

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2022, том 10, № 1

Eurasian Journal of Oncology
International scientific journal

2022, volume 10, number 1

Диагностическая радиология · Лечение · Организация онкологической службы · Скрининг
Паллиативная помощь · Патоморфология · Реабилитация · Эндоскопические технологии



«Большие часы», или «Грос Орлож» в Руане (Нормандия, север Франции)

ISSN 2309-7485 (Print)
ISSN 2414-2360 (Online)

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

onco.recipe.by onco.recipe.com.ua

2022, том 10, № 1

Основан в 2013 г.

Россия

Учредители:

Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии, УП «Профессиональные издания», ООО «Вилин»

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 18 сентября 2014 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-59215

Представитель в России:

ООО «Вилин»
214006, Смоленск, пст Пасово.
Тел./факс: +7 920 301 00 19;
e-mail: office@recipe.by

Беларусь

Учредители:

УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

Адрес редакции:

220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;
e-mail: onco@recipe.by

Директор

Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Глушук В.А.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Учредители:

УП «Профессиональные издания», Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Журнал зарегистрирован

Министерством юстиции Украины 30.06.2021
Свидетельство КВ 24890-14830ПР

Адрес редакции:

ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, г. Киев, ул. Старокиевская, 10-Г, сектор «В», офис 201

Контакты:

Тел.: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Отдел рекламы:

Тел.: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832, в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан) индекс 00083.

В Украине подписка оформляется через офис ООО «Профессиональные издания. Украина».

00083 – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:

ООО «Информнаука» (Российская Федерация), ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация), ГП «Пресса» (Украина), ГП «Пошта Молдовей» (Молдова), АО «Летувос паштас» (Литва), ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия), Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).

Электронная версия журнала доступна на сайтах onco.recipe.by, onco.recipe.com.ua, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 04.02.2022.

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Тираж (Украина) 1500 экз.

Тираж (Россия) 3500 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие «Типография Федерации профсоюзов Беларуси». Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013. пл. Свободы, 23-103, г. Минск. ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2022

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2022



К содержанию

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕДАКЦИОННЫЕ КОЛЛЕГИИ

РОССИЯ

Главный редактор

Каприн Андрей Дмитриевич
(Москва)

Научные редакторы

Самойленко И.В. (Москва)
Филоненко Е.В. (Москва)

Редакционная коллегия АДИОР

Алексеев Б. Я. (Россия, Москва)
Алиев Д.А. (Азербайджан, Баку)
Беляев А.М. (Россия, Санкт-Петербург)
Бейшембаев М.И. (Кыргызстан, Бишкек)
Бердымурадова М.Б. (Туркменистан, Ашхабад)
Галстян А.М. (Армения, Ереван)
Иванов С.А. (Россия, Москва)
Кайдарова Д.Р. (Казахстан, Алматы)
Каприн А.Д. (Россия, Москва)
Кит О.И. (Россия, Ростов-на-Дону)
Колесник Е.А. (Украина, Киев)
Красносельский Н.В. (Украина, Харьков)
Красный С.А. (Минск)
Лазарев А.Ф. (Россия, Барнаул)
Наврузов С.Н. (Узбекистан, Ташкент)
Нургазиев К.Ш. (Казахстан, Алматы)
Солодкий В.А. (Россия, Москва)
Поляков С.Л. (Беларусь, Минск)
Хасанов Р.Ш. (Россия, Казань)
Хусейнов З.Х. (Таджикистан, Душанбе)
Чернат В.Ф. (Молдова, Кишинев)
Чехун В.Ф. (Украина, Киев)
Чойнзонов Е.Ц. (Россия, Томск)

БЕЛАРУСЬ

Главный редактор

Абельская Ирина Степановна
(Минск)

Редакционная коллегия

Ахмед Н.Н. (Минск)
Красный С.А. (Минск)
Малевиц Э.Е. (Минск)
Рожко А.В. (Гомель)
Слободин Ю.В. (Минск)

УКРАИНА

Главный редактор

Ялынская Татьяна Анатольевна
(Киев)

Редакционная коллегия

Земсков С.В. (Киев)
Козаренко Т.М. (Киев)
Макеев С.С. (Киев)
Свинцицкий В.С. (Киев)
Сорокин Б.В. (Киев)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (приказ №16 от 21.01.2015).

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели



К содержанию

Применение

лекарственных препаратов

*Волкова М.И., Калинин С.А.,
Турупаев К.А.*

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: как выбрать оптимальный режим лечения?9

Оригинальные исследования

Шепетько М.Н.

Анализ лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с учетом основных факторов прогноза и гистологических подтипов опухоли19

*Талабаев М.В., Соловьева А.Ю.,
Венегас К.Ф., Антоненко А.И.*

Послеоперационные неврологические нарушения, связанные с удалением новообразований, расположенных в области дополнительной двигательной коры головного мозга у детей, и возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в визуализации дополнительных двигательных и речевых отделов коры28

Обзоры. Лекции

Костецкая Т.В.,

Лемешевский В.О., Батян А.Н.

Обновленная парадигма гормональной терапии рака молочной железы40

Костецкая Т.В.,

Лемешевский В.О., Батян А.Н.

Ингибирование экспрессии контрольных точек – перспективная стратегия в лечении злокачественных опухолей60

Врачебная практика

Талабаев М.В., Венегас К.Ф.,

Соловьева А.Ю., Михалевская Т.М.,

Кисурин Е.В., Миронец Е.В.

Внутрижелудочковые менингиомы у детей: клинические примеры, нюансы хирургической техники и осложнения77

Черновецкий М.А., Кондаурова С.Л.,

Лапцевич А.В.

Этиологический профиль грибковой микрофлоры в моче детей с онкогематологическими заболеваниями с описанием клинического случая сопутствующего инвазивного микоза89



Administration of Drugs

Volkova M., Kalinin S., Turupaev K.
 Nonmetastatic Castration-resistant
 Prostate Cancer: How to Choose
 the Optimal Treatment Option? 10

Original Research

Shepetko M.
 Analysis of Treatment of Patients
 with Non-Small Cell Lung
 Cancer (NSCLC) Taking
 into Account the Main Prognosis
 Factors and Histological Subtypes
 of the Tumor 20

*Talabaev M., Salauyeva H.,
 Venegas K., Antonenko A.*
 Possibilities of Imaging
 of Functional MRI for Postoperative
 Neurological Outcome after Resection
 of Supplementary Motor and Speech
 Area Tumour in Children 29

Reviews. Lectures

Kasteckaya T., Lemiasheuski V., Batyan A.
 Updated Breast Cancer
 Hormonal Therapy Paradigm 41

Kasteckaya T., Lemiasheuski V., Batyan A.
 Inhibition of Expression of Control
 Points – a Prospective Strategy
 in Treatment of Malignant Tumors 61

Practice

*Talabaev M., Venegas Hidalgo K.,
 Salauyeva H., Mikhaleuskaya T.,
 Kisurin E., Mironec E.*
 Pediatric Intraventricular Meningiomas:
 Clinical Cases, Aspects of Surgical
 Technique and Complications 78

Tchernovetski M., Kandaurava S., Laptsevich A.
 Etiologic Profile of Fungal Pathogens among
 Children with Oncohematologic Diseases
 and Description of concomitant Invasive
 Mycosis Clinical Case 90



Костецкая Т.В.^{1,2}, Лемешевский В.О.^{1,3}, Батян А.Н.¹

¹ Международное государственное экологическое институт имени А.Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФГБНУ «ФИЦ животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста», Боровск, Россия

Обновленная парадигма гормональной терапии рака молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, обработка, анализ полученных данных – Костецкая Т.В.; концепция и методическое руководство исследования – Лемешевский В.О.; редактирование и анализ полученных данных – Батян А.Н.

Подана: 19.11.2021

Принята: 12.01.2022

Контакты: t.kostetskayachem@rambler.ru, lemeshonak@yahoo.com, ant_b@tut.by

Резюме

Рак молочной железы является наиболее общей причиной онкологической заболеваемости женщин в мире и второй общей причиной смертности женщин от рака. Однако, несмотря на достигнутый прогресс в лечении раннего рака молочной железы, значительные проблемы остаются в отношении стратегии ведения прогрессирующего рака молочной железы. Приблизительно у 20–40% пациенток, подвергшихся радикальному лечению, развивается метастатическая форма опухолевой болезни. За последние 20 лет разработаны новые модели лечения рака молочной железы с улучшенной клинической эффективностью, что продемонстрировано в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Установлено преимущество новых соединений в качестве первой линии лечения метастатического рака молочной железы. Основная цель данной статьи – представить главные этапы совершенствования стратегии гормонального лечения и сфокусироваться на центральной роли эндокринотерапии в лечении рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормонотерапия, гормонорезистентность, тамоксифен, ингибиторы ароматазы, овариосупрессия



Kasteckaya T.^{1,2}, Lemiasheuski V.^{1,3}, Batyan A.¹

¹ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Belarusian State University, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of animals – branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst, Borovsk, Russia

Updated Breast Cancer Hormonal Therapy Paradigm

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: material collection, material processing, result analysis – Kasteckaya T.V.; concept and methodological guidance of research – Lemiasheuski V.O., text editing and result analysis – Batyan A.N.

Submitted: 19.11.2021

Accepted: 12.01.2022

Contacts: t.kostetskayachem@rambler.ru, lemeshonak@yahoo.com, ant_b@tut.by

Abstract

Breast cancer worldwide is the most common malignancy afflicting women and is the second most common cause of death from cancer. Despite the progress made in early disease, considerable challenges remain with respect to the management of advanced breast cancer. Approximately 20–40% of patients with breast cancer treated initially with curative intent will ultimately develop metastatic disease. The last 20 years have resulted in the development of a new mode of treatment of breast cancer with improved clinical efficacy having been demonstrated in the largest randomized clinical study. The possible advantages of new compounds as a first-line treatment have established in the metastatic and adjuvant setting. The aim of this article is to highlight the main stages in their development and to focus on the central role which endocrine therapy has played in the treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer, hormone therapy, hormone resistance, tamoxifen, aromatase inhibitors, ovariosuppression

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает одно из первых мест среди злокачественных опухолей различных локализаций, встречающихся у женщин. Глобальные исследования по проблеме РМЖ проходят в мире по следующим основным стратегическим направлениям: первичная профилактика, новые методы диагностики, прогностическая и предикативная возможности биологических подтипов РМЖ, усовершенствование органосохраняющего хирургического лечения с учетом биопсии сигнальных лимфатических узлов, развитие неoadъювантного системного лечения в качестве модели ускоренного изучения новых лекарственных противоопухолевых препаратов и с целью снижения стадии РМЖ для органосохраняющей хирургии.

К началу XXI века было установлено, что РМЖ – это гетерогенная опухоль, клиническая картина и принципы лечения которой определяются многими биологическими особенностями: содержанием рецепторов стероидных гормонов в опухолевой

ткани, экспрессией онкогена HER2neu, степенью злокачественности, зависящей от индекса пролиферации опухолевых клеток, возрастом пациентки и ее гормональным статусом, а также стадией заболевания.

Проведенные во второй половине XX века широкомасштабные рандомизированные клинические исследования с участием тысяч пациенток были посвящены оценке результативности системного лекарственного лечения РМЖ. Накоплена большая доказательная база эффективности гормонотерапии, применяемой с целью как профилактики раннего возврата заболевания, так и лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Лечение пациенток с ранним (операбельным) РМЖ предполагает возможность излечения, но приблизительно у половины из них на любом этапе этой опухолевой болезни развиваются отдаленные метастазы. В то же время в отдельных прогностически благоприятных подгруппах раннего РМЖ пятилетняя безрецидивная выживаемость достигает 98%.

Метастатический рак молочной железы рассматривается на современном этапе в качестве хронического заболевания с возможностью длительной клинической ремиссии или длительной стабилизации, но это требует непрерывного высококвалифицированного лечения. Преимущества длительной гормонотерапии мРМЖ в качестве первой линии лечения очевидны: побочные эффекты в значительной степени менее ощутимы, нет необходимости в госпитализации, отсутствуют выраженные побочные токсические реакции. По данным популяционных исследований установлено, что только около 20–27% пациенток с мРМЖ живут более 5 лет. Риск прогрессирования после окончания 5-летнего адьювантного гормонального лечения остается существенным даже при самых ранних стадиях заболевания. При РМЖ T1N0M0, независимо от 1-й, 2-й или 3-й степени злокачественности опухоли, риск развития отдаленных метастазов в период от 5 до 14 лет после хирургического лечения составляет соответственно 5%, 8% и 10%, а риск развития местного рецидива заболевания – 12%, 15% и 17% [4]. Хотя РМЖ считается гормонально зависимой опухолевой болезнью, эндокринотерапия эффективна только у определенной категории пациенток. Основной причиной прогрессирования эстрогеноположительного (ЭР+) РМЖ считается гормонорезистентность первичная или приобретенная. Этот факт разделил представление о РМЖ: в одних случаях – как о гормонально-чувствительном раке, а в других – как о гормонорезистентном.

Ключевая роль эстрогенов в возникновении и прогрессировании РМЖ является давно установленным научным фактом, но глубинные механизмы этого влияния в деталях остаются нерасшифрованными. На современном этапе эстрогены не считаются истинными канцерогенами, они выполняют определенную роль на стадии уже инициированного опухолевого процесса. Основным субстратом эндокринной зависимости клеток молочной железы является рецептор эстрогенов (РЭ), представляющий собой активируемый гормонами белок, способный в комплексе с эстрогенами влиять на клеточную пролиферацию. Гормонально зависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в $\geq 1\%$ клеток инвазивного РМЖ. Определение РЭ и рецепторов прогестерона (РП) в опухолевой ткани рассматривается как значимое определение гормоночувствительности РМЖ. Присутствие обоих видов рецепторов предполагает наивысшую эффективность гормонотерапии РМЖ, составляющую в этом случае 80%. При наличии в опухоли рецепторов одного вида клинический ответ на гормонотерапию снижается до 40%. При отрицательном значении



рецепторов к стероидным гормонам в опухолевой ткани РМЖ гормонотерапия может быть эффективной только в 10% случаев. Основной мишенью действия различных препаратов для гормонотерапии РМЖ являются эндогенные эстрогены, а конечная цель – снижение пролиферирующего эффекта эстрадиола на опухолевые клетки за счет блокирования гормонорецепторов или уменьшения концентрации эстрадиола в сыворотке крови и в тканях. Новейшие разработки в биологии РМЖ создают дополнительные возможности для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лекарственного лечения.

Поэтапные достижения гормонотерапии рака молочной железы

Исторически в своем развитии гормонотерапия РМЖ прошла несколько серьезных и трудных этапов. Операция по удалению яичников, выполненная в 1896 г. шотландским хирургом George Thomas Beatson, считается отправной точкой возникновения новой стратегии лечения РМЖ. И сейчас по прошествии более чем ста лет овариэктомия остается одним из рутинных методов гормонального воздействия на клиническое течение распространенного РМЖ.

В период с 1930 по 1960 г. широкое применение в клинической онкологии получили все известные на тот момент хирургические аблативные методы гормонотерапии: овариэктомия, адреналэктомия (с 1953 г.) и гипофизэктомия (с 1953 г.). В 1926 г. в специальной литературе появились сообщения о лучевой кастрации, но адекватно спланированных сравнительных исследований методов хирургического и лучевого выключения функции яичников не проводилось. Для уточнения конкретной роли и значения овариэктомии анализировали отдаленные результаты лечения пациентов, подвергшихся овариэктомии по поводу прогностически неблагоприятных (отечно-инфильтративная форма) и распространенных форм РМЖ. Кроме того, изучали и анализировали отдаленные результаты лечения пациентов, подвергшихся радикальной мастэктомии и профилактической овариэктомии. В ряде случаев наблюдалось субъективное и объективное улучшение состояния пациенток, но к излечению от рака хирургические вмешательства на эндокринной системе не приводили. С целью улучшения результатов аблативных методов стали дополнительно применять как моно-, так и комбинированную гормонотерапию, то есть после аблативных техник следовало длительное консервативное лечение гормональными препаратами. В этом случае лечебный эффект достигался менее чем у половины пациенток. В целом, периоды восторженной оценки лечебного эффекта овариэктомии сменялись периодами полного негативизма. Увлеченность методами гипофизэктомии и адреналэктомии в 50–70-х гг. сменилась почти полным охлаждением в связи с серьезными послеоперационными осложнениями. Из наблюдений за пациентками после гипофизэктомии отмечали возникновение гипотиреоза и несахарного диабета, а также нарушения электролитного баланса. Адреналэктомия при прогрессирующем РМЖ получила с 1952 г. довольно широкое распространение, но популярность ее значительно снизилась в связи с высокой послеоперационной смертностью, необходимостью пожизненной заместительной терапии и высокой эстрогенной насыщенностью организма. При анализе и оценке длительности ремиссии и продолжительности жизни пациенток с РМЖ преимуществ расширенных аблативных вмешательств на эндокринной системе по сравнению с овариэктомией и последующим консервативным лечением не установлено [2].

Многие лечебные подходы, являющиеся следствием поэтапных изменений и достижений эндокринотерапии в клиническом приложении, остались в прошлом благодаря стремительному развитию в XX веке фармакологии и молекулярной биологии. В специальной литературе все чаще появлялись научные статьи, утверждавшие, что консервативные методы гормонотерапии должны заменить операции на эндокринных органах. Новый поворот в эндокринотерапии РМЖ означал применение с лечебной целью гормонов в фармакологических дозах: андрогенов – с 1939 г., эстрогенов – с 1944 г., прогестиннов – с 1951 г. Во второй половине XX века в арсенале эндокринотерапии появились антиэстрогены – 1971 г., антипрогестины – 1987 г., ингибиторы ароматазы – 1973 г., агонисты лютеинизирующего рилизинг-гормона – 1982 г. Еще в 1976 г. В. Stoll, автор монографии «Эндокринная терапия злокачественных опухолей», писал, что для правильного выбора гормонотерапии необходимо оценивать агрессивный потенциал опухоли, гормональный профиль пациентки и чувствительность опухоли к гормональным препаратам [1]. В современной онкологии такая оценка стала возможной благодаря научным исследованиям и научным открытиям второй половины XX века. В последние десятилетия XX века в научном мире были общепризнаны три ключевых момента, в корне изменившие представления о тактике гормонального лечения РМЖ: 1) идентификация в опухоли рецепторов к стероидным гормонам; 2) открытие тамоксифена и его дериватов, представляющих собой группу селективных модуляторов рецепторов эстрогена; 3) новая, ставшая стандартной для клинического применения с начала XXI века, молекулярно-биологическая классификация РМЖ, обеспечивающая индивидуализацию выбора лекарственного лечения РМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли молочной железы. Последняя четверть XX века выделила три ключевые исторические фигуры, сыгравшие выдающуюся роль в изменении стратегии лечения и определении клинического прогноза раннего РМЖ.

Текущие представления о принципах противоопухолевой лекарственной терапии РМЖ в корне изменились благодаря вышеупомянутым научным достижениям. Предпринятые в середине XX века попытки лечить РМЖ методом высокодозной химиотерапии с пересадкой костного мозга признали неэффективными и неоправданными, поэтому поиск альтернативного метода лечения был чрезвычайно важен.

История создания нового класса противоопухолевых гормональных препаратов – антиэстрогенов – связана с выдающимся исследователем, фармакологом, доктором Jordan Craig. На протяжении 30 лет исследовательской экспериментальной работы он изучал потенциальные возможности тамоксифена, известного в 70-е гг. под маркировкой «препарат ICI46474», который разрабатывался изначально как контрацептив, но в итоге был расценен как «неудавшийся» препарат. Доктор Jordan Craig, исходя из антиэстрогенного профиля тамоксифена, начинает проводить многие серии экспериментальных исследований по изучению механизма действия препарата и поиску его клинического применения. Так сложилось, что в 1973 г. Elwood Jensen идентифицировал в клетках РМЖ рецепторы к эстрогену, а в 1975 г. пригласил Jordan Craig к себе в лабораторию в Чикаго для обучения методике определения эстрогенорецепторов (ЭР/ER). Установленный впоследствии механизм активации ER и его роль в формировании пролиферативного сигнала позволили использовать определение количества ER для прогнозирования гормоночувствительности опухолевых клеток РМЖ. Прошло еще 10 лет экспериментальной работы, прежде чем



концепция определения в опухолевой ткани содержания рецепторов к стероидным гормонам и клинического использования этой информации стала востребованной в практической онкологии. Только в начале 90-х гг. XX века тестирование гормональных рецепторов в опухоли становится рутинным диагностическим методом. Согласно последним рекомендациям гормонально зависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в $\geq 1\%$ клеток инвазивного РМЖ.

Главные варианты стратегии современной гормонотерапии

Традиционно стратегия гормонотерапии строится на попытках лишить опухолевые клетки стимулирующего влияния эстрогенов. Достичь этого возможно несколькими путями:

- 1 – конкурирующим захватом рецепторов эстрогенов антиэстрогенами;
- 2 – снижением уровня эстрогенов в крови и в самой опухоли с помощью ингибиторов ароматазы (ИА) в постменопаузе, а в пременопаузе – с помощью овариэктомии или овариосупрессии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона или аналогами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ГнРГ), под действием которых в яичниках прекращается синтез эстрогенов и наступает временная менопауза;
- 3 – разрушением рецепторов эстрогена с помощью «чистых» антиэстрогенов, например, фулвестранта.

В соответствии с рассматриваемыми вариантами устранения или подавления стимулирующего воздействия эстрогенов на жизнеспособность опухолевых клеток возможно подразделить группы препаратов по механизму их действия следующим образом [3]:

- блокаторы рецепторов эстрогенов: антиэстрогены; селективные модуляторы РЭ (тамоксифен, торемифен); селективные инактиваторы РЭ (фулвестрант);
- супрессоры синтеза эстрогенов: ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан); выключение функции яичников (овариэктомия, облучение яичников, подавление функции яичников за счет аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона: гозерелин, бусерелин, лейпрорелин);
- препараты других групп (предназначены для предупреждения гормонорезистентности): таргетная терапия в комбинации с гормонотерапией (эверолимус, селективные ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6: рибоциклиб (кискали), палбоциклиб (ибранса), абемациклиб (верзенио)). Показаны при мРМЖ с РЭ+/ПР+ при отрицательном статусе HER2. Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ – лапатиниб (тайверб) для HER2-положительного мРМЖ в комбинации с летрозолом в постменопаузе.

Клинические параметры современных гормональных препаратов для лечения рака молочной железы

В условиях совершенствования современной стратегии лечения онкологических больных парадигма гормональной терапии пациенток с диагнозом РМЖ постоянно претерпевает ощутимые изменения.

В течение почти четырех десятилетий селективный модулятор РЭ тамоксифен (Тх) являлся основным препаратом гормонотерапии ЭР+ РМЖ. Согласно данным Оксфордского исследования ATLAS, адьювантная терапия Тх улучшает показатели

безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с ЭР+ и ПР+ РМЖ. Но прежде противоопухолевый эффект тамоксифена был доказан при распространенном РМЖ, после чего начались клинические испытания тамоксифена в качестве стратегии длительного адъювантного лечения РМЖ. Уже в 1998 г. был опубликован метаанализ (Oxford Overveiw Analysis) результатов клинических исследований по эффективности адъювантной терапии с использованием тамоксифена [5]. Оказалось, что у пременопаузальных пациенток с эстрогеноположительной опухолью адъювантная гормонотерапия тамоксифеном в течение одного года не имела положительного эффекта, в то время как в результате адъювантной гормонотерапии тамоксифеном в течение 2 лет отмечалось незначительное увеличение безрецидивного периода и незначительное уменьшение смертности. Адъювантная терапия тамоксифеном в течение 5 лет приводила к уменьшению рецидива РМЖ на 50% и уменьшению смертности на 30% [6]. Непреходящая ценность тамоксифена измеряется не только возможностями длительного адъювантного лечения, но также высокой эффективностью лечения мРМЖ, лечения протоковой карциномы *in situ*, лечения РМЖ у мужчин. Другого подобного примера среди препаратов для противоопухолевой лекарственной терапии на сегодняшний день не существует. Несмотря на многолетнюю историю применения тамоксифена (одобрен FDA в 1977 г. для диссеминированного РМЖ, позднее – для долговременной адъювантной терапии), препарат и сейчас остается главным из базовых средств гормонотерапии РМЖ во всем мире. В исследовании стратегии лечения РМЖ Sledge G.W., Cardozo F., Winer E.P., Piccart V.J.A. отмечено, что антиэстрогенное лечение имеет наиболее глобальное влияние в сравнении с другими лечебными тенденциями в противоопухолевой терапии РМЖ [7].

Наряду с тамоксифеном в группе селективных модуляторов эстрогенных рецепторов находится еще один препарат – торемифен, близкий по химической структуре и фармакологическим свойствам к тамоксифену, но обладающий более низкой эстрогенной активностью по отношению к эндометрию. Торемифен – это хлорированный тамоксифен, он, как и тамоксифен, метаболизируется в печени с помощью микросомальных ферментов (СУР3А) и с образованием гидроксильированных метаболитов, но их метаболиты не идентичны. Стандартная доза торемифена составляет 60 мг в сутки в виде однократного приема. При назначении дозы 60 мг достигается объективный эффект в 50% случаев. При необходимости доза может быть увеличена до 240 мг в сутки (по 120 мг в два приема). Высокая доза торемифена (300–600 мг) обладает еще и болеутоляющим эффектом. При приеме препарата в дозах 60, 120 и 300 мг в сутки в течение длительного времени серьезных побочных реакций не было отмечено [8]. Торемифен разрешен к применению в США при мРМЖ, а в других странах дополнительно рекомендуется также в качестве препарата для адъювантной гормонотерапии. Исследования по адъювантной гормонотерапии, выполненные Международной исследовательской группой по изучению РМЖ (IBCSG), показали равноценность торемифена и тамоксифена в отношении показателей безрецидивной и общей выживаемости при раннем РМЖ [9]. В качестве гормонотерапии в первой линии лечения распространенного РМЖ у пациенток в менопаузе (n=49) был достигнут общий объективный ответ у 61,2% женщин, стабилизация заболевания более чем на 6 месяцев (4,1% случаев); время до дальнейшего прогрессирования заболевания составило 12,4 месяца [10]. Сравнение эффективности торемифена и тамоксифена в рамках рандомизированных исследований не выявило различий



результатов лечения распространенного РМЖ. Объединенный анализ результатов 8 клинических исследований продемонстрировал, что во второй линии лечения (n=231) общий объективный ответ достигнут в 10,4% случаев, стабилизация заболевания более чем на 6 месяцев – у 15,6% пациенток; время до новой волны прогрессирования составило 3,6 месяца. По результатам других 5 клинических исследований общий объективный ответ в третьей линии лечения (n=234) был достигнут у 11,1% женщин, стабилизация заболевания более чем на 6 месяцев – у 18,8% пациенток, а время до прогрессирования составило 4 месяца [11]. Объективный ответ на увеличение дозы торемифена (120 мг в Японии и 240 мг в США и Европе) не зависел от рецепторного статуса опухолевых клеток и локализации метастазов. Отмечено перспективное свойство торемифена – анальгезирующий эффект, что улучшает качество жизни пациенток.

Таким образом, торемифен может быть альтернативой тамоксифену при наличии противопоказаний к применению последнего или при его непереносимости, или в случае неэффективности последнего. Торемифен может выступать следующей линией гормонотерапии после тамоксифена и ИА. Торемифен имеет ряд преимуществ по безопасности, включая низкий риск рака эндометрия, тромбоемболических осложнений, жировой инфильтрации печени и катаракты.

Возможности антиэстрогенной терапии РМЖ расширены за счет еще одного антиэстрогенного препарата – фулвестранта (фазлодекс®). Препарат ICI 182,780, или фулвестрант, был избран для дальнейшей разработки в клинических условиях в силу уникального фармакологического профиля и перспективы улучшения результатов лечения эстрогенчувствительных форм РМЖ. Фулвестрант, являясь стероидным производным, способен полностью блокировать трофическое действие эстрадиола на тело матки и при этом не обладает какой-либо степенью эстрогенной активности. Именно поэтому его расценивают как чистый антиэстроген. Фулвестрант одновременно является конкурентным антагонистом и селективным деградатором эстрогенорецепторов (SERD). В отличие от других способов эндокринной терапии, фулвестрант полностью блокирует активацию ER, их димеризацию и перенос в ядро клетки, тем самым подавляет все ER-опосредованные сигналы. Данный механизм действия обеспечивает полное блокирование эстрогенового сигнального пути. В исследовании III фазы CONFIRM была определена оптимальная доза фулвестранта – 500 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, нагрузочная доза – 500 мг внутримышечно в 15-й день первого месяца терапии. Препарат всасывается медленно, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 7 дней после инъекции. В рекомендуемой дозе 500 мг равновесное состояние достижимо через 1 месяц. Степень связывания с белками крови – до 99%. Фулвестрант показан для лечения постменопаузальных пациенток с диагнозом распространенного РМЖ и/или прогрессирующего опухолевого процесса на фоне лечения тамоксифеном. На основании результатов 9 клинических исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность фулвестранта по отношению к ингибиторам ароматазы (ИА) (анастрозол и экземестан) и тамоксифену, были получены доказательства равноценной эффективности всех этих препаратов в лечении поздних стадий (III и IV) гормонально-чувствительного РМЖ [12].

Отсутствие перекрестной резистентности и различный механизм действия фулвестранта, тамоксифена и нестероидных ИА (анастрозола, летрозолола) создают

уникальную возможность для широкого применения чистых антиэстрогенов у пациентов с РМЖ. Установлено, что пациентки, отвечающие на терапию фулвестрантом, сохраняют чувствительность к последующей эндокринотерапии. Изучение эффективности препарата в качестве первой линии терапии пациентов с гормонозависимым мРМЖ проведено в крупном международном многоцентровом исследовании FALCON (III фаза) с участием 462 пациентов с РМЖ из Северной и Южной Америки, Европы, Азии и Африки. Пациентов (средний возраст – 62–64 года) рандомизировали на две группы, одна из которых (n=230) получала фулвестрант (500 мг внутримышечно в 1-й, 14-й, 28-й день, с последующим введением каждые 28 дней), другая (n=232) – анастрозол (1 мг ежедневно, длительно). Чтобы установить превосходство фулвестранта перед анастрозолом в терапии первой линии при ER+/HER2-негативном мРМЖ у женщин в менопаузе, ранее не получавших эндокринной терапии, из группы анастрозола исключили пациентов, ранее применявших ИА в адъювантном режиме. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными – общая выживаемость (ОВ), продолжительность объективного ответа, ожидаемая продолжительность клинически значимого эффекта, качество жизни, безопасность лечения. В обеих группах отмечалось достаточно большое количество пациентов с висцеральными поражениями (в группе фулвестранта – 135, в группе анастрозола – 119). Медиана ВБП в группе фулвестранта составляла 16,6 месяца, в группе анастрозола – 13,8 месяца (p=0,0488). Риск прогрессирования на фоне терапии фулвестрантом был на 20% ниже, чем при использовании анастрозола. При подгрупповом анализе показатель ВБП у пациентов, к началу лечения не имевших метастатического поражения печени и легких, достигал 22,3 и 13,8 месяца соответственно. Результаты исследования показали статистически и клинически значимое преимущество фулвестранта перед анастрозолом в группе пациентов с РМЖ без висцеральных метастазов. Риск прогрессирования в группе фулвестранта был на 41% ниже, чем в группе анастрозола. Кроме того, анализ показателей ожидаемой ОВ пациенток без висцеральных метастазов (31% событий) в группе фулвестранта продемонстрировал тенденцию к снижению риска смерти. Качество жизни пациенток в группах было сопоставимым. Профиль нежелательных явлений на фоне применения фулвестранта и анастрозола соответствовал известным данным о профиле безопасности этих препаратов. Различий между группами в отношении частоты возникновения серьезных нежелательных явлений и отмены терапии из-за их развития не выявлено. Среди нежелательных явлений чаще встречались артралгия (16,7% – в группе фулвестранта, 10,3% – в группе анастрозола) и приливы (11,4% и 10,3% соответственно). Таким образом, фулвестрант может служить предпочтительной опцией в монотерапии пациентов с гормонозависимым мРМЖ. При этом внутримышечное введение препарата один раз в месяц позволяет лучше контролировать лечение. Благоприятный профиль безопасности и переносимость препарата позволяют пациентам с РМЖ сохранять приемлемое качество жизни, что наряду с увеличением продолжительности жизни является одной из основных целей терапии.

Современный арсенал гормональных препаратов дополнился новой перспективной группой препаратов – ингибиторы ароматазы. В 70-е гг. XX века первым ИА был аминоклотеимид, клиническое применение которого позволило отказаться



от адrenaлэктомии. Аминоглутетимид обладал высоким профилем токсичности. Последующие 20 с лишним лет ушли на разработку более совершенных препаратов этой группы. Вторая генерация ИА включала два препарата – форместан и фадразол, которые продемонстрировали незначительное преимущество над тамоксифеном. Третья генерация препаратов – это современные ИА, блокирующие периферический синтез эстрадиола из андрогенов посредством блокады фермента ароматазы, отвечающей за превращение андрогенов в эстрогены, что в итоге приводит к снижению уровня эндогенных эстрогенов. По механизму действия они делятся на конкурентные, вызывающие временную блокаду фермента, и «суицидные», необратимо связывающиеся с активными участками ароматазы. «Суицидные» препараты имеют исключительно стероидную природу, а конкурентные могут быть как стероидными, так и нестероидными. Нестероидные ИА обладают как селективным воздействием (действуют только на фермент ароматазу), так и неселективным (угнетают синтез других гормонов, в частности глюко- и минералокортикоидов). У женщин в постменопаузе эстрогены синтезируются в надпочечниках, коже, мышцах и в жировой ткани. Кроме того, большинство опухолей молочной железы обладают ароматазной активностью, являясь источником локальных эстрогенов для опухолевых клеток. Но в то же время ИА не способны подавить ароматизацию андрогенов в яичниках. По этой причине назначение ИА противопоказано женщинам, не достигшим стойкой менопаузы. Например, при аменорее, возникшей вследствие химиотерапии, назначение ИА может способствовать восстановлению функции яичников и даже наступлению беременности. В отличие от антиэстрогенов, которые могут быть назначены как пациенткам в менопаузе, так и менструирующим женщинам, ИА показаны только пациенткам в состоянии менопаузы, искусственной или естественной. Прием ИА при сохранной функции яичников неминуемо приведет к повышению овариального синтеза эстрогенов в ответ на снижение их концентрации в плазме за счет уменьшения синтеза в тканях. Следует подчеркнуть, что лишь менее 1% постменопаузальных пациенток не показывают достаточного снижения эстрадиола при использовании современных ИА.

Новое, третье, поколение ИА (летрозол, анастрозол, экземестан) становится терапией первой линии у постменопаузальных женщин с распространенным РМЖ.

Третье поколение ИА подразделяют на два типа. Ингибиторы первого типа являются аналогами андрогенов, необратимо инактивируют ароматазу. Они называются инактиваторами ароматазы, или стероидными ингибиторами. Из них наиболее изучен и представлен в клинической практике экземестан (аромазин). Ингибиторы второго типа – это нестероидные агенты с обратимой связью с ароматазой. Среди них в клинической практике применяются анастрозол (аримидекс) и летрозол (фемара). Препараты назначаются перорально и ежедневно. Для достижения устойчивого уровня в плазме необходимо 7 дней для анастрозола и экземестана, для летрозола – 69 дней. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) 2016 г., у пациентов с мРМЖ с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли основу гормонотерапии первой линии составляют ИА. Различий между ИА и тамоксифеном в показателях общей выживаемости нет. Кроме того, для гормонотерапии пациентов с мРМЖ рекомендованы нестероидные ИА, такие как летрозол и анастрозол.

Основные гормональные препараты в адъювантной терапии рака молочной железы

Ярко выраженная противоопухолевая эффективность тамоксифена сделала его «золотым стандартом» в адъювантной терапии и в лечении мРМЖ на протяжении четырех последних десятилетий. Но оказалось, что эстрогеноотрицательные опухоли или опухоли с низким уровнем экспрессии рецепторов к стероидным гормонам не реагируют на адъювантную терапию Тх.

В табл. 1 обобщены данные 88 исследований по 5-летней продолжительности адъювантной гормонотерапии и оценке риска прогрессирования и смерти в течение 15 (5–20) лет после прекращения адъювантной терапии в зависимости от различных прогностических факторов. Оказалось, что, несмотря на отсутствие признаков прогрессирования в период 5 лет адъювантного лечения, размер первичной опухоли и состояние подмышечных лимфоузлов в наибольшей степени предсказывали риск прогрессирования после прекращения адъювантной терапии. Этот факт оправдывает и объясняет целесообразность увеличения продолжительности адъювантного применения Тх или ИА у пациентов с высоким риском рецидива РМЖ. Установлено, что риск отсроченного рецидива РМЖ при ЭР+ остается высоким на протяжении первых 5 лет после установления диагноза, и особенно высокий риск приходится на 2-й–3-й годы, независимо от статуса регионарных лимфоузлов. В то же время при ЭР+ РМЖ показатели смертности схожи во временных отрезках 0–4 года и 5–14 лет с кумуляцией 2/3 смертельных исходов между 5-м и 15-м годами. Это наблюдение свидетельствует о потенциальной необходимости увеличения сроков адъювантной гормонотерапии свыше 5 лет. В исследовании ATLAS увеличение продолжительности адъювантного приема Тх с 5 до 10 лет привело к достоверному снижению риска прогрессирования и смерти. При этом положительный эффект длительной адъювантной терапии Тх заметен после прекращения 10-летнего приема Тх и проявляется в уменьшении частоты локальных рецидивов, снижении контрлатерального РМЖ и незначительном снижении частоты отдаленных метастазов. Снижение смертности от РМЖ стало заметным после завершения десятилетнего адъювантного применения Тх. В целом установлено снижение относительного риска рецидива РМЖ на 39%, уменьшение риска смертности от РМЖ на 30% [13]. В период активной фазы адъювантной терапии Тх из существенных побочных эффектов отмечено снижение частоты и выраженности ишемии миокарда, нарастание

Таблица 1
Риск прогрессирования и смерти при адъювантной гормонотерапии в течение 5 лет
Table 1
Risk of progression and mortality with adjuvant hormone therapy for 5 years

	Частота рецидивов		Частота смерти	
	5-летняя	20-летняя	5-летняя	20-летняя
No	6%	22%	3%	15%
N1–3	10%	31%	5%	28%
N4–9	22%	52%	12%	49%
	В первые 5 лет риск смерти отстает от частоты прогрессирования			При наблюдении в течение 20 лет частота смерти догоняет частоту рецидивирования РМЖ



частоты инсультов не наблюдалось, но отмечалось увеличение в 2 раза (с 2–3% до 4–5%) частоты возникновения рака эндометрия.

Разработка ИА рассматривалась как альтернатива терапии тамоксифеном с целью предотвращения синтеза эндогенных эстрогенов у женщин в пост- и пременопаузальном периоде в случае подавления овариальной функции. Именно угроза раннего прогрессирования РМЖ оправдывает, по мнению ряда авторов, раннее назначение ИА. Поэтому были предложены две стратегии адъювантной терапии ИА – первичная и переключающая. Первичная: несколько клинических испытаний сравнили ИА с тамоксифеном, назначаемым на 5 лет (анастрозол – в испытании АТАС, летрозол – в исследовании BIG, экземестан – в исследовании TEAM). ИА показали свое преимущество над Тх в виде увеличения безрецидивной выживаемости, увеличения времени до прогрессирования и снижения риска контрлатерального РМЖ. Переключающая стратегия предусматривает переключение на прием ИА после 2–3 лет адъювантного лечения Тх, которое было запланировано на 5 лет. Несколько исследований были посвящены увеличению продолжительности стандартной 5-летней адъювантной гормонотерапии Тх еще на 2,5 года или 5 лет за счет переключения на прием ИА. По данным исследования MA.17 (n=1918), прием летрозола в течение 5 лет после окончания 5-летнего адъювантного Тх привел к достоверному увеличению (95%) безрецидивной выживаемости пациенток (плацебо – 91%), не оказав влияния (93%) на общую выживаемость (плацебо – 91%).

Анализ и оценка целесообразности пролонгированной адъювантной гормонотерапии показали, что назначение Тх или ИА в течение 7–10 лет может приводить к повышению безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с их 5-летним применением. Но это преимущество наблюдается у меньшинства пациенток, а у большинства проявляются побочные эффекты потенциально токсичной терапии. Поэтому предлагается при обсуждении пролонгированной адъювантной терапии индивидуально оценивать степень риска дальнейшего прогрессирования после 5 лет стандартной адъювантной терапии. С этой целью возможно использование

Таблица 2
Результаты рандомизированных исследований по сравнению продленной и стандартной адъювантной гормонотерапии

Table 2
The results of randomized trials compared with extended and standard adjuvant hormone therapy

Исследование	Число пациентов	Адъювантное лечение	Срок наблюдения	Безрецидивная выживаемость	Общая выживаемость
NSABP B-14	1172	Тамоксифен 5 лет Плацебо 5 лет	7 лет	78% 82%	91% 94%
ATLAS	6846	Тамоксифен 5 лет Плацебо 5 лет	10 лет	78,6% 74,9%	87,8% 85%
MA.17	1918	Летрозол 5 лет Плацебо 5 лет	5 лет	95% 91%	93% 94%
NSABP B-42	3966	Летрозол 5 лет Плацебо 5 лет	7 лет	84,7% 81,3%	Нет данных
IDEAL	1824	Летрозол 5 лет Летрозол 2,5 года	6,6 года	82% 85,4%	Нет данных
ABCSCG	3482	Анастрозол 5 лет Анастрозол 2 года	5 лет	78% 78%	Нет данных

теста на определение циркулирующих опухолевых клеток. Определение циркулирующих опухолевых клеток в крови в период наблюдения 4,5–7 лет с момента постановки диагноза показало их циркуляцию у 4,8% пациенток: при наличии рецепторов к стероидным гормонам – у 5,1%; при отрицательных гормонорецепторах – у 4,3%. При медиане наблюдения 1,6 года после применения этого теста отмечено увеличение в 20 раз риска прогрессирования РМЖ у пациенток с положительными ЭР/ПР и отсутствие этого феномена при отрицательных рецепторах к стероидным гормонам. Таким образом, риск прогрессирования РМЖ в ближайшие 2 года у женщин с положительными рецепторами к стероидным гормонам и наличием циркулирующих опухолевых клеток составляет 35%, без циркулирующих опухолевых клеток – всего 2%. Определение циркулирующих опухолевых клеток у пациенток с РМЖ ЭР+/ПР+ в момент окончания 5-летней адъювантной гормонотерапии является четким биомаркером для определения риска скорого прогрессирования заболевания. Возможно, определение опухолевой ДНК в плазме крови после окончания стандартной 5-летней гормонотерапии также послужит индикатором выявления микрометастазов и высокого риска прогрессирования. На данном этапе состояния проблемы эти факторы могут пригодиться для выявления пациентов, нуждающихся в пролонгированной адъювантной гормонотерапии. Нарастание побочных эффектов длительной адъювантной гормонотерапии диктует необходимость поиска более эффективных методов адъювантного лечения. Оценка качества жизни пациенток, получавших пролонгированную адъювантную терапию (проект MA.17), показала, что длительное применение Тх ассоциируется с нарастанием риска развития полипов эндометрия, вагинальными кровотечениями, увеличением частоты рака эндометрия, умеренным риском венозных тромбозов [14]. В свою очередь, ИА индуцируют маточную атрофию и могут уменьшить риск развития гиперплазии эндометрия при переключении после Тх. По данным исследования IES (Intergroup Exemestane Study), переключение на экземестан после Тх в 6 раз уменьшило риск развития гиперплазии по сравнению с Тх. На фоне применения ИА увеличивается частота мышечно-скелетных нарушений, но наименьшее влияние на минеральную плотность выявлено у экземестана. Увеличенный риск остеопороза как результат глубокого подавления продукции эстрогенов и ускорение костной резорбции также наблюдались в исследовании MA.17 у 8,1% женщин, получавших летрозол, а в группе плацебо – у 6% женщин. Но статистически значимого увеличения частоты перелома костей не наблюдалось [15]. В клинической практике главными симптоматическими признаками, связанными с лечением ИА, остаются артралгии и фибромиалгии, для которых нет ясных физиологических объяснений.

Особенности выбора гормонотерапии у молодых пациенток

Наряду со значительным прогрессом в улучшении отдаленных результатов лечения РМЖ, последние статистические данные показывают угрожающее нарастание агрессивного РМЖ у молодых женщин. Анализ базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Национального онкологического института США за период с 1976 по 2009 г. показывает значительное увеличение частоты мРМЖ у пациенток в возрасте 25–39 лет по сравнению со старшей возрастной группой женщин [16]. РМЖ у молодых характеризуется более агрессивным клиническим течением и ассоциируется с более отягощенным прогнозом по сравнению с пожилыми



пациентами [17]. К факторам, ответственным за плохой прогноз, относят высокую степень злокачественности, высокую пролиферацию опухолевых клеток (Ki67), выраженную инвазию сосудов, повышенную экспрессию HER2 (ERB-B2) и низкий уровень рецепторов прогестерона в опухолевой ткани. В исследованиях Bharat A., Aft R.L., Gao F., Margenthaler J.A., посвященных оценке возраста как биологического маркера РМЖ, установлено, что у очень молодых пациенток, а также в возрастной группе 35–40 лет достоверно чаще наблюдается трижды негативный подтип и значительно реже люминальный А подтип РМЖ. Данные о преобладании люминального В, HER2-сверхэкспрессирующего и трижды негативного подтипов, которые характеризуются более высоким риском рецидива РМЖ по сравнению с аналогичными подтипами у пожилых, свидетельствуют о том, что молодые пациентки имеют опухоли уникальной биологии [18]. Этот факт подтвержден метаанализом прогностических сигнатур и генных классификаторов из 20 баз данных, представляющих 3500 пациентов 40 лет и моложе.

Выбор оптимальной адъювантной эндокринотерапии в пременопаузе по-прежнему остается спорным вопросом. Тамоксифен в течение многих десятилетий был краеугольным камнем адъювантной гормонотерапии. Прием тамоксифена в течение 5 лет снижает риск рецидива РМЖ на треть, смертность от РМЖ – на 29%, общую смертность – на 21%. Исходя из данных о большей эффективности ИА перед тамоксифеном у женщин в постменопаузе (увеличение абсолютной 10-летней общей выживаемости на 2,7%), овариальная супрессия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в сочетании с ИА стала новым адъювантным подходом к повышению выживаемости пременопаузальных пациенток. Полагают, что обратимое подавление функции яичников предпочтительнее овариэктомии или лучевой абляции, но слишком мало известно о взаимодействии между ИА и аГнРГ при одновременном применении у женщин с сохранной функцией яичников.

Изучение супрессии функции яичников осуществили и оценили по результатам исследования SOFT, куда с декабря 2003 г. по январь 2011 г. включили 3066 пациенток из 426 исследовательских центров во всем мире. Пациентки характеризовались ранней стадией РМЖ, подтвержденным статусом пременопаузы, наличием гормонозависимого РМЖ и проведенным хирургическим лечением. Из этой группы рандомизировали 2045 пациенток на получение дополнительного лечения в виде монотерапии тамоксифеном (1), сочетаний тамоксифен + овариальная супрессия (2), экземестан + овариальная супрессия (3). Овариальная супрессия достигалась либо посредством назначения трипторелина, либо двусторонней овариэктомией, либо облучением яичников. Медиана наблюдения составила 67 месяцев (5,6 года). По результатам III фазы рандомизированного многоцентрового открытого исследования SOFT установлено, что добавление овариальной супрессии к адъювантной терапии тамоксифеном снижает риск смерти, а также риск контрлатерального РМЖ или риск рецидива на 22% в течение 5 лет по сравнению с монотерапией тамоксифеном. Добавление овариальной супрессии к адъювантной терапии экземестаном позволяет снизить риск рецидива РМЖ на 35% по сравнению с монотерапией тамоксифеном. Женщины в пременопаузе моложе 35 лет и с высоким риском рецидива РМЖ, получившие сначала адъювантную химиотерапию, имели преимущество от овариосупрессии в сочетании с тамоксифеном: 5-летняя бессобытийная выживаемость равнялась 78,9% против 67,7% при монотерапии тамоксифеном. Еще большее

преимущество выживаемости наблюдалось при назначении экземестана в сочетании с овариосупрессией – 83,4% [19]. Поскольку выбор оптимальной адъювантной эндокринотерапии для пременопаузальных пациенток все еще остается в дискуссионном состоянии, то в научной литературе предлагается рассмотреть современные приемлемые подходы к адъювантному лечению. Например, для пациенток моложе 35 лет с высокой степенью риска возврата РМЖ, которые получали адъювантную химиотерапию, рекомендуется продолжить адъювантное лечение ИА + аГнРГ в течение 5 лет и мониторинг эндокринной функции. Считается, что полная овариальная супрессия достигается путем мониторинга уровня эстрадиола поочередно у женщин с начала подавления функции яичников и приема ИА. Соответствующее лечение должно быть основано на постоянной оценке уровня гормонов. Для тех пациенток, у которых по разным причинам невозможно достичь полной овариальной супрессии с целью последующего назначения ИА, возможно переключиться на сочетание тамоксифен + аГнРГ на протяжении 5 лет, или даже возможна двусторонняя овариэктомия. По данным метаанализа выявлено, что выполнение радиоабляции яичников увеличивает выживаемость женщин моложе 50 лет. Также сообщается об улучшении показателей выживаемости пременопаузальных пациенток с ранним РМЖ на фоне овариэктомии и тамоксифена. Для некоторых пациенток старше 35 лет предпочтительна монотерапия тамоксифеном из-за увеличения неблагоприятных явлений комбинированного лечения, таких как приливы, избыточная потливость, боли в суставах, сухость влагалища, потеря сексуального интереса. Согласно рекомендациям экспертов 12-й конференции в Сан-Галлене (2011 г.), для практических онкологов назначение только тамоксифена или супрессия овариальной функции + тамоксифен считаются приемлемыми, но в то же время эксперты отдают предпочтение тамоксифену. У пациентов с противопоказаниями к тамоксифену одобрена только супрессия овариальной функции; в то же время считается также приемлемой комбинация супрессии овариальной функции с ИА.

Особенности гормонотерапии метастатического рака молочной железы

Современная противоопухолевая стратегия лекарственного лечения мРМЖ направлена на увеличение общей выживаемости (ОВ), снижение токсичности лечения и улучшение качества жизни. Лечение сугубо паллиативное и производится с учетом возможности наличия первичной или приобретенной резистентности опухоли. Изменение лечебных подходов значительно коснулось РМЖ люминального типа А, который превалирует в диагностике. При этом мРМЖ люминального типа является опухолевой болезнью, протекающей волнообразно с высокой частотой метастатического поражения костей скелета. Как правило, длительные периоды стабилизации сменяются состоянием прогрессирования, но с редкими висцеральными кризами. Положительной особенностью современной гормонотерапии является отсутствие полной перекрестной резистентности между тамоксифеном, нестероидными и стероидными ИА, фулвестрантом, что позволяет применять их последовательно. Последовательное применение нескольких линий гормонотерапии продлевает период стабилизации опухолевого процесса и дает возможность относительно долго сохранять высокое качество жизни. Другая особенность гормонотерапии заключается в том, что при проведении любой линии гормонального лечения опухолевые клетки внезапно теряют чувствительность к тому или иному препарату вследствие развития



гормонорезистентности. Приоритетность и последовательность назначения той или иной линии гормонотерапии рассматриваются индивидуально и зависят от возраста пациентки, длительности безрецидивного периода, эффективности предшествующей эндокринотерапии, сопутствующей патологии и других факторов (например, предпочтения пациента).

Вопрос о выборе первой линии гормонотерапии мРМЖ решается прежде всего с учетом состояния овариальной функции пациентки. Для пациенток репродуктивного возраста необходимо выключить функцию яичников посредством либо овариэктомии, либо овариосупрессии с последующим назначением Тх. Подавление функции яичников эффективно примерно у 30% пременопаузальных пациенток. Сочетание подавления функции яичников с назначением Тх эффективно у 39% наблюдаемых.

У пациенток в менопаузе в качестве первой линии гормонотерапии мРМЖ могут быть использованы ИА или Тх в зависимости от предшествовавшей адъювантной терапии. Клиническая эффективность Тх составляет 20–30%, и еще у 20–30% пациенток возможна стабилизация процесса. Если нестероидные ИА (летрозол и анастрозол) назначают в первой линии лечебной гормонотерапии, то стероидные (экземестан) – во второй линии. ИА обладают противоопухолевой активностью у пациенток, резистентных к Тх. Несмотря на стандартные алгоритмы последовательного назначения нескольких (как правило, не менее трех) линий гормонотерапии, медиана выживаемости без прогрессирования на 1-й линии лечения для Тх составляет от 6 месяцев, для ИА – до 12 месяцев, а медиана общей выживаемости – около 3 лет. По данным популяционных исследований, только около 20–27% пациентов с мРМЖ живут более 5 лет. Основной причиной прогрессирования ЭР+ РМЖ на фоне эндокринотерапии считается гормонорезистентность первичная или приобретенная. Первичная гормонорезистентность ответственна за прогрессирование РМЖ в течение первых 2 лет проведения адъювантной гормонотерапии или за прогрессирование на фоне 6 месяцев любой линии гормонотерапии мРМЖ. Считается, что вторичная гормонорезистентность возникает в течение следующих лет продолжения адъювантной терапии после первых 2 лет ее применения или в первый год после ее окончания.

Детальное изучение различий биологических подтипов РМЖ с позиций молекулярной генетики сделает более понятными механизмы формирования резистентности к гормонотерапии. В последние годы признание получила точка зрения о том, что в процессе опухолевой прогрессии взаимодействие рецепторов стероидных гормонов с рецепторами фактора роста является основной причиной развития резистентности. Например, в качестве одного из возможных механизмов развития гормонорезистентности при ЭР+ HER2-позитивном РМЖ считается адаптивное увеличение уровня HER2 в ответ на длительное эндокринное воздействие [20]. Доклинические данные дали основание предполагать, что гиперэкспрессия HER2 свидетельствует о первичной резистентности к гормонотерапии. Однако по результатам рандомизированных клинических исследований, сочетание анти-HER2-терапии и гормонотерапии может расцениваться как более предпочтительный вариант лечения [21]. В связи с тем что современные подходы к гормонотерапии РМЖ рассматривают сигнальный каскад эстрогенов в качестве мишени, то главной причиной формирования гормональной резистентности клеток РМЖ считается функциональная инактивация гена эстрогенорецептора (ЭР) [22]. При этом максимальную противоопухолевую активность проявляют препараты, воздействующие на ЭР. Тамоксифен и ИА блокируют

только отдельные компоненты сигнального каскада. Наличие мутаций ESR1 (ген ЭР) в опухолевых клетках мРМЖ рассматривается как один из механизмов возникновения эндокринной резистентности. Следовательно, для продолжения лечебной гормонотерапии нужны препараты, способные разрушить ЭР независимо от этих мутаций и таким образом преодолеть возникшую вторичную гормонорезистентность.

В 2012 г. была представлена доказательная база по данным многоцентрового исследования BOLERO при участии 724 пациенток с прогрессированием заболевания после лечения нестероидными ИА, касающаяся возможности преодоления резистентности к гормонотерапии у пациентов с диссеминированным РМЖ без гиперэкспрессии HER2 в результате применения таргетного препарата эверолимус. Препарат является активным ингибитором передачи пролиферативного сигнала к делению опухолевых клеток, их метаболизму и росту кровеносных сосудов. Эверолимус в комбинации со стероидным ИА экземестаном обладает не только прямым противоопухолевым эффектом (увеличение показателей выживаемости без прогрессирования), но и протекторным действием по отношению к костной ткани: уменьшение костной резорбции, индуцированной экземестаном, и снижение риска костных метастазов РМЖ. Эверолимус следует назначать тем пациентам, которые изначально не отвечают на терапию Тх и нестероидными ИА (анастрозол или летрозол), а также тем, у кого эффект длительного приема тамоксифена и следующего за ним нестероидного ИА уже исчерпан.

Несмотря на то что существует достаточное количество лекарственных препаратов для лечения мРМЖ, большинство опухолей остаются в конечном счете нечувствительными к продолжению лечения. В последние годы возможности гормональной терапии мРМЖ расширены за счет не только новых препаратов для гормонотерапии, но также за счет специфических средств, направленных на преодоление первичной и вторичной гормонорезистентности. Совершенствование гормональной терапии РМЖ представлено ниже по мере выхода в клиническую практику последовательной группы препаратов:

- 1970–1980-е гг. – тамоксифен;
- 1990-е гг. – ингибиторы ароматазы;
- 2002 г. – фулвестрант;
- 2010 г. – фулвестрант HD (500 мг);
- 2012 г. – таргетная терапия (эверолимус);
- 2015–2017 гг. – ингибиторы циклинзависимых киназ: палбоциклиб (ибранса);
- 2017–2018 гг. – рибоциклиб (кискали), абемациклиб (верzenio);
- ингибиторы внутриклеточных тирозинкиназ семейства рецептора эпидермального фактора роста HER1 и HER2 – лапатиниб (тайверб). Возможно назначение препарата в сочетании с ИА при люминальном В варианте мРМЖ с гиперэкспрессией HER2. Алпелисиб (пикрей) – одобрен в лечении гормонозависимого HER2-отрицательного мРМЖ, но с наличием мутаций в гене PIK3CA, в комплексе с фулвестрантом в постменопаузе.

В представленном выше схематичном перечислении фулвестрант – последний из препаратов, непосредственно предназначенных для гормонального лечения мРМЖ. Фулвестрант – антагонист рецепторов эстрогенов, который связывает, блокирует и усиливает деградацию эстрогенорецепторов (ER). Первоначально он классифицировался как чистый антиэстроген. Сегодня фулвестрант считается прототипом



селективных разрегуляторов (downregulator) рецепторов эстрогенов. Как уже упоминалось выше, считается, что основным механизмом резистентности к ИА является появление клона опухолевых клеток с мутацией гена ESR1. Эта мутация определяется у 40% пациентов с резистентностью к ИА, а также может присутствовать у небольшой части нелеченых пациентов. Фулвестрант демонстрирует противоопухолевый эффект независимо от мутации ESR1, и считается, что это может быть одним из преимуществ препарата, объясняющим его превосходство перед ИА [23]. Все следующие за фулвестрантом препараты являются новейшими разработками и предназначены для ликвидации гормонорезистентности, а потому, как правило, назначаются в сочетании с одним из гормональных представителей. Препараты данного класса показаны при мРМЖ, имеющем положительный статус эстрогено- и прогестинорецепторов и отрицательный статус онкогена HER2.

Преодоление первичной и приобретенной гормонорезистентности связано с разработкой ингибиторов mTOR (эверолимус), а также избирательных ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK4 и CDK6). Утрата контроля клеточного цикла является характерной особенностью опухолевого роста. Регуляция клеточного цикла осуществляется белками – циклинами, роль которых заключается в активации ферментов, так называемых циклинзависимых киназ (CDK). Гиперактивация CDK4/6 характерна для множества злокачественных опухолей, что приводит к потере контроля над пролиферацией. Данные доклинических исследований показали, что двойное ингибирование CDK4/6 и сигнального пути эстрогенорецепторов является синергичным и, таким образом, блокирует рост клеточных линий эстрогеноположительного РМЖ. Научное открытие данного противоопухолевого механизма было удостоено в 2001 г. Нобелевской премии в области медицины. Активные исследования ингибиторов циклинзависимых киназ – ключевых регуляторов клеточного цикла – привели к включению препаратов этого класса в схему гормонотерапии мРМЖ с целью задерживать формирование резистентности к антагонистам сигнального каскада эстрогенов. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрено три низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. В рандомизированных клинических исследованиях создавалась доказательная база для практического применения этих инновационных препаратов. Палбоциклиб – пероральный ингибитор CDK4/6 – препятствует синтезу ДНК путем остановки перехода клетки из фазы G1 в фазу S и наиболее эффективно угнетает рост клеточных линий люминального РМЖ. Эффективность и безопасность первого из созданных ингибиторов CDK4/6 – палбоциклиба – изучалась в трех исследованиях PALOMA (1, 2, 3) [24]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PALOMA (2, 3) палбоциклиб в сочетании с летрозолом в I линии гормонотерапии и с фулвестрантом во II линии продемонстрировал увеличение медианы безрецидивной выживаемости по сравнению с монотерапией. Палбоциклиб ингибирует две циклинзависимые киназы, которые способствуют росту гормонально зависимых клеток РМЖ. Палбоциклиб одобрен для использования в сочетании с фулвестрантом в лечении женщин в постменопаузе с гормонопозитивным и HER2-отрицательным рецидивирующим или метастатическим РМЖ, на фоне прогрессирования болезни в ходе прохождения иной гормонотерапии. В комбинации с ИА в первой линии лечения палбоциклиб обеспечивает медиану выживаемости без прогрессирования более 2 лет, что увеличивает продолжительность ремиссии

и обеспечивает сохранение качества жизни. В сочетании с фулвестрантом палбоциклиб показан и в последующих линиях лечения, и при наличии висцеральных метастазов. Препарат в два раза снижает риск дальнейшего прогрессирования мРМЖ. Дополнительный ингибитор CDK4 и CDK6 – препарат абемациклиб (верзенио), рекомендуемый в сочетании с фулвестрантом для женщин в постменопаузе с гормонопозитивным и HER2-отрицательным рецидивирующим или метастатическим РМЖ, заболевание которых прогрессировало на фоне гормональной терапии. Абемациклиб также разрешен в комбинации с ИА в качестве первой линии гормонотерапии у женщин в постменопаузе с гормонозависимым, HER2-отрицательным рецидивирующим РМЖ или мРМЖ. Кроме того, абемациклиб одобрен для использования отдельно у женщин и мужчин с гормонозависимым, HER2-отрицательным рецидивирующим или метастатическим РМЖ, заболевание которых прогрессировало на фоне гормональной терапии и/или химиотерапии, назначаемых для лечения мРМЖ. Возможно применять абемациклиб в качестве монотерапии на фоне прогрессирования мРМЖ у женщин и мужчин после эндокринотерапии или после одной или двух линий химиотерапии. Самый распространенный побочный эффект – диарея, также нейтропения, тошнота, анемия и т. д. Целесообразно применение таргетных препаратов в комбинации с гормонотерапией мРМЖ при условии тщательного мониторинга пациентов. Еще один дополнительный ингибитор CDK4 и CDK6 – рибоциклиб (кискали), был одобрен в комбинации с ИА для лечения постменопаузальных женщин с диагнозом гормоночувствительного и HER2-отрицательного мРМЖ, не получавших ранее гормонотерапию. Также рибоциклиб применяется в комбинации с фулвестрантом у женщин в постменопаузе с гормонозависимым и HER2-отрицательным РМЖ четвертой стадии в качестве терапии первой линии или на фоне прогрессирования заболевания с использованием другого лечения. Эффективность и безопасность рибоциклиба в комбинации с летрозолом, фулвестрантом и тамоксифеном + гозерелин изучены в ходе III фазы трех клинических исследований MONALEESA (2, 3, 7) [25]. Низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ HER2 и EGFR лапатиниб применяется в комбинации с летрозолом для лечения HER2-положительного мРМЖ у женщин в постменопаузе. Препарат алпелисиб (пикрей) был одобрен в лечении гормонозависимого РМЖ с отрицательным HER2 и присутствием мутации в гене PIK3CA. Алпелисиб применяется в комплексе с фулвестрантом у постменопаузальных пациентов, а также у мужчин с диагнозом прогрессирующего РМЖ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в данной обзорной статье информационный материал, касающийся современных принципов адъювантной терапии раннего РМЖ и лечения мРМЖ, отражает основные научные достижения по совершенствованию гормональной терапии этой опухолевой болезни. Новые подходы к эндокринотерапии рака молочной железы предполагают прежде всего использование нового класса лекарственных средств, а также препаратов для преодоления гормонорезистентности. В отношении основных принципов длительного лечения мРМЖ еще раз подтвержден важный для клинической практики вывод о том, что последовательная эндокринотерапия является главным видом лечения пациенток с ЭР+ HER2–мРМЖ. Поэтапная гормонотерапия существенно улучшает клинический прогноз заболевания, однако в подавляющем большинстве случаев опухолевая болезнь



прогрессирует, демонстрируя приобретенную, а иногда и первичную гормонорезистентность. Открытие роли циклинзависимых киназ в регуляции клеточного цикла и активации пролиферации опухоли определило создание их ингибиторов, что принципиально изменило клинические результаты лечения мРМЖ. Стратегия комбинированного применения ингибиторов CDK4/6 и гормонотерапии, названная «терапией прорыва», сочетает в себе доказанную эффективность, хорошую переносимость и позволяет поддерживать достойное качество жизни пациенток.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stoll B. *Endocrine therapy of malignant tumors*. "Medicine", 1976;483 p. (in Russian)
2. Sidorenko L.N. *Hormonotherapy for precancerosis and breast cancer*. L; "Medicine", 1986;224 p. (in Russian)
3. *Practical guide to drug therapy of breast cancer*. M.: Praktika, 2014;84 p. (in Russian)
4. Pan H., Gray R., Davies Ch. Predictors of recurrence during years 5–14 in 46 138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy. ASCO 2016. *J Clin Oncol*. 2016;34;abstr 505.
5. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trial. *Lancet*. 1998;351:1451–1467.
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival: an overview of the randomized trial. *Lancet*. 2005;365:1687–1717.
7. Sledge G.W., Cardozo F., Winer E.P., Piccart V.J.A. *Dickens tale of the treatment of advanced breast cancer: The past, the present, and the future*. 2012 Educational Book. ASCO. 2012;28–38.
8. Kangas L. Review of the pharmacological properties of toremifene. *J Steroid Biochem*. 1990;36:191–195.
9. International Breast Cancer Study Group, Pagani O., Gelber S., Price K. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12–93 and 14–93. *Ann Oncol*. 2004;15:1749–1759.
10. Rihard A. Gams. *Toremifene in the management of advanced breast cancer refractory to tamoxifen*. ASCO, 2002. 2003; Abstract 1517.
11. Hayes G., Van Zyl J.A., Hacking A. Randomized comparison of tamoxifen and to separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:2556–2566.
12. Lee C.L., Goodwin A., Wilcken N. *Cochrane Library Version published 03 January 2017*.
13. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, Peto R., Davies C., Godwin J. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen-receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet*. 2012.
14. Muss H.B., Tu D., Inge J.N. Efficacy toxicity and quality of life in older women in early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J. Clin. Oncol*. 2008;26(12):1956–1964.
15. Coleman R.E., Banks L.M., Girgis S.I. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncol*. 2007;8:119–27.
16. Colleoni M., Anders C. The biology of breast cancer in young women is unique. *The Oncologist*. 2013;15:344–345.
17. El Saghir N.S., Seoud M., Khalil M.K. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer*. 2006;6:194.
18. Bharat A., Aft R.L., Gao F. Patients and tumor-characteristics associated with increased mortality in young women (40) years with breast cancer. *J Surg Oncol*. 2009;100:248–51.
19. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:436–46.
20. Arpino G., Wiechmann L., Osborne C.K., 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):217–233.
21. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5529–37.
22. Osborne C., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *An. Rev. Med*. 2011;62:233–247.
23. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2997–3005.
24. Artamonova E.V. Palbociclib in combination with hormone therapy HER2-negative metastatic breast cancer: new highly effective strategy of drug treatment. *Tumors Reproductive System*. 2017;13(3):28–40.
25. Kononenko I.B., Snegovoi A.V., Selchuk V.Yu. Cyclin-dependent kinase inhibitors: efficacy and safety. *Meditsinsky Sovet*. 2019;10:42–55. (in Russian)