

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-70-80>

Прогестерон и прогестероновые рецепторы при раке молочной железы: прошлое, настоящее, будущее

М.В. Родионова¹, В.В. Родионов¹, В.В. Кометова¹, А.А. Сметник¹, И.В. Колядина^{1, 2}, О.В. Бурменская¹, В.К. Боженко^{1, 3}, Ю.В. Бикеев¹, Л.М. Михалёва⁴, Л.А. Ашрафян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3

Контакты: Валерий Витальевич Родионов dr.valery.rodionov@gmail.com

История изучения прогестерона и прогестероновых рецепторов (ПР) при раке молочной железы столь и противоречива. В данном обзоре мы резюмируем раннюю историю изучения ПР при раке молочной железы, развенчиваем миф о том, что прогестерон вызывает рак, обсуждаем недавнее открытие того, что ПР регулируют гетерогенность клеток, пытаемся объединить теории, описывающие ПР как «хорошего» или «плохого» участника онкогенеза, и обсуждаем новые направления исследований, которые могут помочь объяснить роль этого загадочного гормона и его рецепторов.

Ключевые слова: прогестерон, рецепторы прогестерона, прогестагены, антипрогестагены, противоопухолевая терапия, биомаркер

Для цитирования: Родионова М.В., Родионов В.В., Кометова В.В. и др. Прогестерон и прогестероновые рецепторы при раке молочной железы: прошлое, настоящее, будущее. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4): 70–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-70-80>

Progesterone and progesterone receptors in breast cancer: past, present, and future

M. V. Rodionova¹, V. V. Rodionov¹, V. V. Kometova¹, A. A. Smetnik¹, I. V. Kolyadina^{1, 2}, O. V. Burmenskaya¹, V. K. Bozhenko^{1, 3}, Yu. V. Bikeev¹, L. M. Mikhaleva⁴, L. A. Ashrafyan¹

¹V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

⁴A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia

Contacts: Valeriy Vitalyevich Rodionov dr.valery.rodionov@gmail.com

The history of progesterone and progesterone receptors (PR) in breast cancer is as great, as controversial. In this review, we summarize the early history of PR research in breast cancer, debunk the myth that progesterone causes cancer, discuss recent discoveries in PR regulating cellular heterogeneity, attempt to reconcile theories that PR play “good” and “bad” role in tumorigenesis, and discuss new directions that may help elucidate the role of this puzzling hormone and its receptors.

Keywords: progesterone, progesterone receptors, progestins, antiprogestins, anticancer therapy, biomarker

For citation: Rodionova M.V., Rodionov V.V., Kometova V.V. et al. Progesterone and progesterone receptors in breast cancer: past, present, and future. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):70–80. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-70-80>

Введение

Прогестерон был открыт в 1934 г. Прогестерон – это небольшой липофильный гормон, который играет фундаментальную роль в нормальной биологии женского организма. У женщин в пременопаузе прогестерон синтезируется циклически главным образом в яичниках, а также дополнительно вырабатывается в периферических тканях, включая надпочечники, нервную систему и головной мозг [1, 2]. В менопаузе уровень циркулирующего прогестерона резко снижается, но неизвестно, продолжается ли его местная выработка в тканях. Молочная железа является одним из основных органов-мишеней прогестерона, где он регулирует развитие разветвленной сети протокового эпителия и секретирующих молоко альвеол во время лактации. Название этого гормона II фазы менструального цикла отражает его основную точку приложения в организме: “pro gestatio” (для беременности) [3]. Что касается медицинского аспекта, биоидентичные молекулы прогестерона или синтетические соединения, называемые прогестагенами, женщины разного возраста применяют по различным причинам, затрагивающим контроль фертильности, менопаузальную гормональную терапию (МГТ) и лечение болезни Альцгеймера. Однако была установлена связь между воздействием экзогенных прогестагенов и повышением заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и/или частоты прогрессирования заболевания. Тем не менее прогестагены продолжают изучать в качестве средства для лечения или профилактики РМЖ. Несмотря на то что некоторые эффекты на молочную железу явно парадоксальны, нам многое еще предстоит узнать об этом гормоне и его рецепторах.

Основным эффектором прогестерона и мишенью прогестагенов являются прогестероновые рецепторы (ПР). ПР – это высокоструктурированные многодоменные белки, которые при связывании с лигандом передают свои сигналы главным образом посредством регуляции транскрипции генов. У человека существуют 2 основные изоформы ПР, экспрессируемые с одного гена, расположенного на хромосоме 11q22.1: ПР-В, состоящие из 933 аминокислот, и укороченная изоформа ПР-А, состоящая из 769 аминокислот [4]. ПР делят консервативные функциональные домены с другими членами семейства стероидных/ядерных рецепторов факторов транскрипции [5, 6]. Ген ПР активируется эстрогенами. Как ПР-А, так и ПР-В экспрессируются примерно в 1/3 люминальных эпителиальных клеток нормальной молочной железы, однако получены доказательства экспрессии ПР также в базальных эпители-

альных клетках [7]. Две изоформы ПР коэкспрессируются в клетках РМЖ, но часто неравномерно, причем повышенное соотношение ПР-А/ПР-В коррелирует с неблагоприятным прогнозом [8–10]. В рамках данного обзора мы сосредоточимся в основном на совокупной активности ПР, исходя из того, что большинство случаев прогестерон-рецептор-положительного (ПР+) РМЖ содержат как ПР-А, так и ПР-В в различных соотношениях.

В то время как ранние исследования были сосредоточены на структуре и функции ПР, в последнее десятилетие проведен анализ регуляторной активности ПР и биологических конечных точек. Тот факт, что ПР регулируют гетерогенность клеток РМЖ, совпал с возрождением теории стволовых опухолевых клеток (СОК). Ряд авторов описали регуляцию прогестагенами и ПР популяций клеток со свойствами СОК [11–13]. Последствия регуляции СОК ПР до конца не изучены. Было высказано предположение, что СОК способствуют долгосрочному покою эстроген-рецептор-положительных (ЭР+)/ПР+ клеток РМЖ, ускоряют прогрессирование опухоли при развитии резистентности к эндокринной терапии или, наоборот, останавливают клеточное деление ЭР+ клеток. В данной статье мы обсуждаем трансформацию отношения к ПР лишь как к важному фактору прогноза при РМЖ до его использования в качестве терапевтической мишени.

Прошлое: открытие прогестероновых рецепторов как биомаркера при раке молочной железы

Гормональный контроль при РМЖ был впервые продемонстрирован в конце XIX века, когда было замечено, что метастатические опухоли пациентов регрессируют после овариэктомии [14]. К началу 1970-х годов было известно, что примерно 30 % злокачественных опухолей молочной железы отвечают на терапию, включающую либо аблацию эндокринных желез, либо добавление различных гормонов или их ингибиторов [15]. Такие опухоли были названы гормоночувствительными. Основными гормонами яичников, на которых сосредоточились исследования, стали эстрогены [16, 17]. Экспериментальные опухоли молочной железы у крыс, вызванные канцерогеном DMBA, оказались тканями-мишенями для эстрогенов [18]. Разработка линии клеток РМЖ человека MCF-7 в Мичиганском онкологическом университете и установление наличия в ней эстрогеновых рецепторов (ЭР) заложили основу для исследований ЭР у человека [19]. Клинически было показано, что гормонозависимые злокачественные

опухоли молочной железы накапливают больше радиоактивных эстрогенов, чем гормонально независимые, и данный факт обусловлен экспрессией ЭР [20, 21]. E. V. Jensen и H. I. Jacobson (1960) предположили, что именно наличие ЭР определяет принадлежность к подгруппе гормонозависимых опухолей [17]. И на международном конгрессе в 1974 г. был представлен сравнительный анализ данных нескольких исследований с участием 380 пациентов, который показал, что в ответ на эндокринную терапию регрессировали 55–60 % ЭР+ опухолей, тогда как в группе эстроген-рецептор-отрицательных (ЭР–) опухолей этот показатель составлял только 8 % [22].

Другим основным гормоном яичников, безусловно, является прогестерон. Его важность в экспериментальных опухолях молочной железы у мышей была показана в ранних исследованиях С. Huggins и соавт. (1962) [23]. Однако и по сей день вопрос о том, является ли прогестерон стимулирующим или ингибирующим фактором РМЖ в контексте полученных результатов, различающихся в зависимости от используемых моделей, исследуемых физиологических и фармакологических доз, использования натурального прогестерона и синтетических прогестагенов, наличия или отсутствия терапии эстрогенами или влияния других канцерогенных факторов, остается спорным. Первое убедительное доказательство того, что прогестерон связывается с ПР, было получено при использовании бесклеточной системы, полученной из сенсibilизированного эстрогеном яйцевода курицы [24]. В начале 1970-х В. W. O'Malley и соавт. в серии элегантных исследований и многочисленных публикациях показали, что связывающиеся с лигандами рецепторы существуют в виде димеров, имеющих компартменты как в цитоплазме, так и в ядре, и регулируют транскрипцию [25]. Однако схожие исследования у млекопитающих, включая ткани человека, оказались сложными из-за относительно низкой аффинности связывания прогестерона с рецепторами, быстрого метаболизма и отсутствия специфичности. Эта проблема была решена путем синтеза меченного тритием прогестина R5020 [26]. В анализах связывания лиганда при использовании экстрактов биоптатов опухолей человека с помощью [³H]R5020 удавалось обнаружить ПР, даже если радиоактивно меченный прогестерон не позволял этого сделать [27]. Использование клеток MCF-7 позволило впервые продемонстрировать, что ЭР и ПР могут коэкспрессироваться в одной опухоли и, возможно, в одной и той же клетке [28].

Клиническая важность этих выводов была очевидна. Как обсуждалось ранее, в 1970-х годах считалось, что в лучшем случае 50–60 % ЭР+ опухолей отвечают на эндокринную терапию. Неудачи ответа приписывали дефектным белкам ЭР или ошибкам в нисходящем сигнальном пути ЭР или транскрипции. Как бы-

ло установлено при использовании яйцевода курицы и матки морской свинки, эстрогены являются регуляторами ПР [29]. К. В. Horwitz и W. L. McGuire (1975) предположили, что идеальным маркером гормональной чувствительности ЭР+ опухолей мог бы стать измеримый продукт эффектов эстрогена, и эту роль могли бы выполнять ПР [30]. ПР служат индикатором функционально не поврежденного пути ядерного ЭР и помогают предсказать, какие пациенты будут отвечать на гормональную терапию, поскольку для транскрипции ПР необходимы адекватные уровни эстрогенов и ядерных ЭР. В крупной когорте из 521 пациента, включавшей 7 % ЭР–/ПР–, 9 % ЭР–/ПР+ и 74 % ЭР+/ПР+ опухолей, вероятность корреляции ответа с положительным статусом ПР была не очень высокой [31]. Анализ ПР быстро вошел в клиническую практику. С 1975 г. миллионы образцов опухолей пациентов прошли оценку статуса ЭР и ПР. На смену радиоиммунным методам пришли простые и надежные иммуногистохимические анализы, и была установлена прогностическая ценность хорошо валидированных методов оценки ПР как в условиях адъювантной терапии, так и в лечении распространенных форм заболевания [32].

Настоящее: эпидемиология, предиктивная и прогностическая значимость оценки прогестероновых рецепторов при раке молочной железы

В последние 2 десятилетия активно изучалась прогностическая и предиктивная значимость экспрессии ПР, и некоторые авторы даже предлагали отказаться от оценки ПР [33, 34]. Однако экспрессия ПР включена как в 21-генную панель оценки риска рецидива Oncotype DX (Genomic Health Inc., США), так и в 50-генную сигнатуру PAM-50, классифицирующую РМЖ на истинные молекулярные подтипы [35]. Кроме того, результаты многочисленных исследований подтвердили информативность одновременной иммуногистохимической оценки ЭР, ПР, рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) и Ki-67, позволяющей проводить субклассификацию РМЖ на суррогатные подтипы. При этом пороговое значение, позволяющее различать люминальные А-подобные и люминальные В-подобные HER2-отрицательные опухоли, соответствует уровню Ki-67 20 % при наличии клеток с положительной экспрессией ПР [36]. ЭР+/ПР– опухоли относятся к люминальному В подтипу, первоначально определенному С. М. Perou и соавт. (2000) при оценке генной сигнатуры [37]. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии/Коллегии американских патологов (ASCO/CAP), при рутинной оценке РМЖ считается ПР– при иммунореактивности <1 % или 0 % ядер опухолевых клеток [38]. РМЖ с положительной экспрессией только

одного гормонального рецептора делится на 2 отдельные категории. ЭР–/ПР+ РМЖ встречается чрезвычайно редко и по молекулярным, морфологическим и клиническим характеристикам схож с трижды негативным РМЖ [39, 40]. Другой тип, ЭР+/ПР– РМЖ, встречается относительно часто, составляя примерно 12–24 % всех случаев РМЖ [41, 42]. Прогностическую и предиктивную значимость этого фенотипа тщательно анализировали, и недавно было опубликовано несколько обзоров и метаанализов на эту тему [41, 43]. ЭР+/ПР– опухоли чаще развиваются у пациентов старше 55 лет [44]. Более низкие уровни эстрогенов у пожилых женщин могут способствовать более низкой экспрессии ЭР α -зависимых белков, например ПР [45]. Более того, фаза менструального цикла, в которой выполнялась биопсия/удаление опухоли, может влиять на статус ПР: опухоли, удаленные в лютеиновую фазу, чаще демонстрируют ПР– фенотип по сравнению с фолликулярной фазой [46]. Другие факторы риска развития ЭР+/ПР– РМЖ включают заместительную гормональную терапию (комбинацию эстрогенов и синтетических прогестагенов), употребление алкоголя и применение некоторых антидепрессантов [47–49]. Высокий индекс массы тела после менопаузы положительно коррелирует с ЭР+/ПР+, но не с ЭР+/ЭР– опухолями [50]. Данный факт можно объяснить положительной корреляцией между уровнями сывороточного эстрогена и ПР после менопаузы. Поскольку жировая ткань является одним из основных источников выработки эстрогенов при достижении менопаузы, женщины с низким индексом массы тела в постменопаузе имеют низкие уровни сывороточных эстрогенов, что благоприятствует развитию ЭР+/ПР– рака. Другими основными факторами, имеющими положительную корреляцию с ПР– опухолями, являются диета с высокой гликемической нагрузкой, высокий гликемический индекс и высокое потребление углеводов. Доктор S.C. Larsson (2009) из Каролинского института в Стокгольме и ее коллеги проанализировали данные о 61 433 женщинах, которые заполнили опросники по особенностям питания в конце 1980-х годов. За 17 лет у 2952 женщин развился РМЖ, и пациентки, употреблявшие в пищу продукты с большим содержанием углеводов, были более подвержены развитию ЭР+/ПР– рака из-за повышенного уровня инсулина и инсулинового фактора роста. Эти факторы оказывают мощное положительное влияние на деление и распространение клеток РМЖ. Пациентки, употреблявшие продукты с высоким гликемическим индексом (которые вызывают быстрый подъем уровня глюкозы в крови; например, картофель, хлеб), имели на 44 % больший риск развития ЭР+/ПР– опухолей, чем пациентки, употреблявшие продукты с низким гликемическим индексом (которые вызывают постепенное повышение уровня глюкозы в крови; например, злаки с высоким содер-

жанием клетчатки, бобы). Женщины из категории самой высокой «гликемической нагрузки» имели на 81 % больший риск развития ЭР+/ПР– опухолей [51].

В целом ЭР+/ПР– РМЖ чаще является агрессивной низкодифференцированной опухолью с высоким индексом пролиферации, высоким метаболизмом глюкозы и менее благоприятным прогнозом по сравнению с опухолями с экспрессией 2 гормональных рецепторов [52, 53]. Клинически эти опухоли имеют больший размер, чем дважды положительные опухоли (51 % по сравнению с 45 %; $p < 0,001$), и у ~20 % пациентов встречается поражение 4 или более подмышечных лимфатических узлов по сравнению с ~15 % пациентов с ЭР+/ПР+ опухолями ($p < 0,001$) [38]. В ряде исследований было показано, что отрицательный статус ПР является предиктором метастатического поражения лимфатических узлов, особенно у молодых пациенток, не зависящим от других факторов риска, таких как степень злокачественности опухоли и размер опухолевого узла [39]. Средний уровень экспрессии ЭР в ЭР+/ПР– опухолях низкий, примерно вдвое ниже, чем в ЭР+/ПР+ опухолях [38]. Они также имеют более высокую фракцию клеток в S-фазе, что приводит к более высокой скорости пролиферации, и с большей вероятностью являются анеуплоидными. При ЭР+/ПР– опухолях в большей степени задействованы сигнальные пути факторов роста [33, 34, 38]. Такие опухоли имеют более высокие уровни EGFR и HER2, чем ЭР+/ПР+ опухоли [33]. Гиперэкспрессия HER2 определяется в 21 % случаев ЭР+/ПР– РМЖ по сравнению с 14 % случаев ЭР+/ПР+ опухолей ($p < 0,001$) [38]. Тем не менее больные РМЖ с экспрессией только одного гормонального рецептора также получают пользу от эндокринной терапии, и результаты недавних исследований подчеркивают важность ее проведения в этой группе пациентов [50]. В нескорректированном анализе 138 398 пациенток с ЭР+/ПР– опухолями, из которых 23 % не получали эндокринную терапию, было установлено, что последняя обеспечивает статистически значимое увеличение общей 10-летней выживаемости (отношение рисков 0,59; 95 % доверительный интервал 0,57–0,61; $p < 0,001$).

Экспрессия ПР обеспечивает независимую прогностическую информацию и повышает прогностическую точность оценки ЭР при первичном РМЖ [54].

Менее благоприятный прогноз имеют ЭР/ПР– опухоли. При сравнении пациентов разных возрастных подгрупп (моложе 45, 45–60, старше 60 лет) с ЭР+/ПР– и ЭР+/ПР+ опухолями, которые получали тамоксифен в качестве адъювантной терапии, значимых различий в выживаемости без признаков заболевания у пациентов с ЭР+/ПР– и ЭР+/ПР+ опухолями в возрасте моложе 45 ($p = 0,4$) и 45–60 лет ($p = 0,9$) получено не было. В возрастной группе старше 60 лет выживаемость без признаков заболевания была значимо выше у пациентов

с ЭР+/ПР+ опухолями, чем у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями ($p = 0,048$) [55]. Такие различия можно объяснить более выраженным перекрестным влиянием EGFR у пожилых женщин. Общая выживаемость была выше у пациентов с ЭР+/ПР+ опухолями, чем у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями во всех возрастных подгруппах, но более выраженное преимущество наблюдалось у пациентов старшего возраста. Преимущество в отношении общей выживаемости было значимо выше у пациентов с ЭР+/ПР+ опухолями, чем у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями в возрастной подгруппе старше 60 лет ($p = 0,0009$) по сравнению с возрастной подгруппой моложе 45 лет ($p = 0,0102$) [56].

Молекулярное профилирование предоставляет точный прогноз пациентов с такими опухолями. Пациенты с ЭР+/ПР– опухолями, установленными с помощью молекулярного профилирования, а не клинического исследования (иммуногистохимического или биохимического анализа), имели худший прогноз. Неблагоприятный прогноз в подгруппе ЭР+/ПР– опухолей согласно молекулярной оценке был по меньшей мере таким же плохим, как и у пациентов с ЭР–/ПР– опухолями [42]. У пациентов с ЭР+/ПР– опухолями отмечалось самое короткое время до рецидива, далее следовали пациенты с ЭР–/ПР– опухолями.

Прогестероновые рецепторы являются важным статическим и динамическим предиктивным фактором. Отрицательный статус ПР при ЭР+ РМЖ ассоциируется с более высокой частотой полного патоморфологического ответа на неоадьювантную химиотерапию по сравнению с двойным положительным РМЖ [58, 59]. Таким образом, при прогнозировании ответа на неоадьювантную химиотерапию у пациентов с ЭР+ опухолями необходимо также учитывать статус ПР.

В исследовании J.M. Perez-Garcia и соавт. (2010) в когорте из 128 пациентов с РМЖ, получавших неоадьювантную химиотерапию, статус ПР являлся независимым предиктором полного патоморфологического ответа во всей популяции, а также в подгруппах, получавших комбинацию антрациклинов и таксанов (АС + Тх), и в подгруппах пациентов с HER2+ опухолями. У пациентов с HER2+ опухолями, получавших режим АС + Тх с трастузумабом, отрицательный статус ПР являлся единственным фактором, ассоциируемым с достижением полного патоморфологического ответа [60].

В рамках исследования АТАС М. Dowsett и соавт. (2005) показали превосходство анастрозола над тамоксифеном у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями. Результаты анализа в подгруппах также продемонстрировали, что ингибиторы ароматазы снижают риск рецидива на 52 % у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями и на 18 % у пациентов с ЭР+/ПР+ опухолями по сравнению с тамоксифеном [61].

Однако предиктивной значимостью может обладать не только исходный уровень экспрессии ПР, но и его динамическое изменение. В крупном метаанализе по оценке дискордантности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в первичной опухоли и при рецидиве РМЖ вторичная потеря экспрессии ПР была зарегистрирована у 46 % пациентов и чаще встречалась при отдаленных метастазах, чем при местных рецидивах [62]. Прогностическая значимость такой конверсии четко не установлена, однако в ряде исследований сообщалось о связи между худшими исходом и конверсией к отрицательному статусу рецепторов стероидных гормонов [43]. Потеря ЭР и/или ПР при рецидиве или после первичной системной терапии, вероятно, указывает на селекцию гормон-рецептор-отрицательных клеток в гетерогенном пуле. Более того, циркулирующие опухолевые клетки часто имеют дискордантные профили по сравнению с первичными опухолями. ПР– циркулирующие опухолевые клетки определялись у 68–87 % пациентов с первичной ПР+ опухолью, и именно из этого пула могут развиваться ЭР+/ПР– метастазы [63]. С другой стороны, при метастатическом РМЖ может произойти потеря экспрессии ПР на циркулирующих опухолевых клетках, даже если ПР еще присутствуют как в первичных опухолях, так и в метастазах [64].

Сходным образом неоадьювантная эндокринная терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы может привести к снижению регуляции ЭР α и ПР соответственно [43]. Снижение экспрессии ПР, вызванное летрозолом, вероятно, связано с уменьшением уровня эстрогенов и снижением активности сигнальных путей, регулируемых эстрогенами [65, 66]. Однако предиктивная значимость снижения уровня ПР у пациентов после неоадьювантной эндокринной терапии/теста на гормоночувствительность четко не установлена.

Прогестагены и риск развития рака молочной железы

В течение более чем полувека разрабатывались биоидентичные молекулы прогестерона и синтетические прогестагены, связывающие и активирующие ПР, исходя из их важной роли в контроле репродуктивной функции человека. Первым химическим синтезированным в 1950-х годах прогестагеном был норэтистерон, который стал первым одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) оральным контрацептивом для применения в сочетании с эстрогенами в США (1960) и Европе (1961). В настоящее время прогестерон или прогестагены используются для контрацепции, лечения бесплодия, эндокринных нарушений и в составе МГТ. Однако преимущества прогестагенов компенсирует их негативное влияние

на частоту выявления РМЖ, особенно у женщин, получающих МГТ.

Первоначально считалось, что в составе МГТ прогестагены будут противостоять любым эффектам эстрогенов, способствующим образованию опухолей в молочной железе, подобно их защитным эффектам в матке [67]. «Защитная» гипотеза была развенчана результатами 2 крупных исследований в США (Women's Health Initiative) и Великобритании (Million Women Study), которые свидетельствовали о значимом увеличении заболеваемости РМЖ у женщин, получавших комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами, по сравнению с женщинами, получавшими только эстрогены [68, 69]. Метаанализ 2019 г., проведенный Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, подтвердил повышенный риск развития РМЖ при использовании МГТ, содержащей медроксипрогестерона ацетат (МПА), норэтиндрона ацетат или левоноргестрол, по сравнению с отсутствием МГТ или использованием только эстрогенов [70]. Различие было особенно выраженным при длительном (>10 лет) использовании прогестагенов, когда риск развития РМЖ становился в 2 раза выше. Важно отметить, что этот метаанализ не включал биоидентичные формы прогестерона, которые либо не несли дополнительной угрозы, либо даже снижали риск РМЖ [71]. Полученные данные легли в основу предположения о том, что андрогенная и глюкокортикоидная активность МПА и других прогестагенов ответственна за повышение риска развития РМЖ [72]. Другие гипотезы утверждают, что прогестагены стимулируют пробуждение «спящих» злокачественных клеток, уже существующих в молочной железе некоторых женщин менопаузального возраста [30]. В этом сценарии прогестагены способствуют переходу заболевания из латентной фазы в активную или активируют спящие опухолевые клетки. Кроме того, важно различать прогестагены и естественный прогестерон. В настоящее время эти понятия, как правило, объединяют, что приводит к формированию ложной перцепции того, что прогестерон является канцерогенным фактором.

Будущее: прогестероновые рецепторы как терапевтическая мишень при раке молочной железы

В течение столетия с момента открытия того, что овариэктомия замедляет прогрессирование РМЖ [14, 73], стало понятно, что эстрогены являются основными митогенами примерно у 3/4 пациентов. Соответственно, большинство препаратов эндокринной терапии в настоящее время тем или иным образом нацелены на сигнальный путь ЭР. Это выразилось в переходе от применения хирургической кастрации и/или фармакологической блокады выработки эстрогенов яичниками к разработке антиэстрогенов или селек-

тивных модуляторов ЭР, таких как тамоксифен, которые связываются с ЭР и изменяют их активность, а также более новых агентов, таких как фулвестрант, которые разрушают или подавляют функцию ЭР (селективные деструкторы ЭР) [74]. Другой подход заключается в подавлении выработки тканевых эстрогенов у женщин в постменопаузе с помощью ингибиторов ароматазы, таких как анастрозол, экземестан или летрозол. Тамоксифен и другие селективные модуляторы ЭР в настоящее время обычно применяют у женщин в пременопаузе с ЭР+ опухолями низкого риска, для профилактики РМЖ у женщин с высоким риском и пациентов с непереносимостью или невозможностью использования ингибиторов ароматазы. Аджьювантная эндокринная терапия может обеспечить излечение или долгосрочную стабилизацию у многих пациентов. К сожалению, рецидив развивается у 10–40 % женщин, причем риск варьирует главным образом в зависимости от стадии, степени злокачественности и биологического подтипа опухоли и сохраняется в течение более 20 лет после успешного первичного лечения [75]. Более новые ингибиторы, нацеленные на CDK4/6 или mTOR, используемые в сочетании с традиционной эндокринной терапией, дополнительно повышают общую выживаемость [76]. Альтернативные варианты эндокринной терапии, включающие прогестагены, андрогены и глюкокортикостероиды, изучали и применяли с 1940-х годов, в том числе в качестве дополнения к ингибиторам эстрогенов, но они прочно не вошли в клиническую практику [77].

Наиболее часто используемыми прогестагенами для лечения РМЖ являются мегестрола ацетат (мегейс) и МПА. Многочисленные клинические исследования в 1990-х годах показали, что они столь же эффективно, как и тамоксифен, повышают выживаемость без прогрессирования при ЭР+ метастатическом заболевании [72]. Мегейс можно использовать в более низких дозах, чем МПА, с равной или лучшей эффективностью и меньшей токсичностью, поэтому он и был предпочтительным прогестагеном, используемым при поздней стадии гормонорезистентного заболевания [78]. Хотя другие таргетные агенты в настоящее время одобрены для лечения гормонорезистентного РМЖ поздней стадии, мегестрола ацетат по-прежнему указан в качестве варианта лечения в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network 2024 г.

Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что прогестагены могут нарушать иммунный надзор, снижая экспрессию генов, стимулируемых интерфероном [79, 80].

В 2 продолжающихся исследованиях, проводимых в Великобритании и Австралии, изучают прометриум (микронизированный прогестерон) в сочетании с тамоксифеном или летрозолом при ЭР+/ПР+ опухолях (ISRCTN23662758, ACTRN12618000928213; n = 200).

Цель этих исследований — выяснить, снижает ли прогестерон пролиферацию ниже уровня, которого можно достичь при использовании только стандартной эндокринной терапии. Результаты исследования ASTRN12618000928213 ожидаются в 2024 г.

Диаметрально противоположным вариантом воздействия на ПР является применение их блокаторов, антипрогестагеновых препаратов. Мифепристон [81–83], онапристон [84] и лонаприсан [85] ранее использовали у пациентов при неэффективности других методов лечения, и у отдельных пациентов, получавших первые 2 препарата, удавалось достичь положительного ответа. Клиническая разработка онапристона была приостановлена из-за гепатотоксичности до создания лекарственной формы с пролонгированным высвобождением (ONA-XR), обладающей меньшей токсичностью. Что касается лонаприсана, после получения неутешительных результатов при использовании в терапии второй линии его клиническая разработка была прекращена [86].

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что антипрогестагены могут быть эффективнее при использовании в качестве препаратов первой линии. В 2 недавних исследованиях концепции «окно возможностей» (window of opportunity, WOO) использовали телапристона ацетат [87] или мифепристон [88] у пациентов без предшествующей терапии. Телапристона ацетат применяли ежедневно в дозе 12 мг в течение 2–10 нед у пациенток в пре- и постменопаузе, и в 12 случаях из 31 было зарегистрировано снижение уровня Ki-67 более чем на 30 %. В другом исследовании мифепристон 200 мг/сут применяли в течение 14 дней у 20 пациенток в постменопаузе, которые были отобраны на основании более высокой экспрессии ПР-А по сравнению с ПР-В. У 70 % пациенток наблюдалось значимое снижение экспрессии Ki-67, превышающее предварительно установленное значение 30 %. В соответствии с доклиническими данными результаты использования мифепристона в исследовании MIPRA подтвердили важность правильного отбора пациентов для назначения антипрогестагеновой терапии.

Поскольку мифепристон также обладает мощной антиглюкокортикоидной активностью, его изучали в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с распространенным трижды негативным РМЖ с положительным статусом глюкокортикоидных рецепторов (исследование NCT02788981) [89]. Это исследование не достигло желаемой статистической мощности из-за плохого набора пациентов вследствие пандемии COVID-19. Тем не менее в этой подгруппе пациентов добавление мифепристона к наб-паклитакселу не привело к значимому увеличению выживаемости без прогрессирования по сравнению с применением только наб-паклитаксела. Вопрос активации глюкокортико-

идных рецепторов остается актуальным при распространенном трижды негативном РМЖ, и необходимы дальнейшие исследования этого пути и других стратегий для преодоления резистентности к химиотерапии.

Еще в одном исследовании II фазы NCT03225547 проводилась оценка пембролизумаба и мифепристона (300 мг перорально) у пациентов с распространенным HER2-отрицательным РМЖ, включая ЭР+ и ЭР– опухоли. Мифепристон применялся ежедневно, начиная с недели, предшествующей началу применения пембролизумаба. Несмотря на продемонстрированную эффективность этого режима в небольшой группе пациентов, включая 1 пациента с долгосрочным полным ответом, в исследовании наблюдалась более высокая, чем ожидалось, частота кожной токсичности, возможно, связанная с усилением мифепристомом активности ингибитора контрольной точки, что привело к досрочному завершению исследования. Хотя анализ пользы/риска этой комбинации не установил обоснованность дальнейшей оценки этой комбинации, оправдано дальнейшее изучение альтернативных иммуномодулирующих стратегий без химиотерапии [90].

В настоящее время продолжается рандомизированное исследование II фазы NCT06099769 по оценке энзалутамида в качестве монотерапии или в сочетании с мифепристомом при распространенном или метастатическом андроген-рецептор-положительном трижды негативном РМЖ или ЭР-low РМЖ в сравнении со стандартной химиотерапией [91].

В исследовании I фазы NCT02046421 изучали комбинацию карбоплатина, гемцитабина гидрохлорида и мифепристона у пациентов с распространенным РМЖ и другими злокачественными опухолями [92]. Данный режим был расценен как безопасный и переносимый, а наиболее распространенным видом дозозаменяющей токсичности была контролируемая нейтропения. Исследования по оценке корреляции экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в опухоли с ответом продолжаются и могут выявить пациентов, которые с наибольшей вероятностью будут получать пользу от этой комбинации.

Исследование NCT05016349 представляет собой рандомизированное сравнительное исследование II фазы по оценке безопасности и эффективности 4-компонентной комбинированной терапии мифепристомом в качестве антипрогестина (200 мг), тамоксифеном, ретиноевой кислотой и каннабидиолом (селективный ингибитор CYP 26) у пациенток с ранним РМЖ. Статус исследования неизвестен.

В исследовании WOO по оценке онапристона у 10 женщин в постменопаузе с ЭР+/ПР+ HER2-отрицательным РМЖ (ONAWA, NCT04142892) среднее снижение Ki-67 составило 19,58 % [93]. В настоящее время проводятся клинические исследования по оценке

комбинации нового селективного деструктора ЭР элацестранта в сочетании с онапристоном у пациенток с распространенным или метастатическим РМЖ (ELONA, NCT05618613), а также онапристона и фулвестранта при ЭР+ HER2-отрицательном метастатическом РМЖ после неэффективности терапии ингибиторами CDK4/6 (SMILE, NCT04738292).

Таким образом, вопрос об эффективном стимулирующем/ингибирующем воздействии на рецепторы ПР в лечении РМЖ остается открытым, поскольку в определенной степени интерес для научных разработок представляют как прогестагены, так и антипрогестагеновая терапия, причем последняя, возможно, в большей степени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Giatti S., Romano S., Pesaresi M. et al. Neuroactive steroids and the peripheral nervous system: An update. *Steroids* 2015;103:23–30. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.03.014
2. Africander D., Storbeck K.H. Steroid metabolism in breast cancer: Where are we and what are we missing? *Mol Cell Endocrinol* 2018;466:86–97. DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.016
3. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2014;2:79–88. Bitsadze V.O., Akinshina S.V., Khizroeva D.Kh. et al. Pathogenetic rationale for the use of natural progesterone in obstetric practice. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2014;2:79–88. (In Russ.).
4. Kastner P., Krust A., Turcotte B. et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J* 1990;9:1603–14. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08280.x
5. Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M. et al. The nuclear receptor superfamily: The second decade. *Cell* 1995;83:835–9. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90199-x
6. Takimoto G.S., Tung L., Abdel-Hafiz H. et al. Functional properties of the N-terminal region of progesterone receptors and their mechanistic relationship to structure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;85:209–19. DOI: 10.1016/s0960-0760(03)00197-3
7. Hilton H.N., Graham J.D., Kantimm S. et al. Progesterone and estrogen receptors segregate into different cell subpopulations in the normal human breast. *Mol Cell Endocrinol* 2012;361:191–201. DOI: 10.1016/j.mce.2012.04.010
8. Graham J.D., Roman S.D., McGowan E. et al. Preferential stimulation of human progesterone receptor B expression by estrogen in T-47D human breast cancer cells. *J Biol Chemistry* 1995;270:30693–700. DOI: 10.1074/jbc.270.51.30693
9. Hopp T.A., Weiss H.L., Hilsenbeck S.G. et al. Breast cancer patients with progesterone receptor PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates. *Clin Cancer Res* 2004;10:2751–60. DOI: 10.1158/1078-0432
10. Rojas P.A., May M., Sequeira G.R. et al. Progesterone receptor isoform ratio: A breast cancer prognostic and predictive factor for anti-progestin responsiveness. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(7):djw317. DOI: 10.1093/jnci/djw317
11. Axlund S.D., Sartorius C.A. Progesterone regulation of stem and progenitor cells in normal and malignant breast. *Mol Cell Endocrinol* 2012;357:71–9. DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.021
12. Finlay-Schultz J., Sartorius C.A. Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2015;20:39–50. DOI: 10.1007/s10911-015-9340-5
13. Cenciarini M.E., Proietti C.J. Molecular mechanisms underlying progesterone receptor action in breast cancer: Insights into cell proliferation and stem cell regulation. *Steroids* 2019;152:108503. DOI: 10.1016/j.steroids.2019.108503
14. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104–7.
15. Dao T.L. Ablation therapy for hormone-dependent tumors. *Ann Rev Med* 1972;23:1–18. DOI: 10.1146/annurev.me.23.020172.000245
16. Glascock R.F., Hoekstra W.G. Selective accumulation of tritiumlabelled hexoestrol by the reproductive organs of immature female goats and sheep. *Biochem J* 1959;72:673–682. DOI: 10.1042/bj0720673
17. Jensen E.V., Jacobson H.I. Fate of steroid estrogens in target tissues. In: *Biologic Activities of Steroids in Relation to Cancer*. Academic Press, 1960. Pp. 161–174.
18. King R.J., Gordon J., Cowan D.M., Inman D.R. The intranuclear localization of [6,7-3H]-oestradiol-17-beta in dimethylbenzanthracene-induced rat mammary adenocarcinoma and other tissues. *J Endocrinology* 1966;36:139–50. DOI: 10.1677/joe.0.0360139
19. Soule H.D., Vazquez J., Long A. et al. A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1973;51:1409–16. DOI: 10.1093/jnci/51.5.1409
20. McGuire W.L. Estrogen receptors in human breast cancer. *J Clin Invest* 1973;52:73–7. DOI: 10.1172/JCI107175
21. McGuire W.L., Horwitz K.B., Chamness G.C., Zava D.T. A physiological role for estrogen and progesterone in breast cancer. *J Steroid Biochem* 1976;7:875–82. DOI: 10.1016/0022-4731(76)90005-4
22. McGuire W.L., Chamness G.C. Studies on the estrogen receptor in breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 1973;36:113–36. DOI: 10.1007/978-1-4684-3237-4_7
23. Huggins C., Moon R.C., Morii S. Extinction of experimental mammary cancer. I. Estradiol-17beta and progesterone. *PNAS* 1962;48:379–86. DOI: 10.1073/pnas.48.3.379
24. O'Malley B.W., Sherman M.R., Toft D.O. Progesterone “receptors” in the cytoplasm and nucleus of chick oviduct target tissue. *PNAS* 1970;67:501–8. DOI: 10.1073/pnas.67.2.501
25. Schrader W.T. Molecular structure and analysis of progesterone receptors. In: *Receptors and Hormone Action*. Academic Press, 1978. Pp. 189–224.
26. Philibert D., Raynaud J.P. Binding of progesterone and R 5020, a highly potent progestin, to human endometrium and myometrium. *Contraception* 1974;10:457–66. DOI: 10.1016/0010-7824(74)90112-7
27. Horwitz K.B., McGuire W.L. Specific progesterone receptors in human breast cancer. *Steroids* 1975b;25:497–505. DOI: 10.1016/0039-128x(75)90027-6
28. Horwitz K.B., Costlow M.E., McGuire W.L. MCF-7; a human breast cancer cell line with estrogen, androgen, progesterone, and glucocorticoid receptors. *Steroids* 1975;26:785–95. DOI: 10.1016/0039-128x(75)90110-5
29. Freifeld M.L., Feil P.D., Bardin C.W. The *in vivo* regulation of the progesterone “receptor” in guinea pig uterus: dependence

- on estrogen and progesterone. *Steroids* 1974;23:93–103. DOI: 10.1016/0039-128x(74)90143-3
30. Horwitz K.B., McGuire W.L. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: A hypothesis. *Science* 1975;189:726, 727. DOI: 10.1126/science.168640
 31. McGuire W.L., Horwitz K.B., Pearson O.H., Segaloff A. Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer* 1977;39(6 Suppl):2934–47. DOI: 10.1002/1097-0142(197706)39:6<2934::aid-cncr2820390680>3.0.co;2-p
 32. Osborne C.K. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:227–38. DOI: 10.1023/a:1006132427948
 33. Olivotto I.A., Truong P.T., Speers C.H. et al. Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1769–70. DOI: 10.1200/JCO.2004.99.251
 34. Colomer R., Beltran M., Dorcas J. et al. It is not time to stop progesterone receptor testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3868–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.203
 35. Braun L., Mietzsch F., Seibold P. et al. Intrinsic breast cancer subtypes defined by estrogen receptor signalling–prognostic relevance of progesterone receptor loss. *Mod Pathol* 2013;26(9):1161–71. DOI: 10.1038/modpathol.2013.60
 36. Prat A., Cheang M.C., Martín M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(2):203–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4134
 37. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747–52. DOI: 10.1038/35021093
 38. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1346–66. DOI: 10.1200/JCO.19.02309
 39. Kunc M., Biernat W., Senkus-Konefka E. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – “Nobody’s land” or just an artifact? *Cancer Treat Rev* 2018;67:78–87. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.005
 40. Beltjens F., Molly D., Bertaut A. et al. ER–/PR+ breast cancer: A distinct entity, which is morphologically and molecularly close to triple-negative breast cancer. *Int J Cancer* 2021;149(1):200–13. DOI: 10.1002/ijc.33539
 41. Li Z., Tu Y., Wu Q. et al. Clinical characteristics and outcomes of single versus double hormone receptor-positive breast cancer in 2 large databases. *Clin Breast Cancer* 2020;20(2):e151–63. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.07.002
 42. Li Y., Yang D., Yin X. et al. Clinicopathological characteristics and breast cancer-specific survival of patients with single hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA Netw Open* 2020;3(1):e1918160. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18160
 43. Zattarin E., Leporati R., Ligorio F. et al. Hormone receptor loss in breast cancer: Molecular mechanisms, clinical settings, and therapeutic implications. *Cells* 2020;9(12):2644. DOI: 10.3390/cells9122644
 44. Creighton C.J., Kent Osborne C., van de Vijver M.J. et al. Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(2):287–99. DOI: 10.1007/s10549-008-0017-2
 45. Thakkar J.P., Mehta D.G. A review of an unfavorable subset of breast cancer: Estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist* 2011;16(3):276–85. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0302
 46. Fahlén M., Zhang H., Löfgren L. et al. Expression of progesterone and androgen receptors in the breast of premenopausal women, considering menstrual phase. *Anticancer Res* 2018;38(3):1499–510. DOI: 10.21873/anticancer.12377
 47. Ruan Z.X., Su Y., Gu K. et al. Association of hormone-related characteristics and breast cancer risk by estrogen receptor/ progesterone receptor status in the shanghai breast cancer study. *Am J Epidemiol* 2011;174(6):661–71. DOI: 10.1093/aje/kwr145
 48. Fournier A., Fabre A., Mesrine S. et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1260–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4338
 49. Nevels R.M., Gontkovsky S.T., Williams B.E. Paroxetine – the antidepressant from hell? Probably not, but caution required. *Psychopharmacol Bull* 2016;46(1):77–104.
 50. Dembinski R., Prasath V., Bohnak C. et al. Estrogen receptor positive and progesterone receptor negative breast cancer: The role of hormone therapy. *Horm Cancer* 2020;11(3–4):148–54. DOI: 10.1007/s12672-020-00387-1
 51. Larsson S.C., Bergkvist L., Wolk A. Long-term meat intake and risk of breast cancer by oestrogen and progesterone receptor status in a cohort of Swedish women. *Eur J Cancer* 2009;45(17):3042–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.04.035
 52. Loi S., Haibe-Kains B., Desmedt C. et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1239–46. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.1522
 53. Yu K.D., Liu G.Y., Di G.H. et al. Progesterone receptor status provides predictive value for adjuvant endocrine therapy in older estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Breast* 2007;16(3):307–15. DOI: 10.1016/j.breast.2006.12.011
 54. Salmen J., Neugebauer J., Fasching P.A. et al. Pooled analysis of the prognostic relevance of progesterone receptor status in five German cohort studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(1):143–51. DOI: 10.1007/s10549-014-3130-4
 55. Dunnwald L.K., Rossing M.A., Li C.I. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: A prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007;9:R6. DOI: 10.1186/bcr1639
 56. Petruolo O.A., Pilewskie M., Patil S. et al. Standard pathologic features can be used to identify a subset of estrogen receptor-positive, HER2 negative patients likely to benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2556–62. DOI: 10.1245/s10434-017-5898-z
 57. Li Y., Yang D., Yin X. et al. Clinicopathological characteristics and breast cancer-specific survival of patients with single hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA Netw Open* 2020;3(1):e1918160. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18160
 58. Van Mackelenbergh M.T., Denkert C., Nekljudova V. et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive and progesterone receptor-negative breast cancer patients: A pooled analysis of individual patient data from ten prospectively randomized controlled neoadjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(1):59–71. DOI: 10.1007/s10549-017-4480-5
 59. Davey M.G., Ryan É.J., Folan P.J. et al. The impact of progesterone receptor negativity on oncological outcomes in oestrogen-receptor-positive breast cancer. *BJS Open* 2021;5(3):zrab040. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab040
 60. Perez-Garcia J.M., Saura C., Munoz C. et al. Role of progesterone receptor status (PR) as predictive factor of pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer patients. *JCO* 2010;28:628. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.628
 61. Dowsett M., Cuzick J., Wale C. et al. Role of progesterone receptor status (PR) as predictive factor of pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer patients. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: An hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7512–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.4829
 62. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Davies C., Godwin J. et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8

63. Nadal R., Fernandez A., Sanchez-Rovira P. et al. Biomarkers characterization of circulating tumour cells in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2012;14(3):R71. DOI: 10.1186/bcr3180
64. Ahn S., Kim H.J., Kim M. et al. Negative conversion of progesterone receptor status after primary systemic therapy is associated with poor clinical outcome in patients with breast cancer. *Cancer Res Treat* 2018;50(4):1418–32. DOI: 10.4143/crt.2017.552
65. Ellis M.J., Tao Y., Luo J. et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1380–8. DOI: 10.1093/jnci/djn309
66. Milosevic J., Klinge J., Borg A.L. et al. Clinical instability of breast cancer markers is reflected in long-term *in vitro* estrogen deprivation studies. *BMC Cancer* 2013;13:473. DOI: 10.1186/1471-2407-13-473
67. Gambrell R.D.Jr., Bagnell C.A., Greenblatt R.B. Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: Review. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:696–707. DOI: 10.1016/0002-9378(83)91014-1
68. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M. et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684–92. DOI: 10.1001/jama.2010.1500
69. Beral V., Reeves G., Bull D. et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:296–305. DOI: 10.1093/jnci/djq527
70. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394(10204):1159–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
71. Piette P. The history of natural progesterone, the never-ending story. *Climacteric* 2018;21:308–14. DOI: 10.1080/13697137.2018.1462792
72. Carroll J.S., Hickey T.E., Tarulli G.A. et al. Deciphering the divergent roles of progestogens in breast cancer. *Cancer* 2017;17:54–64. DOI: 10.1038/nrc.2016.116
73. Boyd S. On oophorectomy in cancer of the breast. *BMJ* 1900;2:1161–87. DOI: 10.1136/bmj.2.2077.1161
74. Palmieri C., Patten D.K., Januszewski A. et al. Breast cancer: Current and future endocrine therapies. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382:695–723. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.001
75. Pan H., Gray R., Braybrooke J. et al. 20-year risks of breast cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
76. Turner N.C., Slamon D.J., Ro J. et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1926–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527
77. Henderson I.C., Canellos G.P. Cancer of the breast: The past decade (first of two parts). *N Engl J Med* 1980;302:17–30. DOI: 10.1056/NEJM198001033020104
78. Santen R.J., Manni A., Harvey H., Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocrine Rev* 1990;11:221–65. DOI: 10.1210/edrv-11-2-221
79. Walter K.R., Goodman M.L., Singhal H. et al. Interferon-stimulated genes are transcriptionally repressed by PR in breast cancer. *Mol Cancer Res* 2017;15:1331–40. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0180
80. Goodman M.L., Trinca G.M., Walter K.R. et al. Progesterone receptor attenuates STAT1-mediated IFN signaling in breast cancer. *J Immunol* 2019;202:3076–86. DOI: 10.4049/jimmunol.1801152
81. Klijn J.G., de Jong F.H., Bakker G.H. et al. Antiprogesterins, a new form of endocrine therapy for human breast cancer. *Cancer Res* 1989;49(11):2851–6.
82. Perrault D., Eisenhauer E.A., Pritchard K.I. et al. Phase II study of the progesterone antagonist mifepristone in patients with untreated metastatic breast carcinoma: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2709–12. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.10.2709
83. Romieu G., Maudelonde T., Ulmann A. et al. The antiprogesterin RU486 in advanced breast cancer: Preliminary clinical trial. *Bull Cancer* 1987;74:455–61.
84. Robertson J.F., Willsher P.C., Winterbottom L. et al. Onapristone, a progesterone receptor antagonist, as first-line therapy in primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(2):214–8. DOI: 10.1016/s0959-8049(98)00388-8
85. Jonat W., Bachelot T., Ruhstaller T. et al. Randomized phase II study of lonaprisan as second-line therapy for progesterone receptor-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2543–48. DOI: 10.1093/annonc/mdt216
86. Klijn J.G., Setyono-Han B., Foekens J.A. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids* 2000;65(10–11):825–30. DOI: 10.1016/s0039-128x(00)00195-1
87. Lee O., Sullivan M.E., Xu Y. et al. Selective progesterone receptor modulators in early-stage breast cancer: A randomized, placebo-controlled phase II window-of-opportunity trial using telapristone acetate. *Clin Cancer Res* 2020;26(1):25–34. DOI: 10.1158/1078-0432
88. Elia A., Saldain L., Vanzulli S.I. et al. Beneficial effects of mifepristone treatment in patients with breast cancer selected by the progesterone receptor isoform ratio: Results from the MIPRA Trial. *Clin Cancer Res* 2023;29(5):866–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2060
89. Chen N., Saha P., Rampurwala M.M. et al. A randomized phase II trial of nab-paclitaxel with or without mifepristone for advanced triple-negative breast cancer. *JCO* 2023;41:e13103. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e13103.
90. Chen N., Michaels E., Saha P. et al. Phase II study of pembrolizumab plus mifepristone in patients with advanced HER2-negative breast cancer. *JCO* 2023;41:1095. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1095
91. Traina T.A., Chen Y., Khoury K. et al. TBCRC 058: A randomized phase II study of enzalutamide, enzalutamide with mifepristone, and treatment of physician's choice in patients with androgen receptor-positive metastatic triple-negative or estrogen receptor-low breast cancer (NCT06099769 BCRC 058: A randomized phase II study of enzalutamide, enzalutamide with mifepristone, and treatment of physician's choice in patients with androgen receptor-positive metastatic triple-negative or estrogen receptor-low breast cancer (NCT06099769). *JCO* 2024;42:1138. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS1138
92. Stringer E.M., Saha P., Swoboda A. et al. A phase I trial of mifepristone (M), carboplatin (C), and gemcitabine (G) in advanced breast and ovarian cancer. *JCO* 2017;35:1083. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1083
93. Bellet M., Morales S., Gasol A. et al. Primary results of ONAWA (SOLTI-1802) trial: A window of opportunity trial of onapristone in postmenopausal women with progesterone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer (EBC). *Cancer Res* 2022;82(4 Suppl):P1-07-02. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-07-02

Вклад авторов

В.В. Родионов: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;

Л.А. Ашрафян, В.К. Боженко: концепция и дизайн исследования;

М.В. Родионова, А.А. Сметник: написание статьи;

В.В. Кометова, О.В. Бурменская, И.В. Колядина, Ю.В. Бикеев, Л.М. Михалёва: редактирование статьи.

Authors' contributions

V.V. Rodionov: concept and design of the study, editing the article;

L.A. Ashrafyan, V.K. Bozhenko: concept and design of the study;

M.V. Rodionova, A.A. Smetnik: writing the article;

V.V. Kometova, O.V. Burmenskaya, I.V. Kolyadina, Yu.V. Bikeev, L.M. Mikhaleva: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>

М.В. Родионова / M.V. Rodionova: <https://orcid.org/0000-0002-0658-1454>

В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

А.А. Сметник / A.A. Smetnik: <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>

Л.А. Ашрафян / L.A. Ashrafyan: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

В.К. Боженко / V.K. Bozhenko: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>

О.В. Бурменская / O.V. Burmenskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2842-3980>

Ю.В. Бикеев / Yu.V. Bikeev: <https://orcid.org/0009-0000-3757-5025>

Л.М. Михалёва / L.M. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке научных исследований в рамках Государственного задания «Персонализации адъювантной терапии больных с люминальными HER2-негативными подтипами рака молочной железы с использованием предоперационного теста на гормоночувствительность» (номер государственного учета в системе ЕГИСУ НИОКТР: 124020600031-3).

Funding. The work was carried out with partial financial support for scientific research within the framework of the State Task “Personalization of adjuvant therapy for patients with luminal HER2-negative subtypes of breast cancer using a preoperative hormone sensitivity test” (state registration number in the EGISU NIOKTR system: 124020600031-3).