

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова²Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

ПРОБЛЕМА ЕНДОКРИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ



О.О. Клекот¹, А.І. Клекот²,
Л.А. Вознюк¹, І.О. Дорошкевич¹

Адреса:

Клекот Олександра Олексіївна
21000, Вінниця, вул. Пирогова, 56
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова
Тел.: (043) 252-96-79
E-mail: drlexus@i.ua

Ключові слова: рак грудної залози, естрогенові рецептори, модулятори рецепторів естрогенів, інгібітори ароматази, ендокринна резистентність.

Рак грудної залози — найбільш розповсюджена патологія серед хворих онкологічного профілю жіночої статі. Одним з методів лікування таких пацієнтів є використання засобів ендокринної терапії. Антиестрогенові препарати, інгібітори ароматази досить широко застосовуються в схемах лікування гормонозалежних пухлин грудної залози. Однак сьогодні зросла частка гормонорезистентних пухлин, що безпосередньо впливає на погіршення прогнозу цього захворювання та виживаність пацієнтів. У статті розглянуто основні механізми формування різних фенотипів резистентності при використанні препаратів гормональної цитостатичної хіміотерапії. Акцентується увага на молекулярних та фармакокінетичних механізмах стійкості пухлин до препаратів ендокринної терапії.

У структурі захворюваності та смертності серед пацієнтів онкологічного профілю жіночої статі на теренах України перше місце займають злоякісні новоутворення грудної залози (ГЗ) [1]. У більшості випадків рак грудної залози (РГЗ) залишається гормонозалежною та гормоночутливою пухлиною. Ендокринна терапія пухлин — пріоритетний та перспективний напрямок лікування та профілактики в онкології, в основі якого лежить таргетно-молекулярний вплив на ракові клітини. Саме у випадках гормонозалежних пухлин гормонотерапія є частиною ад'ювантного лікування. Ендокринну терапію також можна проводити як паліативну при метастатичних формах РГЗ, а також у неoad'ювантному режимі для зменшення розмірів первинної пухлини. Вибір гормонотерапії залежить від рецепторного статусу пухлини, віку жінки та її менструальної функції, а також від групи ризику рецидиву хвороби. Для ендокринного впливу використовують модулятори естрогенових рецепторів (ЕР), інгібітори ароматази (ІА), прогестини та андрогени.

Модулятори ЕР (антиестрогенові препарати) вже досить довгий час широко застосовують у лікуванні хворих на РГЗ. Найбільш вивченим та розповсюдженим препаратом є тамоксифен (ТАМ), що класично використовується як препарат вибору при естрогенпозитивному статусі пухлини (ЕР+). До антиестрогенів належать також і більш нові генерації препаратів — ралоксифен, тореміфен та фулвестрант. Найчастішою проблемою застосування ТАМ є його

проестрогенна дія на інші тканини, що зумовлює низку небажаних наслідків — гіперплазію ендометрія та розвиток карциноми, тромбоемболічні ускладнення та гепатотоксичні ефекти. Найменш токсичними препаратами вважаються ралоксифен та тораміфен. Істинним антиестрогеном сьогодні називають лише фулвестрант, який здатний руйнувати ЕР-пухлини та знижувати їх експресію. Цей представник позбавлений естрогенної активності.

Ще одним напрямком гормонотерапії є використання ІА. Ці засоби блокують активність ферменту ароматази, що відповідає за синтез естрогенів з андрогенів у жінок у постменопаузальний період. Першим препаратом цієї групи був аміноглотетимід, але через виражену токсичність (блокада синтезу не лише естрогенів, але й кортикостероїдів) він не знайшов широкого використання в клінічній практиці. Згодом на фармацевтичному ринку з'явилися нові сучасні препарати третього покоління — летрозол, анастрозол, екземестан.

Основною причиною неефективності гормонотерапії при РГЗ вважають гормональну резистентність — стійкість пухлини до впливу гормональних цитостатичних препаратів.

ЕНДОКРИННА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПУХЛИН

Незважаючи на безпеку та достовірну антинеопластичну активність ендокринних препаратів, значна частка первинно чутливих форм РГЗ згодом набувають резистентності [21]. Мало-

ймовірно, що за це відповідає один конкретний механізм чи простий ген у пухлинній популяції клітин. Швидше за все, цьому сприяє сукупність фармакологічних, імунологічних та молекулярних змін в організмі. Механізми резистентності (жоден з яких ще повністю не вивчений) варіюють в межах однієї пухлини. Така внутрішня пухлинна варіабельність відповіді на ендокринну терапію може бути підтвердженням наявності в пухлині багатьох субпопуляцій клітин, які здатні постійно змінюватися. Ракові клітини мають схильність до динамічного ремоделювання у відповідь на зміни в імунітеті хазяїна, гормональному статусі або ж на введенні деяких препаратів системної терапії. Пухлинна пластичність зумовлена як клітинними (окремі популяції клітин відмирають, і домінуючими стають інші типи), так і молекулярними змінами (нові клітинні популяції виникають індивідуально, і фенотип їх змінюється відповідно до інформації, яка міститься в транскрипосомах/протеосомах).

Резистентність до гормональних засобів може бути вродженою (*de novo*) або набутою. Найбільш поширеним та точно встановленим механізмом вродженої резистентності є відсутність експресії в пухлині ЕР та прогестеронових рецепторів (ПР). Велика частка ЕР(+) та/або ПР(+) пухлин вже резистентні до моменту встановлення діагнозу, і механізми резистентності в таких пухлинах невідомі. Фенотипи гормонорезистентності наведено в таблиці.

Загалом, найбільш поширеним варіантом втрати гормоночутливості пухлинами є набутий фенотип резистентності. Більшість первинно чутливих пухлин і надалі зберігають достатню кількість ЕР і визначаються як ЕР(+), однак не реагують на препарати ендокринної терапії [8, 32, 48]. Доведено, що лікування антиестрогенами може призводити до деградації ЕР, які з часом набувають ЕР(-) статусу [48]. Однак втрата пухлинами експресії ЕР може бути не основним механізмом набутої резистентності до ендокринних препаратів.

Сьогодні досить велику увагу приділяють значенню міжклітинних взаємодій у формуванні ендокринної резистентності як основному механізму виживання пухлинних клітин. Міжклітинна взаємодія може відбуватися шля-

хом формування щільних контактів між клітинами, через які відбувається обмін функціонально активних факторів [31, 65, 76], шляхом паракринної регуляції з продукцією в навколишнє середовище факторів росту, які відповідають за ріст та проліферацію клітин [3, 59], та через продукцію клітинами дрібних везикул (екзосом) з частинками РНК та метаболічно активними білками [34, 46, 74]. Існує гіпотеза, що саме екзосоми є провідним фактором у розвитку та поширеності пухлинної полірезистентності [28, 55], зміні клітинної рухливості та міграції [40]. У недавніх дослідженнях на клітинах естрогензалежного РГЗ (MCF-7) та його резистентної субпопуляції (MCF-7/T), отриманої шляхом тривалої культивування клітин з ТАМ, продемонстровано можливість зміни гормональної чутливості цих клітин при їх сумісному вирощуванні *in vitro*. Подальше вивчення показало, що в механізмі передачі резистентного фенотипу беруть участь екзосоми, які секретуються резистентними клітинами пухлини [2].

Досі залишається невідомим, чи буде мати значення подальша експресія ЕР для росту ендокринорезистентних пухлини та виживаності пацієнтів. Однак позитивна відповідь на ІА після вторинної резистентності до ТАМ є досить поширеним явищем при лікуванні таких новоутворень [17], що може наводити на думку про збереження деякими пухлинами чутливого реагування у відповідь на естрогени. Якщо тривалість відповіді при другій лінії ендокринної терапії коротка, це підтверджує наявність в пухлині естроген-незалежних клітинних популяцій або ж швидко адаптацію клітин пухлини на зміни в гормональному статусі організму. Дуже коротка тривалість відповіді на проведену гормональну терапію може свідчити про інактивацію мітогенних стимулів в пухлині, які вже не мають значення для базальної проліферації більшості пухлинних елементів.

Факторами ендокринної резистентності при РГЗ вважають:

- надмірну активацію/експресію рецепторів тирозинкіназ: рецептора епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor — EGFR), людського епідермального рецептора фактора росту 2-го типу

(human epidermal growth factor receptor — HER2), рецептора інсуліноподібного фактора росту (insulin-like growth factor receptor — IGF1-R);

- підвищення активності білків — регуляторів захисних механізмів пухлини (фосфоінозитид-3-кінази — phosphoinositide-3 kinase — PI3K);
- зміну активності білків — регуляторів клітинного циклу: мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen-activated protein kinases — MAPKs), протоонкогенів Мус, c-Fos та білків-циклінів (Cyclin D1).

РОЛЬ СТЕРОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ У РОЗВИТКУ ЕНДОКРИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

Біологічні ефекти гормонів реалізуються через відповідні рецептори в органах-мішенях. Основу сучасних уявлень про механізм дії стероїдних гормонів заклав E.V. Jensen, який запропонував двохетапну модель впливу гормонів. Молекула стероїдного гормону проникає всередину таргетної клітини шляхом зв'язування зі специфічним білком-рецептором. Далі утворений гормон-рецепторний комплекс транслокується в клітинне ядро та взаємодіє з ДНК, змінюючи експресію окремих генів.

Утканині ГЗ наявні різні види рецепторних закінчень: ЕР, ПР.

Відомо 2 типи ЕР — α та β , які мають ідентичну будову, проте кодуються різними генами: класичний α ЕР міститься на 6q25.1 хромосомі людини та β ЕР — на 14q22-25 хромосомі. Локалізація в органах різних видів ЕР також відрізняється. Так, α ЕР визначаються в стромі яєчників, ендометрії, ГЗ, епітелії слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, тоді як β ЕР — в нирках, легенях, кістках, передміхуровій залозі, ендотелії судин у пухлинних клітинах шлунково-кишкового тракту. Класична функція ЕР — це його ядерна активність, в результаті якої відбувається зміна експресії генів, важливих для функціонування нормальних клітин, а також росту пухлини та її виживання. ЕР модулюють експресію близько 600 генів [35]. Після зв'язування з естрогеном ЕР димеризується з іншим мономером рецептора і притягує до специфічних місць на ДНК комплекс коактиваторів та корепресорів [44, 70]. ЕР можуть також самостійно зв'язуватися з іншими факторами транскрипції в ядрі, такими як AP-1 і SP-1, на специфічних ділянках ДНК і таким чином функціонувати як корегулятор [47, 70]. Корегулятори можуть бути прекрасною мішенню для впливу на транскрипційну активність рецептора шляхом підвищення або зниження останньої [73]. Кілька корегуляторів мають причетність до РГЗ, особливо AIB1/SRC-3 (amplified in breast

Таблиця. Фенотипи ендокринної резистентності [22]

Типи гормонорезистентності	Фенотип
Тип 1	Повна відповідь на антиестрогени та ІА
Тип 2	Резистентність* до нестероїдних антиестрогенів (ТАМ), але чутливість до фулвестранту та ІА
Тип 3	Резистентність до всіх типів антиестрогенів, але потенційна чутливість до ІА
Тип 4	Мультигормональна резистентність (резистентність до будь-яких варіантів гормональної терапії, в тому числі ЕР(-) та ПР(-) пухлини)

*Резистентність може розглядатися як ТАМ-стимульований фенотип.

cancer-1/steroid receptor coactivator). Надмірну експресію гена цього регулятора відзначають у двох третилах усіх випадків РГЗ. Надлишкова експресія цього гена також бере участь у формуванні резистентності до ТАМ [60].

Естроген-опосередкований сигнальний шлях регулюється за допомогою рецепторних мембранних білків — тирозинкіназ, які представлені EGFR, HER2 і IGF1-R [70]. Ці мембранні кінази регулюють процеси фосфорилування ER, а також функцію їх коактиваторів і корепресорів на декількох ділянках ДНК [69, 70, 72, 86]. Активацію ER через фактори росту індивідуально називають ліганднезалежною активацією рецептора. Естрогени можуть підвищувати експресію таких лігандів, як трансформуючий фактор росту-альфа (TGF α) і IGF1 [52, 82, 83], які причетні до активації механізмів патологічного росту пухлин [52, 58]. З іншого боку, естрогенний стимул пригнічує експресію EGFR і HER2, підвищуючи експресію IGF1-R [56, 57, 88]. На зниження експресії ER та PR впливають PI3K/Akt і p42/44 MAPK, які активуються тирозинкіназами [11, 29, 39, 54, 70]. Таким чином, в той час як ці рецепторні тирозинкінази активують транскрипційну функцію ER, вони можуть також знижувати експресію ER, можливо, саме цей механізм робить свій внесок у відносну стійкість до ендокринної терапії пухлин з підвищеною експресією HER2 [14, 54].

Деякі дослідження демонструють, що ER можуть працювати не лише геномним шляхом. Незначна кількість ER була виявлена в клітинах поза ядром — в мембрані, цитоплазмі і навіть мітохондріях, хоча точне місце їх розташування залишається спірним [53]. Одним із негеномних механізмів можна вважати активацію мітогенних факторів росту, таких як PI3K/AKT і Ras/p42,44 MAPK, яка відбувається в клітині за досить короткий час, що не характерно для процесів транскрипції. Таким чином, ER через таку негеномну активність можуть змінювати експресію генів, які зазвичай регулюються факторами росту [53, 68, 70]. Нарешті, стрес-кіназний шлях активації через p38 і JNK може також модулювати функцію ER шляхом фосфорилування рецептора та його корегуляторів [51, 86].

Отже, активність ER і передача сигналів здійснюються різними шляхами, які можуть також сприяти стійкості до ER-направлених видів терапії, особливо в умовах аномальної активності ракових клітин.

Експресія ER в тканині ГЗ поліморфна. У нормальному епітелії експресія одночасно двох типів ER у значній кількості зустрічається рідко. Співвідношення α ER та β ER може змінюватися в про-

цесі канцерогенезу, причому переважає α -тип. Чи відбувається це за рахунок зростання експресії α ER, чи, навпаки, через зменшення β ER та чи є це причиною або ж наслідком злоякісної трансформації/прогресії — не зовсім зрозуміло. Кількість ER змінюється залежно від фаз менструального циклу. Доведено, що кількість ER може також залежати від плазмової концентрації деяких біологічно активних речовин, зокрема гормону пролактину. Саме цей факт лежить в основі реалізації проліферативного впливу пролактину на тканину ГЗ. Проте провідна роль гіперпролактинемії у виникненні РГЗ не доведена. Визначення ступеня експресії рецепторів до стероїдних гормонів має важливе прогностичне значення. Пухлини з високим ступенем експресії стероїдних рецепторів, як правило, високодиференційовані з низькою проліферативною активністю. Такі пухлини мають менш агресивний перебіг.

Існує гіпотеза, що при набуті фенотипу гормонорезистентності відбувається втрата саме α ER — фенотип пухлини змінюється з α ER(+) на α ER(-), але малоймовірно, що багато резистентних пухлин будуть мати перевагу β ER рецепторів та відповідати α ER(-)/ β ER(+) статусу. Якщо буде доведено важливу роль у цьому випадку β ER(+), то їх активність можна буде регулювати, впливаючи на їх генетичну експресію [63, 71, 81]. Експериментально доведено, що β ER спричиняють ліганднезалежне пригнічення проліферації пухлинних клітин, тоді як α ER-опосередковані ефекти мають лігандзалежний механізм [50]. Ліганднезалежна супресія росту пухлини, викликана активацією β ER, може надати пухлині мультирезистентного фенотипу (Тип 4 в таблиці).

PR у великій кількості містяться в матці, маткових трубах та ГЗ. Виявляють PR також у тимусі, кістках, гладеньких м'язях судин, нервовій системі, легенях, підшлунковій залозі. Розрізняють два типи PR — α та β . α -Тип бере участь в контролі функції яєчників та матки, тоді як β -тип відповідає за проліферативні процеси в ГЗ. Прогестерон зв'язується з обома типами рецепторів, однак їх функціональна активність різна. Ефекти прогестерону на клітини ГЗ забезпечує власне β -тип PR, тоді як α -тип PR пригнічує цю активність. За силою впливу α PR набагато активніші за β PR, вони навіть можуть пригнічувати функцію інших стероїдних рецепторів: α ER, глюкокортикоїдних та мінералокортикоїдних рецепторів. У нормі співвідношення цих типів рецепторів рівне, але може змінюватися залежно від рівня гормонів. При розвитку диспластичних процесів у тканині ГЗ починає домінувати один з видів, забезпечуючи різну чутливість до прогестерону.

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ЕСТРОГЕНОПОДІБНИХ РЕЧОВИН ТА ЇХ РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ЕНДОКРИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

Оскільки естрогени конкурують з антиестрогенами для зв'язування з ER, то будь-яка сполука, яка володіє аналогічною активністю або здатністю потенціювати вплив цих гормонів, може впливати на формування відповіді на терапію гормонами. Суттєвий естрогенний вплив може здійснюватися також через рослинні та екзогенні естрогени [21, 41]. Доведено, що деякі екзогенні естрогени можуть мати вплив, аналогічний ендогенним естрогенам [23]. Дієтичні продукти з підвищеним вмістом антиоксидантів також можуть змінювати реакцію на терапію антиестрогенами [10, 45, 75]. Деякі харчові продукти, які містять жири, сою, а також певні фрукти, овочі, алкогольні напої можуть чинити шкідливий вплив на ГЗ, підвищуючи рівні циркулюючих естрогенів та активність ER [26, 84, 89].

Деякі вчені вважають, що на ефективність ендокринної терапії при ER(+) пухлин можуть впливати деякі харчові продукти, зокрема надмірне споживання жирів і сої [4, 12, 24]. Відомо 6 типів фітоестрогенів, які за хімічною структурою класифікують на ізофлавонони, куместани, лігніни, тритерпеноїди та стероїдні сапоніни, фітостероли та резорцинові кислотні лактони. Серед продуктів харчування найбільш багаті фітоестрогенами — соя, злаки, боби, горіхи, хміль, деякі овочі (броколі, петрушка, часник, спаржа), фрукти (яблука, червоний виноград, гранат), олії (пальмова, лляна, кунжутна).

ТАМ-СТИМУЛЬОВАНИЙ ФЕНОТИП РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПУХЛИН

В окремих випадках при стартовій терапії модуляторами ER, зокрема ТАМ, може відбуватися швидке прогресування захворювання, хоча й подальший прийом препарату зазвичай викликає позитивну реакцію [25, 64]. Така відповідь на терапію називається «пухлинним спалахом», і, як правило, її пов'язують з проестрогенними ефектами низьких доз ТАМ (через різке збільшення циркулюючих рівнів естрадіолу). Для досягнення стійкого ефективного стану на тлі ТАМ необхідно близько 4 тиж, за цей час створюється естрогенове вікно, в якому пацієнти зазнають впливу потенційно естрогенних концентрацій ТАМ [15, 33]. Пухлини такого типу достатньо чутливі до гормонотерапії як у фармакологічному, так і в клінічному контексті. «Пухлинний спалах» не слід плутати з клінічним ТАМ-стимульованим фенотипом резистентності, який може

розвинулися після тривалого застосування препарату або після первинного вдалого прийому.

На відміну від «пухлинного спахлаху», у раніше нелікованих пацієнтів при деяких типах РГЗ на початку терапії ТАМ відзначають гальмування росту пухлини, але згодом проліферація пухлини стає залежною від ТАМ [27, 38, 61], і пухлини зберігають здатність стимулюватися естрогенами (залишаються естрогензалежними). Із фармакологічного погляду, такий феномен не є фенотипом резистентності, оскільки клітини зберігають реакцію на препарат. Проте ТАМ-стимульований фенотип є варіантом клінічної стійкості до ліків, тому що характер відповіді змінився на такий, що може сприяти прогресії захворювання і потребує змін в тактиці лікування. Набута залежність пухлин від ТАМ, мабуть, відображає процес перемикання сприйняття антиестрогенів злякисними клітинами як не антагоністів, а агоністів ЕР.

Вагомий вплив на зміну реакції пухлин на антиестрогени може мати специфічний пухлинний стероїдний коактиватор ЕР — АІВ-1 (також відомий як SRC-3, RAC3, TRAM-1, pCIP, ACTR) [5], синтез якого суттєво посилюється при РГЗ. АІВ1 зв'язується з ЕР, підсилює експресію цикліну D1, а також проявляє соматичну нестабільність деяких варіантів злякисних пухлин [7]. Функція АІВ1 як коактиватора ЕР викликає підвищення транскрипційної активації останніх і тісно корелює з експресією епідермального фактора росту HER2 [5]. У 2001 р. відкрито нову ізоформу цього коактиватора — АІВ-3, що підвищує гормональну чутливість та чутливість пухлини до різноманітних факторів росту [66] та збільшує ймовірність реакції на 4-гідрокситамоксифен більшою мірою, ніж АІВ-1.

Асоціацію коактиватора АІВ1 з рецепторним статусом пухлини важко визначити з невеликої кількості доступних досліджень, однак збільшення ампліфікації гена *AIB1* пов'язане з ЕР-позитивним варіантом [5], а підвищення експресії АІВ1 на мРНК асоціюється, навпаки, з ЕР-негативним типом [13].

Надмірна експресія генів обох білків — АІВ-1 і АІВ-3 — може надати пухлині ТАМ-індукованого фенотипу резистентності, який все ж залишається естрогенчутливим [22]. Дослідження біопатів ГЗ, які мітогенетично відповідали на вплив ТАМ і естрадіолу, показало, що майже половина пухлин з *AIB1*-гіперекспресією може бути стимульована саме ТАМ. Оскільки для цих пухлин може бути прогнозованим збереження естрогенової чутливості і здатність все ще синтезувати естроге-

ни, то, ймовірно, такі пухлини будуть чутливі до ІА.

Не лише HER2 сигнальний механізм причетний до формування гормоно-резистентності, інші фактори росту — IGF1-R та фактор росту фібробластів-1 — можуть активувати мітогенні протеїни MAPK та PI3K, які також впливають на формування стійкості до ТАМ [80, 90].

Можливою причиною формування резистентності може виступати також порушення метаболізму ТАМ в печінці. У метаболізмі препарату беруть участь дві ізоформи цитохромів P450 — CYP 2D6 та CYP 3A4. У результаті біотрансформації утворюються активні метаболіти препарату — 4-гідрокситамоксифен та ендоксифен, які в 30 та 100 разів більш активно пригнічують естрогензалежну проліферацію, ніж вихідна сполука [30].

Поліморфізм цитохромів, зокрема невисока активність CYP 2D6, може асоціюватися з негативними наслідками терапії ТАМ [37, 87]. Ще одним механізмом резистентності може бути порушення внутрішньоклітинної кумуляції ТАМ або його метаболітів через надмірну активність його ефлюкс-транспортера — Р-глікопротеїну (MDR1) в клітинах [23]. Слід зазначити, що експресія Р-глікопротеїну асоціюється з меншою загальною виживаністю пацієнтів із РГЗ, які застосовують ТАМ, але як прогностичний маркер він ще потребує подальших досліджень [49, 79].

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ІА

У розвитку резистентності до ІА розглядають декілька основних механізмів. Це активація молекулярних сигнальних шляхів за участю мітогенного білка MAPK [43], EGFR [36] та PI3K протеїну [16]. Встановлено, що αЕР теж беруть участь у цих процесах. Рецепторзалежний варіант стійкості можливий у випадку генетичних мутацій в ЕР з перевагою ліганднезалежної активації [67], у разі формування різних моделей зв'язування з геномом [42] або через модифікацію рівнів експресії. Доказом цього факту можуть бути результати дослідження, в якому на пухлинних клітинах лінії MCF-7аго з надмірною експресією ароматази спостерігали розвиток резистентності до ІА внаслідок ліганднезалежного збудження αЕР [18]. Найбільш часто активацію ЕР у такому режимі здійснюють такі сигнальні молекули, як MAPK (Ser118) та Akt (Ser167).

В основі цитотоксичного впливу ІА лежать процеси апоптозу, тому порушення балансу між проапоптотичними та антиапоптотичними генами також може вносити зміни в ефективність цих препаратів [78]. Підтвердження цього

є результати досліджень, проведених на лінії MCF-7 клітин з мутантним геном αЕР (K303R) [9]. Такий тип мутації в рецепторах асоціювався з розвитком резистентності як до ТАМ, так і до анастрозолу, що пояснюється порушенням регуляції генів, відповідальних за апоптоз. Доведено, що використання анастрозолу для лікування пацієнтів із РГЗ, клітини якого мають мутантні рецептори за типом K303R, призводить до порушення співвідношення експресії проапоптотичних та антиапоптотичних генів з перевагою останніх [9].

На моделях ракових клітин, культивованих тривалий час (більше 1 року) із застосуванням антиестрогенової терапії, спостерігали достовірне генетичне перепрограмування пухлинних елементів [6]. Зокрема, встановлено, що в розвитку резистентності відіграють важливу роль інтерферон-стимульовані гени з гіперекспресією інтерферон-індукованого трансмембранного протеїну 1 (IFITM1). Цікавим є відкриття, що надмірна експресія цього білка має сильний кореляційний зв'язок з виживанням ракових клітин, процесами проліферації та поширенням резистентних клітин до ІА в пухлині [19].

ВИСНОВКИ

З моменту використання естроген-таргетної терапії при РГЗ покращилася якість життя та виживаність мільйонів жінок по всьому світу, але стійкість до терапії продовжує залишатися однією з основних проблем. Естроген-рецепторний сигнальний механізм являє собою складну систему з багатьма рівнями управління, включаючи впливові перехресні перешкоди з сигнальними шляхами факторів росту, таким чином пропонуючи кілька можливих механізмів резистентності. Клінічні дослідження у пацієнтів дозволяють припустити, що гіперекспресія HER2 при збереженні ЕР(+) статусу РГЗ потребує комбінованого підходу з використанням ЕР-спрямованої та HER-орієнтованої терапії. Ранні результати клінічних досліджень також показують, що підгрупи пацієнтів з ЕР(+) та HER2(-) типом РГЗ можуть отримати позитивний результат від комбінації ЕР-спрямованої терапії (ТАМ) та ІА. Необхідно проведення подальших досліджень для підтвердження і розширення цих спостережень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби (2016) Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 17.
2. Семіна С.Е., Багров Д.В., Красильников М.А. (2015) Межклеточные взаимодействия и развитие гормональной резистентности клеток рака молочной железы. Успехи молекулярной онкологии, 2(2): 50–55.
3. Adjei A.A., Hidalgo M. (2005) Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy. J. Clin. Oncol., 23: 5386–5403.

4. Agarwal R. (2000) Cell signaling and regulators of cell cycle as molecular targets for prostate cancer prevention by dietary agents. *Biochem. Pharmacol.*, 60: 1051–1059.
5. Anzick S.L., Kononen J., Walker R.L. et al. (1997) AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer. *Science*, 277: 965–968.
6. Ariazi E.A., Cunliffe H.E., Lewis-Wambi J.S. et al. (2011) Estrogen induces apoptosis in estrogen deprivation-resistant breast cancer through stress responses as identified by global gene expression across time. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108: 18879–18886.
7. Azorsa D.O., Cunliffe H.E., Meltzer P.S. (2001) Association of steroid receptor coactivator AIB1 with estrogen receptor- α in breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.*, 70: 89–101.
8. Bachelitner-Hofmann T., Pichler-Gebhard B., Rudas M. et al. (2002) Pattern of hormone receptor status of secondary contralateral breast cancers in patients receiving adjuvant tamoxifen. *Clin. Cancer Res.*, 8: 3427–3432.
9. Barone I., Cui Y., Herynk M.H. et al. (2009) Expression of the K303R estrogen receptor- α breast cancer mutation induces resistance to an aromatase inhibitor via addition to the PI3K/Akt kinase pathway. *Cancer Res.*, 69: 4724–4732.
10. Barton D.L., Loprinzi C.L., Quella S.K. et al. (1998) Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J. Clin. Oncol.*, 16: 495–500.
11. Bayliss J., Hilger A., Vishnu P. et al. (2007) Reversal of the estrogen receptor negative phenotype in breast cancer and restoration of antiestrogen response. *Clin. Cancer Res.*, 13: 7029–7036.
12. Bouker K.B., Hilkivi-Clarke L. (2000) Genistein: does it prevent or promote breast cancer? *Environ. Health Persp.*, 108: 701–708.
13. Bouras T., Southey M.C., Venter D.J. (2001) Overexpression of the steroid receptor coactivator AIB1 in breast cancer correlates with the absence of estrogen and progesterone receptors and positivity for p53 and HER2/neu. *Cancer Res.*, 61: 903–907.
14. Brinkman J.A., El-Ashry D. (2009) ER re-expression and re-sensitization to endocrine therapies in ER-negative breast cancers. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 14: 67–78.
15. Buckley M., Goa K.L. (1989) Tamoxifen. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs*, 37: 451–490.
16. Burris 3rd H.A. (2013) Overcoming acquired resistance to anticancer therapy: focus on the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 71: 829–842.
17. Budzar A., Howell A. (2001) Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 7: 2620–2635.
18. Chen S. (2011) An «omics» approach to determine the mechanisms of acquired aromatase inhibitor resistance. *Oncology*, 15: 347–352.
19. Choi H.J., Lui A., Ogony J. et al. (2015) Targeting interferon response genes sensitizes aromatase inhibitor resistant breast cancer cells to estrogen-induced cell death. *Breast Cancer Res.*, 17: 6.
20. Clarke R., Hilkivi-Clarke L.A., Trock B. (2001) Breast cancer: dietary and environmental oestrogens. *Biologist*, 48: 21–26.
21. Clarke R., Leonessa F., Welch J.N., Skaar T.C. (2001) Cellular and molecular pharmacology of antiestrogen action and resistance. *Pharmacol. Rev.*, 53: 25–71.
22. Clarke R., Liu M.C., Bouker K.B. et al. (2003) Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene*, 22: 7316–7339.
23. Clarke R., Skaar T.C., Bouker K.B. et al. (2001) Molecular and pharmacological aspects of antiestrogen resistance. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 76: 71–84.
24. Clarke S.D., Gasperikova D., Nelson C. et al. (2002) Fatty acid regulation of gene expression: a genomic explanation for the benefits of the mediterranean diet. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 967: 283–298.
25. Clarysse A. (1985) Hormone-induced tumor flare. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 21: 545–547.
26. Collins B.M., McLachlan J.A., Arnold S.F. (1997) The estrogenic and antiestrogenic activities of phytochemicals with the human estrogen receptor expressed in yeast. *Steroids*, 62: 365–372.
27. Connor C.E., Norris J.D., Broadwater G. et al. (2001) Circumventing tamoxifen resistance in breast cancers using antiestrogens that induce unique conformational changes in the estrogen receptor. *Cancer Res.*, 61: 2917–2922.
28. Corcoran C., Rani S., O'Brien K. et al. (2012) Docetaxel-resistance in prostate cancer: evaluating associated phenotypic changes and potential for resistance transfer via exosomes. *PLoS One*, 7(12).
29. Cui X., Zhang P., Deng W. et al. (2003) Insulin-like growth factor-I inhibits progesterone receptor expression in breast cancer cells via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway: progesterone receptor as a potential indicator of growth factor activity in breast cancer. *Mol. Endocrinol.*, 17: 575–588.
30. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. (2004) Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system *in vitro*: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 310: 1062–1075.
31. El-Saghir J.A., El-Habre E.T., El-Sabban M.E., Talhouk R.S. (2011) Connexins: a junctional crossroad to breast cancer. *Int. J. Dev. Biol.*, 55(7–9): 773–780.
32. Encarnacion C.A., Ciocca D.R., McGuire W.L. et al. (1993) Measurement of steroid hormone receptors in breast cancer patients on tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.*, 26: 237–246.
33. Etienne M.C., Milano G., Fischel J.L. et al. (1989) Tamoxifen metabolism: pharmacokinetic and *in vitro* study. *Br. J. Cancer*, 60: 30–35.
34. Falcone G., Felsani A., D'Agnano I. (2015) Signaling by exosomal microRNAs in cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 34: 32.
35. Frasor J., Stossi F., Danes J.M. et al. (2004) Selective estrogen receptor modulators: discrimination of agonistic versus antagonistic activities by gene expression profiling in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 64: 1522–1533.
36. Gilani R.A., Kazi A.A., Shah P. et al. (2012) The importance of HER2 signaling in the tumor-initiating cell population in aromatase inhibitor-resistant breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 135: 681–692.
37. Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J. et al. (2005) Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J. Clin. Oncol.*, 23: 9312–9318.
38. Gottardis M.M., Wagner R.J., Borden E.C., Jordan V.C. (1989) Differential ability of antiestrogens to stimulate breast cancer cell (MCF-7) growth *in vivo* and *in vitro*. *Cancer Res.*, 49: 4765–4769.
39. Guo S., Sonenshein G.E. (2004) Forkhead box transcription factor FOXO3a regulates estrogen receptor alpha expression and is repressed by the Her-2/neu/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *Mol. Cell Biol.*, 24: 8681–8690.
40. Harris D.A., Patel S.H., Gucek M. et al. (2015) Exosomes released from breast cancer carcinomas stimulate cell movement. *PLoS One*, 10(3).
41. Hilkivi-Clarke L.A., Trock B., Clarke R. (1999) Prepubertal exposure to zearalenone or genistein reduces mammary tumorigenesis. *Breast Cancer: Contemporary Cancer Research*. Cowcock A (ed). Humana Press: Clifton: 537–568. *J. Clin. Oncol.*, 14: 2584–2589.
42. Jansen M.P., Knijnenburg T., Reijm E.A. et al. (2013) Hallmarks of aromatase inhibitor drug resistance revealed by epigenetic profiling in breast cancer. *Cancer Res.*, 73: 6632–6641.
43. Jelovac D., Sabinis G., Long B.J. et al. (2005) Activation of mitogen-activated protein kinase in xenografts and cells during prolonged treatment with aromatase inhibitor letrozole. *Cancer Res.*, 65: 5380–5389.
44. Klinge C.M. (2001) Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res.*, 29: 2905–2919.
45. Koh K.K., Blum A., Hathaway L. et al. (1999) Vascular effects of estrogen and vitamin E therapies in postmenopausal women. *Circulation*, 100: 1851–1857.
46. Kohlhaup F.J., Mitra A.K., Lengyel E., Peter M.E. (2015) MicroRNAs as mediators and communicators between cancer cells and the tumor microenvironment. *Oncogene*, 13.
47. Kushner P.J., Agard D.A., Greene G.L. et al. (2000) Estrogen receptor pathways to AP-1. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 74: 311–317.
48. Kuukasjarvi T., Kononen J., Helin H. et al. (1996) Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy.
49. Larkin A., O'Driscoll L., Kennedy S. et al. (2004) Investigation of MRP-1 protein and MDR-1 P-glycoprotein expression in invasive breast cancer: a prognostic study. *Int. Cancer*, 112: 286–294.
50. Lazennec G., Bresson D., Lucas A. et al. (2001) ER beta inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology*, 142: 4120–4130.
51. Lee A.V., Cui X., Oesterreich S. (2001) Cross-talk among estrogen receptor, epidermal growth factor, and insulin-like growth factor signaling in breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 7: 4429s–4435s.
52. Lee H., Bai W. (2002) Regulation of estrogen receptor nuclear export by ligand-induced and p38-mediated receptor phosphorylation. *Mol. Cell Biol.*, 22: 5835–5845.
53. Levin E.R., Pietras R.J. (2008) Estrogen receptors outside the nucleus in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 108: 351–361.
54. Lopez-Tarruella S., Schiff R. (2007) The dynamics of estrogen receptor status in breast cancer: re-shaping the paradigm. *Clin. Cancer Res.*, 13: 6921–6925.
55. Lv M.M., Zhu X.Y., Chen W.X. et al. (2014) Exosomes mediate drug resistance transfer in MCF-7 breast cancer cells and a probable mechanism is delivery of P-glycoprotein. *Tumour Biol.*, 35(11): 10773–10779.
56. Massarweh S., Osborne C.K., Creighton C.J. et al. (2008) Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. *Cancer Res.*, 68: 826–833.
57. Newman S.P., Bates N.P., Vernimmen D. et al. (2000) Cofactor competition between the ligand-bound oestrogen receptor and an intron 1 enhancer leads to oestrogen repression of ERBB2 expression in breast cancer. *Oncogene*, 19: 490–497.
58. Nicholson R.I., Hutcheson I.R., Hiscox S.E. et al. (2005) Growth factor signalling and resistance to selective oestrogen receptor modulators and pure anti-oestrogens: the use of anti-growth factor therapies to treat or delay endocrine resistance in breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer.*, 12(Suppl 1): S29–36.
59. Niepel M., Hafner M., Pace E.A. et al. (2014) Analysis of growth factor signaling in genetically diverse breast cancer lines. *BMC Biol.*, 12: 20.
60. Osborne C.K., Bardou V., Hopp T.A. et al. (2003) Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 95: 353–361.
61. Osborne C.K., Coronado E.B., Robinson J.P. (1987) Human breast cancer in the athymic nude mouse: cytostatic effects of long-term antiestrogen therapy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 23: 1189–1196.
62. Oshima A. (2014) Structure and closure of connexin gap junction channels. *FEBS Lett.*, 588(8): 1230–1237.
63. Petterson K., Grandien K., Kuiper G.G., Gustafsson J.A. (1997) Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Mol. Endocrinol.*, 11: 1486–1496.
64. Plotkin D., Lechner J.J., Jung W.E., Rosen P.J. (1978) Tamoxifen flare in advanced breast cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, 240: 2644–2646.
65. Rameshwar P. (2009) Potential novel targets in breast cancer. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 10(2): 148–153.
66. Reiter R., Wellstein A., Riegel A.T. (2001) An isoform of the coactivator AIB1 that increases hormone and growth factor sensitivity is overexpressed in breast cancer. *J. Biol. Chem.*, 276: 39736–39741.
67. Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P. et al. (2013) Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat. Genet.*, 45: 1446–1451.
68. Santen R.J., Fan P., Zhang Z. et al. (2009) Estrogen signals via an extra-nuclear pathway involving IGF-1R and EGFR in tamoxifen-sensitive and -resistant breast cancer cells. *Steroids*, 74: 586–594.
69. Schiff R., Massarweh S., Shou J., Osborne C.K. (2003) Breast cancer endocrine resistance: how growth factor signaling and estrogen receptor coregulators modulate response. *Clin. Cancer Res.*, 9: 4475–4545.
70. Schiff R., Massarweh S.A., Shou J. et al. (2004) Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin. Cancer Res.*, 10: 331S–336S.
71. Schiff R., Osborne C.K., Fuqua S.A. (2009) Clinical aspects of estrogen and progesterone receptors. In: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Osborne C.K., editors. *Diseases of the Breast 4th Edition*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins: 408–430.
72. Shou J., Massarweh S., Osborne C.K. et al. (2004) Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 96: 926–935.
73. Smith C.L., O'Malley B.W. (2004) Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr. Rev.*, 25: 45–71.
74. Squadrito M.L., Baer C., Burdet F. et al. (2014) Endogenous RNAs modulate microRNA sorting to exosomes and transfer to acceptor cells. *Cell Rep.*, 8(5): 1432–1446.
75. Stampfer M.J., Hennekens C.H., Manson J.E. et al. (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 328: 1444–1449.
76. Taipale J., Beachy P.A. (2001) The Hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer. *Nature*, 411(6835): 349–354.
77. Taylor D.D., Gercel-Taylor C. (2008) MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 110(1): 13–21.
78. Thiantanawat A., Long B.J., Brodie A.M. (2003) Signaling pathways of apoptosis activated by aromatase inhibitors and antiestrogens. *Cancer Res.*, 63: 8037–8050.
79. Tsukamoto F., Shiba E., Taguchi T. et al. (1997) Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in breast cancer and its significance as a prognostic factor. *Breast Cancer*, 4: 259–263.
80. Turner N., Pearson A., Sharpe R. et al. (2010) FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res.*, 70: 2085–2094.
81. Tsyulmenkov V.V., Jernigan S.C., Klinge C.M. (2000) Comparison of transcriptional synergy of estrogen receptors alpha and beta from multiple tandem estrogen response elements. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 165: 151–161.
82. Umayahara Y., Kawamori R., Watada H. et al. (1994) Estrogen regulation of the insulin-like growth fac-

tor I gene transcription involves an AP-1 enhancer. *J. Biol. Chem.*, 269: 16433–16442.

83. Vyhldal C., Samudio I., Kladder M.P., Safe S. (2000) Transcriptional activation of transforming growth factor alpha by estradiol: requirement for both a GC-rich site and an estrogen response element half-site. *J. Mol. Endocrinol.*, 24: 329–338.

84. Wang T.T., Sathyamoorthy N., Phang J.M. (1996) Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis*, 17: 271–275.

85. Wu R.C., Qin J., Yi P. et al. (2004) Selective phosphorylations of the SRC-3/AIB1 coactivator integrate

genomic responses to multiple cellular signaling pathways. *Mol. Cell.*, 15: 937–949.

86. Wu R.C., Smith C.L., O'Malley B.W. (2005) Transcriptional regulation by steroid receptor coactivator phosphorylation. *Endocr. Rev.*, 26: 393–399.

87. Xu Y., Sun Y., Yao L. et al. (2008) Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Ann. Oncol.*, 19: 1423–1429.

88. Yarden R.I., Wilson M.A., Chrysogelos S.A. (2001) Estrogen suppression of EGFR expression in breast

cancer cells: a possible mechanism to modulate growth. *J. Cell. Biochem. Suppl.*, 36: 232–246.

89. Zava D.T., Duwe G. (1997) Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells *in vitro*. *Nutr. Cancer*, 27: 31–40.

90. Zhang Y., Moerkens M., Ramaiahgari S. et al. (2011) Elevated insulin-like growth factor 1 receptor signaling induces antiestrogen resistance through the MAPK/ERK and PI3K/Akt signaling routes. *Breast Cancer Res.*, 13: R52.

Проблема эндокринной резистентности при лечении злокачественных новообразований грудной железы

А.А. Клекот¹, А.И. Клекот², Л.А. Вознюк¹, И.А. Дорошкевич¹

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

²Винницкий областной клинический онкологический диспансер

Резюме. Рак грудной железы — наиболее распространенная патология среди больных онкологического профиля женского пола. Одним из методов лечения при таких опухолях может быть применение средств эндокринной терапии. Антиэстрогеновые препараты, ингибиторы ароматазы достаточно широко используются в схемах лечения гормонозависимых опухолей грудной железы. Следует отметить, что на сегодня увеличилось количество гормонорезистентных опухолей, что непосредственно сказывается на ухудшении прогноза данного заболевания и выживаемости пациентов. В статье рассматриваются основные механизмы формирования различных фенотипов резистентности при применении препаратов гормональной цитостатической химиотерапии. Акцентируется внимание на молекулярных и фармакокинетических механизмах устойчивости опухолей к препаратам эндокринной терапии.

Ключевые слова: рак грудной железы, эстрогеновые рецепторы, модуляторы рецепторов эстрогенов, ингибиторы ароматазы, эндокринная резистентность.

Endocrine resistance as a problem in the treatment of breast cancer

O.O. Klekot¹, A.I. Klekot², L.A. Vozniuk¹, I.O. Doroshkevich¹

¹Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University

²Vinnitsia Regional Clinical Oncological Center

Resume. Breast cancer — is the most frequent pathology among females with oncological diseases. Endocrine therapy is widely used method of breast cancer treatment. Anti-estrogen agents, aromatase inhibitors are very often used in the treatment regimens of hormone-dependent breast tumors. It should be noted that today is increased the number of endocrine resistant tumors. It directly affects the severity of disease and survival of patients. The basic mechanisms of the different phenotypes of endocrine resistance are reviewed in the article. The attention is focused on the molecular and pharmacokinetic mechanisms of endocrine resistance development in patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, estrogen receptors, estrogen receptor modulators, aromatase inhibitors, endocrine resistance.