

# Фулвестрант в терапии метастатического рака молочной железы

Л.Ю. Владимирова, ORCID: 0000-0003-4236-6476, e-mail: vlu@aaanet.ru  
 И.Л. Попова<sup>✉</sup>, e-mail: sofira09@rambler.ru  
 Н.А. Абрамова, ORCID: 0000-0001-7793-9794, e-mail: pylulkin@mail.ru  
 А.Э. Сторожакова, ORCID: 0000-0003-0965-0264, e-mail: maymur@list.ru  
 Н.М. Тихановская, e-mail: ntihanovskaya@mail.ru  
 К.А. Новоселова, e-mail: knovoselova@me.com  
 А.А. Лянова, e-mail: blackswan-11@mail.ru  
 Л.А. Рядинская, e-mail: riadinskaya10@mail.ru  
 М.О. Ежова, e-mail: masha\_vrach@mail.ru  
 М.А. Теплякова, e-mail: teplyakova0308@gmail.com  
 Л.К. Страхова, ORCID: 0000-0001-9517-246X, e-mail: strachova@outlook.com

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

## Резюме

**Введение:** Метастатический рак молочной железы остается неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения. Гормонотерапия показывает терапевтическую эффективность с меньшей токсичностью и лучшим качеством жизни пациентов по сравнению с химиотерапией и является основным вариантом лечения люминальных подтипов.

**Целью** нашего исследования явилась оценка эффективности и связанной с ней токсичности препарата фулвестрант при лечении метастатического рака молочной железы.

**Материалы и методы.** В исследование включались больные метастатическим раком молочной железы с люминальными подтипами, у которых имело место прогрессирование после адъювантного лечения, химиотерапии или гормонотерапии, проведенных по поводу генерализации процесса, ECOG $\leq$ 2, с адекватной функцией печени, почек, костного мозга. Препарат назначался в дозе 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день первого месяца. Оценку эффекта проводили каждые 3 месяца.

**Результаты.** Были проанализированы данные об эффективности и безопасности препарата фулвестрант при лечении 20 пациенток с метастатическим раком молочной железы во второй и последующих линиях терапии. Общий ответ на лечение составил 65% (13 пациенток), из них частичная ремиссия (ЧР) наблюдалась у 2 (10%), стабилизация процесса – у 11 (55%), прогрессирование процесса – у 7 пациенток (35%). Медиана беспрогрессивной выживаемости – 6 мес. Беспрогрессивная однолетняя выживаемость составила 45%. Медиана общей выживаемости не достигнута, учитывая небольшой срок наблюдения. Общая годовичная выживаемость составила 70%. Из нежелательных явлений у больных преобладали: астения (80%), ощущение жара, приливы (25%), головная боль, тошнота (20%).

**Выводы.** Препарат обладает достаточно высокой эффективностью у пациенток с метастатическим раком молочной железы независимо от характера предыдущего лечения, при благоприятном профиле токсичности.

**Ключевые слова:** метастатический гормонопозитивный рак молочной железы, фулвестрант, гормонотерапия, нежелательные явления, эффективность

**Для цитирования:** Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Лянова А.А., Рядинская Л.А., Теплякова М.А., Страхова Л.К. Фулвестрант в терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019;(19):58-64. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-58-64.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Fulvestrant in treatment for metastatic breast cancer

Lyubov' Yu. Vladimirova, ORCID: 0000-0003-4236-6476, e-mail: vlu@aaanet.ru  
 Irina L. Popova<sup>✉</sup>, e-mail: sofira09@rambler.ru  
 Nataliya A. Abramova, ORCID: 0000-0001-7793-9794, e-mail: pylulkin@mail.ru  
 Anna E. Storozhakova, ORCID: 0000-0003-0965-0264, e-mail: maymur@list.ru  
 Natal'ya M. Tikhonovskaya, e-mail: ntihanovskaya@mail.ru  
 Kristina A. Novoselova, e-mail: knovoselova@me.com  
 Aza A. L'yanova, e-mail: blackswan-11@mail.ru  
 Lyudmila A. Ryadinskaya, e-mail: riadinskaya10@mail.ru  
 Mariya O. Ezhova, e-mail: masha\_vrach@mail.ru  
 Mariya A. Teplyakova, e-mail: teplyakova0308@gmail.com  
 Larisa K. Strakhova, ORCID: 0000-0001-9517-246X, e-mail: strachova@outlook.com

Rostov Research Institute of Oncology; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

## Abstract

**Background.** Metastatic breast cancer is still an incurable disease, and is currently regarded as a chronic process requiring long-term treatment with periodic therapy replacements. Hormonal therapy shows its therapeutic efficacy with less toxicity and a better quality of life for patients compared with chemotherapy and is one of the main treatment for patients with luminal subtypes of breast cancer.

**The purpose** of the study was to assess the efficacy and toxicity of fulvestrant in treatment for metastatic breast cancer.

**Material and methods.** The study included patients with metastatic breast cancer with positive hormonal status developing progression after adjuvant treatment or chemotherapy or hormonal therapy due to metastatic cancer, ECOG $\leq$ 2, with normal liver, kidney and marrow function. Fulvestrant was administered intramuscularly 500 mg once a month with a loading dose 500 mg on day 14 of the first month. The effect was evaluated every 3 months.

**Results.** We analyzed the efficacy and safety of fulvestrant in second-line and over treatment of 20 patients with metastatic breast cancer. Overall response was 65% (13 patients), including partial remission (PR) in 2 (10%) and stabilization in 11 (55%) patients. Progression was found in 7 (35%) patients. The median of relapse-free survival was 6 month. 1-year overall event-free survival was 45%. The median of overall survival was not reached due to the short observation period. 1-year overall survival was 70%. Adverse events in our group of patients included asthenia (80%), hot flushes (25%), headache and nausea (20%).

**Conclusions.** The efficacy of fulvestrant in patients with metastatic breast cancer was high enough and did not depend on the previous treatment, with a favorable toxicity profile.

**Keywords:** metastatic hormone-positive breast cancer, fulvestrant, hormonal therapy, adverse events, toxicity

**For citation:** Vladimirova L.Y., Popova I.L., Abramova N.A., Storozhakova A.E., Tikhonovskaya N.M., Novoselova K.A., Lyanova A.A., Ryadinskaya L.A., Ezhova M.O., Teplyakova M.A., Strakhova L.K. Fulvestrant in treatment for metastatic breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):58-64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-58-64.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В развитых странах в структуре онкологической заболеваемости женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е или 2-е место (20–25% всех случаев рака). РМЖ на протяжении последних десятилетий остается самым распространенным злокачественным новообразованием у женского населения [1, 2]. Более чем у половины больных РМЖ на том или ином этапе заболевания развиваются отдаленные метастазы. К сожалению, метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. Именно поэтому важнейшей целью лечения мРМЖ является не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение и улучшение ее качества [3]. Гормонотерапия эффективна в среднем у трети больных. Эффективность метода при наличии в опухоли рецепторов достигает 50–70%; если присутствуют рецепторы одного типа, эффективность снижается до 33%; приблизительно 11% рецептор-отрицательных опухолей отвечают на гормональное лечение. Успехи гормонотерапии распространенного РМЖ связаны с применением препаратов системного действия, таких как антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, прогестины, а также агонист рилизинг-лютеинизирующего гормона золадекс [4]. Такие опухоли, как правило, являются менее агрессивными, имеют более благоприятное клиническое течение, прогноз, меньшую вероятность рецидива по сравнению с гормоннезависимыми формами заболевания. У пациенток с гормонозависимым мРМЖ эндокринная терапия является наиболее важной системной терапией, положительно влияющей на течение опухолевого процесса.

Гормонотерапия проявляет терапевтическую эффективность при меньшей токсичности и лучшем качестве жизни пациентов по сравнению с химиотерапией [5].

Гормонотерапия рецидивирующего РМЖ и мРМЖ располагает достаточно широким спектром лекарственных воздействий. У женщин в постменопаузе возможно использование нестероидных ингибиторов ароматазы – НИА (анастрозола или летрозоло), стероидных ингибиторов ароматазы – ИА (экземестана), модуляторов эстрогеновых рецепторов (ЭР) в сыворотке – SERM (тамоксифена или торемифена), антагониста ЭР (фулвестранта), прогестинов (мегестрола ацетата), андрогенов и высоких доз эстрогенов [6, 7]. Кроме того, в последнее время было предложено использование ряда комбинаций, в частности экземестана с эверолимусом, палбоциклиба с фулвестрантом или летрозолом [8–11]. В исследованиях FALCON, CONFIRM, PALOMA-3, BOLERO-2 было зафиксировано снижение эффективности гормонотерапии от первой к третьей линии, однако тенденция к преимущественной результативности лечения у больных без висцеральных метастазов сохранялась [12, 13]. Решение о выборе терапии должно быть основано на характеристиках не только опухоли, но и пациентки. При этом следует учитывать возраст больной, длительность интервала без проявлений заболевания после адъювантной терапии, характер поражения и вовлеченность в процесс внутренних органов, сопутствующие заболевания, токсические проявления предполагаемых режимов [14]. У больных как в пре-, так и постменопаузе, отвечающих на эндокринные воздействия, клинически оправдано последовательное использование вариантов гормонотерапии по мере прогрессирования заболевания. Получение ответа в виде уменьшения опухоли или длительной стабилизации заболевания является клинически оправданным [15].

При разработке новых гормональных препаратов для лечения РМЖ важной составляющей является устранение частичных свойств агониста эстрогенов. Антиэстроген, имеющий высокое сродство к рецепторам эстрогенов и одновременно лишенный свойств агониста, может иметь значительные преимущества перед тамоксифеном при лечении гормоночувствительных опухолей [16, 17].

Фулвестрант – препарат для инактивации пролиферативного каскада, вызванного ER. В основе его действия лежит полный блок активации, димеризации и транслокации рецепторов в ядро клетки, расщепление рецепторов в лизосомах [18, 19].

В то время как механизм действия тамоксифена основан на антагонизме с ER, фулвестрант оказывает прямое разрушающее воздействие на ER. Тамоксифен действительно препятствует эстрогензависимой активации рецепторов, но в ответ на стимуляцию киназы рецептора провоцирует эту активацию. Ингибиторы ароматазы не влияют на киназную активацию рецепторов. В отличие от ингибиторов ароматазы фулвестрант подавляет как эстрогензависимую, так и эстрогеннезависимую активацию ER. Соответственно, тамоксифен и ингибиторы ароматазы эффективны только в отношении отдельных компонентов сигнального каскада ER [18]. Кроме того, удобный прием препарата позволяет пациентам поддерживать приверженность терапии на должном уровне: в клинической практике используется доза 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день первого месяца [18, 20].

В исследовании CONFIRM III фазы у больных ЭР-позитивным РМЖ сравнивали дозы фулвестранта 500 мг каждые 2 недели трижды, а далее по 500 мг 1 раз в месяц с ежемесячным использованием фулвестранта в дозе 250 мг. Результатом явилось улучшение ВБП при использовании режима в 500 мг ( $p=0,006$ ) [21]. Это указало на возможность более длительных ответов на более высокую дозу фулвестранта. Окончательный анализ показал, что фулвестрант в этой дозе позволил увеличить медиану ОВ на 4,1 мес. (26,4 мес. Vs 22,3 мес.,  $p=0,02$ ), а также снизить риск смерти на 19%. Таким образом, фулвестрант способствует повышению общей выживаемости, отдалает сроки прогрессирования заболевания и позволяет больным мРМЖ сохранить хорошее качество жизни [22, 23].

**Целью** нашего исследования явилась оценка эффективности и связанной с ней токсичности препарата фулвестрант при лечении мРМЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались больные мРМЖ с положительным гормональным статусом, у которых имело место прогрессирование после адъювантной химиотерапии или гормонотерапии, химиотерапии или гормонотерапии в связи с генерализацией процесса, ECOG $\leq$ 2, с адекватной функцией печени, почек, костного мозга. Препарат назначался в дозе 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день

первого месяца. Оценку эффекта проводили каждые 3 месяца приема препарата согласно критериям RECIST 1.0 по результатам спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

Оценивали непосредственный противоопухолевый эффект. Токсичность проводимого лечения оценивалась по критериям CTCAE 4, проводился анализ общей и беспрогрессивной выживаемости по модели Каплана – Майера. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0.

В исследование были включены 20 пациенток в возрасте 36–72 лет, средний возраст составил 58,4 года (табл. 1).

● **Таблица 1.** Распределение больных раком молочной железы по возрасту

● **Table 1.** Age distribution of patients with breast cancer

30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70–79 лет	Итого
2 (10%)	3 (15%)	4 (20%)	7 (35%)	4 (20%)	20 (100%)

Все больные мРМЖ исходно имели различные стадии заболевания, которые представлены в таблице 2.

● **Таблица 2.** Исходно установленная степень распространения процесса у больных мРМЖ

● **Table 2.** Initially established degree of process dissemination in patients with mBC

Стадии	I	II	III	IV	ИТОГО
	2 (10%)	8 (40%)	5 (25%)	5 (25%)	20 (100%)

Независимо от исходной стадии болезни, к началу терапии у всех пациенток был метастатический распространенный опухолевый процесс.

У 4 (20%) пациенток отмечено прогрессирование заболевания на фоне адъювантной химиотерапии, у 8 (40%) – на фоне гормонотерапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы), у 8 (40%) – на фоне химиотерапии.

В таблице 3 представлено распределение метастазов: у 8 пациенток (40%) в процесс было вовлечено более двух органов и систем: кости, печень, легкие. Метастатическое поражение одной системы определено у 6 пациенток (30%) и было представлено поражением костей; сочетанное поражение легких и костей выявлено у 3 (15%), костей и мягких тканей – также у 3 (15%) больных.

● **Таблица 3.** Распределение метастазов у пациенток (n = 20)

● **Table 3.** Dissemination of metastases in patients (n = 20)

Локализация метастазов	Число больных, n (%)
Изолированное поражение костей	6 (30%)
Легкие и/или плевра + кости	3 (15%)
Кости + полиорганное метастатическое поражение	8 (40%)
Кости и мягкие ткани	3(15%)

Сроки лечения составили от 3 до 32 месяцев, терапию продолжали до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

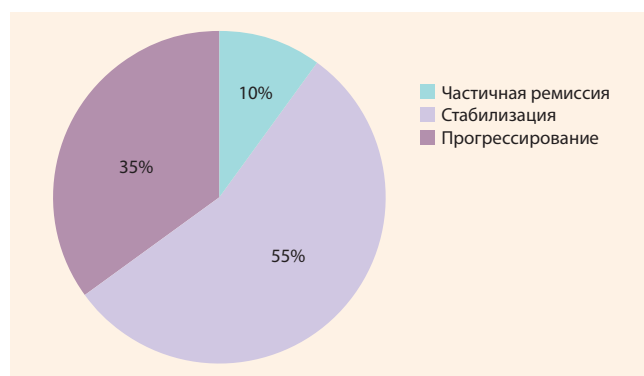
Таким образом, в среднем лечение продолжалось до 6 мес. у 14 пациенток (70%); до 15 мес. – у 3 (15%), 2 пациентки находятся на терапии в течение 32 мес. При прогрессировании процесса пациентки подвергались другому лечению: либо химиотерапии, либо замене гормонотерапии на ингибиторы циклин-зависимых киназ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общий ответ составил 65% (13 пациенток), из них у 2 пациенток (10%) с метастатическим поражением костей – частичная ремиссия (ЧР), у 11 (55%) – стабилизация процесса.

Результаты проведенного лечения представлены на рисунке 1.

- **Рисунок 1.** Непосредственные результаты противоопухолевой терапии препаратом фулвестрант у пациенток с мРМЖ
- **Figure 1.** Short-term results of anticancer fulvestrant therapy in patients with mBC



При анализе полученных ответов в зависимости от предшествующей терапии отмечено, что из 11 пациенток со стабилизацией процесса 3 были после лечения ИА,

3 – после приема тамоксифена, 3 – после адъювантной химиотерапии, 2 – после химиотерапии по поводу метастатического процесса. Прогрессирование процесса отмечено у 7 пациенток (35%): 3 – после химиотерапии по поводу метастатического процесса, 2 – после лечения ИА, 2 – после приема тамоксифена.

Изучение токсичности проводимой гормонотерапии, согласно СТС АЕ 4.0, показало, что из нежелательных явлений (НЯ) в нашей группе больных преобладали следующие: астения 1–2 ст. у 80% пациенток, а также ощущение жара (приливы) в 25%, головная боль, тошнота в 20% случаев.

Спектр и выраженность НЯ терапии препаратом фулвестрант представлены в таблице 4.

- **Таблица 4.** Токсические проявления терапии препаратом фулвестрант у пациенток с мРМЖ (n = 20)

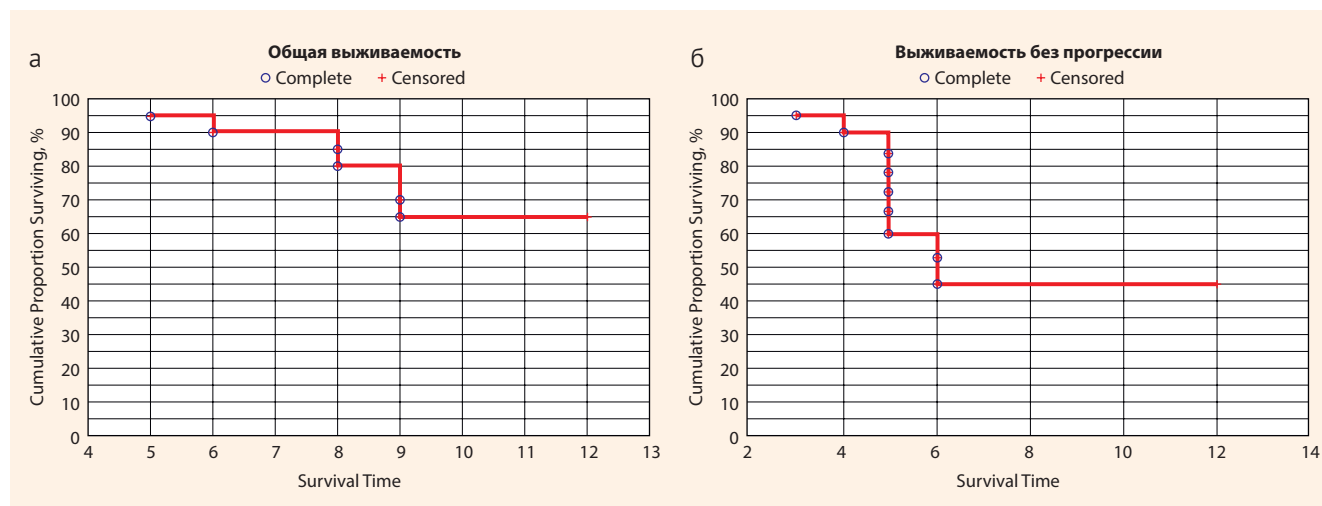
- **Table 4.** Toxicity of fulvestrant therapy in patients with mBC (n = 20)

Проявления токсичности	Степень 1–2	Степень 3 и более
Астения	16 (80%)	4 (20%)
Ощущение жара (приливы)	5 (25%)	0
Тошнота	4 (20%)	0
Головная боль	4 (20%)	0
Повышение уровня АСТ	3 (15%)	0
Повышение уровня АЛТ	2 (10%)	0

В целом следует отметить удовлетворительную переносимость препарата, несмотря на перечисленные возможные НЯ.

Медиана беспрогрессивной выживаемости (ВБП) составила 6 мес. Одногодичная ВБП – 45%. Медиана общей выживаемости не достигнута, учитывая небольшой срок наблюдения. Общая годичная выживаемость составила 70% (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Выживаемость. а) показатели одногодичной ВБП, б) показатели общей одногодичной выживаемости больных
- **Figure 2.** Survival. а) indicators of 1-year PFS, б) indicators of 1-year overall survival of patients



Полученные результаты одногодичной ВБП и общей выживаемости подтверждают данные об эффективности и универсальности применения препарата фулвестрант в группе больных, ранее получавших лечение химиопрепаратами или гормонотерапией, а значение этих показателей соответствует литературным данным [23, 24].

В исследовании FIRST II фазы оценивали эффективность и безопасность фулвестранта 500 мг и анастрозола 1 мг в первой линии терапии больных мРМЖ в менопаузе. В группе фулвестранта медиана ВБП составила 23,4 месяца, в группе анастрозола – 13,1 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 54,1 и 48,4 месяца соответственно [25].

Так, в исследовании FALCON выявлено дополнительное увеличение ВБП еще на 2,8 месяца по сравнению с ИА анастрозолом. Исследование II фазы эффективности фулвестранта при мРМЖ в постменопаузе после прогрессии на терапии ИА продемонстрировало возможность частичного ответа у 14,3% больных, а также стабилизацию заболевания в течение 6 мес. у 20,8% пациенток [26]. Однако стоит учитывать, что в этом исследовании использовалась дозировка фулвестранта 250 мг. Как было указано ранее, в исследовании CONFIRM [21], фулвестрант в

дозировке 500 мг был более эффективен, чем в дозировке 250 мг. В сетевом метаанализе было показано, что фулвестрант в дозировке 500 мг в первой линии эффективнее эксместана по ВБП (ОР 0,65, 95% ДИ 0,47–0,91) и ОВ (ОР 0,56, 95% ДИ 0,33–0,95) [28]. Проспективное исследование FALCON III фазы продемонстрировало значительное увеличение ВБП на фулвестранте (500 мг) в сравнении с анастрозолом (1 мг) в качестве 1-й линии гормональной терапии у пациенток в постменопаузе с распространенным гормоночувствительным (HR+) РМЖ, ранее не получавших гормональную терапию [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ применения фулвестранта показал, что препарат обладает достаточно высокой эффективностью при лечении пациенток с метастатическим раком молочной железы независимо от характера предшествующего лечения, при благоприятном профиле токсичности.



Поступила / Received 14.10.2019  
Отрецензирована / Review 29.10.2019  
Принята в печать / Accepted 03.11.2019

## Список литературы

1. Крамчанинов М.М. Современные представления об оптимизации эндокринной терапии метастатического РЭ+/РП+, HER2 рака молочной железы: обзор литературы. *Oncologiya = Oncology*. 2017;(8). Режим доступа: <http://medline.ru/public/art/tom18/art30.html>.
2. Кравченко Д.Н., Пароконная А.А., Нечушкин М.И., Автомонов Д.Е. Особые подходы в гормональном лечении рака молочной железы у больных молодого возраста. *Клиническая практика*. 2016;(2):15–19. Режим доступа: <http://www.clinpractice.ru/upload/iblock/8ce/8cef3a1f8fe416dc983a0ffddab88467.pdf>.
3. Артамонова Е.В. Новая стратегия лекарственного лечения люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2017;(6):30–37. doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-30-37.
4. Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А. Современные принципы лечения рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2017;16(1):12–15. Режим доступа: <https://medalphabet.elpub.ru/jour/article/view/146>.
5. Рамазанова М.С., Голякова А.В., Попов М.Ю., Кисличко С.А. Гормонотерапия в лечении метастатического рака молочной железы (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2018;(4):54–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36921702>.
6. Смагулова К.К., Уколова Е.А., Чичуа Н.А., Курманкулова А.Ж. Клинический случай лечения люминального метастатического рака молочной железы. *Онкология и радиология Казахстана*. 2017;(4):37–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36470480>.
7. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;25(34):3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
8. Finn R.S., Martin M., Rugo H. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;20(375):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
9. Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;3(373):209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
10. Семиглазов В.Ф., Дашян Т.А., Семиглазов В.В. Эндокринотерапия рака молочной железы: преодоление резистентности. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(10):32–40. Режим доступа: [http://umedp.ru/articles/endokrinoterapiya\\_raka\\_molochnoy\\_zhelezy\\_preodolenie\\_rezistentnosti.html](http://umedp.ru/articles/endokrinoterapiya_raka_molochnoy_zhelezy_preodolenie_rezistentnosti.html).
11. Плавинский С.Л., Шабалин П.И. Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбодиклиб) в терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затраты-последствия. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(4):19–25. doi: 10.21294/1814-4861-16-4-19-25.
12. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;4(17):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
13. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I. et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv. Ther.* 2013;10(30):870–884. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.
14. Стенина М.В. Новейшие исследования гормональной терапии распространенного РМЖ. Пришло ли время изменить парадигму гормональной терапии рака молочной железы? Предпосылки к различиям в эффективности препаратов гормональной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(37). [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_30488203\\_37921426.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_30488203_37921426.pdf).
15. Владимиров Л.Ю. Фулвестрант в эндокринной терапии рецидивирующего и метастатического рака молочной железы. *Современная Онкология*. 2016;18(4):23–26. <https://con-med.ru/magazines/contemporary/>
16. Patani N., Martin L.A. Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014;1(382):683–694. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.038>.
17. Высоцкая И.В. Фазлодек в эндокринотерапии рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;(22):18–21. <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-vozmozhnosti-endokrinoterapii-raka-molochnoy-zhelezy>.
18. Семиглазова Т.Ю. Новейшие исследования гормональной терапии распространенного РМЖ. Пришло ли время пересмотреть стандарты? Прошлое и настоящее гормональной терапии распространенного рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(37):26–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30488203..>
19. Toy W., Shen Y., Won H. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*. 2013;12(45):1439–1445. doi: 10.1038/ng.2822.
20. Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer*. 2004;90(1):S2–S6. doi: 10.1038/sj.bjc.6601629.
21. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;(28):4594–600. doi: 10.1200/JCO.2010.30.6266.
22. Константинова М.М., Гуртов С.Л., Тришкина Е.А., Стаценко Г.Б., Королева И.А., Кузьмина Е.С., Белоногов А.В., Шевелева Л.П., Эфендиев В. Режимы второй эндокринной терапии у больных распространенным РМЖ и их влияние на качество жизни (по данным российского многоцентрового проспективного когортного наблюдения исследования LINE). *Эффективные опухоли*. 2017;3(7):75–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32329758>.

23. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;(106):dj1337. doi: 10.1093/jnci/djt337.
  24. Красильникова С.Ю., Петкау В.В. Опыт применения препарата фулвестрант (фазлодекс) в лечении метастатического рака молочной железы. *Уральский медицинский журнал.* 2015;(7(130)):48–50. Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=24313371>.
  25. Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin. Oncol.* 2009;27(27):4530–4535. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1136.
  26. Ingle J.N., Suman V.J., Rowland K.M. et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol.* 2006;(24):1052–1056. Available at: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.04.1053?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.04.1053?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed).
  27. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol.* 2008;(26):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
  28. Telford et al. A network meta-analysis of fulvestrant vs alternative first-line endocrine therapies for endocrine therapy-naïve postmenopausal hormone receptor-positive advanced or metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15 suppl):e12545–e12545. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.e12545.
  29. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;388(10063): 2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
- 
- ## References
1. Kramchaninov M.M. Modern ideas on the optimization of endocrine therapy of metastatic RE + / RP +, HER2-breast cancer: a review. *www.medline.ru. Oncologiya = Oncology.* 2017;(8). (In Russ.) Available at: <http://medline.ru/public/art/tom18/art30.html>.
  2. Kravchenko D.N., Parokonnaya A.A., Neshushkin M.I., Avtomonov D.E. Special approaches in the hormonal treatment of breast cancer in young patients. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical practice.* 2016;(2):15–19. (In Russ.) Available at: <http://www.clinpractice.ru/upload/iblock/8ce/8cef3a1f8fe416dc983a0ffddab88467.pdf>.
  3. Artamonova E.V. A new drug strategy for the treatment of luminal HER2-negative metastatic breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(6):30–37. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-30-37.
  4. Zikiryakhodzhayev A.D., Rasskazova E.A. Modern principles for the treatment of breast cancer. *Meditsinskiy alfavit=Medical alphabet.* 2017;1(16). (In Russ.) Available at: <https://medalphabet.elpub.ru/jour/article/view/146>.
  5. Ramazanova M.S., Golyakova A.V., Popov M.YU., Kislichko S.A. Hormonotherapy in the treatment of metastatic breast cancer (literature review). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Medical Newsletter Of Vyatka.* 2018;(4):54–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36921702>.
  6. Smagulova K.K., Ukolova E.A., Chichua N.A., Kurmankulova A.ZH. A clinical case for the treatment of luminal metastatic breast cancer. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana = Oncology and radiology of Kazakhstan.* 2017;(4):37–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36470480>.
  7. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J. Clin Oncol.* 2016;25(34):3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
  8. Finn R.S., Martin M., Rugo H. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;20(375):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
  9. Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;3(373):209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
  10. Semiglazov V.F., Dashyan T.A., Semiglazov V.V. Breast Cancer Endocrinotherapy: Overcoming Resistance. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2015;(10):32–40. (In Russ.) Available at: [http://umedp.ru/articles/endokrinoterapiya\\_raka\\_molochnoy\\_zhelezy\\_preodolenie\\_rezistentnosti.html](http://umedp.ru/articles/endokrinoterapiya_raka_molochnoy_zhelezy_preodolenie_rezistentnosti.html).
  11. Plavinskiy S.L., Shabalnik P.I. The use of an inhibitor of cyclin-dependent kinases 4/6 (palbociclib) in the treatment of hormone-dependent metastatic breast cancer. Cost-benefit analysis. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncology Journal.* 2017;16(4):19–25. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-16-4-19-25.
  12. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;4(17):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
  13. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I. et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013;10(30):870–884. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.
  14. Stenina M.V. The latest research on hormone therapy for advanced breast cancer. Is it time to change the paradigm of hormone therapy for breast cancer? Preconditions for differences in the effectiveness of hormone therapy drugs. *Effective pharmacotherapy.* 2017;(37). (In Russ.) Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_30488203\\_37921426.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_30488203_37921426.pdf).
  15. Vladimirova L.Yu. Fulvestrant in endocrine therapy of recurrent and metastatic breast cancer. *Sovremennaya Onkologiya = Modern Oncology.* 2016;18(4):23–26. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-04-2016/fulvestrant\\_v\\_endokrinnoyterapii\\_retsidiviruyushchego\\_i\\_metastaticheskogo\\_raka\\_molochnoy\\_zhelezy](https://con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-04-2016/fulvestrant_v_endokrinnoyterapii_retsidiviruyushchego_i_metastaticheskogo_raka_molochnoy_zhelezy).
  16. Patani N., Martin L.A. Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014;1(382):683–694. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.038>.
  17. Vysotskaya I.V. Faslodex in endocrinotherapy of breast cancer. *Effective pharmacotherapy.* 2011;(22):18–21. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennyye-vozmozhnosti-endokrinoterapii-raka-molochnoy-zhelezy>.
  18. Semiglazova T.Yu. The latest research on hormone therapy for advanced breast cancer. Is it time to revise the standards? Past and present hormone therapy for advanced breast cancer. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2017;(37):26–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30488203>.
  19. Toy W., Shen Y., Won H. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet.* 2013;12(45):1439–1445. doi: 10.1038/ng.2822.
  20. Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer.* 2004;(90):152–156. doi: 10.1038/sj.bjc.6601629.
  21. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;(28):4594–600. See accompanying editorial. doi: 10.1200/JCO.2010.30.6266.
  22. Konstantinova M.M., Gutorov S.L., Trishkina E.A., Statsenko G.B., Koroleva I.A., Kuzmina E.S., Belonogov A.V., Sheveleva L.P., Efendiev V. The modes of the second endocrine therapy in patients with advanced breast cancer and their impact on the quality of life (according to the Russian multicenter prospective cohort observational study LINE). *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors.* 2017;3(7):75–76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32329758>.
  23. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;(106):dj1337. doi: 10.1093/jnci/djt337.
  24. Krasil'nikova S.yu., Petkau V.V. Experience with the use of the drug fulvestrant (phaslolex) in the treatment of metastatic breast cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal.* 2015;(7(130)):48–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24313371>.
  25. Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin. Oncol.* 2009;27(27):4530–4535. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1136.
  26. Ingle J.N., Suman V.J., Rowland K.M. et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol.* 2006;(24):1052–1056. Available at: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.04.1053?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.04.1053?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed).
  27. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol.* 2008;(26):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
  28. Telford et al. A network meta-analysis of fulvestrant vs alternative first-line endocrine therapies for endocrine therapy-naïve postmenopausal hormone receptor-positive advanced or metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15 suppl):e12545–e12545. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.e12545.
  29. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;388(10063): 2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.

**Информация об авторах:**

**Владимирова Любовь Юрьевна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; , ORCID: 0000-0003-4236-6476, e-mail: vlu@aaanet.ru

**Попова Ирина Леонидовна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: sofira09@rambler.ru

**Абрамова Наталия Александровна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-7793-9794, e-mail: pylulkin@mail.ru

**Сторожакова Анна Эдуардовна**, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0965-0264, e-mail: maymur@list.ru

**Новоселова Кристина Александровна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: knovoselova@me.com

**Рядинская Людмила Алексеевна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: riadinskaya10@mail.ru

**Тихановская Наталья Михайловна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

**Льянова Аза Ахметовна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: blackswan-11@mail.ru

**Теплякова Мария Андреевна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: teplyakova0308@gmail.com

**Ежова Мария Олеговна**, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: masha\_vrach@mail.ru

**Страхова Лариса Константиновна**, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: strachova@outlook.com

**Information about the authors:**

**Lyubov' Yu. Vladimirova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4236-6476, e-mail: vlu@aaanet.ru

**Irina L. Popova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: sofira09@rambler.ru

**Nataliya A. Abramova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-7793-9794, e-mail: pylulkin@mail.ru

**Anna E. Storozhakova**, Cand. of Sci. (Med.), Physician, Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0965-0264, e-mail: maymur@list.ru

**Natal'ya M. Tikhonovskaya**, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

**Kristina A. Novoselova**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: knovoselova@me.com

**Aza A. L'yanova**, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: blackswan-11@mail.ru

**Lyudmila A. Ryadinskaya**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: riadinskaya10@mail.ru

**Mariya O. Ezhova**, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: masha\_vrach@mail.ru

**Mariya A. Teplyakova**, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: teplyakova0308@gmail.com

**Larisa K. Strakhova**, Junior Researcher, Department of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: strachova@outlook.com