МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТАРАСЕНКО ТЕТЯНА ЄВГЕНІВНА

УДК 618.19−006.6−033.2–085.357

ОПТИМІЗАЦІЯ ГОРМОНОТЕРАПІЇ ІНГІБІТОРАМИ АРОМАТАЗИ У ХВОРИХ НА МЕТАСТАТИЧНИЙ ЛЮМІНАЛЬНИЙ (HER2-НЕГАТИВНИЙ) РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЕСТРОГЕНУ

За спеціальністю 222 — Медицина
Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.
Тарасенко Т.Є. _____

Наукові керівники:
Верещако Роман Іванович,
доктор медичних наук, професор

Сивак Любов Андріївна,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

Підписано Тарасенко Тетяна Євгенівна
DN: cn=Тарасенко Тетяна Євгенівна, c=UA, o=НМУ імені О.О.Богомольця, email=tarasenko28te@gmail.com
Причина: Я є автором даного документа
Дата: 2023.09.26 12:57:46 +03'00'

АНОТАЦІЯ

Тарасенко Т.Є. Оптимізація гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози з урахуванням поліморфізмів гена рецептора естрогену**. –** Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2023.

У дисертаційній роботі наведено наукове теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуального наукового завдання сучасної онкології – підвищення ефективності лікування хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози з урахуванням поліморфізмів (варіантів) гена рецептора естрогену.

Захворюваність на рак грудної залози (РГЗ) переважає серед усіх онкологічних нозологій в усьому світі. Всесвітній фонд дослідження раку (WCRF) повідомив про 2,26 млн нових випадків РГЗ у 2020 р. Незважаючи на успіхи скринінгових програм для ранньої діагностики та постійні удосконалення лікувальних підходів, метастазування РГЗ є основною причиною смертності серед жінок від раку. При цьому, прогресування хвороби після радикального лікування РГЗ характеризується більш агресивними властивостями пухлинних клітин та менш сприятливим прогнозом [175]. Молекулярна гетерогенність РГЗ обумовлює його чутливість до терапії та потенціал до прогресування захворювання. Виділяють наступні підтипи РГЗ: люмінальний (гормоно-позитивний), HER2-позитивний та тричі негативний. Найбільшу частку – від 60 до 70 % складає люмінальний РГЗ, що в свою чергу імуногістохімічно поділяється на люмінальний А, люмінальний В HER2-негативний та люмінальний В HER2-позитивний підтипи [176]. Гормонотерапія (ГТ) є загальноприйнятим стандартом лікування пацієнтів, у яких визначається

експресія рецепторів естрогену (ER) на пухлинній тканині. Наявність рецепторів до гормонів є позитивним прогностичним та предиктивним фактором у разі застосування ГТ. За механізмом дії базові препарати представлені селективними модуляторами ER (SERM), інгібіторами ароматази (ІА) та конкурентними антагоністами ER (SERD). В Україні, як правило, лікування розпочинають з призначення ГТ групи ІА: нестероїдних (летрозолу, анастрозолу) чи стероїдного (екземестану) в монорежимі. Сучасні комбінації з інгібіторами CDK 4/6 та mTOR продемонстрували позитивний ефект, як разом з ІА, так і з іншими препаратами (фулвестрант, тамоксифен), у разі розвитку гормонорезистетності до ІА. Застосування таких комбінацій показало таку ж або вищу ефективність, ніж цитотоксичні препарати з більш безпечним профілем переносимості. Проте існує невизначеність щодо нагальної доцільності у доєднанні, зокрема CDK 4/6 інгібіторів, у першій лінії лікування, зважаючи на їх токсичність та вартісність [177]. Крім того, немає чіткого алгоритму послідовності призначення препаратів ГТ та моніторингу її ефективності.

Припускається, що наявність патогенних варіантів гена *ESR1* корелює з нечутливістю до ГТ ІА шляхом підвищення ліганд-незалежної транскрипції ERα при метастатичному люмінальному (HER2-негативному) РГЗ. Мутації гена *ESR1* зрідка зустрічаються (до 1 %) у вперше виявлених випадках РГЗ, проте відносно розповсюджені при метастатичному процесі (10–50 %) та пов’язані з резистентністю до ГТ ІА і скороченням показників виживаності без прогресування хвороби [178]. Пацієнти з наявністю патогенних варіантів гена *ESR1* мають клінічну перевагу від застосування фулвестранту чи тамоксифену на відміну від ІА. У випадку мутацій гена *ESR*1, комбінування ГТ з CDK 4/6 інгібіторами дозволяє досягти кращих результатів виживаності у пацієнтів з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ [179]. Окрім того, активно вивчаються препарати, що мають специфічну активність у пацієнтів з наявними патогенними варіантами гена *ESR1*. Зокрема, результати дослідження ІІІ фази EMERALD демонструють, що пероральний SERD

еласестрант збільшує медіану виживаності без прогресування у пацієнтів з *ESR1* мутаціями, які мали прогресію після принаймні однієї лінії ГТ [180].

Таким чином, виявлення факторів, що сприяють розвитку нечутливості до ГТ, незважаючи на люмінальний статус пухлини, є актуальною проблемою сучасної онкології.

У дисертації досліджено вплив генотипів A-351G, T-397C гена *ESR1* та рівня експресії гена *ITSN2-S* у пацієнтів з метастатичним люмінальним HER2-негативним РГЗ, які отримували в якості першої лінії паліативної ГТ нестероїдні ІА (летрозол/анастрозол).

Метою роботи було підвищити ефективність гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози на підставі вивчення варіантів гена *ESR1* (A-351G, T-397C).

Проведено обсерваційне аналітичне когортне проспективне відкрите нерандомізоване дослідження за участю 82 пацієнток з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ. У дослідженні брали участь лише хворі з наявністю на пухлині експресії ER ≥ 1%, що є ключовим фактором визначення люмінального типу РГЗ. Усім пацієнткам було виконано стандартний обсяг обстеження, який включав збір анамнезу (вік на момент постановки діагнозу, менопаузальний статус, оцінка індексу маси тіла, досвіду паління, супутньої гінекологічної патології, кількості пологів, абортів, прийому оральних контрацептивів, випадків онкологічних захворювань у родині, клінічні методи (фізикальний огляд та пальпація), променеві методи (комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, черевної порожнини та малого тазу з контрастним підсиленням, МРТ головного мозку у разі наявних неврологічних симптомів, остеосцинтиграфія для оцінки наявності метастазів у кістки), гістологічне та імуногістохімічне дослідження первинного трепан-біопсійного матеріалу пухлини (ступінь диференціювання G, індекс проліферативної активності Ki-67, експресія ER, прогестеронових рецепторів (PR), рецепторів епідермального фактора росту 2 типу (HER2). Хворі в якості першої лінії паліативної ГТ отримували перорально нестероїдні ІА (анастрозол 1 мг або летрозол 2,5 мг).

Після 12 місяців лікування або у випадку прогресування захворювання раніше 1 року прийому ГТ, пацієнткам виконувалось молекулярно-генетичне дослідження генотипів A-351G та T-397C в 1 інтроні гена *ESR1* у периферичній крові методом ПЛР. До групи 1 (основна група) увійшли 34 пацієнтки, хворі на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ – це пацієнтки, які отримували ГТ нестероїдними ІА та мали прогресування захворювання до 12 місяців за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors); До групи 2 (контрольна група) увійшло 48 хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ – це пацієнтки, які отримували ГТ нестероїдними ІА та мали прогресування захворювання після 12 місяців за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1. Математична (статистична) обробка даних виконана із застосуванням стандартного статистичного пакету STATISTICA 10.0. Для первинної обробки таблиць та попередніх розрахунків використовували пакет програм Excel. Відповідність емпіричних розподілів аналізувалась згідно з нормальним законом розподілення Гауса за критерієм $\chi 2$ Пірсона. Відмінності між вибірками, що розподілені за нормальним законом, оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента. Відношення ризиків (ВР) розраховували з 95 % інтервалом вірогідності. Статистично значущим зв'язком між фактором та подією вважали при вірогідності помилки $p<0,05$. Якщо нижня межа 95 % довірчого інтервалу менша 1, а верхня – більша, тоді було встановлено відсутність статистичної значущості впливу фактора на частоту події, незалежно від величини показника ВР ($p>0,05$). Оцінка частотних характеристик досліджуваних вибірок проводилось за допомогою непараметричних методів - $\chi 2$ –Пірсона, $\chi 2$–Пірсона з поправкою Йетса, точний критерій Фішера. Достовірними вважали різницю на рівні значущості $p<0,05$. Вторинний аналіз зв'язку між наявністю мутацій ESR1 та демографічними, клінічними та імуногістохімічними змінними досліджено за допомогою кореляційних кофіцієнтів. Достовірними вважали кореляційні коефіцієнти $p<0,05$. Оцінка виживаності хворих проводилась за методом Каплана–Майєра.

Доведено незалежне несприятливе прогностичне значення супутньої гінекологічої патології, що зареєстрована у 58,82 % хворих основної групи (прогресування до 12 міс. на фоні прийому ІА) проти 27,08 % контрольної групи (прогресування після 12 міс. на фоні прийому ІА), $p < 0,05$.

Встановлено, що генотипи AG/GG (*A-351G*) та TC/CC (*T-397C*) гена *ESR1* спостерігали частіше в групі хворих з раннім прогресуванням захворювання в 1,7 (χ^2=11,52; p<0,001) та 3,2 (χ^2=6,50; p<0,05) раза відповідно.

Визначено, що до групи високого ризику раннього прогресування (до 12 міс. на фоні прийому ІА) метастатичного люмінального (HER2-негативного) РГЗ відносяться пацієнти з наявністю принаймні одного з факторів: генотип 351 AG, 351 GG та/чи 397 TC, 397 CC гена *ESR1*; рівень експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 ум. од. Так, ризик раннього прогресування вищий в 2,4 раза у хворих з генотипами 351 AG, 351 GG гена *ESR1* (ВР 2,39; 95 % ДІ = 1,41–4,04; $p < 0,01$); у 4,5 раза вищий — у хворих з генотипами 397 TC, 397 CC гена *ESR1* (ВР 4,55; 95 % ДІ = 2,48–8,33; $p < 0,01$) та у 3,9 раза вищий — у хворих з рівнем експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 (ВР 3,88; 95 % ДІ = 1,35–11,17; $p < 0,01$).

Встановлено, що у пацієнтів з генотипами 351 AG, 351 GG та/чи 397 TC, 397 CC гена *ESR1* медіана БРВ була менша, ніж у групі з генотипами 351 AA та 397 TT: так 10 міс. з генотипом AG/GG і 15 міс. з генотипом AA (WW=10,7, стат. крит.=2,6; p=0,008); та 9,5 міс. з генотипом TC/CC і 19,5 міс. з варіантом TT (WW=7,9, стат. крит.=3,1; p=0,002).

Досліджено, що медіана БРВ у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ у групі хворих з низькою експресією гена *ITSN2-S* (≤ 2,0) склала 7 міс., на противагу пацієнток з підвищеною експресією гена *ITSN2-S* (> 2,0) – 14 міс. (WW=5,5, стат. крит.=1,7; p=0,08).

Визначено, що медіана загальної виживаності, 56,3 міс. у групі раннього прогресування РГЗ та 73,5 міс. у пацієнтів, які мали прогресування після 12 міс. прийому ІА.

На основі проведених досліджень розроблено алгоритм прогнозування груп високого ризику розвитку резистентності до ГТ ІА та лікування пацієнтів з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ.

Враховуючи результати дослідження, проведеного в межах дисертаційної роботи, є доцільним визначати варіанти гена *ESR1* A-351G та T-397C у крові хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ для визначення ризику резистентності до ГТ ІА.

Додатковим фактором прогнозу розвитку нечутливості до ГТ може слугувати визначення рівня експресії гена *ITSN2-S* у біопсійному матеріалі пухлини РГЗ. Пацієнткам з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ з генотипами 351 AG, 351 GG та/чи 397 TC, 397 CC гена *ESR1* у крові чи/або низькій експресії гена *ITSN2-S* $\leq$ 2,0 у пухлинній тканині рекомендовано проводити більш ретельний моніторинг об’єктивної відповіді до ГТ нестероїдними інгібіторами ароматази, розглянути можливість застосування таргетних препаратів (CDK 4/6 інгібіторів), а у разі прогресування захворювання – надати перевагу комбінованим режимам ГТ з включенням CDK 4/6 чи mTOR інгібіторів, за їх недоступності – призначати хіміотерапію.

Впровадження розробленого алгоритму прогнозування розвитку резистентності до ГТ ІА у хворих на метастатичний люмінальний РГЗ залежно від виділених факторів прогнозу може бути здійснено у більшості онкологічних закладів країни, що дозволить поліпшити якість лікування, підвищити загальну виживаність, подовжити термін життя хворих. Вибір більш ефективної (персоналізованої) стратегії лікування сприятиме скороченню термінів лікування хворих, зникнення необхідності повторної госпіталізації та призведе до значного економічного ефекту та може знизити вартість лікування на 5−10 %. З урахуванням постійного підвищення захворюваності на РГЗ серед жінок репродуктивного та працездатного віку це також матиме істотний економічний ефект за рахунок збереження трудового потенціалу країни.

Ключові слова: люмінальний рак грудної залози, рак молочної залози, інгібітори ароматази, гормонотерапія, поліморфізми, варіанти гена *ESR1*, естрогенові рецептори, мутації, резистентність, хіміотерапія, ITSN2, таргетна терапія, ефективність лікування, прогностичний показник.

ABSTRACT

Тарасенко Т.Є. (Tarasenko Tetiana) Optimization of hormone therapy with aromatase inhibitors in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer and its correlation with polymorphisms of estrogen receptor gene. – Qualification scientific work printed as manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in Oncology (specialization 14.01.07). Bogomolets National University, Kyiv, 2023.

The dissertation presents a scientific theoretical validation and a practical solution to the topical scientific issue in modern Oncology, namely enhancing the efficacy of treatment designed for patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer in relation to polymorphisms (variants) of estrogen receptor gene.

The incidence of breast cancer (BC) dominates other oncological nosologies all over the world. The World Cancer Research Fund (WCRF) reported 2,26 million new BC cases in 2020. Despite successful screening programmes for early diagnosis and permanent improvement in treatment approaches, BC metastasis is the main cause of lethal outcomes in female cancer patients. In addition, after radical treatment of BC, progression of the disease is marked with more aggressive features of tumour cells and less optimistic prognosis [175]. Molecular heterogeneity of BC results in its sensitivity to therapy and in the potential development of the disease. BC is divided into the following types: luminal (hormone-positive), HER2-positive and three times negative. The largest number of cases (60 – 70%) is luminal BC that, in its turn, falls immunohistochemically into the following subtypes: luminal A, luminal B HER2-negative and luminal B HER2-positive [176]. Hormone therapy (HT) is a conventional standard treatment of patients with the expression of estrogen receptors (ER) in tumor tissue. Hormone receptors are a positive prognostic and predictive factor for HT. On the ground of their effect, the basic medications are selective modulators ER (SERM), aromatase inhibitors (AIs) and competitive antagonists ER (SERD). In Ukraine, treatment usually begins with HT of the AI group: nonsteroid (letrozole, anastrozole) or steroid (exemestane) in the mono-mode. Modern

combinations with CDK 4/6 and mTOR inhibitors have demonstrated the positive effect both with the AI group and with others (e.g., Fulvestrant and Tamoxifen) in cases of hormone resistance to AI. These combinations produced the same or higher efficacy than cytotoxic medications with a better tolerability profile. However, there is no certainty if it is feasible to add, in particular, CDK 4/6 inhibitors already in the first line of treatment due to their toxicity and cost [177]. Besides, there is no definite algorithm to verify the procedure of monitoring HT medications or to establish the order in which they should be prescribed.

Pathogenic variants of *ESR*I gene arguably correlate with insensitivity to HT with AI through the ligand-independent transcription ERα for cases of metastatic luminal (HER2-negative) BC. Mutations of *ESR1* gene occur rarely (up to 1%) in BC cases detected for the first time, yet they are relatively widespread during the metastatic process (10 – 15%) and connected with the resistance to HT with AI and the decrease in the survival rate without the disease progression [178]. Patients with pathogenic variants of *ESR1* gene have a clinical benefit from Fulverstrant or Tamoxifen compared to AI. In case of mutations in *ESR*1 gene, combining HT with CDK 4/6 inhibitors helps to achieve a higher survival rate among patients with metastatic luminal (HER2-negative) BC [179]. Besides, there is an ongoing active study of medications that have specific effects in patients with pathogenic variants of *ESR1* gene. In particular, the results of the research into the third phase EMERALD prove that oral SERD Elacestrant increases the survival rate median without progressing in patients with *ESR1* mutations that experienced a progression after at least one line of HT [180].

Thus, identification of the factors that lead to HT insensitivity regardless of the luminal status of the tumor is a topical issue in modern Oncology.

The thesis explores the effect of A-351G T-397C genotypes of *ESR1* gene and the expression level of *ITSN2-S* in patients with metastatic luminal HER2-negative BC who received non-steroid AI (letrozole/anastrozole) as the first line of palliative HT.

The objective of the paper is to enhance the efficacy of hormone therapy with aromatase inhibitors in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer through studying variants of *ESR1* gene (A-351G, T-397C).

The research is based on an observational analytical cohort prospective open non-randomized study of a sample that contains 82 patients with metastatic luminal (HER2-negative) BC. All the participants had ER ≥ 1% expression on their tumour, which is the key factor to determine the luminal type of BC. All the patients had the standard examinaiton that included medical history (their age at the time of the diagnosis, menopausal status, estimated body mass index, smoking experience, accompanying gynecological pathologies, number of births and abortions, taking oral contraceptives, cancer cases in their families, clinical methods (physical examination and palpation), radiation methods (computer tomography of the thorax, the abdominal cavity and the pelvis with contrast enhancement, MRI of the brain in case of neurological symptoms, osteoscintigraphy to detect metastases in bones), histological and immunohistochemical analysis of trepan-biopsy material of tumour (differentiation degree G, proliferative activity index Ki-67, ER expression of progesterone receptors (PR), receptors of the epidermal growth factor of Type 2 (HER2). Within the first line of palliative HT, the patients received oral non-steroid AI (anastrozole 1 mg or letrozole 2,5 mg). After 12 months of the treatment or in case of the disease progression during less than a year of HT, the patients had a molecular-genetic test for A-351G and T-397C genotypes in 1 intron of *ESR1* gene in peripheral blood with the help of the PCR method. Group 1 (the main group) consisted of 34 patients with metastatic luminal (HER2-negative) BC: these are the patients that received HT with non-steroid AIs and displayed the cancer progression within a year according to computer tomography results and RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Group 2 (control group) contained 48 patients with metastatic luminal (HER2-negative) BC: these were the patients that received HT with non-steroid AIs and showed the disease progression after a year-long treatment according to computer tomography results and RECIST 1.1. The research data were processed with the help of standard statistic package STATISTICA 10.0. The primary

processing of tables and preliminary calculations were carried out with the Excel programme package. The compliance of empirical distribution was analysed according to Gauss' normal distribution law by means of Pearson's $\chi 2$ criterion. Differences between the samples distributed according to the normal law were estimated with the help of Student's parametric criterion. The risk correlation (RC) was calculated with a 95% interval of probability. The statistically significant relation between a factor and an event was considered a mistake probability $p<0,05$. If the lower boundary of the confidence interval is less than 1, while the upper boundary is more, this was thought to indicate the absence of any statistical significance of the influence factor for the event's frequency regardless of an RC indicator ($p>0,05$). Assessment of frequency features in the samples was conducted with the help of non-parametric methods: Pearson's $\chi 2$, $\chi 2$ by Pearson with Yates' correction, Fisher's exact test. The validity was attributed to the difference on the significance level $p<0,05$. The secondary analysis of the correlation between ESR1 mutations and demographic, clinical and immunohistochemical variables was researched with the help of correlation coefficients. Valid coefficients were considered $p<0,05$. The assessment of the survival rate drew on the Kaplan – Meier estimator.

The research reveals independent negative predictive value of accompanying gynecological pathology that was registered in 58,82 % of patients of the main group (progression before the 12-month treatment with AI) as opposed to 27,08 % of the control group (progression after the 12-month treatment with AI), $p < 0,05$.

The results of the study uncovered the 1,7 ($\chi^2=11,52$; $p<0,001$) and 3,2 ($\chi^2=6,50$; $p<0,05$) times higher occurrence of AG/GG (*A-351G*) and TC/CC (*T-397C*) genotypes of *ESR1* gene in the group of patients with early disease progression respectively.

The research also displayed the high likelihood of early progression (within less than 12 months of AI intake) of metastatic luminal (HER2-negative) BC in patients with at least one of the following factors: 351 AG, 351 GG and/or 397 TC genotype, 397 CC of *ESR1* gene; the level of expression of *ITSN2-S* gene $\leq 2,0$ conventional units. Hence, the likelihood of early progression is 2.4 times higher in patients with

351 AG, 351 GG genotypes of *ESR1* gene (RR 2,39; 95 % CI = 1,41–4,04; p < 0,01); it is 4,5 times higher in patients with 397 TC, 397 CC genotypes of *ESR1* gene (RR 4,55; 95 % CI = 2,48–8,33; p < 0,01) and is 3,9 higher in patients with the expression level of gene *ITSN2-S* ≤ 2,0 (RR 3,88; 95 % CI = 1,35–11,17; p < 0,01).

It is established that the patients with 351 AG, 351 GG and/or 397 TC, 397 CC genotypes of *ESR1* gene have a smaller DFS median than the group with 351 AA and 397 TT genotypes: 10 months with AG/GG genotype and 15 months with AA genotype (WW=10,7, statistical criterion =2,6; p=0,008); and 9,5 months with TC/CC genotype and 19,5 months with TT genotype (WW=7,9, statistical criterion =3,1; p=0,002).

It is found out that the DFS median in the patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer with low expression of *ITSN2-S* gene (≤ 2,0) was 7 months, unlike patients with higher expression of *ITSN2-S* gene (> 2,0) showed a longer period, namely 14 months (WW=5,5, statistical criterion =1,7; p=0,08).

According to the research data, the general survival median is 56,3 months in the group of early breast cancer progression and 73,5 months in the group where the patients had progression after 12 months of AI intake.

The research lays the foundation for an algorithm that may be used to prognose groups with a high probability of developing resistance to HT with AI; the research results help to elaborate a treatment algorithm for patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer.

Taking into account the results of the investigation, it is feasible to identify variants of *ESR1* gene, namely A-351G and T-397C, in the blood of patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer in order to determine probability of resistance to HT with AI.

An additional factor to predict development of insensitivity to HT may be the expression level of *ITSN2-S* gene in biopsy material of breast cancer tumor. Patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer who have 351 AG, 351 GG and/or 397 TC, 397 CC genotypes of *ESR1* gene in their blood and/or low expression of gene *ITSN2-S* ≤ 2,0 in their tumor tissue are recommended to carry out a thorough

monitoring of an objective response to HT with non-steroid aromatase inhibitors and to consider taking target medications (CDK 4/6 inhibitors); in case of disease progression, they should be advised to choose combined HT that include CDK 4/6 or mTOR inhibitors; if these are unaffordable, the patients should be prescribed chemotherapy.

The proposed algorithm that helps to predict resistance to HT with AI in patients with metastatic luminal breast cancer on the ground of the factors mentioned above may be introduced in the majority of Ukrainian cancer centres, which will enhance the quality of treatment, increase general survival rate and prolong patients' life. Applying the more effective (personalized) strategy in treatment will reduce the treatment period, eliminate cases of repeat hospitalization and lead to considerable economic benefits because it will decrease the cost of treatment by 5 – 10%. Taking into account the permanent rise of breast cancer incidence among women of reproductive and working age, it may also have a remarkable economic effect since it will preserve Ukraine's working potential.

Key words: luminal breast cancer, breast cancer, inhibitors of aromatase, hormone therapy, polymorphisms, variants of *ESR1* gene, estrogen receptors, mutations, resistance, chemotherapy, ITSN2, target therapy, effective treatment, predictive indicator.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О. Роль мутацій гена ESR1 у розвитку резистентності до гормонотерапії у хворих із люмінальними підтипами раку грудної залози. Клінічна онкологія. 2018. Т. 8, № 1 (29). С. 24–27. ISSN: 2410-2792. *(Особистий внесок: проведено добір та аналіз наукової літератури, оформлення статті.)*

2. Klimanov M.Yu., Syvak L.A., Orel V.E., Lavryk G.V., Tarasenko T.Ye., Orel V.B., Rykhalskyi A.Yu., Stegnii V.V., Nesterenko A.O. Efficacy of combined regional inductive moderate hyperthermia and chemotherapy in patients with multiple liver metastases from breast cancer. Technology in Cancer Research & Treatment. 2018; 17: 1–7. doi:10.1177/1533033818806003. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, набір пацієнтів, оформлення статті.)*

3. Кропивко С.В., Циба Л.О., Новохацька О.В., Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Грабовий О.М., Риндич А.В. Аналіз експресії ізоформ ITSN2 та TKS5 в пухлинах грудної залози людини. Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. 2018. Т. 16, № 1. С. 20–26. ISSN: 1810-7834. *(Особистий внесок: набір пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.)*

4. Kropyvko S.V., Tsyba L.O., Novokhatska O.V., Nemesh Y.M., Syvak L.A., Tarasenko T.Ye., Grabovoy A.N., Rynditch A.V. Expression of ITSN2 and TKS5 in different subtypes of breast cancer tumors. Biopolymers and Cell. 2019. V. 35, № 1. P. 21–29. ISSN: 0233-7657. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.)*

5. Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Лялькін С.А., Касап Н.В., Кліманов М.Ю., Майданевич Н.М., Аскольський А.В., Верьовкіна Н.О. Прогнозування індивідуальної чутливості до хіміопрепаратів. Лікарська справа. 2018. № 7–8. С. 61-66. ISSN: 1019-5297. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, оформлення статті.)*

6. Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Мартинюк О.М., Майданевич Н.М., Касап Н.В., Човган О.Є. Прогнозування перебігу метастатичного люмінального (Her2/neu-негативного) раку грудної залози. Клінічна онкологія, 2020. Т. 10, № 1–2 (37–38). С. 60–64. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.27159. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, статистична обробка, оформлення статті.)*

7. Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Тарасенко Т.Є., Мартинюк О.М. Вплив поліморфізмів хемокінів на ефективність хіміотерапії у хворих на Her2/neu-негативний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2021. Т. 11, № 3–4 (43–44). С. 127–129. ISSN: 2410-2792. (*Особистий внесок: аналіз наукової літератури, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.)*

8. Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О., Мартинюк О.М., Бондар М.В. Сучасний стан гормонотерапії хворих на метастатичний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2022. Т. 12, № 1–2 (45–46). С. 54–56. ISSN: 2410-2792. (*Особистий внесок: аналіз наукової літератури, набір пацієнтів, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих, оформлення статті)*

9. Тарасенко Т.Є. Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30, № 2. С. 50–61. https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ…… 19

ВСТУП……..... 22

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО ЛЮМІНАЛЬНОГО (HER2-НЕГАТИВНОГО) РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ…… 29

1.1. Сучасний стан діагностики метастатичного раку грудної залози…… 29

1.2. Гормонотерапія в лікуванні метастатичних люмінальних підтипів раку грудної залози……..... 32

1.3. Розвиток гормонорезистентності у пацієнтів з люмінальними підтипами раку грудної залози……..... 38

1.3.1. Роль варіантів гена естрогенового рецептора *ESR1* у хворих на люмінальний рак грудної залози……..... 42

1.3.2. Вплив експресії окремих ізоформ гена інтерсектину-2 на перебіг люмінальних підтипів раку грудної залози……. 44

1.4. Шляхи подолання резистентності до лікування інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний рак грудної залози…… 46

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……. 55

2.1. Загальна характеристика хворих на метастатичний люмінальний РГЗ……. 55

2.1.1. Загальна характеристика хворих у дослідженні ефективності першої лінії паліативної гормонотерапії……... 55

2.1.2. Анамнестичні та клінічні характеристики пацієнтів……. 59

2.3. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження…….. 63
2.3.1. Молекулярно-генетичні дослідження. Визначення генотипів A-351G та T-397C гена *ESR1* методом полімеразної ланцюгової реакції…….. 63
2.3.2. Визначення рівня експресії короткої (ITSN2-S) ізоформи гена ITSN2 методом полімеразної ланцюгової реакції…… 66
2.3.3. Статистична обробка отриманих результатів…… 67
РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ…….. 70
3.1. Особливості клінічного перебігу, патоморфологічні та імуногістохімічні характеристики пухлинної тканини метастатичного люмінального (HER2-негативного) раку грудної залози……..... 70
3.2. Молекулярно-генетичні варіанти гена естрогенового рецептора *ESR1* (*A-351G, T-397C*) у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози……. 84
3.3. Оцінка прогностичної ролі короткої ізоформи гена ITSN2 у хворих на метастатичний люмінальний рак грудної залози…… 92
3.4. Оцінка безпосередньої ефективності лікування за критеріями RECIST 1.1 у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози……. 94
3.5. Вплив варіантів гена *ESR1*, експресії короткої ізоформи гена *ITSN2* на безпосередню ефективність гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози…… 96
3.6. Прогнозування групи ризику розвитку резистентності до гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на

метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози. Алгоритм лікування пацієнток з гормонорезистентністю до інгібіторів ароматази……. 106
РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…… 109
ВИСНОВКИ…… 124
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……. 126
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…… 127
ДОДАТОК А
ПАЦІЄНТКИ З ЛЮМІНАЛЬНИМ МЕТАСТАТИЧНИМ РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ/ОТРИМУВАЛИ ТЕРАПІЮ НЕСТЕРОЇДНИМИ ІНГІБІТОРАМИ АРОМАТАЗИ…….. 151
ДОДАТОК Б
СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ…… 152
ДОДАТОК В
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ……. 154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ASCO	–	American Society of Clinical Oncology (Американське товариство клінічної онкології)
CDK 4/6	–	cyclin-dependent kinases 4 and 6 (інгібітори циклін-залежних кіназ)
ECOG	–	Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оцінки загального стану хворого)
EGFR	–	epidermal growth factor receptor (рецептор епідермального фактора росту)
ER	–	Estrogen Receptor (рецептор естрогену)
ESMO	–	European Society for Medical Oncology (Європейське товариство медичної онкології)
ESR1	–	estrogen receptor 1 (ген рецептора естрогену 1 типу)
FDA	–	US Food and Drug administration (Адміністрація по контролю якості продовольства та медикаментів США)
HER2	–	ген епідермального фактора росту 2 типу
HR	–	hazard ratio (відношення ризиків)
IACR	–	International Agency for Research on Cancer (Міжнародне агенство з вивчення раку)
ITSN2-S	–	Intersectin-2 short isoform (коротка ізоформа білка інтерсектин-2)
Ki-67	–	proliferation index (маркер клітинної проліферації)
MAPK	–	mitogen-activated proteinkinase (мітоген-активована протеїнкіназа)
mTOR	–	mammalian target of rapamycin (мішень рапаміцину у ссавців)
NCCN	–	National Comprehensive Cancer Network (Національна мережа по впровадженню знань в галузі онкології США)

PR	–	Progesteron Receptor (рецептор прогестерону)
RECIST	–	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (критерій відповіді солідних пухлин на лікування)
SEER	–	Surveillance, Epidemiology, and End Results (програма спостереження, епідеміології та кінцевих результатів)
SERD	–	Selective Estrogen Receptor Degrader or Downregulator (селективний деградатор рецептора естрогену)
SERM	–	Selective Estrogen Receptor Modulator (селективний модулятор рецептора естрогену)
TNM	–	Tumor, Nodus та Metastasis (міжнародна класифікація стадій злоякісних новоутворень)
АПХТ	–	ад’ювантна поліхіміотерапія
БРВ	–	безрецидивна виживаність
ВІ	–	вірогідності інтервал
ВМН	–	верхня межа норми
ВР	–	відношення ризиків
ВШ	–	відношення шансів
ГнРГ	–	гонадотропін-рилізинг гормон
ГТ	–	гормонотерапія
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	–	Електрокардіографія
ЗВ	–	загальна виживаність
ІА	–	інгібітор ароматази
ІГХ	–	Імуногістохімія
ІМТ	–	індекс маси тіла
КТ	–	комп’ютерна томографія
МО	–	міжнародна одиниця
мРНК	–	мікроРНК
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
НПХТ	–	неод’ювантна поліхіміотерапія

ОГП	–	органи грудної порожнини
ОЧП	–	органи черевної порожнини
пг/мл	–	пікограм на мілілітр
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
ПХТ	–	Поліхіміотерапія
PI3K		phosphoinositide 3-kinases (фосфатидилінозитол-3-кінази)
РГЗ	–	рак грудної залози
РНК	–	рибонуклеїнова кислота
СКТ	–	спіральна комп’ютерна томографія
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ХТ	–	Хіміотерапія

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Рак грудної залози (РГЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок. Міжнародне агентство з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer, IACR) наводить дані щодо діагностування 2,3 млн нових випадків РГЗ у 2020 р., що склало 11,7 % від усіх онкологічних захворювань у жінок [158].

В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, у 2020 р. захворіло на РГЗ 12 824 жінок, загальна кількість кількість померлих склала 4998 випадків, з них 8,7 % не прожили 1 року після встановлення діагнозу [159]. В цілому виживаність хворих на РГЗ за останні роки покращується: за даними американського ресурсу SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) поріг 5-річної виживаності хворих на РГЗ протягом 2012−2018 рр. склав 90,6 %, що безсумнівно є результатом реалізації скринінгових програм та сучасних стандартів лікування. Втім, РГЗ залишається 4 основною причиною смерті від раку в США. Пов’язано це з тим, що третина хворих, навіть після комплексного лікування локалізованих форм, не убезпечена від прогресування захворювання, появи метастатичних вогнищ у різних органах та системах. Очікувана 5-річна виживаність у такому разі не перевищує 30 % [138, 141]. Метастатичний РГЗ не є виліковною хворобою, проте його можна перевести у хронічний перебіг зі збереженням задовільної якості життя завдяки коректному плануванню системної терапії. Сучасні підходи до лікування РГЗ базуються на імуногістохімічній (ІГХ) характеристиці пухлинних зразків. Залежно від рівня експресії естрогенових (ER) та прогестеронових (PR) рецепторів, експресії гена епідермального фактора росту 2 типу (HER2) та маркера проліферативної активності пухлинних клітин Ki-67, РГЗ поділяється на гормон-рецептор-позитивний (люмінальний), HER2-позитивний та тричі негативний.

Наразі 70—80 % злоякісних пухлин грудної залози є гормонозалежними, тому основною метою їх лікування є блокування естрогенового рецепторного шляху препаратами групи гормонотерапії (ГТ) [139, 141]. Попри успіхи цього

виду лікування, суттєвою проблемою клінічної онкології залишається наявність чи розвиток гормонорезистентності РГЗ. Визначення нових генетичних біомаркерів (*BRCA1/2, PIK3CA, ESR1* та ін.) спрямоване на відтермінування чи подолання нечутливості РГЗ до ГТ. Єдиного стандарту для лікування метастатичного РГЗ не існує. Міжнародні клінічні протоколи (NCCN, ESMO) рекомендують призначати ГТ у 1 лінії лікування метастатичного РГЗ пацієнткам з експресією ER ≥ 1 % на пухлинній тканині; враховувати розповсюдженість пухлинного процесу та ефективність попередньої ГТ. Рекомендовано досліджувати експресію ER, PR, HER2 та Ki-67 не тільки на первинній пухлині, а й у метастатичних вогнищах у разі кожного епізоду прогресування захворювання. Проте, у клінічній практиці проведення повторних біопсій часто асоціюється з технічними труднощами і ризиками ускладнень, зокрема при метастазах у внутрішні органи та кістки. Тому паліативна терапія РГЗ базується переважно на клінічних даних пацієнтки (загальний стан, супутня патологія, вік, менструальний статус, попередня відповідь на лікування, особисті вподобання) та біологічних характеристиках архівного матеріалу пухлини (гістопатологічні та ІГХ дані).

З розвитком діагностичних можливостей прогнозувати ефект лікування за визначенням окремих мішеней (мутації, активовані сигнальні шляхи, наявність рецепторів), з’явилась перспектива дійсно персоніфікованого лікування, що дозволило б виокремити популяцію пацієнтів, у яких певний вид терапії був би якнайбільш корисним, так і менш токсичним (у т.ч. і фінансово). Для метастатичного люмінального (HER2-негативного) РГЗ стандартні варіанти таргетної терапії включають mTOR інгібітор еверолімус, інгібітори циклінзалежних кіназ 4 і 6 (CDK 4/6) палбоцикліб, рибоцикліб, абемацикліб та інгібітор PI3-кінази алпелісіб [140]. Вказані препарати не застосовують у монорежимі, а комбінують з класичними представниками ГТ – селективним модулятором ER (selective estrogen receptor modulator, SERM) тамоксифеном, повним антагоністом ER (selective estrogen receptor downregulator, SERD) фулвестрантом чи селективними інгібіторами ароматази (ІА) анастрозолом,

летрозолом, екземестаном. ІА та фулвестрант, завдяки вищій ефективності та невеликій кількості побічних явищ, наразі на провідних позиціях в ініціальній терапії розповсюдженого РГЗ. В Україні, зокрема, перевагу надають призначенню ІА в якості 1 лінії терапії, враховуючи їх доступність за програмою державної реімбурсації. І хоча на початку лікування ІА метастатичного РГЗ часто відмічають успішні результати, розвиток резистентності до неї настане неминуче. Так, ефективність ГТ ІА простежується у середньому впродовж 8,2–13,8 міс. прийому анастрозолу, 9,4–14,7 міс. – летрозолу та 6,1–13,8 міс. – екземестану [142]. Одним з основних чинників резистентності до ГТ ІА є соматичні мутації в гені *ER* (*ESR1*), що призводять до конститутивної транскрипційної активності та зниження чутливості до ГТ. Ці мутації особливо значимі для метастатичного РГЗ, оскільки вони присутні у 15–40 % пацієнток [143, 144]. Низкою досліджень продемонстровано покращення результатів безрецидивної виживаності (БРВ) у разі застосування фулвестранту у пацієнтів з мутаціями гена *ESR1* [145, 146]. У рамках міжнародних клінічних досліджень (AMEERA-1 (NCT03284957), EMERALD (NCT03778931), First-in-human study (NCT04072952), PADA-1 (NCT03079011) активно вивчається нове покоління пероральних SERD-препаратів, які були б активні у разі мутацій гена *ESR1* [147–153]. Також наявність патогенних варіантів гена *ESR1* вірогідно є предиктивним біомаркером ефективності CDK 4/6 інгібіторів. У такому випадку препарати даної групи бажано доєднувати якнайраніше. Більш того, представлені на конгресі ASCO 2022 результати дослідження ELAINE-II показали, що комбінація з абемациклібом може призвести як до зниження рівня мутацій гена *ESR1* у крові, так і до повного їх зникнення [143, 154]. Хоча призначення інгібітора mTOR – еверолімусу і схвалено міжнародними керівництвами для лікування пацієнтів, які мали прогресію РГЗ на фоні лікування нестероїдними ІА, необхідні додаткові прогностичні фактори, що допоможуть ідентифікувати пацієнтів, яким mTOR інгбітори принесуть більше користі, ніж CDK 4/6 інгібітори [144].

Таким чином, розвиток резистентності до ІА є медичною та соціоекономічною проблемою. Краще розуміння різноманітності люмінального (HER2-негативного) РГЗ сприятиме оптимізації заходів з раннього виявлення резистентності до ГТ ІА, персоніфікованому призначенню комбінованих режимів ГТ, визначенню її послідовності, а також може спонукати до розробки нових лікарських засобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Оптимізувати тактику лікування хворих на метастатичний рак грудної залози прогностично несприятливих молекулярних підтипів» (номер державної реєстрації 0117U000407, шифр теми ВН. 14.01.07.173-17; 2017–2019 рр.); «Оптимізація консервативного лікування хворих на рак грудної залози Her2/neu-(негативний) групи високого ризику прогнозування захворювання» (номер державної реєстрації 0120U002186, шифр теми ВН. 14.01.07.188-20; 2020–2022 рр.).

Мета дослідження: підвищити ефективність гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози на підставі вивчення патогенних варіантів гена *ESR1* (A-351G, T-397C).

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу раку грудної залози, патоморфологічні та імуногістохімічні характеристики пухлинної тканини метастатичного люмінального (HER2-негативного) раку грудної залози.
2. Вивчити варіанти гена естрогенового рецептора *ESR1* (A-351G, T-397C) та рівень експресії гена *ITSN2-S* у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози.
3. Дослідити безпосередню ефективність лікування за критеріями RECIST 1.1 у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози.

4. Визначити взаємозв'язок між варіантами гена *ESR1*, експресією гена *ITSN2-S*, клініко-анамнестичними, імуногістохімічними характеристиками пухлинної тканини (Кі-67, експресія рецепторів ER, PR, HER-2) та тривалістю періоду до прогресування захворювання.

5. Виокремити групи ризику розвитку резистентності до гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози.

6. Розробити алгоритм прогнозування розвитку резистентності до гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози.

Об'єкт дослідження: метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, імуногістохімічні характеристики пухлини, варіанти гена естрогенових рецепторів *ESR1* (A-351G, T-397C) у периферичній крові та рівень експресії гена *ITSN2-S* у пухлинній тканині, безпосередні та віддалені результати лікування.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, патоморфологічні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані щодо варіантів гена *ESR1* (A-351G, T-397C) у периферичній крові та експресії гена *ITSN2-S* у пухлинній тканині у хворих з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ.

Науково обґрунтовані взаємозв'язки між клініко-анамнестичними даними, імуногістохімічними характеристиками пухлинної тканини (Кі-67, експресією рецепторів ER, PR, HER2), характером варіантів гена *ESR1* (A-351G, T-397C), рівнем експресії гена *ITSN2-S* та резистентністю до гормонотерапії ІА у хворих з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ.

Уточнено наукові дані про фактори ризику гормонорезистентності до ІА у хворих з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та запропоновано спосіб виділення груп ризику розвитку резистентності до ГТ ІА залежно від варіантів гена *ESR1* (A-351G, T-397C) у периферичній крові та рівня експресії гена *ITSN2-S* у пухлинній тканині хворих з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ.

Розроблено та впроваджено в практику алгоритм прогнозування резистентності до ГТ ІА у хворих з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ.

Впровадження в практику визначення варіантів гена *ESR1* (A-351G, T-397C) у периферичній крові та рівня експресії гена *ITSN2-S* у пухлинній тканині дозволить оптимізувати персоніфікований підхід до вибору ГТ у пацієнтів з метастатичним люмінальним (HER2-негативними) РГЗ.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним закінченим науковим дослідженням. Авторкою визначено мету, предмет, об’єкт і завдання дослідження; розроблено його основні теоретичні і практичні положення. Проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняних та зарубіжних публікацій з теми.

Здобувачка безпосередньо проводила клінічне обстеження хворих, аналіз ефективності та безпеки лікування. Проаналізувала та узагальнила результати лікування, створила комп’ютерну базу даних, виконала статистичну обробку, сформулювала висновки та практичні рекомендації.

В опублікованих наукових роботах за темою дисертації, виконаних в співавторстві, відсутній конфлікт інтересів.

Апробація результатів. Основні положення дисертації обговорювалися на: Науково-практичній конференції для молодих вчених «Онкологія сьогодні: від діагностики до лікування» (Київ, 2018); Науково-практичній конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування онкологічних захворювань» (Київ, 2019); Науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 100-річчю Національного інституту раку та Всесвітньому дню боротьби з раком «World Cancer Day 2020» (Київ, 2020); ESMO Breast Cancer (Virtual meeting,

2020); IX Міжнародному медичному конгресі (Київ, 2020); X Міжнародному медичному конгресі (Київ, 2021); XIV З'їзді онкологів та радіологів України, присвячений 100-річчю Національного інституту раку (Київ, 2021); I International Scientific and Practical Conference (Berlin, 2021); International Webinar on Cancer Research and Oncology (Online meeting, 2021); Науково-практичній конференції «Підтримуюча терапія в комплексному лікуванні пацієнтів з солідними пухлинами» (Київ, 2021); Конференції «Новітні напрямки діагностики і лікування онкологічних захворювань. Можливості професійного розвитку лікаря. Погляд молодих вчених» (Київ, 2022); 13th European Breast Cancer Conference (EBCC-13) (Barcelona, 2022).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, які повністю відображають її зміст: 9 статей (3 – у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus).

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 155 сторінках машинопису; складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку з 190 використаних джерел, додатків; ілюстрована 33 таблицями і 15 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО ЛЮМІНАЛЬНОГО (HER2-НЕГАТИВНОГО) РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

1.1. Сучасний стан діагностики метастатичного раку грудної залози

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні РГЗ в останні роки та підвищення показників виживаності хворих з метастатичним РГЗ, на сьогодні консервативне лікування дисемінованого РГЗ залишається паліативним, а медіана виживаності пацієнток з метастатичним РГЗ складає 18–24 міс. [1, 2].

Як відомо, ключовим факторами, що впливають на вибір спеціального лікування хворих на РГЗ, є стадія захворювання та біологічна характеристика пухлини: ступінь злоякісності, рецепторний статус, експресія гена HER2. Також необхідно враховувати випадки онкологічних захворювань у близьких родичів, кількість вагітностей та пологів, використання замісної гормональної терапії, гінекологічні захворювання, час появи менархе/менопаузи [3].

Перед прийняттям рішення щодо вибору спеціального лікування хворих на РГЗ обов’язково проводиться низка діагностичних процедур (ультразвукове дослідження грудних залоз та регіонарних лімфатичних вузлів, мамографія, комп’ютерна томографія органів грудної та черевної порожнин, органів малого таза з внутрішньовенним контрастним підсиленням, остеосцинтиграфія, магнітно-резонансна томографія), гістологічне та імуногістохімічне (ІГХ) дослідження з визначенням молекулярного підтипу пухлини, ступеня її диференціації, експресії естрогенових (ER) та прогестеронових (PR) рецепторів, експресії гена HER2 та маркера проліферативної активності пухлинних клітин Ki-67.

У клінічній практиці виокремлюють 4 молекулярних підтипи РГЗ: люмінальний А підтип (наявність ER/PR, відсутність експресії гена HER2 та низький індекс проліферації Ki-67 < 20 %), люмінальний В підтип (наявність ER/PR, відсутність чи наявність експресії гена HER2 та індекс проліферації Ki-67 > 20 %), HER2-позитивний підтип та тричі негативний підтип РГЗ

(відсутність ER/PR та відсутність експресії гена HER2). Дана класифікація набула широкого використання після публікації у 2009 р. роботи M.C.U. Cheang та співавт., де було порівняно дані генетичного аналізу та основних маркерів пухлини за результатами ІГХ дослідження [154]. Була підтверджена ІГХ та генетична відповідність підтипів пухлини за показниками рецепторів ER, PR, HER2 та Ki-67. Враховуючи високу вартість молекулярно-генетичних досліджень для загального використання, ІГХ аналіз дотепер залишається обов'язковим у щоденній практиці онкологів. Проте, ІГХ аналіз є «сурогатним», оскільки не відображає увесь спектр можливих мутацій та ампліфікацій у пухлині.

З розвитком технологій мікроматриць ДНК, вдалося удосконалити прогноз та лікування пацієнток з раннім РГЗ. Так, тест TargetPrint порівняв мікроматриці для рецепторів ER, PR і HER2 з даними ІГХ дослідження, в результаті чого було виявлено відповідність 98 % – для ER, 94 % – для PR та 98 % – для HER2 [4, 5].

Для визначення доцільності призначення в ад'ювантному режимі хіміотерапії та прогнозування перебігу захворювання у кожної окремої пацієнтки застосовують тест OncotypeDX (прогностичний 21-генний аналіз з використанням зворотної транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), результати дослідження оцінюють за шкалою від 0 до 100 балів, відповідно до якої хворих поділяють на 3 групи ризику розвитку рецидиву РГЗ. OncotypeDX – це дослідження 16 пухлинних і 5 контрольних генів. Метод було перевірено з урахуванням даних дослідження National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP)-14, у якому проведено рандомізоване порівняння застосування тамоксифену та плацебо у хворих на РГЗ з експресією ER, без ураження лімфатичних вузлів. За даними когортного ретроспективного дослідження NSABP-14 за участі 668 пацієнток, десятирічні віддалені результати тесту OncotypeDX продемонстрували, що в групі низького ризику отримано 6,8 % випадків рецидиву захворювання, в групі проміжного ризику – 14,3 % та високого ризику – 30,5 % [6].

У дослідженні TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment) визначено, що низький ризик за шкалою OncotypeDX асоціювався з вірогідністю метастазавання РГЗ менше 1 % впродовж перших 5 років спостереження [7].

У 2020 р. на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) було представлено результати дослідження RxPONDER [155]. Встановлено, що пацієнтки у постменопаузі з люмінальними (HER2-негативними) підтипами РГЗ, з ураженням від 1 до 3 аксилярних лімфатичних вузлів та групою проміжного ризику за генним аналізом OncotypeDX, не мали додаткової користі від призначення післяопераційної хіміотерапії. На противагу таким даним, жінки у пременопаузі з такими самими характеристиками мали зниження ризику прогресування захворювання на 45 % у разі проведення ад'ювантної хіміотерапії.

Інший 70-генний аналіз Mammaprint у дослідженні MINDACT продемонстрував, що з 50 % хворих, яким призначали ад'ювантну хіміотерапію лише за клінічними характеристиками, тільки 36 % мали високий ризик метастазавання, відповідно інші 14 % пацієнток – не мали користі від хіміотерапії [156].

Окрім вже згаданих прогностичних генетичних тестів, існують інші аналогічні дослідження: BluePrint, PAM50, TheraPrint, Breast Cancer Index test, EndoPredict тощо. За допомогою цих досліджень було вивчено взаємозв'язок молекулярно-біологічних маркерів РГЗ з показниками загальної (ЗВ) та безрецидивної (БРВ) виживаності хворих.

Можливість розподілити пацієнток з пухлинами грудної залози за групами ризику дозволила індивідуалізувати лікування, уникнути токсичної хіміотерапії пацієнткам групи низького ризику рецидивування, визначити рівноцінність ефективності ад'ювантної гормонотерапії. Проте, існуючі тести з використанням молекулярних сигнатур, спрямовані лише на пацієнток з ранніми стадіями РГЗ, а не у разі метастатичного процесу.

1.2. Гормонотерапія в лікуванні метастатичних люмінальних підтипів раку грудної залози

За даними літератури, майже в 75 % усіх випадків пухлинні клітини метастатичного РГЗ мають рецептори естрогенів (ER) та належать до люмінальних підтипів РГЗ [8, 9].

Таким гормонозалежним пухлинам притаманний повільний клінічний перебіг захворювання, висока чутливість до гормонотерапії (ГТ) та відносна неефективність хіміотерапії. У більшості випадків ГТ дозволяє досягти стійких та тривалих ремісій. Понад 100 років тому G. Beatson виявив, що метастатичний РГЗ регресує після оваріоектомії [157]. Нині загальновизнано, що ріст РГЗ значно залежить від гормональних факторів. Пухлини, що експресують ER і/або PR, вважаються гормоночутливими та відповідають на ГТ. До того ж, дане лікування є пріоритетним за рахунок мінімального профілю токсичних явищ. Проте, не завжди люмінальний РГЗ має відносно сприятливий перебіг. Так, у дослідженні A. Llombart-Cussac, 2014, вивчали перебіг HER2-негативного метастатичного РГЗ залежно від наявності таких факторів ризику: БРВ менше двох років, наявність метастазів у печінку чи ураження більше 3 внутрішніх органів, попереднє проведення нео/ад'ювантної хіміотерапії антрациклінами/таксанами. Автори визначили, що 37 % пацієнток мали не менше 2 факторів несприятливого прогнозу. Крім того, показники ЗВ у пацієнток з люмінальним та тричі негативним РГЗ у підгрупах з однаковою кількістю факторів ризику суттєво не відрізнялися: медіана ЗВ при наявності 3 факторів ризику склала 15,9 міс. та 13,7 міс. відповідно, а при наявності 2 факторів – 22,1 міс. та 24,8 міс. відповідно. За результатами даного дослідження автори зробили висновок, що більш як у третини хворих з люмінальним HER2-негативним метастатичним РГЗ виявлено агресивний перебіг захворювання, що є співставним з перебігом тричі негативного метастатичного РГЗ [10].

Методи ГТ РГЗ базуються на трьох основних стратегіях: зв'язування естрогену з його рецептором на пухлинній клітині, інгібування ароматази –

фермента, що каталізує біосинтез естрадіолу із андрогенів, та повній блокаді ER. Так, інгібування зв'язування естрогену з ER може реалізуватися за допомогою селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM), які частково блокують рецептори. Їх метаболіти мають естрогенну та антиестрогенну активність. Представником цієї групи є тамоксифен, який, зв'язуючись з естрогеновими рецепторами, викликає їх деградацію, і, таким чином, блокує ефекти естрогенів. Крім того, тамоксифен може опосередковано пригнічувати активність деяких ростових факторів (β-фактор росту стромальних фібробластів, трансформуючий фактор росту α, інсуліноподібний фактор росту), а також ангіогенез та пришвидшувати апоптоз. Тамоксифен є стандартом для проведення ад'юватної ГТ у хворих на РГЗ незалежно від стану їх менструальної функції. За даними метааналізу Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), застосування тамоксифену забезпечує зниження відносного ризику смерті пацієнток з ранніми стадіями РГЗ на 32 %, а ризику рецидиву захворювання – на 45 %. Результати дослідження свідчать про те, що дія тамоксифену у хворих з метастазами РГЗ найбільш ефективна при ураженнях м'яких тканин, кісток, легень. Цікавим є припущення, що відсутність рецепторів прогестерону на пухлинних клітинах може бути маркером ушкодження ER-сигнального шляху та призводити до резистентності до тамоксифену. Відзначають, що серед загрозливих для життя хворих ускладнень тривалого застосування препарату є ризик розвитку раку ендометрія (0,3–0,8 %) та тромбоемболічних ускладнень (1,9–4,5 %). Тому впровадження тамоксифену стимулювало пошуки нових антиестрогенів, з такою або більш високою ефективністю при меншій токсичності [11, 12].

Депривація росту пухлини за рахунок інгібування ароматази – мікросомального цитохрому Р450, гемопротеїн-вмісного ензимного комплексу, який каталізує перетворення андростендіону та тестостерону в естрон та естрадіол відповідно. Інгібітори ароматази (ІА) третього покоління представлені двома нестероїдними препаратами – летрозолом та анастрозолом, та одним стероїдним препаратом – екземестаном. Дія ІА реалізується у пригніченні

перетворення андрогенів в естрогени як на рівні центральної нервової системи, так і на периферії. ІА забезпечують блокаду синтезу естрогенів через стимуляцію, за механізмами негативного зворотного зв'язку, секреції гонадотропінів. Застосування ІА при збереженій функції яєчників неодмінно призводить до підвищення оваріальної продукції естрогенів у відповідь на зниження їх концентрації у плазмі за рахунок зменшення синтезу в тканинах. У жінок в менопаузі інтенсивність синтезу стероїдів в яєчниках знижується, а естрогени переважно продукуються у периферичних тканинах – жировій, м'язовій, печінці, наднирниках, де відбувається послідовне перетворення стероїдного продукту наднирників андростендіону в естрон та естрадіол. Окрім дії у периферичних тканинах, ароматаза активна безпосередньо у самій пухлинній тканині грудної залози [13]. Тому інгібування даного ферменту може забезпечити повну блокаду естрогенів, які є промоторами клітинного росту при люмінальних підтипах РГЗ.

Результати рандомізованих досліджень (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC), Breast International Group (BIG) 1-98, Intergroup Exemestane Study (IES), комбінованого аналізу Austrian Breast, Colorectal Cancer Study Group 8 та ArimidexNolvadex 95 (ABCSG/ARNO) продемонстрували, що ад'ювантна терапія ІА ранніх стадій РГЗ знижує ризики рецидивів на 42 %, особливу перевагу отримують жінки з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів. На фоні лікування препаратами групи ІА клінічно значимих побічних явищ не очікується. Найчастішими проявами токсичності були головні болі (7 %), нудота (6 %), периферичні набряки (6 %), відчуття припливів (5 %), загальна слабкість (5 %), збільшення ваги (2 %). Розвиток остеопорозу на фоні прийому летрозолу виявляють у 6,9 % хворих порівняно з 5,5 % плацебо. Проте, частота переломів кісток у пацієнтів, які приймають ІА, не відрізняється від такої у здорових осіб того самого віку. Можливий негативний вплив на серцево-судинну систему, особливо на метаболізм ліпідів, не доведений [14–18].

Представником групи препаратів з повною блокадою ER (Selective estrogen receptor degrader or downregulator (SERD) є фулвестрант, який

призначається наразі тільки при метастатичному РГЗ жінкам у постменопаузі як у першій лінії лікування, так і при прогресуванні захворювання на фоні тамоксифену та/чи препаратів групи ІА. Фулвестрант, на відміну від представників інших груп препаратів, що застосовуються при ГТ, зв'язується з обома доменами ER, що призводить до його руйнування. За рівнем афінності фулвестрант споріднений з естрадіолом. Він блокує трофічну дію естрогенів без проявів власної естрогенподібної активності. У клінічному рандомізованому дослідженні FALCON [181] порівняли ефективність лікування у хворих з метастатичним попередньо нелікованим РГЗ за показником часу до прогресування захворювання після прийому фулвестранту чи анастрозолу. Медіана тривалості ремісії у групі хворих з фулвестрантом склала 16,6 міс. проти 13,8 міс. з анастрозолом (ВР = 0,79; 95 % ДІ 0,64–0,99; p=0,05). Специфічних побічних явищ, відмінних від ГТ, лікування SERD-інгібіторами не виявлено.

За результатами дослідження SWOG S0226 [182], фулвестрант можна призначати також сумісно з нестероїдними ІА. Автори зазначають, що комбінація анастрозолу і фулвестранту у першій лінії терапії метастатичного люмінального (HER2-негативного) РГЗ збільшує загальну виживаність майже на 20 %, особливо у пацієнток, які не отримали ад'ювантної ГТ. Наразі розробляється ряд пероральних SERD-інгібіторів, що мають потенційно кращі фармакологічні властивості, ніж фулвестрант [19–22].

З метою запобігання синтезу ендогенних естрогенів, у 1 лінії лікування переважній більшості пацієнтів рекомендовано призначати препарати групи інгібіторів ароматази (ІА), що за результатами досліджень (Paridaens R. J. та співавт., 2003; Mauri D. та співавт., 2006) у пацієнток з метастатичним РГЗ дозволяє досягти медіани часу до прогресування 10–13 міс. проти 6–9 міс. – у разі лікування тамоксифеном [24, 25].

Обов'язковим є проведення лікування ІА у хворих в стані постменопаузи – біологічної чи штучної. Критеріями біологічної постменопаузи згідно з рекомендаціями NCCN є вік понад 60 років, а у молодших пацієнток – менорея

тривалістю понад 12 міс. за умови відсутності в анамнезі хіміотерапії, прийому тамоксифену, торемифену чи оваріальної супресії. У пременопаузальних пацієнток, які розпочали ад'ювантну ХТ, аменорея не є надійним показником постменопаузального статусу, оскільки оваріальна функція може бути порушеною чи пригніченою, незважаючи на ановуляцію/аменорею після ХТ. У таких випадках, а також у жінок віком до 60 років, необхідне регулярне визначення (перед проведенням ГТ, на 6, 12 міс. ГТ, а далі – щорічно) в крові менопаузальних рівнів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та естрадіолу. Якщо жінка перебуває в пре- чи перименопаузальному стані, їй необхідно забезпечити штучне досягнення показників ФСГ та естрадіолу на рівні постменопаузи. Методи виключення функції яєчників змінювались з часом. Хірургічну чи променеву кастрацію позначають терміном «оваріальна абляція», а фармакологічну – «оваріальна супресія». Останнім часом променева кастрація є рідкісним явищем і має скоріше історичне значення. Це є простий і доступний метод аблятивної ГТ, що не потребує госпіталізації, проте ефект її є дозозалежним, залежить від віку пацієнтки, а зниження рівня естрогенів відбувається поступово та не завжди досягає постменопаузальних значень.

Хірургічна оваріоектомія дозволяє досягти надійного та тривалого зниження естрогенемії у більшості жінок, а розповсюдження лапароскопічних методик суттєво знизило ризик операційних ускладнень. На сьогодні, хірургічна кастрація як метод з найбільш оптимальним співвідношенням ціна-ефективність, залишається прийнятною опцією при обмежених ресурсах та власне бажанні пацієнтки уникнути додаткової ін'єкційної терапії.

Ефективне пригнічення яєчників можливе, використовуючи фармакологічні препарати, а саме синтетичні аналоги гонадотропін-рилізинг гормону (ГнРГ). У фармакодинаміці аналогів ГнРГ відмічається двофазна дія. У першу фазу, що триває 5–7 днів, спостерігається стимуляція гіпофіза з транзиторним 5–10 кратним підвищенням рівнів ФСГ, лютеїнезуючого гормону (ЛГ) і естрогенів. Даний процес зазначений у літературі, як реакція «спалаху». Через неї пацієнтка може відчувати збільшення розмірів пухлини,

біль та почервоніння у місці її локалізації, субфебрильне підвищення температури тіла, болі у кістках, підвищення рівня онкомаркерів. У другу фазу настає десенситизація гіпофіза до дії релізинг-факторів, що пов'язано зі зменшенням кількості рецепторів до ГнРГ. Через 2–3 тижні після введення аналогів ГнРГ розвивається гіпоестрогенемія, що супроводжується аменореєю. Депоновані форми аналогів ГнРГ, залежно від дози, забезпечують дію препарату протягом 28 чи 90 днів після їх підшкірного чи внутрішньом'язового введення. Побічні ефекти включають переважно характерні явища постменопаузи: «припливи», зниження лібідо, сухість слизової оболонки піхви, лабільність настрою, артралгію, зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Проте їх наявність, як і оліго- та аменорея, не є абсолютним підтвердженням повноти оваріальної супресії. Лише показники гормонів у сироватці крові є критеріями досягення постменопаузального статусу пацієнтки, де рівень ФСГ більше 40 МО/л, а естрадіолу – менше 10 пг/мл [136, 137]. Після цього можливе безпечне призначення препаратів групи ІА.

Препарати групи ІА відіграють центральну роль у профілактиці рецидивів та лікуванні метастатичного РГЗ. У жінок під час постменопаузи представники групи ІА (летрозол, анастрозол та екземестан) призводять до інгібування процесу ароматизації андрогену в естрогени *in vivo* у 99 % випадків, що зменшує циркуляцію естрогенів до мінімальних рівнів і блокує проліферацію гормоночутливих клітин РГЗ. Рандомізовані клінічні випробування показали, що ІА третього покоління (летрозол, анастрозол та екземестан) еквівалентні чи перевищують ефективність тамоксифену [23–25].

Доведено, що ІА демонструють ефективність у пацієнток з резистентним до тамоксифену метастатичним РГЗ [26]. Проте, об'єктивна відповідь (у вигляді регресії таргетних вогнищ) досягається лише у 30 % пацієнток з метастатичним РГЗ, а у 20 % – тривала стабілізація захворювання.

За даними міжнародних стандартів (NCCN, ESMO), хіміотерапія рекомендується пацієнткам з метастатичним люмінальним HER2-негативним РГЗ тільки у разі швидкопрогресуючого захворювання з ознаками загрози

вісцерального кризу, або у разі гормонорезистентності пухлини. Вісцеральним кризом вважається тяжка дисфункція внутрішніх органів внаслідок пухлинного процесу, що характеризується вираженими клінічними симптомами, зміною лабораторних показників та, в цілому, є життєвозагрозливою ситуацію [27].

За даними (S. Puhalla, 2012), ефективність 1 лінії ГТ опосередковано свідчить на користь наступної лінії ГТ [183]. Так, при первинній нечутливості 1 лінії ГТ, сумнівною є доцільність наступного призначення терапії. ХТ, в даному випадку, може бути більш обґрунтованою. У разі призначення ХТ, перевага повинна надаватися цитостатикам у монорежимі з використанням антрациклінів, таксанів, платинових агентів тощо. Комбінацій хіміопрепаратів бажано уникати через їх високу токсичність. Але чітко визначених алгоритмів стосовно ліній переключення міжнародні онкологічні товариства не надають (NCCN) [28, 29].

Таким чином, ГТ є важливим складником сучасного медикаментозного лікування люмінальних підтипів метастатичного РГЗ. Прогрес в молекулярно-генетичних дослідженнях відкрив механізми гормональної регуляції. Дослідження механізмів дії гормональних препаратів показали, що ці сполуки, окрім впливу на класичні шляхи гормональної регуляції пухлинного росту, можуть активно взаємодіяти з різними молекулами, що включені в каскад реакцій передачі мітогенних сигналів у клітині, впливати на апоптоз і неоангіогенез.

Дослідження патогенних механізмів розвитку нечутливості до ГТ сприятиме індивідуалізації вибору найбільш адекватного лікування метастатичного люмінального РГЗ.

1.3. Розвиток гормонорезистентності у пацієнтів з люмінальними підтипами раку грудної залози

Відповідно до міжнародних стандартів, розрізняють первинну та вторинну (набуту) резистентність до ГТ. Первинну резистентність при метастатичному процесі визначать у пацієнток з прогресуванням захворювання

упродовж перших 6 міс. від початку першої лінії ГТ, а вторинну – за наявності ознак прогресування через 6 міс. після проведення ГТ [30].

Автори зазначають, що ключовим моментом у лікуванні метастатичного процесу є розуміння того, які конкретні онкогенні події у окремого пацієнта призводять до прогресування захворювання. Враховуючи, що РГЗ є геномним захворюванням, молекулярне профілювання спроможне як вдосконалити персоніфікований підхід до існуючого лікування, так і спрямувати до розробки додаткових мішеней таргетної терапії. Найбільш масштабні зусилля щодо секвенування РГЗ було зосереджено на первинному матеріалі пухлини. Тисячі геномів було проаналізовано у ході численних експериментальних та клінічних досліджень. Найчастіші альтерації включали мутації у генах *TP53, PIK3CA, GATA3, MAP3K1, AKT1* та *CBFB;* ампліфікації *HER2, MYC, FGFR1* та *FGF3/4;* делеції *PTEN, RB1* та *CDKN2A/B*; герміногенні поліморфізми в генах *BRCA 1/2* [31, 32].

Ці численні дані допомогли стратифікувати пацієнтів з метастатичним РГЗ за геномним фенотипом та розробити інноваційні клінічні дослідження нових видів цілеспрямованої терапії.

Проте, автори зазначили, що через складнощі доступу до метастатичних вогнищ та обмежену кількість повторних біопсій, було проведено значно менше досліджень геномних змін у пацієнтів з розповсюдженим РГЗ [33–35].

Результати досліджень дають можливість припустити, що механізми набутої резистентності та альтерації, які розвиваються на фоні ГТ, індукують або прискорюють процес метастазавання. Такий процес може реалізуватися за рахунок наступних механізмів: зменшенням вмісту ER, порушення балансу між білками активаторами і супресорами ER, лігандонезалежною активацією ER, стимуляцією сигнальних шляхів EGFR, PI3K, NF-kB, що спрямовані в обхід ER, розповсюдженням гормонорезистентності паракринним шляхом або через міжклітинні контакти та гіперактивацію циклінзалежних кіназ 4 та 6 [36–40].

У патогенезі розвитку гормонозалежних пухлин, естрогени можуть бути як промоторами, так і спричиняти безпосередньо генотоксичний ефект,

виступаючи, таким чином, канцерогенами. Дія естрогенів у клітинах реалізується завдяки їх зв'язуванню з одним з двох специфічних рецепторів – α чи β, які є лігандзалежними транскрипційними факторами і належать до суперродини ядерних рецепторів. Ці рецептори синтезуються відповідно генами *ESR1* та *ESR2*. *ESR1* локалізується на 6-й хромосомі. Поєднана експресія ER-α і ER-β визначається у більшості пухлин РГЗ, проте тільки підвищення експресії ER-α сприяє збільшенню чутливості до ГТ антиестрогенами та ІА. Вважають, що обидва рецептори на пухлинних клітинах РГЗ знаходяться в антагоністичній взаємодії: ER-α переважно стимулює клітинну проліферацію, а ER-β – належить до супресорів клітинного поділу, і втрата експресії ER-β корелює з прогресуванням естрогеннезалежного РГЗ [41].

Чутливість пухлини до гормонів визначається збереженням у пухлині рецепторів, здатних сприйняти гормональний сигнал та транслокувати його у ядро. Сигнальний естрогеновий шлях є прикладом складного біологічного процесу, який контролює безліч функцій, таких як проліферація клітин, апоптоз, інвазія та ангіогенез, що може використовуватися злоякісними клітинами для виживання. Класична функція ER – це його ядерна функція чи, по-іншому, геномна активність. ER модулює експресію сотні генів, частина з яких стимулюється, а інша навпаки пригнічується. Після зв'язування з естрогеном, ER димеризується з іншим мономерним рецептором, внаслідок чого приєднується комплекс коактиваторів та корепресорів до конкретних ділянок ДНК. ER також може зв'язуватися з іншими факторами транскрипції, такими як AP-1 (activator protein-1) і SP-1 (specificity protein-1) на своїх специфічних ділянках ДНК, тим самим функціонуючи як коактиватор. Сигнальний ER шлях також регулюється мембранними рецепторними тирозинкіназами, включаючи рецептор епідермального фактора росту (EGFR), HER2 та рецептор інсуліноподібного фактора росту (IGF1-R). Ці мембранні кінази активують сигнальні шляхи, що зрештою призводять до фосфорилювання ER, а також його коактиваторів та косупресорів, зі зміною їх специфічних функцій. Подібна активація ER є лігандзалежною [42].

Таким чином, у той час як рецепторні тирозинкінази можуть активувати транскрипційну функцію ER, вони також здатні зменшити естрогенову залежність шляхом пригнічення експресії ER, що можливо сприяє відносній нечутливості до ГТ.

Чутливість чи резистентність до ГТ може бути також пов'язана з явищем альтернативного сплайсингу, при якому у ході дозрівання пре-мРНК у ядрі утворюються різні варіанти (ізоформи) мРНК, що кодують різні білки. Таким чином, із одного гена може бути отримано декілька різних білків. Альтернативний сплайсинг ER/PR-позитивних пухлин РГЗ може призводити до формування резистентності до ендокринної терапії через те, що трансформовані клітини експресують функціонально неповноцінну ізоформу ER [43].

Питання доцільності ГТ в ад'ювантному режимі вирішується шляхом проведення ІГХ дослідження наявності ER та залишається і дотепер єдиним лабораторним критерієм необхідності її призначення у пацієнтів з люмінальним підтипом РГЗ. Згідно з рекомендаціями міжнародних настанов (ESMO, NCCN), виконується мультигенний тест гістопрепарату первинної пухлини грудної залози (OncotypeDx), результат якого свідчить про вірогідність розвитку рецидиву хвороби. Завдяки цьому аналізу частина пацієнток може уникнути проведення післяопераційної хіміотерапії та її ускладнень. Проте деякі пацієнтки, незважаючи на високий рівень ER, не відповідають на лікування ГТ [44].

Відомо, що ІГХ статус рецидивуючої пухлини може відрізнятись від первинної пухлини. За даними проведеного дослідження DESTINY (E. Amir, 2012) з включенням 121 пацієнтки, рецепторна дискордантність була виявлена у 37,6 % біопсійних матеріалів пацієнток з рецидивами РГЗ. При цьому, закономірностей між зміною естрогенових, прогестеронових рецепторів чи HER2-статусу в метастатичних вогнищах щодо первинних пухлин не виявлено. Проте, проведення біопсії з ІГХ дослідженням у пацієнток з метастазаванням у легені, кістки чи печінку було затрудненим у зв'язку з дрібними вогнищами та недостатністю матеріалу чи високим ризиком ускладнень процедури [45].

Тому актуальним є пошук неінвазивних маркерів прогнозування розвитку нечутливості до ГТ у хворих на метастатичний люмінальний РГЗ.

Отже, загальноприйнятим та доведеним є застосування ІА у хворих з метастатичним люмінальним РГЗ. Крім того, досліджено, що ІА найбільш ефективні у жінок в постменопаузі з дуже низькими концентраціями естрогенів у крові, що пояснюється науковою гіпотезою залежності клітин РГЗ від рівня концентрації гормону в пухлині, а не в циркулюючій крові. Крім того, досліджена тенденція до розвитку гіперчутливості клітин пухлини до естрогенів у відповідь на низький рівень циркулюючих естрогенів [46]. Проте, при застосуванні ІА, в процесі лікування або до їх призначення розвивається резистентність, пухлина стає нечутливою до ІА.

Механізми, що лежать в основі резистентності до ІА, на сьогодні остаточно нез'ясовані та потребують подальшого вивчення.

1.3.1. Роль варіантів гена естрогенового рецептора *ESR1* у хворих на люмінальний рак грудної залози.

Для багатьох видів раку мутації самої мішені терапії є основним механізмом резистентності. Точкові мутації гена *ESR1* вперше було зареєстровано понад два десятиліття тому [47]. Однак лише нещодавно стало зрозуміло, що набуті мутації в лігандзв'язуючому домені гена *ESR1* є частими драйверами стійкості до ГТ ER-позитивного РГЗ [48–50].

На сьогодні залишається остаточно нез'ясованим зв'язок між варіантами гена *ESR1* та його функціональними властивостями. Так, патогенний варіант гена *ESR1* відзначають тільки в 3 % випадків первинних злоякісних пухлин грудної залози. Проте, його виявляють у 55 % пацієнтів з гормоночутливим метастатичним РГЗ, які вже отримали лікування антиестрогенами. За даними досліджень *in vitro*, такі зразки пухлинних клітин з наявними патогенними варіантами менш чутливі до подальшої терапії антиестрогенами, ніж ER-позитивні пухлинні клітини дикого типу [51–54].

Збільшення мутаційного навантаження у метастатичних вогнищах порівняно з первинним РГЗ було представлено в роботах W. Toy і D. Robinson та співавт., 2013. Усі пацієнтки з визначеним *ESR1*-позитивним мутаційним статусом (переважно D538G та Y537S) в метастатичних тканинах, згідно з аналізом дослідження W. Toy та співавт., отримали лікування ІА [55, 56].

D. Robinson та співавт. (2013–2015 рр.), виявили мутації гена *ESR1* у 55 % (6/11) біопсійних зразків метастатичних вогнищ ER-позитивного РГЗ. Дослідники запропонували гіпотезу щодо ключової ролі мутацій у гені *ESR1* у розвитку механізмів набутої гормонорезистентності після прийому ІА [57, 58].

У дослідженні T. Takeshita, 2015, за допомогою цифрової полімеразної ланцюгової реакції (dPCR), було визначено мутації гена *ESR1* в 11 із 55 досліджуваних зразків метастатичного РГЗ, з них у 36 % (4/11) – поліклональні варіанти. Лікування даних пацієнток, окрім ІА, в 4 з 11 випадків обмежилось лише застосуванням тамоксифену, а дві пацієнтки з виявленими *ESR1*-мутаціями не отримали жодного виду лікування [59–61].

G. Schiavon та співавт., 2015, дослідили 128 жінок з метастатичним РГЗ, які мали прогресію захворювання на фоні ГТ. Мутації гена *ESR1* визначили у 18 пацієнток (14 %), у 56 % з них переважав мутантний варіант D538G. Поліклональність *ESR1* мутацій виявили у 21 % досліджуваних. Усі пацієнтки з мутантним *ESR1* отримали попереднє лікування ІА, переважно на етапі метастатичного процесу (36 %). В ад′ювантному режимі попередня терапія ІА супроводжувалась мутацією *ESR1* лише у 4 %. Отримавши такі результати, дослідники припускають потенційну роль впливу терапії ІА на виникнення варіантів мутацій гена *ESR1* саме при первиннорозповсюдженому РГЗ, хоча і зважають на присутність вже існуючих субклонів *ESR1* мутацій у первинній пухлині, навантаження якими зростає у разі метастатичного процесу [57].

Найбільшим вивченими поліморфізмами гена *ESR1* є однонуклеотидна заміна тиміну на цитозин (T397C) у першому інтроні гена та заміна аденіну на гуанін (A351G) в інтронній ділянці гена *ESR1* [62]. Такий мутований рецептор

зберігає можливість взаємодії з тамоксифеном та фулвестрантом, тому зміна типу ендокринної терапії може супроводжуватися клінічним ефектом.

У клінічних дослідженнях перебувають наразі пероральні SERM наступного покоління та SERD (GDC-9545 і еластрант), що спрямовані як на дикий, так і мутований типи *ESR1*. Ці препарати продемонстрували терапевтичний ефект навіть у пацієнтів, які попередньо приймали фулвестрант. Подібним чином пероральний SERD AZD9496 знижував рівень *ESR1* мутацій у циркулюючій пухлинній ДНК [63–66].

Британське проспективне мультицентрове дослідження 2 фази plasmaMATCH спрямоване на виявлення частоти відповіді на терапію залежно від наявних мутацій у циркулюючій ДНК пухлинних клітин. Дослідники перевіряли гіпотезу щодо потенційно кращих результатів лікування на фоні ескалації дози фулвестранту у пацієнтів з мутаціями гена *ESR1*. Попередні дані 84 пацієнток з метастатичним РГЗ були представлені на щорічному симпозиумі ASCO 2022. Понад 50 % пацієнтів мали більше однієї мутації гена *ESR1*. Рівень відповіді на лікування у таких хворих склав лише 8,1 %, що можливо пов’язано з наявністю в анамнезі значної кількісті ліній терапії (в середньому, як мінімум 3 лінії попередньої терапії) [67].

Також вивчається взаємозв’язок між специфічними мутаціями *ESR1* та гістологічним типом пухлини (протокова чи долькова карцинома), локалізацією метастатичних вогнищ (печінка, плевра, легені, головний мозок, кістки, локальні рецидиви, лімфатичні вузли) [68].

1.3.2. Вплив експресії окремих ізоформ гена інтерсектину-2 на перебіг люмінальних підтипів раку грудної залози.

Інтерсектини (ITSN) є ендоцитозними білками, що беруть участь у великій кількості біохімічних процесів клітини. Встановлено, що ITSN відіграють важливу роль у регулюванні сигнальних шляхів (наприклад, MAPK (mitogen-activated protein kinase), EGFR (epidermal growth factor receptor) при онкологічних

захворюваннях. Визначено, що гіперекспресія гена *ITSN* сприяє онкологічній трансформації фібробластів [69–71].

Згідно з даними бази ONCOMINE™, надлишок експресії гена *ITSN1* визначається при різноманітних онкологічних захворюваннях людини (рак підшлункової залози, саркоми, пухлини центральної нервової системи тощо). Особливу роль в онкогенезі нейробластом відводять експресії гена *ITSN1*. Для цих пухлин у 20–30 % визначається надмірна стимуляція протоонкогена MYCN родини транскрипційних факторів, що є одним із головних показників агресивності захворювання, ранньої резистентності до хіміотерапії та несприятливого прогнозу. Експресію гена *ITSN1* виявлено як в ампліфікованих пухлинах MYCN, так і в неампліфікованих. Важливо, що пригнічення експресії гена *ITSN1 in vitro* на клітинних лініях нейробластом знижувало інтенсивність їх росту. До того ж, ген *ITSN1*, маючи за мішень PI3KC2β, також сприяв туморогенезу нейробластом [72].

Коротка ізоформа (S) гена *ITSN1* присутня в ендотеліальних клітинах легень та задіяна у регуляції судинної проліферації раку легень [73].

За даними досліджень, у пацієнток з РГЗ, також припускається асоціація гена *ITSN* з перебігом захворювання. Проте, за рахунок гіперекспресії гена *ITSN2* у пухлинній тканині, цей ген має подібну до гена *ITSN1* доменну структуру. На відміну від гена *ITSN1*, жінки з підвищеними рівнями експресії гена *ITSN2* мали довші періоди БРВ, що вірогідно пов’язано з супресивною дією гена *ITSN2* на пухлинні клітини. ITSN2 є адапторним/скафолдним білком, що задіяний у багатьох клітинних функціях, серед яких є клатрин-опосередкований ендоцитоз, реорганізація актинового цитоскелета, передача клітинних сигналів та інші [74–77]. У тканинах експресуються дві основні ізоформи гена *ITSN2*: коротка (ITSN2-S) та довга (ITSN2-L), які відрізняються наявністю трьох додаткових доменів у ITSN2-L. Авторами (T. Gryaznova, E. Staub) доведено взаємодію гена *ITSN2* з WIP, який є маркерним білком інвадоподій [78, 79]. Інвадоподії є структурами інвазивності ракових клітин, що відповідають за їх рухливість та метастазавання [80]. Інша відкрита родина скафолдних білків

TKS: TKS4 та TKS5, які відіграють ключову роль в утворенні інвадоподій [81]. Багато експериментів з нокауту та нокдауну цих двох генів продемонстрували зниження або повну відсутність утворення інвадоподій [82]. Так само, як і для гена *ITSN2*, для гена *TKS4* та гена *TKS5* визначено характерний множинний альтернативний сплайсинг. У гені *TKS5* присутні три альтернативних промотори, з яких відповідно транскрибуються три короткі ізоформи, де відсутній PX-домен, відповідальний за зв'язування з мембраною. Підвищений рівень мРНК довгої ізоформи гена *TKS5 (TKS5-L*), яка містить всі домени, та понижений рівень мРНК короткої ізоформи можуть індукувати прогресування пухлинних клітин, у т.ч. при люмінальних підтипах РГЗ [83]. У роботі K. Specht та співавт., 2008, методом кількісної ПЛР було показано, що високий рівень мРНК гена *ITSN2* в біопсійних зразках пухлин грудної залози корелює з подовженим періодом БРВ. Серед експресії окремих ізоформ гена *ITSN2* в різних групах пухлин перевагу надають визначенню саме експресії гена *ITSN2-S* (коротка ізоформа), як потенційно більш сильному прогностичному маркеру резистентності до лікування. Саме коротка ізоформа гена *ITSN2* знижує свою експресію у зразках пухлин пацієнток з раннім метастазаванням. Виявлення особливостей експресії та білкових взаємодій гена *ITSN2* дасть можливість розширити існуючі знання про участь адапторних білків у формуванні резистентності до лікування [84].

1.4. Шляхи подолання резистентності до лікування інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний рак грудної залози

Наразі розроблено нові комбінації лікування, спрямовані на блокування перехресних сигнальних шляхів, таких як PI3K (phosphoinositide 3-kinases), mTOR (mammalian target of rapamycin) та інгібування циклінових комплексів, які призводять до посиленої проліферації клітин [85–87]. Аберраційна активація шляху PI3K (включаючи PIK3CA, PTEN та AKT1) викликає резистентність через виснаження ER у доклінічних моделях. Слід зазначити, що на ранніх стадіях РГЗ мутації PIK3CA, як правило, асоціюються зі сприятливим

прогнозом. Проте, у пацієнтів з метастатичними РГЗ активуючі мутації PIK3CA потребують додатково блокування, що покращує ефективність лікування. Алпелісиб, що є специфічним низькомолекулярним пероральним інгібітором PIK3CA PI3Kα, схвалений у комбінації з фулвестрантом для лікування хворих з люмінальним метастатичним РГЗ, які мають мутації PIK3CA. У дослідженні SOLAR-1 медіана часу до прогресування склала 11,0 міс. у групі з алпелісибом на противагу 5,7 міс. – у групі тільки з фулвестрантом. З 2019 р. терапія алпелісибом внесена у міжнародні рекомендації ведення метастатичного РГЗ [88, 89].

Інгібітор mTOR комплексу-1 еверолімус є наступним критичним сигнальним вузлом після PI3K. mTOR комплекс-1, за рахунок активації кінази S6, призводить до фосфориляції одного з внутрішньоклітинних доменів ER і, таким чином, до його ліганднезалежної активації. Так, додавання еверолімусу до екземестану збільшило медіану часу до прогресування, порівняно з одним екземестаном, з 2,8 міс. до 6,9 міс. у пацієнтів, які вже отримали терапію ІА та спрогресували на ній [90, 91].

Для блокування мутацій гена AKT (serine/threonine-protein kinase) розроблено препарат капівасертиб. Комбінація капівасертибу з фулвестрантом виявилася особливо ефективною у пацієнтів з мутацією AKT1. За результатами дослідження FACTION, медіана виживаності без прогресування склала 10,3 міс. у групі капівасертибу, на відміну від 4,8 міс. – у групі монотерапії фулвестрантом. Враховуючи, що AKT-шлях знаходиться нижче ERBB2 (HER2) та ERBB3 (HER3), сфера застосування капівасертибу може бути ширшою, ніж передбачалося спочатку. Вивчається роль AKT-інгібіторів у пацієнтів з HER2-позитивним РГЗ [92, 93].

Зміни у MAPK (mitogen-activated protein kinase) каскаді включають мутації у генах *NF1, KRAS/NRAS/HRAS, BRAF, MAP2K1,* що часто визначаються у багатьох типах раку, але рідко – при первинному РГЗ. Однак при метастатичному РГЗ, наприклад ядерний фактор 1 (NF1) негативно регулює RAS-гуанозинтрифосфатаза та призводить до конститутивної активності гена

RAS, внаслідок чого розвивається резистентність до ГТ. *In vitro* продемонстровано, що стійкість до антиестрогенів, що спричинена втратою NF1, може бути подолана їх комбінацією з CDK 4/6 інгібіторами [94, 95].

Інший перспективний напрям терапії люмінального метастатичного РГЗ включає комбінацію інгібіторів циклінзалежних кіназ (CDK 4/6) та естрогенових рецепторів. Гіперактивація CDK 4/6 призводить до ініціації проліферації шляхом гіперфосфорилювання білка ретинобластоми pRB з наступним вивільненням раніше блокованих транскрипційних факторів і переходом від фази росту G1 до фази реплікації ДНК S та клітинної прогресії. При люмінальному РГЗ втрата контролю над CDK 4/6 є важливим чинником активації естрогеннезалежних сигнальних шляхів [96].

У дослідженні PALOMA-1 виживаність без прогресування захворювання склала 20,2 міс. для комбінації інгібітора циклінзалежних кіназ CDK 4/6 палбоциклібу з летрозолом та 10,2 міс. – для летрозолу в монотерапії. Двократне збільшення показників виживаності дозволило зареєструвати комбінацію CDK 4/6 інгібіторів та ІА в якості можливої першої лінії системної терапії метастатичного люмінального РГЗ у 2015 р. [97].

У дослідженні PALOMA-3 оцінювали ефективність застосування палбоциклібу з повним блокатором ER – фулвестрантом у жінок з метастатичним ER-позитивним РГЗ, які спрогресували під час проходження ГТ препаратами першої лінії. Важливим є проведений аналіз біомаркерів у рамках даного дослідження. Визначено, що ані рівень експресії гормональних рецепторів, ані наявність мутацій PIK3CA не впливали на ефективність комбінованої терапії. Проте, при аналізі циркулюючої пухлинної ДНК *ESR1* мутації виявили у 25,3 % пацієнток (91/360). У пацієнток з комбінованим режимом (палбоцикліб і фулвестрант) медіана БРВ склала 9,4 міс. (95 % ДІ; 5,3–11,1) порівняно з 3,6 міс. (95 % ДІ; 2,0–5,5) при терапії фулвестрантом у монорежимі. За відсутності мутацій гена *ESR1* БРВ склала 9,5 міс. (95 % ДІ; 9,2 – не досягнута) у групі хворих, які отримали палбоцикліб, та 5,4 міс. (95 % ДІ; 3,5–7,4) – фулвестрант у монорежимі.

Перевага включення палбоциклібу до терапії гормонорезистентних випадків метастатичного РГЗ зазначена незалежно від *ESR1*-статусу, хоча негативний вплив мутантного *ESR1* на віддалені результати терапією фулвестрантом та палбоциклібом не виключається. Авторами виявлено, що усі пацієнти з мутаціями ESR1 отримали попередньо терапію ІА, у той час як хворі, які лікувались раніше лише тамоксифеном, даних мутацій не мали [98].

18 травня 2022 р. в журналі Journal of Clinical Oncology були опубліковані результати 3 фази дослідження EMERALD з використанням SERD еласестранту в 477 пацієнток у постменопаузі з ER-позитивними/HER2-негативними метастатичними пухлинами грудної залози, які прогресували на попередній ендокринній, таргетній та/чи хіміотерапіях. Еласестрант порівняно з фулвестрантом чи ІА виявився першим пероральним SERD, що продемонстрував збільшення 12-місячної ВБП з 9,4 % до 22,3 %.

In vivo було оцінено ефективність еласестранту на ксенотрансплантатних моделях, резистентних до інгібіторів CDK 4/6, фулвестранту та з точковими мутаціями в гені *ESR1* (Y537S та D538G). Мутації *ESR1* виявили у 228 учасників дослідження та рівномірно розподілили між двома групами дослідження – 115 пацієнтів у групі еласестранту та 113 стандартного лікування. Призначення еластранту збільшило 12-місячну ВБП у когорті пацієнтів з *ESR1* мутаціями з 8,2 % до 26,8 %. Підгруповий однофакторний аналіз показав, що ефективність еластранту не залежить від розповсюдженості захворювання (наявність вісцеральних метастазів), ECOG-статусу, кількості ліній ендокринотерапії та хіміотерапії в анамнезі. Максимальна користь досягнута у хворих з мутаціями в гені *ESR1*, віком понад 65 років, без попередньої терапії фулвестрантом. Побічні явища були порівнянні в обох досліджуваних групах, з перевагою тільки випадків нудоти, що реєстрували у 35 % випадків у групі еластранту на противагу 18 % – стандартної терапії. Проте нудота 3–4 ступенів виникла лише у 2,5 % пацієнтів та не потребувала відміни препарату. Враховуючи, що усі учасники до включення у дослідження спрогресували на CDK 4/6 терапії, залишається невідомою ефективність

еластранту у пацієнтів без попереднього інгібування CDK 4/6. Наразі планується дослідження II фази для вивчення ефективності еластранту з абемациклібом у пацієнтів з метастазами в головний мозок, з інгібіторами mTOR та PI3K [99–101].

Вже давно відомо, що ампліфікація HER2 (ERBB2) знижує чутливість до лікування ГТ, головним чином за рахунок активації альтернативних шляхів PI3K-AKT та MAPK [102]. Сучасний стандарт лікування люмінального HER2-позитивного РГЗ – це комбінація антиестрогенів та HER2-інгібіторів. HER2-активуючі мутації можуть викликати як первинну, так і вторинну резистентність до ГТ і виявляються у 5 % випадків метастатичного РГЗ. Такі пухлини не відповідають на монотерапію тамоксифеном, ІА, фулвестрантом, а також погано реагують на нератиніб, що є незворотним інгібітором тирозинкінази пан-HER-рецепторів ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2) та ErbB4 (HER4). Лише комбінована блокада HER2 і ER є синергічною та показала перспективність *in vitro* та *in vivo* у пацієнтів з HER2 мутаціями [88, 103, 104].

P. Razavi та співавт. повідомили про ампліфікацію гена EGFR (рецептор епідермального фактора росту) у 1,7 % випадків гормонрезистентного метастатичного РГЗ. Експресія гена EGFR викликає стійкість до терапії фулвестрантом, яку потенційно можливо скасувати шляхом комбінації SERD з інгібітором EGFR чи ERK [88].

J. Giltnane та співавт. виявили ампліфікацію FGFR1 (рецептор фактора росту фібробластів 1) у 15 % випадків люмінального РГЗ, що мали резистентність до ГТ *de novo*. Тривають клінічні дослідження (NCT03238196, NCT04024436), що вивчають комбінацію інгібіторів FGFR та фулвестранту і палбоциклібу [105].

Новий вид високопотенційних молекул PROTAC (Proteolysis targeting chimeras) представляє собою протеоліз-таргетовану химеру, яка здатна видаляти певні дефектні білки, розщеплюючи їх на амінокислоти. PROTAC складаються із двох ковалентно з’єднаних молекул, що зв’язують білок: одна здатна взаємодіяти з Е3-убіквітинлігазою, а інша зв’язується з цільовим білком, який

потрібно зруйнувати. Експериментально на ксенотрансплантаті резистентної пухлини грудної залози PROTAC ARV-471 призвів до деградації мутацій Y537S та D538G гена *ESR1* та пригнічення росту ракових клітин. Припускають, що PROTAC-терапія має потенціал як проти вже існуючих мутацій гена *ESR1*, так і в якості профілактики їх виникнення [106].

Набагато рідше (до 1 % метастатичного РГЗ), ніж точкові мутації, виявляються ампліфікації гена *ESR1*. Хоча істинна частота ампліфікацій вірогідно вища, враховуючи неточність їх детекції при секвенуванні. Більшість ампліфікованих варіантів гена *ESR1* зберігають N-кінцевий ДНК-зв'язуючий домен ER, що є поєднаним з різними С-кінцевими доменами генів-партнерів. J. Lei та співавт. показали, що такі злиті білки обумовлюють естрогеннезалежну транскрипційну активність ER, посилену проліферацію клітин та їх здатність до метастазавання. Клітини РГЗ, що експресують такі продукти ампліфікації, залишаються чутливими до терапії інгібіторами CDK 4/6 [107].

Відсутність відповіді на таргетну ГТ РГЗ може реалізуватися не тільки через набуття нових змін у сигнальних шляхах, а й внаслідок клональної селекції вже існуючих резистентних до ліків клітин. Така субпопуляція «попередньо адаптованих» клітин була описана у 2019 р. S.P. Hong та співавт [184]. Завдяки короткочасній ГТ та транскрипційним особливостям, характерним для переходу епітелію у мезенхіму, дана популяція підтримує своє стале виживання. В умовах терапевтичного стресу, пов'язаного з відміною естрогену, ці «попередньо адаптовані» клітини зазнають перепрограмування транскрипції та геномних змін, щоб досягти повністю ендокринностійкого фенотипу. Мутації гена *ESR1* сприяють трансформації епітеліальної тканини у мезенхімальну, клінічним проявом якої є метастатичне прогресування на фоні ГТ [108, 109].

Паралельно з геномними порушеннями, прогресування РГЗ супроводжується активацією естрогеннезалежних метаболічних процесів. У клітинних культурах з визначеними мутаціями гена *ESR1* виявляють підвищену активність циклу трикарбонових кислот, незалежність від глюкози та

необхідність глутаміну як альтернативного джерела вуглецю. Секвенування РНК долькового РГЗ, після тривалого впливу ГТ, показало надлишковий метаболізм холестерину та жирних кислот як факторів ендокринної резистентності. Порівняно з чутливими до ГТ клітинами, резистентні клітини значно більше вдаються до окисного фосфорилювання, що робить їх непроникними для метаболічно спрямованих препаратів, але можливо чутливими до SERD [110–112].

Слід зазначити, що схарактеризовані вище механізми резистентності, властиві не тільки пухлинам грудної залози, а також мають відношення до інших гормонозалежних видів раку, включаючи рак передміхурової залози та рак ендометрія. Бурхливе збільшення кількості досліджень, проведених за останні роки, щодо аспектів ендокринної резистентності метастатичного РГЗ свідчать про існування ще невстановлених факторів у 60 % усіх випадків нечутливості до ГТ [113].

Незважаючи на досягнення в підходах до ГТ метастатичного РГЗ, чіткого алгоритму послідовності призначення декількох (як правило, не менше трьох) ліній лікування немає. І хоча з’являється все більше таргетних препаратів (алпелісиб – для мутацій PIK3CA, олапаріб та талазопаріб – при герміногенних BRCA 1/2 мутаціях, ларотректиніб чи ентректиніб – за наявності перебудови *NTRK*), пул пацієнтів, яким можливо їх призначити в реальній практиці невеликий – як через обмеженість проведення геномного секвенування та поодинокі випадки діагностування клінічно значущих мутацій, так і через доступність самих препаратів, що їх блокують. Консенсус ASCO 2022, як і раніше, залишає експресію ER та статус HER2 головними біомаркерами для визначення стратегії лікування метастатичного РГЗ [114].

Таким чином, вдосконаленню лікування гормонорезистентного РГЗ можуть сприяти сучасні молекулярні дослідження гена *ESR1* та експресії ITSN2. У літературних джерелах не висвітлено оцінку особливостей даних маркерів, асоціацію між ними та залежно від анамнестичних даних пацієнток. Визначення поліморфізмів гена *ESR1* може слугувати додатковим прогностичним фактором

для індивідуалізації лікування пацієнток вже з наявною резистентністю до гормонотерапії чи для визначення групи ризику її розвитку у перспективі.

Більш глибоке розуміння характеристик генів, зокрема *ESR1* та *ITSN2 in vivo*, допоможе пошуку таргетної терапії щодо них, а, отже, і дозволить покращити показники виживаності пацієнток з метастатичними люмінальним РГЗ.

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях:

– Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О. Роль мутацій гена ESR1 у розвитку резистентності до гормонотерапії у хворих із люмінальними підтипами раку грудної залози. Клінічна онкологія. 2018. Т. 8, № 1 (29). С. 24–27. ISSN: 2410-2792.

– Klimanov M.Yu., Syvak L.A., Orel V.E., Lavryk G.V., Tarasenko T.Ye., Orel V.B., Rykhalskyi A.Yu., Stegnii V.V., Nesterenko A.O. Efficacy of combined regional inductive moderate hyperthermia and chemotherapy in patients with multiple liver metastases from breast cancer. Technology in Cancer Research & Treatment. 2018; 17: 1–7. doi:10.1177/1533033818806003.

– Кропивко С.В., Циба Л.О., Новохацька О.В., Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Грабовий О.М., Риндич А.В. Аналіз експресії ізоформ ITSN2 та TKS5 в пухлинах грудної залози людини. Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. 2018. Т. 16, № 1. С. 20–26. ISSN: 1810-7834.

– Kropyvko S.V., Tsyba L.O., Novokhatska O.V., Nemesh Y.M., Syvak L.A., Tarasenko T.Ye., Grabovoy A.N., Rynditch A.V. Expression of ITSN2 and TKS5 in different subtypes of breast cancer tumors. Biopolymers and Cell. 2019. V. 35, № 1. P. 21–29. ISSN: 0233-7657.

– Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Лялькін С.А., Касап Н.В., Кліманов М.Ю., Майданевич Н.М., Аскольський А.В., Верьовкіна Н.О. Прогнозування індивідуальної чутливості до хіміопрепаратів. Лікарська справа. 2018. № 7–8. С. 61-66. ISSN: 1019-5297.

– Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Тарасенко Т.Є., Мартинюк О.М. Вплив поліморфізмів хемокінів на ефективність хіміотерапії у хворих на Her2/neu-негативний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2021. Т. 11, № 3–4 (43–44). С. 127–129. ISSN: 2410-2792.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих на метастатичний люмінальний РГЗ

Дослідження проведено на базі відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку з дотриманням сучасних етичних норм та стандартів. Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Програма дослідження схвалена комісією з питань етики Національного інституту раку (протокол № 128 від 18.12.2018).

2.1.1. Загальна характеристика хворих у дослідженні ефективності першої лінії паліативної гормонотерапії. Проведено обсерваційне аналітичне когортне проспективне відкрите нерандомізоване дослідження за участю 82 хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний РГЗ).

Усі пацієнтки в якості першої лінії паліативної гормонотерапії отримували перорально нестероїдні інгібітори ароматази (анастрозол 1 мг чи летрозол 2,5 мг).

Критерії включення пацієнток у дослідження:

– з встановленим діагнозом РГЗ, підтвердженим імуногістохімічно, без вісцерального кризу та без метастатичних вогнищ у головному мозку;

– вік 18 років і старше;

– інформована згода на проведення додаткових досліджень на біопсійному матеріалі та периферичній крові;

– відсутність протипоказань до проведення гормонотерапії нестероїдними інгібіторами ароматази;

– загальний стан за шкалою ECOG ≤ 2;

– доступний для перегляду та додаткових імуногістохімічних, молекулярно-генетичних досліджень біопсійний матеріал;

– готовність дотримуватися відповідного методу контрацепції у жінок дітородного віку.

– пацієнтки, які мали прогресування захворювання не раніше 12 міс. після завершення ад'ювантного прийому тамоксифену допускалися до участі у дослідженні.

Критерії невключення пацієнток у дослідження:

– наявність іншого злоякісного захворювання в анамнезі протягом останніх 5 років;

– прогресування захворювання після ад'ювантного прийому інгібіторів ароматази.

– наявність клінічно значимої кардіологічної патології в анамнезі (симптоматична шлуночкова аритмія, застійна серцева недостатність або інфаркт міокарда упродовж останніх 12 міс. до включення в дослідження);

– наявність ВІЛ-інфекції;

– вагітні жінки або жінки, які годують груддю;

– будь-яке психічне захворювання, що може стати на заваді виконанню протоколу дослідження;

– будь-які супутні захворювання, які можуть істотно вплинути на результати дослідження;

– гострі інфекційні захворювання;

– участь у будь-якому іншому дослідженні протягом останніх 30 діб.

Критерії вибування пацієнток з дослідження:

– індивідуальна непереносимість препаратів гормонотерапії;

– значне погіршення загального стану в період дослідження;

– недотримання режиму лікування;

– відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Пацієнтки та методи. До групи 1 (основна група) увійшли 34 пацієнтки з метастатичним люмінальним (HER2-негативний) РГЗ, які отримували ГТ нестероїдними ІА (летрозол 2,5 мг чи анастрозол 1 мг) та мали прогресування захворювання до 12 міс. за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1; до групи 2 (контрольна група) увійшло 48 хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ, які отримували ГТ нестероїдними ІА (летрозол 2,5 мг чи анастрозол 1 мг) та мали прогресування захворювання після 12 міс. за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1.

Усім пацієнткам було виконано стандартний обсяг обстеження, який включав: збір анамнезу (вік на момент постановки діагнозу, супутня гінекологічна патологія, кількість пологів, абортів, прийом оральних контрацептивів, менопаузальний статус, паління, випадки онкологічних захворювань у родині, оцінка індексу маси тіла); клінічні методи (фізикальний огляд та пальпація); променеві методи (комп'ютерна томографія ОГП, ОЧП та малого таза з контрастним підсиленням з метою оцінки розповсюдженості процесу та об'єктивної оцінки відповіді пухлини на лікування, МРТ головного мозку для виключення наявності метастазів, остеосцинтиграфія для оцінки наявності метастазів у кістки); гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлини (ступінь диференціювання G, індекс проліферативної активності Кі-67, експресія рецепторів ER, PR, HER2 (первинний трепанобіопсійний матеріал); молекулярно-генетичне дослідження поліморфізмів гена *ESR1* у периферичній крові та експресії ITSN2 на тканині пухлини; статистична обробка результатів клінічних спостережень; математичне моделювання.

Морфологічні та імуногістохімічні дослідження проводили в патологоанатомічному відділенні Національного інституту раку.

Молекулярно-генетичне дослідження варіантів гена *ESR1* (A-351G та T-397C) у периферичній крові проводили у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Кількісну оцінку вмісту короткої ізоформи гена *ITSN2-S* в клітинах пухлини методом ланцюгової полімеразної реакції проводили в Інституті молекулярної генетики НАН України.

Перед початком лікування усім пацієнткам проводили загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ЕКГ.

Для одержання клініко-генеалогічних даних було використано анкетний метод. Усі пацієнтки після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні заповнювали розроблену нами анкету. Зразок анкети представлено в додатку 1.

На фоні прийому нестероїдних ІА пацієнтам проводили кожні 12 тижнів КТ ОГП, ОЧП та малого таза з внутрішньовенним неіонним контрастним препаратом, в якому йод пов'язаний ковалентними зв'язками, що значно знижує ризик ускладнень (Омніпак, Ультравіст). Оцінку ефективності ГТ проводили згідно з критеріями RECIST 1.1. Терапію продовжували до моменту виявлення прогресування захворювання.

Результати оцінки за RECIST 1.1 поділяли на 4 типи:

1) часткова відповідь (Partial Response – PR), якщо зменшення суми діаметрів вогнищ є не менш ніж 30 % ;

2) повна відповідь (Complete Response – CR) – при повному зникненні усіх вогнищ; будь-який з попередньо збільшених лімфатичних вузлів повинен мати коротку вісь менше 10 мм;

3) прогресування захворювання (Progressive disease – PD) – у разі збільшення на 20 % і більше суми діаметрів основних вогнищ (> 5 мм) та/чи поява одного чи декількох нових вогнищ; безумовна прогресія нетаргетних вогнищ;

4) стабілізація захворювання (Stable disease – SD), коли відсутня як часткова відповідь, так і прогресування захворювання.

Вибір базового КТ дослідження для порівняння залежав від наявності точки найменших розмірів (nadir). Якщо немає змін у розмірах протягом

декількох послідовних досліджень на фоні незміненого лікування, тоді порівняння проводитли за вихідними даними.

Об'єктивну оцінку ефективності визначали за такими критеріями:

– виживання без прогресування – час від початку лікування до прогресування захворювання;

– тривалість об'єктивної відповіді – час від підтвердження об'єктивної відповіді до прогресування захворювання;

– частота об'єктивної відповіді – відсоток пацієнтів з підтвердженими повною та частковою відповіддю за критеріями RECIST 1.1;

– частота контролю над захворюванням – відсоток пацієнтів з підтвердженими повною, частковою відповіддю або стабілізацією процесу за критеріями RECIST 1.1.

Як частоту об'єктивної відповіді, так і частоту контролю над захворюванням оцінювали незалежним рентгенологічним дослідженням.

2.1.2. Анамнестичні та клінічні характеристики пацієнтів. Вік хворих на момент включення в дослідження – від 24 до 82 років, середній вік склав (52,9 ± 12,6) років. Розподіл хворих за віком представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за віком, n = 82

Вік, років	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
20–29	1 (2,94)	2 (4,17)		> 0,05
30–39	6 (17,65)	6 (12,50)	0,111	0,740
40–49	9 (26,47)	8 (16,67)	0,644	0,423
50–59	10 (29,41)	18 (37,50)	0,275	0,600
Понад 60	8 (23,53)	14 (29,17)	0,099	0,754
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Як видно з представлених даних (табл. 2.1), хворі в основній та контрольній групах були рівномірно розподілені за віком.

Більшості пацієнток у всьому світі діагностують рак грудної залози у віці понад 50 років, тому загальновизнаним є у підгрупових аналізах міжнародних рандомізованих досліджень (SOFT, TAILORx) стратифікувати пацієнток віком до та понад 50 років. Результати даного розподілу у нашому дослідженні представлено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ у вікових підгрупах до та понад 50 років, n = 82

Вік, років	Група хворих, n (%)		$\chi 2$	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
< 50	16 (47,06)	16 (33,33)	3,153	0,076
≥ 50	18 (52,94)	32 (66,67)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Переважна кількість хворих була віком понад 50 років як в основній (18 пацієнток – 52,94 %), так і в контрольній (32 пацієнтки – 66,67 %) групі. Групи однорідно розподілені за віком, без статистично достовірних розбіжностей (χ^2=3,153; p > 0,05).

Перед призначенням лікування у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ в обох групах оцінювали загальний стан за міжнародною шкалою ECOG (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Шкала функціонального стану згідно з Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Оцінка	Статус
0	Хворий повністю активний, здатний виконувати все, як і до захворювання
1	Хворий не здатний виконувати важку, проте може виконувати легку або сидячу роботу (наприклад, легку домашню чи канцелярську роботу)
2	Хворий лікується амбулаторно, здатний до самообслуговування, проте не може виконувати роботу. Більше 50 % часу хворий проводить активно – у вертикальному положенні
3	Хворий здатний лише до обмеженого самообслуговування, проводить у кріслі або ліжку понад 50 % часу
4	Інвалід, абсолютно не здатний до самообслуговування, прикутий до крісла чи ліжка

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за загальним станом представлено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на метастатичний ТНРГЗ

за загальним станом за шкалою ECOG, n = 82

Загальний стан за шкалою ECOG, бал	Група хворих, n (%)		p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48	
0	15 (44,12)	25 (52,08)	0,478
1	14 (41,18)	20 (41,67)	0,965
2	5 (14,71)	3 (6,25)	> 0,05
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)	

У жодної хворої на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ обох груп протипоказань за загальним станом не було, групи були однорідними, статистично значущої різниці немає (p > 0,05).

Дизайн дослідження представлений на рисунку 2.1.

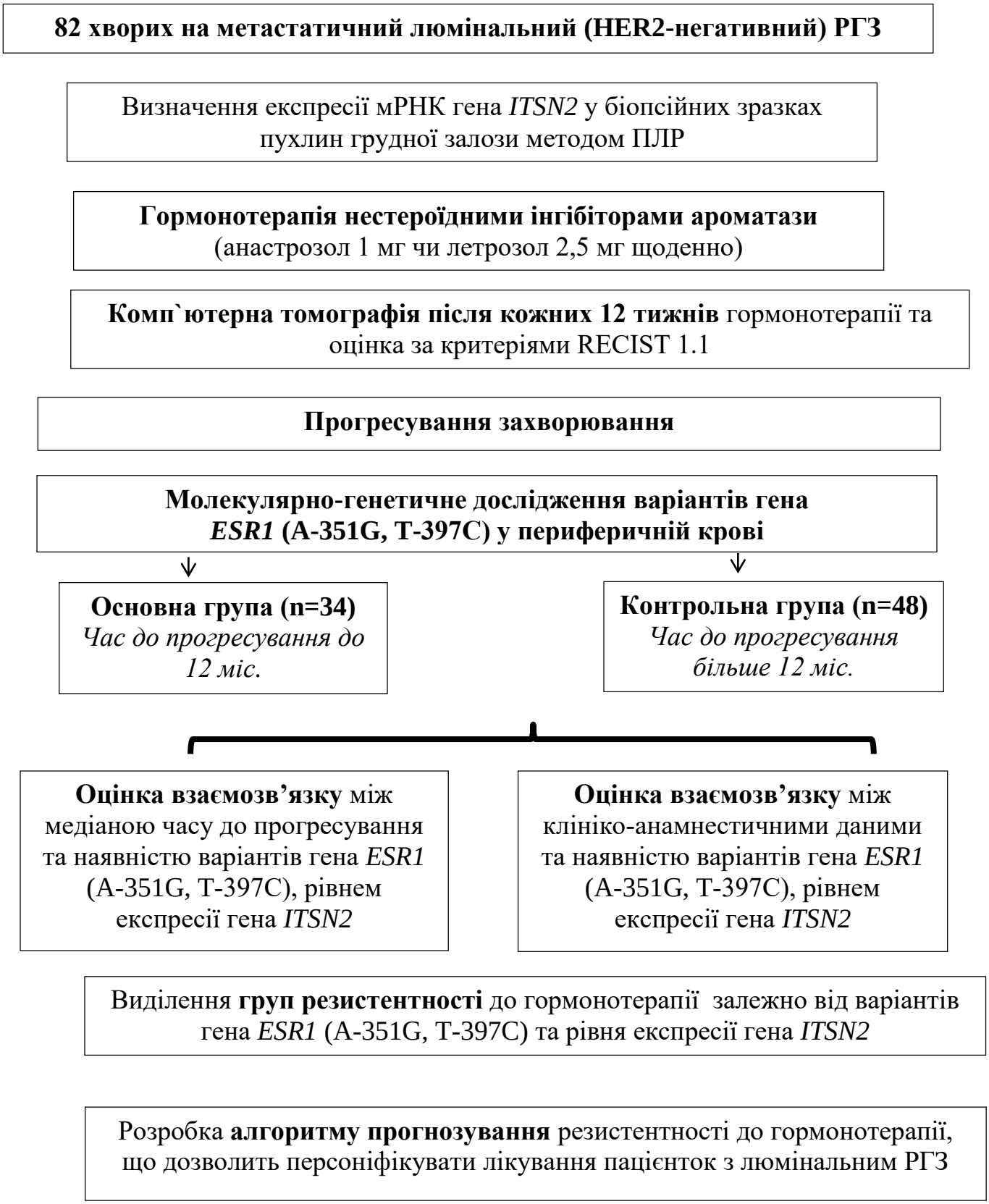

Рис. 2.1. Дизайн дослідження

2.3. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження

Морфологічне дослідження проводилось за стандартною методикою. В матеріалі трепанобіопсії та післяопераційному матеріалі пухлини грудної залози визначали стандартні показники: гістологічний тип пухлини, ступінь диференціювання G, рецептори ER, PR, онкопротеїн HER2, індекс проліферативної активності Кі-67.

Імуногістохімічне дослідження молекулярних маркерів пухлинних клітин здійснювали з використанням таких МкАТ: Estrogen Receptor α – (Dako IS657 Monoclonal Mouse Anti-Human Clone 1D5), Progesterone Receptor – (Dako IS068 Monoclonal Mouse Anti-Human Clone PgR 636), c-erbB-2 Oncoprotein – (DBS DS-PDR003-A Rabbit Polyclonal Antibody to Human), маркер проліферуючих клітин Ki-67 – (Dako IS626, Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone MIB-1). Застосовано систему візуалізації з використанням системи детекції En Vision TM FLEX (Dako, Данія). Демаскування антигену проводили у цитратному буфері pH 6,0 при 95°С. Первинні антитіла інкубували при кімнатній температурі 30 хв, вторинні – 20 хв. Зрізи дофарбовували гематоксиліном Gill. Для позитивного контролю використовували тканинні зразки з визначеною позитивною реактивністю, для негативного – проводили процедуру без застосування первинних антитіл.

Результати ІГХ оцінювали напівкількісним методом, за допомогою підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин — індекс мітки (ІМ) у відсотках.

2.3.1. Молекулярно-генетичні дослідження. Визначення генотипів A-351G та T-397C гена *ESR1* методом полімеразної ланцюгової реакції.

Молекулярно-генетичні дослідження варіантів гена *ESR1* проводились у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Усім хворим після встановлення факту прогресування захворювання за оцінкою RECIST 1.1 одноразово проводили забір 5,0 мл периферичної крові для

молекуляно-генетичного дослідження. Стерильні пробірки з отриманим матеріалом зберігали за температури – 20 °С (не більше 1 міс.) у морозильних камерах до транспортування у молекулярно-генетичну лабораторію ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Транспортування зразків здійснювали у замороженому стані в холодових контейнерах.

Визначення варіантів *A-351G* (rs9340799) та *T-397C* (rs2234693) в 1 інтроні гена *ESR1* виконували за допомогою модифікованих протоколів з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції з аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПЛР – ПДРФ). Геномну ДНК виділяли з периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи *Quick-DNA™ Universal Kit* (Zymo Research, USA) відповідно до інструкції виробника.

Досліджувану ділянку гена ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (фірми «Thermo Scientific», США). Склад ампліфікаційної суміші наведено у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Склад ампліфікаційної суміші для визначення варіантів *A-351G* та *T-397C* гена *ESR1*

Ген	Реагент	Кількість
ESR1	DreamTaq Green Master Mix	12,5 μl
	праймер F: GATATCCAGGGTTATGTGGCA	30 pmol (0,3 μl)
	праймер R: AGGTGTTGCCTATTATATTAACCTTGA	30 pmol (0,3 μl)
	Вода	9,9 μl
	ДНК	2 μl
Загальний об’єм суміші		25μl

Молекулярно-генетичне дослідження варіантів гена *ESR1 A-351G* та *T-397C* включало виявлення продуктів рестрикційного аналізу фрагмента гена *ESR1* у матеріалі РГЗ, результати якого представлені на рисунках 2.2, 2.3.

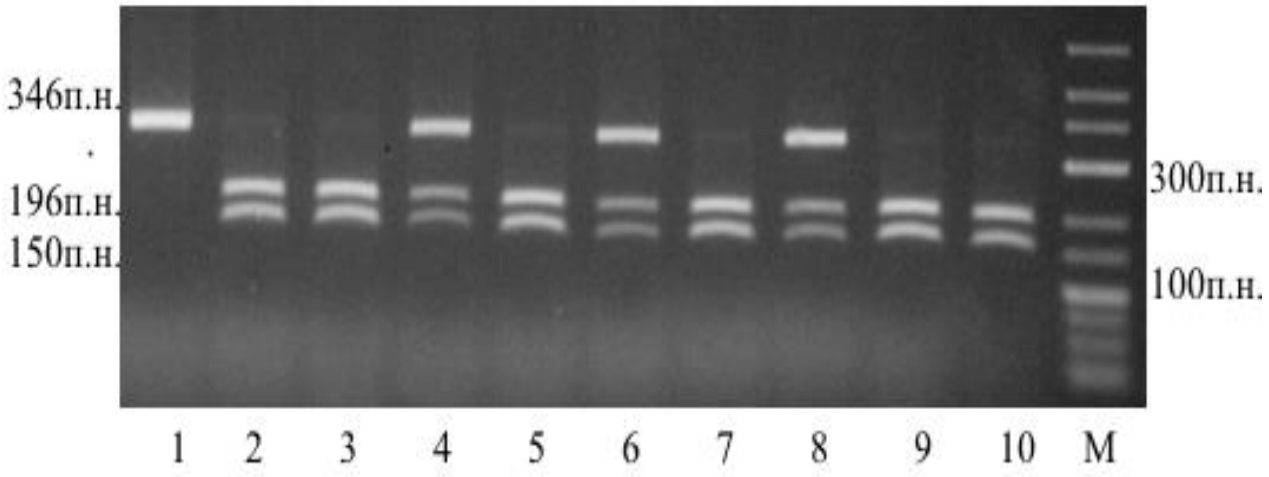

Рис. 2.2. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів *A-351G* гена *ESR1* (зразки 2, 3, 5, 7, 9, 10 – генотип *AA*; зразки 4, 6, 8 – генотип *AG*; зразок 1 – генотип *GG*; М – маркер молекулярної ваги)

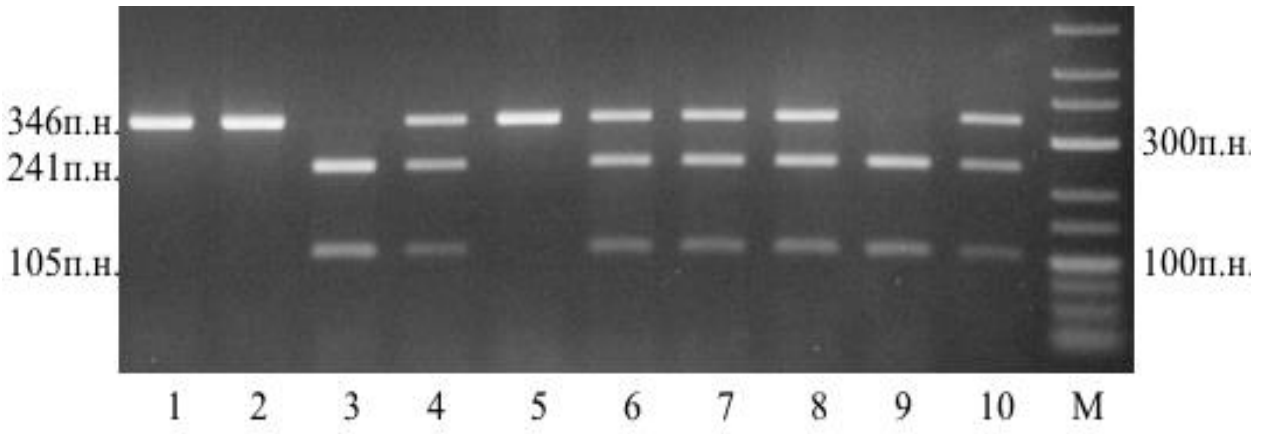

Рис. 2.3. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів *T-397C* гена *ESR1* (зразки 3, 9 – генотип *TT*; зразки 4, 6, 7, 8, 10 – генотип *TC*; зразки 1, 2, 5 – генотип *CC*; М – маркер молекулярної ваги)

Візуалізацію отриманих після рестрикції варіантів гена *ESR1* проводили за допомогою комп’ютерної системи Vitran.

2.3.2. Визначення рівня експресії короткої (ITSN2-S) ізоформи гена *ITSN2* методом полімеразної ланцюгової реакції. Кількісну оцінку вмісту короткої (ITSN2-S) ізоформи гена *ITSN2* визначали в клітинах пухлини методом ПЛР, яку проводили в Інституті молекулярної генетики НАН України.

Отримання препаратів тотальної РНК пухлин грудної залози. Зразки пухлин грудної залози заморожували в рідкому азоті відразу після операції і зберігали при –80 °С. Тотальну РНК виділяли з 0,2–0,9 г тканини гуанідинізотіоцианатним методом за допомогою реагента innuSOLV (Analityk Jena) відповідно до рекомендацій виробника.

Синтез кДНК на препаратах тотальної РНК пухлин грудної залози. 5 мкг тотальної РНК попередньо обробляли ДНКазою (Fermentas), відповідно до рекомендацій виробника, для видалення залишків геномної ДНК. Після цього проводили синтез кДНК в об'ємі 20 мкл за рекомендацією виробника та кДНК зберігали до використання при –20 °С.

ПЛР виконували з використанням Taq-Man-зонда. ПЛР проводили в 25 мкл суміші, яка містила 0,2 мкМ кожного специфічного праймера та 0,1 мкМ Taq-Man зонда, 1,5 мМ $MgCl_2$, 0,2 мМ dNTP, 2,5 од. Taq ДНК-полімерази (Fermentas) і відповідний буфер. ПЛР проводили на приладі iQ5 «BioRad». Клітинні білки відповідно до молекулярної маси розділяли за допомогою 10-125 ДСН-ПААГ-електрофорезу.

Для обчислення результатів ПЛР використовували формулу 2.1:

$$Exp = E_{target}{}^{-Ct(target)}/E_{ref}{}^{-Ct(ref),} \quad , \qquad (2.1)$$

де E_{target} — ефективність ПЛР досліджуваного гена;

E_{ref} — ефективність ПЛР референсного гена;

Ct(target) — середнє значення циклів досліджуваного гена;

Ct(ref) — середнє значення циклів референсного гена.

2.3.3. Статистична обробка отриманих результатів.

Було визначено головні змінні дослідження. До безперервних змінних відносили вік, експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів, експресію Ki-67, час до прогресування захворювання, загальну виживаність. До дихотомічних змінних – наявність або відсутність менструацій, пологів, абортів, паління, супутніх гінекологічних захворювань, обтяженого спадкового анамнезу, досвіду застосування контрацептивів, відповідь на лікування RECIST 1.1.

Розрахунок кількості пацієнтів, залучених у дослідження, враховував первинну кінцеву точку: час до прогресування захворювання у групі з мутаціями ESR1 та у групі без мутацій ESR1. Враховували величину клінічного ефекту згідно літературних даних: у пацієнтів з прогресуванням захворювання в 20-50 % виявлялися патогенні варіанти гена ESR1. Розмір вибірки було оцінено на основі гіпотез, згідно яких 1-річна очікувана виживаність без прогресування на фоні прийому ІА складає 30 % у групі з наявністю ESR1 мутацій та 85 % у групі без ESR1 мутацій. Аналіз базувався на тесті лог-ранк. Помилка I типу = 0,05; помилка II типу = 0,20. Тривалість набору пацієнтів – 36 міс.; спостереження після завершення набору – 24 міс. Аналіз проводився з використанням статистичних інструментів SWOG-CRAB (https://stattools.crab.org/).

Математична (статистична) обробка даних виконана із застосуванням стандартного статистичного пакету STATISTICA 10.0. Для первинної обробки таблиць та попередніх розрахунків використали пакет програми Excel. Розбіжності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Для кількісних даних первинна статистична обробка включала обчислення середнього арифметичного (X), похибки середнього арифметичного значення (Sx), середньоквадратичного відхилення (σ).

Для всіх вибірок аналізували відповідність емпіричних розподілів нормальному закону Гауса за критерієм $\chi 2$ – Пірсона.

Відмінності між вибірками, що розподілені за нормальним законом розподілу, оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) (формула 2.2):

$$t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{S_1^2 + S_2^2}}, \qquad (2.2)$$

де, x_1 та x_2 – середні значення першої та другої вибірок;

S_1 та S_2 – стандартні відхилення одиничних значень від відповідних їм середніх величин.

Оцінка частотних характеристик досліджуваних вибірок проводилось за допомогою непараметричних методів - $\chi 2$ –Пірсона, $\chi 2$–Пірсона з поправкою Йетса, точний критерій Фішера.

Відношення ризиків розраховували з 95 % інтервалом вірогідності (ВР). ВР – зведений показник, що є відношенням ризику даної події чи результату в одній групі суб'єктів порівняно з іншою групою. Знаходили значення меж довірчого інтервалу – 95 % ДІ (чи 95 % CI – від англ. *confidence interval*). Статистично значущим зв'язком між фактором та подією вважали при вірогідності помилки $p < 0,05$. Якщо нижня межа 95 % довірчого інтервалу менша 1, а верхня – більша, тоді було встановлено відсутність статистичної значущості впливу фактора на частоту події, незалежно від величини показника ВР ($p>0,05$).

Вторинний аналіз зв'язку між наявністю варіантів гена *ESR1* та демографічними, клінічними та імуногістохімічними змінними досліджено за допомогою кореляційних кофіцієнтів. Достовірними вважали кореляційні коефіцієнти $p<0,05$. Оцінка виживаності хворих проводилась за методом Каплана–Майєра.

Таким чином, проведення дослідження за вказаними методичними підходами та використаними методами дозволило забезпечити репрезентативність отриманих даних і досягти визначеної мети.

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях:

– Кропивко С.В., Циба Л.О., Новохацька О.В., Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Грабовий О.М., Риндич А.В. Аналіз експресії ізоформ ITSN2 та TKS5 в пухлинах грудної залози людини. Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. 2018. Т. 16, № 1. С. 20–26. ISSN: 1810-7834.

– Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Мартинюк О.М., Майданевич Н.М., Касап Н.В., Човган О.Є. Прогнозування перебігу метастатичного люмінального (Her2/neu-негативного) раку грудної залози. Клінічна онкологія, 2020. Т. 10, № 1–2 (37–38). С. 60–64. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.27159.

– Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О., Мартинюк О.М., Бондар М.В. Сучасний стан гормонотерапії хворих на метастатичний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2022. Т. 12, № 1–2 (45–46). С. 54–56. ISSN: 2410-2792.

– Тарасенко Т.Є. Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30, № 2. С. 50–61. https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61.

РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Особливості клінічного перебігу, патоморфологічні та імуногістохімічні характеристики пухлинної тканини метастатичного люмінального (HER2-негативного) раку грудної залози

У наше дослідження включено 82 пацієнтки, з них 55 – перебували у стані природної постменопаузи. Розподіл хворих за менопаузальним статусом представлено у таблиці 3.1. Згідно з керівництвом NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 4.2021, критеріями постменопаузи були: двобічна оваріеоктомія, вік понад 60 років. Для жінок віком до 60 років статус постменопаузи визначався, якщо аменорея спостерігалася більше 12 міс. за відсутності хіміотерапії, прийому тамоксифену, торімефену, оваріальної супресії аналогами ГнРГ та при лабораторно підтверджених рівнях естрадіолу та ФСГ у діапазоні постменопаузи.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за станом менструальної функції, n = 82

Менструальний статус	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Пре- та перименопауза	14 (41,18)	13 (27,08)	1,79	0,18
Постменопауза	20 (58,82)	35 (72,92)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Переважна більшість хворих 67,07 % (55 пацієнток) до початку лікування ГТ ІА перебували в природній постменопаузі (табл. 3.1, рис 3.1). Пацієнтки як основної, так і контрольної груп не мали статистично достовірних розбіжностей щодо менструального статусу (χ^2 =1,79; p = 0,18). Усім пацієнткам, які

перебували у пре- чи перименопаузі, було призначено овариальну супресію до початку прийому нестероїдних ІА, а після досягнення постменопаузальних рівнів естрадіолу та ФСГ – продовження введення аналогів ГнРГ кожні 28 днів протягом усього періоду лікування ІА.

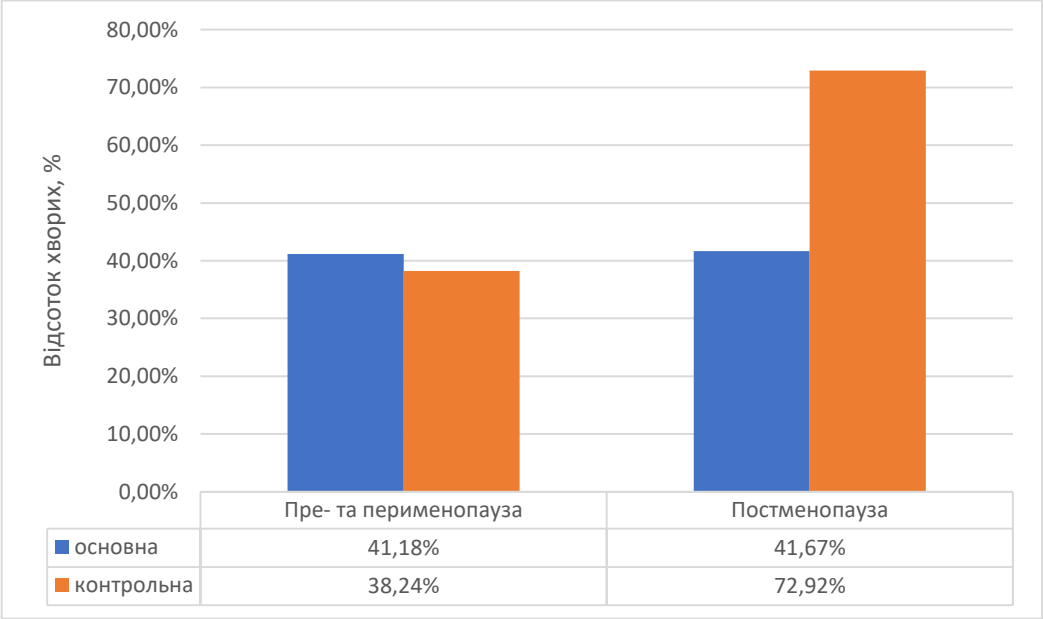

Рис. 3.1. Розподіл хворих за менопаузальним станом

Було проаналізовано розподіл пацієнток за індексом маси тіла (ІМТ). За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ІМТ розраховували за формулою 3.1:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{вага (кг)}}{\text{зріст}^2} \quad (3.1)$$

Отримані показники ІМТ інтерпретували за наступною шкалою:

– менше 16,5 – значний дефіцит маси;
– 16,5–18,49 – дефіцит маси тіла;
– 18,5–24,99 – норма;
– 25–29,99 – надлишкова вага;
– 30–34,99 – ожиріння першого ступеня;
– 35–39,99 – ожиріння другого ступеня;
– 40 та більше – ожиріння третього ступеня (морбідне) [115].

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за індексом маси тіла (кг/м^2), n = 82

ІМТ	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Дефіцит ваги	8 (23,53)	4 (8,33)	0,06	> 0,05
Норма	16 (47,06)	27 (56,25)	0,67	0,41
Надмірна вага	10 (29,41)	17 (35,42)	0,82	0,37
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

У дослідженні не виявилось пацієнток зі значним дефіцитом маси, ожирінням другого чи третього ступенів. Згідно з отриманими даними, переважна більшість хворих в обох групах (загалом 43 пацієнтки, 52,44 %) мали нормальний ІМТ. За показниками ІМТ (табл. 3.2, рис. 3.2) групи дослідження статистично достовірно не відрізнялися (p > 0,05).

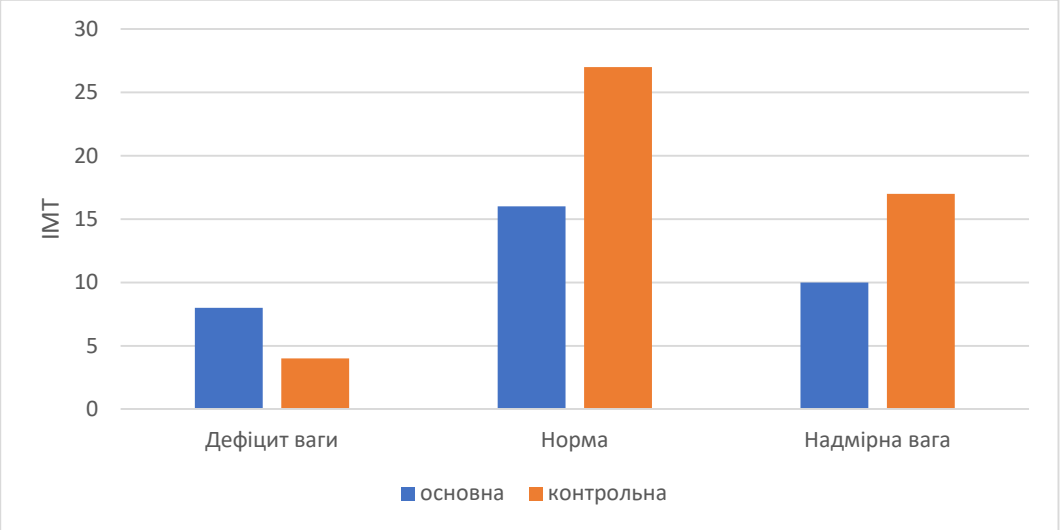

Рис. 3.2. Розподіл хворих за індексом маси тіла в групах дослідження

Розподіл хворих у даному дослідженні залежно від активного чи присутнього в анамнезі паління наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від статусу паління, n = 82

Паління	Група хворих, n (%)		χ2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Активне чи в анамнезі	11 (32,35)	7 (14,58)	2,71	0,10
Ніколи	23 (67,65)	41 (85,42)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Загалом більшість хворих не були курцями – 64 (78,05 %). Різниці між хворими, які палять (чи палили) не було виявлено: 11 (32,35 %) пацієнток в основній групі та 7 (14,58 %) – у контрольній (χ^2=2,71; p=0,10).

За даними літератури [134, 135], наявність гінекологічних захворювань є одним із факторів ризику розвитку РГЗ. Ми дослідили, чи впливав цей фактор на ефективність ГТ у пацієнток, залучених до нашого дослідження.

Розподіл хворих залежно від супутньої гінекологічної патології в анамнезі наведено в таблиці 3.4 та проілюстровано на рисунку 3.3.

Таблиця 3.4

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від наявності супутньої гінекологічної патології, n = 82

Гінекологічний анамнез	Група хворих, n (%)		χ2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Гіперплазія ендометрія, міома матки	7 (20,59)	5 (10,42)	0,93	0,33
Генітальний ендометріоз	2 (5,88)	0 (0,00)	0,17	>0,05
Кісти яєчників	9 (26,47)	7 (14,58)	1,11	0,29
Викидні	2 (5,88)	1 (2,08)	0,57	>0,05
Обтяжений анамнез	20 (58,82)	13 (27,08)	8,34	0,01
Не обтяжений анамнез	14 (41,18)	35 (72,92)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

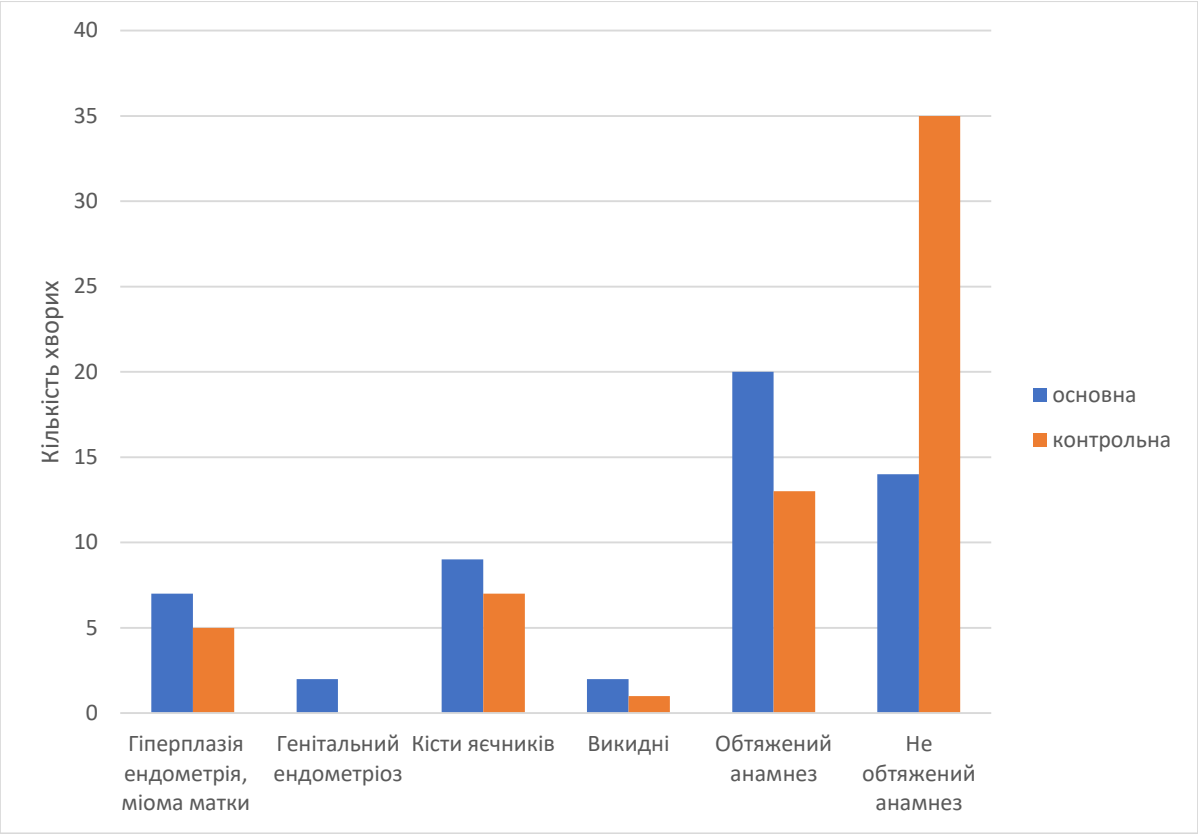

Рис. 3.3. Випадки супутньої гінекологічної патології в групах дослідження

У нашому дослідженні супутня гінекологічна патологія (гіперплазія ендометрія, міома матки, генітальний ендометріоз, кісти яєчників, викидні) була виявлена у 33 (40,24 %) пацієнток (табл. 3.4). В основній групі 20 (58,82 %) пацієнток мали обтяжений гінекологічний анамнез, що виявилося достовірно більше ($p<0,05$), ніж у контрольній групі – 13 (27,08 %).

Не обтяжений гінекологічний анамнез у пацієнток основної групи (14 (41,18 %) проти 35 (72,92 %) достовірно відрізнявся ($\chi^2=8,34$; $p < 0,05$), що може свідчити про опосередкований зв`язок між гінекологічними захворюваннями в анамнезі та розвитком нечутливості до гормонотерапії.

Крім того, ми дослідили, чи впливав фізіологічний/штучно перерваний перебіг вагітності на ефективність ГТ (табл. 3.5–3.7).

Таблиця 3.5

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від перенесених пологів, n = 82

Пологи	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Так	26 (76,47)	43 (89,58)	1,67	0,19
Ні	8 (23,53)	5 (10,42)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Загалом 69 (84,15 %) пацієнток мали фізіологічні пологи, переважно у віці до 30 років, без значущих відмінностей між основною – 26 (76,47 %) та контрольною – 43 (89,58 %) групами (табл. 3.5) (χ^2=1,676; p=0,196).

Штучне переривання вагітності (аборти) загалом мали 40 (48,78 %) пацієнток (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від перенесених штучних абортів, n = 82

Штучні аборти	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Так	19 (55,88)	21 (43,75)	1,17	0,28
Ні	15 (44,12)	27 (56,25)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Переважна більшість пацієнток основної групи – 19 (55,88 %) вказали в анамнезі перенесені штучні аборти, а у контрольній групі таких пацієнток – 21 (43,75 %). Різниця цих показників у порівнюваних групах не виявилась статистично значущою (χ^2=1,17; p=0,28), дані представлені у таблиці 3.6.

У таблиці 3.7 представлено узагальнені дані про кількість усіх вагітностей у жінок основної та контрольної груп.

Таблиця 3.7

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від перенесених пологів та штучних абортів, n = 82

Пологи + штучні аборти	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Так	16 (47,06)	18 (37,50)	0,75	0,39
Ні	18 (52,94)	30 (62,50)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

У таблиці 3.7 представлені дані про пацієнток з досліджуваних груп, які мали в анамнезі як пологи, так і перенесені штучні аборти: 16 (47,06 %) пацієнток в основній групі та 18 (37,5 %) – у контрольній, що загалом складає 34 (41,46 %) випадки від усіх залучених у дослідження. Цей показник також не виявив статистично достовірних розбіжностей між основною та контрольною групами (χ^2=0,75; p = 0,39).

У таблиці 3.8 представлено розподіл пацієнток залежно від досвіду застосування оральних гормональних контрацептивів.

Таблиця 3.8

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від прийому оральних гормональних контрацептивів, n = 82

Прийом оральних гормональних контрацептивів	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Так	7 (20,59)	3 (6,25)	0,08	p>0,05
Ні	27 (79,41)	45 (93,75)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Загалом тільки 10 (12,2 %) хворих надали інформацію щодо прийому протизаплідних гормональних препаратів: 7 (20,59 %) осіб основної групи проти 3 (6,25 %) – контрольної групи. Різниця між групами не є статистично значущою (χ^2=0,08; p>0,05), вочевидь через незначну кількість спостережень.

Було оцінено сімейний онкологічний анамнез усіх пацієнток (табл. 3.9). Обтяженим анамнез вважали за наявності випадків онкологічних захворювань серед родичів, особливо РГЗ та раку яєчників.

Таблиця 3.9

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від сімейного онкологічного анамнезу,

n = 82

Випадки онкологічних захворювань у родичів	Група хворих, n (%)		χ2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
РГЗ, рак яєчників, рак простати	4 (11,76)	5 (10,42)	0,03	0,87
Рак легенів	1 (2,94)	2 (4,17)		> 0,05
Рак шлунково-кишкового тракту	4 (11,76)	3 (6,25)	0,44	>0,05
Інші види раку	2 (5,88)	6 (12,50)	0,46	>0,05
Так	11 (32,35)	16 (33,33)	0,01	0,93
Ні	23 (67,65)	32 (66,67)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Загалом 27 (32,93 %) пацієнток повідомили про діагностування раку у родині (табл. 3.9). В обох групах не виявлено статистично достовірних розбіжностей щодо обтяженості онкологічного анамнезу (χ^2=0,46; p >0,05).

Стадію пухлинного процесу у хворих визначали згідно з Міжнародною класифікацією American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM. Розподіл хворих на люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за стадіями захворювання на момент встановлення діагнозу наведено у таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Розподіл хворих на люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за стадіями (TNM) на момент встановлення діагнозу

Стадія	Група хворих, n (%)		$\chi 2$	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
I (T1N0M0)	2 (5,88)	4 (8,33)		>0,05
IIa (T1N1M0, T2N0M0)	3 (8,82)	6 (12,50)	0,734	>0,05
IIb (T2N1M0, T3N0M0)	7 (20,59)	8 (16,67)	0,77	>0,05
IIIa (T0-3N2M0, T3N1–2M0)	7 (20,59)	4 (8,33)	0,18	>0,05
IIIb-c (T4N0-3M0, T0-4N3M0)	2 (5,88)	3 (6,25)		>0,05
IV (T0-4N0-3M1)	13 (38,24)	23 (47,92)	0,76	0,39
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Віддалені метастази на момент включення в дослідження зареєстровано у всіх 82 хворих на люмінальний (HER2-негативний) РГЗ (100,00 %). Із 82 включених у дослідження пацієнток, загалом у 36 (43,90 %) було діагностовано первинний метастатичний процес. Усі інші 46 (56,10 %) пацієнток мали прогресування захворювання після комбінованого лікування за радикальною програмою. В обох групах не виявлено статистично достовірних розбіжностей щодо стадії захворювання ($p > 0,05$).

У хворих на люмінальний (HER2-негативний) РГЗ, залучених у дослідження, ізольоване метастатичне ураження кісток достовірно частіше було виявлено в контрольній групі – 14 (29,17 %) випадків проти одного (2,94 %) випадку в основній групі (χ^2=0,003; p<0,05). Поєднання ураження кісток з метастазами іншої локалізації спостерігали у 23 (67,65 %) хворих в основній групі та у 31 (64,58 %) – в контрольній (табл. 3.11), без достовірної різниці (χ^2= 0,08; p= 0,77).

Розподіл хворих за локалізацією віддалених метастазів представлено в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Розподіл віддалених метастазів у хворих на люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за локалізацією, n = 82

Локалізація віддалених метастазів		Група хворих, n (%)		$\chi 2$	p
		основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Кістки (загалом)		23 (67,65)	31 (64,58)	0,08	0,77
Кістки (ізольоване ураження)		1 (2,94)	14 (29,17)	0,01	<0,05
Невісцеральні метастази (загалом)	м'які тканини	5 (14,71)	9 (18,75)	0,23	0,63
	лімфо-вузли	15 (44,12)	14 (29,17)	1,95	0,16
Лише невісцеральні метастази		2 (5,88)	10 (20,83)	0,11	>0,05
Вісцеральні метастази (загалом)	легені	19 (55,88)	15 (31,25)	4,97	0,03
	печінка	13 (38,24)	6 (12,50)	7,41	0,01
Лише вісцеральні метастази		4 (11,76)	9 (18,75)	0,29	0,58
Всього		34 (100,00)	48 (100,00)		

Комбінацію двох та більше невісцеральних метастатичних вогнищ (з виключенням вісцеральних метастазів) діагностували тільки у 2 (5,88 %) пацієнтів основної групи та у 10 (20,83 %) контрольної, без статистично достовірної різниці (χ^2=0,11; p=>0,05). Серед вісцеральних метастазів переважали ураження легеневої тканини в обох групах – 19 (55,88 %) випадків

в основній групі та 15 (31,25 %) випадків у контрольній (χ^2= 4,97; p= 0,03). За частотою діагностування метастазів у печінку між основною та контрольною групами було виявлено різницю на рівні тенденції до достовірності – 13 (38,24 %) хворих в основній групі та 6 (12,5 %) хворих у контрольній групі (χ^2=7,41; p=0,01). Ізольовані вісцеральні метастази (тільки у легені чи тільки у печінку) було ініціально діагностовано у 4 (11,76 %) хворих в основній групі та у 9 (18,75 %) – в контрольній (χ^2=0,29; p=0,58).

При морфологічному дослідженні пухлин грудної залози було визначено інвазивні долькові, протокові чи карциноми неспецифічного типу різного ступеня диференціювання (G1–G3) за Ноттингемською градацією (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від ступеня диференціації пухлини (G),

n = 82

Ступінь диференціювання	Група хворих, n (%)		χ2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Високодиференційована (G1)	2 (5,88)	6 (12,50)	0,46	>0,05
Помірно диференційована (G2)	25 (73,53)	26 (54,17)	3,17	0,07
Низькодиференційована (G3)	7 (20,59)	16 (33,33)	1,03	0,31
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Згідно з результатами дослідження (табл. 3.12), більшість хворих в обох групах мали помірно диференційовані (G2) карциноми – 25 (73,53 %) випадків в основній та 26 (54,17 %) випадків – у контрольній групі (χ^2=3,17; p=0,07). Дані таблиці 3.12 демонструють однорідність розподілу за ступенем диференціації пухлин у хворих основної та контрольної групи (p>0,05).

За умовами в дослідження включали лише хворих з наявністю на пухлині експресії рецепторів естрогену (ER) ≥ 1 %, що є ключовим фактором визначення люмінального типу РГЗ [124].

У таблиці 3.13 представлено розподіл хворих у групах залежно від рівня експресії ER.

Таблиця 3.13

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від імуногістохімічної експресії рецепторів естрогену (ER), n = 82

Рівень експресії	Група хворих, n (%)		χ^2	P
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
ER > 50 %	29 (85,29)	43 (89,58)	0,34	0,56
ER ≤ 50 %	5 (14,71)	5 (10,42)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Досліджено, що середній рівень експресії рецепторів естрогенів (ER) у всіх хворих склав (80,5 ± 22,9) %. Характерним виявилось, що високий рівень експресії ER (> 50 %) був притаманний більшості пацієнток в обох групах – 29 (85,29 %) в основній та 43 (89,58 %) – в контрольній групі, без статистично достовірних розбіжностей (χ^2= 0,34; p=0,56).

Визначено різні рівні експресії рецепторів прогестерону (PR) в пухлинній тканині у хворих на метастатичний РГЗ обох груп (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від імуногістохімічної експресії рецепторів прогестерону (PR), n = 82

Рівень експресії	Група хворих, n (%)		χ^2	P
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
PR > 50 %	15 (44,12)	16 (33,33)	0,98	0,32
PR ≤ 50 %	19 (55,88)	32 (66,67)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		
PR > 0 %	27 (79,41)	43 (89,58)	1,65	0,20
PR = 0 %	7 (20,59)	5 (10,42)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Переважна більшість пацієнток в обох групах – 27 (79,41 %) хворих в основній та 43 (89,58 %) хворих в контрольній групі – мали експресію PR (табл. 3.14). Середній рівень експресії PR склав (42,7 ± 35,3) %. Відсутність експресії PR було визначено у 7 (20,59 %) хворих основної та у 5 (10,42 %) хворих контрольної групи. Статистично достовірних відмінностей між групами не встановлено (χ^2= 1,65; p=0,20). Високу експресію PR (> 50 %) мали 15 (44,12 %) пацієнток основної та 16 (33,33 %) контрольної групи (χ^2= 0,98; p=0,32).

Відомо, що рівень індексу проліферації Ki-67 впливає на вибір тактики лікування пацієнток з метастатичним люмінальним РГЗ. Розподіл хворих за рівнем експресії Ki-67 представлено в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від імуногістохімічного індексу проліферативної активності Ki-67, n = 82

Рівень експресії	Група хворих, n (%)		χ2	P
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Ki-67 ≤ 20 %	14 (41,18)	20 (41,67)	0,01	0,96
Ki-67 > 20 %	20 (58,82)	28 (58,33)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Досліджено, що середній рівень індексу проліферації Ki-67 у всіх пацієнток склав (29,98 ± 18,28) %. Більшість хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ як в основній (20 пацієнток; 58,82 %) групі, так і в контрольній (28 пацієнток; 58,33 %) групі мали експресію індексу Ki-67 понад 20 %, без статистично достовірних розбіжностей (χ^2= 0,01; p=0,96).

Отже, проведений аналіз зв'язку таких клініко-анамнестичних факторів, як менопаузальний статус, ІМТ, наявність звички курити, перенесені пологи та штучні аборти, прийом оральних гормональних контрацептивів, наявність випадків раку в родичів, ініціальна стадія діагностування РГЗ, гістологічна

(ступінь диференціювання G) та ІГХ (рівень експресії ER, PR, Ki-67) градація пухлини не виявив статистично значимого впливу на розвиток раннього прогресування захворювання (до 1 року) у пацієнток з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ на фоні прийому нестероїдних ІА в першій лінії лікування. Проте, при дослідженні гінекологічного анамнезу виявлено статистично достовірну різницю між наявністю патології репродуктивних органів у пацієнток основної та контрольної груп (χ^2=8,34; p < 0,05). Також, виявлено статистично значимі відмінності між основною та контрольною групами хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за розподілом уражених метастазами органів. Так, ізольоване ураження кісток достовірно частіше було виявлено в контрольній групі, ніж в основній (χ^2=0,01; p<0,05). Крім того, наявність одночасно вісцеральних та невісцеральних метастазів діагностували достовірно частіше також в основній групі хворих, ніж у контрольній (χ^2= 10,49; p = 0,01).

Висновки

1. Менструальний статус пацієнток обох груп не мав статистично достовірних розбіжностей (χ^2 =1,79; p = 0,18).

2. Згідно з отриманими даними, більшість хворих в обох групах (47,06 % пацієнток в основній та 56,25 % – у контрольній, χ^2 =0,67; p = 0,41) мали нормальний індекс маси тіла. Групи дослідження за цим показником статистично достовірно не відрізнялися (p > 0,05).

3. Визначено, що в анамнезі супутня гінекологічна патологія (гіперплазія ендометрія, міома матки, генітальний ендометріоз, кісти яєчників, викидні) спостерігалась у 20 (58,82 %) пацієнток основної групи порівняно з 13 (27,08 %) пацієнтками контрольної групи (p < 0,05).

4. В обох групах не виявлено статистично достовірних розбіжностей щодо обтяженості онкологічного анамнезу (32,35 % основної групи проти 33,33 % контрольної групи, χ^2=0,01; p=0,93).

5. У хворих на люмінальний (HER2-негативний) РГЗ, залучених у дослідження, найчастіше спостерігалось поєднане метастатичне ураження кісток в обох групах – 23 (67,65 %) випадки в основній групі та 31 (64,58 %) – у контрольній групі, без достовірної різниці (χ^2= 0,08; p= 0,77). Ізольоване ураження кісток достовірно частіше було виявлено в контрольній групі хворих на метастатичний РГЗ – 14 (29,17 %) випадків проти одного (2,94 %) випадку в основній групі (χ^2=0,01; p < 0,05).

6. Досліджено, що високий рівень експресії ER (> 50 %) був у більшості пацієнток в обох групах (85,29 % в основній проти 89,58 % – в контрольній групі, χ^2= 0,342; p=0,559). Понад 50 % експресії PR мали 44,12 % пацієнток основної групи проти 33,33 % – контрольної групи (χ^2= 0,98; p=0,32). Визначено, що експресія індексу Кі-67 понад 20 % наявна в пухлинних клітинах хворих на РГЗ як основної (58,82 %), так і контрольної (58,33 %) групи, χ^2= 0,01; p=0,96.

3.2. Молекулярно-генетичні варіанти гена естрогенового рецептора *ESR1* (*A-351G, T-397C*) у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози

Нами було вивчено варіанти гена естрогенового рецептора *ESR1* (*A-351G, T-397C*) у 82 хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Розповсюдженість варіантів гена *ESR1* (*A-351G, T-397C*) у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ, n=82

Показник	Кількість хворих	
	N	%
Ген *ESR1* (*A-351G*)		
AA	47	57,30
AG	27	32,90
GG	8	9,80
Всього	82	100,00
Ген *ESR1* (*T-397C*)		
TT	44	53,70
TC	25	30,50
CC	13	15,80
Всього	82	100,00

Отримані нами дані, що представлені у таблиці 3.16, показали, що генотип AA за геном *ESR1* (*A-351G*) спостерігався у 47 (57,3 %) жінок. Генотипи – AG та GG за геном *ESR1* (*A-351G*) виявили у 27 (32,9 %) та 8 (9,8 %) пацієнток відповідно. Аналогічний розподіл виявлено за геном *ESR1* (*T-397C*), а саме: 44 (53,7 %) випадки реєстрації генотипу TT та 25 (30,5 %) і 13 (15,8 %) випадків TC і CC відповідно.

Результати аналізу зв’язку варіантів гена *ESR1* (*A-351G* та *T-397C*) та клінічних характеристик пацієнток з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ представлено у таблицях 3.17 та 3.18.

Таблиця 3.17

Клінічна характеристика пацієнток з генотипами AG та GG гена *ESR1* (*A-351G*), n=35

Показник	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
1	*2*	*3*	*4*	*5*
Кількість пацієнток з генотипами AG та GG	22 (64,71)	13 (27,08)	11,52	<0,01
Менопаузальний статус				
Пре- та перименопауза	9 (40,91)	5 (38,46)		p>0,05
Постменопауза	13 (59,09)	8 (61,54)		p>0,05
ІМТ				
Дефіцит ваги	6 (27,27)	1 (7,69)	0,22	p>0,05
Норма	8 (36,36)	7 (53,85)	0,48	p>0,05
Надмірна вага	8 (36,36)	5 (38,46)		p>0,05
Паління				
Активне чи в анамнезі	8 (36,36)	1 (7,69)	0,11	p>0,05
Ніколи	14 (63,64)	12 (92,31)	0,11	p>0,05
Гінекологічний анамнез				
Обтяжений	12 (54,55)	6 (46,15)	0,73	p>0,05
Не обтяжений	10 (45,45)	7 (53,85)	0,73	p>0,05
Пологи				
Мали	15 (68,18)	13 (100,00)	0,03	p<0,05
Не мали	7 (31,82)			
Аборти				
Мали	14 (63,64)	6 (46,15)	0,48	p>0,05
Не мали	8 (36,36)	7 (53,85)		

Продовження таблиці 3.17

1	*2*	*3*	*4*	*5*
Прийом оральних гормональних контрацептивів				
Так Ні	5 (22,73) 17 (77,27)	2 (15,38) 11 (84,62)	0,69	p>0,05
Сімейний онкологічний анамнез				
Обтяжений Не обтяжений	8 (36,36) 14 (63,64)	6 (46,15) 7 (53,85)	0,72	p>0,05
Метастази				
Ізольоване ураження кісток	1 (4,55)	3 (23,08)		p>0,05
Легені	13 (59,09)	7 (53,85)	0,13	p>0,05
Печінка	8 (36,36)	2 (15,38)	0,26	p>0,05
Поєднання вісцеральних та невісцеральних метастазів	9 (40,91)	4 (30,77)	0,72	p>0,05
Ступінь диференціювання пухлини				
Високодиференційована G-1	1 (4,55)	3 (23,08)	0,13	p>0,05
Помірно диференційована G-2	17 (77,27)	8 (61,54)	0,44	p>0,05
Низькодиференційована G-3	4 (18,18)	2 (15,38)		p>0,05
Відповідь на лікування за критеріями RECIST 1.1				
Повна відповідь	0 (0,00)	1 (7,69)	0,37	p>0,05
Часткова відповідь	4 (18,18)	7 (53,85)	0,06	p>0,05
Стабілізація захворювання	10 (45,45)	5 (38,46)	0,06	p>0,05
Прогресування захворювання	8 (36,36)	0 (0,00)	0,02	p<0,05

Виявлено статистично достовірний зв’язок (χ^2=11,515; p<0,001) розповсюдженості генотипів AG та GG гена *ESR1* (*A-351G*) та раннього прогресування захворювання у пацієнток з метастатичним (HER2-негативним) РГЗ.

Як узагальнено в таблиці 3.18, у нашому дослідженні не виявлено зв'язку між генотипами AG та GG гена *ESR1* (*A-351G*) з менопаузальним статусом пацієнток, їх ІМТ, наявністю досвіду паління та прийому гормональних оральних контрацептивів, а також обтяженістю гінекологічного та/чи сімейного анамнезів.

Проте, виявлено достовірну різницю (χ^2=0,03; p<0,05) між пацієнтками основної та контрольної груп, які не мали пологів. Не виявилось жодної такої хворої з генотипами AG та GG гена *ESR1* (*A-351G*) у контрольній групі на противагу 7 (31,82 %) випадкам в основній групі.

Розподіл метастатичних уражень органів та систем не відрізнявся між контрольною та основною групами у пацієнток з генотипами AG та GG гена *ESR1* (*A-351G*). Асоціації між варіантами гена *ESR1* (*A-351G*) та ступенем гістологічної диференціації пухлинної тканини не виявлено.

Також нами проаналізовано відповідь на лікування ІА за міжнародними критеріями RECIST 1.1 впродовж 12 міс. лікування. Загальну ефективність лікування (повна відповідь, часткова відповідь та стабілізація захворювання) мали 14 (63,64 %) пацієнток основної та 13 (100 %) контрольної групи з генотипами AG та GG гена *ESR1* (*A-351G*), p >0,05. У 8 (36,36 %) пацієнток з генотипами AG та GG гена *ESR1* (*A-351G*) в основній групі було зареєстровано прогресування захворювання при першому контрольному обстеженні, що відповідає первинній нечутливості до терапії ІА. У контрольній групі таких пацієнток не було, різниця є достовірною (χ^2=0,02; p<0,05).

Зв’язок наявності генотипів TC та CC гена *ESR1* (*T-397C*) з клінічними характеристиками пацієнтів представлено у таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Клінічна характеристика пацієнток з генотипами ТС та СС гена *ESR1* (*T-397C*)

Показник	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
1	*2*	*3*	*4*	*5*
Кількість пацієнток з генотипами ТС та СС	29 (85,29)	9 (18,75)	6,51	p<0,05
Менопаузальний статус				
Пре- та перименопауза	12 (41,38)	3 (33,33)	0,72	p>0,05
Постменопауза	17 (58,62)	6 (66,67)		
ІМТ				
Дефіцит ваги	7 (24,14)	1 (11,11)	0,65	p>0,05
Норма	13 (44,83)	5 (55,56)	0,71	p>0,05
Надмірна вага	9 (31,03)	3 (33,33)		p>0,05
Паління				
Активне чи в анамнезі	10 (34,48)	0 (0,00)	0,08	p>0,05
Ніколи	19 (65,52)	9 (100,00)		
Гінекологічний анамнез				
Обтяжений	17 (58,62)	3 (33,33)	0,26	p>0,05
Не обтяжений	12 (41,38)	6 (66,67)		
Пологи				
Мали	22 (75,86)	9 (100,00)	0,16	p>0,05
Не мали	7 (24,14)	0 (0,00)		
Аборти				
Мали	18 (62,07)	4 (44,44)	0,45	p>0,05
Не мали	11 (37,93)	5 (55,56)		

Продовження таблиці 3.18

1	*2*	*3*	*4*	*5*
Прийом оральних гормональних контрацептивів				
Так Ні	7 (24,14) 22 (75,86)	1 (11,11) 8 (88,89)	0,65	p>0,05
Сімейний онкологічний анамнез				
Обтяжений Не обтяжений	10 (34,48) 19 (65,52)	2 (22,22) 7 (77,78)	0,69	p>0,05
Метастази				
Ізольоване ураження кісток	1 (3,45)	0 (00,00)	0,01	p>0,05
Легені	19 (65,52)	6 (66,67)	0,24	p>0,05
Печінка	10 (34,48)	1 (11,11)		p<0,05
Поєднання вісцеральних та невісцеральних метастазів	23 (79,31)	4 (44,44)	0,09	p>0,05
Ступінь диференціювання пухлини				
Високодиференційована G-1	2 (6,9)	1 (11,11)	0,56	p>0,05
Помірно диференційована G-2	21 (72,41)	5 (55,56)	0,42	p>0,05
Низькодиференційована G-3	6 (20,69)	3 (33,33)	0,65	p>0,05
Відповідь на лікування за критеріями RECIST 1.1				
Повна відповідь	0 (0,00)	1 (11,11)	0,24	p>0,05
Часткова відповідь	6 (20,69)	2 (22,22)		p>0,005
Стабілізація захворювання	13 (44,83)	6 (66,67)	0,28	p>0,05
Прогресування захворювання	10 (34,48)	0 (0,00)	0,08	p>0,05

Виявлено статистично достовірну розбіжність (χ^2=0,03; p<0,05) у переважанні кількості пацієнток з наявністю генотипів TC та CC гена *ESR1* (*T-397C*) в основній групі, порівняно з контрольною групою.

У пацієнток з метастатичним (HER2-негативним) РГЗ не було встановлено взаємозв'язку між генотипами ТС та СС гена *ESR1* (*T-397C*) та менопаузальним статусом, ІМТ, досвідом паління, прийому гормональних оральних контрацептивів, обтяженістю гінекологічного (включаючи кількість вагітностей) та сімейного анамнезів, розбіжності з контрольною групою були недостовірними ($p>0,05$).

У пацієнток, носіїв генотипів ТС та СС, в основній групі частіше виявляли первинну нечутливість до лікування ІА впродовж 12 міс., що виражалась прогресуванням захворювання за критеріями RECIST 1.1 – 10 (34,48 %) пацієнток в основній групі, 0 % – в контрольній.

Проте, виявлено, що у пацієнток з метастатичним (HER2-негативним) РГЗ та наявністю генотипів ТС та СС гена *ESR1* (*T-397C*) достовірно частіше зустрічалось метастатичне ураження печінки – 10 (34,48 %) випадків в основній групі та один (11,11 %) – в контрольній ($p<0,05$), що є прогностично несприятливим фактором перебігу захворювання.

Отже, згідно з продемонстрованими даними, пацієнтки основної групи з генотипами ТС та СС за геном *ESR1* (*T-397C*) мали більше метастатичне навантаження за рахунок комбінованого ураження органів і систем, зокрема печінки.

Висновки

1. Встановлено, що серед усіх пацієнток переважав генотип АА за геном *ESR1* (*A-351G*) – 47 (57,3 %). Варіанти – АG та GG за геном *ESR1* (*A-351G*) виявлено у 27 (32,9 %) та 8 (9,8 %) пацієнток відповідно.

За геном *ESR1* (*T-397C*) визначено генотип ТТ у 44 (53,7 %) випадків та ТС і СС у 25 (30,5 %) та 13 (15,8 %) випадків відповідно.

2. Встановлено, що генотипи AG/GG (*A-351G*) та ТС/СС (*T-397C*) гена *ESR1* спостерігали частіше в групі хворих з раннім прогресуванням захворювання в 1,7 ($\chi^2=11,52$; $p<0,001$) та 3,2 ($\chi^2=6,50$; $p<0,05$) раза відповідно.

3. Досліджено, що варіанти гена *ESR1* (*A-351G*) частіше спостерігалися у пацієнток, які не народжували ($\chi^2=0,03$; $p<0,05$).

4. Визначено, що 63,64 % пацієнток основної групи та 100,00 % контрольної з генотипами AG та GG гена *ESR1* (*A-351G*) мали об'єктивну відповідь на лікування ІА впродовж 12 міс., p >0,05. Раннє прогресування захворювання (впродовж перших 3 міс. лікування ІА) було у 36,36 % пацієнток з генотипами AG та GG гена *ESR1* (*A-351G*).

5. У пацієнток з генотипами TC та CC гена *ESR1* (*T-397C*), в основній групі частіше виявляли прогресування захворювання (RECIST 1.1) впродовж 12 міс. – у 10 (34,48 %) пацієнток в основній групі та 0 % – у контрольній. Генотипи TC та CC гена *ESR1* (T-397C) асоціювались з метастатичним ураженням печінки ($p<0,05$).

3.3. Оцінка прогностичної ролі короткої ізоформи гена *ITSN2* у хворих на метастатичний люмінальний рак грудної залози

Відповідно до поставлених завдань, нами було проаналізовано показники експресії короткої ізоформи гена *ITSN2 (ITSN2-S)* в пухлинній тканині.

Середній рівень експресії гена *ITSN2-S* склав (3,77 ± 1,86) ум. од. Для оцінки прогностичного значення гена *ITSN2-S* проведено визначення кількості хворих залежно від рівня експресії гена *ITSN2-S* з умовним поділом на 3 підгрупи:

1) низького рівня експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0;
2) середнього рівня експресії гена 4,0 ≥ *ITSN2-S* > 2,0
3) високого рівня експресії гена *ITSN2-S* > 4,0.

Отримані дані продемонстровано у таблиці 3.19.

Таблиця 3.19

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від рівня експресії короткої ізоформи гена *ITSN2 (ITSN2-S),* n = 82

Рівень експресії, ум. од.	Група хворих, n (%)		$\chi 2$	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
ITSN2-S ≤ 2,0	11 (32,35)	4 (8,33)	0,01	p<0,05
4,0 ≥ *ITSN2-S* > 2,0	19 (55,88)	22 (45,83)	0,80	0,37
ITSN2-S > 4,0	4 (11,76)	22 (45,83)	0,01	p<0,05
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Виявлено достовірно значущі розбіжності у рівнях експресії гена *ITSN2-S* між основною та контрольною групами. Середній рівень експресії гена *ITSN2-S* в основній групі пацієнток склав (2,93±1,47) ум. од., а в контрольній групі – (4,39±1,87) ум. од. Низький рівень експресії гена *ITSN2-S* (≤ 2,0) частіше спостерігали в основній групі хворих – 11 (32,35 %) порівняно з контрольною групою – 4 (8,33 %), $\chi 2$=0,01; p<0,05. Високий рівень експресії гена *ITSN2-S* (> 4,0) в 5,5 раза частіше спостерігали в контрольній групі – 22 (45,83 %) пацієнтки, ніж в основній – 4 (11,76 %), χ^2= 0,01; p<0,05.

На рисунку 3.4 відображено медіани БРВ у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ, що у групі низької експресії гена *ITSN2-S* (≤ 2,0) склала 7 міс. на противагу групі підвищеної експресії гена *ITSN2-S* (> 2,0), де вона є вищою у 2 рази і досягла 14 міс. (WW=5,5, стат.крит.=1,7; p=0,08).

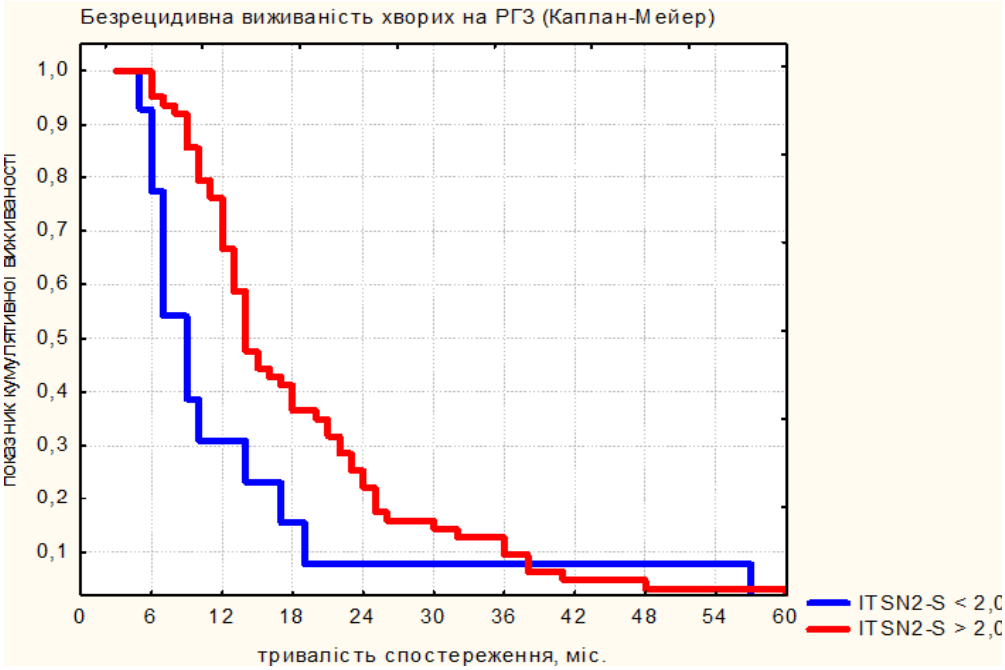

Рис. 3.4. Безрецидивна виживаність у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від рівня експресії короткої ізоформи гена *ITSN2 (ITSN2-S)*

Отже, результати нашого дослідження визначають прогностичну роль рівня експресії гена *ITSN2-S*: експресія гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 ум. од. асоціюється з неефективністю ГТ ІА, а експресія > 2,0 ум. од. – з об'єктивною відповіддю на ГТ ІА.

3.4. Оцінка безпосередньої ефективності лікування за критеріями RECIST 1.1 у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози

Для визначення безпосередньої ефективності лікування було оцінено метастатичні вогнища за допомогою комп'ютерної томографії органів грудної, черевної порожнин та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням, згідно з міжнародними критеріями відповіді пухлини за шкалою RECIST 1.1: за часткову відповідь вважали зменшення суми діаметрів вогнищ більше за 30 %; повну відповідь оцінювали у разі зникнення усіх метастатичних вогнищ;

прогресуванням захворювання вважали збільшення суми діаметрів основних вогнищ понад 20 % або появу нових вогнищ; до стабілізації захворювання відносили випадки невідповідності розмірів пухлинних вогнищ до часткової відповіді чи прогресування захворювання.

Згідно з представленим вище алгоритмом, результати обстеження наведено у таблиці 3.20.

Таблиця 3.20

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за результатами лікування інгібіторами ароматази (за критеріями RECIST 1.1), n=82

RECIST 1.1	Група хворих, n (%)		$\chi 2$	P
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Повна відповідь	0 (0,00)	3 (6,25)	0,26	p>0,05
Часткова відповідь	6 (17,65)	24 (50,00)	7,64	0,01
Стабілізація захворювання	16 (47,06)	21 (43,75)	0,09	0,77
Прогресування захворювання	12 (35,29)	0 (0,00)	0,01	p<0,05
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Згідно з представленими у таблиці 3.20 даними, статистично достовірних розбіжностей у досягненні повної відповіді та стабілізації захворювання між групами не виявлено (p>0,05). Проте, в основній групі достовірно частіше реєстрували пацієнток з первинною нечутливістю до лікування ІА, що відповідало прогресуванню захворювання (за критеріями RECIST 1.1), χ^2= 0,01; p<0,05. Крім того, виявлено статистично більшу частоту випадків часткової відповіді в контрольній групі – 24 (50,00 %), ніж в основній групі – 6 (17,65 %), χ^2= 7,64; p= 0,06. Результати продемонстровано на рисунку 3.5.

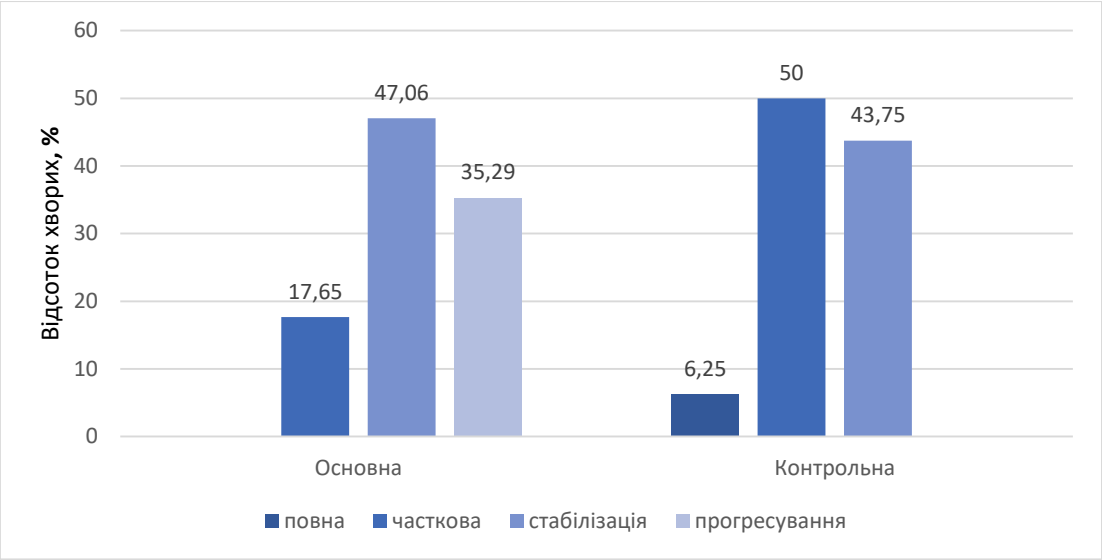

Рис. 3.5. Розподіл хворих за відповіддю RECIST 1.1 в групах дослідження

3.5. Вплив варіантів гена *ESR1*, експресії короткої ізоформи гена *ITSN2* на безпосередню ефективність гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози

Для оцінки впливу генетичних характеристик *ESR1* у крові пацієнток на медіану часу до прогресування проведено аналіз результатів лікування 82 хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ (табл. 3.21). Для визначення вірогідності події (раннє прогресування захворювання на фоні прийому ІА) залежно від наявності факторів ризику (варіанти гена *ESR1* та низький рівень експресії короткої ізоформи гена *ITSN2*) використовували розрахунок показника ВР.

Таблиця 3.21

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за варіантами гена *ESR1* (A-351G)

Статус гена *ESR1* (A-351G)	Група хворих, n (%)		χ^2	p
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Наявний генотип AG чи GG	22 (64,71)	13 (27,08)	11,52	<0,01
Наявний генотип AA	12 (35,29)	35 (72,92)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Встановлено, що генотипи 351 AG та 351 GG гена *ESR1* достовірно частіше виявлялися у основній групі – 22 (64,71 %) випадки, ніж у контрольній групі – 13 (27,08 %) випадків (χ^2= 11,52; p<0,01).

За допомогою розрахунків показників абсолютного та відносного ризиків, нами проведено аналіз прогностичної ролі генотипів AG та GG за геном *ESR1*(A-351G), з обчисленням 95 % ДІ (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Роль генотипів AG та GG за геном *ESR1 (*A-351G) у прогнозуванні ранньої резистентності до гормонотерапії ІА у хворих з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ

Абсолютний ризик в основній групі	0,65
Абсолютний ризик у контрольній групі	0,27
Відносний ризик	2,39*
Стандартна похибка відносного ризику	0,27
Нижня межа 95 % ДІ	1,41
Верхня межа 95 % ДІ	4,04

Примітка.*Фактор підвищує частоту випадків (прямий зв’язок).

Як відображено у таблиці 3.23, наявність генотипів AG чи GG за геном *ESR1* (A-351G) достовірно збільшувала ймовірність розвитку раннього прогресування на фоні гормонотерапії ІА в середньому в 2,4 раза (ВР 2,39; 95 % ДІ = 1,41–4,04), (p < 0,01).

Враховуючи, що обидва значення ДІ (1,41 та 4,04) більші за одиницю, доходимо висновку про статистичну значимість встановленого зв’язку між фактором (генотипи AG та GG за геном *ESR1* A-351G) та подією (випадки раннього прогресування) при рівні значимості p < 0,05.

На рисунку 3.6 продемонстрована медіана БРВ – у хворих з генотипами AG чи GG гена *ESR1* вона склала 10 міс., а з генотипом AA гена *ESR1* виявилась 15 міс. (WW=10,7; стат. крит.=2,6; p=0,008).

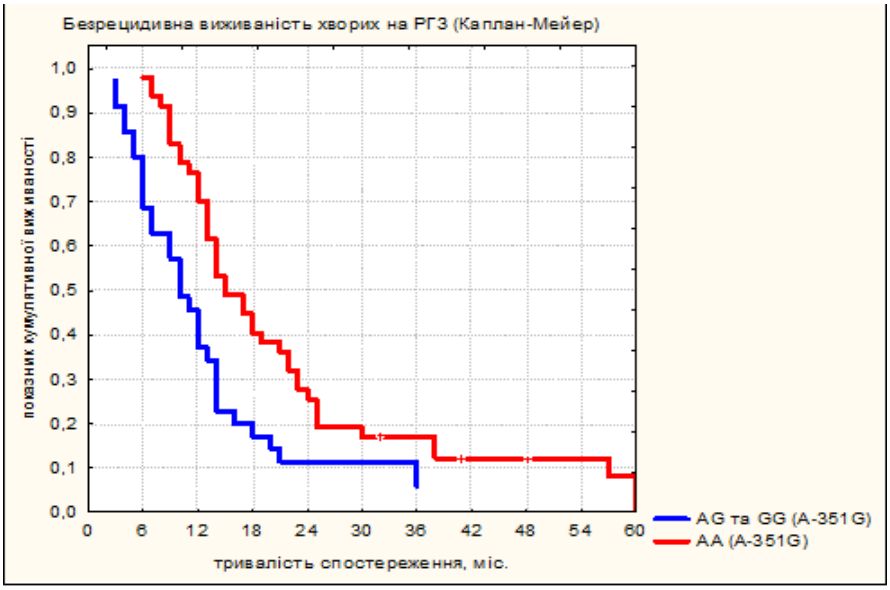

Рис. 3.6. Безрецидивна виживаність у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від варіантів гена *ESR1 (*A-351G)

Як продемонстровано у таблиці 3.23, в основній групі хворих частота виявлених випадків генотипів 397 TC, 397 CC гена *ESR1* була достовірно вища – 29 (85,29 %), ніж у контрольній групі – 9 (18,75 %), χ^2= 32,82; p<0,01.

Таблиця 3.23

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ за варіантами гена *ESR1* (T-397C)

Статус гена *ESR1* (T-397C)	Група хворих, n (%)		χ2 *з поправкою Йетса*	P
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Наявний генотип TC чи CC	29 (85,29)	9 (18,75)	32,82	<0,01
Наявний генотип TT	5 (14,71)	39 (81,25)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Для даного типу генотипів також було проведено розрахунки показників абсолютного та відносного ризиків, з обчисленням 95 % ДІ (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Роль генотипів ТС та СС за геном *ESR1* (Т-397С) у прогнозуванні ранньої резистентності до гормонотерапії ІА у хворих з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ

Абсолютний ризик в основній групі	0,85
Абсолютний ризик у контрольній групі	0,19
Відносний ризик	4,55*
Стандартна похибка відносного ризику	0,31
Нижня межа 95 % ДІ	2,48
Верхня межа 95 % ДІ	8,33

Примітка.*Фактор підвищує частоту випадків (прямий зв’язок).

Визначено, що генотипи ТС та СС за геном *ESR1* (Т-397С) також мають прогностичне значення. Так, ризик виникнення раннього прогресування у хворих з генотипами ТС чи СС підвищується в 4,5 раза (ВР 4,55; 95 % ДІ = 2,48–8,33), ($p< 0,001$). Обидва значення ДІ (2,48 та 8,33) більші за одиницю, а отже встановлений зв’язок між фактором (наявність генотипів ТС чи СС гена *ESR1* (Т-397С) та подією (випадки раннього прогресування), що є статистично достовірним при рівні значимості $p < 0,05$.

Як видно з рисунка 3.7, медіана БРВ у хворих з наявними генотипами ТС та СС гена *ESR1* (Т-397С) склала тільки 9,5 міс., проте з генотипом ТТ гена *ESR1* (Т-397С) виявилась 19,5 міс. (WW=7,9; стат.крит.=3,1; p=0,002).

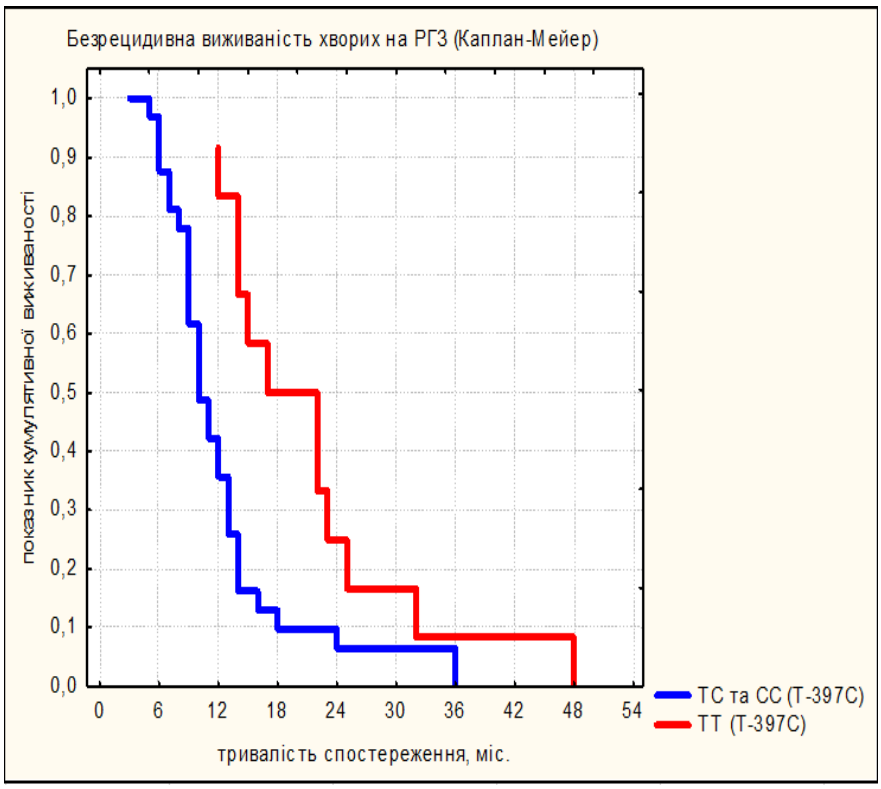

Рис. 3.7. Безрецидивна виживаність у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від варіантів гена *ESR1* (Т-397С)

Враховуючи, що обидва генотипи як у локусі А-351G, так і локусі Т-397С гена *ESR1* показали прогностичне значення у хворих групи раннього прогресування захворювання на фоні прийому ІА, нами було проаналізовано частоту їх поєднаного виявлення (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від поєднаного виявлення генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC за геном *ESR1*

Статус гена *ESR1* (А-351G та Т-397С)	Група хворих, n (%)		χ2 *з поправкою Йетса*	P
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Наявний генотип (351 AG, 351 GG, 397 TC, 397 CC)	22 (81,48)	7 (17,50)	24,34	<0,01
Наявний генотип (351 AA, 397 TT)	5 (18,52)	33 (82,50)		
Всього	27 (100,00)	40 (100,00)		

Визначено, що в основній групі хворих частота поєднаного виявлення генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* була достовірно вища – 22 (81,48 %), ніж у контрольній групі – 7 (17,50 %), χ^2= 24,34; p<0,01.

Як видно (табл. 3.26), ризик виникнення раннього прогресування у хворих з поєднаним виявленням генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC за геном *ESR1* підвищується в 4,7 раза (ВР 4,66; 95 % ДІ = 2,32–9,34), (p < 0,001). Обидва значення ДІ (2,32 та 9,34) більші за одиницю, а отже встановлений зв'язок між фактором (поєднане виявлення генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC за геном ESR1) та подією (випадки раннього прогресування) є статистично достовірним при рівні значимості p < 0,05.

Таблиця 3.26

Роль поєднаного виявлення генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC за геном *ESR1* у прогнозуванні ранньої резистентності до гормонотерапії ІА у хворих з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ

Абсолютний ризик в основній групі	0,82
Абсолютний ризик у контрольній групі	0,18
Відносний ризик	4,66*
Стандартна похибка відносного ризику	0,36
Нижня межа 95 % ДІ	2,32
Верхня межа 95 % ДІ	9,34

Примітка.*Фактор підвищує частоту випадків (прямий зв'язок).

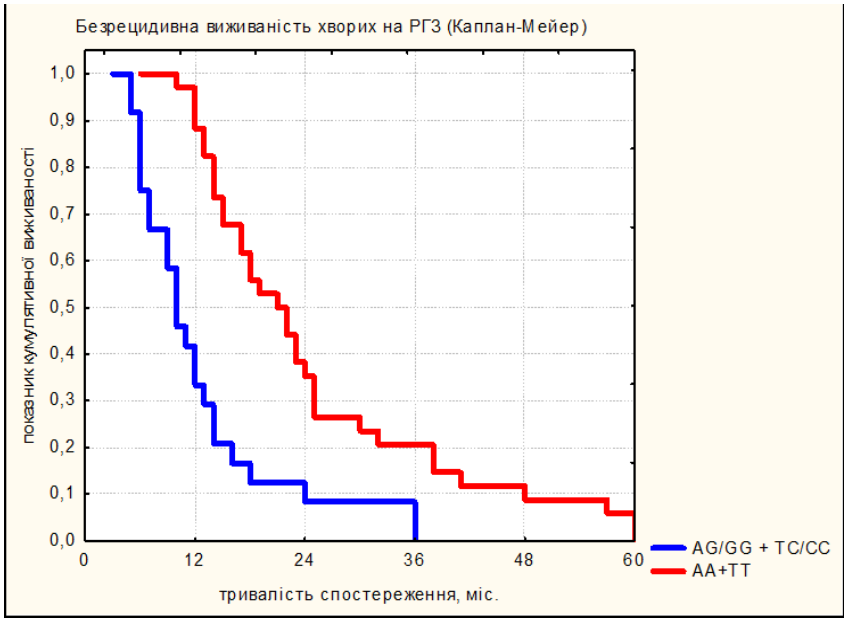

Рис. 3.8. Безрецидивна виживаність у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від поєднаного виявлення генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC за геном *ESR1*

Достовірна розбіжність показника БРВ була виявлена у пацієнток із поєднаним діагностуванням генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC за геном *ESR1* та склала 9,0 міс., на противагу 18,5 міс. у групі з генотипами 351 AA та 397 TT гена *ESR1* (рис. 3.9) WW=12,4; стат. крит.=3,5; p=0,0004.

Таблиця 3.27

Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ з рівнем експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0, n = 82

Рівень експресії гена *ITSN2-S*	Група хворих, n (%)		χ2	P
	основна, n = 34	контрольна, n = 48		
Визначено *ITSN2-S* ≤ 2,0 ум .од.	11 (32,35)	4 (8,33)	0,01	<0,05
Визначено *ITSN2-S* > 2,0 ум. од.	23 (67,65)	44 (91,67)		
Всього	34 (100,00)	48 (100,00)		

Встановлено, що в основній групі хворих частота випадків з експресією гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 ум. од. була достовірно вища – 11 (32,35 %), ніж у контрольній групі – 4 (8,33 %), χ^2= 0,01; p<0,05.

Отримані дані, що продемонстровані у таблиці 3.28, свідчать про збільшення ризику раннього прогресування захворювання в 3,9 раза у хворих з рівнем експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 (ВР 3,88; 95 % ДІ = 1,35–11,17), (p < 0,01).

Таблиця 3.28

Роль низького рівня експресії короткої ізоформи гена *ITSN2* (*ITSN2-S* ≤ 2,0) у прогнозуванні ранньої резистентності до гормонотерапії ІА у хворих з метастатичним люмінальним HER2-негативним) РГЗ

Абсолютний ризик в основній групі	0,32
Абсолютний ризик у контрольній групі	0,08
Відносний ризик	3,88*
Стандартна похибка відносного ризику	0,54
Нижня межа 95 % ДІ	1,35
Верхня межа 95 % ДІ	11,17

Примітка.*Фактор підвищує частоту випадків (прямий зв’язок).

Обидва значення ДІ (1,35 та 11,17) більші за одиницю, таким чином встановлений зв’язок між фактором (рівень експресії *ITSN2-S* ≤ 2,0) та подією (випадки раннього прогресування) є статистично достовірним при рівні значимості p < 0,05.

Зведені дані показників ВР для генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC за геном *ESR1* та низького рівня (≤ 2,0) експресії гена *ITSN2-S* продемонстровано на рисунку 3.9.

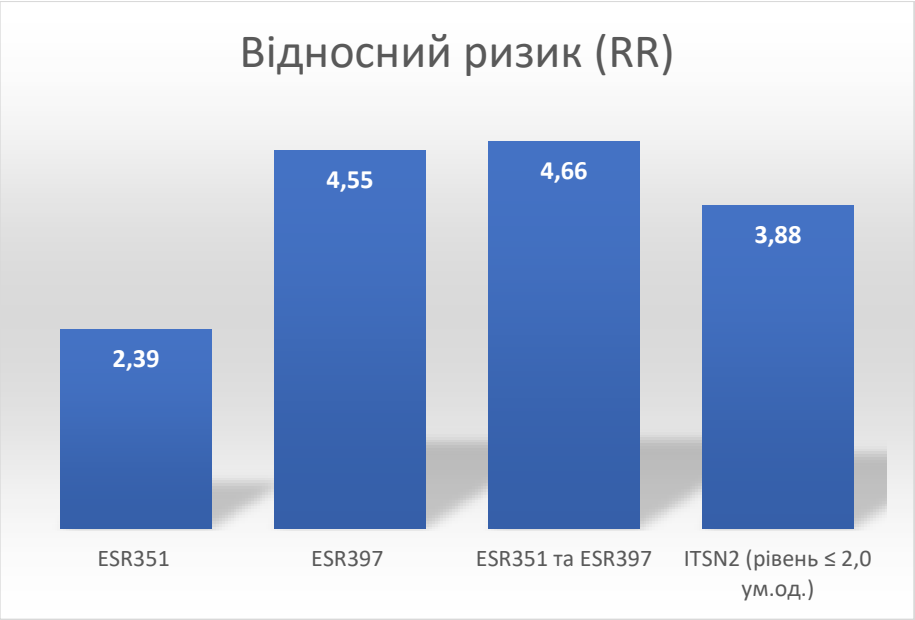

Рис. 3.9. Розподіл хворих з генотипами 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* (A-351G, T-397C), рівнем експресії ITSN2-S ≤ 2,0 залежно від показників відносного ризику раннього прогресування захворювання

Пацієнтки з поєднаним виявленням генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* та низької експресії ITSN2-S ≤ 2,0 мали 6 міс. медіану БРВ. Група хворих без поліморфізмів A-351G, T-397C гена *ESR1* та експресією ITSN2-S > 2,0 мали 22 міс. БРВ (рис. 3.10), WW=5, стат. крит.=2,8; p=0,005.

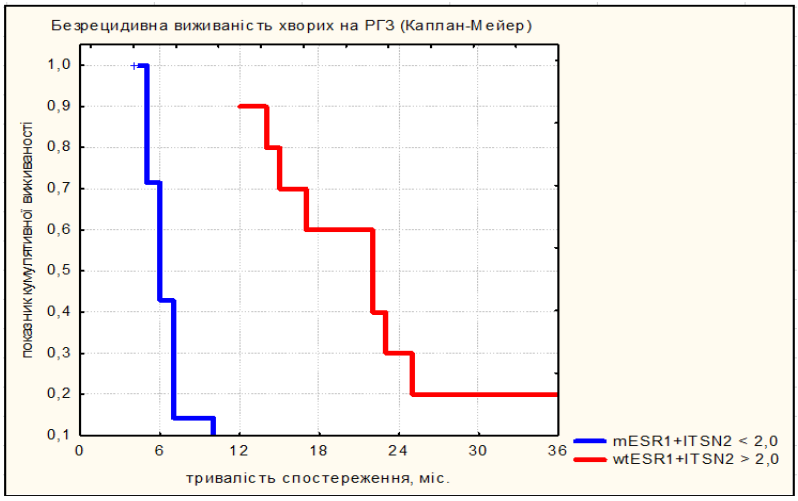

Рис. 3.10. Безрецидивна виживаність у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ залежно від одночасного виявлення генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* та ITSN2-S ≤ 2,0

Таким чином, результати нашого дослідження виявили додаткові фактори прогнозу перебігу метастатичного люмінального (HER2-негативного) підтипу РГЗ.

Загальна виживаність

Незважаючи на несприятливий прогноз поліморфізмів гена *ESR1* та низької експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 на ефективність лікування ГТ ІА, ЗВ для більшості пацієнток, що була оцінена за методом Каплана-Майєра, склала більше 5 років. Так, середній показник загальної виживаності в основній групі склав 56,3 міс., натомість у контрольній групі – 73,5 міс. (рис. 3.11).

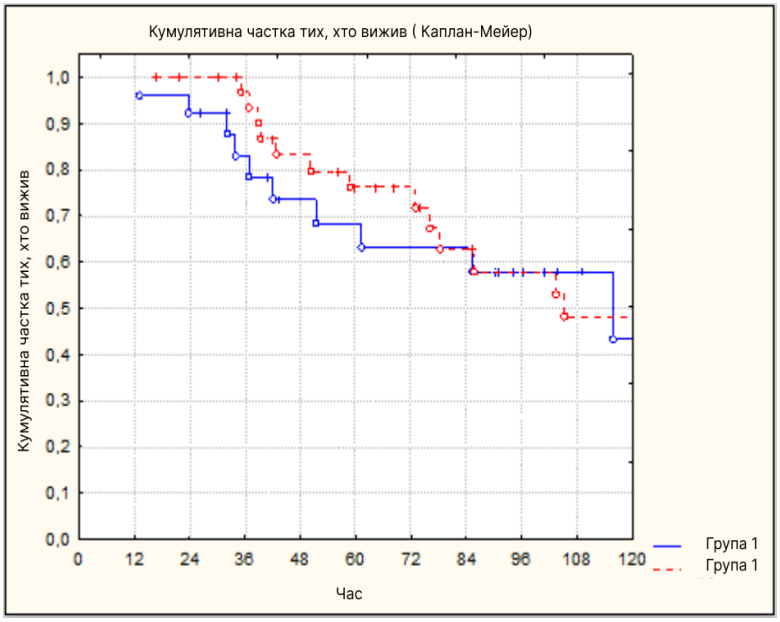

Рис. 3.11. Загальна виживаність у хворих з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ

Висновки

1. Визначено, що генотипи 351 AG та 351 GG гена *ESR1* частіше були у хворих основної групи (64,71 % проти 27,08 % випадків, χ^2= 11,52; p<0,001) та супроводжувалися збільшенням випадків раннього прогресування захворювання (впродовж 12 міс. лікування ІА) в 2,4 раза (p < 0,05).

2. Досліджено, що ризик раннього прогресування вищий в 4,5 раза у хворих з генотипами 397 TC, 397 CC гена *ESR1* (ВР 4,55; 95 % ДІ = 2,48–8,33; p < 0,01).

3. Встановлено, що при одночасному виявленні генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* ризик прогресування збільшується в 4,7 раза (ВР 4,66; 95 % ДІ = 2,32–9,34; p < 0,01).

4. Низька експресія гена *ITSN2-S* (≤ 2,0) асоціювалася з підвищенням ризику раннього прогресування захворювання в 3,9 раза (ВР 3,88; 95 % ДІ = 1,35–11,17; p < 0,01).

5. БРВ у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ у групі низької експресії гена *ITSN2-S* (≤ 2,0) складала 7 міс., на противагу у групі підвищеної експресії гена *ITSN2-S* (> 2,0) – 14 міс. (WW=5,5, стат. крит.=1,7; p=0,08).

6. У пацієнтів з генотипами 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* медіана БРВ була менша, ніж у групі з генотипами 351 AA та 397 TT: так 10 міс. з генотипом AG/GG і 15 міс. з генотипом AA (WW=10,7, стат. крит.=2,6; p=0,008) та 9,5 міс. з генотипом TC/CC і 19,5 міс. з варіантом TT (WW=7,9, стат. крит.=3,1; p=0,002).

7. Медіана БРВ була гірша у пацієнтів з поєднаним виявленням генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* та низької експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 – 6 міс., на противагу в групі хворих з генотипами 351 AA та 397 TT гена *ESR1* та експресією гена *ITSN2-S* > 2,0 – 22 міс. БРВ (WW=5, стат. крит.=2,8; p=0,005).

3.6. Прогнозування групи ризику розвитку резистентності до гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози. Алгоритм лікування пацієнток з гормонорезистентністю до інгібіторів ароматази

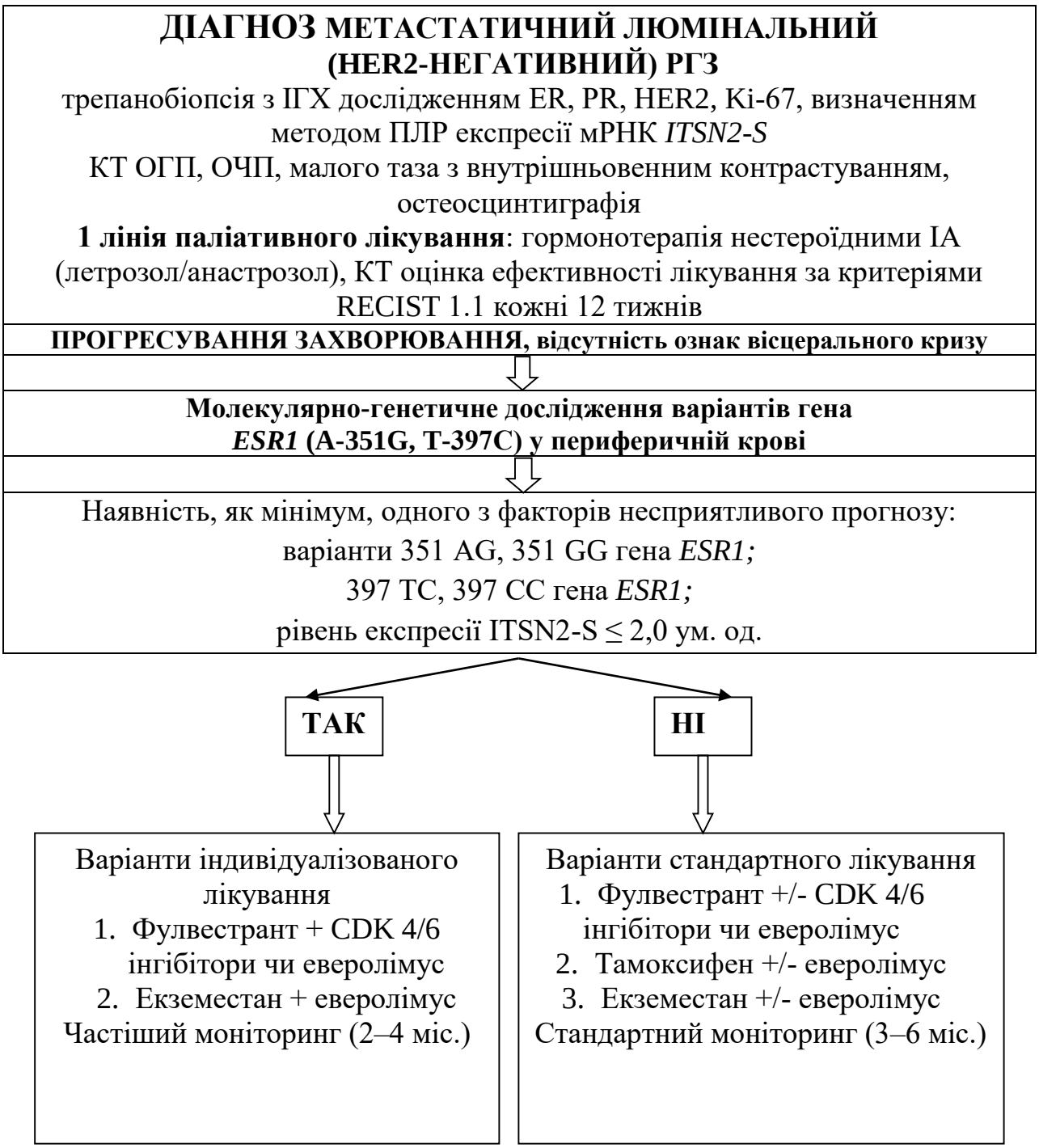

Рис. 3.12. Алгоритм лікування пацієнток з гормонорезистентністю до інгібіторів ароматази

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях:

– Кропивко С.В., Циба Л.О., Новохацька О.В., Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Грабовий О.М., Риндич А.В. Аналіз експресії ізоформ ITSN2 та

TKS5 в пухлинах грудної залози людини. Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. 2018. Т. 16, № 1. С. 20–26. ISSN: 1810-7834.

– Kropyvko S.V., Tsyba L.O., Novokhatska O.V., Nemesh Y.M., Syvak L.A., Tarasenko T.Ye., Grabovoy A.N., Rynditch A.V. Expression of ITSN2 and TKS5 in different subtypes of breast cancer tumors. Biopolymers and Cell. 2019. V. 35, № 1. P. 21–29. ISSN: 0233-7657.

– Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Мартинюк О.М., Майданевич Н.М., Касап Н.В., Човган О.Є. Прогнозування перебігу метастатичного люмінального (Her2/neu-негативного) раку грудної залози. Клінічна онкологія, 2020. Т. 10, № 1–2 (37–38). С. 60–64. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.27159.

– Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О., Мартинюк О.М., Бондар М.В. Сучасний стан гормонотерапії хворих на метастатичний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2022. Т. 12, № 1–2 (45–46). С. 54–56. ISSN: 2410-2792.

– Тарасенко Т.Є. Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30, № 2. С. 50–61. https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61.

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

РГЗ є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок (GLOBOCAN 2020). Між країнами з високим і країнами з низьким рівнем доходів спостерігається суттєва розбіжність показників п'ятирічної виживаності. Так, очікувано 5 років від моменту діагностування РГЗ проживуть 88,6 % пацієнтів в США, лише 60,4 % в Індії. В Україні цей показник складає майже 70 % [160]. Покращення показників виживаності можливо у випадку раннього виявлення захворювання та подальшого його ефективного лікування. За останні роки, з досягненням кращого розуміння біології пухлинного процесу, вдалося впровадити більш ефективні опції системного лікування РГЗ.

Люмінальний (гормон-рецептор-позитивний) РГЗ представляє собою превалюючий (70 % усіх випадків) біологічний підтип, лікування якого полягає переважно у застосуванні ГТ. Тамоксифен та ІА (летрозол, анастрозол і екземестан) були першими впровадженими препаратами для лікування хворих. На сьогодні вони також не втратили своєї актуальності і рекомендовані для застосування як в ад'ювантному, так і в паліативному режимах. Проте, для метастатичного люмінального HER2-негативного РГЗ міжнародні рекомендації (NCCN, ESMO) розширили панель альтернативних режимів ГТ, головним чином за рахунок додавання таргетної терапії. В якості 1 лінії терапії рекомендується розглянути комбінації фулвестрант чи ІА + CDK 4/6 інгібітори на основі результатів дослідження MONALEESA-7 [161]. Також рекомендовано схеми лікування ІА + палбоцикліб/абемацикліб, тамоксифен, нестероїдні та стероїдні ІА (перша + друга лінія) або фулвестрант. Клінічні рекомендації ESMO від жовтня 2021 р. пропонують призначення в першій лінії лікування CDK 4/6 інгібіторів у поєднанні з ГТ як стандарт лікування ER-позитивного, HER2-негативного метастатичного РГЗ, що покращує БРВ та ЗВ, а також має сприятливий профіль токсичності [162]. Пацієнтам, у яких не було рецидиву на фоні ГТ ІА або протягом 12 міс. після припинення ад'ювантної ГТ ІА, CDK 4/6

інгібітори також можливо призначати у комбінації з ІА, оскільки фулвестрант не показав своєї істотної переваги [163].

Незважаючи на досягнення у розробці нових терапевтичних мішеней та таргетних агентів, досі не існує жодного біомаркера, який би ідентифікував пацієнтів з ранніми чи пізніми рецидивами на фоні ГТ. Резистентність до ГТ залишається основною проблемою в лікуванні люмінального HER2-негативного РГЗ. Одним з основних чинників прогресування РГЗ на фоні ГТ є мутації в гені ER (*ESR1*), що призводять до конститутивної транскрипційної активності та зниження чутливості до ГТ. Ці мутації особливо важливі для метастатичного РГЗ, оскільки вони присутні у майже 40 % пацієнтів [164]. Припускається, що можливий моніторинг ризику виникнення набутих мутацій *ESR1* за результаттами аналізу крові з метою їх вчасного виявлення та зміни тактики лікування до моменту реалізації факту резистентності.

Відомо, що вплив на канцерогенез РГЗ мають також негенні фактори, такі як менструальний статус, паління, надмірна маса тіла та ожиріння, фізична активність, бактеріальні інфекції тощо, що пов'язано з фоновим запальним процесом в організмі та підвищеною концентрацією запальних цитокінів в мікрооточенні тканин [1].

Тому метою нашої роботи було підвищити ефективність ГТ ІА у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ на підставі вивчення варіантів гена *ESR1* (A-351G, T-397C).

Проведено обсерваційне аналітичне когортне проспективне відкрите нерандомізоване дослідження за участю 82 хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний РГЗ) з урахуванням клінічних даних, патоморфологічних/ІГХ характеристик пухлинної тканини та молекулярно-генетичних особливостей варіантів гена естрогенового рецептора *ESR1* (A-351G, T-397C) та експресії короткої ізоформи гена *ITSN2*.

Було виділено 2 групи залежно від терміну прогресування захворювання на фоні ГТ ІА. До 1 (основна група) групи увійшли 34 пацієнтки, хворі на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ, які отримували ГТ

нестероїдними ІА та мали прогресування захворювання до 12 міс. за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1; до 2 (контрольна група) групи увійшло 48 хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ, які отримували ГТ нестероїдними ІА та мали прогресування захворювання після 12 міс. за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1.

Ще в 2003 р. H. Mouridsen та співав. дослідили ефективність нестероїдних ІА порівняно з тамоксифеном та визначили, що медіана БРВ була кращою чи рівнозначною у пацієнтів, які отримали ІА (летрозол та анастрозол): 9,4 міс. та 8,2 міс. порівняно з 6,0 міс. та 8,3 міс. для тамоксифену відповідно [165,166].

За даними міжнародних рандомізованих досліджень PALOMA-2, MONALEESA-2 медіани БРВ в групі застосування ГТ нестероїдними ІА в якості 1 лінії лікування метастатичного люмінального (HER2-негативного) РГЗ були 14,5 міс. та 16 міс. відповідно [167]. Майже третина хворих мали прогресування на ГТ ІА впродовж першого року лікування.

Згідно з результатами нашого дослідження – 41,5 % хворих мали прогресування захворювання на фоні ГТ нестероїдними ІА впродовж 1 року лікування, що узгоджується з світовими показниками [168].

Відомо, ризик розвитку РГЗ підвищується з віком жінки. Так, жінки, у яких постменопауза настає після 55 років, мають підвищений ризик розвитку раку яєчників, грудної залози і матки. Це пов’язано з подовженим періодом тривалості впливу естрогену на грудну залозу [169]. Також менструальний статус пацієнтки має важливе значення в прогнозуванні перебігу РГЗ. На момент встановлення діагнозу майже 25 % жінок перебувають у стані пременопаузи та мають схильність до розвитку агресивніших підтипів РГЗ [1]. Більш несприятливий перебіг захворювання в пременопаузі пов’язують з біологічними особливостями естрогенових рецепторів та циклічними змінами концентрації гормонів у крові, зокрема важливу роль відіграє канцерогенний ефект естрогену на залозисту тканину грудей [2, 4]. A. Demicheli та співавт. (2004) відзначили, що ризик раннього рецидиву в жінок з ураженими

лімфатичними вузлами залежить від менструального статусу та переважає у пременопаузі [181].

У нашому дослідженні переважна більшість хворих 55 пацієнток (67,07 %) до початку проведення ГТ ІА перебувала в природній постменопаузі. Пацієнтки як основної, так і контрольної груп не мали статистично достовірних розбіжностей щодо менструального статусу (χ^2 =1,790; p = 0,181). Хворим, які були у пре- чи перименопаузі до початку лікування ІА та протягом всього періоду їх застосування, вводилися аналоги ГнРГ з метою пригнічення овариальної функції до постменопаузальних рівнів естрадіолу у крові.

Крім того, нині ожиріння є епідемією цивілізації та однозначно сприяє негативному внеску в перебігу РГЗ. R. Suzuki та співавт., 2009 першими провели метааналіз даних та визначили, що надмірна маса тіла та ожиріння асоційовані з підвищеним ризиком розвитку РГЗ в постменопаузі, зокрема гормон-позитивного, та, навпаки, не виявлено такого зв'язку в пацієнток у пременопаузі [182]. Важливим заключенням поділилися у своїй роботі J. Ligibel та ін., 2015, де автори вказують на асоціацію між ІМТ, як незалежним від результатів *PAM50* негативним прогностичним фактором, та гіршим перебігом РГЗ [183]. S. Jiralerspong, P. Goodwin, 2016 р. дійшли загального висновку, що ожиріння на 35 – 40 % підвищує ризик рецидиву захворювання та смертності, пов'язаної з РГЗ [184]. Жінки із надлишковою вагою та ожирінням визначаються як такі, що мають ІМТ понад 25. Загалом, ендокринна терапія менш ефективна у жінок із ожирінням, а також існує припущення, що застосування ІА може бути менш ефективним, ніж тамоксифену [170].

Згідно з отриманими нами даними, більшість хворих в обох групах дослідження (47,06 % проти 56,25 % χ^2 =0,674; p = 0,412) мали нормальний ІМТ (18,5 – 24,99). Групи пацієнток статистично достовірно не відрізнялися за ІМТ (p > 0,05). Отже, пацієнтки у нашому дослідженні мали однакові вихідні показники за індексом маси тіла перед призначенням їм терапії ІА.

Відомо, що тривале паління цигарок асоціюється з несприятливим прогнозом перебігу РГЗ. Так, за даними John P. Pierce та співавт. (2014), серед

колишніх курців ризик рецидивування РГЗ збільшується на 22 %, тоді як серед активних курців, зазначають автори, вірогідність збільшення рецидиву РГЗ зростає до 41 %, а смертності до 60 % [115]. Результати дослідження Y. Lai та співавт. (2022) показують, що порівняно з некурцями, статус тютюнопаління на момент встановлення діагнозу має статистично достовірний вплив на більш несприятливий перебіг РГЗ: у 1,57 раза підвищується ризик смертності, асоційованої з РГЗ, та у 1,25 раза – ризик загальної смертності [185]. За результатами метааналізу M. Alkhaifi та співавт. (2022) відомо, що в 7 з 14 опрацьованих досліджень спостерігався зв'язок між палінням та ризиком рецидиву РГЗ, при цьому ризик зростає від 22 % у некурців до 44 % у тих, які палили [186]. Важливо відзначити, що відмова від паління після встановлення діагнозу знижує загальну смертність, тому пацієнтки можуть отримати користь від якомога раннього обмеження впливу тютюну [3].

У нашому дослідженні більшість хворих не були курцями – 64 (78,05 %), групи за цим показником були однорідні (χ^2=2,704; p=0,101).

Відомо, що серед етіологічних чинників розвитку РГЗ значна роль належить гінекологічним захворюванням. Це пов'язано з тим, що грудні залози, як і матка – органи–мішені для статевих гормонів. Гіперестрогенемія часто супроводжується дисфункціональними матковими кровотечами, ановуляторним безпліддям, гіперплазією матки, міомою матки, ендометріозом, фолікулярними кістами яєчників [116].

В основній групі нашого дослідження 20 пацієнток (58,82 %) мали обтяжений гінекологічний анамнез, що виявилося статистично значущою розбіжністю, порівняно з контрольною групою – 13 (27,08 %), p<0,05. Ці дані свідчать про опосередкований зв`язок між гінекологічними захворюваннями в анамнезі та розвитком нечутливості до ГТ.

A. Husby та співавт. (2018), X. Yuan та співавт. (2019) дослідили, що перші пологи до 30 років, а також доношені вагітності (з 34 тижня) впливають на довгострокове зниження ризику розвитку РГЗ. З іншого боку, відсутність пологів, особливо у поєднанні з штучними чи самовільними абортами,

спричиняють розлади у гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальній системі та дисбаланс у проліферативних процесах тканини грудної залози [117-119].

За результатами нашого дослідження, загалом 69 (84,15 %) пацієнток мали фізіологічні пологи, переважно у віці до 30 років, без значущих відмінностей між основною – 26 (76,47 %) хворих та контрольною – 43 (89,58 %) групами (χ^2=1,676; p=0,196); також не було виявлено відмінностей між групами за частотою перенесених штучних абортів (χ^2=1,173; p=0,279).

Суперечливі результати щодо впливу гормональних контрацептивів на ризик виникнення РГЗ. За даними I.S. Fentiman (2002), жінки, які приймали оральні контрацептиви понад 5 років, мали у 9 разів більше шансів захворіти на РГЗ. Nurses` Health Study оцінили 3383 випадки на РГЗ серед 1,6 млн жінок: 54 % пацієнток ніколи не приймали оральних гормональних контрацептивів, 40 % приймали їх у минулому, 6 % приймали протизаплідні препарати на момент включення в дослідження. Результатом даного аналізу став висновок про відсутність підвищених ризиків РГЗ серед усієї когорти, зокрема серед жінок, які приймали оральні контрацептиви більше 10 років та серед жінок віком до 45 років [120]. В одному з найбільших досліджень, що опубліковано у 2017 р. у New England Journal of Medicine, проаналізовано 1,8 млн жінок, які застосовували сучасні гормональні протизаплідні препарати, що містять більш низькі дози естрогену та нові синтетичні прогестинові компоненти. Визначено, що порівняно з жінками, які ніколи не використовували гормональних контрацептивів, відносний ризик РГЗ у жінок, що продовжують чи приймали їх у минулому, був підвищений (RR = 1,20; 95 % CI = 1,14–1,26). Автори також зазначили, що ризик захворіти на РГЗ зростає з тривалістю прийому гормональних контрацептивів. Так, при прийомі довше 5 років ризик зберігається після припинення застосування даних препаратів ще як мінімум 5 років. Підгруповий аналіз показав відсутність різниці впливу на ризик РГЗ залежно від форми та шляхів введення контрацептивів. Так, препарати для перорального прийому та внутрішньоматкові спіралі, що містять лише

левоноргестрел, обопільно підвищують ризик РГЗ – RR = 1,93, 95 % CI = 1,18–3,16, та RR = 1,21, 95 % CI = 1,1–1,33 відповідно [121].

У нашому дослідженні не виявлено статистично значущої різниці між групами пацієнток щодо застосування протизаплідних гормональних препаратів (χ^2=0,084; p>0,05). Тільки 10 (12,2 %) хворих підтвердили факт прийому оральних контрацептивів. Незначна кількість спостережень, неможливість порівняти складові та тривалість прийому даних препаратів, не дозволяє спростувати їх роль у розвитку нечутливості до ГТ. Необхідні подальші дослідження для визначення ролі сучасних протизаплідних гормональних препаратів у контексті ризиків РГЗ та резистентності до лікування.

Спадкові фактори обумовлюють до 10 % усіх випадків РГЗ. До критеріїв спадкового РГЗ відносять: наявність у родині 2 та більше родичів I–II ступенів спорідненості, які мали РГЗ; діагностування пухлин у жінок раннього віку; двобічне ураження грудних залоз; первинна множинність новоутворень у пробанда та його родичів; специфічні пухлинні асоціації (синдром сімейного РГЗ/яєчників, синдром сімейного РГЗ/яєчників/ендометрія/товстої кишки (синдром Лінча) тощо), діагностування РГЗ у чоловіків [122].

Більшість клінічних випадків спадкового РГЗ (до 30 %) пов’язана з мутаціями в генах *BRCA1* та *BRCA2*, що супроводжуються дефектами у регуляції клітинного циклу, процесів диференціювання, апоптозу, хромосомними аберраціями. Інші молекулярні зміни відбуваються переважно в генах *TP53, ATM, PTEN, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2, CHEK* [123].

В обох групах нашого дослідження статистично достовірних розбіжностей щодо обтяженості онкологічного анамнезу не виявлено (32,35 % основної групи проти 33,33 % контрольної групи, χ^2=0,009; p=0,926), що виключає спадкові передумови (передусім *BRCA1/2* мутації) раннього прогресування РГЗ.

Очікувано, що у 20–30 % пацієнтів з РГЗ виникнуть віддалені метастази після комплексного лікування [188]. Проявом метастатичного РГЗ може бути

широкий спектр клінічних ознак та суб'єктивних симптомів, виразність яких залежить від локалізації та об'єму вторинного ураження.

За даними літератури, кісткова тканина є класичним органом, що уражається метастазами при РГЗ, зокрема при люмінальному А та люмінальному В/HER2-негативному підтипах. Z. Yu та співавт. (2021) вважали, що 25 % пацієнтів не матимуть симптомів на момент встановлення факту метастазавання у кістки, 75 % пацієнтів страждатимуть від остеоалгії, гіперкальціємії, пухлинної інфільтрації кісткового мозку, патологічних переломів чи компресії спинного мозку [187].

Було визначено, що в залучених у наше дослідження хворих, ізольоване ураження кісток достовірно частіше було виявлено в контрольній групі хворих на метастатичний РГЗ – 14 (29,17 %) випадків проти одного (2,94 %) випадку в основній групі (χ^2=0,003; p<0,05). Поєднане (з/чи метастазами у м'які тканини, лімфатичні вузли, легені, печінку) метастатичне ураження кісток було визначено більш ніж у половини хворих. Розподіл в обох групах становив – 23 (67,65 %) випадки в основній та 31 (64,58 %) – у контрольній групі, без достовірної різниці (χ^2= 0,083; p= 0,774). Усім хворим з діагностованими метастазами у кістки було призначено бісфосфонатотерапію (введення золедронової кислоти 4 мг кожні 28 днів).

За даними літератури, метастази у кістки при РГЗ виникають у майже 70 % хворих та мають переважно літичний характер [171]. Ускладнення кісткових метастазів може проявлятися патологічними переломами, дисфункцією тазових органів внаслідок компресії спинного мозку, що суттєво погіршує якість життя хворих. Для запобігання подальшого метастатичного ураження кісток та з лікувальною метою загальноприйнято використання терапії бісфосфонатами. Механізм дії бісфосфонатів полягає у пригніченні активності остеокластів, що відповідають за резорбцію кісткової тканини. Іншим препаратом, що використовується для лікування кісткових метастазів, є деносумаб. Деносумаб є повністю гуманізованим моноклональним антитілом з високою афінністю та специфічністю до RANKL, зв'язуючись з яким також

пригнічує активність остеокластів. Ефективність деносумабу еквівалентна використанню препаратів групи бісфосфонатів, частота побічних явищ є зіставною [172]. Отже, в нашому дослідженні усім пацієнткам з метастатичним ураженням кісток, було надано перевагу введення бісфосфонатів, в якості першої лінії лікування вогнищ осьового скелета. Для хворих, залучених у наше дослідження, не було необхідності у проведенні променевої терапії, що є ефективним методом паліативної допомоги для зменшення болю, зупинки деструкції тканини та локального контролю захворювання [189].

Окрім кісток, найчастіше за все цільовими органами метастазавання РГЗ є печінка, легені та головний мозок. Вісцеральне метастазавання асоціюється з гіршим прогнозом, при цьому загальна 5-річна виживаність знижується до 23 %, порівняно із загальною виживаністю 80 % при неметастатичному РГЗ [190]. До факторів схильності до метастазавання РГЗ відносять розмір пухлини, ступінь диференціації, кількість уражених лімфатичних вузлів та молекулярний підтип пухлини. Ураження печінки та мультиорганні метастази більш характерні для біологічно агресивніших підтипів РГЗ, як тричі негативний та HER2-позитивний РГЗ [131–133].

У нашому дослідженні за частотою діагностування вісцеральних метастазів (легені та печінку) не було виявлено статистичної різниці між основною та контрольною групами ($p>0,05$). Серед вісцеральних метастазів переважали ураження легеневої тканини в обох групах – 19 (55,88 %) випадків в основній групі та 15 (31,25 %) випадків у контрольній групі ($\chi^2= 4,975$; $p = 0,026$).

Випадків метастазавання у головний мозок не було, як ініціально, до моменту включення пацієнтів у дослідження, так і на фоні всього періоду лікування ГТ.

Емпірично вважається, що пухлини з рівнем експресії ER більше 50 % характеризуються ефективнішою відповіддю на ГТ. У роботі O. Pagani та співавт. (2020) описано результати 8-річної БРВ пацієнток, включених у великі

міжнародні дослідження TEXT та SOFT. Підгруповий аналіз включав вікові характеристики, розмір пухлини, кількість уражених лімфатичних вузлів, ступінь диференціювання пухлини, імуногістохімічні показники (у т.ч. рівні ER і PR більше чи менше 50 %) тощо [124]. Експресія рецепторів прогестерону (PR) при люмінальному (HER2-негативному) РГЗ є одним із прогностичних маркерів агресивності перебігу захворювання та чутливості до ГТ. Відсутність експресії PR визначає люмінальний В підтип РГЗ та може бути фактором аберантної передачі сигналів факторів росту, що спричиняє резистентність до ГТ, не зважаючи на наявну експресію ER [126, 127].

Нами досліджено, що високий рівень експресії ER (> 50 %) був у більшості пацієнток в обох групах (85,29 % в основній проти 89,58 % в контрольній групі, χ^2= 0,342; p=0,559). Понад 50 % експресії PR мали 44,12 % пацієнток основної групи проти 33,33 % контрольної групи, без статистично значущої відмінності (χ^2= 0,984; p=0,322).

Досліджено, що Кі-67 являє собою антиген у ядрі клітин у всіх фазах клітинного циклу, окрім фази спокою (G0). У зв'язку з тим, що Кі-67 присутній лише в проліферуючих клітинах, даний маркер був рекомендований у 2013 році експертами St Gallen International Breast Cancer Conference для стратифікації пухлин з високою та низькою проліферативною активністю. При індексі Кі-67 більше 20 % гормон-рецептор-позитивні пухлини відносять до люмінального підтипу В. Наразі характер динамічних змін показників Кі-67 вивчається у контексті первинної резистентності пухлин до неоад'ювантної ГТ [128,129]. Проте зберігаються постійні протиріччя щодо порогового значення Кі-67 для призначення ХТ в ад'ювантному режимі. Дані експертів St. Gallen 2021 вказують, що пацієнти зі значенням Кі-67 менше 5 % не повинні отримувати ХТ, водночас з рівнем Кі-67 більше 30 % потребують ХТ. Однак, більшість пацієнтів з люмінальним (HER2-негативним) РГЗ знаходиться між цими крайніми значеннями Кі-67. Тому і наразі панель експертів St. Gallen не може одноголосно визначити розподільчу точку Кі-67 між 10 % та 25 % для

призначення ХТ пацієнтам з раннім люмінальним (HER2-негативним) РГЗ [130].

У нашому дослідженні визначено, що експресію індексу Ki-67 понад 20 % мали пухлини хворих на РГЗ як основної (58,82 %), так і контрольної (58,33 %) групи, χ^2= 0,002; p=0,965.

Отже, виходячи з результатів нашого дослідження, можливо припустити, що даних тільки ІГХ аналізу недостатньо для прогнозування ефективності лікування у пацієнток з метастатичним РГЗ. Іншою проблемою є зміна рецепторного статусу метастатичних пухлин порівняно з первинними. За даними E. Lower та співавт. (2005), дискордантність ER виражена найчастіше і спостерігається у 30 % випадків [173]. До того ж, ІГХ методика означає якісне визначення рецепторів, а отже пов'язану з суб'єктивністю візуальну оцінку результатів патоморфологом, а також відмінністю імунореактивності використаних антитіл. M. Diecі та співавт., у 2013 р. порівняли результати виживаності у пацієнток з різним співвідношенням експресії ER первинної та метастатичної пухлин. Так, при зміні рецепторного статусу медіана БРВ склала 27 проти 50 міс., у разі його збереження (p=0,01), а ЗВ – 59 мвс. проти 112 міс. (p=0,0005) відповідно [174].

Таким чином, згідно з міжнародними рекомендаціями лікування метастатичного РГЗ необхідно оцінювати біологічний підтип пухлини під час кожного прогресування РГЗ до призначення медикаментозного лікування. Проте проведення повторних біопсій може супроводжуватися технічними ризиками процедури (кровотечі, інфікування, травмування органів тощо) та недостатнім забором матеріалу для проведення ІГХ тестування. Тому пошук неінвазивних, безпечних та високоінформативних методів діагностики вкрай важливий у контексті прогнозування чутливості до лікування у хворих з РГЗ та проведення моніторингу відповіді до нього. Тому визначення варіантів гена *ESR1* (A-351G, T-397C) дозволить обрати оптимальну лікувальну тактику та передбачити її ефективність, що сприятиме покращенню показників виживаності у пацієнтів з метастатичним РГЗ.

Нами проведено молекулярно-генетичне тестування 82 пацієнток на метастатичний люмінальний (HER-негативний) РГЗ, які отримали в якості 1 лінії терапії нестероїдні ІА (летрозол/анастрозол) та мали прогресування захворювання на їх фоні. Встановлено, що генотип АА за геном *ESR1* (A-351G) спостерігався у 47 (57,3 %) жінок. Генотипи – AG та GG за геном *ESR1* (A-351G) виявили у 27 (32,9 %) та 8 (9,8 %) пацієнток відповідно. Аналогічний розподіл виявлено за геном *ESR1* (T-397C), а саме 44 (53,7 %) випадки реєстрації генотипу ТТ та 25 (30,5 %) і 13 (15,8 %) випадків ТС і СС відповідно. Виявлено статистично достовірну перевагу у розповсюдженості як генотипів AG та GG за геном *ESR1* (A-351G) χ^2=11,515; p<0,001, так і ТС та СС за геном *ESR1* (T-397C) χ^2=0,03123; p<0,05 серед пацієнток основної групи з раннім прогресуванням захворювання (до 1 року).

Було проведено аналіз щодо існування кореляції між варіантами гена *ESR1* та клініко-анамнестичними характеристиками хворих. Згідно з отриманими нами даними, зв'язку між генотипами 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* з менопаузальним статусом пацієнток, їх ІМТ, наявністю досвіду паління, прийому гормональних оральних контрацептивів, а також обтяженістю гінекологічного та/чи сімейного анамнезів не було виявлено (p<0,05). За оцінкою метастатичного навантаження, тільки у пацієнток з метастатичним (HER2-негативним) РГЗ та наявністю генотипів ТС та СС гена *ESR1* (T-397C) достовірно частіше зустрічалось метастатичне ураження печінки – 10 (34,48 %) випадків в основній групі та один (11,11 %) – у контрольній (p<0,05), що є прогностично несприятливим фактором перебігу захворювання; відмінностей за геном *ESR1* (A-351G) не виявлено (p<0,05). Було визначено, що наявність генотипів AG, GG за геном ESR1 (A-351G) достовірно збільшувала імовірність розвитку раннього прогресування на фоні гормонотерапії ІА в середньому в 2,4 раза (ВР 2,39; 95 % ДІ = 1,41–4,04), (p < 0,001), водночас ризик виникнення раннього прогресування у хворих з генотипами ТС та СС за геном *ESR1* (T-397C) підвищується в 4,5 раза (ВР 4,55; 95 % ДІ = 2,48–8,33), (p < 0,001). Отже, за результатами нашого дослідження ризик раннього

прогресування був у 4,7 раза вищим у хворих з одночасним виявленням генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* (ВР 4,66; 95 % ДІ = 2,32–9,34), ($p < 0,001$).

Також нами визначено вплив генетичних факторів на показники виживаності. Так, встановлено, що медіана БРВ у хворих з наявністю генотипів 351 AG та 351 GG гена *ESR1* є нижчою (10 міс.), ніж у хворих з генотипом 351 AA гена *ESR1* (15 міс.), $p<0,05$. Достовірну різницю медіан БРВ було підтверджено і у хворих з наявними наступними генотипами гена *ESR1 (*T-397C): для TC та CC медіана БРВ склала 9,5 міс., а з генотипом TT досягла 19,5 міс., $p<0,05$. Враховуючи високе сполучення між розповсюдженням як генотипів 351 AG, 351 GG, так і 397 TC, 397 CC гена *ESR1* з віддаленими результатами лікування, було проведено аналіз сумісного їх виявлення та можливої зміни показників виживаності. У цьому випадку, також була виявлена достовірна різниця у медіані БРВ у пацієнток зі сполученим (одночасним) діагностуванням генотипів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* – 9,0 міс. на противагу 18,5 міс. у групі з генотипами 351 AA та 397 TT гена *ESR1*, $p<0,05$.

Отже, за результатами нашого дослідження, клінічні дані пацієнтів не є достатньою інформацією для прогнозування ризиків раннього прогресування у хворих, які отримують ГТ з приводу метастатичного люмінального (HER2-негативного) РГЗ. Виявлення генотипів 351 AG, 351 GG та/чи 397 TC, 397 CC гена *ESR1* є фактором нечутливості до ГТ ІА.

За даними S. Kropyvko та співавт. (2019) коротка форма гена *ITSN-S* може використовуватися як потенційний негативний прогностичний фактор при метастазаванні РГЗ [2].

В рамках нашого дослідження було проведено кількісну оцінку вмісту короткої (ITSN2-S) ізоформи гена *ITSN2* в клітинах біопсійного матеріалу пухлини методом ПЛР. Виявлено достовірно значущі розбіжності у рівнях експресії гена *ITSN2-S* між основною та контрольною групами ($p<0,05$). При оцінюванні ризику раннього прогресування РГЗ, нами визначено збільшення в

3,9 раза вірогідності резистентності до ГТ у хворих з рівнем експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 (p <0,001). Медіана БРВ у пацієнток групи низької експресії гена *ITSN2-S* (≤ 2,0) складала 7 міс. на противагу групі підвищеної експресії гена *ITSN2-S* (> 2,0), де вона досягла 14 міс. (p <0,05).

Отже, нами виділено такі чинники несприятливого прогнозу щодо ефективності ГТ нестероїдними ІА у хворих з метастатичним люмінальним (HER2 -негативним) РГЗ: наявність генотипів 351 AG, 351 GG та/чи 397 TC, 397 CC гена *ESR1* та низький рівень експресії гена *ITSN2-S* (≤ 2,0), що стало підставою оцінки комбінації цих факторів в якості предикторів виживаності даної когорти пацієнтів. Встановлено істотну різницю між медіаною БРВ у пацієнтів з сполученням генотипів 351 AG, 351 GG та/чи 397 TC, 397 CC гена *ESR1* і низькою експресією гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 (6 міс.) та медіаною БРВ у хворих з генотипами 351 AA, 397 TT гена *ESR1* та з експресією гена *ITSN2-S* > 2,0 (22 міс.), p=0,005.

За результатами нашого дослідження ЗВ у більшості пацієнток склала понад 5 років. Так, медіана ЗВ в основній групі була 56,3 міс., у контрольній групі – 73,5 міс.; p=0,59. Такі показники, вірогідно, є результатом своєчасного діагностування прогресування захворювання і раціонального використанням сучасних режимів медикаментозного лікування, що відображено у запропонованому нами, за результатами даної роботи, алгоритмі лікування хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) РГЗ (див. рис. 3.12).

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях:

– Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О. Роль мутацій гена ESR1 у розвитку резистентності до гормонотерапії у хворих із люмінальними підтипами раку грудної залози. Клінічна онкологія. 2018. Т. 8, № 1 (29). С. 24–27. ISSN: 2410-2792.

– Кропивко С.В., Циба Л.О., Новохацька О.В., Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Грабовий О.М., Риндич А.В. Аналіз експресії ізоформ ITSN2 та

TKS5 в пухлинах грудної залози людини. Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. 2018. Т. 16, № 1. С. 20–26. ISSN: 1810-7834.

– Kropyvko S.V., Tsyba L.O., Novokhatska O.V., Nemesh Y.M., Syvak L.A., Tarasenko T.Ye., Grabovoy A.N., Rynditch A.V. Expression of ITSN2 and TKS5 in different subtypes of breast cancer tumors. Biopolymers and Cell. 2019. V. 35, № 1. P. 21–29. ISSN: 0233-7657.

– Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Мартинюк О.М., Майданевич Н.М., Касап Н.В., Човган О.Є. Прогнозування перебігу метастатичного люмінального (Her2/neu-негативного) раку грудної залози. Клінічна онкологія, 2020. Т. 10, № 1–2 (37–38). С. 60–64. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.27159.

– Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Тарасенко Т.Є., Мартинюк О.М. Вплив поліморфізмів хемокінів на ефективність хіміотерапії у хворих на Her2/neu-негативний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2021. Т. 11, № 3–4 (43–44). С. 127–129. ISSN: 2410-2792

– Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О., Мартинюк О.М., Бондар М.В. Сучасний стан гормонотерапії хворих на метастатичний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2022. Т. 12, № 1–2 (45–46). С. 54–56. ISSN: 2410-2792.

– Тарасенко Т.Є. Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30, № 2. С. 50–61. https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування та практичне вирішення актуального наукового завдання сучасної онкології – підвищення ефективності лікування хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози з урахуванням варіантів гена рецептора естрогену.

1. Досліджено клініко-анамнестичні дані: у пацієнток основної групи з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ в анамнезі частіше була виявлена гінекологічна патологія (58,82 % хворих основної групи проти 27,08 % контрольної групи, $p < 0,05$); високий рівень експресії ER (85,29 % проти 89,58 %, $\chi^2= 0,342$; $p=0,559$); понад 50 % експресією PR (44,12 % проти 33,33 %, $\chi^2= 0,984$, $p=0,322$); експресію індексу Ki-67 понад 20 % визначали у 58,82 % основної групи проти 58,33 % контрольної ($\chi^2= 0,002$, $p=0,965$).

2. Визначено, що у пацієнток основної групи в 1,7 раза частіше виявляли генотипи 351 AG та 351 GG гена *ESR1* (A-351G) ($\chi^2=11,515$; $p<0,001$); в 3,2 раза частіше генотипи 397 TC та 397 CC гена *ESR1* (T-397C) ($\chi^2=6,50$; $p<0,05$), що асоціювалися з метастатичним ураженням печінки ($p<0,05$); в 3,9 раза частіше була низька експресія (≤ 2,0) гена *ITSN2-S* (ВР 3,88; 95 % ДІ = 1,35–11,17; $p < 0,001$).

3. Досліджено, що прогресування РГЗ впродовж 12 міс. лікування ІА за критеріями RECIST 1.1 частіше спостерігалось в основній групі (35,29 % проти 0,0 % в контрольній групі), $\chi^2= 0,00001$; $p<0,05$.

4. Визначено, що ризик раннього прогресування в 2,4 раза вищий у хворих з генотипами 351 AG, 351 GG гена *ESR1* (64,71 % проти 27,08 % випадків, $\chi^2= 11,515$; $p<0,001$); в 4,5 раза вищий у хворих з генотипами 397 TC, 397 CC гена *ESR1* (ВР 4,55; 95 % ДІ = 2,48–8,33; $p < 0,001$); в 4,7 раза вищий при одночасних генотипах 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* (ВР 4,66; 95 % ДІ = 2,32–9,34; $p < 0,001$); в 3,9 раза вищий у разі експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 (ВР 3,88; 95 % ДІ = 1,35–11,17; $p < 0,001$). Поєднання генотипів 351 AG,

351 GG та 397 TC, 397 CC гена *ESR1* і низької експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 асоціювалося з суттєвим погіршенням показників медіани безрецидивної виживаності (6 міс. проти 22 міс.) порівняно з хворими без поліморфізмів гена *ESR1* та з експресією гена *ITSN2-S* > 2,0 (p=0,005).

5. Доведено, що до групи високого ризику раннього прогресування метастатичного люмінального (HER2-негативного) раку грудної залози відносяться пацієнтки з наявністю принаймні одного з факторів: генотип 351-AG, 351-GG та/чи 397-TC, 397-CC гена *ESR1*; рівень експресії гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 ум. од.

6. Запропонована тактика ведення пацієнток групи високого ризику розвитку резистентності до гормонотерапії інгібіторами ароматази (генотипи 351 AG, 351 GG та/чи 397 TC, 397 CC гена *ESR1* у крові чи/або низька експресія гена *ITSN2-S* ≤ 2,0 у пухлинній тканин) з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) раком грудної залози: більш ретельний моніторинг об’єктивної відповіді до ГТ нестероїдними інгібіторами ароматази (кожні 3 міс.), розглянути можливість застосування таргетних препаратів (CDK 4/6 інгібіторів), а у разі прогресування захворювання – надати перевагу комбінованим режимам ГТ з включенням CDK 4/6 чи mTOR інгібіторів, за їх недоступності – призначати хіміотерапію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення ризику резистентності до гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози доцільно визначати варіанти гена *ESR1* A-351G (rs9340799) та T-397C (rs2234693) у крові методом полімеразної ланцюгової реакції.

2. Додатковим фактором прогнозу розвитку нечутливості до гормонотерапії може слугувати ПЛР визначення рівня експресії гена *ITSN2-S* у біопсійному матеріалі пухлини раку грудної залози.

3. Пацієнткам з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ з генотипами 351 AG, 351 GG та/чи 397 TC, 397 CC гена *ESR1* у крові чи/або низькій експресії гена *ITSN2-S* $\leq$ 2,0 у пухлинній тканині рекомендовано проводити більш ретельний моніторинг об’єктивної відповіді до гормонотерапії нестероїдними інгібіторами ароматази, розглянути можливість застосування таргетних препаратів (CDK 4/6 інгібіторів), а у разі прогресування захворювання – надати перевагу комбінованим режимам гормонотерапії з включенням CDK 4/6 чи mTOR інгібіторів, за їх недоступності – призначати хіміотерапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1.Jatoi I., Rody A. Management of Breast Diseases. Springer; 2016. 649 p.

2.Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018; 29(8): 1634–57.

3.Budny A, Starosławska E, Budny B, Wójcik R, Hys M, Kozłowski P, et al. Epidemiologia oraz diagnostyka raka piersi. Pol Merkur Lekarski. 2019 May 27; 46(275): 195–204.

4.Nguyen B, Deck KB, Sinha R, Kerlin D, Garcia AA, Barone JL, et al. Comparison of MammaPrint, BluePrint, and TargetPrint with clinical parameters in patients with breast cancer: Findings from a prospective United States cohort. Ann Surg Oncol. 2012 Oct; 19(10): 3257–63. doi: 10.1245/s10434–012–2561–6.

5.Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019 Jan 22; 321(3): 288–300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. PMID: 30667505.

6.Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004 Dec 30;351(27):2817-26. doi: 10.1056/NEJMoa041588.

7.Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020; 6: 367–74. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4794.

8.Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. Am J Clin Pathol. 2005 Jan; 123(1): 21–7. doi: 10.1309/4wv79n2ghj3x1841.

9.DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Nov; 69(6):438–51. doi: 10.3322/caac.21583.

10. Llombart-Cussac A, Pivot X, Biganzoli L, Cortes-Funes H, Pritchard KI, Pierga JY, et al. A prognostic factor index for overall survival in patients receiving first-line chemotherapy for HER2-negative advanced breast cancer: an analysis of the ATHENA trial. Breast. 2014 Oct; 23(5): 656–62. doi: 10.1016/j.breast.2014.06.017.

11. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet. 2011 Aug 27; 378(9793): 771–84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.

12. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2018; 18(11): 1101–12.

13. Kharb R, Haider K, Neha K, Yar MS. Aromatase inhibitors: Role in postmenopausal breast cancer. Arch Pharm (Weinheim). 2020 Aug; 353(8): e2000081. doi: 10.1002/ardp.202000081.

14. Dowsett M, Howell A. Breast cancer: aromatase inhibitors take on tamoxifen. Nat Med. 2002; 8(12): 1341–4.

15. Mouridsen HT. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. Curr Med Res Opin. 2006 Aug; 22(8): 1609–21.

16. Carpenter R. Choosing early adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: aromatase inhibitors versus tamoxifen. Eur J Surg Oncol. 2008 Jul; 34(7): 746–55.

17. Hadji P. Menopausal symptoms and adjuvant therapy-associated adverse events. Endocr Relat Cancer. 2008 Mar; 15(1): 73–90.

18. Jackisch C, Kreienberg R, Blettner M, Harbeck N, Lück HJ, Haidinger R, et al. Assessment of Quality of Life in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Participating in the PACT Trial: The Impact of Additional Patient Information Material Packages and Patient Compliance. Breast Care (Basel). 2020 Jun; 15(3): 236–45.

19. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2016 Dec 17; 388(10063): 2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.

20. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al: A phase III randomized trial of anastrozole versus anastrozole and fulvestrant as first-line therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer: SWOG S0226. Cancer Res. 2011; 71 (24): S1-1.doi: 10.1158/0008-5472.SABCS11-S1-1.

21. Rita S. Mehta, William E. Barlow, Kathy S. Albain, Ted A. Vandenberg, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2019; 380: 1226–34. doi: 10.1056/NEJMoa1811714.

22. Fanning SW, Greene GL. Next-Generation ERα Inhibitors for Endocrine-Resistant ER+ Breast Cancer. Endocrinology. 2019 Apr 1;160(4):759–69. doi: 10.1210/en.2018-01095.

23. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group: Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol. 2001; 12: 1527–32.

24. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as fi rst-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the european organisation for research and treatment of cancer breast cancer cooperative group. Ann Oncol. 2003, 14: 1391–8.

25. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2006 Sep 20; 98(18): 1285–91. doi: 10.1093/jnci/djj357.

26. Miller WR, Larionov AA. Understanding the mechanisms of aromatase inhibitor resistance. Breast Cancer Res. 2012 Jan 19;14(1):201. doi: 10.1186/bcr2931.

27. Rugo HC, Rumble RB, Macrae E. Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol. 2016 Sep 1; 34(25): 3069–103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.

28. National Comprehensive Cancer Network. (2023). Breast Cancer (version 4.2023). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.

29. Puhalla S, Bhattacharya S, Davidson NE. Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care. Mol Oncol. 2012 Apr;6(2):222-36. doi: 10.1016/j.molonc.2012.02.003.

30. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guiedlines for Advanced Breast Cancer (ABC3). Ann Oncol. 2017 Jan 1; 28(1): 16–33. doi: 10.1093/annonc/mdw544.

31. Pereira B, Chin SF, Rueda OM, Vollan HK, Provenzano E, Bardwell HA, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. Nat Commun. 2016 May 10;7:11479. doi: 10.1038/ncomms11479.

32. Rinaldi J, Sokol ES, Hartmaier RJ, Trabucco SE, Frampton GM, Goldberg ME, et al. The genomic landscape of metastatic breast cancer: Insights from 11,000 tumors. PLoS One. 2020; 15(5): e0231999. doi:10.1371/journal.pone.0231999.

33. Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. JAMA Oncol. 2016 Oct 1; 2(10): 1310–5. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1279.

34. Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Cutts RJ, Pearson A, Tarazona N, et al. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. Transl Med. 2015 Nov 11; 7(313): 313ra182. doi: 10.1126/scitranslmed.aac7551.

35. Spoerke JM, Gendreau S, Walter K, Qiu J, Wilson TR, Savage H, et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic

breast cancer patients receiving fulvestrant. Nat Commun. 2016 May 13; 7: 11579. doi: 10.1038/ncomms11579.

36. Hutcheson I, Knowlden JM, Madden TA, Barrow D, Gee JM, Wakeling AE, et al. Estrogen receptormediated modulation of the EGFR/MAPK pathway in tamoxifen-resistant MCF-7 cells. Breast Cancer Res Treat. 2003 Sep; 81(1): 81–93. doi: 10.1023/A:1025484908380.

37. Kahlert S, Nuedling S, van Eickels M, Vetter H, Meyer R, Grohe C., et al. Estrogen receptor alpha rapidly activates the IGF-1 receptor pathway. J Biol Chem. 2000 Jun 16;275(24):18447–53. doi: 10.1074/jbc.M910345199.

38. Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, Kitamoto T, Uchiyama S, Sasaki H, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen activated protein kinase. Science. 1995 Dec 1; 270(5241): 1491–4. doi: 10.1126/science.270.5241.1491.

39. Roop R, Ma CX. Endocrine resistance in breast cancer: molecular pathways and rational development of targeted therapies. Future Oncol. 2012; 8(3): 273–92.

40. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. Cancer Cell. 2020 Apr 13;37(4):496–513. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.009.

41. Тарасенко ТЄ, Сивак ЛА, Верьовкіна НО, Лялькін СА, Мартинюк ОМ, Майданевич НМ, Касап НВ, Човган ОЄ. Прогнозування перебігу метастатичного люмінального (Her2/neu-негативного) раку грудної залози. Клінічна онкологія. 2020; 10(1–2): 65–9. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.27159.

42. Сивак ЛА, Тарасенко ТЄ, Лялькін СА, Верьовкіна НО. Роль мутацій гена *ESR1* у розвитку резистентності до гормонотерапії у хворих з люмінальними підтипами раку грудної залози. Клінічна онкологія. 2018; 8(1): 24–7.

43. Martínez-Montiel N, Anaya-Ruiz M, Pérez-Santos M, Martínez-Contreras RD. Alternative Splicing in Breast Cancer and the Potential Development

of Therapeutic Tools. Genes (Basel). 2017 Oct 5; 8(10): 217. doi: 10.3390/genes8100217.

44. Lei JT, Anurag M, Haricharan S, Gou X, Ellis MJ. Endocrine therapy resistance: new insights. Breast. 2019; 48 Suppl 1(Suppl 1): S26-S30. doi:10.1016/S0960-9776(19)31118-X.

45. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2012; 30(6): 587–92. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5232.

46. Goldhirsch A, Colleoni M, Gelber RD. Endocrine therapy of breast cancer. Ann Oncol. 2002; 13 Suppl 4: 61–8. doi: 10.1093/annonc/mdf640.

47. Zhang QX, Borg A, Wolf DM, Oesterreich S, Fuqua SA. An estrogen receptor mutant with strong hormone-independent activity from a metastatic breast cancer. Cancer Res. 1997 Apr 1; 57(7): 1244–9.

48. Griffith OL, Spies NC, Anurag M, Griffith M, Luo J, Tu D, et al. The prognostic effects of somatic mutations in ER-positive breast cancer. Nat. Commun. 2018 Sep 4;9(1):3476. doi: 10.1038/s41467-018-05914-x.

49. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016 Sep 1; 34(25): 2961–8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061.

50. Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. Cancer Cell. 2018 Sep 10; 34(3):427–38. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.

51. Karnic PS, Kulcarni S, Liu XP, Budd GT, Bukowski RM. Estrogen receptor mutations in tamoxifen-resistant breast cancer. Cancer Res. 1994 Jan 15;54(2):349–53.

52. Roodi N, Bailey LR, Kao WY, Verrier CS, Yee CJ, Dupont WD, et al. Estrogen receptor gene analysis in estrogen receptor-positive and receptor-negative

primary breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1995 Mar 15; 87(6): 446–51. doi: 10.1093/jnci/87.6.446.

53. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M, Schiff R. ESR1 mutations as a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Oct; 12(10): 573–83. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.117.

54. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012 Oct 4; 490(7418): 61–70. doi: 10.1038/nature11412.

55. Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr RA, Will M, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1439–45. doi: 10.1038/ng.2822.

56. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1446–51. doi: 10.1038/ng.2823.

57. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, Frampton G, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res. 2014 Apr 1; 20(7): 1757–67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2332.

58. Guttery DS, Page K, Hills A, Woodley L, Marchese SD, Rghebi B, et al. Noninvasive detection of activating estrogen receptor 1 (ESR1) mutations in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. Clin Chem. 2015 Jul; 61(7): 974–82. doi: 10.1373/clinchem.2015.238717.

59. Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin SF, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2013 Mar 28; 368(13): 1199–209. doi: 10.1056/NEJMoa1213261.

60. Angus L, Beije N, Jager A, Martens JW, Sleijfer S. ESR1 mutations: Moving towards guiding treatment decision-making in metastatic breast cancer patients. Cancer Treat Rev. 2017 Jan; 52: 33–40. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.001.

61. Takeshita T, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Inao T, Sueta A, Fujiwara S, et al. Droplet digital polymerase chain reaction assay for screening of

ESR1 mutations in 325 breast cancer specimens. Transl Res. 2015 Dec; 166(6): 540–53. doi: 10.1016/j.trsl.2015.09.003.

62. Leyland-Jones B, Gray KP, Abramovitz M, Bouzyk M, Young B, Long B, et al. BIG 1-98 Collaborative Group. ESR1 and ESR2 polymorphisms in the BIG 1-98 trial comparing adjuvant letrozole versus tamoxifen or their sequence for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2015 Dec; 154(3): 543–55. doi: 10.1007/s10549-015-3634-6.

63. Shomali M, Cheng J, Koundinya M, Weinstein M. Identification of SAR439859, an orally bioavailable selective estrogen receptor degrader (SERD) that has strong antitumor activity in wild-type and mutant ER+ breast cancer models. Cancer Res.2017;77(4 Suppl): P3-04-05.

64. Jhaveri K, Winer EP, Lim E, Fidalgo JA, Bellet M, Mayer IA, et al. Abstract PD7-05: A first-in-human phase I study to evaluate the oral selective estrogen receptor degrader (SERD), GDC-9545, in postmenopausal women with estrogen receptor-positive (ER^+) HER2-negative ($HER2^-$) metastatic breast cancer. Cancer Research. 2020; 80: PD7-05.

65. Kaklamani V, Bardia A, Wilks S, Weise A, Richards D, Harb W, et al. Abstract PD7–07: Final analysis of phase 1 study of elacestrant (RAD1901), a novel selective estrogen receptor degrader (SERD), in estrogen receptor positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer. Cancer Research. 2020; 80: PD7-07.

66. Paoletti C, Schiavon G, Dolce EM, Darga EP, Carr TH, Geradts J, et al. Circulating Biomarkers and Resistance to Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancers: Correlative Results from AZD9496 Oral SERD Phase I Trial. Clin Cancer Res. 2018 Dec 1; 24(23):5860–72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1569.

67. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson IR, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. Lancet Oncol 2020; 21: 1296–308. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30444-7.

68. Du T, Sikora MJ, Levine KM, Tasdemir N, Riggins RB, Wendell SG, et al. Key regulators of lipid metabolism drive endocrine resistance in invasive lobular breast cancer. Breast Cancer Res. 2018 Sep 4; 20(1): 106. doi: 10.1186/s13058-018-1041-8.

69. Pucharcos C., Estivill X., de la Luna S. Intersectin 2, a new multimodular protein involved in clathrin-mediated endocytosis. FEBS Lett. 2000 Jul 28; 478(1–2): 43–51. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01793-2.

70. Herrero-Garcia E, O'Bryan JP. Intersectin scaffold proteins and their role in cell signaling and endocytosis, Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2017 Jan; 1864(1): 23–30. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.10.005.

71. Wang JB, Wu WJ, Cerione RA. Cdc42 and Ras cooperate to mediate cellular transformation by intersectin-L. J Biol Chem. 2005 Jun 17; 280(24): 22883–91. doi: 10.1074/jbc.M414375200.

72. Russo A, O'Bryan JP. Intersectin 1 is required for neuroblastoma tumorigenesis. Oncogene. 2012 Nov 15; 31(46): 4828–34. doi: 10.1038/onc.2011.643.

73. Bardita C, Predescu D, Justice MJ, Petrache I, Predescu S. In vivo knockdown of intersectin-1s alters endothelial cell phenotype and causes microvascular remodeling in the mouse lungs. Apoptosis. 2013 Jan; 18(1): 57–76. doi: 10.1007/s10495-012-0762-x.

74. Pucharcos C, Casas C, Nadal M, Estivill X, de la Luna S. The human intersectin genes and their spliced variants are differentially expressed. Biochim Biophys Acta. 2001 Oct 31; 1521(1-3): 1–11. doi: 10.1016/s0167-4781(01)00276-7.

75. Adams A, Thorn JM, Yamabhai M, Kay BK, O'Bryan J. P. Intersectin, an Adaptor Protein Involved in Clathrin-mediated Endocytosis, Activates Mitogenic Signaling Pathways. J Biol Chem. 2000 Sep 1; 275(35): 27414–20. doi: 10.1074/jbc.M004810200.

76. McGavin MK, Badour K, Hardy LA, Kubiseski TJ, Zhang J, Siminovitch KA. The intersectin 2 adaptor links Wiskott Aldrich Syndrome protein (WASp)-

mediated actin polymerization to T cell antigen receptor endocytosis. J Exp Med. 2001 Dec 17; 194(12): 1777–87. doi: 10.1084/jem.194.12.1777.

77. Tsyba L, Nikolaienko O, Dergai O, Dergai M, Novokhatska O, Skrypkina I, Rynditch A. Intersectin multidomain adaptor proteins: Regulation of functional diversity. Gene. 2011 Mar 1; 473(2): 67–75. doi: 10.1016/j.gene.2010.11.016.

78. Gryaznova T, Kropyvko S, Burdyniuk M, Gubar O, Kryklyva V, Tsyba L, Rynditch A. Intersectin adaptor proteins are associated with actin-regulating protein WIP in invadopodia. Cell. Signal. 2015; 27(7): 1499–508. doi: 10.1016/j.cellsig.2015.03.006.

79. Staub E, Groene J, Heinze M, Mennerich D, Roepcke S, Klaman I, et al. An expression module of WIPF1-coexpressed genes identifies patients with favorable prognosis in three tumor types. J Mol Med. 2009; 87: 633–44. doi: 10.1007/s00109-009-0467-y.

80. Murphy DA, Courtneidge SA. The 'ins' and 'outs' of podosomes and invadopodia: characteristics, formation and function. Nat Rev Mol Cell Biol. 2011 Jun 23; 12(7): 413–26. doi: 10.1038/nrm3141.

81. Courtneidge SA. Cell migration and invasion in human disease: the Tks adaptor proteins. Biochem Soc Trans. 2012 Feb; 40(1): 129–32. doi: 10.1042/BST20110685.

82. Blouwa B, Sealsb D, Passa I, Diaz B, Courtneidge SA. A role for the podosome/invadopodia scaffold protein Tks5 in tumor growth in vivo. Eur J Cell Biol. 2008 Sep; 87(8–9): 555–67. doi: 10.1016/j.ejcb.2008.02.008.

83. Li CM, Chen G, Dayton TL, Kim-Kiselak C, Hoersch S, Whittaker CA, et al. Differential Tks5 isoform expression contributes to metastatic invasion of lung adenocarcinoma. Genes Dev. 2013 Jul 15; 27(14): 1557–67. doi: 10.1101/gad.222745.113.

84. Kropyvko SV, Tsyba LO, Novokhatska OV, Nemesh YM, Syvak LA, Tarasenko TYe, et al. Expression of ITSN2 and TKS5 in different subtypes of breast cancer tumors. Biopolymers and Cell. 2019; 35(1): 21–9.

85. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. Chirurgia (Bucur). 2017 Jul-Aug; 112(4): 413–17. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.413. PMID: 28862117.

86. Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. Nature Reviews Clinical Oncology. 2013; 10(9): 494–506. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.124.

87. Augereau P, Patsouris A, Bourbouloux E, Gourmelon C, Lacourtoisie SA, Rigaud DB, et al. Hormonoresistance in advanced breast cancer: a new revolution in endocrine therapy. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2017; 9(5): 335–46. doi: 10.1177/1758834017693195.

88. Chang DY, Ma WL, Lu YS. Role of Alpelisib in the Treatment of PIK3CA-Mutated Breast Cancer: Patient Selection and Clinical Perspectives. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2021; 17:193–207. doi: 10.2147/TCRM.S251668.

89. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16; 380(20): 1929–40. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.

90. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2012 Feb 9; 366(6): 520–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.

91. Hortobagyi GN, Chen D, Piccart M, Rugo HS, Burris HA 3rd, Pritchard KI, et al. Correlative Analysis of Genetic Alterations and Everolimus Benefit in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From BOLERO-2. J Clin Oncol. 2016 Feb 10; 34(5): 419–26. doi: 10.1200/JCO.2014.60.1971.

92. Jones R, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer

(FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2020 Mar 1; 21(3): 345–57. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30817-4.

93. Turner N, Kingston B, Kilburn L, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson I, et al. Abstract GS3–06: Results from the plasmaMATCH trial: A multiple parallel cohort, multi-centre clinical trial of circulating tumour DNA testing to direct targeted therapies in patients with advanced breast cancer (CRUK/15/010). Cancer Res. 2020; 80 (4): GS3–06. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS3-06.

94. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, Droin N, Piscuoglio S, Carbuccia N, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. Nature. 2019 May; 569(7757): 560–4. doi: 10.1038/s41586-019-1056-z.

95. Pearson A, Proszek P, Pascual J, Fribbens C, Shamsher MK, Kingston B, et al. Inactivating NF1 Mutations Are Enriched in Advanced Breast Cancer and Contribute to Endocrine Therapy Resistance. Clin Cancer Res. 2020 Feb 1; 26(3): 608–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4044.

96. Mavratzas A, Marmé F. Treatment of Luminal Metastatic Breast Cancer beyond CDK4/6 Inhibition: Is There a Standard of Care in Clinical Practice? Breast Care (Basel). 2021 Apr; 16(2): 115–28. doi: 10.1159/000514561.

97. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan; 16(1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.

98. Turner NC, Jiang Yuqiu, O'Leary B, Hrebien S, Cristofanilli M, André F, et al. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant (P+F) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) and ESR1 mutations (mus) in circulating tumor DNA (ctDNA). J Clin Oncol. 2016; 34(suppl): abstr 512.

99. Bardia A, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, et al. Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2– advanced/metastatic breast cancer

following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. Cancer Res. 2022; 82 (4): GS2–02. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS21-GS2-02.

100. Bardia A, Kaklamani V, Wilks S, Weise A, Richards D, Harb W, et al. Phase I study of elacestrant (RAD1901), a novel selective estrogen receptor degrader, in ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2021 Apr 20; 39(12): 1360–70. doi: 10.1200/JCO.20.02272.

101. Lindeman GJ, Bowen R, Jerzak KJ, Song X, Decker T, Boyle FM, et al. Results from VERONICA: a randomized, phase II study of second-/third-line venetoclax (VEN) + fulvestrant (F) versus F alone in estrogen receptor (ER)-positive, HER2-negative, locally advanced, or metastatic breast cancer (LA/MBC). J Clin Oncol. 2021; 39(15): 1004. doi: 10.1200/ JCO.2021.39.15_suppl.1004.

102. Kurokawa H, Lenferink AE, Simpson JF, Pisacane PI, Sliwkowski MX, Forbes JT, et al. Inhibition of HER2/neu (erbB-2) and mitogen-activated protein kinases enhances tamoxifen action against HER2-overexpressing, tamoxifen-resistant breast cancer cells. Cancer Res. 2000 Oct 15; 60(20): 5887–94.

103. Smyth LM, Piha-Paul SA, Won HH, Schram AM, Saura C, Loi S, et al. Efficacy and Determinants of Response to HER Kinase Inhibition in HER2-Mutant Metastatic Breast Cancer. Cancer Discov. 2020 Feb; 10(2): 198–213. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0966.

104. Giltnane JM, Hutchinson KE, Stricker TP, Formisano L, Young CD, Estrada MV, et al. Genomic profiling of ER⁺ breast cancers after short-term estrogen suppression reveals alterations associated with endocrine resistance. Sci Transl Med. 2017 Aug 9; 9(402): eaai7993. doi: 10.1126/scitranslmed.aai7993.

105. Flanagan JJ, Qian Y, Gough SM, Andreoli M, Bookbinder M, Cadelina G, et al. Abstract P5-04-18: ARV-471, an oral estrogen receptor PROTAC degrader for breast cancer. Cancer Res. 2019; 79 (4): P5–04–18. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P5-04-18.

106. Lei JT, Shao J, Zhang J, Iglesia M, Chan DW, Cao J, et al. Functional Annotation of ESR1 Gene Fusions in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. Cell reports. 2018; 24: 1434–44.

107. Hong SP, Chan TE, Lombardo Y, Corleone G, Rotmensz N, Bravaccini S, et al. Single-cell transcriptomics reveals multi-step adaptations to endocrine therapy. Nat Commun. 2019 Sep 2; 10(1): 3840. doi: 10.1038/s41467-019-11721-9.

108. La Camera G, Gelsomino L, Caruso A, Panza S, Barone I, Bonofiglio D, et al. The Emerging Role of Extracellular Vesicles in Endocrine Resistant Breast Cancer. Cancers. 2021; 13(5):1160. https://doi.org/10.3390/cancers13051160.

109. Zinger L, Merenbakh-Lamin K, Klein A, Elazar A, Journo S, Boldes T, et al. Ligand-binding Domain-activating Mutations of ESR1 Rewire Cellular Metabolism of Breast Cancer Cells. Clin Cancer Res. 2019 May 1; 25(9): 2900–14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1505.

110. Bacci M, Lorito N, Ippolito L, Ramazzotti M, Luti S, Romagnoli S, et al. Reprogramming of Amino Acid Transporters to Support Aspartate and Glutamate Dependency Sustains Endocrine Resistance in Breast Cancer. Cell Rep. 2019 Jul 2;28(1):104-118.e8. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.010.

111. Bacci M, Giannoni E, Fearns A, Ribas R, Gao Q, Taddei ML, et al. miR-155 Drives Metabolic Reprogramming of ER+ Breast Cancer Cells Following Long-Term Estrogen Deprivation and Predicts Clinical Response to Aromatase Inhibitors. Cancer Res. 2016 Mar 15; 76(6):1615–26. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2038.

112. Lloyd MR, Wander SA, Hamilton E, Razavi P, Bardia A. Next-generation selective estrogen receptor degraders and other novel endocrine therapies for management of metastatic hormone receptor-positive breast cancer: current and emerging role. Ther Adv Med Oncol. 2022 Jul 30;14:17588359221113694. doi: 10.1177/17588359221113694.

113. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol. 2022 Apr 10; 40(11): 1231–58. doi: 10.1200/JCO.21.02767.

114. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: National Institutes of Health; 2000. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd%5Fb.pdf.

115. Pierce JP, Patterson RE, Senger CM, Flatt SW, Caan BJ, Natarajan L, et al. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. J Natl Cancer Inst. 2014 Jan; 106(1): djt359. doi: 10.1093/jnci/djt359.

116. Pieta B, Samulak D, Opala T, Wilczak M, Grodecka-Gazdecka S, Wieznowska-Maczyńska K. Analysis of odds ratio of increased relative risk of developing breast cancer in different groups of women. Eur J Gynaecol Oncol. 2010; 31(1): 50–4. PMID: 20349781.

117. Husby A, Wohlfahrt J, Øyen N, Melbye M. Pregnancy duration and breast cancer risk. Nat Commun. 2018 Oct 23; 9(1): 4255. doi: 10.1038/s41467-018-06748-3.

118. Yuan X, Yi F, Hou C, Lee H, Zhong X, Tao P, et al. Induced Abortion, Birth Control Methods, and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. J Epidemiol. 2019 May 5; 29(5): 173–9. doi: 10.2188/jea.JE20170318.

119. Dorchak JA, Maria S, Guarinoni JL, Duensing A, Somiari S, Cavanaugh J, et al. The Impact of Hormonal Contraceptives on Breast Cancer Pathology. Horm Cancer. 2018 Aug; 9(4): 240–53. doi: 10.1007/s12672-018-0332-y.

120. White Nicole D. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. Am J Lif Medicine. 2018 Jan 31; 12(3): 224–6. doi: 10.1177/1559827618754833.

121. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. Mol Oncol. 2010 Jun; 4 (3): 174–91. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.011.

122. Krammer J, Pinker-Domenig K, Robson ME, Gönen M, Bernard-Davila B, Morris EA, et al. Breast cancer detection and tumor characteristics in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. 2017 Jun; 163(3): 565–71. doi: 10.1007/s10549-017-4198-4.

123. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Aug 1; 30(8): 1194–220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.

124. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. J Clin Oncol. 2020 Apr 20; 38(12): 1293–303. doi: 10.1200/JCO.18.01967.

125. Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relaps. Ann Oncol. 2013 Mar; 24(3): 661–8. doi: 10.1093/annonc/mds430.

126. Sato K, Miyashita M, Ishida T, Suzuki A, Tada H, Watanabe G,et al. Prognostic significance of the progesterone receptor status in Ki67-high and -low Luminal B-like HER2-negative breast cancers. Breast Cancer. 2016 Mar; 23(2): 310–7. doi: 10.1007/s12282-014-0575-6.

127. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, PiccartGebhart M, Thürlimann B, et al. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann. Oncol. 2013; 24(9): 2206–23. doi: 10.1093/ annonc/mdt303.

128. Kanyılmaz G, Yavuz BB, Aktan M, Karaağaç M, Uyar M, Fındık S. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. Eur J Breast Health. 2019 Oct 1; 15(4): 256–61. doi: 10.5152/ejbh.2019.4778.

129. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2021 Apr; 16(2): 135–43. doi: 10.1159/000516114.

130. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. Oncotarget. 2017; 8(17): 27990–6. doi: 10.18632/oncotarget.15856.

131. Piñeiro R. Introduction – Biology of Breast Cancer Metastasis and Importance of the Analysis of CTCs. Adv Exp Med Biol. 2020; 1220: 1–10. doi: 10.1007/978-3-030-35805-1_1.

132. Yeeravalli R, Das A.Molecular mediators of breast cancer metastasis. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2021 Dec; 14(4): 275–89. doi: 10.1016/j.hemonc.2021.02.002.

133. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. Gynecologic Oncology. 2011 Oct; 123(1): 157–63. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.06.017.

134. Lundberg FE, Iliadou AN, Rodriguez-Wallberg K, Gemzell-Danielsson K, Johansson ALV. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. Eur J Epidemiol. 2019 May; 34(5): 499–507. doi: 10.1007/s10654-018-0474-9.

135. Park CS, Choi J, Seong M, Hong S, Kim J, Park I, et al. pS6K1 as an efficacy marker of GnRH agonist with premenopausal breast cancer, Endocr Connect. 2019 Jul 1; 8(7): 863–9. doi: 10.1530/EC-19-0101.

136. Anan K, Mitsuyama S, Yanagita Y, Kimura M, Doihara H, Komaki K, et al. Follicle-Stimulating Hormone and Estradiol Levels in Japanese Women Treated with Toremifene and Anastrozole for Two Years – A Retrospective Analysis of Data from a Prospective Randomized Trial. Gan To Kagaku Ryoho. 2018 Dec; 45(12): 1725–8.

137. Metastatic breast cancer — also called stage IV — is breast cancer that has spread to another part of the body, most commonly the bones, lungs, brain, or liver. Available from: https://www.breastcancer.org/types/metastatic.

138. Mancuso MR, Massarweh SA. Endocrine therapy and strategies to overcome therapeutic resistance in breast cancer. Curr Probl Cancer. 2016 Mar-Aug; 40(2-4): 95–105. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2016.09.001.

139. McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer. Semin Oncol. 2020 Oct; 47(5): 270–7. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.07.005.

140. Pharmacogenomics of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer and additional mechanisms of anastrozole action Junmei Cairns, Mehrab Ghanat Bari, Liewei Wang JCI Insight. [updated 2020; 5(16): e137571]. Available from: https://doi.org/10.1172/jci.insight.137571.

141. Reinert T, Barrios CH. Overall survival and progression-free survival with endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: review. Ther Adv Med Oncol. 2017 Nov; 9(11): 693–709. doi: 10.1177/1758834017728928.

142. Herzog SK, Fuqua SAW. ESR1 mutations and therapeutic resistance in metastatic breast cancer: progress and remaining challenges. Br J Cancer. 2022 Feb; 126(2): 174–86. doi: 10.1038/s41416-021-01564-x.

143. Turner, NC, Neven P, Loibl S, Andre F. Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. The Lancet. 2017; 389(10087): 2403–14. doi:10.1016/s0140-6736(16)32419-9.

144. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Dec 10; 39(35): 3959–77. doi: 10.1200/JCO.21.01392.

145. Gerratana L, Basile D, Franzoni A, Allegri L, Viotto D, Corvaja C, et al. Plasma-Based Longitudinal Evaluation of ESR1 Epigenetic Status in Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Front Oncol. 2020 Sep 18;10:550185. doi: 10.3389/fonc.2020.550185.

146. Chandarlapaty S, Linden HM, Neven P. Updated data from AMEERA-1: phase 1/2 study of amcenestrant (SAR439859), an oral selective estrogen receptor (ER) degrader (SERD), combined with palbociclib in postmenopausal women with

ER+/HER2-advanced breast cancer. Cancer Res. 2022; 82(4): P1–17–11. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-17-11.

147. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256. doi: 10.1200/JCO.22.00338.

148. Hamilton E, Vahdat L, Han HS. First-in-human safety and activity of ARV-471, a novel PROTAC estrogen receptor degrader, in ER+/HER2-locally advanced or metastatic breast cancer. Cancer Res. 2022; 82(4): PD13–08. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS21PD13-08.

149. Delaloge S, Hardy-Bessard AC, Bachelot T, et al. First line aromatase inhibitor (AI) + palbociclib with randomized switch to fulvestrant + palbociclib upon detection of circulating ESR1 mutation in HR+ HER2-metastatic breast cancer patients: global safety results of PADA-1, a UCBG-GINECO phase III trial. Cancer Res. 2022; 82(4): P1–18–16. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-18-16.

150. Arvinas and Pfizer announce PROTAC protein degrader ARV-471 continues to demonstrate encouraging clinical benefit rate in patients with locally advanced or metastatic ER+/HER2- breast cancer. News release. Pfizer. [updated 2021, Dec 10]. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/arvinas-and-pfizer-announce-protacr-protein-degrader-arv.

151. Mittal A, Molto Valiente C, Tamimi F, Schlam I, Sammons S, Tolaney SM, et al. Filling the Gap after CDK4/6 Inhibitors: Novel Endocrine and Biologic Treatment Options for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. Cancers (Basel). 2023 Mar 28;15(7):2015. doi: 10.3390/cancers15072015.

152. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Bachelot T, et al. Fulvestrant-palbociclib vs continuing aromatase inhibitor-palbociclib upon detection of circulating ESR1 mutation in HR+ HER2- metastatic breast cancer patients: results of PADA-1, a

UCBG-GINECO randomized phase 3 trial. Cancer Res. 2022; 82(suppl 4): GS3–05. doi:10.1158/15387445.SABCS21-GS3-05.

153. Damodaran S, Plourde PV, Moore HCF, Anderson IC, Portmanet DJ. Open-label, phase 2, multicenter study of lasofoxifene (LAS) combined with abemaciclib (Abema) for treating pre- and postmenopausal women with locally advanced or metastatic ER+/HER2- breast cancer and an ESR1 mutation after progression on prior therapies. J Clin Oncol. 2022; 40(16): 1022. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1022.

154. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009 May 20; 101(10): 736–50. doi: 10.1093/jnci/djp082.

155. Cao L, Towe CW, Luo Xun, Stabellini N, Amin AL, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with an overall survival benefit regardless of age in patients with ER+/HER2-breast cancer with 1-3 positive nodes and Oncotype DX recurrence score 20 to 25: A National Cancer Database analysis. J Clin Oncol. 2022; 40(16): 540.

156. Cardoso F, van 't Veer L, Poncet C, Cardozo JL, S Delaloge, Pierga J-Y, et al. Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. J Clin Oncol. 2020; 38(15): 506.

157. Love RR, Philips J. Oophorectomy for breast cancer: history revisited. Natl Cancer Inst. 2002 Oct 2; 94(19): 1433–4. doi: 10.1093/jnci/94.19.1433.

158. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.

159. Шипко АФ, редактор; Федоренко ЗП, та співавт. Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. 23. Кропивницький: ПОЛІУМ; 2022. 130 с.

160. Grybach SM, Polishchuk LZ, Chekhun VF. Analysis of the survival of patients with breast cancer depending on age, molecular subtype of tumor and metabolic syndrome. Exp Oncol. 2018 Oct; 40(3): 243–8. PMID: 30285006.

161. Ditsch N., Wöckel A, Untch M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer (EBC): Update 2022. Breast Care. 2022; 17: 403–20. doi: 10.1159/000524879.

162. Gennari A, André F, Barrios C, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021; 32: 1475–95. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.

163. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil Gil MJ, Borrego MR, et al. PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2020; 38: 1007. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1007.

164. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res. 2021 Aug 15;23(1):85. doi: 10.1186/s13058-021-01462-3.

165. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 2003 Jun 1; 21(11): 2101–9. doi: 10.1200/JCO.2003.04.194.

166. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol. 2000 Nov 15; 18(22): 3748–57. doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3748.

167. D'Souza A, Spicer D, Lu J. Overcoming endocrine resistance in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. J Hematol Oncol. 2018 Jun 11; 11(1): 80. doi: 10.1186/s13045-018-0620-6.

168. Reinert T, Debiasi M, Bines J, Barrios CH. Trends in progression-free survival (PFS) and time to progression (TTP) over time within first-line aromatase inhibitors trials in hormone receptor-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2018 Apr; 168(2): 457–65. doi: 10.1007/s10549-017-4593-x.

169. Surakasula A, Nagarjunapu GC, Raghavaiah KV. A comparative study of pre- and post-menopausal breast cancer: Risk factors, presentation, characteristics and management. J Res Pharm Pract. 2014 Jan; 3(1): 12–8. doi: 10.4103/2279-042X.132704.

170. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Curr Oncol Rep. 2019 Mar 27; 21(5): 41. doi: 10.1007/s11912-019-0787-1.

171. Pulido C, Vendrell I, Ferreira AR, Casimiro S, Mansinho A, Alho I, et al. Bone metastasis risk factors in breast cancer. Ecancermedicalscience. 2017 Jan 24; 11: 715. doi: 10.3332/ecancer.2017.715.

172. Diel I, Ansorge S, Hohmann D, Giannopoulou C, Niepel D, Intorcia M., et al. Real-world use of denosumab and bisphosphonates in patients with solid tumours and bone metastases in Germany. Support Care Cancer 2020; 28: 5223–33. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05357-5

173. Lower E., Glass E., Bradley D, Blau R, Heffelfinger S, et al. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. Breast Cancer Res Treat. 2005 Mar; 90(1): 65–70. doi: 10.1007/s10549-004-2756-z.

174. Dieci M. V., Barbieri E., Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. Ann Oncol. 2013 Jan; 24(1): 101–8. doi: 10.1093/annonc/mds248.

175. Hölzel D, Eckel R, Bauerfeind I, Baier B, Beck T, Braun M, et al. mproved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies

metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Sep;143(9):1701–12. doi: 10.1007/s00432-017-2428-0.

176. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. Oncologist. 2018 May;23(5):556–65. doi:10.1634/theoncologist.2017-0535.

177. Sonke GS, Van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2023;41(17):LBA1000. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000?role=tab.

178. Zundelevich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, Itay A, Sella T, Gadot M, et al. ESR1 mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. Breast Cancer Res. 2020 Feb 3;22(1):16. doi: 10.1186/s13058-020-1246-5.

179. Berger F, Marce M, Delaloge S. PADA-1 investigators, et al Randomised, open-label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with endocrine therapy, guided by ESR1 mutation monitoring in oestrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients: study design of PADA-1. BMJ Open 2022;12:e055821. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055821.

180. Hong SP, Chan TE, Lombardo Y, Corleone G, Rotmensz N, Bravaccini S, et al. Single-cell transcriptomics reveals multi-step adaptations to endocrine therapy. Nat Commun. 2019;10:3840.

181. Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky WJ, Retsky MW, Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumour. Breast Cancer Res. 2004;6(6):R689–96. doi: 10.1186/bcr937.

182. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. Int J Cancer. 2009 Feb 1;124(3):698–712. doi: 10.1002/ijc.23943.

183. Ligibel JA, Cirrincione CT, Liu M, Citron M, Ingle JN, Gradishar W, et al. Body mass index, PAM50 subtype, and outcomes in nodepositive breast cancer: CALGB 9741 (Alliance). J Natl Cancer Inst. 2015 Jun 25;107(9):djv179. doi: 10.1093/jnci/djv179.

184. Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. J Clin Oncol. 2016 Dec 10;34(35):4203-4216. doi: 10.1200/JCO.2016.68.4480.

185. Lai YC, Chen YH, Wu YC, Liang FW, Wang JJ, Lim SW, et al. The Association between Smoking and Mortality in Women with Breast Cancer: A Real-World Database Analysis. Cancers (Basel). 2022 Sep 20;14(19):4565. doi: 10.3390/cancers14194565.

186. Alkhaifi M, Clayton A, Kishibe T, Simpson JS. The Association Between Smoking Status and Breast Cancer Recurrence: A Systematic Review. J Breast Cancer. 2022 Aug;25(4):278. doi: 10.4048/jbc.2022.25.e23.

187. Yu Z, Song M, Chouchane L, Ma X. Functional Genomic Analysis of Breast Cancer Metastasis: Implications for Diagnosis and Therapy. Cancers. 2021; 13(13):3276. doi: 10.3390/cancers13133276.

188. AlSendi M, O'Reilly D, Zeidan YH, Kelly CM. Oligometastatic breast cancer: Are we there yet? Int J Cancer. 2021;149(8):1520–8.

189. Hong JC, Salama JK. The expanding role of stereotactic body radiation therapy in oligometastatic solid tumors: What do we know and where are we going? Cancer Treat Rev. 2017;52:22–32.

190. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. Semin Cancer Biol. 2020;60: 14–27.

ДОДАТОК А

Пацієнтки з <u>люмінальним метастатичним (HER2-негативним)</u> раком грудної залози, які отримують/отримували терапію нестероїдними <u>інгібіторами ароматази</u>

ПІБ пацієнтки телефон:	дата заповнення:	
Дата народження		
Вік на момент встановлення захворювання		
Наявність менопаузи	☐ Так ☐ Ні	
Тілобудова (індекс маси тіла)	☐ Нормостенік ☐ Гіперстенік ☐ Астенік	
Паління	☐ Так ☐ Ні	
Гінекологічний анамнез	☐ Б/о ☐ Обтяжений (<u>вказати, що саме</u>)	
Прийом оральних контрацептивів	☐ Так ☐ Ні	
Кількість вагітностей =	Пологи -	Аборти -
Спадковий (генетичний – BRCA 1/2) анамнез	☐ Так (<u>вказати, що саме</u>) ☐ Ні	
Дата первинного встановлення Дз		
TNM		
ІГХ Ki-67 =	ER (відсоток/бали) PR (відсоток/бали) Her2/neu ☐ 0 ☐ 1+ ☐ 2+	
Гістологічний тип, G		
Оперативне втручання	Так ☐ Мастектомія ☐ Квадрант/лампектомія	☐ Ні
Нео/ад'ювантна хіміотерапія	☐ Так ☐ Ні	
Дата вперше виявлених МТС		
Локалізація МТС		
1 лінія гормонотерапії	☐ Тамоксифен	☐ Летрозол/Анастрозол
Оваріальна супресія (тип)	☐ Так ☐ Ні	
Для МТС РГЗ – первинна відповідь за RECIST 1.1	☐ Частковий регрес ☐ Повний регрес ☐ Стабілізація ☐ Прогресія	
Тривалість ГТ до прогресії (місяці)		
2 лінія гормонотерапії	☐ Летрозол/Анастрозол ☐ Інше (<u>вказати, що саме</u>)	
Для МТС РГЗ – первинна відповідь за RECIST 1.1	☐ Частковий регрес ☐ Повний регрес ☐ Стабілізація ☐ Прогресія	
Тривалість ГТ до прогресії (місяці)		

ДОДАТОК Б
СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О. Роль мутацій гена ESR1 у розвитку резистентності до гормонотерапії у хворих із люмінальними підтипами раку грудної залози. Клінічна онкологія. 2018. Т. 8, № 1 (29). С. 24–27. ISSN: 2410-2792. *(Особистий внесок: проведено добір та аналіз наукової літератури, оформлення статті.)*

2. Klimanov M.Yu., Syvak L.A., Orel V.E., Lavryk G.V., Tarasenko T.Ye., Orel V.B., Rykhalskyi A.Yu., Stegnii V.V., Nesterenko A.O. Efficacy of combined regional inductive moderate hyperthermia and chemotherapy in patients with multiple liver metastases from breast cancer. Technology in Cancer Research & Treatment. 2018; 17: 1–7. doi:10.1177/1533033818806003. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, набір пацієнтів, оформлення статті.)*

3. Кропивко С.В., Циба Л.О., Новохацька О.В., Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Грабовий О.М., Риндич А.В. Аналіз експресії ізоформ ITSN2 та TKS5 в пухлинах грудної залози людини. Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. 2018. Т. 16, № 1. С. 20–26. ISSN: 1810-7834. *(Особистий внесок: набір пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.)*

4. Kropyvko S.V., Tsyba L.O., Novokhatska O.V., Nemesh Y.M., Syvak L.A., Tarasenko T.Ye., Grabovoy A.N., Rynditch A.V. Expression of ITSN2 and TKS5 in different subtypes of breast cancer tumors. Biopolymers and Cell. 2019. V. 35, № 1. P. 21–29. ISSN: 0233-7657. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.)*

5. Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Лялькін С.А., Касап Н.В., Кліманов М.Ю., Майданевич Н.М., Аскольський А.В., Верьовкіна Н.О. Прогнозування індивідуальної чутливості до хіміопрепаратів. Лікарська справа. 2018. № 7–8. С. 61-66. ISSN: 1019-5297. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, оформлення статті.)*

6. Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Мартинюк О.М., Майданевич Н.М., Касап Н.В., Човган О.Є. Прогнозування перебігу метастатичного люмінального (Her2/neu-негативного) раку грудної залози. Клінічна онкологія, 2020. Т. 10, № 1–2 (37–38). С. 60–64. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.27159. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, статистична обробка, оформлення статті.)*

7. Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Тарасенко Т.Є., Мартинюк О.М. Вплив поліморфізмів хемокінів на ефективність хіміотерапії у хворих на Her2/neu-негативний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2021. Т. 11, № 3–4 (43–44). С. 127–129. ISSN: 2410-2792. (*Особистий внесок: аналіз наукової літератури, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.)*

8. Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О., Мартинюк О.М., Бондар М.В. Сучасний стан гормонотерапії хворих на метастатичний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2022. Т. 12, № 1–2 (45–46). С. 54–56. ISSN: 2410-2792. (*Особистий внесок: аналіз наукової літератури, набір пацієнтів, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих, оформлення статті)*

9. Тарасенко Т.Є. Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30, № 2. С. 50–61. https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61.

ДОДАТОК В
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Усні доповіді

– Сучасні підходи до гормонотерапії люмінальних підтипів метастатичного раку грудної залози. – Науково-практична конференція для молодих вчених «Онкологія сьогодні: від діагностики до лікування», 23 березня 2018 р., Київ.

– Молекулярно-генетичні фактори прогнозу розвитку гормонорезистентності у хворих з метастатичним люмінальним раком грудної залози. – Науково-практична конференція «Сучасні підходи до діагностики та лікування онкологічних захворювань», 22 березня 2019 р., Київ.

– Еволюція підходів до лікування гормончутливого метастатичного раку грудної залози. – Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 100-річчю Національного інституту раку та Всесвітньому дню боротьби з раком «World Cancer Day 2020», 4 лютого 2020 р., Київ.

– Прогнозування перебігу метастатичного люмінального раку грудної залози. – IX Міжнародний медичний конгрес, 16-18 вересня 2020 р., Київ.

– Вплив експресії гена ITSN2 та поліморфізмів гена ESR1 на перебіг метастатичного люмінального раку грудної залози. – X Міжнародний медичний конгрес, 25-27 травня 2021 р., Київ.

– Прогнозування ефективності лікування інгібіторами ароматази люмінального раку грудної залози. – XIV З'їзду онкологів та радіологів України, присвячений 100-річчю Національного інституту раку, 30 вересня – 02 жовтня, 2021 р., Київ.

– ITSN2 expression and polymorphisms of ESR1 as risks factors of early resistance to endocrine therapy in patients with luminal (HER2-negative) metastatic breast cancer. – I International Scientific and Practical Conference, Berlin, Germany. 19 – 21 Jan 2021.

– Hyperthermia and chemotherapy in breast cancer treatment. – International Webinar on Cancer Research and Oncology. 23 Apr 2021, Online Meeting.

– Ускладнення імунотерапії: лікування та профілактика. – Науково-практична конференція «Підтримуюча терапія в комплексному лікуванні пацієнтів з солідними пухлинами». 21 грудня 2021 р. Київ.

– Вплив поліморфізмів гена ESR1 на перебіг люмінального (HER2/neu-негативного) раку грудної залози. – Конференція «Новітні напрямки діагностики і лікування онкологічних захворювань. Можливості професійного розвитку лікаря. Погляд молодих вчених», 04 лютого 2022 р., Київ.

Постерні доповіді

– Genetic polymorphisms of ESR1 are associated with hormone resistance to aromatase inhibitors therapy in patients with metastatic luminal breast cancer (MLBC). – ESMO Breast Cancer (Virtual meeting). 2020.

– Characteristics of patients with metastatic luminal breast cancer (MLBC) and ESR1 polymorphism. – 13th European Breast Cancer Conference (EBCC-13). Barcelona, Spain, 16–18 Nov 2022.