

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)
им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

ИСТОРИЯ ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА

Н.Х. Абдулоева, М.В. Скрыбин, О.А. Скрипко, С.Х. Каитова,
Р.А. Рянжина, К.Н. Казакова, В.М. Моисеенко

HISTORY OF CANCER HORMONOTHERAPY

Н.Х. Абдулоева
Кандидат медицинских наук,
врач-онколог, заместитель директора
по амбулаторно-поликлинической
помощи
ГБУЗ «СПб КНнЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург,
пос. Песочный,
Ленинградская ул., д. 68А.

N.K. Abduloeva
Candidate of Medicine, Deputy Director
for Outpatient Work of the State Medical
Institution Napalkov State Budgetary
Healthcare Institution «Saint-Petersburg
clinical scientific and practical center
for specialised types of medical care
(oncological)»,
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2,
Leningradskaya str. 68a Lit A.

М.В. Скрыбин
Врач-онколог.

M.V. Scriabin
Oncologist.

О.А. Скрипко
Врач-онколог.

O.A. Skripko
Oncologist.

С.Х. Каитова
Врач-онколог.

S.K. Kaitova
Oncologist.

Р.А. Рянжина
Врач-онколог.

R.A. Ryandjina
Oncologist.

К.Н. Казакова
Врач-онколог.

K.N. Kazakova
Oncologist.

В.М. Моисеенко
Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, директор
ГБУЗ «СПб КНнЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

V.M. Moiseenko
Doctor of Medicine, Professor, Director
State Medical Institution «Saint-Petersburg
clinical and practical center of specialized
types of medical care (oncological)».

Гормональная противоопухолевая терапия – это вид лечения опухолей, основанный на использовании лекарств, которые блокируют действие гормонов, снижают их уровень или воздействуют на те мишени, которые могут стимулировать рост опухоли. Этот вид терапии в настоящее время используется в лечении опухолей, которые имеют рецепторы гормонов, – например, рак молочной железы, рак предстательной железы и рак тела матки. Гормональная терапия может применяться как самостоятельное лечение или в комбинации с другими методами лечения, такими как хирургия, радиотерапия или химиотерапия.

Ключевые слова: Дольковая карцинома *in situ* (DCIS), время до прогрессирования (ВДП), полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), общая объективная частота ответа (ORR), медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (ОВ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), рецептор эстрогена (ER), селективный модулятор эстроген рецепторов (SERM), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), тиреотропин-

рилизинг-гормон (ТРГ), андрогенно-депривационная терапия (АДТ), кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ), андрогенных рецепторов (АР), экспрессия простат-специфический антиген (ПСА).

Endocrine therapy (ET) is a type of antineoplastic treatment, which functions by blocking the effect of hormone at the receptor level or by inhibiting its production in order to block tumor growth. This type of systemic treatment is currently used as a treatment modality for hormone-sensitive tumors such as breast cancer, prostate cancer and cancer uteri. ET can be used alone or in combination with other treatment options such as surgery, radiotherapy or chemotherapy/targeted agents.

Key words: breast cancer, epidemiology, risk factors, classification, diagnosis, prognosis, marker, treatment, Lobular carcinoma in situ (DCIS), time to progression (TTP), complete regression, partial regression, metastatic breast cancer (MBC), median progression-free survival (PFS), overall response, LH-RH agonists and antagonists, receptor estrogen, LH-releasing hormone, Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists, overall survival, prostate cancer; Castration-resistant prostate cancer (CRPC), receptor androgens, prostate-specific antigen (PSA).

Современная классификация методов гормонотерапии

По механизму действия гормональные препараты могут быть разделены на три группы:

1. Антагонисты гормонов, которые блокируют действие эстрогенов или андрогенов в опухолевых клетках. Сюда включены такие препараты, как тамоксифен, фулвестрант.

2. Агонисты гормонов, которые имитируют действие естественных гормонов и могут использоваться для снижения уровня других гормонов в организме, блокируя отрицательную обратную связь в гипоталамо-гипофизарной системе. Это такие препараты, как гозерелин, трипторелин, дегареликс и др.

3. Ингибиторы синтеза гормонов, которые снижают уровень гормонов в организме путем блокировки их синтеза. К этой группе относятся такие препараты, как абиратерон, летрозол, анастрозол, экзестеместан.

Данная типология может варьироваться в зависимости от конкретной системы классификации и используемых критериев.

История гормонотерапии

Одним из основоположников гормональной терапии рака считается британский хирург, выпускник Эдинбургского университета, – Георг Томас Бетсон (1848–1933). Общась с шотландскими фермерами, у которых он подрабатывал врачом, Бетсон узнал, что коровы сохраняют лактацию, если им удалить яичники. Исходя из этого, врач предположил, что функция молочной железы контролируется яичниками.

И тогда сэр Георг Томас Бетсон провел параллель между гистологическими изменениями, проявляющимися усилением пролиферации, при раке молочной железы и при лактации. Это навело его на мысль, что удаление яичников может повлиять на течение неоперабельного рака молочной железы. В дальнейшем он провел эксперимент в виде овариэктомии у трех пациенток с неоперабельным раком молочной железы, что привело к частичному регрессу опухоли у всех трех женщин. Первой его пациенткой была 33-летняя женщина, которая заметила небольшое уплотнение в левой молочной железе во время корм-

ления грудью своего первенца; женщина не придавала этому должного значения и обратилась к врачам лишь после рождения второго ребенка, когда образование выросло до 12 см. После успешной овариэктомии данная пациентка прожила еще 4 года, прежде чем умерла от прогрессирования рака молочной железы. Георг Томас Бетсон, вдохновленный логическим обоснованием, впервые описал свои исследования в статье «On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases», вышедшей в 1896 году [1].

Именно эти работы автора стали основой для дальнейшего развития гормональной терапии рака молочной железы. Несмотря на то, что эксперименты Георга Томаса Бетсона были проведены более ста лет назад, овариэктомия все еще используется в современной гормональной терапии рака молочной железы.

Открытие эстрогенов

Концепция современной эндокринологии была заложена в начале XX в. В 1912 г. британский физиолог Эрнест Старлинг предложил концепцию «гормонов» – веществ, которые вырабатываются в эндокринных железах и поступают в кровоток, оказывая воздействие на различные органы и ткани в организме.

В начале 1920-х гг. американский физиолог и анатом Эдгар Аллен и химик Эдвард Адельберт Дойзи провели эксперимент, который продемонстрировал, что фолликулы яичников содержат и вырабатывают вещество, названное учеными первичным гормоном яичников. Позже его переименовали в эстроген.

Эдгар Аллен заметил, что изменение ткани матки происходило параллельно с выработкой яйцеклеток (развитием фолликулов) в яичниках мышей. Аллен выдвинул гипотезу, что изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке матки во время эстрального цикла, были вызваны выработкой первичного гормона яичников во время развития фолликула яичника. И тогда Аллен выдвинул гипотезу, что изменения в ткани матки происходят в результате прямой реакции на гормон, вырабатываемый фолликулами яичников.

В своем эксперименте Дойзи и Аллен вначале извлекли эстроген из фолликулов яичников свиней и доказали, что они выделили именно эстроген, затем ввели эстроген мышам с удаленными яичниками. Введение мышам эстрогена приводило к временному возвращению у них половой активности и к гистологическим изменениям в эндометрии.

Таким образом, была найдена молекула-мишень для лечения гормонозависимого рака молочной железы. Поиск способов влияния на выработку эстрогенов или их функцию в дальнейшем стал одним из главных направлений научной мысли.

Открытие гормональной природы рака предстательной железы

Чарльз Хаггинс и Кларенс В. Ходжес из Чикаго в своей фундаментальной статье в 1941 г. показали эндокринную природу рака предстательной железы [29]. Из работ А.Б. и Е.Б. Гутманов [30] было известно, что активность кислой фосфатазы сыворотки крови значительно повышалась у пациентов с рентгенологически подтвержденными случаями метастатического рака предстательной железы. Хаггинс и Ходжес показали, что если пациенты с метастатическим раком предстательной железы с повышенным содержанием кислой фосфатазы подвергались кастрации путем орхэктомии, то показатели кислой фосфатазы у них возвращались к норме примерно через 4 недели после кастрации, и пациенты чувствовали себя лучше. Тот же результат был достигнут и при инъекциях эстрогена, стилбоэстера и бензоата эстрадиола. Инъекция пропионата тестостерона этим пациентам снова повышала уровень их кислой фосфатазы. Эти классические эксперименты установили эндокринную природу рака предстательной железы. Кроме того, они обосновали возможность лечения запущенного рака предстательной железы путем орхэктомии или терапии эстрогенами. Этот принцип контроля над заболеванием актуален и по сей день. За свои разработки Хаггинс был удостоен Нобелевской премии.

Открытие эстрогеновых рецепторов

Благодаря открытию Эдгара Аллена и химика Эдварда Адельберта Дойзи стало известно, что эстрогены – это гормоны, которые регулируют различные процессы в организме, включая развитие и функционирование репродуктивной системы, обмен веществ и рост тканей.

Однако не было четкого понимания механизма действия эстрогенов. В 1958 г. Элвуд Дженсен [2] и его коллеги использовали радиоактивно-меченый эстроген для изучения связывания эстрогенов с рецепторами. Они провели ряд экспериментов на клетках мышей и обнаружили, что радиоактивно-меченый эстроген связывается с определенными белковыми молекулами – рецепторами эстрогенов.

Следующим шагом стало выделение и очистка рецепторов эстрогенов. Впервые это осуществил Джек Горских путем извлечения клеточных компонентов из тканей с высоким содержанием рецепторов, таких как молочные железы и маточные ткани [3]. Затем с помощью хроматографии – метода разделения белков, – Горских с командой выделили белковую молекулу, которая была способна связываться с эстрогенами. Молекула была названа «эстрофилином».

Получение препарата рецепторов эстрогенов открыло дорогу для синтеза антител. Путем иммунизации мышей с использованием очищенных рецепторов эстрогенов Элвуд Дженсен и другие ученые получили сыворотку с поликлональными антителами к рецептору эстрогена [4]. Затем с помощью методов клонирования были получены моноклональные антитела, которые специфически связывались с рецепторами эстрогенов [5].

К моменту открытия рецепторов эстрогенов и антител к рецепторам эстрогенов овариальная абляция или овариоэктомия были основными способами лечения неоперабельного рака молочной железы, однако терапевтический эффект наблюдался не у всех пациенток. Наличие антител к рецепторам эстрогенов позволило команде Элвуда Дженсена понять причину этого феномена. Методом иммуногистохимии было показано, что не все опухоли экспрессируют эстрогеновые рецепторы, что позволило разделять опухоли молочной железы на гормонозависимые и гормоннезависимые [7].

Изучение механизма работы рецепторов эстрогена продолжается до сих пор. Существует два вида эстрогеновых рецепторов: ER-альфа и ER-бета. Оба рецептора являются членами суперсемейства ядерных рецепторов и содержат шесть функциональных доменов: аминоконцевый (A/B-домен), ДНК-связывающий C-домен, шарнирную область (D-домен), лиганд-связывающий (E) домен и карбоксильный F-концевой домен [62]. C-домен приводит к активизации транскрипции ДНК, таким образом участвуя в клеточном цикле. Связывание эстрадиола с обоими эстрогеновыми рецепторами изменяет конформацию этих рецепторов, обнажает белковые поверхности, с помощью которых альфа- и бета-эстрогеновые рецепторы связываются друг с другом, образуя димер и действуя друг на друга как коактиваторы. Димеризация эстрогенового рецептора меняет конформацию C-домена и изменяет возможность эстрогенового рецептора индуцировать транскрипцию. В опухолях молочной железы на фоне гормональной терапии селективируются опухолевые клоны, в которых имеются мутации эстрогенового рецептора, способные к активации транскрипции независимо от связывания с лигандом [63]. Эстрогеновые рецепторы имеют сродство к множеству сайтов связывания в ДНК. Исследования иммунопреципитации хроматина показали, что в свободном (т.е. не связанном с эстрогеном) виде

рецепторы эстрогенов имеют около 5000 сайтов связывания в молекуле ДНК. А в связанном с эстрогеном виде конформация рецепторов меняется и у них появляется 17 000 сайтов связывания [64]. Это обстоятельство, обуславливающее широту эффектов эстрогена, классифицируется, как «активационная функция 1» (AF1) и «активационная функция 2» (AF2). Различие между данными функциями лежит в основе различной эффективности селективных ингибиторов рецепторов эстрогена и селективных деструкторов рецепторов эстрогена [66].

Открытие эстрогеновых рецепторов и антител к ним, а также изучение механизма работы эстрогеновых рецепторов стало отправной точкой для поиска терапевтических стратегий в лечении гормонозависимых опухолей. Начались попытки поиска препаратов, направленных на подавление эстрогеновых рецепторов и синтеза эстрогенов у пациенток с гормонозависимыми опухолями молочной железы.

Тамоксифен

В начале 1970-х гг. рассматривались новые стратегии, использовавшие рецепторы эстрогенов в качестве мишени для терапии, но ранний клинический опыт применения антиэстрогенов, имевший место в 1960-х гг, не казался особенно перспективным вплоть до разработки вещества с кодовым названием ICI 46 474 (впоследствии переименованного в тамоксифен). Этот препарат – первый антиэстроген, который был признан достаточно безопасным для лечения запущенных форм рака молочной железы.

Тамоксифен был открыт в рамках программы контроля фертильности Харпером и Уолполом [8] и Бедфордом и Ричардсоном [9]. Эта молекула является транс-изомером замещенного трифенилэтилена, продемонстрировавшим мощное действие в качестве средства против оплодотворения у крыс. Механизм его действия был основан на связывании с эстрогеновым рецептором и конкурентном ингибировании присоединения эстрогена к рецептору в эстрогенозависимых тканях. Эстрогеновый рецептор после связывания с тамоксифеном претерпевает конформационные изменения, которые позволяют комплексу тамоксифена и рецептора связаться с ДНК, но не приводить к активации функции эстрогенового рецептора. Таким образом, тамоксифен конкурирует с 17-бета-эстрадиолом за связывание с рецептором эстрогена, а в связке с эстрогеновым рецептором блокирует сайты ДНК, ответственные за транскрипцию по AF2-пути [65]. Тем не менее, существует еще AF-1-путь активации, который не блокируется присоединением тамоксифена к рецептору эстрогена. Возможно, это приводит к частичной агонистической активности тамоксифена [6].

Ранние исследования были сосредоточены на применении антиэстрогенов для регулирования по-

лового цикла, но в сферу научных интересов Уолпола также входили исследования терапии рака молочной железы [10].

На основании работы Уолпола в 1970-х гг. тамоксифен стал широко тестироваться для лечения рака молочной железы во всем мире, однако разработка эндокринных методов лечения рака должна была конкурировать с химиотерапией. Комбинированная химиотерапия была открыта ранее, в 1940-х гг., и оказалось, что этим методом можно успешно вылечить не только рак молочной железы, но и другие солидные опухоли. Тем не менее, преимуществами тамоксифена как противоопухолевого препарата служили его ожидаемо низкая токсичность и узкая направленность по сравнению с химиопрепаратами. Пионером в этих исследованиях был фармаколог В. Крэйг Джордан. Первым этапом было тестирование тамоксифена на мышах с опухолями молочной железы, индуцированными диметилбутиламином. В них тамоксифен показал многообещающую противоопухолевую активность [11]. В конце 1980-х гг. начались исследования и на людях [12, 13].

Концепция системной противоопухолевой терапии заинтересовала Бернарда Фишера, которого авторитетное издание «The Atlantic» прозвало «медицинским героем» [14]. Фишер был основателем концепции «системной болезни». Согласно этой концепции, рост опухолей рассматривался не как последовательный процесс, а как параллельный, т.е. опухоли изначально считались потенциально первично-метастатическими. Эта гипотеза противоречила господствующей на тот момент концепции Холстеда, согласно которой сначала растет первичная опухоль, затем поражаются лимфатические узлы, и только затем происходит отдаленное метастазирование. Подход к раку молочной железы как к системному процессу породил идею проведения адьювантной терапии в качестве дополнительного этапа лечения после удаления первичной опухоли. Его теоретическая предпосылка заключалась в подавлении роста отдаленных микрометастазов рака молочной железы за счет длительного выключения влияния эстрогенов на опухолевые клетки путем конкурентного ингибирования тамоксифеном. Под руководством Фишера было проведено исследование «Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial» [16]. В рамках этого исследования 804 женщинам с дольковой карциномой *in situ*, включая и пациенток с ростом опухоли в края резекции, были случайным образом назначены лампэктомия, лучевая терапия (50 Гр) и плацебо (n=902) или лампэктомия, лучевая терапия и тамоксифен (20 мг ежедневно в течение 5 лет, n=902). Медиана наблюдения составила 74 месяца (диапазон 57–93). В качестве первичной конечной точки оценивали частоту случаев и совокупную вероятность инвазивных или неинвазивных ипсилатеральных и

контралатеральных опухолей за 5 лет. У женщин в группе тамоксифена за 5 лет было меньше случаев рака молочной железы, чем у женщин, получавших плацебо (8,2 против 13,4%, $p=0,0009$). Совокупная частота всех случаев инвазивного рака молочной железы в группе, принимавшей тамоксифен, составила 4,1% через 5 лет: 2,1% в ипсилатеральной молочной железе, 1,8% в контралатеральной молочной железе и 0,2% в регионарных или отдаленных локализациях. Риск ипсилатерального рака молочной железы был ниже в группе, принимавшей тамоксифен, даже когда на краях образца была опухоль и когда DCIS ассоциировался с комедонекрозом.

Затем количество исследований лавинообразно выросло, и показания к назначению тамоксифена все расширялись.

Ингибиторы ароматазы

После открытия эстрогенов ученые начали активный поиск способов влияния на их синтез. В 1927 г. Сельмар Ашгейм и Бернхард Зондек разработали первый биологический тест на беременность по определению гормонов в моче. Так называемая реакция Ашгейма-Зондека позволила практически применить исследования влияния переднегипофизарных гормонов (гонадотропина) на женские половые органы и течение беременности, которые проводили эти ученые. Сегодня опубликовано немало сведений о жизненных путях и научных заслугах обоих гинекологов, работавших в Берлине до 1933 г. и вынужденных из-за своего еврейского происхождения оставить свои обязанности и наконец покинуть Германию во времена фашизма.

У мужчин превращение андрогенов в эстрогены было продемонстрировано несколькими годами позже Стейнахамом и Куном, которые зафиксировали повышение уровня эстрогенов в моче после введения экзогенного тестостерона [18].

Крупные биохимические исследования были начаты в 1960-х гг. Кен Райан изучил и охарактеризовал плацентарную ароматазу, а Гарри Броуди с соавторами описал ферментативные стадии стероидных ароматаз [19].

Следующим этапом стала разработка молекул, способных ингибировать ароматазу. Супруги Гарри и Анжела Броуди исследовали почти 100 стероидных молекул, которые теоретически могли бы стать конкурентными ингибиторами ароматазы. 4-гидрокси-андростендион (4-ОН-А) стал одним из первых ингибиторов ароматазы, применявшемся в клинической практике. Его введение в организм крысы в дозе 50 мг/кг через 3 часа приводило к снижению концентрации эстрадиола в крови на 80%, а у крыс, больных гормон-зависимым раком молочной железы, в 80% случаев приводило к снижению размера опухоли спустя месяц после начала лечения [60]. Исследования Анджелы Броуди, в которых она сотрудничала с Кри-

стофером Лонгскопом, предполагали использование радиоактивно меченых маркеров. В результате ученые показали, что 4-ОН-А ингибирует периферический (неовариальный) синтез эстрогена у обезьян [61]. Затем Анжела Броуди наладила сотрудничество с двумя лондонскими врачами-онкологами – Чарльзом Кумбсом и Полом Госсом, а также с клиническим фармакологом Митчем Доусеттом. Эта коллаборация провела первые клинические исследования 4-ОН-А для лечения рака молочной железы. Пилотные исследования продемонстрировали значительную частоту объективного ответа на 4-ОН-А, несмотря на то, что опухоли у некоторых женщин, включенных в исследование, ранее прогрессировали во время лечения тамоксифеном. Затем Кумбс и Броуди предложили компании Ciba-Geigy профинансировать дальнейшие исследования 4-гидрокси-андростендиона. В середине 1980-х гг. клинические испытания продолжались. 4-ОН-А стал использоваться под торговой маркой «Форместан» и стал первым селективным ингибитором ароматазы, который ныне доступен для лечения рака молочной железы.

Аминоглутетимид (также известный как CGS-16949A) был первым нестероидным ингибитором ароматазы, открытым в 1972 г. командой исследователей из американской компании Syntex. Эта молекула была обнаружена в ходе экспериментов по поиску средств для лечения рака молочной железы путем блокировки синтеза эстрогенов.

Ученые, сотрудничавшие с компанией Syntex, использовали аминоглутетимид для изучения взаимодействия с ферментом ароматазой. Они показали, что аминоглутетимид блокирует превращение андростендиона в эстрон в тканях, содержащих ароматазу, включая опухолевые клетки молочной железы.

Дальнейшие исследования показали, что аминоглутетимид был эффективен в лечении рака молочной железы, но имел некоторые серьезные побочные эффекты, включая остеопороз. В дальнейшем исследования были направлены на поиск препаратов, обладающих меньшим набором побочных эффектов.

Анастрозол был разработан в 1990-х гг. учеными из компании AstraZeneca. Основными исследователями, занимавшимися разработкой этого препарата, были Леннарт Хюннефельд, Джон Катт и Джеймс Шарман.

Первое клиническое исследование, в котором была оценена эффективность анастрозола, было начато в 1993 г. [20]. В этом исследовании было продемонстрировано, что анастрозол эффективнее тамоксифена в первой линии лечения рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Выборка включала 1021 женщину в постменопаузе (средний возраст 67 лет [диапазон 30–92]) с распространенным раком молочной железы; при этом опухоли были либо положительными к рецепторам эстрогена и/или прогестерона, либо имели неизвестный рецепторный статус. Первичными конечными точками

были время до прогрессирования, объективный ответ и переносимость.

При средней продолжительности наблюдения 18,2 месяца анастрозол был по меньшей мере эквивалентен тамоксифену с точки зрения медианы ВДП (8,5 и 7,0 месяцев соответственно); HR 1,13. В подгрупповом анализе анастрозол превосходил тамоксифен по ВДП (медиана 10,7 и 6,4 месяца для анастрозола и тамоксифена соответственно, $P=0,022$) у пациентов с опухолями, положительными к рецепторам эстрогена и/или прогестерона (60% популяции). Что касается объективного ответа, то 29,0% пациентов, получавших анастрозол, и 27,1% пациентов, получавших тамоксифен, достигли либо полного ответа, либо частичного ответа. Показатели клинической пользы (ПО+ЧО+стабилизация ≥ 24 недель) составили 57,1% и 52,0% для анастрозола и тамоксифена соответственно. Как анастрозол, так и тамоксифен переносились хорошо. Анастрозол вызывал значительно меньшее количество случаев венозной тромбоэмболии ($P=0,043$) и маточных кровотечений. Частота остеопороза при этом была меньше, чем в исследовании с аминоглутетимидом.

Разработка летроззола началась в компании Novartis в конце 1980-х гг. В 1990 г. ученые из команды Лоуренса Миллера и Мэттью Ллойда были первыми, кто описал молекулярную структуру летроззола и исследовал его фармакологические свойства.

Первые клинические исследования летроззола были проведены в 1990-х гг. В одном из исследований было показано, что летроззол был более эффективен, чем плацебо после 5 лет лечения тамоксифеном у женщин после менопаузы с ранним раком молочной железы и способствовал предотвращению рецидива заболевания [21]. Это было двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования. В исследование было включено в общей сложности 5187 женщин (медиана наблюдения 2,4 года). При первом промежуточном анализе было выявлено 207 локальных или метастатических рецидивов рака молочной железы или новых опухолей в контралатеральной молочной железе – 75 в группе летроззола и 132 в группе плацебо – с четырехлетней безрецидивной выживаемостью 93% и 87% соответственно в двух группах ($P < 0,001$). В общей сложности 42 женщины в группе плацебо и 31 женщина в группе летроззола умерли ($P=0,25$). Незначительные приливы жара, артрит, артралгия и миалгия чаще встречались в группе, принимавшей летроззол, но маточные кровотечения были менее частыми. Новые случаи остеопороза были установлены у 5,8% женщин в группе летроззола и 4,5% женщин в группе плацебо ($P=0,07$); частота переломов была аналогичной. После первого промежуточного анализа независимый комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал прекратить исследование и незамедлительно сообщить результаты участникам.

В другом исследовании было показано, что летроззол оказался более эффективным, чем тамоксифен, в уменьшении размера опухоли у женщин с метастатическим раком молочной железы [22]. 907 пациенток с метастатическим раком молочной железы были рандомизированы в группу летроззола в дозе 2,5 мг один раз в день (453 пациента) или в группу тамоксифена в дозе 20 мг один раз в день (454 пациента). У пациентов были опухоли, положительные к рецепторам эстрогена и/или прогестерона, или оба рецептора были неизвестны. Допускался 1 цикл химиотерапии по поводу метастатического заболевания. Первичной конечной точкой было время до прогрессирования. Вторичные конечные точки включали общую объективную частоту ответа, его продолжительность, частоту и длительность клинического эффекта, время до отказа от лечения. Примечательно, что ВДП было значительно более длительным для летроззола, чем для тамоксифена (медиана 41 против 26 недель). Лечение летрозолом снижало риск прогрессирования на 30% (отношение рисков 0,70; 95% CI от 0,60 до 0,82, $P=0,0001$). ВДП было значительно более длительным для летроззола независимо от локуса метастазирования, рецепторного статуса или предшествующей адьювантной антиэстрогенной терапии.

Экземестан был изобретен исследовательской группой компании Pfizer под руководством Джорджа Хотчкисса и Реймонда Клевена в 1970-х гг.

Первые исследования экземестана были связаны с его применением в качестве антигормональной терапии для лечения рака молочной железы у женщин в постменопаузальный период. Клинические исследования были запущены в 1990 г., и уже в 1995 г. экземестан был одобрен для использования в Европе для лечения метастатического рака молочной железы у женщин после менопаузы. В 1999 г. он был одобрен для применения в США для лечения ранней стадии рака молочной железы у женщин после менопаузы. Экземестан относится к стероидным ингибиторам ароматазы, т.е. отличается от анастрозола и летроззола не механизмом действия, а принципиально другой химической структурой.

В адьювантном режиме было проведено двойное слепое рандомизированное исследование с целью проверки, был ли переход на экземестан после двух-трех лет терапии тамоксифеном более эффективным, чем продолжение терапии тамоксифеном в течение оставшихся пяти лет лечения. Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость [23]. Из 4742 включенных в исследование пациентов 2362 были рандомизированы для перехода на экземестан, а 2380 – для продолжения приема тамоксифена. После медианы наблюдения 30,6 месяцев было зарегистрировано 449 первых случаев (местный или метастатический рецидив, контралатеральный рак молочной железы или смерть) – 183 в группе экземестана и 266 в группе тамоксифена. HR экземестана

по сравнению с группой тамоксифена составил 0,68 (95-СI 0,56 до 0,82; $P < 0,05$), что представляет собой снижение риска на 32% и соответствует абсолютному выигрышу безрецидивной выживаемости в 4,7% (95 СI от 2,6 до 6,8) в течение трех лет. Контралатеральный рак молочной железы развился у 20 пациенток в группе тамоксифена и у 9 в группе экземестана ($P=0,04$).

При лечении метастатического рака молочной железы экземестан в рандомизированном исследовании также показал преимущество в частоте объективного ответа и медиане PFS, но не в общей выживаемости по сравнению с тамоксифеном [24]. Исследование было проведено в 81 центре и включало пациенток в постменопаузе с измеримым гормоночувствительным метастатическим или местнораспространенным раком молочной железы. Разрешалась предварительная адъювантная химиотерапия и/или тамоксифен. Один предыдущий курс химиотерапии и отсутствие предшествующей гормональной терапии при прогрессирующем заболевании также были разрешены. Пациенты были рандомизированы для приема экземестана в дозе 25 мг или тамоксифена в дозе 20 мг перорально один раз в день до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности. В общей сложности в анализ был включен 371 пациент, зарегистрированный в 79 центрах (182 в группе экземестана, 189 в группе тамоксифена). Оба метода лечения, как правило, хорошо переносились без серьезной токсичности. Общая частота ответа на лечение экземестаном была выше, чем в группе терапии тамоксифеном (46% против 31%; $HR = 1,85$; 95% СI 1,21–2,82; $P=0,005$). Медиана выживаемости без прогрессирования была выше при лечении экземестаном (9,9 месяцев; 95% СI от 8,7 до 11,8 месяцев), чем при лечении тамоксифеном (5,8 месяцев; 95% СI от 5,3 до 8,1 месяцев). Однако эти ранние различия не привели к долгосрочному выигрышу в PFS (первичной конечной точке исследования) ($P=0,121$). Также не было никакой разницы в общей выживаемости между обеими группами.

Интересно, что различия в химической структуре, вероятно, позволяют преодолеть резистентность к нестероидным ингибиторам ароматазы по крайней мере у части пациентов, что косвенно говорит об изменении метаболизма ингибиторов ароматазы не столько в опухоли, сколько в здоровом организме. Во всяком случае, это можно рассматривать как одну из гипотез. Это показано в небольшом ретроспективном исследовании [25]. Данные о 114 пациентах (112 женщинах, 2 мужчинах) были получены ретроспективно в двух онкологических центрах. У 65% пациентов был подтвержден положительный результат на рецептор эстрогена. Все пациенты ранее получали терапию ингибиторами ароматазы третьего поколения. Ответы были замечены у 5%, а общий показатель клинического выигрыша (ПР+ЧР+СТ за 24 недели) составил 46%. Медиана PFS и OS составила 18 и 61 неделю

соответственно. Доля пациентов с висцеральными метастазами рака молочной железы составила 33%. У пациентов с известным ER-положительным заболеванием клинический выигрыш составлял 47%, а медиана ТТР составляла 19 недель. У пациентов с известным ER-негативным заболеванием не было отмечено никакой пользы. Выживаемость была лучше у пациентов с клиническим выигрышем (медиана выживаемости не достигнута у пациентов с клиническим выигрышем, 28 недель у пациентов без него; $P < 0,0001$). Эффективность сохранялась у тех пациентов, которые ранее получали 3 линии гормональной терапии, включая адъювантное лечение. Эти данные подтверждают, что экземестан является эффективной терапией после нестероидных ингибиторов ароматазы третьего поколения при ER-положительном метастатическом раке молочной железы в постменопаузе, в том числе с висцеральными метастазами.

Фулвестрант

Фулвестрант – это антиэстрогенный препарат, который был изобретен командой исследователей из британской фармацевтической компании AstraZeneca в 1980-х гг. Технология, на основе которой был разработан препарат, позволяет создавать молекулы, способные связываться с рецепторами эстрогенов в организме.

Фулвестрант представляет собой 7α -алкилсульфинильный аналог 17β -эстрадиола, который по химической структуре значительно отличается от нестероидных структур тамоксифена, ралоксифена и других селективных модуляторов рецептора эстрогена. Блокада действия эстрогенов фулвестрантом осуществляется посредством антагонизма с рецепторами эстрогенов. Фулвестрант конкурентно ингибирует связывание эстрадиола с ER, причем сродство к связыванию составляет 89% от сродства эстрадиола [26]. Это заметно больше, чем сродство тамоксифена к ER (которое составляет 2,5% от сродства эстрадиола). Но главная специфика фулвестранта заключается в том, что – в отличие от тамоксифена, – индуцированное фулвестрантом конформационное изменение ER нарушает как AF2-, так и AF1-связанную транскрипционную активность [67]. Кроме того, комплекс, образующийся при связывании фулвестранта с ER, нестабилен, что приводит к его ускоренной деградации. Таким образом, фулвестрант действует и как конкурентный антагонист, и как селективный разрушитель рецепторов эстрогена (SERD), вызывая снижение количества эстрогеновых рецепторов в клетке [68].

Первые клинические исследования фулвестранта были проведены в 1990-х гг. После проведения пилотных исследований ранних фаз были проведены исследования III фазы.

Были проведены два исследования III фазы (0020 и 0021) для сравнения эффективности и переносимости фулвестранта и анастрозола у женщин в

постменопаузе с гормоночувствительным прогрессирующим раком молочной железы [27]. Большинство пациентов (около 95%) ранее получали лечение тамоксифеном, но некоторые ранее получали мегестрола ацетат, гозерелин или селективные ингибиторы рецепторов эстрогена (дролоксифен, идоксифен или ралоксифен).

Исследование 0020 было рандомизированным открытым испытанием, проведенным в Европе, Южной Африке и Австралии. Испытание 0021 представляло собой двойное слепое исследование, проведенное в Северной Америке. Дизайн обоих исследований был идентичным, за исключением небольшого различия в режиме дозирования, что было связано с различиями в клинической практике того времени между США и остальным миром. В исследовании 0020 фулвестрант в дозе 250 мг вводили в виде внутримышечной инъекции 1×5 мл (внутримышечно), а в исследовании 0021 – в виде внутримышечных инъекций 2×2,5 мл.

В исследовании 0020 после медианы наблюдения 14,4 месяца среднее время до прогрессирования составило 5,5 месяцев для фулвестранта и 5,1 месяца для анастрозола (ОР: 0,98; 95,14% CI 0,80–1,21; P=0,84). Частота объективного ответа составила 20,7% для фулвестранта и 15,7% для анастрозола (HR: 1,38; 95,14% CI 0,84–2,29; P=0,20). Чтобы получить более полную информацию о длительности ответа, было проведено дальнейшее наблюдение. При медиане наблюдения 22,6 месяца медиана длительности ответа (от рандомизации до прогрессирования у отвечающих пациентов) составила 15,0 месяцев для фулвестранта и 14,5 месяцев для анастрозола. Анализ выживаемости в этом исследовании показал, что фулвестрант не уступал анастрозолу по общей выживаемости, при этом медиана общей выживаемости составила 26,4 месяца у пациентов, получавших фулвестрант, и 24,2 месяца у пациентов, получавших анастрозол (HR: 0,97; 95% CI 0,78–1,21; P=0,82).

История изучения препаратов, влияющих на эффекты гонадотропин-рилизинг-гормона

Хирургическое лечение метастатического рака предстательной железы путем орхэктомии стало основным методом лечения после соответствующих публикаций Хаггинса, в то время как работы Бетсона заложили основу для овариоэктомии как метода лечения метастатического рака молочной железы. Дойзи и Аллен открыли эстрогены – основной гормон, выделяемый яичником. Однако что именно регулирует функцию половых желез, долгое время оставалось неясным.

Лютеинизирующий гормон – один из ключевых гормонов репродуктивной системы, который играет важную роль в регуляции функции гонад как женщин, так и мужчин. История открытия ЛГ связана с исследованиями физиологии репродуктивной системы

в начале XX в. Фолликулостимулирующий гормон активизирует продукцию андрогенов и эстрогенов яичками и яичниками соответственно, а также сперматогенез и созревание фолликулов.

Основу этой теории заложил П.Э. Смит. Он доказал, что гипофиз играет решающую роль, продемонстрировав, что атрофия яичников, возникающая у крыс после абляции гипофиза, была обращена вспять всего за несколько дней с помощью имплантации экстрактов ткани гипофиза [32]. Вдохновившись работой Смита, Х.Л. Феволд, Ф. Хисоу и Леонард выделили из высушенных ацетоном передних долей свиней два белковых гормона, оказывающих различное действие на яичники крыс. Один из них, фолликулостимулирующий гормон, стимулировал развитие фолликулов яичников и вызывал преждевременную половую зрелость у незрелых крыс. Другой – ЛГ, – не оказывал никакого эффекта, если его принимали отдельно, но вызывал лютеинизацию фолликулов, которые стимулировались ФСГ. Совместное действие обоих этих препаратов объясняло все эффекты влияния цельных экстрактов гипофиза на яичники.

Этим исследованием руководил Фредерик Хисоу, в то время профессор зоологии в Висконсинском университете, а затем в Гарварде [31]. Он был известен не только своим собственным монументальным вкладом в репродуктивную биологию, но и поистине выдающейся преподавательской деятельностью: многие гиганты эндокринных исследований XX в. ведут свою интеллектуальную родословную от него. Х.Л. Феволд был химиком, а Леонард – аспирантом, и эта работа была частью его дипломного проекта.

Выделение гормонов гипофиза было крупным практическим, а также теоретическим достижением. ФСГ и ЛГ являются гликопротеинами, состоящими из двух нековалентно связанных гликопротеиновых субъединиц, которые являются продуктами отдельных, но тесно связанных генов. Они оба содержат одну и ту же α -субъединицу, связанную с различными β -субъединицами, придающими им биологическую активность. За счет α -субъединицы химические и физические свойства обоих гормонов весьма схожи. Кроме того, их содержание в высушенном порошке из передней доли составляет менее одной части на тысячу. Хроматографические и электрофоретические методы, которые позже стали стандартными методами очистки белковых гормонов, еще не были изобретены, поэтому удаление растворителей зависело от выпаривания в сушильной печи.

Хотя химия белков еще была достаточно примитивной, было хорошо известно, что различные белки обладают относительно уникальными свойствами растворимости в воде и других растворителях. Задача химиков состояла в том, чтобы найти подходящие смеси растворителей, в которых конкретные белки избирательно растворялись бы или выпадали в осадок при изменении pH и ионной силы. Экстракция из

высушенного порошка передней доли каким-либо чистым нейтральным растворителем была невозможна, а значительное отклонение от нейтрального pH плохо переносилось. Фолликулостимулирующий гормон быстро терял активность в щелочных растворах, в то время как ЛГ не выдерживал даже слабых кислот. Однако оба гормона оказались экстрагируемыми в 50%-ном водном пиридине. Исследователи пришли к этому выводу путем многочисленных опытов. Ход одного из них приводим ниже.

Пиридин – слабое основание, в нем растворяется лютеинизирующий гормон, в то время как вода растворяет фолликулостимулирующий гормон. Многие другие элементы выпадают в осадок, который можно удалить методом центрифугирования. Затем в получившийся раствор добавляли спирт, что приводило к осаждению фолликулостимулирующего гормона, который затем центрифугировался. Затем лютеинизирующий гормон извлекали в пиридиновой фракции. Биологическая активность экстрактов оценивалась на крысах путем оценки гиперплазии яичников и раскрытия шейки матки. На поиск оптимальной схемы экстракции ушло порядка 500-600 крыс.

Следующей вехой в истории эндокринологии было открытие и экстракция гонадотропин-рилизинг-гормона. Основная заслуга в этом принадлежала двум независимым группам ученых под руководством Эндрю Шалли и Роджера Гильемина. Впоследствии они начали сотрудничать и за свою работу над гормонами гипоталамуса, включая ГнРГ, были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1977 г.

Первоначально Э. Шалли выделил вещество, которое он назвал лютеинизирующий гормон-рилизинг-гормон (ЛГ-РГ), из гипоталамуса свиньи, которое, как он обнаружил, могло стимулировать высвобождение лютеинизирующего гормона из гипофиза [34]. Тем временем Р. Гиллемин обнаружил аналогичное вещество под названием тиреотропин-рилизинг-гормон в гипоталамусе овец [33].

В 1971 г. Шалли и Гильемин применили методы экстракции Шалли в исследованиях Гильемина по ТРГ. Они обнаружили в гипоталамусе овец вещество, структурно сходное с ЛГ-РГ и ТРГ. Было обнаружено, что это вещество, которое они назвали гонадотропин-рилизинг-гормоном, стимулирует высвобождение как ЛГ, так и фолликулостимулирующего гормона из гипофиза [35].

Данные исследования стали основой для создания аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона. Под руководством Шалли были разработаны первые препараты, которые в первых же исследованиях показали парадоксальный эффект в виде снижения фертильности у подопытных животных [36].

Агонисты ГнРГ связываются с рецепторами ГнРГ на клетках, продуцирующих гонадотропин гипофиза, вызывая первоначальное высвобождение как ЛГ, так

и ФСГ, что вызывает последующее увеличение выработки тестостерона клетками Лейдига яичек. Примерно после одной недели терапии снижается экспрессия рецепторов ГнРГ в клетках, продуцирующих гонадотропин, что приводит к снижению выработки гипофизом ЛГ и ФСГ. Падение уровня ЛГ в сыворотке крови приводит к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови до кастрационного уровня в течение трех-четырех недель после начала лечения [37]. Продолжающееся лечение поддерживает уровень тестостерона в сыворотке крови на кастрационном уровне.

Агонисты ГнРГ в начале лечения приводят к повышению уровня ФЛГ и ЛГ в крови, что приводит к всплеску половых гормонов. Клинически это может проявляться феноменом вспышки – нарастания клинической симптоматики, вызванного повышением уровня тестостерона и активной пролиферацией опухолевых клеток предстательной железы. Одним из методов преодоления феномена вспышки и послужило создание антагонистов ГнРГ. Их механизм основан на конкурентном ингибировании ГнРГ в передней доле гипофиза, что выключает синтез ЛГ и ФСГ, даже при сохранном синтезе ГнРГ [38]. Антагонист ГнРГ дегареликс показал эффективность в исследовании III фазы в сравнении с лейпролидом [41]. В исследовании приняло участие 610 пациентов с аденокарциномой предстательной железы на разных стадиях. У всех больных были показания к андрогенно-депривационной терапии. Первичной конечной точкой исследования было подавление уровня тестостерона до $\leq 0,5$ нг/мл при всех ежемесячных измерениях с 28-го по 364-й день, что определяло ответ на лечение. Это было достигнуто у 97,2%, 98,3% и 96,4% пациентов в группах дегареликса 240/80 мг, дегареликса 240/160 мг и лейпролида соответственно. Через 3 дня после начала лечения уровень тестостерона составлял $\leq 0,5$ нг/мл у 96,1% и 95,5% пациентов в группах дегареликса в дозе 240/80 мг и 240/160 мг соответственно, и ни у кого в группе лейпролида. Средние уровни ПСА через 14 и 28 дней были значительно ниже в группах дегареликса, чем в группе лейпролида ($P < 0,001$).

История изучения развития кастрационной резистентности рака предстательной железы

АДТ с ингибиторами андрогенных рецепторов или без них является стандартным вариантом первой линии для мужчин с метастатическим раком предстательной железы. Тем не менее, у подавляющего большинства в конечном итоге на фоне приема гормональной терапии опухоль прогрессирует, и это состояние называется кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Механизмы, приводящие к переходу от андрогензависимого (чувствительного к гормонам или кастрации) рака предстательной железы до КРРПЖ, все еще в полной мере не ясны.

Тем не менее, можно выделить несколько возможных механизмов резистентности: 1) изменение уровня лигандов андрогеновых рецепторов в опухолевой ткани; 2) повышение количества андрогеновых рецепторов вследствие амплификации гена или измененной экспрессии мРНК; 3) активирующие мутации в рецепторе, которые влияют на его структуру и функцию; 4) факторы, приводящие к активации рецептора, не зависящие от уровня лиганда или рецептора, обусловленные влияниями альтернативных внутриклеточных сигнальных путей [45].

Лекарственные и хирургические методы, предназначенные для подавления выработки андрогенов, не приводят к необнаруживаемым уровням андрогенов в опухолевой ткани. Этот вывод основан на прямом измерении содержания андрогенов в предстательной железе пациентов на фоне АДТ [46]. Тот факт, что ингибиторы синтеза андрогенов надпочечниками, например, аминоглутетимид [47], оказывают противоопухолевое действие у некоторых пациентов, резистентных к хирургической кастрации, позволяет предположить, что уровни андрогенов, оставшихся в надпочечниках, достаточно, чтобы вызвать рост опухоли. Кроме надпочечников, андрогены могут вырабатываться тканью опухоли предстательной железы и ее микроокружением. В 2004 г. этот тезис был доказан лабораторно: уровень тестостерона в тканях опухоли с КРРПЖ был аналогичен таковому в тканях с доброкачественными заболеваниями предстательной железы; уровни дигидротестостерона (1,45 нМ) было достаточно для поддержания передачи сигналов андрогеновых рецепторов и экспрессии простат-специфического антигена [48].

Амплификация андрогеновых рецепторов, обнаруженная как увеличение количества копий гена при помощи метода флуоресцентной гибридизации *in situ* или массивной гибридизации генома с использованием микрочипов, была выявлена в 20–25% случаев как рецидивирующих первичных, так и метастатических кастрационнорезистентных опухолей [49, 50]. Кроме того, установлено, что уровень AR и/или генов, регулируемых AR, повышен в ксенографтах рака предстательной железы, которые прогрессировали на фоне АДТ, по сравнению с ксенографтами, не получавшими АДТ; при этом у ксенографтов опухолей после АДТ не было повышения числа копий в генах [51]. Это показывает, что нарушение регуляции экспрессии генов AR является одним из механизмов резистентности.

Частота мутаций AR широко колеблется от 5 до 50% в зависимости от типа опухолевого материала (первичный или метастатический) и ранее полученной терапии. Большинство мутаций, о которых сообщалось в литературе, находятся в лиганд-связывающем домене AR [52]. Большинство выявленных мутаций связаны с гиперактивацией AR, повышая его чувствительность к нативному лиганду или приводя к

возможности активизироваться не только андрогенами, но и другими стероидными гормонами или приводя к нечувствительности к блоктору андрогеновых рецепторов [53]. Это имеет значение в преодолении резистентности путем замены антиандрогена, особенно если эта замена производится на антиандроген нового поколения. Мутации, выявленные у пациентов, прогрессирующих на фоне приема флутамида и возникшие на фоне его приема, инактивируются другими антиандрогенами [54, 55].

HER-2/*neu* сверхэкспрессируется в некоторых клеточных линиях КРРПЖ [56]. В одном исследовании оценивались образцы первичной и метастатической опухоли, полученные у пациентов на разных этапах лечения. У трех пациентов с HER2-отрицательными первичными опухолями метастатические опухоли имели HER2-гиперэкспрессию [57]. В других работах показана роль HER2 в модуляции связывания AP с лигандами и последующей активации клеточного цикла [58].

Историческая веха в преодолении развития резистентности к гормонотерапии при раке молочной железы

Применение ингибиторов ароматазы и блокаторов эстрогеновых рецепторов изменило клиническую практику. Тем не менее в большинстве случаев через какое-то время опухоль становится резистентной к этому лечению. Например, в исследовании, сравнивавшем эффективность экземестана и тамоксифена в первой линии лечения гормон-зависимого рака молочной железы, медиана времени до прогрессирования составила 9,9 месяцев; 95% CI от 8,7 до 11,8 месяцев и, соответственно 5,8 месяцев; 95% CI от 5,3 до 8,1 месяцев [24]. По проблеме преодоления резистентности гормонотерапии в раке молочной железы сложно выделить какую-то «ведущую» исследовательскую группу, поскольку научные работы велись по всему миру, начиная с 1990-х гг.

Из уже изученных механизмов резистентности к гормонотерапии практическое применение имеют следующие: гиперактивация CDK4/6 и сопряженных циклинов; активация каскада PI3K/AKT/MTOR; мутации в рецепторе ESR1. Препараты, применяемые при наличии этих нарушений, уже вошли в клиническую практику.

CDK 4/6

Циклинзависимые киназы CDK4 и CDK6 играют центральную роль в регуляции перехода G1-фазы в S-фазу во время деления клетки. В раковых клетках повышенная активность CDK4/6 может быть результатом различных молекулярных событий, включая делецию гена CDKN2A (p16INK4a), амплификацию генов CDK4, CDK6, CCND1 (циклин D1) и CCNE1 (циклин E1), повышенную экспрессию этих генов.

CDK4 и CDK6 фосфорилируют белок ретинобластом (RB1), который в нефосфорилированном состоянии блокирует транскрипцию циклинов, ответственных за переход в S-фазу [40]. Таким образом, ингибирование киназы CDK4/6 приводит к гипофосфорилированию RB1 и к остановке клеточного цикла на G1.

Ранние исследования панселективных ингибиторов CDK (таких как флавопиридол) разочаровали специалистов. Более селективные ингибиторы CDK4/6, включая палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб, в настоящее время широко используются в клинической практике в лечении метастатического гормон-положительного рака молочной железы.

Одним из базовых исследований было исследование MONALEESA-2 [42]. С 2014 г. 668 пациенток с метастатическим гормонзависимым раком молочной железы, ранее не получавших системное лечение по поводу метастатического процесса, были пролечены либо рибоциклибом с летрозолом, либо плацебо с летрозолом. Медиана общей выживаемости составила 63,9 месяца (95%; CI от 52,4 до 71,0 месяцев) при применении рибоциклиба плюс летрозол и 51,4 месяца (95%; CI от 47,2 до 59,7 месяцев) при применении плацебо плюс летрозол (отношение рисков смерти 0,76; 95% CI от 0,63 до 0,93; $P=0,008$).

PI3K-ингибиторы, mTOR-ингибиторы

Связь между передачей сигналов PI3K и раком была впервые установлена П.К. Фогтом и коллегами, которые обнаружили, что вирусный онкоген, присутствующий в вирусе саркомы птиц, имеет последовательность, гомологичную гену PIK3CA [39]. При активации PI3K превращает фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), который последовательно активирует АКТ, фосфоинозитидзависимую протеинкиназу (PDK1) и другие белки в плазматической мембране, что приводит к активизации mTORC1. Белок mTORC1 регулирует рост и пролиферацию клеток в ответ на внеклеточные и внутриклеточные сигналы, включая уровни аминокислот и других питательных веществ, т.е. является связующим звеном между клеточным метаболизмом и клеточным циклом [40].

В исследовании BOLERO-2 [44] изучалось влияние добавления эверолимуса к экземестану на выживаемость без прогрессирования у пациенток в постменопаузе с гормонзависимым раком молочной железы, ранее получавших лечение анастрозолом или летрозолом. При промежуточном анализе медиана выживаемости без прогрессирования, оцененная

местными исследователями, составила 6,9 месяца для комбинации эверолимуса с экземестаном против 2,8 месяцев для плацебо с экземестаном (отношение рисков: 0,43; $p<0,001$), а при центральной оценке составила 10,6 против 4,1 месяца соответственно (отношение рисков: 0,36; $p<0,001$).

PIK3CA-ингибитор алпелисиб вошел в клиническую практику на основании исследования III фазы SOLAR-1 [43]. В нем приняли участие 572 пациентки в постменопаузе с прогрессирующим на ингибиторах ароматазы гормонзависимым раком молочной железы; алпелисиб плюс фулвестрант улучшили PFS по сравнению с одним фулвестрантом у пациенток с мутациями опухоли PIK3CA (11,0 против 5,7 месяцев; HR 0,65, 95% CI 0,50–0,85). Медиана ОС составила 39 месяцев для алпелисиба-фулвестранта и 31 месяц для плацебо-фулвестранта (ОР 0,86, 95% CI 0,64–1,15) [51]. В когорте без опухолевых мутаций PIK3CA медиана PFS составила 7,4 месяца в группе алпелисиба и фулвестранта и 5,6 месяца в группе, принимавшей только фулвестрант (ОР 0,85, 95% CI 0,58–1,25). Наиболее частым нежелательным явлением 3-й или 4-й степени в группе алпелисиба с фулвестрантом по сравнению с группой, принимавшей только фулвестрант, была гипергликемия (37 и 0,7%).

Заключение

За последние 130 лет человечество прошло путь от эмпирических наблюдений об отдельных закономерностях жизни сельскохозяйственных животных до глубоких знаний о молекулярных и генетических закономерностях канцерогенеза. Сначала открытия осуществлялись исключительно за счет природной прозорливости исследователей. Затем, по мере развития материально-технических средств, в развитии фундаментальной химии и ядерной физики природная наблюдательность уступила место эрудиции и остроумному планированию экспериментов, которые проводили те или иные ученые. В последние же 30 лет сенсационные открытия стало невозможно сделать даже в отдельно взятых центрах или за счет обособленных исследовательских групп. Сколько-нибудь авторитетные рандомизированные исследования стали многоцентровыми, а предвещающие их фундаментальные труды теперь ссылаются на результаты работы предшественников – ученых всего мира. В этом ярко проявляется сетевой характер современной науки. Открытия последних двадцати лет в корне поменяли терапевтический ландшафт и эпидемиологию гормонально зависимых опухолей.

Список литературы

1. *Beatson G.T.* On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases // *Trans Med Chir Soc Edinb.* – 1896. – Vol. 15. – P. 153–179.
2. *O'Malley B.W., Khan S.* Elwood V. Jensen (1920–2012): Father of the nuclear receptors // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* – 2013. – Vol. 5. – P. 3707–3708.

3. Toft D., Gorski J. A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 1966. – Vol. 6. – P. 1574–1581.
4. Greene G.L., Nolan C., Engler J.P., Jensen E.V. Monoclonal antibodies to human estrogen receptor // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 1980. – Vol. 9. – P. 5115–5119.
5. Greene G.L., Fitch F.W., Jensen E.V. Monoclonal antibodies to estrophilin: probes for the study of estrogen receptors // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 1980. – Vol. 1. – P. 157–161.
6. Greene G.L., Sobel N.B., King W.J., Jensen E.V. Immunochemical studies of estrogen receptors // Journal of Steroid Biochemistry. – 1984. – Vol. 20. – P. 2051–2056.
7. Jensen E.V., Block G.E., Smith S., Kyser K., De Sombre E.R. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 1971. – Vol. 34. – P. 55–70.
8. Harper M.J., Walpole A.L. Mode of action of ICI 46,474 in preventing implantation in rats. // J. Endocrinol. – 1967. – Vol. 37. – P. 83–92.
9. Bedford G., Richardson D.N. Preparation and identification of cis and trans isomers of a substituted triphenylethylene // Nature (Lond.). – 1966. – Vol. 212. – P. 733–734.
10. Jordan V.C. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: a tribute to the late Arthur L. Walpole // Breast Cancer Res. Treat. – 1988. – Vol. 11. – P. 197–209.
11. Jordan V.C., Allen K.E. Evaluation of the antitumour activity of the non-steroidal antioestrogen monohydroxytamoxifen in the DMBA – induced rat mammary carcinoma model // Eur. J. Cancer. – 1965. – Vol. 2. – P. 239–251.
12. Powles T.J., Hardy J.R., Ashley S.E., Farrington G.M., Cosgrove D., Davey J.B., Dowsett M., McKinna J.A., Nash A.G., Sinnott H.D. A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of tamoxifen for prevention of breast cancer // Br. J. Cancer. – 1989. – Vol. 60. – P. 126–131.
13. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Redmond C.K., Kavanab M., Cronin W.M., Vogel V., Robidoux A., Dimitrov N., Atkins J., Daly M., Wieand S., Tan-Chiu E., Ford L., Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda). – 1998. – Vol. 90. – P. 1371–1388.
14. Lerner, Barron H. “How Clinical Trials Saved Women With Breast Cancer From Disfiguring Surgery” // The Atlantic – 2019. – Vol. 9.
15. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Redmond C.K., Kavanab M., Cronin W.M., Vogel V., Robidoux A., Dimitrov N., Atkins J., Daly M., Wieand S., Tan-Chiu E., Ford L., Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda). – 1998. – Vol. 90. – P. 1371–1388.
16. Fisher B., Dignam J., Wolmark N., Wickerham D.L., Fisher E.R., Mamounas E., Smith R., Begovic M., Dimitrov N.V., Margolese R.G., Kardinal C.G., Kavanab M.T., Febrenbacher L., Oishi R.H. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial // Lancet. – 1999. – Vol. 6.
17. Robde W. The contributions of Aschheim and Zondek to endocrinology // *Pediatr Endocrinol Rev.* – 2010. – Vol. 4. – P. 323–327.
18. Rochira V., Carani C. Estrogens, Male Reproduction and Beyond. – [Electronic source]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278933/>. Accessed at 21.03.2023.
19. Brodie H.J., Kripalani K.J., Possanza G. Studies on the mechanism of estrogen biosynthesis. VI. The stereochemistry of hydrogen elimination at C-2 during aromatization // J. Am. Chem. Soc. – 1969. – Vol. 5. – P. 1241–1242.
20. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak M., Harwin W., Burton G., Mangalik A., Steinberg M., Webster A., von Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 3758–67.
21. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Pérez-Carrión R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleenboom H.P., Jänicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P.P., Salminen E., Snyder R., Lassus M., Verbeek J.A., Staffler B., Chaudri-Ross H.A., Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 2596–2606.
22. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak M., Harwin W., Burton G., Mangalik A., Steinberg M., Webster A., von Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial Arimidex Study Group // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 3758–3767.
23. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J., Paridaens R., Jassem J., Delozier T., Jones S.E., Alvarez I., Bertelli G., Ortman O., Coates A.S., Bajetta E., Dodwell D., Coleman R.E., Fallowfield L.J., Mickiewicz E., Andersen J., Lønning P.E., Cocconi G., Stewart A., Stuart N., Snowden C.F., Carpentieri M., Massimini G., Bliss J.M., van de Velde C. Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1081–1092.
24. Paridaens R.J., Dirix L.Y., Beex L.V., Nooij M., Cameron D.A., Cufier T., Piccart M.J., Bogaerts J., Therasse P. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 4883–4890.

25. Steele N., Zekri J., Coleman R., Leonard R., Dunn K., Bowman A., Manifold I., Kunkler I., Purohit O., Cameron D. Exemestane in metastatic breast cancer: effective therapy after third-generation non-steroidal aromatase inhibitor failure // *J. Breast* – 2006. – Vol. 3. – P. 430–436.
26. Wakeling A.E., Bowler J. Steroidal pure antioestrogens // *J. Endocrinol.* – 1987. – Vol. 3 – P. 7–10.
27. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U.R., Vergote I., Erikstein B., Webster A., Morris C. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 3396–3403.
28. Robertson F.R., Cheung K.L., Noguchi S., Shao Z., Degboe A., Lichfield J., Thirlwell J., Fazal M., Ellis M.J. Health-related quality of life from the FALCON phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg versus anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer // *Eur. J. Cancer* – 2018. – Vol. 94. – P. 206–215.
29. Huggins C., Hodges C.V. Studies of prostate cancer I. The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate // *Cancer Res.* – 1941. – Vol. 1. – P. 293–301.
30. Gutman A.B., Gutman E.B. An 'acid' phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland // *J. Clin. Invest.* – 1938. – Vol. 17.
31. Fevold H.L., Hisaw F.L., and Leonard S.L. The gonad stimulating and the luteinizing hormones of the anterior lobe of the hypophysis // *Am. J. Physiol.* – 1931 – Vol. 97. – P. 291–301.
32. Smith P.E. Ablation and transplantation of the hypophyses of the rat // *Anat. Rec.* – 1926 – Vol. 32. – P. 226.
33. Guillemin R., Vargo T., Rossier J., Minick S., Ling N., Rivier C., Vale W., Bloom F. Beta-Endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland // *Science* – 1977. – Vol. 9. – P. 137–139.
34. Schally A.V., Arimura A., Baba Y., Nair R.M., Matsuo H., Redding T.W., Debeljuk L. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1971. – Vol. 2. – P. 393–399.
35. Schally A.V., Lipscomb H.S., Guillemin R. Isolation and amino acid sequence of alpha2-corticotropin-releasing factor (alpha2-CRF) from hog pituitary glands // *J. Endocrinology.* – 1962. – Vol. 07. – P. 164–173.
36. Schally A.V., Coy D.H., Arimura A. LH-RH agonists and antagonists // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1980. – Vol. 5. – P. 318–324.
37. Limonta P., Montagnani Marelli M., Moretti R.M. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2001. – Vol. 4. – P. 709–20.
38. Huirne J.A., Lambalk C.B. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists // *J. Lancet* – 2001. – Vol. 24. – P. 1793–1803.
39. Vogt P.K., Bader A.G., Kang S. Phosphoinositide 3-kinase: from viral oncoprotein to drug target // *J. Virology.* – 2006. – Vol. 1. – P. 131–138.
40. Hosford S.R., Miller T.W. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways // *Pharmgenomics Pers. Med.* – 2014. – Vol. 7. – P. 203–15.
41. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D., Andreou C., Persson B.E., Cantor P., Jensen J.K., Olesen T.K., Schröder F.H. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer // *B.J.U.* – 2008. – Vol. 11. – P. 1531–1538.
42. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P., Cameron D.A., André F., Arteaga C.L., Zarate J.P., Chakravarty A., Taran T., Le Gac F., Serra P., O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 10. – P. 942–950.
43. André F., Ciruelos E.M., Juric D., Loibl S., Campone M., Mayer I.A., Rubovszky G., Yamashita T., Kaufman B., Lu Y.S., Inoue K., Pápai Z., Takahashi M., Gbaznawi F., Mills D., Kaper M., Miller M., Conte P.F., Iwata H., Rugo H.S. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1 // *Ann. Oncol.* – 2021. – Vol. 2. – P. 208–217.
44. Beaver J.A., Park B.H. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer // *Future Oncol.* – 2012. – Vol. 6. – P. 651–657.
45. Scher H.I., Sawyers C.L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 8253–8261.
46. Labrie F., Dupont A., Belanger A., Lacoursiere Y., Raynaud J.P., Husson J.M., Gareau J., Fazekas A.T., Sandow J., Monfette G. et al. New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens // *J. Prostate.* – 1983. – Vol. 6. – P. 579–594.
47. Harnett P.R., Raghavan D., Caterson I., Pearson B., Watt H., Teriana N., Coates A., Coorey G. Aminoglutethimide in advanced prostatic carcinoma // *Br. J. Urol.* – 1987. – Vol. 4. – P. 323–327.
48. Mobler J.L., Gregory C.W., Ford O.H., Kim D., Weaver C.M., Petrusz P., Wilson E.M., French F.S. The androgen axis in recurrent prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 2. – P. 440–448.
49. Bubendorf L., Kononen J., Koivisto P., Schraml P., Moch H., Gasser T.C., Willi N., Mibatsch M.J., Sauter G., Kallioniemi O.P. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 4. – P. 803–806.
50. Koivisto P., Visakorpi T., Kallioniemi O.P. Androgen receptor gene amplification: a novel molecular mechanism for endocrine therapy resistance in human prostate cancer // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* – 1996. – Vol. 226. – P. 57–63.
51. Gregory C.W., Hamil K.G., Kim D., Hall S.H., Pretlow T.G., Mobler J.L., French F.S. Androgen receptor expression in androgen-independent prostate cancer is associated with increased expression of androgen-regulated genes // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 24. – P. 5718–5724.

52. *Gelmann E.P.* Molecular biology of the androgen receptor // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 3001–3015.
53. *Buchanan G., Yang M., Harris J.M., Nabm H.S., Han G., Moore N., Bentel J.M., Matusik R.J., Horsfall D.J., Marshall V.R., Greenberg N.M., Tilley W.D.* Mutations at the boundary of the hinge and ligand binding domain of the androgen receptor confer increased transactivation function // *J. Mol. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 46–56.
54. *Fenton M.A., Shuster T.D., Fertig A.M., Taplin M.E., Kolvenbag G., Bublely G.J., Balk S.P.* Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* – 1997. – Vol. 8. – P. 1383–1388.
55. *Taplin M.E., Bublely G.J., Ko Y.J., Small E.J., Upton M., Rajeshkumar B., Balk S.P.* Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 11. – P. 2511–2515.
56. *Craft N., Shostak Y., Carey M., Sawyers C.L.* A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 3. – P. 280–285.
57. *Morris M.J., Reuter V.E., Kelly W.K., Slovin S.F., Kenneson K., Verbel D., Osman I., Scher H.I.* HER-2 profiling and targeting in prostate carcinoma // *J. Cancer.* – 2002. – Vol. 4. – P. 980–986.
58. *Mellinghoff I.K., Vivanco I., Kwon A., Tran C., Wongvipat J., Sawyers C.L.* HER2/neu kinase-dependent modulation of androgen receptor function through effects on DNA binding and stability // *Cancer Cell.* – 2004. – Vol. 5. – P. 517–527.
59. *Hewitt S.C., Li L., Grimm S.A., Chen Y., Liu L., Li Y., Bushel P.R., Fargo D., Korach K.S.* Research resource: whole-genome estrogen receptor α binding in mouse uterine tissue revealed by ChIP-seq // *Mol Endocrinol.* – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 887–898.
60. *Brodie A.M., Schwarzel W.C., Shaikh A.A., Brodie H.J.* The effect of an aromatase inhibitor, 4-hydroxy-4-androstene-3,17-dione, on estrogen-dependent processes in reproduction and breast cancer // *Endocrinology.* – 1977 Jun. – Vol. 100, № 6. – P. 1684–95.
61. *Brodie A.M., Longcope C.* Inhibition of peripheral aromatization by aromatase inhibitors, 4-hydroxy- and 4-acetoxy-androstene-3,17-dione // *Endocrinology.* – 1980 Jan. – Vol. 106, № 1. – P. 19–21.
62. *Hamilton K.J., Hewitt S.C., Arao Y., Korach K.S.* Estrogen hormone biology // *Curr Top Dev Biol.* – 2017. – Vol. 125. – P. 109–146.
63. *Jeselsohn R., Bergholz J.S., Pun M., Cornwell M., Liu W., Nardone A., Xiao T., Li W., Qiu X., Buchwalter G., Feiglin A., Abell-Hart K., Fei T., Rao P., Long H., Kwiatkowski N., Zhang T., Gray N., Melchers D., Houtman R., Liu X.S., Cohen O., Wagle N., Winer E.P., Zhao J., Brown M.* Allele-specific chromatin recruitment and therapeutic vulnerabilities of ESR1 activating mutations // *Cancer Cell.* – 2018. – Vol. 33, № 2. – P. 173–186.e5.
64. *Hewitt S.C., Li L., Grimm S.A., Chen Y., Liu L., Li Y., Bushel P.R., Fargo D., Korach K.S.* Research resource: whole-genome estrogen receptor α binding in mouse uterine tissue revealed by ChIP-seq // *Mol Endocrinol.* – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 887–898.
65. *Yu F., Bender W.* The mechanism of tamoxifen in breast cancer prevention // *Breast Cancer Res.* – 2001. – Vol. 3. – P. A74.
66. Anne Abot and others, The AF-1 Activation Function of Estrogen Receptor α Is Necessary and Sufficient for Uterine Epithelial Cell Proliferation In Vivo // *Endocrinology.* – 2013. – Vol. 154. – P. 2222–2233.
67. *Movérare-Skrtic S., Börjesson A.E., Farman H.H., Sjögren K., Windabl S.H., Lagerquist M.K., Andersson A., Stubelius A., Carlsten H., Gustafsson J.Å., Ohlsson C.* The estrogen receptor antagonist ICI 182,780 can act both as an agonist and an inverse agonist when estrogen receptor α AF-2 is modified // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2014 Jan 21. – Vol. 111, № 3. – P. 1180–5.
68. *Fan M., Rickert E.L., Chen L., Aftab S.A., Nephew K.P., Weatherman R.V.* Characterization of molecular and structural determinants of selective estrogen receptor downregulators // *Breast Cancer Res Treat.* – 2007. – Vol. 103. – P. 37–44.