

І.М. Бондаренко * ,
В.Ф. Завізіон * ,
М.В. Артеменко ** ,
М.І. Ходжуж * ,
Л.О. Мальцева ** ,
І.В. Біленький ** ,
В.А. Гуртовий ** ,
В.В. Логвиненко * ,
А.В. Прохач *

**МОЖЛИВОСТІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ У ПРОГНОЗУВАННІ
ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ
ТА МОДИФІКАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ
ПРИ ЛЮМІНАЛЬНИХ РАКАХ
МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ
(огляд літератури)**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» *
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР» **
вул. Близня, 31, Дніпро, 49102, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» *
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
ME «Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Clinical Hospital N 4» DRC» **
Blizhnya st., 31, Dnipro, 49102, Ukraine
e-mail: kafedraradonco@gmail.com

Ключові слова: рак молочної залози, імуногістохімічне дослідження, гормонотерапія
Key words: breast cancer, immunohistochemical investigation, hormonal therapy

Реферат. Возможности иммуногистохимических исследований в прогнозировании ответа на лечение и модификации лечебных мероприятий при люминальных раках молочной железы (обзор литературы). Бондаренко И.Н., Завизион В.Ф., Артеменко М.В., Ходжуж М.И., Мальцева Л.О., Беленький И.В., Гуртовий В.А., Логвиненко В.В., Прохач А.В. Обзор посвящён изучению роли как стандартного (эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, Her2/neu и Ki67) иммуногистохимического исследования в выборе тактики гормонотерапии люминальных раков молочной железы, так и значению дополнительного изучения таких маркеров гормональной чувствительности и резистентности, как cyclin D1, Bcl-2, AIB1, Her1, p53, IGF-IR, COX-2 и их роли в выборе модифицирующей гормонотерапию воздействия на опухоль. Показано, что опухоли, экспрессирующие Her2/neu, AIB1, Her1, p53 или с повышенной более 30% экспрессией cyclin D1, резистентны к антиэстрогенам, но чувствительны к ингибиторам ароматазы. Опухоли, экспрессирующие IGF-IR и COX-2, оказываются резистентными к ингибиторам ароматазы. Применение метформина при гиперэкспрессии IGF-IR и селективных ингибиторов оксигеназ при экспрессии COX-2 способствуют повышению чувствительности опухоли к ароматазным ингибиторам.

Abstarct. Possibilities of immunogistochemical investigation in respons prognosis to treatment and modification of treatment activities at luminal breast cancer (literature review). Bondarenko I.M., Zavizion V.F., Artemenko M.V., Hojouj M.I., Maltseva L.O., Bilenkyi I.V., Hurtovyi V.A., Lohvynenko V.V., Prokhach A.V. This article is concerned with both standard (estrogen and progesterone receptors, Her2/neu and Ki67) immunohistochemical investigation in hormonal therapy tactics decision for luminal breast cancer and additional investigation of such hormonal sensibility marker as cyclin D1, Bcl-2, AIB1, Her1, p53, IGF-IR, COX-2 and its influence on modified hormonal therapy impact on tumor. It was shown that tumors expressing Her2/neu, AIB1, Her1, p53 or tumors, that have more than 30% expression of cyclin D1 are resistant to antiestrogen but sensible to aromatase inhibitors. IGF-IR and COX-2 tumors are resistant to aromatase inhibitors. Metformin usage for IGF-IR hyperexpression and oxygenase selective inhibitors for COX-2 expression promotes sensibility increase for aromatase inhibitors.

На рак молочної залози (РМЗ) в Україні щороку захворює понад 13,5 тисяч жінок. Хіба що окремі хворі на першу стадію раку цієї локалізації можуть розраховувати на те, що хірургічне втручання буде єдиним та достатнім обсягом лікування. У разі органозберігаючого хірургічного лікування локальних стадій РМЗ та

в разі ураження більше ніж 3 регіонарних лімфатичних вузлів стандартним є застосування променевої терапії [39]. Цей метод лікування сприяє локальному контролю пухлини [7], проте, як свідчить наш досвід, здебільшого не попереджає розвиток локального рецидиву, а відсуває його прояви на декілька років [3, 19]. У

разі виявлення раку в неоперабельній стадії питання променевої терапії розглядається лише в комплексі із системною терапією [9].

Питання системного контролю в більшості випадків як локального, так і розповсюдженого РМЗ є актуальним та повинно ретельно обговорюватися, особливо з урахуванням економічної складової.

Найпопулярнішими в Україні рекомендаціями щодо вибору системної терапії РМЗ є рекомендації NCCN, ASCO, ESMO, RUSSCO та Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги: Рак молочної залози, затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2015 № 396.

Пріоритет NCCN у виборі лікувального підходу є беззаперечним хоча б тому, що лише в поточному році вже є актуальною оновлена 2-а версія рекомендацій. Втім, якщо уважно ознайомитися з усіма вищевказаними рекомендаціями, легко дійти висновку: рекомендації є стандартними, а лікування в кожному конкретному клінічному випадку повинно бути індивідуалізованим.

Стандартний вибір схеми медикаментозного лікування досить часто не приводить до бажаного ефекту. За умови достатніх коштів у розвинених країнах все частіше застосовуються методи молекулярного профілювання (Caris Molecular Intelligence Service, OncoDEEP та ін.), що дає змогу отримати максимальний очікуваний результат. Але ж економічні умови, що склалися в Україні, не дають можливості рутинного застосування подібних методик. На практиці лікарі вимушені застосовувати стандартні схеми лікування, виходячи, в кращому випадку, з результатів імуногістохімічного дослідження пухлини.

Оскільки застосування сучасних генетичних та інших високотехнологічних досліджень пухлин в Україні є малодоступним, спробуємо розглянути підходи до системного лікування РМЗ з огляду на можливості імуногістохімічної діагностики та можливості прогнозування відповідей на лікування із застосуванням імуногістохімічних маркерів. Зауважимо, що при підготовці цієї роботи ми орієнтувалися виключно на можливості лабораторної діагностики, доступні для пересічного громадянина України. Обговорюючи можливості прогнозування ефективності лікування за допомогою визначення імуногістохімічних показників, будемо надавати перевагу постулату, який передбачає застосування маркера, інформативність якого відповідає

І рівню доказовості – тобто доказовість повинна бути отримана в спеціальному рандомізованому проспективному дослідженні або в метааналізі значної кількості відносно невеликих досліджень. Проте перелік таких біомаркерів є досить обмеженим, тому деяка інформація щодо прогностичної цінності обговорюваних маркерів може мати меншу доказову базу.

Імуногістохімічне дослідження біологічних маркерів РМЗ переслідує дві основні цілі: 1) виявити серед хворих на ранніх стадіях хвороби групи підвищеного ризику прогресування пухлини, які потребують додаткового обстеження та/або лікування; 2) оцінка індивідуальної чутливості до терапії, яка планується або проводиться [6].

Відомо, що молекулярна класифікація РМЗ є досить складною. Тому для зручності на практиці використовують так звану сурогатну молекулярну класифікацію, що включає люмінальні підтипи, Her2-збагачені, базальні та рідкісні типи. Серед люмінальних підтипів вирізняють підтип А, який, за деякими даними, становить до 40% усіх РМЗ та характеризується позитивними рецепторами до естрогенів (ЕР), прогестинів (ПР), відсутністю гіперекспресії рецепторів епідермального фактора росту (Her2/neu) та низьким рівнем маркера проліферації Ki67 (<20%). Люмінальний В підтип пухлини поділяють на так звані Her2-негативний та Her2-позитивний. Люмінальний Her2-негативний підтип відрізняється від люмінального А підвищеним або високим рівнем ($\geq 20\%$) маркера Ki67. Люмінальний В Her2-позитивний підтип експресує Her2/neu, має високий рівень маркера Ki67. Випадки, коли при експресії Her2/neu має місце низький рівень проліферації (Ki67 <20%), повинні розглядатися окремо [14].

Визначення статусу рецепторів статевих гормонів та епідермального фактора росту є класичним прикладом молекулярної індивідуалізації терапії РМЗ [18]. Прогностичне значення визначення ЕР та ПР для призначення ендокринної терапії підтверджено метааналізом 55 рандомізованих досліджень 37000 хворих на РМЗ. Доведено, що присутність ЕР у пухлині молочної залози свідчить про її потенційну чутливість до лікувальних заходів, які направлені на видалення з організму джерела естрогенів або на протидію їх ефектам. ПР є першим необхідним ланцюгом реакції клітини на прогестини та визначає клітинну чутливість до відповідних препаратів, але головним чином тому, що їх синтез у клітинах РМЗ індукується естрогенами. Наявність ПР свідчить про

функціональну активність ER. Хворі на РМЗ, пухлини яких мають обидва або хоча б один з рецепторів стероїдних гормонів, мають більш сприятливий прогноз, ніж ті, в яких згадані рецептори є негативними. Так, ефективність ендокринної терапії досягає 75% у разі обох позитивних рецепторів, 50% при позитивних лише ER. Втім, чутливими до ендокринотерапії є також 10% хворих, у яких обидва рецептори є негативними [6].

Високий рівень естрогенових рецепторів асоціюється, перед усім, з підвищенням загального, а не безрецидивного виживання [8], та є предиктором ефективності гормонотерапії. Останні роки для прогнозування ефективності лікування застосовується індекс проліферації Ki-67 [14, 36, 37]. Панель маркерів естрогенових, прогестинних рецепторів, Her2/neu та Ki-67, запропонована Suzick J зі співавторами [44], сьогодні є стандартною як на етапі первинної діагностики, так і при морфологічних дослідженнях у процесі лікування. З урахуванням цих чотирьох маркерів і виділяють головні імуноморфологічні підтипи РМЗ, вказані вище.

У разі неoad'ювантного лікування чи лікування метастатичного раку (при наявності можливості повторної біопсії в динаміці) Ki-67 останнім часом використовують у якості маркера ефективності лікування. Повторна біопсія виконується через 3 тижні лікування. Зниження рівня маркера є першим морфологічним предиктором ефективності лікування [36], причому не лише гормоно-, а й хіміотерапії [37]. І навпаки, підвищення рівня маркера є предиктором несприятливого прогнозу [48].

Отже, розглянемо інформацію, що стосується найсприятливішого підтипу РМЗ – люмінального А, та більш агресивного, але все ж гормонозалежного – люмінального В.

Як свідчить багаторічний досвід, найвища ефективність антиестрогенової терапії спостерігається за умови, що пухлина експресує як рецептори естрогенів, так і рецептори прогестерону [42]. Найпоширенішими препаратами для антиестрогенової терапії є тамоксифен та тореміфен. Препаратами вибору є також інгібітори ароматази (IA) (нестероїдні летрозол, анастрозол та стероїдний екземестан) та селективний інактиватор рецепторів естрогену фульвестрант.

Проте 10-15 відсотків ER-позитивних пухлин на лікування тамоксифеном не відповідають, навпаки, може відмічатися бурхливий ріст пухлини [23].

Негативний ефект тамоксифену на перебіг РМЗ жорстко корелює з ампліфікацією онкогена

suclin D1. Блокування циклінів сприяє усуненню проліферації, зумовленої естрогенами, та знижує активність естрогенових рецепторів. Експресія циклінів активує позагеномну дію естрогенів через стимуляцію тирозинкіназних рецепторів або самостійної збірки функціонуючих білкових комплексів у цитоплазмі клітини. Ці комплекси включають у каскад інші сигнальні молекули, що активують транскрипцію. Таким чином, при високій експресії suclin D1 блокування антиестрогенами (AE) рецепторів естрогенів буде менш ефективним і проліферація пухлинних клітин буде здійснюватися або за рахунок агоністичного ефекту тамоксифену, або позагеномної дії естрогенів [34]. Хворі, які мають збільшену копійність цього гена, повинні отримувати в якості гормонотерапії IA або взагалі утриматися від застосування антагоністів естрогенового сигнального каскаду [28, 34]

Слід враховувати, що негативний або низький рівень (до 30%) експресії suclin D1 є такими, що сприяють дії тамоксифену. Якщо рівень експресії suclin D1 середній або високий, дія тамоксифену або стає агоністичною, або втрачається та запускається механізм позагеномної дії естрогенів. Так, за даними Скворцова В.А. та Маніхаса Г.М., хворі, які мали негативний або низький рівень експресії suclin D1 протягом п'яти років ад'ювантного прийому тамоксифену, не мали рецидиву РМЗ, а в більшості хворих із середнім та високим рівнем експресії зареєстровано прогресію, здебільшого – метастази в кістки (у 62% хворих із середнім рівнем експресії та в 68% – з високим). Ураження м'яких тканин у зоні післяопераційного рубця мало місце в 14% хворих із середнім рівнем експресії та в 28% - з високим рівнем експресії suclin D1. У 4% хворих із середнім рівнем експресії мали місце метастази в легені та в 4% з високим рівнем – метастази в м'які тканини [22]. Враховуючи, що навіть при розширених та суперрозширених радикальних операціях 70-80% хворих, прооперованих з приводу РМЗ та яким не проводилося додаткове лікування, рано чи пізно прогресують [23], не важко зробити висновок, що якраз середній та високий рівні експресії suclin D1 імовірно зумовлюють резистентність пухлин до селективних модуляторів рецепторів естрогену.

Одним з маркерів чутливості до гормонотерапії деякі автори вважають регулятор апоптозу Bcl-2 [30]. Вивчивши досвід багатьох дослідників, А.Ю. Барішніков та Е.В. Степанова стверджують, що Bcl-2 може передбачати ефективність ад'ювантної терапії тамоксифеном у хворих гормоночутливим РМЗ з ураженням

регіонарних лімфатичних вузлів, особливо в групі ER негативних пухлин [2].

Іншими факторами, що впливають на ефективність антагоністів естрогенів, є естрогенрецептор коактиватор AIB1 та Her2/neu. Естрогенрецептор коактиватор AIB1 (amplified in breast 1) також називають SRC-3 (steroid receptor coactivator-3), NCOA3 (nuclear receptor coactivator 3) RFC3 (Replication factor C subunit 3). AIB1, як і саме естрогенові рецептори, фосфорилується і таким чином функціонально активує MAPK (мітоген-активовану протеїнкіназу); таким чином, високий рівень активованих AIB1 може зменшити антагоністичні ефекти тамоксифену, особливо в пухлинах, які також гіперекспресують HER/2. Таким чином, експресія AIB1 є важливим прогностичним маркером, який свідчить про резистентність до тамоксифену. При цьому пухлини, що експресують AIB1, залишаються чутливими до ІА [46].

Дані про чутливість Her2/neu позитивних пухлин до тамоксифену неоднозначні [49]. Пухлини, що експресують Her2/neu, частіше виявляють резистентність до тамоксифену, ніж до інгібіторів ароматази. Так, у дослідженні 024 «Летрозол проти тамоксифену в неoad'ювантній терапії раку молочної залози» об'єктивна відповідь c-crbV-позитивних пухлин на терапію летрозолом була у 88% хворих, у той час як на лікування тамоксифеном – лише в 21% хворих ($p=0,0004$) [38]. Про високу ефективність ІА також повідомляє Li Zhu зі співавторами [33]. Аналіз ключових висновків багатоцентрових міжнародних клінічних досліджень, проведених на межі двадцятого та двадцять першого століть, свідчить про передбачувану резистентність Her2/neu позитивного РМЗ до тамоксифену, але не до ІА [45]. Пізніше правильність цих висновків була підтверджена клінічним дослідженням BIG 1-98 (трайлом охоплено 8010 пацієнток) [31, 35].

В якості одного з можливих механізмів розвитку резистентності естрогенрецептор позитивних Her2/neu позитивних пухлин розглядається адаптивне збільшення рівня Her2/neu у відповідь на тривалий ендокринний вплив. Так, на моделі клітин РМЗ з набутою резистентністю внаслідок тривалого впливу тамоксифену показано, що застосування подвійного інгібітора тирозинкіназних рецепторів епідермального фактора росту (лапатініб) призводить до відновлення чутливості до тамоксифену. Цей ефект пов'язаний з геномним механізмом дії естрогенових рецепторів внаслідок інгібування взаємної активації ER та Her2 [21]. У будь-якому разі

Her2/neu позитивні пухлини в більшості своїй є резистентними до тамоксифену. Проте вони досить часто є чутливими до ІА, а додавання до терапії трастузумабу або лапатінібу призводить до суттєвого покращення результатів лікування у хворих на люмінальний В Her2/neu позитивний РМЗ [17].

Багатьма дослідниками було доведено, що присутність у пухлині класичного рецептора епідермального фактора росту Her1 також свідчить про резистентність до гормонотерапії [6]. Як і пухлини, що експресують Her2, пухлини, що експресують Her1, відносно слабо реагують на терапію тамоксифеном, оскільки останній у присутності Her1 або Her2 має ефект агоніста пухлинного росту [38].

Ще одним маркером резистентності до тамоксифену гормонозалежного РМЗ є мутація гена p53 [10]. Мутація зустрічається в 10 – 20% випадків люмінального А та в 13 – 31% люмінального В РМЗ [43] та є маркером несприятливого прогнозу. Спочатку резистентність до тамоксифену p53-мутованих клітин була показана *in vitro* на MCF-7 клітинних лініях РМЗ [41]. Згодом ці дані знайшли підтвердження в метааналізі 4683 хворих, що отримували тамоксифен після ад'ювантної хіміотерапії [40].

Механізм розвитку резистентності до ІА залишається маловивченим. Одним з вірогідних механізмів набутої резистентності до цієї групи препаратів розглядається ектопічна гіперекспресія ароматази раковими клітинами [11]. Інша гіпотеза – у результаті тривалого терміну відсутності естрогенів інгібіторами ароматази імітується ефект блокади синтезу естрогенів [1]. Такий механізм резистентності реалізується через PI3K/Akt/mTOR-сигнальний шлях [25]. Подолати набуту резистентність дозволяє застосування інгібіторів mTOR, ефективність яких доведена клінічними дослідженнями TAMRAD (тамоксифен+еверолімус) [4], BOLERO-2 (екземетан+еверолімус) [29] та ін.

При вивченні механізму первинної резистентності розглядається значення прогестинових рецепторів, інсуліноподібного фактора росту, протеїнкіназ, що активуються мітогенами, циклічної оксигенази-2 і т.д.

Так, низький рівень прогестинових рецепторів, як і втрата їх у процесі лікування (незалежно від рівня естрогенових рецепторів) свідчить про сумнівну чутливість до ІА [24].

Гіперекспресія інсуліноподібного фактора росту (IGF-IR) може викликати естрогензалежну клітинну трансформацію, формування пухлини та її метастазування. Інсулін пов'язує та активує

рецептор, таким чином потягує дію онкогенів [26]. Реалізація проканцерогенної дії інсуліну може також здійснюватися через його активуючий вплив на сигнальні шляхи mTOR через пряму або опосередковану циклічною AMF-залежною протеїнкіназою дію на фосфорилування білка TSC-2 (туберину) [5]. На практиці на вірогідність такого механізму первинної резистентності вказує наявність у хворої метаболічного синдрому, що проявляється в першу чергу в підвищенні маси тіла (ІМТ>25 кг/м²) з тенденцією або розвитком ожиріння передусім по абдомінальному типу. Застосування метформіну (диметилбігуаніду) в таких хворих допомагає уникнути ефекту первинної резистентності до інгібіторів ароматази [15].

В останні десятиліття активно вивчається роль циклічних оксигеназ, зокрема 2-го типу (COX-2), в канцерогенезі та їх вплив на біологічні особливості пухлин. Так, COX-2 експресується приблизно в 40 – 60% РМЗ і її експресія призводить до більш агресивного перебігу захворювання. COX-2 – ключовий фермент утворення простагландинів, що беруть участь у багатьох патофізіологічних процесах, зокрема в різних ланках канцерогенезу [20]. Як свідчить ряд дослідників, підвищена активність COX-2 корелює з розвитком метастатичних форм раку молочної залози [47]. Селективні інгібітори

COX-2 можуть бути застосовані в терапії РМЗ. Так, групою вчених з Нідерландів, які вивчали роль інгібіторів циклічної оксигенази в лікуванні раку молочної залози на прикладі 45 хворих, у яких було вивчено 18500 генів, надано суттєві докази протипухлинної активності целококсибу на основі глобальних транскрипційних змін та пригнічення білка Ki-67 у первинних тканинах раку молочної залози [27]. Інші автори вказують на синергічну дію COX-2 інгібіторів та інгібіторів ароматази [32]. Целококсиб разом з інігібуванням COX-2 впливає на активність промотора VEGF та пригнічує безпосередньо синтез VEGF, зокрема дозволяє уникнути небажаних проангіогенних ефектів тамоксифену [12].

Таким чином, для визначення сурогатного імунофенотипу РМЗ первинне імуногістохімічне дослідження стандартно має включати чотири маркери: рецептори естрогену, прогестерону, епідермального фактора росту 2 типу (Her2/neu) та Ki67. У разі діагностики гормонозалежної пухлини дослідження вищезгаданих маркерів допомагає індивідуалізувати тактику лікування з урахуванням їх впливу на чутливість до препаратів гормональної дії (табл.). Правильно призначена терапія дає змогу запобігти ранньому розвитку надбаної резистентності та, як наслідок, зменшує витрати на лікування.

Вплив імуногістохімічних маркерів на чутливість РМЗ до гормонотерапії

Маркер	Вплив на ефективність гормонотерапії		Примітки
	резистентність	чутливість	
EP		AE IA	Високий рівень EP є предиктором ефективності ендокринної терапії.
PP		AE IA	При низькому рівні PP чутливість до IA сумнівна. Наявність PP свідчить про функціональну активність EP
Her2/neu	AE		Призначення трастузумабу значно посилює ефект IA
Ki67			Зниження маркера в процесі лікування є предиктором позитивного прогнозу і навпаки. Контроль маркера рекомендується через 2-3 тижні після початку лікування
Her1	AE		Чинить ефект агоніста пухлинного росту
AIB1	AE		Не впливає на чутливість до IA
Cyclin D1	AE		Низькою вважається експресія маркера нижче 30%
p53	AE		Є маркером несприятливого прогнозу
Bcl-2		AE	Вказує на чутливість до AE у випадку негативних EP та позитивних PP
IGF-IR	IA		Клінічним маркером гіперекспресії IGF-IR є метаболічний синдром. Призначення метформіну підвищує ефективність IA
COX-2	IA		Призначення селективних інгібіторів COX-2 підвищує ефективність IA

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антоненкова Н.Н. Инактивация эстрогенсинтазы ароматазином с целью необратимой блокады синтеза эстрогенов у операбельных больных раком молочной железы / Н.Н. Антоненкова // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т.6, № 3. – С. 1 – 11.
2. Барышников А.Ю. Проблемы лекарственной резистентности [Электронный ресурс] / А.Ю. Барышников, Е.В. Степанова // Материалы конгрессов и конференций. III Рос. онкологическая конференция // <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/03/02.php>
3. Безрук Н.Г. Безпосередні та віддалені результати органозберігаючого лікування раку молочної залози T≤3cmN0M0: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Н.Г. Безрук. – Донецьк, 1999. – 19 с.
4. Борисова Е.И. Эверолимус (Афинитор) в лечении рака молочной железы / Е.И. Борисова // Эффективная фармакотерапия: онкология, гематология и радиология. – 2012. – № 1. – С. 26 – 29.
5. Влияние избыточной массы тела и ожирения на факторы риска рака молочной железы у женщин в постменопаузе / Е.А. Трошина, П.О. Румянцев, М.В. Алташина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 3-10.
6. Герштейн Е.С. Факторы роста, их рецепторы и нижележащие сигнальные белки: от эксперимента к клинике / Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. – № 1. – С. 27-35.
7. Деньгина Н.В. Лучевая терапия операбельного рака молочной железы после радикальной мастэктомии: что, где, когда? / Н.В. Деньгина, В.В. Родионов // Практик. онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 221-227.
8. Добренский М.Н. Молекулярно-биологические и биохимические факторы прогноза при раке молочной железы (обзор литературы) [Электронный ресурс] / М.Н. Добренский, А.М. Добренский // http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr_v5.htm.
9. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы / Л.В. Болотина, А.Д. Закирьяходжаев, С.Е. Малыгин [и др.]. – Москва: ООО “Печатный центр “Удача”, 2014. – 47 с.
10. Клиническое значение мутаций p53 при раке грудной железы (обзор литературы) / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любота [и др.] // Клинич. онкология. – 2012. – № 8 (4). – С. 1-4.
11. Комлева Е.О. Молекулярные и генетические маркеры опухолевого роста / Е.О. Комлева. – Санкт-Петербург: Светлица, 2010. – 148 с.
12. Красильников М.А. Сигнальные пути, регулируемые эстрогенами, и их роль в опухолевой прогрессии: новые факты и направления поиска / М.А. Красильников, А.М. Щербаков // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. – № 1. – С. 18-26.
13. Лазукин А.В. Роль маркера Ki-67 в определении прогноза при раке молочной железы [Электронный ресурс] / РМЖ. – 2013. – № 1 // http://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Roly_markera_Ki-67_v_opredelenii_proгноza_pri_rake_molochnoy_ghelezy/
14. Лекарственная терапия рака молочной железы / под ред. Н.И.Переводчиковой и М.Б. Стениной. – Москва: Практика, 2014. – 284 с.
15. Любота Р.В. Применение метформина в лечении рака молочной железы у больных с метаболическим синдромом / Р.В. Любота // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 18-24.
16. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / Редакторы русского перевода: С.А. Тюлядин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. – Москва: Издат. группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
17. Неоадьювантная терапия гормонозависимого рака молочной железы [Электронный ресурс] / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Г. Манихас [и др.] // <http://www.malignanttumors.org/jour/article/viewFile/21/25>.
18. Новик А.В. Значение биомаркеров для диагностики и определения тактики лечения больных с опухолями с неизвестной первичной локализацией / А.В. Новик, А.С. Жабина // Практик. онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 178-184.
19. Рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения/ В.А. Коссэ, Н.Г. Безрук, П.В. Овсянников, В.Ф. Завизион // Вестник проблем биологии и медицины. – 1999. – № 1. – С. 119-122.
20. Роль каскада циклооксигеназы-2 в метастазировании рака молочной железы / М.А. Таипов, И.А. Кудрявцев, К.П. Лактионов [и др.] Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 12-17.
21. Семиглазов В.Ф. Эндокринотерапия рака молочной железы: преодоление резистентности [Электронный ресурс] / В.Ф. Семиглазов, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов // http://umedp.ru/articles/endokrinoterapiya_raka_molochnoy_zhelezy_preodolenie_rezistentnosti.html.
22. Скворцов В.А. Циклин d1 и его прогностическая значимость в планировании эндокринной терапии у женщин постменопаузального возраста при раке молочной железы [Электронный ресурс] / В.А. Скворцов, Г.М. Манихас // <http://vrach-aspirant.ru/articles/oncology/12031/>.
23. Современные принципы адьювантного лечения при злокачественных новообразованиях грудной железы / И.А. Крячок, А.А. Губарева, Е.М. Алексик [та ин.] // Клинич. онкология. – 2013. – № 2 (10). – С. 118-122.
24. Телетаева Г.М. Основные принципы системной терапии при люминальном раке молочной железы (предоперационная, адьювантная и паллиативная) / Г.М. Телетаева // Практик. онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 228-238.
25. Хисамов А.А. Механизмы развития и пути преодоления эндокринной резистентности при раке

молочной железы / А.А. Хисамов, О.О. Мануйлова, М.Ю. Бяхов / Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4. – С. 52–61.

26. Шушанов С.С. Инсулиноподобный фактор роста 1 типа (IGF-1) и его рецептор IGF-1R в регуляции дифференцировки и выживания нормальных и опухолевых клеток»: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра биол. наук / С.С. Шушанов. – Москва, 2015. – 48 с.

27. A randomised controlled phase II trial of preoperative celecoxib treatment reveals anti-tumour transcriptional response in primary breast cancer / R.D. Brandão, J. Veeck, K.K. Van de Vijver [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2013. – Vol. 15. – R 29// <http://breast-cancer-research.com/content/15/2/R29>].

28. Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification / K. Jirstrom, M. Stendahl, L. Ryden [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, N 17. – P.80098016.

29. AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2013. ESO-ESMO 2-nd international consensus guidelines for advanced breast cancer, ABC2, 2014 // *Breast Care (Basel)*. – 2015. – Vol. 10, N 3. – P. 199-205. doi: 10.1159/000431248.

30. Al-Mansouri L.J. Molecular basis of breast cancer / L.J. Al-Mansouri, M.S. Alokail // *Saudi Med. J.* – 2006. – Vol. 27, N 1. – P. 9-16.

31. Development of new predictive markers for endocrine therapy and resistance in breast cancer / K.L. Henriksen, K. Sonne-Hansen, T. Kirkegaard [et al.] // *Acta Oncologica*. – 2008. – Vol. 47, Issue 4. – P. 795 – 801.

32. Falandry C. Role of combination therapy with aromatase cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with metastatic breast cancer / C. Falandry, P.A. Canney, G. Freyer // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20, N 4. – P. 615-620.

33. Her2neu expression predicts the response to antiaromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer: subgroup analysis from celecoxib antiaromatase neoadjuvant trial / L. Zhu, L.W. Chow, W.T. Loo [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, N 14. – P. 4639-4644.

34. Inducible overexpression of cyclin D1 in breast cancer cells reverses the growth-inhibitory effects of antiestrogens/ N.R. Wilcken, O.W. Prall, E.A. Musgrove [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 1997. – N 3. – P. 849-854.

35. Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer / M.M. Regan, K.N. Price, A. Giobbie-Hurder [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2011. – Vol. 13. – P. 209. <http://breast-cancer-research.com/content/13/3/209>.

36. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry/ E.C. Inwald, M. Klinkhammer-Schalke, F. Hofstädter [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2013. – Vol. 139, N 2.-P. 539-552. doi: 10.1007/s10549-013-2560-8.

37. Ki-67 protein: a proliferation index in breast cancer / Sh. Kheirandish, F. Homae // *Reviews Clin. Medicine*. – 2015. – Vol. 2, N 4. – P. 205-208. doi: 10.17463/RCM.2015.04.010.

38. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-positive breast cancer/ M. Ellis, A. Coop, B. Singh [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19. – P. 3808–16.

39. NCCN Guidelines Version 2.2016 Invasive Breast Cancer.BINV-2 [Electronic resource]// https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.

40. Overexpression of p53 is correlated with poor outcome in premenopausal women with breast cancer treated with tamoxifen after chemotherapy / H.S. Kim, C.K. Yom, H.J. Kim [et al.]// *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 121, N 3. – P. 777-788.

41. p53 status influences response to tamoxifen but not to fulvestrant in breast cancer cell lines/ L.Fernandez-Cuesta, S.Anaganti, P.Hainaut [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 128, N 8. – P. 1813-1821.

42. Predictive molecular markers in the adjuvant therapy of breast cancer: state of the art in the year 2002 / A. Leo, F. Cardoso, V. Durbecq [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 7, N 4. – P. 245-253

43. Prognostic and predictive value of TP53 mutations in node-positive breast cancer patients treated with anthracycline- or anthracycline/taxane-based adjuvant therapy: results from the BIG 02-98 phase III trial / L. Fernández-Cuesta, C. Oakman, P. Falagan-Lotsch [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2012. – Vol. 14, N 3. – R70. PMID: PMC3446332.

44. Prognostic value of a combined ER, PgR, Ki67, HER2 immunohistochemical (IHC4) score and the comparison with the GHI recurrence score-results from TransATAC / J. Cuzick, M. Dowsett, C. Wale [et al.] // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 503. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS-09-74.

45. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies / L. McShane, D. Altman, W. Sauerbrei [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 9067-9072.

46. Role of the Estrogen Receptor Coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in Tamoxifen Resistance in Breast Cancer/ C.K. Osborne, V. Bardou, T.A. Hopp [et al.] // *J. National Cancer Institute*. – 2003. – Vol. 95, N 5. – P. 353-361.

47. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk/ V. Ashok, C. Dash, T.E. Rohan [et al.] // *Breast*. – 2011. – Vol. 20, N 1. – P. 66-70.

48. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival / M. Dowsett, I.E. Smith, S.R. Ebbs [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, N 2. – P. 951-958.

49. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: Predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer / S. De Placido, M. De Laurentiis, C. Carlomagno [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – N 9. – P. 1039-1046.

REFERENCES

1. Antonenkova NN. [Inactivation of estrogen synthetase with aromazine for the purpose of irreversible blockade of an estrogens synthesis for operable patients with breast cancer]. *Vestnik VGMU*. 2007;6(3):1-11. Russian.
2. Baryshnikov AU, Stepanova EV. [Problems of the drug resistance]. III Russian Oncology Conference. 1999 29 nov. - 1 decem.; Sankt-Peterbur, Russian. Available from: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/03/02.php>. Russian.
3. Bezruk NG. [Immediate and long-term results of breast cancer conservating treatment T \leq 3cmN0M0]. [dissertation]. Donetsk, 1999;19. Ukrainian.
4. Borisova EI. [Everolimus (Athenitor) in the treatment of breast cancer]. *Effective pharmacotherapy: oncology, hematology and radiology*. 2012;1:26-29. Russian.
5. Troshina EA, Rumyancev PO, Altashina MV, et al. [The overweight and obesity effect on breast cancer risk factors for postmenopausal women]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2012;2:3-10. Russian.
6. Gershteyn ES, Kushlinskiy NE. [The growth factors, their receptors and underlying signal proteins: from an experiment to clinic]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2014;1:27-35. Russian.
7. Den'gina NV, Rodionov VV. [Radiation therapy of operable breast cancer after radical mastectomy: what, where, when?]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010;11(4):221-7. Russian.
8. Dobren'kiy MN, Dobren'kiy AM. [Molecular-biological and biochemical prognosis factors in breast cancer (literature overview)]. [Internet]. Available from: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr_v5.htm. Russian.
9. Bolotina LV, Zakiryakhodzhaev AD, Malygin SE, et al. [Clinical recommendations for the prevention, diagnostics and treatment of patients with breast cancer]. Moskva, OOO "Pechatnyy tsentr "Udacha". 2014;47. Russian
10. Shchepotin IB, Zotov AS, Lubota RV, et al. [Clinical significance of p53 mutations in breast cancer (literature overview)]. *Klinicheskaya onkologiya*. 2012;8(4):1-4. Russian.
11. Komleva EO. [Molecular and genetical markers of tumor growth]. Sankt- Peterburg, Svetlitsa, 2010;148. Russian.
12. Krasil'nikov MA, Shcherbakov AM. [Signal pathways controlled by estrogens and their role in tumor progression: new facts and directions of search]. *The successes of molecular oncology*. 2014;1:18-26. Russian.
13. Lazukin AV. [The role of the Ki-67 marker in determining of the prognosis for breast cancer]. [Internet]. RMG. 2013;1. Available from: http://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Roly_markera_Ki-67_v_opredelenii_proгноza_pri_rake_molochnoy_ghelezy/. Russian.
14. Perevodchikova NI, Stenina MB. (edit.) [Drug therapy for breast cancer]. Moskva, Praktika. 2014;284. Russian.
15. Lyubota RV. [The use of metformin in the treatment of breast cancer for patients with metabolic syndrome]. *Tumors of the female reproductive system*. 2015;11,4:18-24. Russian.
16. Tyulyandin SA, Nosov DA, Perevodchikova NI. (edit.) [Minimal clinical guidelines of the European Society of Medical Oncology (ESMO)]. Moskva, RONC Blokhina NN RAMN. 2010;436. Russian.
17. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Manikhas AG, et al. [Neoadjuvant therapy of hormone-dependent breast cancer]. [Internet]. Available from: <http://www.malignanttumors.org/jour/article/viewFile/21/25>. Russian.
18. Novik AV, Zhabina AS. [The importance of biomarkers for diagnosing and determining the treatment tactics of patients with tumors having unknown primary localization]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2011;12,4:178-84. Russian.
19. Kosse VA, Bezruk NG, Ovsyannikov PV, Zavizion VF. [Breast cancer recurrences after organ-preserving treatment]. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 1999;1:119-22. Russian.
20. Taipov MA, Kudryavtsev IA, Laktionov KP, et al. [The role of the cyclooxygenase-2 cascade in breast cancer metastasing]. *Tumors of the female reproductive system*. 2012;3-4:12-17. Russian.
21. Semiglazov VF, Dashyan GA, Semiglazov VV. [Breast cancer endocrinotherapy: resistance overcoming]. [Internet]. Available from: http://umedp.ru/articles/endorinoterapiya_raka_molochnoy_zhelezy_preodolenie_rezi_stentnosti.html. Russian.
22. Skvortsov VA, Manikhas GM. [Cyclin d1 and its prognostic significance in the planning of endocrine therapy for postmenopausal women with breast cancer]. [Internet]. Available from: <http://vrach-aspirant.ru/articles/oncology/12031/>. Russian.
23. Kryachok IA, Gubareva AA, Aleksik EM et al. [Modern principles of adjuvant treatment for malignant neoplasms of the breast]. *Klinicheskaya onkologiya*. 2013;2(10):118-22. Russian.
24. Teletaeva GM. [Basic principles of systemic therapy for luminal breast cancer (preoperative, adjuvant and palliative)]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010;11(4):228-38. Russian.
25. Khisamov AA, Manuylova OO, Byakhov MYu. [Development mechanisms and ways to overcome endocrine resistance in breast cancer]. *Malignant tumors*. 2015;4:52-61. Russian.
26. Shushanov SS. [Insulin-like growth factor 1 type (IGF-1) and its receptor IGF-1R in regulation of differentiation and survival of normal and tumor cells]. [dissertation]. Moskva. 2015;48. Russian.
27. Brandão RD, Veeck J, Van de Vijver KK, et al. A randomised controlled phase II trial of pre-operative celecoxib treatment reveals anti-tumour transcriptional response in primary breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2013;15:29. Available from: <http://breast-cancer-research.com/content/15/2/R29>.

28. Jirstrom K, Stendahl M, Ryden L, et al. Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification. *Cancer Res.* 2005;65(17):80098016.
29. AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2013. ESO-ESMO 2-nd international consensus guidelines for advanced breast cancer, ABC2, 2014. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(3):199-205. doi:10.1159/000431248.
30. Al-Mansouri LJ, Alokail MS. Molecular basis of breast cancer. *Saudi Med. J.* 2006;27(1):9-16.
31. Henriksen KL, Sonne-Hansen K, Kirkegaard T, et al. Development of new predictive markers for endocrine therapy and resistance in breast cancer. *Acta Oncologica*. 2008;47(4):795-801.
32. Falandry C, Canney PA, Freyer G. Role of combination therapy with aromatase cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009;20(4):615-20.
33. Zhu L, Chow LW, Loo WT, et al. Her2neu expression predicts the response to antiaromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer: subgroup analysis from celecoxib antiaromatase neoadjuvant trial. *Clin. Cancer Res.* 2004;10(14):4639-44.
34. Wilcken NR, Prall OW, Musgrove EA, et al. Inducible overexpression of cyclin D1 in breast cancer cells reverses the growth-inhibitory effects of antiestrogens. *Clin. Cancer Res.* 1997;3;849-54.
35. Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, et al. Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13:209. Available from: <http://breast-cancer-research.com/content/13/3/209>.
36. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;139(2):539-52. doi: 10.1007/s10549-013-2560-8.
37. Kheirandish Sh, Homae F. Ki-67 protein: a proliferation index in breast cancer. *Reviews Clin. Medicine*. 2015;2,(4):205-8. doi: 10.17463/RCM.2015.04.010.
38. Ellis M, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:3808-16.
39. NCCN Guidelines Version 2.2016 Invasive Breast Cancer.BINV-2 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
40. Kim HS, Yom CK, Kim HJ, et al. Overexpression of p53 is correlated with poor outcome in premenopausal women with breast cancer treated with tamoxifen after chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;121(3):777-88.
41. Fernandez-Cuesta L, Anaganti S, Hainaut P, et al. p53 status influences response to tamoxifen but not to fulvestrant in breast cancer cell lines. *Int. J. Cancer*. 2010;128(8):1813-21.
42. Leo A, Cardoso F, Durbecq V, et al. Predictive molecular markers in the adjuvant therapy of breast cancer: state of the art in the year 2002. *Int. J. Clin. Oncol.* 2002;7(4):245-53.
43. Fernández-Cuesta L, Oakman C, Falagan-Lotsch P, et al. Prognostic and predictive value of TP53 mutations in node-positive breast cancer patients treated with anthracycline- or anthracycline/taxane-based adjuvant therapy: results from the BIG 02-98 phase III trial. *Breast Cancer Res.* 2012;14(3):70. PMID: PMC3446332.
44. Cuzick J, Dowsett M, Wale C, et al. Prognostic value of a combined ER, PgR, Ki67, HER2 immunohistochemical (IHC4) score and the comparison with the GHI recurrence score—results from TransATAC. *Cancer Res.* 2009;69:503. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS-09-74.
45. McShane L, Altman D, Sauerbrei W, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:9067-72.
46. Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, et al. Role of the Estrogen Receptor Coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in Tamoxifen Resistance in Breast Cancer. *J. National Cancer Institute*. 2003;95(5):353-61.
47. Ashok V, Dash C, Rohan TE, et al. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk. *Breast*. 2011;20(1):66-70.
48. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin. Cancer Res.* 2005;11(2):951-8.
49. De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: Predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003;9:1039-46.

Стаття надійшла до редакції
23.10.2017

