

О.В. Пономарева

Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** рак молочной  
железы, неоадьювантное  
лечение, гормонотерапия,  
резистентность, таргетная  
терапия.

## ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

*В обзоре проанализированы современные представления о молекулярных механизмах участия гормонов (эстрогенов), ростовых факторов, внутриклеточных белковых продуктов онкогенов и генов-супрессоров в патогенезе и клиническом течении рака молочной железы (РМЖ). На основе информации о молекулярной биологии РМЖ в настоящее время активно разрабатываются терапевтические алгоритмы пред- и послеоперационного лечения с заменой традиционной химиотерапии гормонотерапией (ГТ) без риска ухудшения отдаленных результатов. Наиболее изучаемая сейчас опция терапии РМЖ — неоадьювантное лечение. Активно разрабатываются вопросы показаний к проведению тех или иных режимов неоадьювантной ГТ, текущей оценки ее эффективности, продолжительности такого лечения, механизмов резистентности опухолевых клеток к ГТ. Показано, что резистентность к антиэстрогенной терапии связана с двунаправленными перекрестными связями между рецепторами эстрогенов, рецепторами факторов роста и нисходящими киназами сигнальных путей. Для оптимизации результатов ГТ активно исследуются различные комбинации препаратов ГТ и целевых ингибиторов внутриклеточных сигнальных молекул (рецепторных и нереперторных тирозинкиназ, молекул-звеньев сигнального пути PI3K/Akt/mTOR).*

Проблема рака молочной железы (РМЖ) по-прежнему привлекает пристальное внимание из-за нарастающей заболеваемости и весьма высокой смертности. Ежегодно в мире РМЖ заболевают около 1 млн женщин (прирост 2% в год); из них 500 тыс. в промышленно развитых странах, где заболеваемость РМЖ в последние годы вышла на первое место среди других злокачественных новообразований (ЗН) у женщин.

Достижения в области биохимии и молекулярной биологии позволили выделить некоторые значимые показатели, которые могут помочь в прогнозе раннего РМЖ и в выборе неоадьювантной (НАТ) и адьювантной терапии (АТ). К ним относятся клеточные или тканевые маркеры, определяемые непосредственно в опухолевой ткани, большинство которых характеризует определенные биологические особенности опухоли, специфику ее регуляции, закономерности клинического течения и ответа на различные типы лечебного воздействия. Примерами могут служить гормональная чувствительность ЗН или их склонность к инвазии и метастазированию. Для некоторых молекулярных мар-

керов конкретная биологическая функция пока не установлена.

Методология стратификации пациентов для проведения того или иного типа лечения с целью получения максимальной пользы и минимизации рисков эволюционировала от конституционально-фенотипического (основанного на наблюдательности врача) метода до использования единых прогностических систем, дополнительно включающих морфологические, иммуногистохимические, биохимические, молекулярно-биологические методы. Необходимость создания комплексных прогностических шкал становится все более актуальной в связи с расширением терапевтических возможностей клинической онкологии. Арсенал последней не только накопил значительное число проверенных мощных химических агентов, потенциал которых еще далеко не исчерпан, но постоянно пополняется новыми цитотоксическими и цитостатическими препаратами. Часть из них являются таргетными и могут использоваться в узкоспецифических молекулярно-клинических ситуациях. Однако следует учитывать, что как разработанные

ранее цитотоксические противоопухолевые средства, так и современные таргетные агенты имеют побочные токсические эффекты, которые способны ухудшить качество жизни пациентов. Поэтому оптимальный выбор лекарственных подходов к пред- и послеоперационной терапии пациентов с операбельной формой ЗН в последние годы производится с позиций минимизации потенциальных побочных эффектов; однако при этом баланс «риск/польза» должен быть соблюден. Особый интерес, учитывая несравнимо более приемлемый спектр токсичности в сравнении с химиотерапией (ХТ), вызывает возможность проведения неоадьювантной (НАГТ) и адьювантной гормонотерапии (ГТ) у пациенток с операбельным РМЖ. Выделению контингента больных, у которых возможно без риска ухудшения отдаленных результатов лечения исключить из терапевтического алгоритма пред- и послеоперационную ХТ с проведением на соответствующих этапах лечения ГТ, равноценной по общей и безрецидивной выживаемости, посвящено значительное количество исследований. Однако работа в этом направлении оказалась бы невозможной без активного использования современных знаний в области молекулярной биологии опухолевого роста.

Нарастающий поток информации о молекулярно-биологической природе РМЖ основывается на более ранних представлениях о механизмах гормонального канцерогенеза — одной из разновидностей эндогенного химического канцерогенеза. В работах различных авторов показано, что гормональный канцерогенез характеризуется, как правило, сочетанием процессов активации онкогенов (мутация, транслокация, амплификация, аддукция промотора рядом с протоонкогеном) и инактивации генов-супрессоров [1, 2]. Эпигенетический механизм канцерогенеза связан с нарушением регуляции клеточного роста, функции клетки и экспрессии генов без повреждения генома. При этом эффекте эндогенных или экзогенных канцерогенов происходит инактивация белковых продуктов генов-супрессоров или активация белков, участвующих в передаче ростовых сигналов. Такое воздействие, как правило, не вызывает развития ЗН, но приводит к пролиферации мутантного клона и формированию опухолевого процесса. Рак характеризуется также генетической нестабильностью. В норме существует баланс негативных и позитивных мессенджеров РНК, однако вследствие деструкции либо инактивации супрессорных генов регулируется деление клеток, в том числе эпителия молочной железы, замещается бессистемным [3, 4].

По объему выполненных исследований и их значимости для понимания механизмов гормонального канцерогенеза, включая РМЖ, наибольшее внимание привлекают стероидные гормоны, в первую очередь эстрогены. Согласно современ-

ными представлениям, эндогенные и экзогенные эстрогены способствуют развитию ЗН, стимулируя размножение нормальных эпителиальных клеток; увеличение числа клеточных делений повышает вероятность повреждения генетического аппарата; при определенных условиях это приводит к инициации и прогрессированию опухолевого процесса, что дополнительно поддерживается сохраняющейся избыточной гормональной стимуляцией. Иными словами, терапевтическое ограничение последней может быть воздействием, предупреждающим (или задерживающим) развитие гормонозависимых опухолей, включая РМЖ, у человека.

Эстрогены образуются из андрогенных предшественников под влиянием фермента ароматазы, принадлежащего к суперсемейству цитохромов P450 (CYP 19). РМЖ у женщин является примером взаимосвязи между развитием опухоли и уровнем сигнальных молекул, регулируемых экспрессией изоформ P450. Один из тканеспецифических вариантов CYP 19 выявляют в стромальных клетках жировой ткани, фибробластах кожи, клетках сосудистой стенки, макрофагах и лимфоцитах, что свидетельствует о возможности локального образования избыточных концентраций эстрогенов в зоне опухолевого поражения молочной железы [5–8]. Синтез эстрадиола является следствием катализируемого ароматазой дегидрирования тестостерона [9]. Экспрессия ароматазы в период менопаузы не равномерна по клеткам молочной железы; выявлена прямая корреляция между повышенным уровнем мРНК и ферментативной активностью ароматазы в определенных участках молочной железы и, следовательно, локальным хроническим повышением уровня эстрогенов в этих участках с развитием в них ЗН [10]. Активность ароматазы может быть зафиксирована при исследовании *in vitro* и *in vivo* в большинстве опухолей молочной железы и в жировой ткани этого органа. Факторы, регулирующие активность ароматазы в молочной железе, окончательно не установлены. Одним из условий повышенного риска заболевания РМЖ является дефицит андрогенов даже при неизменном уровне эстрогенов. Данные относительно роли пролактина в механизмах индукции РМЖ остаются противоречивыми [5, 11].

Возникновение пременопаузального РМЖ в определенной степени связано с избыточной продукцией ряда митогенных факторов, в том числе инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), или соматомедина С, — одного из важнейших представителей семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма [12, 13]. IGF1 является эндокринным посредником действия соматотропного гормона, в связи с чем и получил название соматомедин. IGF1 продуцируется гепатоцитами в ответ на сти-

муляцию их соматотропиновых рецепторов. В периферических тканях именно IGF1 обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона [14]. IGF1 — мощный стимулятор пролиферации клеток РМЖ, может ускорять рост опухолевых клеток независимо от экспрессии в них рецепторов эстрогенов (ER), а также повышать их метастатический потенциал.

Открытие ER, в частности эстрадиола, осуществлено Jensen и Jakobsen, которые синтезировали меченный по тритию эстрадиол и показали, что гормон накапливается в молочных железах, матке, печени, гипоталамусе, гипофизе, костях. Рецепторы прогестерона (PgR) также являются объектом изучения, во-первых, как первое необходимое звено реакции клеток молочной железы на прогестины, что определяет их чувствительность к препаратам прогестинового ряда; во-вторых, потому, что синтез PgR в клетках РМЖ индуцируется эстрогенами [15–17].

Биологические эффекты эстрогенов реализуются в результате их взаимодействия с ядерными, цитозольными и митохондриальными рецепторами, что обеспечивает развитие геномных и негеномных изменений в клетке-мишени. В частности, возможны изменения экспрессии и активности многих компонентов систем внутриклеточной передачи сигналов от гормонов и факторов роста. Это, в том числе, рецепторные тирозинкиназы (рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR (HER1, Erb1)/HER2 (Erb2), 3, 4), рецепторы IGF1 (IGFR1)); малые G-белки подгрупп RAS и RHO (интегрируют пострецепторные импульсы от компонентов различных сигнальных путей); нерепеторная тирозинкиназа SRC (гомолог белкового продукта онкогена *v-src*, входящего в геном вируса саркомы Рауса); тирозинкиназы MAP-киназных каскадов (обеспечивают внутриклеточную передачу митогенных сигналов); составляющие сигнального пути PI3K/Akt/mTOR (служат для передачи сигналов, активирующих пролиферацию и подвижность клеток, и для регуляции митохондриальных механизмов апоптоза); факторы транскрипции (MYC, FOS, JUN) [18–29]. В зависимости от ряда факторов, в частности наличия коактиваторов и корепрессоров, возможны различные модифицирующие воздействия эстрогенов на ДНК клетки и процесс транскрипции. К числу коактиваторов относятся SRC-1, CBP/p300, TIF2, AIB1. Таким образом, активацию AIB1 выявляют в 5–10% РМЖ [5, 30]. Установлено, что онкобелок MYC экспрессируется в 17,1% наблюдений первичного РМЖ и в 33% — в группе больных с последующим развитием метастазов. Опухоли с экспрессией MYC у больных метастатическим РМЖ слабее реагируют на ХТ, чем на ГТ [31, 32]. В последние годы отмечено, что активация эстрогензависимых генов и процессов обеспечивается не только при участии гормон-рецепторного взаимодей-

ствия, но и комплексом, включающим активизирующий протеин (АП-1) и многофункциональные белки JUN и FOS [5].

Важная роль в регуляции клеточного деления принадлежит циклинам, накапливающим клетки либо в G-1, либо в G-2 фазах клеточного цикла и синхронизирующим переход из одной фазы в другую. Антиэстрогены уменьшают экспрессию циклина D-1 [5].

Эстрогены являются промоторами нарушения ДНК, которые копируются в последующих клеточных поколениях. Под влиянием эстрогенов клетки синтезируют и секретируют собственные факторы роста, которые оказывают стимулирующее действие на строму [4]. Результатами взаимодействия ER, репортерного гена люциферазы и транскрипционных генов являются стимуляция IGF1 и трансформирующего фактора роста альфа (TGF- $\alpha$ ), подавление трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) [33]. TGF- $\alpha$  — представитель семейства EGF, часто выявляемый в ЗН с высоким уровнем EGFR, стимулирует митотическую активность и рост опухолевых и нормальных клеток эпителиального происхождения, обладает антигенной активностью [34]. TGF- $\beta$  тормозит деление клеток (как нормальных, так и некоторых опухолевых), повышает их дифференцировку, стимулирует рост коллагена и фибробластов, то есть оказывает действие, противоположное эффекту TGF- $\alpha$ . Антиэстрогены способны понижать уровень TGF- $\alpha$  у больных в постменопаузе с высоким уровнем экспрессии ER.

Среди генотоксических эффектов отдельных гормонов следует отметить способность эстрогенов вызывать накопление микросателлитных структур ДНК — как одного из проявлений дефектной репарации ее повреждений. Микросателлитные последовательности ДНК выступают как один из факторов нестабильности генома. Микросателлитные последовательности ДНК играют важную роль в функционировании генома на биохимическом, молекулярном и субклеточном уровнях [35]. Новообразования с нарушенной системой репарации ДНК (mismatch repair deficiency) и, как следствие, микросателлитной нестабильностью в последние годы являются объектом пристального изучения в качестве мишени для иммунотерапии злокачественных опухолей — препаратов, являющихся ингибиторами контрольных точек [36].

Значительная часть малигнизированных клеток погибает на ранних стадиях промоции вследствие апоптоза. В то же время многие гормоны, в том числе эстрогены, индуцируют повышение уровня экспрессии негативного регулятора апоптоза BCL-2, что, в свою очередь, приводит к подавлению апоптоза, тем самым стимулируя развитие опухоли [37].

Значительную роль в механизмах развития РМЖ играют нарушения структуры и функций продуктов супрессорных генов *p53*, *BRCA1*, *RB1*, *PTEN* [4, 38].

Таким образом, накоплен достаточный объем информации, которая может служить обоснованием для разработки комбинированных режимов ГТ и таргетной терапии и выделения когорт пациентов, нуждающихся в применении таких схем лечения.

В последние годы акцент в лекарственном лечении пациентов с операбельным РМЖ переносится с АТ на НАТ. Для ряда клинических ситуаций, отличающихся агрессивным течением, получены неоспоримые доказательства зависимости отдаленных результатов лечения от достижения полного морфологического ответа на НАТ [39–42]. Потому вполне закономерным выглядит поиск аналогичных подходов к лечению прогностически более благоприятных подтипов РМЖ. Основные концепции планирования лечения при РМЖ подверглись фундаментальному изменению. В процессе оптимизации терапии РМЖ НАГТ представляет дополнительную возможность улучшить результаты проводимого лечения и сохранить качество жизни больных [43]. Одной из основных задач НАТ при РМЖ является возможность проведения органосохраняющего хирургического лечения. Косметический аспект противоопухолевого хирургического лечения — один из немаловажных компонентов качества жизни женщины в любой возрастной группе. Исследования последних лет показали, что проведение НАГТ при эстроген-рецептор-положительном (ER+) первичном РМЖ в постменопаузе предпочтительнее неоадьювантной ХТ из-за меньшей токсичности. К настоящему моменту не получено достоверной информации о возможности улучшения отдаленных результатов лечения с помощью НАГТ. Однако уже на первом этапе лечения это дает возможность выделить группу больных, опухоли которых чувствительны к ГТ, и оптимизировать тактику их лечения. В таких случаях повышается вероятность выполнения органосохраняющих операций (ОСО). Кроме того, дооперационное лечение позволяет прогнозировать истинную гормоночувствительность РМЖ для последующего многолетнего адьювантного лечения и выделить группу больных, опухолевые клетки которых экспрессируют ER и PgR, но нечувствительные к ГТ [44].

На сегодня применение НАГТ у больных РМЖ в период менопаузы считается обоснованным. Необходимость начинать лечение местно-распространенного РМЖ с системной терапии продемонстрирована в исследованиях [45, 46]. Показанием к применению НАГТ является первично неоперабельный РМЖ IIb и IIc стадий. Эффективная НАТ у данной категории больных переводит иноперабельную опухоль в операбельную и тем самым дает шанс на выздоровление. У больных РМЖ II стадии проведение системной НАТ не улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с проведением АТ, однако у части больных с выраженным клиническим эффектом позволяет выполнить ОСО, проведение которых исходно было невозможным [61].

В качестве НАГТ изучаются препараты различных групп (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона — LHRH, антиэстрогены, селективные модуляторы ER — SERM, ингибиторы ароматазы — AIs) [47].

В неоадьювантных исследованиях используются различные конечные точки, такие как частота клинических ответов, возможность проведения ОСО на молочной железе, индекс пролиферации Ki-67, показатель дооперационного эндокринного прогностического индекса (response-based preoperative endocrine prognostic index — PEPI) и частота полного ответа (pCR).

Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 после НАГТ может быть использована для прогнозирования результатов лечения. Более высокая экспрессия Ki-67 после 2 нед НАГТ была связана с более низкой выживаемостью без рецидива [48]. В исследовании IMPACT подавление экспрессии Ki-67 через 2 и 12 нед было значительно выше при использовании AIs, чем SERM (тамоксифен — TAM), но комбинация AIs с SERM по активности была идентична SERM [49, 50]. В этом исследовании не было корреляции между снижением Ki-67 и клинической опухолевой реакцией. Однако в рандомизированном исследовании ATAC III фазы (AIs против TAM или против комбинации этих препаратов) у более чем 9000 женщин в постменопаузе с ранним ER+ РМЖ было меньше рецидивов и меньше новых первичных опухолей молочной железы, а также статистически лучше безрецидивная выживаемость в группе AIs по сравнению с остальными двумя группами [51]. Сходство результатов исследований ATAC и IMPACT свидетельствует о возможности того, что неоадьювантные исследования с клеточными и молекулярными конечными точками в дополнение к клиническим конечным точкам могут «предсказать» результаты более крупных клинических исследований для популяции с метастазирующими формами опухоли и, таким образом, создать новую платформу для определения приоритетности исследований новых лекарств и/или их комбинаций.

Индекс PEPI разработан на основании результатов многопараметрического анализа данных из исследования P024, сравнивающего эффективность НАТ AIs и SERM в течение 4 мес до операции. Установлено, что четыре фактора имеют прогностическую ценность в отношении рецидива и смерти после рецидива: размер опухоли, состояние лимфатических узлов, естественный логарифм величины Ki-67 и статус ER послеоперационного хирургического материала. Индекс PEPI впоследствии проверялся в независимом анализе данных из исследования IMPACT. Показано, что пациенты с опухолями T1, N0 с индексом PEPI 0 (остаточная опухоль с индексом Ki-67 2,7%) могут не получить дополнительной пользы от ХТ и являются кандидатами на ГТ. Иными словами, индекс PEPI может выявлять группу женщин, которым требуется только ГТ [52, 53].

Молекулярные сигнатуры, такие как показатель исследования вероятности рецидива по 21 гену (опсотуре DX), PAM50 и анализ 70 генов Нидерландского института рака (NKI 70), были исследованы как прогностические маркеры ответа на терапию и могут быть полезны в качестве инструмента исследования в постнеoadьювантный период [54–56].

TAM, конкурентно взаимодействующий с ER, получил широкое распространение при лечении ER+ РМЖ у женщин любого возраста. Опубликованы интересные данные о значительном увеличении числа ОСО после НАГТ у больных с ER+ опухолями [57]. В настоящее время известны результаты нескольких клинических исследований по изучению активности TAM у постменопаузальных больных с гормонозависимым РМЖ. При длительности терапии до 3–4 мес клинический эффект отмечался в 36–40% случаев, прогрессирование заболевания зарегистрировано у 5–12% больных. Большинство исследований, в которых в качестве первичного предоперационного лечения был использован TAM, включали больных в возрасте старше 70 лет; в них сравнивалось хирургическое лечение в комбинации с TAM или без него, а также использование TAM в монотерапии. Обнаружен значительно более высокий уровень локального прогрессирования в группе монотерапии TAM [58].

Внедрение в клиническую практику AIs инициировало целый ряд исследований сравнительной активности препаратов этой группы с TAM. После того как было доказано преимущество AIs при проведении первой линии паллиативного лечения, начато изучение их активности при АТ и НАТ. Все исследования относятся к постменопаузальным больным РМЖ с наличием экспрессии ER и/или PgR в опухолевой ткани. Эффективность AI (летрозол — ЛЕТ) в различных исследованиях паллиативной терапии колебалась от 55 до 88%, частота прогрессирования в пределах 0–10%. Значение НАГТ лечения было впервые подчеркнуто в двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы P024, результаты которого позволили сравнить эффективность 4-месячного применения ЛЕТ с использованием TAM у женщин с РМЖ T2–4a–cN0–2M0 (154 и 170 больных соответственно) в постменопаузе, с гормоночувствительными опухолями, которым было невозможно проведение ОСО. Это исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение показателей клинического ответа (55% против 36%) и частоты ОСО (45% против 35%), а так же в степени ингибирования пролиферации (индекс Ki-67 в ткани опухоли) в пользу AI [59–61]. Преимущество AI особенно заметно в субпопуляции пациентов с ER+ и/или EGFR/HER2+ опухолями. Этот факт указывает, что сравнение агентов ГТ в дооперационный период может обеспечить понимание молекулярной основы различий их эффективности [62]. Дальнейшее исследование влияния амплификации гена *EGFR/HER2*

на чувствительность к НАГТ продемонстрировало, что ER+/PgR+/HER2+ опухоли показали меньшую степень подавления индекса Ki-67 (как после ЛЕТ, так и после TAM) по сравнению с ER+/PgR+/HER2– опухолями, несмотря на аналогичную клиническую эффективность (ответ на лечение) [63]. Это явление может означать лекарственную резистентность к ГТ, проявление которой возможно позднее в клиническом течении болезни.

В исследование IMPACT были включены 330 пациенток, получавших в качестве НАТ AI (анастрозол — АН), TAM или их комбинацию в течение 12 нед. Продемонстрированы сходные клинические показатели ответа на лечение (клиническая эффективность составила 39; 36 и 37%; прогрессирование процесса отмечено в 5; 5 и 8% случаев соответственно) и тенденция к улучшению по показателю ОСО при монотерапии AI (44% против 31% для TAM и против 24% — для комбинации препаратов). Примечательно, что подавление экспрессии Ki-67 через 2 и 12 нед было значительно выше в группе AI, чем в группе TAM, но сходно между группами TAM и комбинированного лечения. Существенной корреляции между снижением Ki-67 и клиническим ответом опухоли не отмечалось, хотя в группе AI возможность проведения ОСО получило большее число пациенток [49, 50, 64].

Небольшое исследование проведено в Эдинбурге для оценки эффективности воздействия на объем опухолевой массы AI (АН) в режиме НАТ. Уменьшение объема опухоли >50% наблюдали у 18 из 24 пациентов, ни в одном случае не зарегистрировано прогрессирования заболевания [65]. В исследование PROACT рандомизирован 451 человек в группы предоперационного лечения АН или TAM в течение 3 мес; продемонстрирована тенденция к улучшению показателей ответа на лечение в группе, получавшей AI (43,0% против 30,8%) [66]. Метаанализ показал, что AIs в режиме НАТ индуцируют лучшие показатели клинического ответа, рентгенологического ответа и повышают возможность проведения ОСО [67]. Рандомизированное исследование Z1031 — сравнение различных AIs (экземестана, АН и ЛЕТ) в неoadьювантном режиме — выявило сходные результаты биомаркерного анализа (снижение уровня Ki-67, изменения по шкале PEPI) и возможности проведения ОСО при использовании исследованных препаратов, что свидетельствует об их биологической эквивалентности. Повышение после лечения уровня Ki-67 может, по мнению авторов, идентифицировать устойчивые к НАГТ клетки [54].

Проводится поиск новых препаратов и опций в ГТ РМЖ. Продолжается сравнительное изучение АН и конкурентного антагониста ER фулвестранта в неoadьювантном режиме у женщин в постменопаузе (NCT00871858) [68].

НАГТ сравнивали также с неoadьювантной ХТ. Исследование с участием 239 женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным РМЖ

(ER+ и/или PgR+), которые были рандомизированы на группы ХТ (доксорубин и паклитаксел каждые 3 нед в течение 4 циклов) либо ГТ (АI в течение 3 мес), показало сходные клинические показатели ответа, частоту pCR, количество случаев прогрессирования заболевания; возможность ОСО, составляющую 33% в группе ГТ, по сравнению с 24% в группе ХТ [69]. Эти исследования характеризуют НАГТ с применением АI как клинически приемлемую стратегию у женщин в постменопаузе и обеспечивают основу для изучения комбинаций с таргетными препаратами, направленными против резистентности к ГТ.

Основной причиной снижения эффективности ГТ является первичная или приобретенная резистентность, обеспечиваемая множественными механизмами: дерегулирование пути ER (потеря ER, селекция клеток с мутациями ER, изменения внутриклеточной фармакологии и/или связывания антиэстрогенов с опухолевыми клетками, искажение взаимодействия ER с коактиваторами и корепрессорами транскрипции) с развитием лиганднезависимой ER-опосредованной транскрипции [56, 60, 61, 70–73]; повышение активности путей передачи митогенных сигналов от рецепторов ростовых факторов (включая EGFR/HER2, IGFR1, рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), митоген-активированные тирозинкиназы (MAPK/ERK), сигнальный путь PI3/AKT/mTOR, и, наконец, эпигенетическую модификацию (включая модификацию гистона)) [70, 74–76]. Все перечисленные молекулы и сигнальные пути представляют собой потенциальные мишени для преодоления резистентности к ГТ.

Доклинические модели и некоторые клинические наблюдения показывают, что ER+ ЗН молочной железы, первоначально ингибированные SERM, могут использовать аутокринную сигнализацию EGF (ErbB-1), чтобы избежать действия ГТ [77–80]. Этот механизм включает «перекрестные помехи» между сигнальными путями EGFR и ER. Лиганднезависимая активация ER сигналами эпидермального фактора роста может способствовать устойчивости к антиэстрогенам, делая клетки сверхчувствительными к очень низким уровням эстрогенов [81–83]. Сигналы EGFR/HER2 становятся существенными для опухолевой клетки во время выхода из гормональной депривации. В доклинических исследованиях показано, что ингибиторы EGFR/HER2 усиливают противоопухолевое действие антиэстрогенов или обратную резистентность к антиэстрогенам в ER+ клетках РМЖ, гиперэкспрессирующих EGFR/HER2 [82, 84, 85]. Клоны клеток РМЖ человека MCF-7, трансфицированные ароматазой и отобранные по устойчивости к IAs, сверхэкспрессируют HER2 и активированные MAP-киназы. Показано, что этот тип резистентности отменяется гефитинибом (ингибитор EGFR) или ингибиторами MAPK [85, 86]. Некото-

рые данные указывают на причинную связь между сверхэкспрессией и/или aberrантной активностью сигнального пути HER2 и резистентностью к антиэстрогенам для РМЖ человека [87]. Пациенты с опухолями, которые сверхэкспрессируют HER2, также имеют статистически более низкие ответы и/или более короткую продолжительность реакции на антиэстрогенную терапию [87, 88]. Ингибиторы малых молекул EGFR и HER2, такие как AG1478, усиливают действие TAM против клеток РМЖ, сверхэкспрессирующих HER2 и устойчивых к TAM, как *in vitro*, так и *in vivo* [89]. В совокупности эти данные свидетельствуют, что сигнальная сеть EGFR/HER2 может рассматриваться как молекулярная мишень в клетках РМЖ, резистентных к ГТ антиэстрогенами.

В двух неoadъювантных исследованиях оценка роли гефитиниба в лечении РМЖ дала неопределенные результаты. В одно из них (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) было рандомизировано 56 женщин в постменопаузе с ER+ и EGFR+ РМЖ для лечения гефитинибом (250 мг перорально 1 раз в сутки) и АI (АI 1 мг перорально ежедневно) или гефитинибом и плацебо в течение 4–6 нед до операции. Комбинация АI и таргетного препарата приводила к несколько большему снижению уровня Ki-67 по сравнению с одним только гефитинибом — 98,0% против 92,4%. Частичный ответ (уменьшение размера опухоли на 30–99%), оцениваемый с помощью ультразвука, достигнут у 14 из 28 пациентов в комбинированной группе и у 12 из 22 пациентов, получавших гефитиниб [90]. Второе исследование II фазы, в котором рандомизированные женщины с ER+ РМЖ I–IIIВ стадии получали перорально ежедневно АI (1 мг) с гефитинибом (250 мг) или АI + плацебо в течение 16 нед, не продемонстрировало преимуществ комбинированной терапии. Не было существенной разницы между группами в динамике изменения Ki-67, наблюдалась тенденция к ухудшению клинического ответа при комбинированной терапии (48% против 61% для АI + плацебо) [91].

В неoadъювантном режиме исследуется также сочетание АI и ингибитора SRC киназы AZD0530 в синергическом лечении РМЖ [92]. Как упоминалось выше, SRC — нерецепторная тирозинкиназа; она участвует в процессах эмбрионального развития и клеточного роста. Киназы семейства SRC взаимодействуют со многими цитозольными, ядерными и мембранными белками клеток, изменяя эти белки с помощью фосфорилирования остатков тирозина. Для этих ферментов обнаружено значительное количество субстратов [27].

Некоторые таргетные агенты могут приводить к увеличению гибели клеток *in vitro*. Комбинация новых целевых агентов и ГТ может привести к усилению патологической реакции *in vivo* путем инициации апоптоза и уничтожения клеток РМЖ до развития резистентности к ГТ. Возможно, что при ком-

бинации с таргетными агентами, способствующими гибели клеток, pCR может стать значимой конечной точкой клинических исследований неoadъювантных режимов ГТ.

За последние годы один из наиболее интересных результатов, продемонстрировавший возможность преодоления устойчивости к ГТ при РМЖ, получен в процессе изучения эффективности ингибиторов сигнального пути PI3K/Akt/mTOR. Фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K) путь активируется в ответ на ряд событий, которые приводят к усилению пролиферации клеток РМЖ. Активирующие мутации в гене, кодирующем p110-O+ каталитические субъединицы PI3K (PI3КА), могут быть важными факторами прогрессии опухолей молочной железы. Активация PI3-K, в свою очередь, приводит к активации киназ семейства Akt (AKT1, AKT2 и AKT3), которые имеют в клетке множество субстратов. Активированная AKT1, в частности, обладает антиапоптотической функцией. Активирующие мутации AKT происходят редко. Функциональным антагонистом PI3K в норме является продукт гена-супрессора *PTEN*. Повреждения функций *PTEN* (вследствие мутации или гипозэкспрессии его гена) наблюдаются при многих новообразованиях, в том числе при РМЖ. В дополнение к AKT к нисходящим звеньям PI3K пути относятся и серин-треониновая киназа mTOR. В клетках выявляют два функционально различных комплекса — mTORC1 и mTORC2. mTORC1 связан с регуляторным белком Raptor; является одним из ключевых позитивных регуляторов трансляции белка. Функции mTORC2 (в ассоциации с сигнальным белком Rictor) окончательно не установлены, предположительно, он может принимать участие в регуляции актинового цитоскелета [28]. Комплекс mTOR-Raptor считается важной мишенью в терапии рака. Ингибиторы mTOR, известные как аналоги рапамицина (CCI-779, RAD001, AP23576), в настоящее время проходят клинические испытания для определения их места в лечении РМЖ. Однако последние данные свидетельствуют о том, что ингибирование mTOR в линиях раковых клеток и в опухолях человека связано с индукцией активности субстратов IGFR1, InsR1, что, в свою очередь, может быть предотвращено ингибированием IGFR1. IGF1 противодействует антипролиферативному влиянию рапамицина, а ингибиторы IGFR1 сенсibiliзируют клеточные линии рака к антипролиферативным эффектам этого препарата. Это наблюдение инициировало изучение эффективности комбинации ингибиторов mTOR и IGFR1 [26].

Исследования, проводимые на клеточных линиях и ксенотрансплантатах человека, показали, что резистентность ко всем формам ГТ может опосредоваться перекрестом между путями ER и сигнальными путями рецепторов ростовых факторов, которые сходятся на фосфатидилинозитол-3-киназе

(PI3K) [60, 61, 72, 73, 93]. Молекулярные изменения с участием пути PI3K считаются наиболее частыми при РМЖ, охватывая более 30% инвазивных опухолей [93, 94]. Несколько исследований показали, что гиперактивация передачи сигналов PI3K способствует гормонально независимой активации ER, ингибированию индуцированной SERM апоптотической регрессии и тем самым устойчивости к ГТ [95–99].

В резистентных к ГТ клетках РМЖ с гиперактивацией сигнального пути PI3K, с вариabельными изменениями уровней ER и чувствительности к эстрогенам, эстроген-(лиганд)-независимый рост можно подавить ингибиторами PI3K, а также ингибиторами upstream-киназ (киназы рецепторов IGFR1/InsR/EGFR(ErbBs)) и downstream-киназ (киназы mTOR) сигнального пути PI3K. Кроме того, ингибирование PI3K предотвращает появление гормоннезависимых клеток; это предполагает, что раннее назначение антиэстрогенов с ингибиторами PI3K может ограничить наступление вторичной резистентности к ГТ при ER+ РМЖ. Эти данные свидетельствуют, что пациенты с РМЖ, экспрессирующим рецепторы к гормонам и проявляющим высокую степень передачи сигналов PI3K, а также те, у кого развился рецидив на фоне ГТ, могут извлечь пользу из комбинации терапевтических средств, нацеленных как на ER, так и на пути PI3K [99].

В разные годы проведено несколько клинических исследований, объединяющих ингибиторы пути PI3K с ГТ при метастазирующем РМЖ. В ряде исследований оценены результаты комбинированного лечения при метастатическом РМЖ ингибиторами mTOR и ГТ. В первую очередь необходимо упомянуть BOLERO-2, рандомизированное исследование III фазы, которое показало, что добавление перорального ингибитора mTOR (эверолимуса) к AI (экземестану) у пациентов с метастазирующим ER+ РМЖ, резистентным к AIs, улучшало выживаемость без прогрессирования на 4,6 мес, но не общую выживаемость [100]. Исследование I фазы ингибитора пан-PI3K бупарлисиба с ЛЕТ у пациентов с метастазирующим ER+ РМЖ, резистентным к ГТ, показало, что комбинация была безопасной, а ответ на лечение у нескольких пациентов длился более 12 мес [101].

Исследование II фазы, посвященное НАТ пациентов с ER+ РМЖ, включало 2 группы больных, в одной из которых (контрольной) проводился 4-месячный курс терапии ЛЕТ, во второй (основной) — такой же по продолжительности курс ЛЕТ в сочетании с эверолимусом. Хотя уровень ответа по данным ультрасонографии только незначительно улучшился вследствие добавления ингибитора mTOR (68% против 59%,  $p = 0,062$ ), существенно более высокий уровень ответа отмечен по параметрам антипролиферативной активности (экспрессия Ki-67 к 15-му дню в основной группе — 57%,

в контрольной — 30%,  $p < 0,01$ ). Авторы также отметили, что уровень ответа по антипролиферативной активности в основной группе выше в тех случаях, когда в биологическом материале определялись мутации *PIK3CA* [102].

Еще одним активно изучаемым препаратом, потенциально способным воздействовать на сигналы mTOR, является метформин — широко назначаемый антидиабетический препарат, действие которого ассоциируется со снижением риска заболевания раком. Многие исследования показывают, что метформин подавляет жизнеспособность раковых клеток путем ингибирования mTOR. Доказано, что действие метформина в клеточных линиях рака предстательной железы не опосредовано AMP-активированной протеинкиназой (AMPK). Авторами идентифицирован REDD1 (также известный как DDIT4 и RTP801) — негативный регулятор mTOR, как новая молекулярная мишень метформина. Метформин повышает экспрессию REDD1 p53-зависимым образом. Инактивация REDD1 отменяет метформин-индуцируемое торможение mTOR, торможение клеточного цикла и достоверно защищает от негативного воздействия метформина на клеточную трансформацию. Также доказан вклад p53 в качестве опосредующего действие метформина в клетках рака предстательной железы. Эти результаты свидетельствуют о p53/REDD1 как новой молекулярной мишени противоопухолевой терапии для воздействия метформина. Иницировано исследование с целью изучения возможности потенцирования действия ЛЕТ с помощью одновременного применения метформина у больных гормоночувствительным РМЖ в постменопаузе в режиме НАТ. Главная задача — изучение клинического ответа на предложенное лечение, вторичные цели включают возможное увеличение числа pCR, увеличение количества ОСО, улучшение маммографической картины, снижение уровня Ki-67, изучение профиля токсичности сочетания «ЛЕТ + метформин» [103].

Два текущих рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний II фазы оценивают результаты добавления ингибитора PI3K к ЛЕТ у женщин в постменопаузе с ER+/HER2- операбельным РМЖ в режиме НАТ: NCT01923168 — ЛЕТ с альпелизибом (α-специфический ингибитор PI3K) или без него либо бупарлисиб (ингибитор пан-PI3K) в течение 24 нед; и LORELEI (NCT02273973), параллельное когортное исследование ЛЕТ с или без GDC-0032 (β-щадящий ингибитор PI3K) в течение 16 нед. Результаты не только определяют клиническую выгоду ингибиторов PI3K, но также выяснят, эффективнее ли какой-либо из специфических ингибиторов в большей степени, чем другие, в двух различных популяциях пациентов (с мутацией *PIK3CA* или без нее). Информация, полученная в результате хирургического лечения (клинический ответ, pCR, оценка

PEPI), поможет выявить опухоли с устойчивостью к первичной ГТ (то есть выделить когорту пациентов, которым требуется адьювантная ХТ).

Препарат МК-2206 (ингибитор Akt) оценивается в исследовании II фазы (NCT01776008) в сочетании с АН у женщин в постменопаузе или АН и LHRH (гозерелином) у женщин в пременопаузе, при *PIK3CA*-мутированной ER+/HER2- форме РМЖ II–III стадии.

Сочетание ЛЕТ с ингибитором тирозинкиназ ErbB1 и ErbB2 (HER2) лапатинибом в НАТ изучается у женщин в постменопаузе с ER+/HER2+ РМЖ (NCT01275859).

В двух исследованиях II фазы оценивали в режиме НАТ ингибитор CDK4/6 палбоциклиб в сочетании с ГТ (АН в течение 16 нед — исследование NCT01723774, ЛЕТ — исследование NCT02296801) у женщин в постменопаузе с ER+ первичным РМЖ. Первичной конечной точкой является измерение Ki-67 на базовом уровне и после 14 нед лечения с оценкой динамики этого биомаркера [103–109].

Оптимальная продолжительность НАТ до сих пор не установлена. При проведении ГТ АIs (АН) в течение 16 нед объективный ответ был достигнут в 61%, при этом к 12 нед лечения клинический эффект наблюдался уже у 37% пациенток [49]. Согласно разработкам международных экспертов по проведению неoadьювантной системной терапии РМЖ рекомендуется проведение ГТ в течение 16–24 нед, при этом каждые 6–8 нед необходима оценка клинического эффекта для исключения неэффективности лечения и возможного прогрессирования процесса [110].

В настоящее время ни одна прогностическая модель не позволяет диверсифицировать показания к определению алгоритма НАТ настолько, чтобы можно было говорить об индивидуализации стратегии лечения. Однако в настоящее время продолжается активное исследование оптимальных подходов к терапии гормоночувствительного РМЖ. НАТ — наиболее изучаемая в настоящее время опция лекарственной терапии РМЖ — занимает прочные позиции в лечебных программах этой категории пациентов.

Проблема антиэстрогенной терапии заключается в том, что клетки РМЖ становятся устойчивыми к ее действию с течением времени или обладают резистентностью *de novo*. Увеличение базы доклинических данных свидетельствует, что двунаправленные перекрестные связи между ER, рецепторами фактора роста и нисходящими киназами опосредуют резистентность к ГТ [97, 99, 111, 112]. Многочисленные целевые ингибиторы этих путей клинически доступны или находятся в разработке. Поэтому для оптимального подхода к лечению ER+ РМЖ может потребоваться объединение двух или более целевых агентов с ГТ, поскольку комбинация «комплементарных» ингибиторов сигнальных путей потенциально может максими-



зировать эффективность и свести к минимуму терапевтическую устойчивость. Однако до сих пор нет клинических инструментов для определения, какие пациенты с наибольшей степенью вероятности получают выгоду или будут в первую очередь устойчивы к новым агентам либо комбинациям лекарственных средств. Изучение биомаркеров воздействия лекарственного средства и чувствительности к ним метастатических опухолей в принципе возможно, однако не просто из-за этических моментов, связанных с необходимостью получения последовательных образцов опухоли только в исследовательских целях.

Неoadъювантные исследования ГТ РМЖ — не только возможность определить, какие типы ER+ опухолей можно лечить без ХТ, но также путь к пониманию биологической основы эффективности агентов, таргетирующих ER (в режиме монотерапии или в сочетании с препаратами других групп). Всесторонний молекулярный анализ остаточной опухоли после НАТ дает уникальную возможность для изучения молекулярных механизмов резистентности к эстрогенам. Это чрезвычайно важно в поиске молекулярных мишеней, которые могут быть в центре внимания будущих разработок новых медикаментов и/или трансляционного исследования ER+ РМЖ, в разработке более эффективных методов лечения устойчивых к ГТ злокачественных опухолей. Имея возможность сравнивать как биопсийный, так и хирургический опухолевый материал, эти исследования имеют дополнительное преимущество для изучения парных до- и посттерапевтических опухолевых тканей с фармакодинамическими конечными точками у 100% пациентов, включенных в исследование. Это позволяет намного эффективнее планировать лечебную тактику, лучше отбирать пациентов для клинических испытаний и проводить стратификацию по признаку вероятной эффективности ГТ, лучше идентифицировать мишени для потенциального действия на ER+ клетку РМЖ.

В настоящее время НАГТ при РМЖ является неоспоримым методом улучшения результатов лечения с сохраненным качеством жизни для больных с потенциально операбельными в объеме ОСО гормоночувствительными формами РМЖ.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bershtejn LM. Thyroid cancer: epidemiology, endocrinology, factors and mechanisms of cancerogenesis. *Prakticheskaja Onkol* 2007; **8** (1): 1–8.
2. Trusolino L, Serini G, Ceccini G, et al. Growth factor-dependent activation of alphavbeta3 integrin in normal epithelial cells: implications for tumor invasion. *J Cell Biol* 1998; **24**: 1145–56.
3. Chesnokova NP, Barsukov VYu, Zlobnova OA. Breast cancer: problems of pathogenesis. *Fundamental Res* 2012; (4–1): 146–51 (in Russian).
4. Garin AM, Bazin IS. Ten most common malignant tumors. Moscow: KMK, 2006. 266 p. (in Russian).
5. Popkov VM, Chesnokova NP, Ledvanov MYu. Activation of lipoperoxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and diseases of various etiologies. Saratov: Academy of Natural Sciences, 2012. 366 p.
6. Gessani S, Belardelli F. IFN-gamma expression in macrophages and its possible biological significance. *Cytokine and Growth Factor Rev* 1998; **9**: 117–23.
7. Dietrich C, Wallenfang K, Oesch F, Wieser R. Differences in the mechanisms of growth control in contact-inhibited and serum-deprived human fibroblasts. *Oncogene* 1997; **15** (22): 2743–7.
8. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989; **57**: 1083–93.
9. Nebert DW. Drug-metabolizing enzymes in ligand-modulated transcription. *Biochem Pharmacol* 1994; **47** (1): 25–37.
10. Bulun S, Simpson E. Breast cancer and expression of aromatase in breast adipose tissue. *Trends Endocrinol Metab* 1994; **5**: 113–20.
11. Oh H, Eliassen AH, Wang M, et al. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and Ki67 in normal breast tissue in relation to subsequent risk of breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2016; **2**: 16032.
12. Neves SR, Ram PT, Iyengar RG. Protein Pathways. *Science* 2002; **296** (5573): 1636–9.
13. Höppener JW, de Pagter-Holthuisen P, Geurts van Kessel AH, et al. The human gene encoding insulin-like growth factor I is located on chromosome 12. *Hum Genet* 1985; **69** (2): 157–60.
14. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med* 2011; **3** (70): 13–70.
15. Kumar V, Green S, Stack C, et al. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell* 1987; **51** (6): 941–51.
16. Ludwig H, van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; **40** (15): 2293–307.
17. MacGregor JI, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharm Rev* 1998; **50** (2): 151–6.
18. Liao DJ, Dickson RB. c-Myc in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2000; **7**: 143–64.
19. Ozer E, Sis B, Ozen E, et al. *BRCA1*, *C-erbB-2*, and *H-ras* gene expressions in young women with breast cancer. An immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; **8** (1): 12–8.
20. Weston A, Godbold JH. Polymorphisms of *H-ras-1* and *p53* in breast cancer and lung cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 1997; **105** (4): 919–26.
21. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev* 2001; **22** (2): 153–83.
22. Nikiforova IF. Amplification, rearrangement and expression of the *c-myc* and *c-Ha-ras1* proto-oncogenes in patients with breast cancer. *Eksp Onkol* 1988; **10** (1): 17–20.
23. Russo J, Russo IH. *Molecular Basis of Breast Cancer: Prevention and Treatment*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2004. 448 p.
24. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying *ErbB2/HER2* action in breast cancer. *Oncogene* 2000; **19**: 6102–14.
25. Srinivasan R, Gillett CE, Barnes DM, Gillick WJ. Nuclear expression of the *c-erbB-4/HER-4* growth factor receptor in invasive breast cancers. *Cancer Res* 2000; **60**: 1483–7.
26. Davis NM, Sokolosky M, Stadelman K, et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget* 2014; **5** (13): 4603–50.
27. Amanchy R, Zhong J, Hong R, et al. Identification of c-Src tyrosine kinase substrates in PDGF receptor signaling pathway. *Mol Oncol* 2009; **3** (5–6): 439–50.

28. Ponomarova OV, Savtsova ZD. Perspective research and new strategies in the treatment of patients with malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Onkologia* 2012; **14** (3): 235–42 (in Russian).
29. Berns PMJJ, Foekens JA, Van Putten WLJ. Prognostic factors in human primary breast cancer: comparison of *c-myc* and *HER2/neu* amplification. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; **43**: 13–9.
30. Verweij FJ, Bebelman MP, Jimenez CR, *et al.* Quantifying exosome secretion from single cells reveals a modulatory role for GPCR signaling. *J Cell Biol* 2018; **217** (3): 1129–42.
31. Berns PMJJ, Foekens JA, Van Putten WLJ. Prognostic factors in human primary breast cancer: comparison of *c-myc* and *HER2/neu* amplification. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; **43**: 13–9.
32. Berns PMJJ, Klijn JGM, Van Staveren IL, *et al.* Prevalence of amplification of the oncogenes *c-myc*, *Her2/neu*, and *int-2* in one thousand human breast tumours: correlation with steroid receptors. *Eur J Cancer* 1992; **28**: 697–700.
33. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, *et al.* Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996; **77** (1): 113–20.
34. Wieser RJ, Faust D, Dietrich C. p16INK4 mediates contact-inhibition of growth. *Oncogene* 1999; **18**: 277–81.
35. Zimmitsky AN, Bashkatov SA. Association of glycosaminoglycan biosynthesis with the nuclear and microsomal cell apparatuses. *Mol Biol* 2006; **40** (2): 251–60.
36. Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; **357** (6349): 409–13.
37. Eom YH, Kim HS, Lee A, *et al.* BCL2 as a subtype-specific prognostic marker for breast cancer. *J Breast Cancer* 2016; **19** (3): 252–60.
38. Lewin B. Genes VIII. Chapter 30: Oncogenes and Cancer. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall, 2004.
39. William D, Foulkes IE, Smith JS, Reis-Filho. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1938–48.
40. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast* 2010; **19** (5): 312–21.
41. Dent R, Trudeau M, Pritchard K, *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; **15** (13): 4429–34.
42. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, *et al.* Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; **11** (16): 5678–85.
43. Semiglazov V. Neoadjuvant treatment of breast cancer. II congress of oncologists CIS. Kiev, 2000: 939 (in Russian).
44. Semiglazov VF. Endocrinotherapy of Breast Cancer. IV Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS. Selected lectures and reports. Materials of the Congress.
45. Kaufmann M, von Minckwitz G, Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *Breast* 2005; **14** (6): 576–81.
46. Semiglazov VF, Semiglazov V, Ivanov V, *et al.* The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer. *Proc ASCO* 2004; **23**: 519.
47. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, *et al.* Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; **13** (4): 345–52.
48. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, *et al.* Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99** (2): 167–70.
49. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, *et al.* Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; **23** (22): 5108–16.
50. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, *et al.* Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer — a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2477–92.
51. Howell A, Cuzick J, Baum M, *et al.* Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; **365** (9453): 60–2.
52. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, *et al.* Outcome prediction for estrogen receptor positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *Natl Cancer Inst* 2008; **100** (19): 1380–8.
53. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 2010; **103** (6): 759–64.
54. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, *et al.* Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011; **29** (17): 2342–9.
55. Paik S, Shak S, Tang G, *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; **351** (27): 2817–26.
56. Zhao M, Ramaswamy B. Mechanisms and therapeutic advances in the management of endocrine-resistant breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014; **5** (3): 248–62.
57. Semiglazov VF, Semiglazov VV. Neoadjuvant systemic therapy of breast cancer. In: Bathe OF, editor. *Neoadjuvant Chemotherapy: Current Applications in Clinical Practice*. Intech; Rijeka, 2012. DOI: 10.5772/53122.
58. Johnston SJ, Kenny FS, Syed BM, *et al.* A randomised trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuvant tamoxifen in fit elderly women with invasive breast carcinoma of high estrogen receptor content: long-term results at 20 years of follow-up. *Ann Oncol* 2012; **23** (9): 2296–300.
59. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, *et al.* Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; **12**: 1527–32.
60. Lu Q, Yue W, Wang J, *et al.* The effects of aromatase inhibitors and antiestrogens in the nude mouse model. *Breast Cancer Res Treat* 1998; **50**: 63–71.
61. Wiebe VJ, Osborne CK, Fuqua SA, DeGregorio MW. Tamoxifen resistance in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; **14**: 173–88.
62. Ellis MJ. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: more questions than answers. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4842–44.
63. Ellis MJ, Tao Y, Young O, *et al.* Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3019–25.
64. Dowsett M. Greater Ki67 response after 2 weeks neoadjuvant treatment with anastrozole (A) than with tamoxifen (T) or anastrozole plus tamoxifen (C) in the IMPACT trial: a potential predictor of relapse-free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2003; **82** (1): S6.
65. Anderson TJ, Dixon JM, Stuart M, *et al.* Effect of neoadjuvant treatment with anastrozole on tumour histology in postmenopausal women with large operable breast cancer. *Br J Cancer* 2002; **87** (3): 334–8.
66. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, *et al.* Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative «Arimidex» compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; **106** (10): 2095–103.

67. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; **63** (2): 261–6.
68. NCT00871858 Anastrozole or fulvestrant in treating postmenopausal patients with breast cancer (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00871858>).
69. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007; **110** (2): 244–54.
70. Johnston SR. Integration of endocrine therapy with targeted agents. *Breast Cancer Res* 2008; **10** (4): S20.
71. Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; **9** (9): 631–43.
72. Ali S, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nat Rev Cancer* 2002; **2** (2): 101–12.
73. Clarke R, Skaar T, Leonessa F, et al. Acquisition of an antiestrogen-resistant phenotype in breast cancer: role of cellular and molecular mechanisms. *Cancer Treat Res* 1996; **87**: 263–83.
74. Arpino G, Wiechmann L, Osborne CK, Schiff R. Cross-talk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. *Endocr Rev* 2008; **29** (2): 217–33.
75. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29** (33): 4452–61.
76. Fedele P, Calvani N, Marino A, et al. Targeted agents to reverse resistance to endocrine therapy in metastatic breast cancer: where are we now and where are we going? *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; **84** (2): 243–51.
77. McClelland RA, Barrow D, Madden TA, et al. Enhanced epidermal growth factor receptor signaling in MCF7 breast cancer cells after long-term culture in the presence of the pure antiestrogen ICI 182,780 (Faslodex). *Endocrinology* 2001; **142** (7): 2776–88.
78. Robertson JFR, Gutteridge E, Cheung KL, et al. Gefitinib (ZD1839) is active in acquired tamoxifen-resistant oestrogen receptor positive and ER-negative breast cancer: results from a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; **22**: A23.
79. Nicholson RI, Hutcheson IR, Harper ME, et al. Modulation of epidermal growth factor receptor in endocrine-resistant, oestrogen receptor-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001; **8** (3): 175–82.
80. Yue W, Wang JP, Conaway MR, et al. Adaptive hypersensitivity following long-term estrogen deprivation: involvement of multiple signal pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; **86** (3–5): 265–74.
81. Lavinsky RM, Jepsen K, Heinzl T, et al. Diverse signaling pathways modulate nuclear receptor recruitment of N-CoR and SMRT complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95** (6): 2920–5.
82. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96** (12): 926–35.
83. Shin I, Miller T, Arteaga CL. ErbB receptor signaling and therapeutic resistance to aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; **12** (3 Pt 2): 1008–12.
84. Kunisue H, Kurebayashi J, Otsuki T, et al. Anti-HER2 antibody enhances the growth inhibitory effect of anti-oestrogen on breast cancer cells expressing both oestrogen receptors and HER2. *Br J Cancer* 2000; **82** (1): 46–51.
85. Jelovac D, Sabnis G, Long BJ, et al. Activation of mitogen-activated protein kinase in xenografts and cells during prolonged treatment with aromatase inhibitor letrozole. *Cancer Res* 2005; **65** (12): 5380–9.
86. Sabnis GJ, Jelovac D, Long B, Brodie A. The role of growth factor receptor pathways in human breast cancer cells adapted to long-term estrogen deprivation. *Cancer Res* 2005; **65** (9): 3903–10.
87. Ropero S, Menendez JA, Vazquez-Martin A, et al. Trastuzumab plus tamoxifen: anti-proliferative and molecular interactions in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2004; **86** (2): 125–37.
88. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; **244**: 707–12.
89. Kurokawa H, Arteaga CL. Inhibition of *erbB* receptor (HER) tyrosine kinases as a strategy to abrogate antiestrogen resistance in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; **7** (12): 4436–42.
90. Polychronis A, Sinnott HD, Hadjiminis D, et al. Preoperative gefitinib versus gefitinib and anastrozole in postmenopausal patients with oestrogen-receptor positive and epidermal-growth-factor-receptor-positive primary breast cancer: a double-blind placebo-controlled phase II randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; **6** (6): 383–91.
91. Smith IE, Walsh G, Skene A, et al. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25** (25): 3816–22.
92. NCT01216176 A pharmacokinetic and randomized trial of neoadjuvant treatment with anastrozole plus azdo530 in postmenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01216176>).
93. Saal LH, Holm K, Maurer M, et al. *PIK3CA* mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with *PTEN* loss in human breast carcinoma. *Cancer Res* 2005; **65** (7): 2554–9.
94. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of *PIK3CA*, *PTEN*, and *AKT* mutations in breast cancer. *Cancer Res* 2008; **68** (15): 6084–91.
95. Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem* 2001; **276** (13): 9817–4.
96. Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, et al. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. *J Biol Chem* 2009; **284** (10): 6361–9.
97. Crowder RJ, Phommaly C, Tao Y, et al. *PIK3CA* and *PIK3CB* inhibition produce synthetic lethality when combined with estrogen deprivation in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 2009; **69** (9): 3955–62.
98. Creighton CJ, Fu X, Hennessy BT, et al. Proteomic and transcriptomic profiling reveals a link between the PI3K pathway and lower estrogen receptor (ER) levels and activity in ER+ breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; **12** (3): R40.
99. Miller TW, Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest* 2010; **120** (7): 2406–13.
100. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; **25**: 2357–62.
101. Mayer IA, Abramson VG, Isakoff SJ, et al. Stand up to cancer phase Ib study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 1202–09.
102. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2630–37.
103. NCT01589367 Preoperative letrozole versus letrozole with metformin in postmenopausal estrogen receptor pos-

itive breast cancer patients (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01589367>).

104. NCT01923168 Study of letrozole with or without BYL719 or Buparlisib, for the neoadjuvant treatment of postmenopausal women (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01923168>).

105. NCT02273973 A study of neoadjuvant Letrozole+Taselisib versus Letrozole+Placebo in post-menopausal women with breast cancer (LORELEI) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273973>).

106. NCT01776008 Akt inhibitor MK-2206 and Anastrozole with or without goserelin acetate in treating patients with stage II–III breast cancer (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776008>).

107. NCT01275859 Neoadjuvant combined endocrine and HER2 target therapy in postmenopausal women with ER and Her2 positive breast cancer (Neo-All-In) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01275859>).

108. NCT01723774 PD 0332991 and Anastrozole for stage 2 or 3 estrogen receptor positive and HER2 negative breast cancer (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01723774>).

109. NCT02296801 A phase II randomized study evaluating the biological and clinical effects of the combination of palbociclib with letrozole as neoadjuvant therapy in post-menopausal women with estrogen-receptor positive primary breast cancer (PALLET) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02296801>).

110. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24 (12): 1940–9.

111. Sabnis G, Goloubeva O, Jelovac D, et al. Inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway improves response of long-term estrogen-deprived breast cancer xenografts to antiestrogens. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2751–57.

112. Fox EM, Arteaga CL, Miller TW. Abrogating endocrine resistance by targeting ERalpha and PI3K in breast cancer. *Front Oncol* 2012; 2: 145.

## ГОРМОНОЧУТЛИВИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ

О.В. Пономарьова

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

**Резюме.** В огляді проаналізовано сучасні уявлення про молекулярні механізми участі гормонів (естрогенів), ростових факторів, внутрішньоклітинних білкових продуктів онкогенів і генів-супресорів у патогенезі та клінічному перебігу раку молочної залози (РМЗ). На основі інформації щодо молекулярної біології РМЗ наразі активно розробляють терапевтичні алгоритми перед- і післяопераційного лікування із заміною традиційної хіміотерапії гормонотерапією (ГТ) без ризику погіршення віддалених результатів. Найбільшу увагу привертає зараз неoad'ювантна ГТ. Активно вивчаються питання показань до застосування тих чи інших режимів неoad'ювантною ГТ, поточної оцінки її ефективності, тривалості проведення, механізмів резистентності пухлинних клітин до ГТ. Встановлено, що резистентність до антиестро-

генної терапії пов'язана з двоспрямованими перехресними зв'язками між рецепторами естрогенів, рецепторами факторів росту і низхідними кіназами їх сигнальних шляхів. Для покращення результатів ГТ активно досліджують різні комбінації препаратів ГТ і таргетних інгібіторів внутрішньоклітинних сигнальних молекул (рецепторні та нерекцепторні тирозинкінази, молекулярні ланки сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR).

**Ключові слова:** рак молочної залози, неoad'ювантне лікування, гормонотерапія, резистентність, таргетна терапія.

## HORMONAL-SENSITIVE BREAST CANCER: MOLECULAR-BIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF PREOPERATIVE ANTITUMOR HORMONE THERAPY

O. V. Ponomarova

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,  
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv,  
Ukraine

**Summary.** The review analyzes modern ideas about the molecular mechanisms of the participation of hormones (estrogens), growth factors, intracellular protein products of oncogenes and suppressor genes in the pathogenesis and clinical course of breast cancer (BC). On the basis of information on molecular biology of BC, therapeutic algorithms for pre- and post-operative treatment are being actively developed with the replacement of traditional chemotherapy with hormone therapy (HT) without the risk of worsening of long-term results. The most currently studied option for BC therapy is neoadjuvant treatment. The questions of indications for carrying out certain regimens of neoadjuvant hormonal therapy, current evaluation of its effectiveness, duration of such treatment, mechanisms of resistance of tumor cells to HT are being actively developed. It is shown that resistance to anti-estrogen therapy is associated with bidirectional cross-links between estrogen receptors, growth factor receptors and downstream kinases of signaling pathways. To optimize the results of HT, various combinations of HT drugs and target inhibitors of intracellular signaling molecules (receptor and non-receptor tyrosine kinases, PI3K/Akt/mTOR signal molecule molecules) are actively being studied.

**Key Words:** breast cancer, neoadjuvant treatment, hormone therapy, resistance, targeted therapy.

Адрес для переписки:

Пономарьова О.В.

Інститут експериментальної патології,  
онкології і радіобіології

ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: pola.pola59@gmail.com

Получено: 26.03.2018