазов, В. Ф., Божок, А. А., Семиглазова, Т. Ю., Васильев, А. Г., Манихас, А. Г., Семиглазов, В. В. и др. (2013). HER2-позитивный рак молочной железы: стандартное и двойное таргетное лечение. *Вопросы онкологии*, 59 (3), 341–346.
13. Гончарук, Е. (2019). Новые возможности в лечении метастатического РГЖ в постменопаузе: клинический обзор ключевых исследований. *Клінічна онкологія*, 9 (2), 68–73. doi: <http://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466x.39.22815>
14. Крживицкий, П. И., Новиков, С. Н., Канаев, С. В., Клиценко, О. А., Ильин, Н. Д., Попова, Н. С. и др. (2017). ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*, 63 (2), 261–266.
15. Васильев, А. Г., Семиглазов, В. Ф., Семенов, И. И., Семиглазов, В. В. (2010). Значение клинических и лучевых методов оценки характера и степени распространения опухолевого процесса в планировании лечения рака молочной железы. Протокол 473-го заседания Научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области Доклад 1. *Вопросы онкологии*, 56 (3), 262–271.
16. Гурбанов, С. С., Мацко, Д. Е., Канаев, С. В., Семиглазов, В. Ф. (2009). Факторы риска возникновения местнорегионарных рецидивов рака молочной железы после органосохраняющих операций. *Вопросы онкологии*, (1), 33–37.
17. Семиглазов, В. Ф. (2011). Стратегия лечения рака молочной железы, основанная на выделении биологических подтипов. *Вопросы онкологии*, 5, 542–552.
18. Горбачева, О. Ю., Ивашков, В. Ю., Соболевский, В. А., Крохина, О. В., Мехтиева, Н. И. К. (2018). Ранний рак молочной железы: значение биологического подтипа опухоли для выбора хирургической тактики лечения (обзор литературы). *Вопросы онкологии*, 64 (6), 716–721.
19. Лялькін, С. А., Сивак, Л. А., Храновська, Н. М., Верьовкіна, Н. О. (2019). Особливості поліморфізму генів TLR-2, TLR-4, TLR-9 та їхня роль у перебігу та прогнозі тричі негативного раку грудної залози. *Клінічна онкологія*, 9 (2), 106–109. doi: <http://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466x.39.22677>
20. Гончарук, Е. (2019). Эндокринотерапия рака молочной железы в период пре- и постменопаузы: соответствие клинической практики доказательной медицине. *Клінічна онкологія*, 9 (2), 132–135. doi: <http://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466x.40.23202>
21. Насхлеташвили, Д. Р., Горбунова, В. А., Москвина, Е. А. (2013). Современные возможности таргетной терапии в лечении рака молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu и с метастатическим поражением головного мозга. *Вопросы онкологии*, 59 (3), 347–351.
22. Конгресс ESMO 2018: ТОП новостей онкологии (2018). *Медицинский Вестник*, 3-4, 15.
23. Шевченко, Р. (2018). Дэннис Слэмон: в онкологии новая эра. *Медицинский Вестник*, 3-4, 4-5.
24. Владимирова, Л. Ю., Попова, И. Л., Абрамова, Н. А., Сторожакова, А. Э., Тихановская, Н. М., Новоселова, К. А. и др. (2019). Трастузумаб эмтанзин терапия HER2-положительного метастатического рака молочной железы у пациенток с висцеральным кризом. *Фарматека*, 26 (7), 43–49. doi: <http://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.7.58-63>
25. Маршутина, Н. В., Сергеева, Н. С., Алентов, И. И., Каприн, А. Д. (2019). Аутоантитела против опухолеассоциированных антигенов как класс серологических маркеров. *Успехи молекулярной онкологии*, 6 (1), 10–17. doi: <http://doi.org/10.17650/2313-805x-2019-6-1-10-17>
26. Кукушкина, С. Н., Фильчаков, Ф. В. (2018). Клетки адаптивного иммунитета: возможность использования в качестве прогностических факторов в клинических исследованиях рака грудной железы (обзор литературы). *Клиническая онкология*, 8 (1), 28–33.
27. Сивак, Л. А., Вережкина, Н. О. (2017). Иммунотерапия при раке грудной железы: значение, перспективы, проблемы. *Клиническая онкология*, 26 (2), 56–61.
28. Кукушкина, С. Н., Фильчаков, Ф. В. (2017). Клетки врожденного иммунитета и их связь с прогнозом заболевания у больных раком грудной железы (обзор литературы). *Клиническая онкология*, 28 (4), 82–87.
29. Боева, Л. (2018). HR+ HER2- мРМЖ: инновации в руках мастеров. *Медицинский Вестник*, 3-4, 14–15.
30. Коваленко, Е. И., Артамонова, Е. В. (2019). Наб-паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский алфавит*, 2 (17), 12–18. doi: [http://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17\(392\)-12-18](http://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-12-18)
31. Durairaj, C., Ruiz-Garcia, A., Gauthier, E. R., Huang, X., Lu, D. R., Hoffman, J. T. et. al. (2018). Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anti-Cancer Drugs*, 29 (3), 271–280. doi: <http://doi.org/10.1097/cad.0000000000000589>
32. Майданевич, Н. Н., Сивак, Л. А., Мельниченко, И. В. (2018). Прогнозирование развития эметического синдрома химиотерапии при схеме ТС с метастатическим раком молочной железы. *Евразийский онкологический журнал*, 6 (3-4), 675–682.
33. Семиглазова, Т. Ю., Сорокина, И. В. (2019). Прогностическое и предиктивное значения мутации гена PIK3CA у больных раком молочной железы. *Фарматека*, 26 (7), 10–20. doi: <http://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.7.10-20>

34. Пятчанина, Т. В. (2016). Фундаментальные знания как основа нововведений в клинической онкологии. Дайджест докладов секции «Концептуальные вопросы экспериментальной и фундаментальной онкологии» на XIII съезде онкологов и радиологов Украины (26–28 мая 2016 г.). Онкология, 18 (2), 156–159.

35. Раскин, Г. А., Орлова, Р. В., Протасова, А. Э., Петров, С. В., Иванова, А. К., Пожариский, К. М. (2013). Роль стволовых раковых клеток, хемокинов и их рецепторов в канцерогенезе, рецидивировании и метастазировании опухолей. Вопросы онкологии, 59 (6), 694–700.

36. Казанцева, П. В., Слонимская, Е. М., Цыганов, М. М., Ибрагимова, М. К., Дорошенко, А. В., Тарабановская, Н. А., Литвяков, Н. В. (2019). Предективная и прогностическая значимость амплификаций генов стволовости в опухоли молочной железы больных, получавших неoadьювантную химиотерапию. Фарматека, 7, 50–56. doi: <http://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.7.50-56>

37. Morel, A.-P., Lièvre, M., Thomas, C., Hinkal, G., Ansieau, S., Puisieux, A. (2008). Generation of Breast Cancer Stem Cells through Epithelial-Mesenchymal Transition. PLoS ONE, 3 (8), e2888. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0002888>

38. Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Донских Р.В., Воротников В.В., Аполлонова В.С., Семиглазова Т.Ю. (2015) Роль стволовых клеток рака молочной железы в метастазировании. Вопросы онкологии, 61 (2), 169-173.

39. Смирнова, И. А., Орлова, Н. В., Харитонова, А. А., Замулаева, И. А., Киселева, М. В. (2018). Количественный анализ опухолевых стволовых клеток у больных трижды негативным раком молочной железы. Евразийский онкологический журнал, 6 (3-4), 906–907.

Received date 22.01.2020

Accepted date 14.02.2020

Published date 31.05.2020

Тамм Тамара Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра хирургии и проктологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: tamm_ti@ukr.net

Олейник Григорий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра комбустиологии, реконструктивной и пластической хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: Griol54@meta.ua

Прокопюк Александра Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра акушерства, гинекологии и онкогинекологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: prokoryuka@gmail.com

Садчикова Марина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра онкологической хирургии, лучевой терапии и паллиативной помощи, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: marinasadchikova71@gmail.com

Винник Юрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра онкологической хирургии, лучевой терапии и паллиативной помощи, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: profvinnik@gmail.com