

Фулвестрант в лечении люминального метастатического рака молочной железы: баланс эффективности и безопасности

И.А. Королева✉, ORCID: 0000-0002-1836-0851, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

М.В. Копп, ORCID: 0000-0002-2783-9493, e-mail: mvkopp@mail.ru

Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Резюме

В обзоре представлены результаты исследований фулвестранта при метастатическом раке молочной железы (МРМЖ). Гормонотерапия является эффективным методом лечения гормоночувствительного МРМЖ даже при наличии висцеральных метастазов, в отсутствие висцерального криза и без выявленной резистентности к эндокринотерапии. В период пандемии COVID-19 для больных гормоночувствительным МРМЖ гормонотерапия является более безопасной по сравнению с химиотерапией, т. к. не приводит к иммуносупрессии. Фулвестрант является «чистым антиэстрогеном», он обладает большим сродством к рецепторам эстрогенов, чем тамоксифен. Фулвестрант является одновременно конкурентным антагонистом и селективным деградатором рецепторов эстрогена (SERD), данный механизм действия обеспечивает полное блокирование эстрогенового сигнального пути. В исследовании III фазы CONFIRM была определена оптимальная доза фулвестранта – 500 мг 1 раз в 28 дней, нагрузочная доза – 500 мг в 15-й день 1-го мес. терапии. В исследовании III фазы FALCON (n = 462), в которое были включены больные МРМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие никакой эндокринной терапии, сравнивался фулвестрант 500 мг с ингибитором ароматазы анастрозолом. Статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) было достигнуто при терапии фулвестрантом по сравнению с анастрозолом: 16,6 мес. в группе фулвестранта против 13,8 мес. при применении анастрозола (ОР 0,797; 95% ДИ 0,637–0,999; p = 0,0486). Подгрупповой анализ показал, что пациенты без висцеральных метастазов могут извлечь наибольшую пользу из приема фулвестранта. Во всех исследованиях фулвестрант 500 мг продемонстрировал хороший профиль токсичности, поэтому он изучается как компонент комбинированной гормонотерапии. В исследовании PALOMA-3 комбинация фулвестранта с палбоциклибом (ингибитор CDK4/6) продемонстрировала медиану ВВП 9,5 мес., монотерапия фулвестрантом – 4,6 мес. (ОР 0,46, p < 0,0001). В исследовании MONALEESA-3 медиана ВВП у пациенток, получавших рибоциклиб с фулвестрантом, по сравнению с теми, кто принимал плацебо с фулвестрантом, была значимо выше: 20,5 мес. и 12,8 мес. соответственно (ОР 0,593; 95% ДИ: 0,480–0,732; p < 0,001). В исследовании MONARCH-2 комбинация фулвестранта и абемациклиба изучалась во 2-й линии терапии, медиана ВВП составила 16,4 мес. в группе, получавшей фулвестрант и абемациклиб, и 9,3 мес. в группе фулвестранта и плацебо (ОР 0,553; 95% ДИ 0,449–0,681; p < 0,0001).

Фулвестрант имеет удовлетворительный профиль переносимости, не требует сопроводительной терапии, входит в клинические рекомендации в монотерапии и комбинированной терапии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, фулвестрант, рецепторы эстрогенов, гормонотерапия, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб

Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Фулвестрант в лечении люминального метастатического рака молочной железы: баланс эффективности и безопасности. *Медицинский совет.* 2020;(9):62–72. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-62-72.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fulvestrant in the treatment of luminal metastatic breast cancer: the balance of effectiveness and safety

Irina A. Koroleva✉, ORCID: 0000-0002-1836-0851, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Mikhail V. Kopp, ORCID: 0000-0002-2783-9493, e-mail: mvkopp@mail.ru

Medical University "REAVIZ"; 227, Chapayevskaya St., Samara, 443001, Russia

Abstract

The review presents the results of studies of fulvestrant in metastatic breast cancer (MBC). Hormone therapy is an effective method of treating hormone-positive metastatic breast cancer even in the presence of visceral metastases in the absence of a visceral crisis and without detected resistance to endocrine therapy. During the COVID-19 pandemic, hormone therapy is safer for patients with hormone-positive MBC than chemotherapy, since it does not lead to immunosup-

pression. Fulvestrant is a “pure antiestrogen”, it has a greater affinity for estrogen receptors than tamoxifen. Fulvestrant is both a competitive antagonist and a selective estrogen receptor degrader (SERD), this mechanism of action provides complete blocking of the estrogen signaling pathway. In the phase III CONFIRM study, the optimal dose of fulvestrate was determined to be 500 mg once every 28 days, with a loading dose of 500 mg on day 15 of the first month of therapy. In the FALCON phase III study (n = 462), which included postmenopausal MBC patients who had not previously received any endocrine therapy, fulvestrant 500 mg was compared with the aromatase inhibitor anastrozole. Significant improvement in PFS was achieved with fulvestrant therapy compared to anastrozole: 16.6 months in the fulvestrant group versus 13.8 months with anastrozole [OR = 0.797; 95% CI 0.637–0.999; p = 0.0486]. A subgroup analysis showed that patients without visceral metastases can benefit most from taking fulvestrant. In all studies fulvestrant 500 mg has demonstrated a good toxicity profile, so it is being studied as a component of combined endocrine therapy. In the PALOMA-3 study the combination of fulvestrant with palbociclib (CDK4/6 inhibitor) demonstrated a median PFS 9.5 months, compared with monotherapy with fulvestrant – 4.6 months (HR = 0.46, p < 0.0001). In the MONALEESA-3 study, the median PFS in patients receiving ribociclib with fulvestrant was significantly higher compared to those taking placebo with fulvestrant: 20.5 months and 12.8 months, respectively (HR = 0.593; 95% CI: 0.480–0.732; p < 0.001). In the MONARCH-2 study the combination of fulvestrant and abemaciclib was studied in the second line of therapy, the median PFS was 16.4 months in the group of fulvestrant and abemaciclib, and 9.3 months in the group of fulvestrant and placebo (HR = 0.553; 95% CI 0.449–0.681; p < 0.0001). Fulvestrant has a satisfactory toxicity profile, does not require supporting therapy, and is included in the clinical recommendations for monotherapy and combination therapy.

Keywords: metastatic breast cancer, fulvestrant, estrogen receptor, endocrine therapy, palbociclib, ribociclib, abemaciclib

For citation: Koroleva I.A., Kopp M.V. Fulvestrant in the treatment of luminal metastatic breast cancer: the balance of effectiveness and safety. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):62–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-62-72.

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

ВВЕДЕНИЕ

Раком молочной железы (РМЖ) в мире ежегодно заболевают 2,1 млн женщин. РМЖ является наиболее частой злокачественной опухолью у женщин и вызывает наибольшее число смертей – 15%. По оценке ВОЗ, в 2018 г. от РМЖ умерло 627 000 женщин¹ [1]. В 2018 г. заболеваемость РМЖ в Российской Федерации составила 471,5 на 100 000 населения, впервые на учет взяты 64 533 больных РМЖ. РМЖ занимает 1-е место среди злокачественных новообразований у женского населения России [2].

Сегодня разработаны высокоэффективные способы лечения РМЖ 1–3-й стадии, это значительно увеличило выживаемость больных РМЖ [3]. Главной причиной летального исхода большинства больных РМЖ является развитие рецидива и отдаленных метастазов, которые ежегодно выявляются в 30–40% наблюдений, при этом время наступления прогрессирования у конкретной больной практически непредсказуемо. В литературных источниках приводятся сведения о существовании 2 пиков прогрессирования РМЖ для больных, прошедших хирургическое лечение. Первый пик приходится на 18–24 мес. после операции, а второй наблюдается через 60 мес. [4–6]. С момента выявления метастазов более 5 лет живут 25–30%, более 10 лет –

10% больных РМЖ [7]. В настоящее время метастатический РМЖ (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием. С момента развития отдаленных метастазов цель лечения меняется с выздоровления² на увеличение продолжительности жизни при сохранении удовлетворительного качества жизни [8]. Достигнутые успехи лекарственной терапии позволяют на сегодняшний день рассматривать мРМЖ как хроническую болезнь, протекающую с периодическими ухудшениями состояния, требующими лечения.

РМЖ является гетерогенным заболеванием, включающим несколько молекулярно-генетических подтипов, которые различаются по прогнозу, клиническому течению и чувствительности к лекарственной терапии. В реальной клинической практике используется определение суррогатного подтипа на основании исследования уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), HER2 и Ki67. Выбор терапии основывается на клинико-патологическом (суррогатном) подтипе опухоли [8]. Наиболее частыми подтипами РМЖ являются люминальный А и люминальный В, главной характеристикой которых является положительный статус РЭ, а следовательно, гормоночувствительность опухоли. Частота РЭ-позитивного (РЭ+) РМЖ составляет 75%, для этих больных воздей-

¹ WHO. Breast cancer: prevention and control. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en>.

² WHO. Breast cancer: prevention and control. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en>.

ствии на РЭ является высокоэффективным методом терапии [9].

В течение нескольких последних лет в онкологии произошел ренессанс эндокринотерапии гормоночувствительного мРМЖ. У больных с гормоночувствительным мРМЖ при прогрессировании заболевания удается добиться лечебного эффекта при последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии [10]. Агрессивный подход к терапии мРМЖ был основным достаточно длительный период времени, в качестве основной цели терапии наиболее часто использовались объективный ответ (ОО) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Несмотря на эффективность применения последовательных линий химиотерапии, онкологи были вынуждены признать, что качество жизни больных, получающих химиотерапию, выражено страдает. Понимание того, что мРМЖ является хроническим заболеванием, привело также к пониманию важности постулата: цель проводимой терапии – прежде всего, не уменьшение метастатического очага, а увеличение общей выживаемости (ОВ) при сохранении качества жизни.

В метаанализ были включены данные 7 исследований терапии РЭ+ мРМЖ, 374 больных получали химиотерапию, 393 – гормонотерапию. Частота ОО была 35% при химиотерапии и 28% при гормонотерапии, при этом очевидно небольшое различие в непосредственной эффективности и принципиальное различие в переносимости. Чрезвычайно важным результатом этого метаанализа является то, что при оценке ОВ не было выявлено значимого различия [11].

Гормонотерапия является эффективным методом лечения гормоночувствительного мРМЖ даже при наличии висцеральных метастазов, в отсутствие висцерального криза и без выявленной резистентности к гормонотерапии [12]. Переход к химиотерапии оправдан только при агрессивном течении заболевания, с поражением висцеральных органов (висцеральном кризе) и при выявлении резистентности к эндокринотерапии. Цель гормонотерапии – уменьшить стимулирующее влияние эстрогенов на гормоночувствительный мРМЖ. Для достижения этой цели необходимо либо снизить концентрацию эстрогенов в крови больной, либо заблокировать РЭ в опухоли и/или метастазах. В настоящее время для гормонотерапии применяются аналоги ГРГ (гозерелин, бусерелин, лейпрорелин), селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (тамоксифен, торемифен), антагонисты рецепторов эстрогенов (фулвестрант), нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол), стероидные ингибиторы ароматазы (эксеместан), комбинация эксеместана и эверолимуса, комбинации ингибиторов ароматазы и фулвестранта с ингибиторами CDK4/6, прогестагены.

С учетом реалий сегодняшнего дня для больных РЭ+ мРМЖ из-за пандемии COVID-19 гормонотерапия является более безопасной по сравнению с химиотерапией, т.к. не приводит к иммуносупрессии, по мнению профессиональных сообществ онкологов [12–14].

РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ

РЭ – члены III подсемейства суперсемейства стероидных ядерных рецепторов – являются одновременно транскрипционными факторами. Наиболее хорошо изучены ядерные рецепторы α и β (РЭ- α и РЭ- β) [15]. В клетках мРМЖ преобладает РЭ- β , в печени, костной ткани, головном мозге – РЭ- α ; в большинстве структур кожи и жировой ткани РЭ- β доминируют над РЭ- α ; в эндометрии РЭ- α наиболее часто проявляет пролиферативное действие, а РЭ- β – антипролиферативное [16, 17]. Лигандсвязывающие домены РЭ- α и РЭ- β обладают высокой гомологичностью и имеют аналогичную третичную структуру аминокислотной последовательности, поэтому РЭ- α и РЭ- β имеют сходную афинность к эстрогенам и антиэстрогенам [18].

Пролиферация клеток мРМЖ, несущих РЭ, обусловлена женскими половыми гормонами эстрогенами. Эстрогены являются лигандами, которые связываются с РЭ, находящимися в ядре клетки. Эстроген захватывается клетками мРМЖ из плазмы или микроокружения. В клетке эстроген соединяется с РЭ, вызывая диссоциацию белков теплового шока (БТШ) от молекулы РЭ. После связывания с эстрогеном РЭ связывается с другой такой же мономерной молекулой, создавая димер, который связывается с коактиваторами и корепрессорами в различных локусах ДНК [19], формируя элемент ответа эстрогену (ERE, estrogen response element). Воздействие эстрогенов на РЭ инициирует сигнальный каскад, приводящий к пролиферации клеток мРМЖ. Транскрипционная активность регулируется двумя активирующими функциональными доменами: AF1 и AF2. AF1, расположенный в N-концевом домене, действует независимо от эстрогена, активируясь через фосфорилирование. AF2, расположенный в лиганд-связывающем домене, требует присутствия эстрогена для активации [20]. Гормон-рецепторный комплекс в связи с другими корегуляторными белками и ДНК вызывает изменение транскрипции и синтеза белка, что ведет к изменению функции клетки и, естественно, к изменению физиологических ответов [21].

Главным физиологическим регулятором экспрессии ядерных рецепторов в организме является концентрация циркулирующих стероидных гормонов [22]. Эстрогены и селективные модуляторы РЭ (SERMs), используя посттранскрипционный механизм, усиливают синтез собственных рецепторов, (а также рецепторов прогестерона и рецепторов андрогенов) [23]. Экспрессия РЭ зависит от возраста пациента, коррелирует с большей степенью дифференцировки, меньшей пролиферативной активностью опухоли, меньшей частотой анеуплоидии, меньшей частотой амплификации онкогена *erbB2* (HER2) и сопутствующей потерей опухолевого супрессора гена *p53*, большей экспрессией рецепторов прогестерона (РП) и частотой метастазирования [24].

Как было указано выше, пролиферация клеток мРМЖ, несущих РЭ, обусловлена эстрогенами. Эстрогены – группа женских половых гормонов, образующихся в

основном в яичниках, которые ответственны за развитие женской репродуктивной системы и вторичных половых признаков. Как в пре-, так и в постменопаузе продукция эстрогена у женщин в норме осуществляется также в подкожно-жировой клетчатке, ткани молочной железы, мышечной ткани и костях, где в ходе химической реакции с помощью фермента ароматазы происходит их превращение из андрогенов [25]. У женщин в постменопаузе выявлено увеличение риска развития РМЖ при повышении уровня эстрогенов плазмы [26].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТАМОКСИФЕНА И ФУЛВЕСТРАНТА

Рассматривая взаимодействие различных веществ и рецепторов клеток, используют термины «агонисты» и «антагонисты». Агонисты (от *греч.* agonistes – соперник, агон – борьба), или миметики – вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью. При взаимодействии со специфическими рецепторами они стимулируют их. Антагонисты (от *греч.* antagonisma – соперничество, anti – против, агон – борьба) – вещества, обладающие аффинитетом, но лишённые внутренней активности, их также называют блокаторами рецепторов.

Тамоксифен является селективным модулятором рецепторов эстрогена (selective estrogen receptor modulator, SERM), другие представители этой группы используются для терапии остеопороза, овуляторной дисфункции, контрацепции. Механизм действия тамоксифена основан на прерывании эстрогенового сигналь-

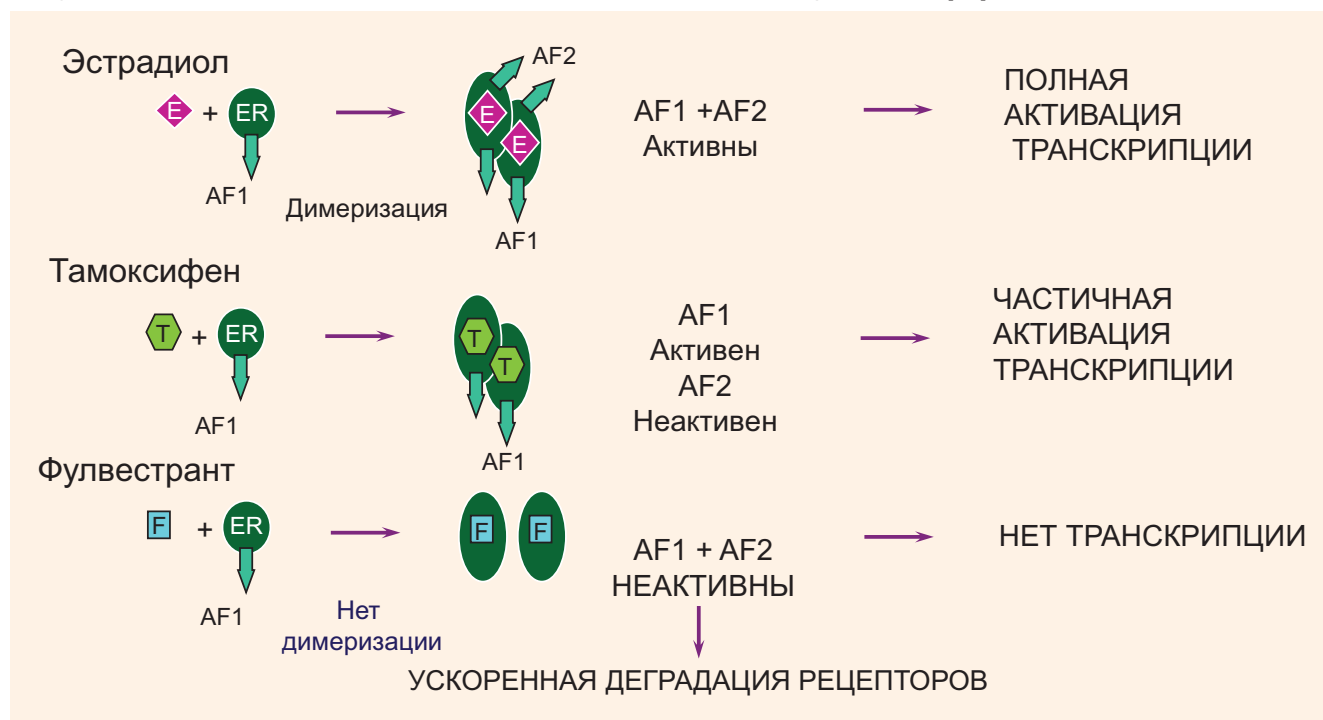
ного пути. Тамоксифен связывается с РЭ внутри ядра опухолевой клетки, при этом формирование димера РЭ происходит, но со структурными изменениями и блокированием места прикрепления коактиватора (AF2). Таким образом, значительно уменьшается регулируемая эстрогеном транскрипция генов, происходит неполное блокирование эстрогенового сигнального пути за счет остающегося активным AF1 [27].

В ткани молочной железы тамоксифен действует как антагонист эстрогена, однако в костной ткани и эндометрии – как его агонист. Это снижает неблагоприятное влияние депривации эстрогена на минеральную плотность костной ткани, но повышает риск рака эндометрия и тромбоземболических осложнений [28, 29].

Фулвестрант является «чистым антиэстрогеном», обладает большим сродством к РЭ, чем тамоксифен [30], его сродство к РЭ составляет 89% от такового у эстрадиола [31]. В отличие от тамоксифена фулвестрант-индуцированное конформационное изменение РЭ нарушает как AF2-, так AF1-связанную транскрипционную активность [27]. Комплекс, образующийся при связывании фулвестранта с РЭ, нестабилен, что приводит к его ускоренной деградации. Фулвестрант нарушает димеризацию РЭ, а образующийся нестабильный комплекс приводит к ускоренной деградации белка РЭ [32, 33]. Таким образом, фулвестрант действует как конкурентный антагонист и селективный деградатор рецепторов эстрогена (SERD), вызывая снижение уровня РЭ в клетках [27, 34] (*рис.*). Кроме того, он действует почти исключительно как антагонист РЭ, тогда как тамоксифен также является частичным агонистом РЭ [35].

● **Рисунок.** Механизм действия эстрадиола, тамоксифена и фулвестранта на рецептор эстрогенов [26]

● **Figure.** Mechanism of action of estradiol, tamoxifen and fulvestrant on estrogen receptor [26]



РАННИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУЛВЕСТРАНТА

Особенностью фулвестранта является плохая растворимость, поэтому был использован внутримышечный путь его введения, который ограничивает однократный объем и дозу препарата. В первых исследованиях доза фулвестранта составляла 250 мг каждые 28 дней. Два параллельных исследования у пациенток в постменопаузе, прогрессирующих после предшествующего эндокринного лечения, показали, что фулвестрант в дозе 250 мг каждые 4 нед. был равноэффективен анастрозолу [36, 37]. В обоих исследованиях медиана времени до прогрессирования (ВДП) для фулвестранта и анастрозола была сопоставима: 5,5 против 5,1 мес. (ОР 0,98; 95% ДИ 0,8–1,21; $p = 0,84$) и 5,4 против 3,4 мес. (ОР 0,92; 95% ДИ 0,74–1,14; $p = 0,43$) соответственно [36, 37]. Проспективно спланированный комбинированный анализ двух исследований также показал сопоставимый результат (ОР 0,96; 95% ДИ 0,83–1,11; $p = 0,61$). В каждом из исследований оба препарата были хорошо переносимы [38]. В рандомизированном исследовании EFFECT сравнивали фулвестрант в дозе 250 мг каждые 4 нед. со стероидным ингибитором ароматазы эксместаном у пациенток, ранее получавших нестероидные ингибиторы ароматазы, при этом не было выявлено различия в ВДП между фулвестрантом и эксместаном, медиана ВДП, наблюдавшаяся в обеих группах, составила 3,7 мес. (ОР 0,96; 95% ДИ 0,82–1,13; $p = 0,65$) [39]. Интересно, что в этом исследовании впервые использовался режим нагрузочной дозы для фулвестранта, при котором 500 мг давали в день 0, а затем 250 мг – в 14-й и 28-й дни, прежде чем повторять каждые 28 дней.

Следующие исследования были посвящены оптимальной дозе и режиму введения фулвестранта. В исследовании NEWEST изучали дозозависимое действие фулвестранта на целый ряд биомаркеров. В исследование были включены женщины в постменопаузе с впервые диагностированным РЭ+ ранним РМЖ. Пациентки получали фулвестрант 500 мг/мес. + 500 мг на 14-й день 1-го мес., либо 250 мг/мес. в качестве неоадьювантной терапии. Основной конечной точкой для этого исследования было изменение Ki67 опухоли от исходного уровня до 4-й нед. Исследование показало, что более высокая доза и интенсифицированный график нагрузки были связаны со значительным изменением Ki67 (-78,4% против -47,4%; $p < 0,0001$) [40]. Кроме того, более высокая доза фулвестранта вызывала снижение экспрессии РЭ на 25% при дозе 500 мг по сравнению с 13,5% при дозе 250 мг. Данные этого исследования показали, что повышенная доза не только оказывает большее влияние на пролиферацию раковых клеток, но и непосредственно влияет на экспрессию РЭ.

Новый режим дозирования фулвестранта был оценен в исследовании III фазы CONFIRM, включавшем 736 пациенток в постменопаузе, у которых было выявлено прогрессирование на предшествующей гормонотерапии. В исследовании сравнивались фулвестрант 250 мг/мес. с фулвестрант 500 мг/мес. + нагрузочная

доза 500 мг в 14-й день 1-го мес. Фулвестрант 500 мг ассоциировался со статистически значимым увеличением ВБП по сравнению с фулвестрантом 250 мг (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,94; $p = 0,006$), хотя интересно, что показатели ОО были одинаковыми между двумя группами (9,1% и 10,2% соответственно) [41]. Кроме того, ОВ также была значительно лучше в группе фулвестранта 500 мг, с медианой ОВ 26,4 мес. по сравнению с 22,3 мес. в группе 250 мг (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,96; $p = 0,02$) [42]. Оба режима дозирования были хорошо переносимы. Фулвестрант 500 мг/мес. с нагрузочной дозой теперь является рекомендуемым режимом [8–10].

ИССЛЕДОВАНИЯ С ФУЛВЕСТРАНТОМ 500 МГ

Исследование II фазы FIRST ($n = 205$) сравнивало фулвестрант 500 мг и анастрозол 1 мг у пациенток с распространенным РЭ+ РМЖ в постменопаузе, не получавших ранее гормонотерапию, или с рецидивом спустя 1 год и более после окончания адьювантной гормонотерапии. Первичной конечной точкой была клиническая польза (ОО + стабилизация заболевания в течение 24 нед. или дольше). Клиническая польза была аналогична для фулвестранта и анастрозола (72,5% против 67% соответственно), как и частота ОО (36% против 35,5%). Однако ВБП была значительно выше для фулвестранта и составила 23,4 мес. для фулвестранта и 13,1 мес. для анастрозола (ОР 0,66; 95% ДИ 0,47–0,92; $p = 0,01$) [43]. Более того, при проведении анализа ОВ был показан значимый выигрыш в группе фулвестранта, ОВ составила 54,1 мес. в группе фулвестранта и 48,4 мес. в группе анастрозола (ОР 0,70; 95% ДИ 0,5–0,98; $p = 0,04$) [43–45].

Эти результаты легли в основу исследования III фазы FALCON ($n = 462$), в которое были включены больные мРМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие никакой эндокринной терапии. В исследовании сравнивался фулвестрант 500 мг с ингибитором ароматазы анастрозолом. Статистически значимое улучшение БРВ было достигнуто при терапии фулвестрантом по сравнению с анастрозолом (16,6 мес. в группе фулвестранта против 13,8 мес. при применении анастрозола (ОР 0,797; 95% ДИ 0,637–0,999; $p = 0,0486$) [46]. Подгрупповой анализ показал, что пациенты без висцеральных метастазов могут извлечь наибольшую пользу из приема фулвестранта. БРВ в этой подгруппе составила 13,8 мес. у пациенток, получавших анастрозол, и 22,3 мес. у пациенток, получавших фулвестрант (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42–0,84).

Во всех исследованиях фулвестрант 500 мг продемонстрировал хороший профиль переносимости.

ФУЛВЕСТРАНТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Фулвестрант был изучен в различных комбинациях: либо с хорошо изученными гормональными препаратами, либо с новыми препаратами. Попытка комбинации была предсказуема, т. к. фулвестрант не только высокоэффективен, но и обладает благоприятным профилем переносимости.

В трех исследованиях изучалась комбинация фулвестранта с ингибитором ароматазы анастрозолом [47–49], были получены противоречивые результаты. Исследования FACT и SoFEA не показали никакой пользы от комбинации [47, 48], в то время как исследование SWOG S0226 продемонстрировало незначительное улучшение ВБП, которая составила 15 мес. при комбинации по сравнению с 13,5 мес. при терапии только анастрозолом (ОР 0,8; 95% ДИ 0,68–0,94; $p = 0,007$) [49]. Однако во всех этих исследованиях использовался субоптимальный режим дозирования фулвестранта: 500 мг на 1-й день, но только 250 мг на 15-й день и ежемесячно с 29-го дня.

Фулвестрант изучается в комбинациях с ингибиторами CDK4/6 и препаратами, влияющими на путь PI3K/AKT/mTOR.

Циклинзависимые киназы и регуляторные протеины циклины играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла. В опухолевых клетках нарушается ингибирование взаимодействия циклинзависимых киназ и циклинов, что ведет к активации циклиновых комплексов и усиленной пролиферации. Циклинзависимые киназы являются новой мишенью в противоопухолевой терапии. Гиперактивация циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) влечет за собой потерю контроля над пролиферацией [50].

В исследовании PALOMA-3 «компаньоном» для палбоциклиба был выбран фулвестрант в дозе 500 мг как один из самых активных препаратов при мРМЖ. В рандомизированное двойное слепое исследование III фазы PALOMA-3 была включена 521 пациентка с РЭ+HER2 отрицательным мРМЖ, у которых прогрессирование наступило на фоне или <12 мес. после завершения адъювантной гормонотерапии, или на фоне 1-й линии гормонотерапии мРМЖ, т. е. комбинация изучалась и в 1-й, и во 2-й линии гормонотерапии [51]. Больные в постменопаузе должны были иметь прогрессирование на фоне ингибиторов ароматазы. Больным в пременопаузе также назначался гозерелин. Очень важным является то, что у 60% больных в исследовании имелись висцеральные метастазы, у 39% больных в группе фулвестрант + палбоциклиб и 36% в группе фулвестрант + плацебо было >3 зон метастазирования. Больные получали фулвестрант 500 мг + плацебо или фулвестрант + палбоциклиб. Фулвестрант назначался в стандартном режиме: 500 мг внутримышечно в дни 1, 15, 29, затем ежемесячно. Палбоциклиб назначался в режиме: 125 мг/сут внутрь 3 нед., 1 нед. перерыв. Новая комбинация гормонотерапии показала рекордную медиану ВБП – 9,5 мес. по сравнению с таковой при монотерапии фулвестрантом – 4,6 мес. (ОР 0,46, $p < 0,0001$). Комбинация фулвестранта и палбоциклиба оказалась в 2 раза более эффективной и в подгруппе больных в 1-й линии терапии, и во 2-й линии терапии. У больных, ранее не получавших лечебную гормонотерапию, ВБП составила 9,5 мес. против 5,4 мес., у больных, ранее получивших 1-ю линию терапии, преимущество также сохранялось – 9,9 мес. против 4,2 мес.

ОО у больных с измеряемыми очагами составил 24,6% в группе фулвестранта и палбоциклиба против 10,9% в группе фулвестранта и плацебо. Контроль опу-

холевого роста в группе фулвестранта и палбоциклиба составил 80%. Нежелательные явления 3-й и 4-й степени тяжести зарегистрированы у 251 (73%) из 345 пациенток группы, получающей комбинацию фулвестранта с палбоциклибом, и у 38 (22%) пациенток группы, получающей фулвестрант с плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степени в группе, получающей комбинацию фулвестранта и палбоциклиба, были нейтропения (65%), анемия (3%) и лейкопения (28%). При этом частота фебрильной нейтропении оказалась схожей в обеих группах (1% и 1%). Серьезные нежелательные явления 4-й степени (по всем причинам) были зарегистрированы у 44 из 345 пациенток (13%) в группе, получающей фулвестрант + палбоциклиб, и у 30 из 172 (17%) в группе, получающей фулвестрант + плацебо. Смертельных исходов, связанных с токсическим воздействием проводимого лечения, отмечено не было [52]. Риск инфекции был низким (около 1%), как во всех исследованиях ингибиторов CDK4/6. В исследовании PALOMA-3 для оценки качества жизни использовался опросник QLQ-C30. Комбинация фулвестранта и палбоциклиба продемонстрировала улучшение всех показателей качества жизни. При оценке шкалы боли различие было статистически значимым. Комбинация фулвестранта и палбоциклиба по сравнению с фулвестрантом и плацебо позволила значимо увеличить время до усиления болевого синдрома: 8,0 мес. по сравнению с 2,8 мес. ($p < 0,001$). Интересные данные были получены в подгрупповом анализе, результаты которого были доложены на ASCO 2016. В исследовании PALOMA-3 были включены 108 больных (21% от общего числа пациенток) в пременопаузе. Они получали комбинацию гозерелин + фулвестрант + палбоциклиб или гозерелин + фулвестрант + плацебо. У 63% больных имели место висцеральные метастазы, 43% больных уже получили 1-ю линию гормонотерапии по поводу мРМЖ. В этой подгруппе пациенток с несомненно неблагоприятным прогнозом был продемонстрирован выигрыш в медиане ВБП: 9,5 мес. в подгруппе гозерелин + фулвестрант + палбоциклиб против 5,6 мес. в подгруппе гозерелин + фулвестрант + плацебо [53]. Представляется важным то, что дополнительное преимущество ингибиторов CDK4/6 наблюдалось независимо от степени эндокринной резистентности, уровня экспрессии гормональных рецепторов или мутационного статуса PIK3CA [52].

MONALEESA-3 ($n = 726$) является двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием III фазы, участники которого были рандомизированы на 2 группы в соотношении 2 : 1 [54]. Пациентки 1-й группы получали рибоциклиб (600 мг/сут перорально в течение 3 нед. с последующим перерывом длительностью 1 нед.) и фулвестрант (500 мг внутримышечно в 1-й день каждого 28-дневного цикла и дополнительно – на 15-й день 1-го цикла). Во 2-й группе больным назначали плацебо и фулвестрант. Показатель ВБП у пациенток, получавших рибоциклиб с фулвестрантом, по сравнению с теми, кто принимал плацебо с фулвестрантом, был значимо выше: медиана ВБП равна 20,5 и 12,8 мес. соответственно

(OR = 0,593; 95% ДИ: 0,480–0,732; $p < 0,001$). Общая частота ответа на терапию составила 32,4% для комбинации рибоциклиб + фулвестрант против 21,5% для комбинации плацебо + фулвестрант у всех пациенток и 40,9% против 28,7% соответственно у лиц с исходно измеряемым поражением ($p = 0,003$). Наиболее распространенными побочными эффектами, наблюдавшимися у $\geq 30\%$ участниц в обеих группах, были нейтропения, тошнота и утомляемость. У $\geq 10\%$ пациенток чаще всего отмечались нейтропения и лейкопения. Удлинение интервала QT на ЭКГ отмечено у 6,2% пациенток, получавших рибоциклиб, и у 0,8% – плацебо. Значимым является то, что токсичность комбинации была определена рибоциклибом, а фулвестрант показал себя как эффективный и малотоксичный «компаньон» ингибитора CDK4/6 [54].

В исследовании MONARCH-2 ($n = 669$) включались больные РЭ+ HER2-негативным мРМЖ. У всех участниц было выявлено прогрессирование заболевания на фоне или после проведения неоадьювантной или адьювантной гормонотерапии, в течение 12 мес. после завершения адьювантной гормонотерапии или при проведении 1-й линии гормонотерапии по поводу метастатического процесса. Пациентки были рандомизированы в соотношении 2 : 1 на 2 группы, одна из которых получала фулвестрант (500 мг в/м) с абемациклибом (перорально 150 мг 2 р/сут), а вторая – фулвестрант с плацебо. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Медиана ВБП составила 16,4 мес. в группе, получавшей фулвестрант и абемациклиб, и 9,3 мес. в группе фулвестранта и плацебо (OR 0,553; 95% ДИ 0,449–0,681; $p < 0,0001$) [55].

Второй основной мишенью для комбинированной эндокринной терапии является путь PI3K/AKT/mTOR. Было показано, что активация пути PI3K играет важную роль в развитии резистентности к эндокринной терапии [56]. Комбинированная терапия, включающая ингибитор mTOR эверолимус и эксеместан в исследовании BOLERO-2, продемонстрировала выигрыш в ВБП, но также показала значимую токсичность.

Эффективность двух различных ингибиторов PI3K, пиктилизиба и бупарлизиба, была оценена в комбинации с фулвестрантом в 3 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях: исследовании II фазы FERG1 (комбинация с пиктилизибом) [57] и исследованиях III фазы BELLE-2 и BELLE-3 (комбинация с бупарлизибом) [58, 59]. Данные молекулы не были зарегистрированы, но нам представляется важным упомянуть данные исследования, т. к. в них фулвестрант был выбран для комбинации как препарат с хорошей переносимостью. Токсичность изученных комбинаций была обусловлена только ингибиторами PI3K, а не фулвестрантом.

МУТАЦИИ ESR1 И ФУЛВЕСТРАНТ

Мутации в гене ESR1, кодирующем рецептор эстрогенов, являются важным фактором приобретенной резистентности к

эндокринотерапии мРМЖ [60]. Подобные генетические нарушения наблюдаются, как правило, в лиганд-связывающем домене и приводят к эстроген-независимой активации рецептора. Мутации ESR1 редки при первичном РМЖ, но более распространены при мРМЖ, особенно у пациентов, ранее получавших ингибиторы ароматазы, что подразумевает, что эти мутации являются приобретенными [61].

Фулвестрант – это селективный деградатор рецепторов эстрогена, следовательно, он потенциально способен приводить к деградации РЭ даже при эстроген-независимой активации рецептора. Это подтверждается данными изучения образцов ткани опухоли из исследования SoFEA, показывающими, что пациенты с мутациями ESR1 имели ВБП 5,7 мес. в группе фулвестранта по сравнению с 2,6 мес. в группе эксеместана (OR 0,52; 95% ДИ 0,30–0,92; $p = 0,02$) [62].

В исследовании FERG1 мутации ESR1 наблюдались более чем у трети пациентов. Логично предположить, что люминальный А-подтип РМЖ должен иметь большую частоту мутаций ESR1, поскольку он может подвергаться воздействию нескольких линий терапии ингибиторами ароматазы в течение более длительного периода времени, чем другие подтипы РМЖ [63].

В исследовании SoFEA пациенты с мутациями ESR1 имели выигрыш ВБП в группе фулвестранта по сравнению с группой эксеместана (HR 0,52), в то время как у пациенток с диким типом ESR1 различия ВБП не выявлялись (HR 1,07) [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фулвестрант – высокоэффективный препарат, применяемый для эндокринной терапии мРМЖ. Фулвестрант является конкурентным антагонистом и селективным деградатором РЭ, что отличает его от антиэстрогенов и SERM. Фулвестрант продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в исследованиях III фазы как в монотерапии, так и в комбинации с другими молекулами (табл.).

В соответствии с клиническими рекомендациями фулвестрант может быть назначен в монотерапии в 1-й и последующих линиях терапии, в сочетании с ингибитором CDK4/6 – во 2-й линии терапии РЭ+ HER2-негативного мРМЖ. Внутримышечный путь введения фулвестранта является одновременно и его неоспоримым достоинством, т. к. обеспечивает максимальную приверженность терапии, и его недостатком, т. к. ограничивает изучение препарата для адьювантной терапии РМЖ.

Благодаря отличному от других препаратов механизму действия и хорошему профилю переносимости фулвестрант является идеальным агентом для лечения в комбинации с другими препаратами эндокринной терапии и/или новыми молекулами.



Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020
Принята в печать / Accepted 18.06.2020

- **Таблица.** Основные клинические исследования фулвестранта при мРМЖ
 ● **Table.** Main clinical trials of fulvestrant in mBC

Тип исследования	Название	Автор	n	Вывод
Фулвестрант Монотерапия 250 мг	0020	Howell et al. [35]	451	Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 250 мг и анастрозолом 1 мг (5,5 vs. 5,1 мес.). Больные мРМЖ, прогрессирование на фоне предшествующей гормонотерапии
	0021	Osborne et al. [36]	400	Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 250 мг и анастрозолом 1 мг (5,4 vs. 3,4 мес.). Больные мРМЖ, прогрессирование на фоне предшествующей гормонотерапии
	0025	Howell et al. [35]	587	Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 250 мг и тамоксифеном 20 мг (6,8 vs. 8,3 мес.). 1-я линия терапии мРМЖ
	EFFECT	Chia et al. [38]	693	Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 500 мг Д0, 250 мг Д14, Д28, затем каждые 28 дней, и эксместаном 25 мг (3,7 vs. 3,7 мес.) Больные мРМЖ после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы
	SoFEA	Johnston et al. [47]	723	Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 500 мг Д0, 250 мг Д14, Д28, затем каждые 28 дней, и анастрозолом, фулвестрантом в монорежиме; эксместаном 25 мг (4,4 vs. 4,8 vs. 3,4 мес.). Больные мРМЖ после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы
Фулвестрант Монотерапия 500 мг	CONFIRM	Di Leo et al. [40]	736	Фулвестрант 250 мг каждые 28 дней vs. 500 мг Д0, Д14, Д28, затем каждые 28 дней. БРВ и ОВ значимо больше при применении фулвестранта 500 мг (ОР 0,80 и 0,81). Больные мРМЖ после прогрессирования на гормонотерапии
	FIRST	Robertson et al. [42]	205	Фулвестрант 500 мг Д0, Д14, Д28, затем каждые 28 дней vs. анастрозол 1 мг. Нет значимого различия в частоте ОО (36% vs. 35,5%). ВДП значимо больше в группе фулвестранта (23,4 vs. 13,1 мес.), 1-я линия терапии мРМЖ
	FALCON	Robertson et al. [45]	462	Фулвестрант 500 мг Д0, Д14, Д28, затем каждые 28 дней vs. анастрозол 1 мг. Значимое увеличение ВБП в группе фулвестранта (16,6 vs. 13,8 мес.). 1-я линия терапии мРМЖ
Комбинация с ингибитором CDK4/6	PALOMA-3	Cristofanilli et al. [51]	521	Значимый выигрыш в ВБП (9,5 vs. 4,6 мес.) при комбинации палбоциклиба и фулвестранта у пре- и постменопаузальных больных мРМЖ, которые прогрессировали на гормонотерапии
	MONALEESA-3	Fasching et al. [53]	660	Значимый выигрыш ВБП (20,5 vs. 12,8 мес.) при комбинации рибоциклиба и фулвестранта у больных мРМЖ в 1-й линии терапии
	MONARCH 2	Sledge et al. [54]	669	Значимый выигрыш в ВБП (16,4 vs. 9,3 мес.) при комбинации абемациклиба и фулвестранта у больных мРМЖ, которые прогрессировали на гормонотерапии
Комбинация с ингибитором PI3K	FERGI	Krop et al. [56]	168	Нет различия ВБП между комбинациями фулвестрант + пиктилисид и фулвестрант + плацебо (6,6 vs. 5,1 мес.). Высокая токсичность. Больные с гормонорезистентным мРМЖ
	BELLE-2	Baselga et al. [57]	1147	Значимый выигрыш ВБП в группе бупарлизид + фулвестрант vs. плацебо + фулвестрант (6,9 vs. 5 мес. в общей популяции; 7 vs. 3,2 мес. при мутации PIK3CA). Больные гормонорезистентным мРМЖ
	BELLE-3	Di Leo et al. [58]	432	Значимый выигрыш ВБП в группе бупарлизид + фулвестрант vs. плацебо + фулвестрант (3,9 vs. 1,8 мес.). Больные с прогрессированием на mTOR ингибиторах

Список литературы

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>.
- Miller K., Siegel R., Lin C., Mariotto A., Kramer J., Rowland J. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271-289. doi: 10.3322/caac.21349.
- Demicheli R., Dillekås H., Straume O., Biganzoli E. Distant metastasis dynamics following subsequent surgeries after primary breast cancer removal. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):57. doi: 10.1186/s13058-019-1139-7.
- Demicheli R., Abbattista A., Miceli R., Valagussa P., Bonadonna G. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;41(2):177-185. doi: 10.1007/BF01807163.
- Demicheli R., Bonadonna G., Hrushesky W.J., Retsky M., Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of the breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumor. *Breast Cancer Res.* 2004;6(6):689-696. doi: 10.1186/bcr937.
- Орлова Р.В., Моисеенко В.М. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы. *Практическая онкология.* 2000;(2):19-21. Режим доступа: <https://practical-oncology.ru/articles/558.pdf>.
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2017;7(3s2):105-134. Режим доступа: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_08.pdf.
- Cleator S.J., Ahamed E., Coombes R.C., Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(Suppl 1):6-17. doi: 10.3816/CBC.2009.s.001.
- Cardoso F., Costa S., Papadopoulos E., Aapro M., André F., Harbeck N. et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Annals of Oncology.* 2018;29(8):1634-1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
- Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002747. doi: 10.1002/14651858.CD002747.

12. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
13. You B, Ravaud A, Canivet A, Ganem G, Giraud P, Guimbaud R. et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):619–621. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30204-7.
14. Волкова М.И., Гладков О.А., Деньгина Н.В., Карасева В.В., Митин Т., Моисеенко В.М. и др. *Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19.* Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/COVID-19>.
15. Matthews J., Gustafsson J.A. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv.* 2003;3(5):281–292. doi: 10.1124/mi.3.5.281.
16. Ездаков Я.М., Гимаев И.А., Тихонов Д.А. Обзор современных представлений о строении и функции эстрогеновых рецепторов, их конформационных изменениях при взаимодействии с агонистами и антагонистами. *Universum: Химия и биология.* 2017;(9). Режим доступа: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083>.
17. Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2011;17(3):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18948708>.
18. Enmark E., Peltö-Huikko M., Grandien K., Lagercrantz S., Lagercrantz J., Fried G. et al. Human estrogen receptor b-gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4258–4265. doi: 10.1210/jcem.82.12.4470.
19. Klinge C.M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Research.* 2001;29(14):2905–2919. doi: 10.1093/nar/29.14.2905.
20. Movérare-Skrtic S., Börjesson A.E., Farman H.H., Sjögren K., Windahl S.H., Lagerquist M.K. et al. The estrogen receptor antagonist ICI 182,780 can act both as an agonist and an inverse agonist when estrogen receptor alpha AF-2 is modified. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(3):1180–1185. doi: 10.1073/pnas.1322910111.
21. Yaşar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol.* 2016;16(1):4–20. doi: 10.1002/rmb2.12006.
22. Stanisic V., Lonard D.M., O'Malley B.W. Modulation of steroid hormone receptor activity. *Prog Brain Res.* 2010;181:153–176. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81009-6.
23. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol Histopathol.* 2010;25(9):1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215.
24. Wenger C.R., Beardslee S., Owens M.A., Pounds G., Oldaker T., Vendely P. et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1993;28(1):9–20. doi: 10.1007/BF00666351.
25. Simpson E.R., Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Progress in Hormone Research.* 2002;57:317–338. doi: 10.1210/rp.57.1.317.
26. Key T., Appleby P., Barnes I., Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606–616. doi: 10.1093/jnci/94.8.606.
27. Wakeling A.E. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antiestrogens. *Endocr Relat Cancer.* 2000;7(1):17–28. doi: 10.1677/erc.0.0070017.
28. Powles T.J., Hickish T., Kanis J.A., Tidy A., Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):78–84. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.78.
29. Fisher B., Constantino J.P., Redmond C.K., Fisher E.R., Wickerham D.L., Cronin W.M. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(7):527–537. doi: 10.1093/jnci/86.7.527.
30. Howell A. Preliminary experience with pure antiestrogens. *Clin Cancer Res.* 2001;7(12):4369s–75s. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/12/4369s>.
31. Wakeling A.E., Bowler J. Steroidal pure antiestrogens. *J Endocrinol.* 1987;112(3):R7–R10. doi: 10.1677/joe.0.112R007.
32. Fawell S.E., White R., Hoare S., Sydenham M., Page M., Parker M.G. Inhibition of estrogen receptor-DNA binding by the "pure" antiestrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(17):6883–6887. doi: 10.1073/pnas.87.17.6883.
33. Fan M., Rickert E.L., Chen L., Aftab S.A., Nephew K.P., Weatherman R.V. Characterization of molecular and structural determinants of selective estrogen receptor downregulators. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103(1):37–44. doi: 10.1007/s10549-006-9353-2.
34. Nicholson R.I., Gee J.M., Manning D.L., Wakeling A.E., Montano M.M., Katzenellenbogen B.S. Responses to pure antiestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;761(1):148–163. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb31376.x.
35. Howell S.J., Johnston S.R., Howell A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(1):47–66. doi: 10.1016/j.beem.2003.08.002.
36. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U.R. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3396–3403. doi: 10.1200/JCO.2002.10.057.
37. Osborne C.K., Pippet J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386–3395. doi: 10.1200/JCO.2002.10.058.
38. Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A., Jones S.E., Mauriac L., Ellis M. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003;98(2):229–238. doi: 10.1002/cncr.11468.
39. Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federico M. 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 EFECT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
40. Kuter I., Gee J.M., Hegg R., Singer C.F., Badwe R.A., Lowe E.S. et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(1):237–246. doi: 10.1007/s10549-011-1947-7.
41. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. 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(30):4594–4600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415.
42. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(1):djt337. doi: 10.1093/jnci/djt337.
43. Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Macpherson E. 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.
44. Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized "FIRST" study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):503–511. doi: 10.1007/s10549-012-2192-4.
45. Ellis M.J., Llombart-Cussac A., Feltl D., Dewar J.A., Jasiówska M., Hewson N. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the Phase II FIRST study. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3781–3787. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5831.
46. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. 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.* 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
47. Bergh J., Jonsson P.E., Lidbrink E.K., Trudeau M., Eiermann W., Brattström D. et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1919–1925. doi: 10.1200/JCO.2011.38.1095.
48. Johnston S.R., Kilburn L.S., Ellis P., Dodwell D., Cameron D., Hayward L. et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):989–998. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70322-X.
49. Mehta R.S., Barlow W.E., Albain K.S., Vandenberg T.A., Dakhil S.R., Tirumali N.R. et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(9):435–444. doi: 10.1056/NEJMoa1201622.
50. O'Leary B., Finn R.S., Turner N.C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(7):417–430. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.26.
51. Turner N.C., Ro J., Andre F., Loi S., Verma S., Iwata H. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(3):209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
52. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.-A., Masuda N. 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;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
53. Loibl S., Turner N.C., Ro J., Cristofanilli M., Iwata H., Im S.-A. et al. Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy – results from Paloma-3. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):524–524. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.524.
54. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentis M., Im S.-A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative

- Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
55. Sledge G.W.Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K.I., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
56. Van Tine B.A., Crowder R.J., Ellis M.J. ER and PI3K independently modulate endocrine resistance in ER-positive breast cancer. *Cancer Discov*. 2011;1(4):287–288. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0192.
57. Krop I.E., Mayer I.A., Ganju V., Dickler M., Johnston S., Morales S. et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):811–821. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00106-6.
58. Baselga J., Im S.A., Iwata H., Cortés J., De Laurentiis M., Jiang Z. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):904–916. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5.
59. Di Leo A., Seok Lee K., Ciruelos E., Lønning P., Janni W., O'Regan R. et al. Abstract S4-07: BELLE-3: a phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2-, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. *Cancer Research. San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2016;77(4_Suppl):S4–07. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-S4-07.
60. Jeselsohn R., Buchwalter G., De Angelis C., Brown M., Schiff R. ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):573–583. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.117.
61. Jeselsohn R., Yelensky R., Buchwalter G., Frampton G., Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014;20(7):1757–1767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2332.
62. Ribbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M. et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2961–2968. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
63. Spoerke J.M., Gendreau S., Walter K., Qiu J., Wilson T.R., Savage H. et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant. *Nat Commun*. 2016;7:11579. doi: 10.1038/ncomms11579.

References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *State of cancer care for the population of Russia in 2018*. Moscow: Herzen Moscow Research Institute of Radiology – a branch of the Russian Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2019. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>.
3. Miller K., Siegel R., Lin C., Mariotto A., Kramer J., Rowland J. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271–289. doi: 10.3322/caac.21349.
4. Demicheli R., Dillekås H., Straume O., Biganzoli E. Distant metastasis dynamics following subsequent surgeries after primary breast cancer removal. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):57. doi: 10.1186/s13058-019-1139-7.
5. Demicheli R., Abbattista A., Miceli R., Valagussa P., Bonadonna G. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;41(2):177–185. doi: 10.1007/BF01807163.
6. Demicheli R., Bonadonna G., Hrushesky W.J., Retsky M., Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of the breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumor. *Breast Cancer Res*. 2004;6(6):689–696. doi: 10.1186/bcr937.
7. Orlova R.V., Moiseenko V.M. Principles of medicinal treatment of patients with disseminated breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Praktical Oncology*. 2000;(2):19–21. (In Russ.) Available at: <https://practical-oncology.ru/articles/558.pdf>.
8. Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tyulyandin S.A., Frolova M.A. Practical guidelines for the medicinal treatment of invasive breast cancer. *Zlokachestvennyye opukhli = Malignant Tumours*. 2017;7(3s2):105–134. (In Russ.) Available at: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_08.pdf.
9. Cleator S.J., Ahamed E., Coombes R.C., Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(Suppl 1):6–17. doi: 10.3816/CBC.2009.s.001.
10. Cardoso F., Costa S., Papadopoulos E., Aapro M., André F., Harbeck N. et al. 4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*. 2018;29(8):1634–1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
11. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002747. doi: 10.1002/14651858.CD002747.
12. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
13. You B., Ravaud A., Canivet A., Ganem G., Giraud P., Guimbaud R. et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):619–621. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30204-7.
14. Volkova M.I., Gladkov O.A., Den'gina N.V., Karaseva V.V., Mitin T., Moiseyenko V.M. et al. *Practical guidelines of the Russian Society of Clinical Oncology to provide cancer care in conditions of the COVID-19 pandemic*. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/COVID-19/>
15. Matthews J., Gustafsson J.A. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv*. 2003;3(5):281–292. doi: 10.1124/mi.3.5.281.
16. Ezdakov Ya.M., Gimaev I.A., Tihonov D.A. Review of modern representations on the structure and function of the estrogen receptors, their conformational changes in interaction with agonists and antagonists. *Universum: Khimiya i biologiya = Universum: Chemistry and Biology*. 2017;(9). (In Russ.) Available at: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083>.
17. Smetnik A.A. Estrogen receptors and their functions (a review). *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;17(3):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18948708>.
18. Enmark E., Pelto-Huikko M., Grandien K., Lagercrantz S., Lagercrantz J., Fried G. et al. Human estrogen receptor b-gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4258–4265. doi: 10.1210/jcem.82.12.4470.
19. Klinge C.M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Research*. 2001;29(14):2905–2919. doi: 10.1093/nar/29.14.2905.
20. Movérare-Skrktic S., Börjesson A.E., Farman H.H., Sjögren K., Windahl S.H., Lagerquist M.K. et al. The estrogen receptor antagonist ICI 162,780 can act both as an agonist and an inverse agonist when estrogen receptor alpha AF-2 is modified. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(3):1180–1185. doi: 10.1073/pnas.1322910111.
21. Yaşar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol*. 2016;16(1):4–20. doi: 10.1002/rmbd.212006.
22. Stanisić V., Lonard D.M., O'Malley B.W. Modulation of steroid hormone receptor activity. *Prog Brain Res*. 2010;181:153–176. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81009-6.
23. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol Histopathol*. 2010;25(9):1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215.
24. Wenger C.R., Beardslee S., Owens M.A., Pounds G., Oldaker T., Vendy P. et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;28(1):9–20. doi: 10.1007/BF00666351.
25. Simpson E.R., Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Progress in Hormone Research*. 2002;57:317–338. doi: 10.1210/rp.57.1.317.
26. Key T., Appleby P., Barnes I., Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606–616. doi: 10.1093/jnci/94.8.606.
27. Wakeling A.E. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):17–28. doi: 10.1677/erc.0.0070017.
28. Powles T.J., Hickish T., Kanis J.A., Tidy A., Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):78–84. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.78.
29. Fisher B., Constantino J.P., Redmond C.K., Fisher E.R., Wickerham D.L., Cronin W.M. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(7):527–537. doi: 10.1093/jnci/86.7.527.
30. Howell A. Preliminary experience with pure antiestrogens. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12):4369s–75s. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/12/4369s>.
31. Wakeling A.E., Bowler J. Steroidal pure antiestrogens. *J Endocrinol*. 1987;112(3):R7–R10. doi: 10.1677/joe.0.112R007.
32. Fawell S.E., White R., Hoare S., Sydenham M., Page M., Parker M.G. Inhibition of estrogen receptor-DNA binding by the "pure" antiestrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(17):6883–6887. doi: 10.1073/pnas.87.17.6883.

33. Fan M., Rickert E.L., Chen L., Aftab S.A., Nephew K.P., Weatherman R.V. Characterization of molecular and structural determinants of selective estrogen receptor downregulators. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103(1):37–44. doi: 10.1007/s10549-006-9353-2.
34. Nicholson R.I., Gee J.M., Manning D.L., Wakeling A.E., Montano M.M., Katzenellenbogen B.S. Responses to pure antiestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;761(1):148–163. doi: 10.1111/j.1749-6652.1995.tb31376.x.
35. Howell S.J., Johnston S.R., Howell A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(1):47–66. doi: 10.1016/j.beem.2003.08.002.
36. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U.R. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3396–3403. doi: 10.1200/JCO.2002.10.057.
37. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386–3395. doi: 10.1200/JCO.2002.10.058.
38. Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A., Jones S.E., Mauriac L., Ellis M. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003;98(2):229–238. doi: 10.1002/cncr.11468.
39. Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federico M. 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 EFECT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
40. Kuter I., Gee J.M., Hegg R., Singer C.F., Badwe R.A., Lowe E.S. et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(1):237–246. doi: 10.1007/s10549-011-1947-7.
41. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. 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(30):4594–4600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415.
42. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(1):djt337. doi: 10.1093/jnci/djt337.
43. Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Macpherson E. 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.
44. Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized "FIRST" study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):503–511. doi: 10.1007/s10549-012-2192-4.
45. Ellis M.J., Llombart-Cussac A., Feltl D., Dewar J.A., Jasiówska M., Hewson N. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the Phase II FIRST study. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3781–3787. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5831.
46. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. 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.* 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
47. Bergh J., Jonsson P.E., Lidbrink E.K., Trudeau M., Eiermann W., Brattström D. et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1919–1925. doi: 10.1200/JCO.2011.38.1095.
48. Johnston S.R., Kilburn L.S., Ellis P., Dodwell D., Cameron D., Hayward L. et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):989–998. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70322-X.
49. Mehta R.S., Barlow W.E., Albain K.S., Vandenberg T.A., Dakhil S.R., Tirumali N.R. et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(9):435–444. doi: 10.1056/NEJMoa1201622.
50. O'Leary B., Finn R.S., Turner N.C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(7):417–430. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.26.
51. Turner N.C., Ro J., Andre F., Loi S., Verma S., Iwata H. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(3):209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
52. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.-A., Masuda N. 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;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
53. Loibl S., Turner N.C., Ro J., Cristofanilli M., Iwata H., Im S.-A. et al. Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy – results from Paloma-3. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):524–524. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.524.
54. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.-A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
55. Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K.I., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
56. Van Tine B.A., Crowder R.J., Ellis M.J. ER and PI3K independently modulate endocrine resistance in ER-positive breast cancer. *Cancer Discov.* 2011;1(4):287–288. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0192.
57. Krop I.E., Mayer I.A., Ganju V., Dickler M., Johnston S., Morales S. et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):811–821. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00106-6.
58. Baselga J., Im S.A., Iwata H., Cortés J., De Laurentiis M., Jiang Z. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904–916. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5.
59. Di Leo A., Seok Lee K., Ciruelos E., Lønning P., Janni W., O'Regan R. et al. Abstract S4-07: BELLE-3: a phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2-, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. *Cancer Research. San Antonio Breast Cancer Symposium.* 2016;77(4_Suppl):S4–07. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-S4-07.
60. Jeselsohn R., Buchwalter G., De Angelis C., Brown M., Schiff R. ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(10):573–583. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.117.
61. Jeselsohn R., Yelensky R., Buchwalter G., Frampton G., Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014;20(7):1757–1767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2332.
62. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M. et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2961–2968. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
63. Spoerke J.M., Gendreau S., Walter K., Qiu J., Wilson T.R., Savage H. et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant. *Nat Commun.* 2016;7:11579. doi: 10.1038/ncomms11579.

Информация об авторах:

Королева Ирина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Копп Михаил Валериевич, д.м.н., врач-онколог многопрофильной клиники, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; e-mail: mvkopp@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of clinical medicine of postgraduate education, Private educational institution of higher education "Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St. Samara, 443001, Russia; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Mikhail V. Kopp, Dr. of Sci. (Med), oncologist of the Multidisciplinary clinic, Private educational institution of higher education "Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St. Samara, 443001, Russia; e-mail: mvkopp@mail.ru