

Фулвестрант в терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы

И.А. Королева, <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia_samara@mail.ru
 Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Резюме

Гормонотерапия является эффективным методом лечения люминального HER2-негативного метастатического РМЖ (мРМЖ). Ингибиторы ароматазы и фулвестрант – основные препараты гормонотерапии. Фулвестрант является одновременно конкурентным антагонистом и селективным деградатором рецепторов эстрогена (SERD). В исследовании III фазы FALCON (n = 462), в которое были включены больные мРМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие никакой эндокринной терапии, сравнивался фулвестрант с ингибитором ароматазы анастрозолом. Статистически значимое улучшение БРВ достигнуто при терапии фулвестрантом по сравнению с анастрозолом: 16,6 мес. в группе фулвестранта против 13,8 мес. при применении анастрозола [OR = 0,797; 95% ДИ: 0,637–0,999; P = 0,0486]. Подгрупповой анализ показал, что фулвестрант проявил наибольшую эффективность у пациентов без висцеральных метастазов. Во всех исследованиях фулвестрант продемонстрировал хороший профиль токсичности, именно поэтому он изучается как компонент комбинированной гормонотерапии. В исследовании PALOMA-3 комбинация фулвестранта с палбоциклибом (ингибитор CDK4/6) показала медиану ВБП 9,5 мес. по сравнению с монотерапией фулвестрантом – 4,6 мес. (OR = 0,46, p < 0,0001). В исследовании MONALEESA-3 у пациенток, получавших рибоциклиб с фулвестрантом, медиана ВБП была значимо выше по сравнению с теми, кто принимал плацебо с фулвестрантом: 20,5 мес. и 12,8 мес. соответственно (OR = 0,593; 95% ДИ: 0,480–0,732; p < 0,001). В исследовании MONARCH-2 комбинация фулвестранта и абемациклиба изучалась во второй линии терапии: медиана ВБП составила 16,4 мес. в группе пациенток, получавших фулвестрант и абемациклиб, и 9,3 мес. – в группе фулвестранта и плацебо (OR = 0,553; 95% ДИ: 0,449–0,681; p < 0,0001). Исследование SOLAR-1 продемонстрировало эффективность комбинации «фулвестрант + алпелисиб» (ингибитор PI3K) при люминальном HER2-негативном мРМЖ, ассоциированном с мутацией PIK3CA в I и II линиях терапии. Медиана ВБП в группе «фулвестрант + алпелисиб» составила 11 мес. по сравнению с 5,7 мес. в группе фулвестранта (OR = 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,85; p < 0,001). На основании данных клинических исследований можно говорить о том, что комбинация ингибиторов ароматазы с ингибиторами CDK4/6 является оптимальной первой линией лечения у больных с гормоночувствительными опухолями, т. е. при прогрессировании более 1 года после окончания адъювантной гормонотерапии. В свою очередь, фулвестрант ± ингибиторы CDK4/6 применяются при прогрессировании болезни на фоне адъювантной гормонотерапии в первой линии или в качестве второй линии при прогрессировании на терапии ингибиторами ароматазы по поводу метастатического рака. Комбинация «фулвестрант + алпелисиб» является высокоэффективной во второй линии терапии люминального HER2-негативного мРМЖ при наличии мутации PIK3CA.

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

Для цитирования: Королева ИА. Фулвестрант в терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2025;19(10):83–92. <https://doi.org/10.21518/ms2025-253>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Fulvestrant in the treatment of luminal HER-2-negative metastatic breast cancer

Irina A. Koroleva, <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia_samara@mail.ru
 Medical University "Reaviz"; 227, Chapayevskaya St., Samara, 443001, Russia

Abstract

Hormonal therapy is an effective treatment for luminal HER2-negative metastatic breast cancer (mBC). Aromatase inhibitors and fulvestrant are the mainstays of hormone therapy. 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 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; $p < 0.0001$). The SOLAR-1 study demonstrated the efficacy of the combination of fulvestrant + alpelisib (PI3K inhibitor) in luminal HER2-negative mBC associated with PIK3CA mutation in the first and second lines of therapy. The median PFS in the fulvestrant + alpelisib group was 11 months compared with 5.7 months in the fulvestrant group (HR = 0.65; 95% CI 0.50–0.85; $p < 0.001$). Based on clinical research data, the combination of aromatase inhibitors with CDK4/6 inhibitors is the optimal first-line treatment in patients with hormone-sensitive tumors, i.e. with progression more than 1 year after the end of adjuvant hormone therapy. While fulvestrant ± CDK4/6 inhibitors is used for disease progression on the background of adjuvant hormone therapy in the first line or as a second line for progression on aromatase inhibitor therapy for metastatic cancer. The combination fulvestrant + alpelisib is highly effective in the second-line treatment of luminal HER2-negative breast cancer in the presence of a PIK3CA mutation.

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

For citation: Koroleva IA. Fulvestrant in the treatment of luminal HER-2-negative metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(10):83–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-253>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) является наиболее частой злокачественной опухолью у женщин во всем мире. В 2023 г. в России впервые на учет были взяты 82 499 больных PMЖ, при этом среди российских женщин PMЖ занимает первое место по заболеваемости злокачественными новообразованиями [1].

Благодаря достижениям современной онкологии, выживаемость больных PMЖ в последние десятилетия значительно возросла [2]. К сожалению, ежегодно у 30–40% больных PMЖ развивается рецидив или отдаленные метастазы, при этом, несмотря на большое количество различных прогностических шкал и моделей, прогрессирование у конкретной больной практически непредсказуемо. Наиболее часто прогрессирование PMЖ происходит через 18–24 мес. после хирургического лечения, следующий подъем прогрессирования заболевания происходит в среднем через 60 мес.; при этом с момента выявления метастазов более 5 лет живут 25–30% больных, а более 10 лет – лишь 10% больных PMЖ [3–5]. Сегодня достижения противоопухолевой терапии сделали метастатический PMЖ (mPMЖ), по сути, хроническим заболеванием. Тем не менее цель терапии – не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение ее удовлетворительного качества [6].

Выбор терапии основывается на клинико-патологическом (суррогатном) подтипе опухоли [6]. Наиболее частые подтипы PMЖ – люминальный А и люминальный В, главной характеристикой которых является позитивный статус рецепторов эстрогенов (РЭ), а следовательно, гормоночувствительность опухоли. Частота люминального PMЖ составляет 75%, для таких больных воздействие на РЭ является высокоэффективным методом терапии [7].

У больных люминальным HER2-негативным mPMЖ при прогрессировании заболевания при последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии удается увеличить общую выживаемость (ОВ) при сохранении качества жизни [8]. В метаанализе 7 исследований терапии люминального HER2-негативного mPMЖ

было показано, что имеется лишь небольшое различие непосредственной эффективности при проведении химиотерапии и гормонотерапии (объективный ответ составил 35% при химиотерапии и 28% – при гормонотерапии), а при оценке ОВ не было выявлено значимого различия [9]. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что при планировании терапии люминального HER2-негативного mPMЖ возможность проведения гормонотерапии должна рассматриваться в первую очередь. Цель гормонотерапии – уменьшить стимулирующее влияние эстрогенов на клетки гормоночувствительного PMЖ, для этого требуется снизить концентрацию эстрогенов в крови пациентки и/или заблокировать РЭ в опухоли и/или метастазах.

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

РЭ являются стероидными ядерными рецепторами и транскрипционными факторами. Выделяют ядерные рецепторы эстрогенов – α и β (РЭ α и РЭ β) [10]. Распределение РЭ α и РЭ β в организме человека неравномерно. В клетках рака молочной железы преобладают 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 проявляют пролиферативное действие, а РЭ β – антипролиферативное [11, 12]. РЭ α и РЭ β имеют высокую аффинность как к эстрогенам, так и к антиэстрогенам [13]. Эстрогены являются лигандами, они связываются с РЭ, находящимися в ядре клетки. Эстроген захватывается клетками PMЖ из плазмы или из микроокружения. После связывания с эстрогеном два РЭ образуют димер, который связывается с коактиваторами и корепрессорами в различных локусах ДНК [14], формируя элемент ответа эстрогену (ERE, estrogen response element). Таким образом, инициируется сигнальный каскад, приводящий к пролиферации клеток рака молочной железы. 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 [15]. Гормон-рецепторный комплекс влияет на транскрипцию синтеза белка, меняя свойства клетки [16]. Регулятором экспрессии ядерных рецепторов в организме является концентрация циркулирующих стероидных гормонов, за счет этого механизма и эстрогены, и селективные модуляторы РЭ (selective estrogen receptor modulator, SERM) усиливают синтез рецепторов [17, 18]. Экспрессия РЭ коррелирует с большей степенью дифференцировки, меньшей пролиферативной активностью опухоли, меньшей частотой амплификации онкогена *erbB2* (HER2) и сопутствующей потерей опухолевого супрессора гена *p53*, большей экспрессией рецепторов прогестерона и частотой метастазирования [19]. Продукция эстрогена у женщин осуществляется в яичниках, подкожно-жировой клетчатке, ткани молочной железы, мышечной ткани и костях [20]. Повышенный уровень эстрогенов плазмы у женщин в менопаузе ассоциируется с повышенным риском развития РМЖ [21].

Селективные модуляторы РЭ (SERM) прерывают эстрогеновый сигнальный путь. Наиболее изученным SERM является Тамоксифен, который связывается с РЭ, блокирует место прикрепления коактиватора (AF2), вследствие чего уменьшается регулируемая эстрогеном транскрипция генов, происходит неполное блокирование эстрогенового сигнального пути за счет остающегося активным AF1 [22]. В ткани молочной железы тамоксифен действует как антагонист эстрогена, однако в костной ткани и эндометрии – как его агонист (стимулятор). Этим обусловлено, с одной стороны, сохранение минеральной плотности костной ткани на фоне приема тамоксифена, а с другой – повышается риск развития рака эндометрия и венозных тромбоэмболических осложнений [23, 24].

Фулвестрант является «чистым антиэстрогеном», обладающим более высоким сродством к РЭ (89% от эстрадиола), по сравнению с тамоксифеном [25, 26]. Основное отличие фулвестранта от тамоксифена это то, что фулвестрант нарушает как AF2-, так AF1-связанную транскрипционную активность РЭ [22]. Фулвестрант нарушает димеризацию РЭ, а образующийся нестабильный комплекс приводит к ускоренной деградации белка РЭ, вызывая снижение уровня РЭ в клетках, т. е. является селективным деградатором рецепторов эстрогена (SERD) [22, 27–29]. Кроме того, он действует почти исключительно как антагонист РЭ и не вызывает нежелательных явлений, характерных для тамоксифена [30].

ФУЛВЕСТРАНТ В МОНОТЕРАПИИ

По причине плохой растворимости фулвестрант вводят внутримышечно. В 2002 г. фулвестрант был зарегистрирован как препарат второй линии эндокринотерапии мРМЖ на основании двух параллельных исследований III фазы у пациенток в постменопаузе, прогрессирующих после предшествующей эндокринотерапии (преимущественно тамоксифеном). Исследования также показали, что фулвестрант в дозе 250 мг каждые 4 нед. был равноэффективен

анастрозолу [31, 32]. В обоих исследованиях медиана выживаемости без прессирования (ВБП) для фулвестранта и анастрозола была одинаковой: 5,5 мес. против 5,1 мес. (ОР = 0,98; 95% ДИ: 0,8–1,21; P = 0,84) и 5,4 мес. против 3,4 мес. (ОР 0,92; 95% ДИ: 0,74–1,14; P = 0,43) соответственно [31–33].

В рандомизированном исследовании EFFECT сравнили фулвестрант в дозе 250 мг каждые 4 нед. со стероидным ингибитором ароматазы экземестаном у пациенток, ранее получавших нестероидные ингибиторы ароматазы. Здесь также не было выявлено различия в ВБП между фулвестрантом и экземестаном: медиана ВБП составила 3,7 мес. в обеих группах (ОР = 0,96; 95% ДИ: 0,82–1,13; P = 0,65) [34].

Доза фулвестранта 250 мг каждые 4 нед. была признана субоптимальной, и в дальнейших исследованиях был разработан режим введения фулвестранта в дозе 500 мг на 1, 15, 29-й дни, затем каждые 28 дней, что позволило достигнуть устойчивых концентраций препарата в течение 1 мес. [35, 36].

В исследовании III фазы CONFIRM было включено 736 пациенток в постменопаузе, у которых было выявлено прогрессирование на предшествующей гормонотерапии. В качестве второй линии терапии в исследовании сравнивались фулвестрант 250 мг/мес с фулвестрантом 500 мг/мес (в течение первого месяца терапии введение в 1-й и 15 день). 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), также была увеличена ОВ: в группе фулвестранта 500 мг медиана ОВ составила 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) [37, 38].

На основании данного исследования прием фулвестранта 500 мг во второй линии эндокринотерапии мРМЖ был одобрен в 2010 г.

Фулвестрант 500 мг был изучен в первой линии терапии люминального мРМЖ. Исследование II фазы FIRST (n = 205) сравнивало фулвестрант 500 мг и анастрозол 1 мг в качестве первой линии терапии у пациенток с распространенным люминальным HER2-негативным мРМЖ в постменопаузе, не получавших ранее гормонотерапию, или с рецидивом спустя 1 год и более после окончания адъювантной гормонотерапии. Полученная клиническая польза (объективный ответ + стабилизация заболевания в течение 24 нед. или дольше) была аналогична для фулвестранта и анастрозола (72,5% против 67% соответственно), так же как и частота объективного ответа (36% против 35,5%). Однако ВБП была значительно выше для фулвестранта и составила 23,4 мес. и 13,1 мес. – для анастрозола (ОР = 0,66; 95% ДИ: 0,47–0,92; P = 0,01) [39]. ОВ была значимо выше в группе фулвестранта – 54,1 мес. и 48,4 мес. – в группе анастрозола (ОР = 0,70; 95% ДИ: 0,5–0,98; P = 0,04) [39–41].

В исследовании III фазы FALCON (n = 462), в которое были включены больные люминальным HER2-негативным мРМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие никакой эндокринной терапии, сравнивался фулвестрант

500 мг с анастрозолом. Статистически значимое улучшение ВБП 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) [42]. Подгрупповой анализ показал, что в подгруппе больных без висцеральных метастазов ВБП в подгруппе фулвестранта составила 22,3 мес. против 13,8 мес. в подгруппе анастрозола (ОР = 0,59; 95% ДИ: 0,42–0,84). Различий в ОВ получено не было [43].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ФУЛВЕСТРАНТА

Фулвестрант хорошо переносится, что было показано в многочисленных клинических исследованиях. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были боль в месте инъекции и приливы. Другие нежелательные явления – головная боль, тошнота, рвота, снижение аппетита, запор, диарея, утомляемость, изменение лабораторных показателей функции печени, инфекции мочевыводящих путей и сыпь [44]. Также сообщалось о вагините, увеличении веса, артралгии, венозных тромбозных осложнениях [45].

Все эти побочные эффекты сопоставимы и менее значимы, чем у тамоксифена и ингибиторов ароматазы. Фулвестрант противопоказан беременным или кормящим женщинам. Он также связан с повышенным риском кровотечений у пациентов с нарушениями свертываемости крови и, следовательно, не показан таким пациентам. Низкое количество тромбоцитов и заболевания печени также являются противопоказаниями к терапии фулвестрантом [46].

ФУЛВЕСТРАНТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ

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

В трех исследованиях изучалась комбинация фулвестранта с ингибитором ароматазы анастрозолом [47–49], в которых 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, составившей 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].

ФУЛВЕСТРАНТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИНГИБИТОРАМИ CDK4/6

Внедрение в клиническую практику ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK4/6) изменило стандарты лечения первых двух линий люминального HER2-негативного мРМЖ. При этом фулвестрант был изучен как

компаньон ингибитора CDK4/6 в первой и второй линии эндокринотерапии мРМЖ.

В рандомизированное двойное слепое исследование III фазы PALOMA-3 были включены 521 пациентка с люминальным HER2-негативным мРМЖ, у которых прогрессирование наступило на фоне или < 12 мес. после завершения адьювантной гормонотерапии, или на фоне первой линии гормонотерапии мРМЖ [50]. Больные в постменопаузе должны были иметь прогрессирование на фоне ингибиторов ароматазы. Больным в пременопаузе (21% всех пациенток) назначалась овариальная супрессия гозерелином. У 60% больных в исследовании были висцеральные метастазы. Пациентки получали «фулвестрант 500 мг + плацебо» или «фулвестрант 500 мг + палбоциклиб». Данный режим продемонстрировал медиану ВБП 9,5 мес. по сравнению с монотерапией фулвестрантом – 4,6 мес. (ОР = 0,46, p < 0,0001). У больных, ранее не получавших лечебную гормонотерапию, ВБП составила 9,5 мес. против 5,4 мес.; у пациенток, ранее получивших первую линию терапии, преимущество также сохранялось – 9,9 мес. против 4,2 мес. Объективный ответ у больных с измеряемыми очагами составил 24,6% в группе фулвестранта и палбоциклиба против 10,9% – в группе фулвестранта и плацебо. Контроль опухолевого роста в группе фулвестранта и палбоциклиба составил 80%. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степени в группе пациенток, получающих комбинацию фулвестранта и палбоциклиба, были нейтропения (65%), анемия (3%) и лейкопения (28%) [51].

MONALEESA-3 (n = 726) является двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием III фазы [52]. Пациентки получали либо рибоциклиб и фулвестрант, либо плацебо и фулвестрант. Общая частота ответа на терапию составила 32,4% для «рибоциклиб + фулвестрант» против 21,5% – «плацебо + фулвестрант» у всех пациенток и 40,9% против 28,7% соответственно у лиц с исходно измеряемым поражением (p = 0,003). 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 (ОР = 0,593; 95% ДИ: 0,480–0,732; p < 0,001); ОВ: не достигнута и 40,0 мес. соответственно (ОР = 0,72; 95% ДИ: 0,57–0,92; p = 0,00455). Эти результаты сохранились и в подгруппе пациенток с ранними рецидивами + вторая линия (ВБП: ОР = 0,565, 95% ДИ: 0,438–0,744; ОВ: 40,2 мес. и 32,5 мес. соответственно; ОР = 0,73; 95% ДИ: 0,53–1,00). Данные только по пациенткам с ранними рецидивами не доступны. Наиболее распространенными побочными эффектами, наблюдавшимися у ≥ 30% участниц в обеих группах, были нейтропения, тошнота и утомляемость. У ≥ 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 [52].

В исследование MONARCH-2 ($n = 669$) включались больные люминальным 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 получали либо фулвестрант и абемациклиб, либо фулвестрант с плацебо. Медиана ВБП составила 16,4 мес. в группе больных, получавших фулвестрант и абемациклиб, и 9,3 мес. – в группе фулвестранта и плацебо ($OR = 0,553$; 95% ДИ: 0,449–0,681; $p < 0,0001$) [53]. Улучшение было подтверждено и у пациенток с первичной резистентностью к гормонотерапии (рецидивом во время первых 2 лет адьювантной гормонотерапии или прогрессированием во время первых 6 мес. первой линии гормонотерапии по поводу мРМЖ): ВБП: $OR = 0,454$; 95% ДИ: 0,306–0,674; OB : $OR = 0,686$; 95% ДИ: 0,451–1,043.

На основании результатов испытания MONALEESA-3 и результатов экстраполяции из второй линии, группа NCCN включила фулвестрант в комбинации с ингибиторами CDK 4/6 в качестве варианта первой линии для пациентов в постменопаузе и пациентов в пременопаузе с абляцией/супрессией яичников с люминальным HER2-отрицательным рецидивирующим/IV стадией рака молочной железы.

ФУЛВЕСТРАНТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИНГИБИТОРАМИ PI3K

Второй основной мишенью для комбинированной эндокринной терапии является путь PI3K/AKT/mTOR. Мутация гена *PIK3CA* встречается у 28–46% больных люминальным HER2-негативным мРМЖ. Она вызывает гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR и стимулирует рост и деление раковых клеток [54].

В исследовании II фазы FERG1 изучена комбинация фулвестранта с PI3K ингибитором пиктилизибом, при этом не было получено выигрыша в ВБП [55]. В исследовании BELLE-2 сравнивалась комбинация PI3K ингибитора бупарлисиба и фулвестранта с комбинацией фулвестранта и плацебо. У всех участников должно было быть прогрессирование заболевания на фоне/после проведения терапии ингибитором ароматазы, а также все они должны были получить как минимум одну линию химиотерапии по поводу распространенного процесса. Показатель ВБП у больных, имеющих мутированную форму гена *PIK3CA* ($n = 372$) и получающих бупарлисиб, составил 6,8 мес., в то время как в группе пациенток, получавших плацебо, он был 4,0 мес. ($OR = 0,76$; $p = 0,014$). Показатель частоты объективного ответа во всех группах больных был 11,8% и 7,7% соответственно [56]. Исследование BELLE-3 – это исследование III фазы комбинации бупарлисиба и фулвестранта у больных, которые прогрессировали на протяжении 30 дней эндокринной терапии и терапии ингибиторами mTOR. ВБП составила 3,9 мес. в группе бупарлисиба и 1,8 мес. – в группе плацебо ($OR = 0,67$; 95% ДИ: 0,53–0,84; $P < 0,001$) [57].

Апеллисиб – первый зарегистрированный пероральный α -специфический ингибитор PI3K. Регистрационное исследование SOLAR-1 продемонстрировало эффективность комбинации «фулвестрант + апеллисиб» при люминальном HER2-негативном мРМЖ, ассоциированном с мутацией PIK3CA в I и II линиях терапии [58]. В данное исследование включались больные, ранее получившие терапию ингибиторами ароматазы, в т. ч. и в комбинации с ингибитором CDK4/6 в адьювантном/неоадьювантном режимах, или в качестве первой линии терапии мРМЖ. В исследование не включались пациенты, ранее получавшие фулвестрант, PI3K-, AKT- или mTOR-ингибиторы, а также получавшие химиотерапию в качестве лечебной опции мРМЖ. Мутация PIK3CA была выявлена у 341 пациента из 572. Больные получали либо «фулвестрант + плацебо», либо «фулвестрант + апеллисиб». Выигрыш ВБП был получен у пациентов с PIK3CA-мутированными опухолями, получавшими комбинацию «фулвестрант + апеллисиб»: медиана ВБП составила 11 мес. по сравнению с 5,7 мес. в контрольной группе ($OR = 0,65$; 95% ДИ: 0,50–0,85; $p < 0,001$). Частота достижения объективного ответа в группе «фулвестрант + апеллисиб» была 26,5% против 12,8% в группе «фулвестрант + плацебо» [59].

В когорте A исследования BYLieve комбинация «фулвестрант + апеллисиб» оценивалась у больных, которые прогрессировали непосредственно перед началом или в ходе лечения комбинацией ингибитора ароматазы и ингибитора CDK4/6. Медиана ВБП составила 8,0 мес. (95% ДИ 5,6–8,6), медиана ВБП2 – 15,2 мес. (95% ДИ: 11,4–21,7), медиана OB – 27,3 мес. (95% ДИ: 21,3–32,7) [60].

МУТАЦИИ ESR1 И ФУЛВЕСТРАНТ

Мутации в гене *ESR1*, кодирующем РЭ, являются важным фактором приобретенной резистентности к эндокринотерапии мРМЖ [61]. Подобные генетические нарушения наблюдаются, как правило, в лиганд-связывающем домене и приводят к эстроген-независимой активации РЭ. Мутации *ESR1* чаще выявляются при мРМЖ, особенно у пациентов, ранее получавших ингибиторы ароматазы [62]. Фулвестрант как селективный деградатор РЭ приводит к деградации РЭ даже при эстроген-независимой активации РЭ. В исследовании SoFEA было показано, что пациенты с мутациями *ESR1* имели ВБП 5,7 мес. в группе фулвестранта по сравнению с 2,6 мес. в группе экземестана ($OR = 0,52$; 95% ДИ: 0,30–0,92; $P = 0,02$) [63].

В случае раннего рецидива люминального HER2-негативного РМЖ представляется целесообразным выполнение анализа на наличие мутаций *ESR1* в метастатических очагах, в частности, если рассматривается вопрос о назначении терапии на основе ингибиторов ароматазы. В исследованиях SoFEA и EFECT проводилось сравнение фулвестранта и экземестана во второй линии лечения у пациенток с распространенным люминальным HER2-негативным раком молочной железы, ранее перенесших прогрессирование заболевания на нестероидном ингибиторе ароматазы. Объединенный анализ показал, что исходно у 30% пациенток имелась мутация *ESR1*. У пациенток с мутацией в гене *ESR1* наблюдалась значительно более высокая ВБП на

фоне терапии фулвестрантом по сравнению с экземе- станом (3,9 мес. и 2,4 мес.; отношение рисков 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,89; $p = 0,01$) [64]. Полученные данные обосновывают целесообразность назначения в первой линии терапии комбинации ингибитора ароматазы с ингибитором CDK4/6, а не фулвестранта, который в дальнейшем при прогрессировании и появлении мутаций ESR1 может эффективно справиться с резистентностью к ингибитору ароматазы.

В исследовании III фазы PADA-1 у пациенток с люминальным HER2-негативным мРМЖ, получавших «палбоциклиб + ингибитор ароматазы», проводился мониторинг на предмет повышения уровня мутаций ESR1 в циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Все участницы были рандомизированы либо в группу продолжения текущей терапии, либо в группу перевода на палбоциклиб (в той же дозе) в комбинации с фулвестрантом. Медиана ВБП была значительно выше у пациенток, перешедших на «палбоциклиб + фулвестрант», по сравнению с пациентками, продолжавшими первоначальную терапию (11,9 мес. и 2,7 мес. соответственно; $OR = 0,61$; 95% ДИ: 0,43–0,86; $p = 0,0040$) [65].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ФУЛВЕСТРАНТА ПО ОТНОШЕНИЮ К ИНГИБИТОРАМ АРОМАТАЗЫ И ИНГИБИТОРАМ CDK4/6

Согласно рекомендациям RUSSCO, «фулвестрант ± ингибитор CDK4/6» могут быть назначены как в первой, так и во второй линии гормонотерапии люминального HER2-негативного мРМЖ [6]. На выбор последовательности

терапевтических режимов могут повлиять данные о предшествующей терапии, наличии мутации PIK3CA, коморбидности пациентки, ее предпочтениях (*рис.*) [66–69].

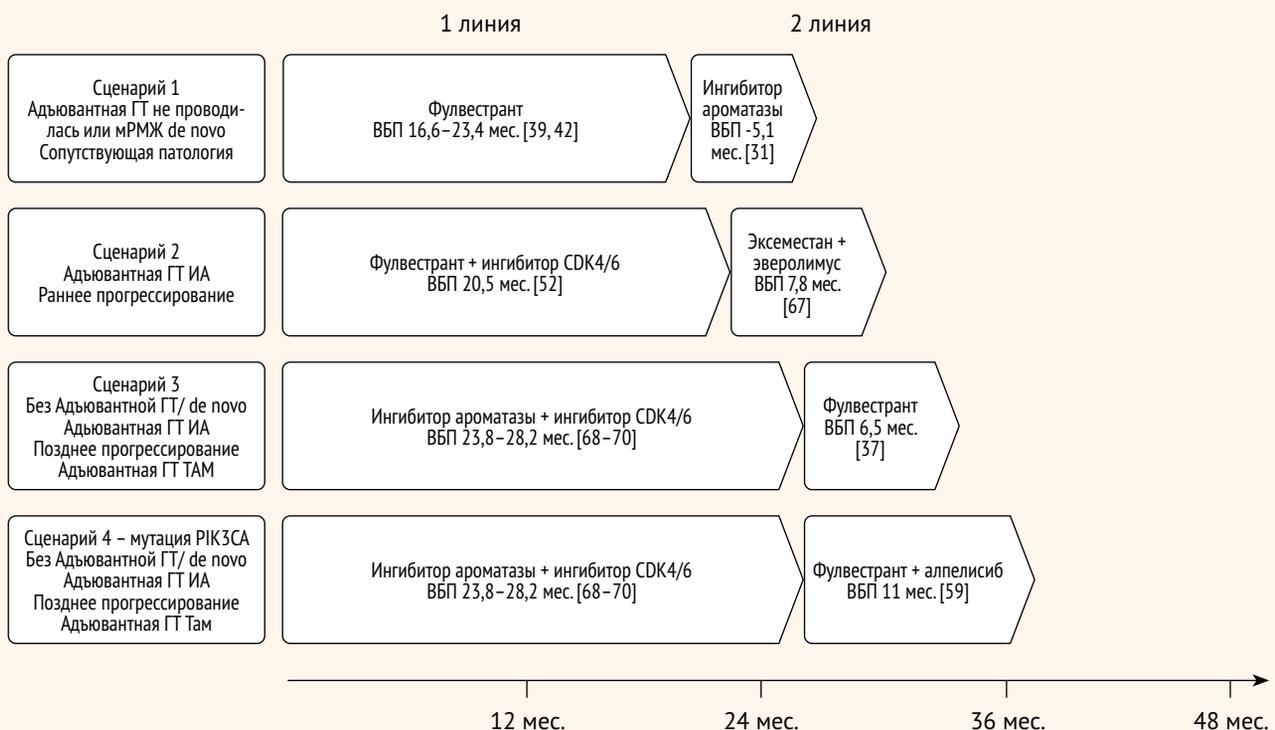
Для пациентов с люминальным HER2-негативным мРМЖ, ранее не получавших адъювантную гормонотерапию или *de novo*, назначение монотерапии фулвестрантом может быть режимом выбора в первой линии в случае значимой сопутствующей патологии, препятствующей назначению ингибиторов CDK4/6. Фулвестрант в качестве монотерапии также может быть предпочтительным для пациентов с низким риском, с очень ограниченными, только костными или невисцеральными метастазами.

Для больных люминальным HER2-негативным мРМЖ с прогрессированием на фоне адъювантной гормонотерапии ингибитором ароматазы или с ранним прогрессированием после ее завершения (<12 мес.) назначение в первой линии комбинации фулвестранта и ингибитора CDK4/6 представляется оптимальным на основании данных клинических исследований MONALISSA-3 [52], MONARH-2 [53] и PALOMA-3 [50].

Таким образом, последовательность назначения комбинации «фулвестрант ± ингибитор CDK4/6» и «ингибитор ароматазы ± ингибитор CDK4/6» в первой и второй линиях эндокринотерапии люминального HER2-негативного мРМЖ может обсуждаться в случае прогрессирования на фоне адъювантной гормонотерапии тамоксифеном или с ранним прогрессированием после ее завершения (<12 мес.), или при позднем прогрессировании после завершения адъювантной терапии ингибитором ароматазы

● **Рисунок.** Различные сценарии последовательности 1-й и 2-й линии гормонотерапии при люминальном HER2-негативном метастатическом раке молочной железы

● **Figure.** Different sequencing strategies for the first- and second-line endocrine therapy in luminal HER2-negative mBC



Примечание: ГТ – гормонотерапия, ИА – ингибитор ароматазы, Там – тамоксифен.

(>12 мес.) [6]. Данные клинических исследований по достижению лучшей ВБП делают комбинацию «ингибитор ароматазы + ингибитор CDK4/6» в первой линии более привлекательной, хотя, несомненно, несколько более токсичной по сравнению с комбинацией «фулвестрант + ингибитор CDK4/6» (табл.). Необходимо также отметить, что в первой линии терапии была изучена лишь комбинация фулвестранта с рибоциклибом [52].

Несомненный интерес представляет исследование SONIA, которое должно было ответить на вопрос о месте ингибитора CDK4/6 в первой или второй линии эндокринологической терапии люминального HER2-негативного мРМЖ [70]. Дизайном исследования SONIA предполагалась рандомизация всех больных для проведения первой линии гормонотерапии ингибиторами ароматазы или их комбинации с ингибиторами CDK4/6 (91% палбоциклиб). При прогрессировании больным, получившим комбинацию, назначали фулвестрант, а получившим только ингибиторы ароматазы – комбинацию «фулвестрант и ингибиторы CDK4/6». Основным критерием эффективности была ВБП, т. е. медиана времени от рандомизации до прогрессирования на фоне второй линии гормонотерапии фулвестрантом. Вторичными критериями были качество жизни, общая выживаемость и экономическая эффективность. В исследование разрешалось включать пре- и постменопаузальных больных с измеряемыми или оцениваемыми проявлениями метастатического процесса, не получавших лекарственной терапии по поводу метастатической болезни (разрешалась предшествующая нео- и/или адъювантная терапия), с отсутствием клинических признаков висцерального кризиса. Стратификация проводилась

в зависимости от приема конкретного ингибитора CDK4/6, наличия висцеральных метастазов, предшествующей нео- или адъювантной гормонотерапии. Статистическая гипотеза предполагала, что назначение CDK4/6 в первой линии на основании оценки ВБП2 уменьшит относительный риск прогрессирования на 35% (HR < 0,65). Для этого потребовалось включить в исследование 1 040 больных с медианой возраста 63 года, в основном постменопаузальных (86%), с наличием висцеральных метастазов (56%). Ранее нео- или адъювантная химиотерапия и гормонотерапия были проведены у 40% и 49% соответственно. Палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб назначались 91%, 8% и 1% больных соответственно. Медиана наблюдения составила 37 мес. Лечение CDK4/6 в первой линии существенно увеличило медиану ВБП1 с 16,1 до 24,7 мес., что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 41% (HR = 0,59; p < 0,0001). Однако при оценке ВБП2, в зависимости от назначения CDK4/6 в первой и второй линиях (основная конечная точка исследования), разница между двумя группами потеряла свою достоверность и составила 31 и 26,8 мес. соответственно (HR = 0,87; p = 0,10). Подгрупповой анализ не позволил определить пациентов, у которых наблюдался выигрыш ВБП2 от назначения CDK4/6 в первой линии. Также не отмечено различия в продолжительности жизни в обеих группах. При оценке качества жизни получен одинаковый счет в обеих группах по опроснику FACT-B. Однако было отмечено, что при назначении ингибиторов CDK4/6 в первой линии зарегистрировано на 42% больше осложнений 3–4-й степени, в основном за счет нейтропении, анемии, тромбоцитопении

- **Таблица.** Основные клинические исследования фулвестранта 500 мг при люминальном HER2-негативном мРМЖ
- **Table.** Pivotal clinical trials of Fulvestrant 500 mg in luminal HER2-negative mBC

Линия терапии	Исследование	Препараты	ВБП	ОВ	Примечание
2	CONFIRM [37]	Фулвестрант 500 мг/ Фулвестрант 250 мг	6,5 мес. против 5,5 мес., ОР 0,80 [0,68–0,94]	26,4 мес. против 22,3 мес. (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,69–0,96; P = 0,02)	
1	FIRST [39]	Фулвестрант 500 мг/ Анастрозол	23,4 мес. против 13,1 мес. (ОР = 0,66; 95% ДИ: 0,47–0,92; P = 0,01)	54,1 мес. против 48,4 мес. (ОР = 0,70; 95% ДИ: 0,5–0,98; P = 0,04)	Пациентки в постменопаузе, не получавшие ранее гормонотерапию, или с рецидивом спустя 1 год и более после окончания адъювантной гормонотерапии
1	FALCON [42]	Фулвестрант/Анастрозол	16,6 мес. против 13,8 мес. (ОР = 0,797; 95% ДИ: 0,637–0,999; P = 0,0486)	44,8 мес. против 42,7 мес. (ОР = 0,97; 95% ДИ: 0,77–1,21; P = 0,7579)	Пациентки в постменопаузе, не получавшие ранее гормонотерапию
1 и 2	MONALEESA-3 [52]	Фулвестрант + рибоциклиб/ Фулвестрант	20,5 мес. против 12,8 мес. (ОР = 0,59; 95% ДИ: 0,48–0,73; p < 0,001)	Не достигнута (NR) против 40,0 мес. (ОР = 0,72; 95% ДИ: 0,57–0,92; p = 0,00455)	В подгруппе больных «ранний рецидив + вторая линия» преимущество сохраняется
2	MONARCH-2 [53]	Фулвестрант + абемациклиб/ Фулвестрант	16,4 мес. против 9,3 мес. (ОР = 0,55; 95% ДИ: 0,45–0,68; p < 0,001)	46,7 мес. против 37,3 мес. (ОР = 0,757; 95% ДИ: 0,606–0,945; p = 0,01)	
2	PALOMA-3 [50]	Фулвестрант + палбоциклиб/ Фулвестрант	9,5 мес. против 4,6 мес. (ОР = 0,46; 95% ДИ: 0,36–0,59; p < 0,001)	34,9 мес. против 28,0 мес. (ОР = 0,81; 95% ДИ: 0,64–1,03; p = 0,09)	Ранее получили терапию по поводу метастазов: 1-я линия – 43% больных, 2-я линия – 55% больных

и нарушения функции печени. Это исследование еще раз продемонстрировало, что при последовательном назначении в первой линии ингибитора ароматазы + ингибитор CDK4/6, а во второй линии – фулвестранта достигается медиана ВВП2 31 мес.

Еще один фактор, «сдвигающий» фулвестрант во вторую линию эндокринотерапии мРМЖ, – это возможность его эффективного применения в комбинации с аллелисидом при мутации PIK3CA. При этом очевидно, что тестирование на статус мутации PIK3CA при люминальном HER2-негативном мРМЖ должно быть выполнено максимально рано для оптимального планирования последовательных линий эндокринотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фулвестрант – высокоэффективный препарат гормонотерапии люминального HER2-негативного мРМЖ. Фулвестрант продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в исследованиях III фазы как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Преимущество фулвестранта заключается в том, что

он обладает высоким уровнем комплаентности за счет ежемесячного парентерального введения по сравнению с ежедневным пероральным приемом препарата для гормонотерапии мРМЖ.

В соответствии с клиническими рекомендациями, фулвестрант может быть назначен в монотерапии в 1-й и последующих линиях, в сочетании с ингибитором CDK4/6 – в 1-й и 2-й линии терапии люминального HER2-негативного мРМЖ.

Комбинация фулвестранта и ингибитора CDK4/6 является предпочтительной опцией в первой линии терапии люминального HER2-негативного мРМЖ при прогрессировании на фоне адъювантной гормонотерапии ингибитором ароматазы или прогрессировании в период менее 12 мес. после ее окончания.

Благодаря хорошему профилю переносимости, фулвестрант является идеальным средством для лечения в комбинации с другими препаратами эндокринной терапии и/или новыми субстанциями.



Поступила / Received 23.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2025

Принята в печать / Accepted 18.06.2025

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sostoyanie_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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1007/BF01807163>.
- Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky WJ, 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):R689–696. <https://doi.org/10.1186/bcr937>.
- Тюляндин СА, Артамонова ЕВ, Жигулев АН, Жукова ЛГ, Королева ИА, Пароконная АА и соавт. Рак молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2-2):32–81. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>.
- Tyulyandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, Zhukova AN, Koroleva IA, Parokonnaya AA et al. Breast cancer. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2-2):32–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>.
- Cleator SJ, Ahamed E, Coombes RC, Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(1):6–17. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.s.001>.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro M et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024;76:103756. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>.
- Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD002747. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002747>.
- Matthews J, Gustafsson JA. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv*. 2003;3(5):281–292. <https://doi.org/10.1124/mi.3.5.281>.
- Ездаков ЯМ, Гимаев ИА, Тихонов ДА. Обзор современных представлений о строении и функции эстрогеновых рецепторов, их конформационных изменениях при взаимодействии с агонистами и антагонистами. *Universum: химия и биология*. 2017;(9):4–10. Режим доступа: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083>.
- Ездаков ЯМ, Гимаев ИА, Тихонов ДА. Review of modern representations on the structure and function of the estrogen receptors, their conformational changes in interaction with agonists and antagonists. *Universum: Chemistry and Biology*. 2017;(9):4–10. (In Russ.) Available at: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083>.
- Сметник АА. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011;(3):31–37.
- Smetnik AA. Estrogen receptors and their functions (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;(3):31–37. (In Russ.)
- 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. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4470>.
- Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(14):2905–2919. <https://doi.org/10.1093/nar/29.14.2905>.
- Moverare-Skrtic S, Borjesson AE, Farman HH, Sjögren K, Windahl S, Lagerquist M 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;111:1180–1185. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322910111>.
- Yaşar P, Ayaz G, User SD, Güpür G, Muayn M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol*. 2016;16(1):4–20. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12006>.
- Stanišić V, Lonard DM, O'Malley BW. Modulation of steroid hormone receptor activity. *Prog Brain Res*. 2010;181:153–176. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)81009-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)81009-6).
- 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. <https://doi.org/10.14670/HH-25.1215>.
- Weng CR, Beardslee S, Owens MA, 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. <https://doi.org/10.1007/BF00666351>.
- Simpson ER, Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57:317–338. <https://doi.org/10.1210/rp.57.1.317>.
- Key TJ. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606–616. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.8.606>.
- Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):17–28. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0070017>.
- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.1.78>.

24. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. 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. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.7.527>.
25. Howell A. Preliminary experience with pure antiestrogens. *Clin Cancer Res.* 2001;7(Suppl. 12):4369s–4375s. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11916227>.
26. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *J Endocrinol.* 1987;112(3):R7–R10. <https://doi.org/10.1677/joe.0.112R007>.
27. Fawell SE, White R, Hoare S, Sydenham M, Page M, Parker MG. 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.17.6883>.
28. Fan M, Rickert EL, Chen L, Aftab SA, Nephew KP, Weatherman RV. Characterization of molecular and structural determinants of selective estrogen receptor downregulators. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103(1):37–44. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9353-2>.
29. Nicholson RI, Gee JM, Manning DL, Wakeling AE, Montano MM, Katzenellenbogen BS. Responses to pure antiestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;761:148–163. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb31376.x>.
30. Howell SJ, Johnston SR, 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. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2003.08.002>.
31. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.057>.
32. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.058>.
33. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.11468>.
34. 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 EFFECT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5822>.
35. McCormack P, Sapunar F. Pharmacokinetic profile of the fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008;8(4):347–351. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.040>.
36. Ohno S, Rai Y, Iwata H, Yamamoto N, Yoshida M, Iwase H et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol.* 2010;21(12):2342–2347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq249>.
37. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415>.
38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, 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. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt337>.
39. Robertson JF, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1136>.
40. Robertson JF, Lindemann JP, 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. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2192-4>.
41. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5831>.
42. Robertson JF, Bondarenko IM, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
43. Robertson JFR, Shao Z, Noguchi S, Bondarenko I, Panasci L, Singh S et al. Fulvestrant Versus Anastrozole in Endocrine Therapy-Naïve Women With Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival in the Phase III FALCON Trial. *J Clin Oncol.* 2025;43(13):1539–1545. <https://doi.org/10.1200/jco.24.00994>.
44. Bross PF, Cohen MH, Williams GA, Pazdur R. FDA drug approval summaries: fulvestrant. *Oncologist.* 2002;7(6):477–480. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-6-477>.
45. Vergote I, Robertson JF. Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. *Br J Cancer.* 2004;90(Suppl. 1):S11–S14. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601631>.
46. Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(2):303–308. <https://doi.org/10.1517/1545784.11.2.303>.
47. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.1095>.
48. Johnston SR, Kilburn LS, 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70322-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70322-X).
49. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhlil SR, Tirumali NR et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(5):435–444. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201622>.
50. Turner NC, Ro J, Andre F. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1672–1673. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270>.
51. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, 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(7):e270. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
52. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909>.
53. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>.
54. Van Tine BA, Crowder RJ, Ellis MJ. ER and PI3K independently modulate endocrine resistance in ER-positive breast cancer. *Cancer Discov.* 2011;1(4):287–288. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0192>.
55. Krop IE, Mayer IA, 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. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0192>.
56. Baselga J, Im SA, 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5).
57. Di Leo A, Seok Lee K, Ciruelos E, Lønning P, Janni W, O’Regan R et al. 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 Res.* 2017;77(Suppl. 4):S4–S7. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS16-S4-07>.
58. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.
59. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–217. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>.

60. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489–498. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00034-6).
61. 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. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.117>.
62. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, Frampton G, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(7):1757–1767. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2332>.
63. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3061>.
64. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I et al. ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. *Clin Cancer Res.* 2020;26(19):5172–5177. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0224>.
65. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, de la Motte Rouge T et al. PADA-1 investigators. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1367–1377. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00555-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00555-1).
66. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA 3rd, Baselga J, Gnant M et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013;30(10):870–884. <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0060-1>.
67. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>.
68. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
69. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
70. Sonke GS, Van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels A, Blommestein H et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG-2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors in patients with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(17_suppl):LBA1000-LBA1000. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000.

Информация об авторе:

Королева Ирина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; korolevaia_samara@mail.ru

Information about the author:

Irina A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Medical University “Reaviz”; 227, Chapayevskaya St., Samara, 443001, Russia; korolevaia_samara@mail.ru