

Для цитирования: Усеинова А.Н., Калиберденко В.Б., Марьяненко С.П., Аль-Нсоур Дж.М., Коренькова А.А. Обзор современных возможностей эндокринной терапии гормонозависимых злокачественных опухолей молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 159–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-159-167  
For citation: Useinova A.N., Kaliberdenko V.B., Maryanenko S.P., Al-Nsour J.M., Korenkova A.A. A review of endocrine therapy for hormone-dependent breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 159–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-159-167

## ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Н. Усеинова, В.Б. Калиберденко, С.П. Марьяненко, Дж.М. Аль-Нсоур, А.А. Коренькова

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»  
Россия, 295051, г. Симферополь, бульв. Ленина, 5/7

### Аннотация

**Цель исследования** – представить современные данные о фармакотерапии гормонозависимого рака молочной железы (гРМЖ) и рассмотреть возможность внедрения в практику новых лекарственных средств в составе гормонотерапии РМЖ. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Springer, Cochrane Library и др. За последние 10 лет найдено 80 публикаций, посвященных изучению фармакологических свойств различных групп лекарственных препаратов при лечении гРМЖ на разных стадиях, из которых 49 включены в данный обзор. **Результаты.** На данный момент существует несколько линий лечения гРМЖ. Наиболее изученными и часто применяемыми группами препаратов являются селективные модуляторы рецепторов эстрогена и ингибиторы ароматазы. Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 в протоколах могут присутствовать как в первой, так и во второй линии терапии. Пристальное внимание уделяется разработке новых препаратов на основе геномного профилирования опухоли, что является стандартом лечения гРМЖ и способствует персонализации терапии. **Заключение.** Разработка лекарственных препаратов открывает большие перспективы для увеличения общей выживаемости и более точного прогнозирования ответа на общепринятую системную терапию и индивидуализации фармакотерапии гРМЖ. Наиболее перспективными направлениями являются внедрение в практику пероральных селективных деструкторов рецепторов эстрогена и разработка новых средств, блокирующих эстроген-зависимую и независимую передачу сигналов рецепторам эстрогена.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, селективный деструктор рецепторов эстрогена, доказательная медицина.

## A REVIEW OF ENDOCRINE THERAPY FOR HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER

А.Н. Useinova, V.B. Kaliberdenko, S.P. Maryanenko, J.M. Al-Nsour, A.A. Korenkova

S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University  
5/7, Lenin Blv, Simferopol, 295051, Russia

### Abstract

**Purpose of the study:** to provide current data on pharmacotherapy of hormone-dependent breast cancer (hdBC) and to consider the feasibility of introducing new hormone therapy drugs for breast cancer into clinical practice. **Material and Methods.** We analyzed 80 publications available Pubmed, Springer, Cochrane Library,

etc. concerning the study of pharmacological characteristics of various groups of drugs for the treatment of hBC, of which 49 were included in this review. **Results.** Currently, there are several approaches to the treatment of hBC. Selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors are the most studied and frequently used drugs. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors can be present in both the first- and second-line therapy. Currently, close attention is paid to the development of new drugs based on genomic profiling of the tumor, which is the standard of treatment for hBC, and contributes to the personalization of therapy. **Conclusion.** Further development of drugs holds great promise for increasing overall survival and more accurate prognosis, response to conventional systemic therapy, and individualization of pharmacotherapy for hBC. However, further research and development of new drugs is required. In this regard, the introduction of oral selective estrogen receptor degraders into practice and the development of new drugs that block estrogen-dependent and independent signaling to estrogen receptors are the most promising trends.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, selective estrogen receptor modulators, selective estrogen receptor degrader, evidence-based medicine.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований у женщин во всем мире. Рак молочной железы преимущественно наблюдается у пациенток в постменопаузальном периоде, однако не исключены случаи его обнаружения у женщин более молодого возраста, при этом прогноз чаще всего ухудшается и наблюдается более агрессивное течение заболевания с поражением лимфатических узлов [1].

В 2020 г. РМЖ был диагностирован у 2,3 млн женщин и вызвал 685 000 случаев смерти во всем мире. По состоянию на конец 2020 г. в живых оставалось 7,8 млн женщин, у которых за последние 5 лет был диагностирован РМЖ [2]. Международное агентство исследования онкологии сообщает о том, что наблюдается тенденция роста заболеваемости РМЖ и, с учетом наследственных, социальных, экологических факторов, в 2040 г. ожидается более 4 млн пациенток с диагнозом РМЖ [2].

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, включающее различные подтипы, которые можно идентифицировать с помощью молекулярных биомаркеров, которые также определяют прогноз. Люминальный РМЖ характеризуется экспрессией по рецепторам к эстрогену (Estrogen receptor positive, ER+) и/или к рецептору прогестерона (Progesterone receptor positive, PR+). Человеческий эпидермальный фактор роста типа 2 при РМЖ может быть положительным (Human epidermal growth factor receptor positive, HER2+) либо отрицательным (HER2-), тройной негативный РМЖ характеризуется отсутствием экспрессии ER/PR и HER2-. Наиболее частым этиологическим фактором РМЖ является наследственность, которая во многом обусловлена зародышевой мутацией в одном из генов-супрессоров (*BRCA1* или *BRCA2*), составляющих 20–25 % от общего числа наследственных факторов РМЖ [3].

Рекомендуемым лечением гормонозависимого РМЖ (гРМЖ) является системная терапия, основанная на изменении функций эндокринных желез. Препараты эндокринотерапии главным образом проявляют антиэстрогенное действие, препятствуя

связыванию эстрогенов с эстрогеновыми рецепторами. Наблюдается конкуренция с эстрадиолом за места связывания с цитоплазматическими рецепторами эстрогена в тканях молочной железы, матки, влагалища, передней доли гипофиза и опухолях с высоким содержанием эстрогена. В противоположность рецепторному комплексу эстрогена рецепторные комплексы эстрогенотерапии не стимулируют синтез ДНК в ядре, угнетают деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и их гибели.

Результаты многочисленных исследований показывают, что химиотерапия не является лучшим вариантом лечения, за исключением таких ситуаций, как висцеральный криз. Учитывая это, подбор наиболее эффективных антиэстрогеновых препаратов является актуальной задачей. В руководствах по лечению РМЖ использование монотерапии или комбинированных подходов может варьировать в зависимости от предшествующего статуса адъювантной эндокринной терапии (ЭТ) и факта наличия рецидива. Эндокринотерапия, используемая в качестве I или II линии при эстроген-положительном РМЖ, включает ингибиторы ароматазы (ИА), селективные деструкторы рецепторов эстрогена (СДРЭ) и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ) [4]. Кроме того, имеется несколько таргетных препаратов для использования либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с ЭТ, включая ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK 4/6) и ингибитор mTOR эверолимус. Ряд антиэстрогенных препаратов одобрен для пациенток с ранним, распространенным или метастатическим РМЖ, включая СМРЭ, ИА и селективные СДРЭ [5].

**Селективные модуляторы рецепторов эстрогена** – синтетические молекулы, которые связываются с ER и могут по-разному модулировать его транскрипционные способности в различных тканях-мишенях эстрогена. Тамоксифен является селективным модулятором рецептора эстрогена и наиболее часто используемым препаратом для лечения ER+ РМЖ [6]. При введении женщинам с ER+ РМЖ в течение пяти лет после операции тамоксифен почти вдвое снижает ежегодную частоту

рецидивов и на одну треть – уровень смертности от РМЖ у женщин в пременопаузе и постменопаузе [7]. Торемифен является селективным модулятором ER, используемым отдельно в качестве адъювантной ЭТ для лечения HER2+ РМЖ. Стандартная доза составляет 60 мг/день перорально, а более высокая доза (120 мг/день перорально) используется для лечения метастатического РМЖ, не поддающегося другим эндокринным методам лечения. Хотя точный механизм, лежащий в основе противоопухолевой эффективности высоких доз торемифена, в случаях предшествующей неэффективности ЭТ еще не ясен, однако предполагается дозозависимое ингибирование сигнального пути MAPK/ERK в дополнение к блокаде ER [8].

Ласофоксифен – антагонист ER молочной железы нового поколения, который инактивирует рецептор, изменяя его конформацию из конститутивной в антагонистическую. Ласофоксифен значительно снизил частоту метастазирования ER+ РМЖ и риск остеопороза в постменопаузе в исследовании (PEARL) (n=8556), что соответствует доклиническим результатам [9]. На моделях ксенотрансплантатов РМЖ с мутацией *ESR1* ласофоксифен проявлял превосходную противоопухолевую активность по сравнению с фулвестрантом как в отдельности, так и в сочетании с палбоциклибом. Ласофоксифен также сохранял свою антагонистическую активность в клетках РМЖ, которые имели более высокие относительные уровни мутаций по сравнению с *ESR1* дикого типа, в отличие от фулвестранта и других СДРЭ или СМРЭ [9]. Недавний отчет исследования фазы II ELAINE 1 показал, что монотерапия ласофоксифеном демонстрирует обнадеживающую противоопухолевую активность по сравнению с монотерапией фулвестрантом, с численным улучшением выживаемости без прогрессирования (ВБП) у женщин с РМЖ с мутацией *ESR1*, прогрессирующей на фоне комбинации AI-CDK4/6i [10]. Кроме арзоксифена и ласофоксифена на поздней стадии исследования находятся еще два новых препарата из группы СМРЭ: базедоксифен и оспемифен. Можно ожидать, что дальнейшие исследования позволят включить новые СМРЭ в протокол лечения гормонозависимого РМЖ [11].

### **Ингибиторы ароматазы**

Механизм действия препаратов ИА, к которым относятся летрозол и анастрозол, заключается в том, что они связываются с ферментом и блокируют его активность, ингибируя эндогенный синтез эстрогенов, и снижают уровень этих гормонов в крови [12]. Доклинические исследования показали, что летрозол в отдельности превосходил тамоксифен, и не было очевидных дополнительных преимуществ комбинированного лечения [12]. В исследовании III фазы у женщин в постменопаузе с прогрессирующим рецептор-положительным РМЖ не наблюдалось преимуществ комбинации атаместана (стероидного ИА) и торемифена по

сравнению с монотерапией летрозолом [13, 14]. Следовательно, нет веских причин для дальнейшего изучения тамоксифена или торемифена в комбинации с ИА в качестве дублетной терапии I линии. Существующие ИА могут повысить эффективность адъювантной ЭТ при использовании вместе или последовательно с тамоксифеном [15].

Экземестан является необратимым ингибитором ароматазы. Благодаря андростендиоподобной структуре экземестан конкурирует с природными субстратами андростендионом и тестостероном. Образовав ковалентные связи с участком связывания субстрата фермента, он в конечном итоге приводит к необратимой инактивации ароматазы, механизму, который был определен как «суицидальное ингибирование» [16]. Исследования *in vivo* показали, что экземестан при введении как подкожно, так и перорально демонстрирует большую эффективность, чем эффективность, наблюдаемая для форместана, атаместана в аналогичных моделях [16]. При метастазах экземестан широко исследовался в качестве терапии I, II и последующих линий, и в настоящее время он зарегистрирован для лечения женщин в постменопаузе с распространенным HER2+ РМЖ. Потенциальное отсутствие перекрестной резистентности с нестероидными противовоспалительными препаратами открывает дополнительные возможности в последовательности лечения эндокринными препаратами [16, 17]. Экземестан, как правило, хорошо переносится, профиль побочных эффектов аналогичен таковому у других ИА и включает симптомы менопаузы, артралгию, потерю костной массы и изменение липидного обмена. Кроме того, по сравнению с тамоксифеном экземестан вызывает меньше тромбозмобильных и гинекологических осложнений. Таким образом, экземестан представляет собой эффективный и хорошо переносимый вариант гормональной терапии для лечения раннего и распространенного гормон-рецептор-позитивного РМЖ, независимо от статуса менопаузы [17].

### **Резистентность к ЭТ**

Несмотря на доказанную эффективность антигормональной терапии, описано несколько механизмов устойчивости к ЭТ. Потеря экспрессии рецепторов эстрогенов происходит только в 10 % случаев эндокринно-резистентного РМЖ [13]. Напротив, эстроген-независимая реактивация этих рецепторов является основным механизмом резистентности [13, 18, 19]. Изменение взаимодействий эстрогена с коактиваторами/корепрессорами происходит за счет помех между эстрогеном и другими онкогенными сигнальными путями или вследствие приобретенных мутаций в *ESR1* [20]. Эта мутация редко встречается в первичных опухолях (~1 %), но относительно часто наблюдается при метастатическом ER+ РМЖ, составляя до 20 % среди пациенток, получавших ранее ИА [21]. Развитие эндокринной резистентности связано со

сверхэкспрессией и/или амплификацией ряда генов в путях факторов роста, в том числе опосредованных эпидермальным фактором роста типа 3 [21].

### **Ингибиторы CDK 4/6 первой линии**

Недавнее добавление ингибиторов CDK 4/6 к ЭТ стало применяться как терапия I линии, улучшающая прогноз у пациенток с прогрессирующим люминальным РМЖ по сравнению с монотерапией ЭТ [18, 19, 22]. Механизм действия препаратов данной группы основан на остановке клеток в фазе клеточного цикла G1 и препятствии перехода в синтетическую (S) из-за необходимости репарации поврежденной ДНК, что контролируется циклин-зависимыми киназами.

Палбоциклиб является высокоселективным и мощным ингибитором CDK 4/6. Этот пероральный препарат показан в комбинации с любым ИА в качестве ЭТ I линии у пациенток с HER2+, HER2-, местнораспространенным или метастатическим РМЖ, а также в комбинации с фулвестрантом у женщин с прогрессированием заболевания после ЭТ, поскольку он улучшает ВБП по сравнению с монотерапией [23].

В исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3 проводилась оценка эффективности сочетания палбоциклиба с летрозолом или фулвестрантом у пациенток с HER2+, HER2- распространенным РМЖ. Лечение палбоциклибом с ЭТ ассоциировалось со значительно большей ВБП по сравнению с монотерапией ЭТ, однако разница в ОВ была незначительной [24]. В исследовании фазы III PALOMA-4, проведенном у пациенток в постменопаузе без предшествующей системной терапии по поводу распространенного РМЖ, комбинация палбоциклиба и летрозолом подтвердила превосходство монотерапии летрозолом относительно медианы ВБП. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении комбинации лекарственных препаратов были нейтропения, лейкопения, утомляемость, тошнота, артралгия и алоpecia [25].

Рибоциклиб – ингибитор CDK 4/6, используется в качестве терапии первой линии при распространенном РМЖ с любым статусом HER2 в сочетании с ИА у женщин в постменопаузе, на основании результатов исследования MONALEESA-2 [26]. Можно предположить, что противоопухольевая активность рибоциклиба может зависеть от ингибирования пути CDK4/6-циклин D1-Rb-E2F. Препарат оказывает сильное ингибирующее действие на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РМЖ человека MDA-MB-231 и MCF-7, а также имеет очевидное торможение перехода из фазы G1 в синтетическую и проапоптотические эффекты. Кроме того, рибоциклиб ингибирует уровни родственных белков пути CDK4/6-циклин D-Rb-E2F [27].

Клинические наблюдения показали, что ВБП была значительно выше в группе, получавшей ри-

боциклиб + летрозол, по сравнению с группой, получавшей летрозол, с 24-месячными показателями ВБП 54,7 и 35,9 % соответственно [27]. Наиболее частыми НЯ при применении рибоциклиба были мелена, боль в мочевом пузыре, отеки, гематурия [26].

### **Ингибиторы CDK 4/6 второй линии**

Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом у женщин, ранее не получавших ингибиторы CDK 4/6, с прогрессированием заболевания после ЭТ представляет собой вариант II линии при прогрессирующем или метастатическом гормон-позитивном РМЖ HER2- [28].

Продолжаются исследования ингибитора CDK 4/6, абемациклиба, отдельно или в комбинации с ЭТ, у пациенток с прогрессирующим или метастатическим РМЖ HER2+ и HER2-, у которых возник рецидив после ЭТ, включая метастазы в головной мозг [29]. Эффективность монотерапии абемациклибом продемонстрирована в исследовании II фазы MONARCH-1 у женщин, ранее получавших интенсивное лечение, с метастатическим заболеванием HER2+, HER2- с прогрессированием во время или после ЭТ и одной или двумя предшествующими схемами химиотерапии [30]. Основываясь на результатах исследования III фазы MONARCH-2, абемациклиб недавно одобрен в комбинации с фулвестрантом для женщин с HER2+/HER2- и в качестве монотерапии после ЭТ и предшествующей химиотерапии в условиях метастазирования [31].

### **Ингибиторы mTOR**

Эверолимус является аналогом рапамицина, который ингибирует комплекс mTOR-киназы и приводит к множеству эффектов, включая блокирование роста клеток, ангиогенез и нарушение регуляции клеточного метаболизма [32]. Исследование BOLERO-2, в ходе которого пациентки получали эверолимус плюс экземестан или экземестан + плацебо, показало хорошие результаты, в итоге препарат разрешен к применению. Большинство пациенток (80 %), включенных в исследование, ранее получали лечение, включая ЭТ или химиотерапию [33]. В окончательном анализе ВБП для комбинации эверолимус + экземестан была значительно выше, чем для эверолимуса + плацебо – 7,8 vs 3,2 мес [33]. Наиболее частыми НЯ в комбинированной терапии были стоматит, сыпь, утомляемость, диарея, тошнота, потеря веса и кашель, при монотерапии эверолимусом – в основном тошнота и утомляемость [33].

### **Ингибиторы фосфоинозитол-3-киназы (phosphoinositide 3-kinase, PIK3CA)**

Сигнальный путь PIK3CA является активным регулятором клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, рост, выживание, миграцию и метаболизм. Гиперактивация пути

PIK3CA часто происходит при наличии мутации в каталитической субъединице PIK3CA $\alpha$ , что делает его терапевтической мишенью, представляющей особый интерес [34]. Пероральные ингибиторы PIK3CA разрабатываются для прогрессирующего или метастатического РМЖ в сочетании с терапией антиэстрогенами, протоколы включают селективный изоформно-специфический ингибитор PIK3CA $\alpha$  алпелисиб. Препарат обладает приемлемым профилем безопасности, наиболее частые НЯ проявляются повышением уровня глюкозы и кожной токсичностью [35]. Неселективные ингибиторы PIK3CA, тазелисиб, бупарлисиб и пиктилисиб находились в стадии изучения, но выявленная токсичность привела к прекращению дальнейшей разработки.

Капивасертиб – доступный для перорального применения низкомолекулярный ингибитор рап-PIK3CA, разработанный для лечения различных злокачественных новообразований, включая РМЖ и рак простаты. Препарат получил одобрение в США в ноябре 2023 г. и находится на рассмотрении регулирующих органов в Европе в отношении местнораспространенного или метастатического гормон-позитивного HER2- РМЖ для использования в сочетании с фулвестрантом [36].

#### **Селективные деструкторы рецепторов эстрогена**

В настоящее время разрабатываются новые СДРЭ, способные снижать экспрессию белка ER $\alpha$  и блокировать эстроген-зависимую и независимую передачу сигналов эстрогена рецепторам. Таким образом, СДРЭ считаются важным терапевтическим подходом к лечению РМЖ как на ранней стадии, так и в более поздних случаях резистентности к лекарствам [37].

Фулвестрант представляет собой 7 $\alpha$ -алкилсульфинилловый аналог 17 $\beta$ -эстрадиола, который конкурентно ингибирует связывание эстрадиола [38]. Связывание фулвестранта с мономерами ER оказывает несколько эффектов: ингибирование димеризации ER, инактивацию субъединичного фактора активации транскрипции 1 и 2, ослабление перемещения ER в ядро, ускорение деградации и подавление ER [39]. Активность фулвестранта характеризуется чистым антагонизмом к ER с исключительно антиэстрогенным действием на ткань молочной железы, что приводит к ингибированию эстроген-зависимой пролиферации клеток РМЖ [39]. Использование препарата в дозе 500 мг оказывает лучший лечебный эффект, чем в дозе 250 мг при аналогичном профиле безопасности [39]. В августе 2017 г. показания фулвестранта расширены и теперь включают лечение HER2+ и HER2- распространенного РМЖ у женщин в постменопаузе, ранее не получавших ЭТ [37].

Элацестрант – новый нестероидный СДРЭ для перорального применения, который дозозависимо

разрушает ER-альфа и ингибирует эстрадиол-зависимую ER-направленную транскрипцию гена и рост опухоли в доклинических моделях *in vitro* и *in vivo*, включая содержащие мутации *ESR1*, связанные с резистентностью к ИА. Элацестрант продемонстрировал противоопухолевую активность и переносимость в исследовании I фазы у пациенток с распространенным HER2+ и HER2-РМЖ, получавших ранее ЭТ, в том числе с мутацией *ESR1*. На основании полученных результатов назначена III фаза исследования (EMERALD) для оценки эффективности и безопасности элацестранта по сравнению с ЭТ у пациенток с HER2+ и HER2- распространенным или метастатическим РМЖ с прогрессированием после терапии I или II линии с комбинацией ЭТ и ингибитора CDK4/6 [40]. Данное исследование продемонстрировало, что элацестрант в качестве монотерапии снижает риск прогрессирования или смерти по сравнению с однокомпонентной эндокринотерапией. Препарат проявлял контролируруемую токсичность с НЯ I или II степени, наиболее частым НЯ была тошнота [41].

Амценестрант – оптимизированный пероральный СДРЭ с мощной двойной активностью, который подавляет и разрушает ER, что приводит к ингибированию сигнального пути ER [42]. Амценестрант имеет фторпропилпирролидинильную боковую цепь и продемонстрировал широкую антагонистическую и деградирующую активность ER, в том числе при HER2+, включая улучшенное ингибирование передачи сигналов ER и рост клеток *in vivo* [42]. Исследование AMEERA-2 продемонстрировало, что амценестрант имеет благоприятный профиль безопасности у женщин в постменопаузе с HER+/HER2-распространенным РМЖ, в дозе 400 мг 1 раз в день, которая рекомендована в монотерапии для исследования II фазы [43].

Гиредестрант – высокоэффективный нестероидный СДРЭ для перорального применения, который продемонстрировал надежный захват рецепторов эстрогена, хорошую переносимость и уже показывает обнадеживающую противоопухолевую активность в виде монотерапии и в сочетании с палбоциклибом при метастатическом РМЖ [44]. Исследование фазы 1a/1b на людях при местнораспространенном или метастатическом РМЖ показало, что гиредестрант как в виде монотерапии, так и в комбинации с палбоциклибом хорошо переносится во всех испытанных дозах (10–250 мг), при этом в комбинации не наблюдалось межлекарственного взаимодействия. Кроме того, препарат показал многообещающую клиническую активность при дозе 30 мг (рекомендуемая доза фазы III) независимо от типа предыдущей терапии [44]. Исследование III фазы POETIC у женщин в постменопаузе при раннем РМЖ показало значительное снижение Ki67 (прогностический маркер пролиферации) после 2 нед монотерапии гиредестрантом.

Показано, что неоадьювантная ЭТ гиредестрантом в течение 16–24 нед эффективно уменьшает размер опухоли и потенциально снижает объем хирургического вмешательства с приемлемым профилем безопасности [45].

LSZ-102 – еще один оральный СДРЭ, обнаруженный в 2018 г. как СДРЭ акриловой кислоты на основе бензотиофенового каркаса [41]. LSZ-102 индуцировал значительную регрессию опухоли в доклинических моделях, однако монотерапия показала худший результат в клинических исследованиях [46].

По сравнению с пероральными СДРЭ, содержащими акриловую кислоту, которые неодинаково разрушают ER в разных клеточных линиях ER+, базовые СДРЭ были оптимизированы для обеспечения максимальной деградации ERα в нескольких клеточных линиях ER+, что характерно для фулвестранта [41].

### **Протеолиз, нацеленный на химеру (PROTAC), как новый класс СДРЭ**

PROTAC представляют собой гетеробифункциональные молекулы, состоящие из лиганда для ER (белка-мишени) и другого лиганда, служащего в качестве субстрата комплекса убиквитин лигазы E3. Как только PROTAC связываются с ER, рекрутируют комплекс убиквитин лигазы E3, что приводит к полиубиквитулированию ER, заканчивающемуся протеасомной деградацией [47]. Действие PROTAC представляет собой чистый антагонизм по отношению к ER, реализуемый за счет устранения рецептора, а не конформационных изменений ER для блокирования активации транскрипции. На данный момент успешно разработаны PROTAC, нацеленные на 50 белков, среди которых два соединения в настоящее время проходят клинические испытания для лечения резистентного к терапии рака простаты и молочной железы. Клинические результаты не раскрыты. Учитывая такое относительно небольшое количество клинических исследований, неясно, смогут ли препараты PROTAC стать клинически полезными противораковыми средствами [47].

### **Селективные ковалентные антагонисты рецепторов эстрогена (СКАРЭ)**

Новый класс ингибиторов ERα, называемых селективными ковалентными антагонистами ERα, представлен X. Puyang et al. в 2018 г. при поисках соединения, которое может быть ковалентным или нековалентным лигандом мутировавшего ERα, идентифицировали H3B-5942, первый в своем классе СКАРЭ. Он ковалентно связывает остаток

ERα C530 как в ER-дикого типа, так и в мутантных условиях (например, Y537S, D538G) и заставляет ERα сворачиваться в уникальную конформацию антагониста, подавляя ERα-зависимую транскрипцию в клетках РМЖ иначе, чем в СМРЭ и СДРЭ [48]. H3B-5942 протестирован и хорошо переносился *in vivo* в отношении различных моделей опухолей РМЖ, включая ERα-дикий тип и ERα-мутированный, продемонстрировав сильную антипролиферативную активность и показав превосходство над фулвестрантом в моделях ER+ РМЖ [48]. Клиническое исследование фазы 1/2 (NCT03250676) H3B-6545 продемонстрировало управляемый профиль безопасности и противоопухолевую активность монотерапии в дозе 450 мг у пациенток с ER+ и HER2-, предварительно получавших интенсивное лечение, включая пациенток с конститутивно активной клональной мутацией Y537S ESR1 [49]. На данный момент проводится исследование данного препарата II фазы.

### **Заключение**

Эндокринотерапия остается эффективным методом лечения для подавляющего большинства пациенток с гормонозависимым РМЖ. За счет широкого использования ЭТ в качестве адьювантной терапии она изменила естественное течение гРМЖ. Продолжается использование ЭТ в качестве основной фармакотерапии в сочетании с таргетной терапией при распространенном РМЖ, когда пациенток лечат несколькими линиями ЭТ на протяжении заболевания, поскольку сигнальный путь ER продолжает стимулировать рост рака на любой стадии процесса и возникает необходимость в преодолении резистентности к проводимой ЭТ. В настоящее время существует потребность в новых препаратах для ЭТ с высокой активностью и безопасностью у коморбидных пациенток, особенно после стандартной терапии I линии, включающей ингибиторы CDK 4/6, в том числе при мутации *ESR1* с резистентностью к ингибированию ароматазы. В этом отношении большие надежды возлагаются на оральные СДРЭ. Результаты продолжающихся клинических исследований определяют оптимальное место пероральных СДРЭ в структуре ЭТ. Кроме того, определение профиля токсичности, которая является классовым эффектом и уникальна для каждого соединения, также окажет значительное влияние на клиническое применение и предпочтения пациенток и клиницистов в отношении отдельных лекарственных средств. Актуальным является направление исследований с целью увеличения в арсенале врача таргетных средств при лечении гормон-позитивного РМЖ.

### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. *International agency for research on cancer* [Internet]. World Health Organization. [cited 2023 Nov 15]. URL: <https://gco.iarc.fr/>.
2. *Рак молочной железы* [Internet]. Всемирная организация здравоохранения [Breast cancer: World Health Organization (in Rus-

sian)]. [cited 2023 Nov 18]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.

3. *Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M.S., André F, Barrios C.H., Bergh J, Bhattacharyya G.S., Biganzoli L, Boyle F, Cardoso M.J., Carey L.A., Cortés J, El Saghir N.S., Elzayt M,*

- Eniu A., Fallowfield L., Francis P.A., Gelmon K., Gligorov J., Haidinger R., Harbeck N., Hu X., Kaufman B., Kaur R., Kiely B.E., Kim S.B., Lin N.U., Mertz S.A., Neciosup S., Offersen B.V., Ohno S., Pagani O., Prat A., Penault-Llorca F., Rugo H.S., Sledge G.W., Thomssen C., Vorobiof D.A., Wiseman T., Xu B., Norton L., Costa A., Winer E.P. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1623–49. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
4. Takada M., Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020; 9(3): 32. doi: 10.21037/cco-20-123.
5. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N., Fallowfield L., Fowble B., Ingle J.N., Jahanzeb M., Johnston S.R., Korde L.A., Khatcheressian J.L., Mehta R.S., Muss H.B., Burstein H.J. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016; 34(25): 3069–103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
6. Shagufa Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *Eur J Med Chem.* 2018; 143: 515–31. doi: 10.1016/j.ejchem.2017.11.056.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(10001): 1341–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
8. Hong J., Huang J., Shen L., Zhu S., Gao W., Wu J., Huang O., He J., Zhu L., Chen W., Li Y., Chen X., Shen K. A prospective, randomized study of Toremifene vs. tamoxifen for the treatment of premenopausal breast cancer: safety and genital symptom analysis. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 663. doi: 10.1186/s12885-020-07156-x.
9. Lainé M., Fanning S.W., Chang Y.F., Green B., Greene M.E., Komm B., Kurleto J.D., Phung L., Greene G.L. Lasofoxifene as a potential treatment for therapy-resistant ER-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2021; 23(1): 54. doi: 10.1186/s13058-021-01431-w.
10. Goetz M.P., Bagegni N.A., Batist G., Brufsky A., Cristofanilli M.A., Damodaran S., Daniel B.R., Fleming G.F., Gradishar W.J., Graff S.L., Grosse Perdekamp M.T., Hamilton E., Lavasani S., Moreno-Aspitta A., O'Connor T., Pluard T.J., Rugo H.S., Sammons S.L., Schwartzberg L.S., Stover D.G., Vidal G.A., Wang G., Warner E., Yerushalmi R., Plourde P.V., Portman D.J., Gal-Yam E.N. Lasofoxifene versus fulvestrant for ER+/HER2- metastatic breast cancer with an ESR1 mutation: results from the randomized, phase II ELAINE 1 trial. *Ann Oncol.* 2023; 34(12): 1141–51. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.3104.
11. Moilani G., Moilani V., Acharya N., Dave A., Pamnani S., Somyani D., Agrawal S. Novel Advances in the Role of Selective Estrogen Receptor Modulators in Hormonal Replacement Therapy: A Paradigm Shift. *Cureus.* 2023; 15(11). doi: 10.7759/cureus.49079.
12. Perrone F., Gallo C., De Laurentiis M., Bisagni G., Arpino G., Sarobba M.G., Riccardi F., Russo A., Del Mastro L., Cogoni A.A., Cognetti F., Gori S., Frassoldati A., Amoroso D., Laudadio L., Moscetti L., Montemurro F., Nuzzo F., Carlini P., De Placido S., On Behalf of GIM Investigators. Phase 3 randomized study of adjuvant anastrozole (A), exemestane (E), or letrozole (L) with or without tamoxifen (T) in postmenopausal women with hormone-responsive (HR) breast cancer: The FATA-GIM3 trial. *Ann Oncol.* 2017; 35. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15. suppl.515.
13. Garcia-Martinez L., Zhang Y., Nakata Y., Chan H.L., Morey L. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 1786. doi: 10.1038/s41467-021-22024-3.
14. Glück S. Consequences of the Convergence of Multiple Alternate Pathways on the Estrogen Receptor in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2017; 17(2): 79–90. doi: 10.1016/j.clbc.2016.08.004.
15. Akça K.T., Demirel M.A., Süntar I. The Role of Aromatase Enzyme in Hormone Related Diseases and Plant-Based Aromatase Inhibitors as Therapeutic Regimens. *Curr Top Med Chem.* 2022; 22(3): 229–46. doi: 10.2174/1568026621666211129141631.
16. Wang Y., Jing F., Wang H. Role of Exemestane in the Treatment of Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer: A Narrative Review of Recent Evidence. *Adv Ther.* 2022; 39(2): 862–91. doi: 10.1007/s12325-021-01924-2.
17. Zucchini G., Geuna E., Milani A., Aversa C., Martinello R., Montemurro F. Clinical utility of exemestane in the treatment of breast cancer. *Int J Womens Health.* 2015; 7: 551–63. doi: 10.2147/IJWH.S69475.
18. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thumma A.A.R., Voytko N.L., Fowst C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
19. Braal C.L., Jongbloed E.M., Wilting S.M., Mathijssen R.H.J., Koolen S.L.W., Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs.* 2021; 81(3): 317–31. doi: 10.1007/s40265-020-01461-2.
20. Notaro U.S., Huber E., Stassi A.F., Ormaechea N.E., Chiaraviglio J.A., Baravalle M.E., Ortega H.H., Rey F., Salvetti N.R. Estrogens receptors, nuclear coactivator 1 and ligand-dependent corepressor expression are altered early during induced ovarian follicular persistence in dairy cattle. *Theriogenology.* 2023; 210: 17–27. doi: 10.1016/j.theriogenology.2023.07.004.
21. Brufsky A.M., Dickler M.N. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist.* 2018; 23(5): 528–39. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0423.
22. Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S., Cortés J., Diéras V., Patt D., Wildiers H., Hudis C.A., O'Shaughnessy J., Zamora E., Yardley D.A., Frenzel M., Koustenis A., Baselga J. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(17): 5218–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2018; 24(21): 5485.
23. Gnani M., Dueck A.C., Frantal S., Martin M., Burstein H.J., Greil R., Fox P., Wolff A.C., Chan A., Winer E.P., Pfeiler G., Miller K.D., Colleoni M., Suga J.M., Rubovsky G., Bliss J.M., Mayer I.A., Singer C.F., Nowecki Z., Hahn O., Thomson J., Wolmark N., Amillano K., Rugo H.S., Steger G.G., Fernando Fernández de Aránguiz B., Haddad T.C., Perelló A., Bellet M., Fohler H., Metzger Filho O., Jallitsch-Halper A., Solomon K., Schurmans C., Theall K.P., Lu D.R., Tenner K., Fesl C., DeMichele A., Mayer E.L.; PALLAS groups and investigators. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022; 40(3): 282–93. doi: 10.1200/JCO.21.02554.
24. Rugo H.S., Im S.A., Joy A.A., Shparyk Y., Walshe J.M., Sleckman B., Loi S., Theall K.P., Kim S., Huang X., Bananis E., Mahtani R., Finn R.S., Diéras V. Effect of palbociclib plus endocrine therapy on time to chemotherapy across subgroups of patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Post hoc analyses from PALOMA-2 and PALOMA-3. *Breast.* 2022; 66: 324–31. doi: 10.1016/j.breast.2022.11.005.
25. Xu B., Hu X., Li W., Sun T., Shen K., Wang S., Cheng Y., Zhang Q., Cui S., Tong Z., Geng C., Song E., Huang C.S., Sriuranpong V., Ngan R.K.C., Chia Y.H., Wang X., Zhao H. Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Primary results from PALOMA-4. *Eur J Cancer.* 2022; 175: 236–45. doi: 10.1016/j.ejca.2022.08.012.
26. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P., Cameron D.A., André F., Arteaga C.L., Zarate J.P., Chakravarty A., Taran T., Le Gac F., Serra P., O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(10): 942–50. doi: 10.1056/NEJMoa2114663.
27. Ji J., Zhang Z., He X., Pan G., Li G., Lv J., Xu Y., Xie M., Feng J., Wang W., Liu B., Ma J., Wang X. A novel ribociclib derivative WXJ-103 exerts anti-breast cancer effect through CDK4/6. *Anticancer Drugs.* 2023; 34(7): 803–15. doi: 10.1097/CAD.0000000000001475.
28. Cristofanilli M., Rugo H.S., Im S.A., Slamon D.J., Harbeck N., Bondarenko I., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Iwata H., O'Leary B., André F., Loibl S., Bananis E., Liu Y., Huang X., Kim S., Lechuga Frea M.J., Turner N.C. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(16): 3433–42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0305.
29. Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., Toi M., Martin M., Shao Z.M., Zhang Q.Y., Martinez Rodriguez J.L., Campone M., Hamilton E., Sohn J., Guarneri V., Okada M., Boyle F., Neven P., Cortés J., Huober J., Wardley A., Tolaney S.M., Cicin I., Smith I.C., Frenzel M., Headley D., Wei R., San Antonio B., Hulstijn M., Cox J., O'Shaughnessy J., Rastogi P.; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020; 38(34): 3987–98. doi: 10.1200/JCO.20.02514.
30. Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P., Campone M., Neven P., Huang C.S., Huober J., Jaliffe G.G., Cicin I., Tolaney S.M., Goetz M.P., Rugo H.S., Senkus E., Testa L., Del Mastro L., Shimizu C., Wei R., Shahri A., Munoz M., San Antonio B., André V., Harbeck N., Martin M.; monarchE Committee Members. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24(1): 77–90. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.
31. Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivov X., Burdaeva O., Oker A.M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Conte P., Lu Y., Barriga S., Hurt K., Frenzel M., Johnston S., Llombart-

Cussac A. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(1): 116–24. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.

32. Moreau-Bachelard C, Robert M, Gourmelon C, Bourbouloux E, Patsouris A, Frenel J.S., Campone M. Evaluating everolimus for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2023; 24(10): 1105–11. doi: 10.1080/14656566.2023.2214677.

33. Prat A, Brase J.C., Cheng Y, Nuciforo P, Paré L, Pascual T, Martínez D., Galván P, Vidal M, Adamo B, Hortobagyi G.N., Baselga J., Ciruelos E. Everolimus plus Exemestane for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A PAM50 Intrinsic Subtype Analysis of BOLERO-2. *Oncologist.* 2019; 24(7): 893–900. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0407.

34. Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris H.A., Schellens J.H.M., Middleton M.R., Berlin J., Schuler M., Gil-Martin M., Rugo H.S., Seggewiss-Bernhardt R., Huang A., Bootle D., Demanse D., Blumenstein L., Coughlin C., Quadt C., Baselga J. Phosphatidylinositol 3-Kinase  $\alpha$ -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. *J Clin Oncol.* 2018; 36(13): 1291–9. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7107. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 361. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 361.

35. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo H.S., Iwata H., Conte P, Mayer I.A., Kaufman B, Yamashita T, Lu Y.S., Inoue K., Takahashi M., Pápai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D.; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929–40. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.

36. Andrikopoulou A., Chatziniakolaou S., Panourgias E., Kaparelou M., Lontos M., Dimopoulos M.A., Zagouri F. The emerging role of capivasertib in breast cancer. *Breast.* 2022; 63: 157–67. doi: 10.1016/j.breast.2022.03.018.

37. Shagufra, Ahmad I, Mathew S, Rahman S. Recent progress in selective estrogen receptor downregulators (SERDs) for the treatment of breast cancer. *RSC Med Chem.* 2020; 11(4): 438–54. doi: 10.1039/c9md00570f.

38. Llombart-Cussac A, Pérez-García J.M., Bellet M., Dalenc F, Gil-Gil M., Ruiz-Borrego M., Gavilá J., Sampayo-Cordero M., Aguirre E., Schmid P., Marmé F., Di Cosimo S., Gliorov J., Schneeweiss A., Albanell J., Zamora P., Wheatley D., Martínez-de Dueñas E., Amillano K., Malfetone A., Cortés J.; PARSIFAL Steering Committee and Trial Investigators. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12): 1791–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4301. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2021; 7(11): 1729.

39. Ma C.X., Luo J., Freedman R.A., Pluard T.J., Nangia J.R., Lu J., Valdez-Albini F., Cobleigh M., Jones J.M., Lin N.U., Winer E.P., Marcom P.K., Thomas S., Anderson J., Haas B., Bucheit L., Bryce R., Lalani A.S., Carey L.A., Goetz M.P., Gao F., Kimmick G., Pegram M.D., Ellis M.J., Bose R. The Phase II MuthER Study of Neratinib Alone and in Combination with Fulvestrant in HER2-Mutated, Non-amplified Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(7): 1258–67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3418.

40. Huang J., Huang P., Shao X.Y., Sun Y., Lei L., Lou C.J., Ye W.W., Chen J.Q., Cao W.M., Huang Y., Zheng Y.B., Wang X.J., Chen Z.H. Efficacy of fulvestrant 500mg in Chinese postmenopausal women with advanced/recurrent breast cancer and factors associated with prolonged time-to-treatment failure: A retrospective case series. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(29). doi: 10.1097/MD.00000000000020821.

41. Bidard F.C., Kaklamani V.G., Neven P., Streich G., Montero A.J., Forget F., Mouret-Reynier M.A., Sohn J.H., Taylor D., Harnden K.K., Khong H., Kocsis J., Dalenc F, Dillon P.M., Babu S., Waters S., Deleu I., García Sáenz J.A., Bria E., Cazzaniga M., Lu J., Aftimos P., Cortés J., Liu S., Tonini G., Laurent D., Habboubi N., Conlan M.G., Bardia A. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal

Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(28): 3246–56. doi: 10.1200/JCO.22.00338. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2023; 41(23): 3962.

42. Bardia A., Chandarlapaty S., Linden H.M., Ulaner G.A., Gosselin A., Cartot-Cotton S., Cohen P, Doroumian S., Paux G., Celanovic M., Pelekanou V., Ming J.E., Ternès N., Bouaboula M., Lee J.S., Bauchet A.L., Campone M. AMEERA-1 phase 1/2 study of amcenestrant, SAR439859, in postmenopausal women with ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 4116. doi: 10.1038/s41467-022-31668-8.

43. Campone M., Bidard F.C., Neven P., Wang L., Ling B., Dong Y, Paux G., Herold C., De Giorgi U. AMEERA-4: a randomized, preoperative window-of-opportunity study of amcenestrant versus letrozole in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2023; 25(1): 141. doi: 10.1186/s13058-023-01740-2.

44. Hurvitz S.A., Bardia A., Quiroga V., Park Y.H., Blancas I., Alonso-Romero J.L., Vasiliev A., Adamchuk H., Salgado M., Yardley D.A., Berzoy O., Zamora-Auñón P., Chan D., Spera G., Xue C., Ferreira E., Badovinac Crnjevic T., Pérez-Moreno P.D., López-Valverde V., Steinseifer J., Fernando T.M., Moore H.M., Fasching P.A.; coopERA Breast Cancer study group. Neoadjuvant palbociclib plus either giredestrant or anastrozole in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (coopERA Breast Cancer): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(9): 1029–41. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00268-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2023; 24(11).

45. Smith I., Robertson J., Kilburn L., Wilcox M., Evans A., Holcombe C., Horgan K., Kirwan C., Mallon E., Sibbering M., Skene A., Vidy A., Cheang M., Banerji J., Morden J., Sidhu K., Dodson A., Bliss J.M., Dowsett M. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(11): 1443–54. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30458-7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(12).

46. Jhaveri K., Juric D., Yap Y.S., Cresta S., Layman R.M., Duhoux F.P., Terret C., Takahashi S., Huober J., Kundamal N., Sheng Q., Balbin A., Ji Y., He W., Crystal A., De Vita S., Curigliano G. A Phase I Study of LSZ102, an Oral Selective Estrogen Receptor Degradator, with or without Ribociclib or Alpelisib, in Patients with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(21): 5760–70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1095.

47. Qin H., Zhang Y., Lou Y., Pan Z., Song F., Liu Y., Xu T., Zheng X., Hu X., Huang P. Overview of PROTACs Targeting the Estrogen Receptor: Achievements for Biological and Drug Discovery. *Curr Med Chem.* 2022; 29(22): 3922–44. doi: 10.2174/092986732866621110101018.

48. Puyang X., Furman C., Zheng G.Z., Wu Z.J., Banka D., Aithal K., Agoulnik S., Bolduc D.M., Buonamici S., Caleb B., Das S., Eckley S., Fekkes P., Hao M.H., Hart A., Houtman R., Irwin S., Joshi J.J., Karr C., Kim A., Kumar N., Kumar P., Kuznetsov G., Lai W.G., Larsen N., Mackenzie C., Martin L.A., Melchers D., Moriarty A., Nguyen T.V., Norris J., O’Shea M., Pancholi S., Prajapati S., Rajagopalan S., Reynolds D.J., Rimmunas V., Rioux N., Ribas R., Siu A., Sivakumar S., Subramanian V., Thomas M., Vaillancourt F.H., Wang J., Wardell S., Wick M.J., Yao S., Yu L., Warmuth M., Smith P.G., Zhu P., Korpala M. Discovery of Selective Estrogen Receptor Covalent Antagonists for the Treatment of ER $\alpha$ WT and ER $\alpha$ MUT Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2018; 8(9): 1176–93. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1229.

49. Gu G., Tian L., Herzog S.K., Rechoum Y., Gelsomino L., Gao M., Du L., Kim J.A., Dustin D., Lo H.C., Beyer A.R., Edwards D.G., Gonzalez T., Tsimelzon A., Huang H.J., Fernandez N.M., Grimm S.L., Hilsenbeck S.G., Liu D., Xu J., Alaniz A., Li S., Mills G.B., Janku F., Kittler R., Zhang X.H., Coarfa C., Foulds C.E., Symmans W.F., Andò S., Fuqua S.A.W. Hormonal modulation of ESR1 mutant metastasis. *Oncogene.* 2021; 40(5): 997–1011. doi: 10.1038/s41388-020-01563-x. Erratum in: *Oncogene.* 2022; 41(3): 460.

Поступила/Received 14.12.2023  
Одобрена после рецензирования/Revised 25.03.2024  
Принята к публикации/Accepted 03.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Усенинова Асие Наримановна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 9031-2079. ORCID: 0000-0003-0725-5455.  
**Калиберденко Виталий Борисович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 8395-2187. ORCID: 0000-0003-1693-3190.  
**Марьяненко София Павловна**, студентка 6-го курса, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт

им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 7108-3318. ORCID: 0000-0003-0765-5336.

**Аль-Нсоур Джамал Мустафа**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 4345-5386. ORCID: 0000-0003-2121-6735.

**Коренькова Анастасия Андреевна**, студентка 6-го курса, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 5563-4552. ORCID: 0009-0007-9845-2484.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Усеинова Асие Наримановна**: общее руководство проектом, научное редактирование.

**Калиберденко Виталий Борисович**: окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

**Марьяненко София Павловна**: написание черновика статьи.

**Аль-Нсоур Джамал Мустафа**: общее руководство проектом, научное редактирование.

**Коренькова Анастасия Андреевна**: сбор и обработка данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

#### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Asie N. Useinova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0000-0003-0725-5455.

**Vitaliy B. Kaliberdenko**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0000-0003-1693-3190.

**Sofia P. Maryanenko**, 6<sup>th</sup> year student, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0000-0003-0765-5336.

**Jamal M. Al-Nsour**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0000-0003-2121-6735.

**Anastasia A. Korenkova**, 6<sup>th</sup> year student, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0009-0007-9845-2484.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Asie N. Useinova**: general project management, scientific editing.

**Vitaliy B. Kaliberdenko**: final approval of the published version of the manuscript.

**Sofia P. Maryanenko**: drafting of the manuscript.

**Jamal M. Al-Nsour**: general project management, scientific editing.

**Anastasia A. Korenkova**: data collection and processing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

#### **Funding**

*This study required no funding.*

#### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*