

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco120041>

## Возможности и перспективы терапии гормонозависимого рака молочной железы

Е.А. Егорова<sup>1</sup>, А.Н. Усеинова<sup>1</sup>, С.П. Марьяненко<sup>1</sup>, К.Н. Корянова<sup>2</sup>,  
Дж.М. Аль-Нсоур<sup>1</sup>, Д.М. Каспарьян<sup>2</sup>, Э.Ю. Кесова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Высокая частота заболеваемости раком молочной железы требует повышенного внимания к проблеме рациональной фармакотерапии данного состояния. При выборе тактики лечения рака молочной железы рекомендовано учитывать иммуногистохимический подтип раковых клеток. В случае выявления эстроген-положительной экспрессии обязательным компонентом фармакотерапии является эндокринная терапия с антиэстрогенной направленностью. Несмотря на то, что уже есть многолетний положительный опыт применения селективных модуляторов рецептора эстрогена и ингибиторов ароматазы, продолжается поиск новых более эффективных средств с точки зрения продления жизни пациентов и уменьшения риска нежелательных реакций.

В последние годы в терапию первой линии были включены средства, ингибирующие циклинзависимую киназу 4/6, что стало прорывом в терапии метастатического рака молочной железы. Внедрение комбинированной антиэстрогенной терапии с таргетными агентами, обладающими способностью ингибировать фосфатидилинозитол-3-киназу, является логичным при возникновении резистентности к первичной эндокринной терапии. Однако необходимость поиска и исследования новых препаратов сохраняется. В этом отношении наиболее перспективное направление — разработка средств, способных снижать экспрессию белка Estrogen receptor alpha (рецептор эстрогена альфа), и блокировать эстроген-зависимую и независимую передачу сигналов рецепторам эстрогена.

**Ключевые слова:** новообразования молочной железы; селективные модуляторы рецепторов эстрогена; селективный деструктор рецепторов эстрогена; медикаментозная терапия.

### Как цитировать:

Егорова Е.А., Усеинова А.Н., Марьяненко С.П., Корянова К.Н., Аль-Нсоур Дж.М., Каспарьян Д.М., Кесова Э.Ю. Возможности и перспективы терапии гормонозависимого рака молочной железы // Российский онкологический журнал. 2022. Т. 27, № 6. С. 275–284.

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco120041>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco120041>

## Opportunities and prospects for the treatment of hormone-dependent breast cancer

Elena A. Egorova<sup>1</sup>, Asie N. Useinova<sup>1</sup>, Sofia P. Maryanenko<sup>1</sup>, Ksenia N. Koryanova<sup>2</sup>, Jamal M. Al-Nsour<sup>1</sup>, Daniel M. Kasparyan<sup>2</sup>, Ellina Yu. Kesova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medical institute named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation;

<sup>2</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russian Federation;

<sup>3</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The high incidence of breast cancer requires increased attention to the problem of rational pharmacotherapy of this condition. When choosing tactics for the treatment of breast cancer, it is recommended to take into account the immunohistochemical subtype of cancer cells. In the case of detection of estrogen-positive expression, an obligatory component of pharmacotherapy is endocrine therapy with antiestrogen orientation. Despite the fact that there are already many years of positive experience with the use of selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors, the search for new more effective agents continues in terms of prolonging the life of patients and reducing the risk of adverse reactions.

In recent years, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors have been added to first-line therapy, which is a breakthrough in the treatment of metastatic breast cancer. The introduction of combined antiestrogen therapy with targeted agents that have the ability to inhibit phosphatidylinositol-3-kinase is logical in the event of resistance to primary endocrine therapy. However, the need to search and study new drugs remains. In this regard, the most promising direction is the development of agents that can reduce the expression of the Estrogen receptor alpha protein, and block estrogen-dependent and independent estrogen receptor signaling.

**Keywords:** breast neoplasms; selective estrogen receptor modulators; selective estrogen receptor degrader; drug therapy.

### To cite this article:

Egorova EA, Useinova AN, Maryanenko SP, Koryanova KN, Al-Nsour JM, Kasparyan DM, Kesova EYu. Opportunities and prospects for the treatment of hormone-dependent breast cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(6):275–284. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco120041>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — один из наиболее распространённых видов злокачественных новообразований у женщин во всём мире. РМЖ 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 году в мире было выявлено 261 419 случаев развития РМЖ у женщин. Среди отдельных регионов первое место в мире занимает Азия, где зарегистрировано 1 026 171 случай РМЖ [2]. Международное агентство исследования онкологии сообщает о том, что тенденция к РМЖ растёт, и с учётом наследственных, социальных, экологических факторов в 2040 году ожидается более 4 миллионов пациентов с диагнозом РМЖ [2].

РМЖ представляет собой гетерогенное заболевание, включающее различные подтипы, которые можно идентифицировать с помощью молекулярных биомаркёров, которые также определяют прогноз. Люминальный РМЖ характеризуется экспрессией биомаркёров, положительных по рецептору эстрогена (Estrogen receptor positive, ER<sup>+</sup>) и/или положительных по рецептору прогестерона (Progesterone receptor positive, PR<sup>+</sup>). Эпидермальный фактор роста типа 2-положительный РМЖ определяется гиперэкспрессией онкогена человеческого эпидермального фактора роста-2 (Human epidermal growth factor receptor-2, HER2), а тройной негативный РМЖ — отсутствием экспрессии ER/PR и HER2 (HER2<sup>-</sup>).

Наиболее частый этиологический фактор РМЖ — синдром наследственного РМЖ и яичников, который обусловлен зародышевой мутацией в одном из генов-супрессоров РМЖ (BRCA1 или BRCA2), которые составляют 20–25% от общего числа наследственных факторов РМЖ [3].

Рекомендуемым лечением гормонозависимого РМЖ является проведение системной терапии, основанной на изменении статуса воздействия адъювантной эндокринной терапии (ЭТ) и факта наличия рецидива. ЭТ, используемая в настоящее время в качестве первой или второй линии при ER<sup>+</sup> РМЖ, включает ингибиторы ароматазы (ИА), селективные деструкторы рецепторов эстрогена (СДРЭ) и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ) [4, 5]. Высокие дозы эстрогена (этинилэстрадиол), прогестина (мегестрола ацетат<sup>\*</sup>) и андрогена (флуоксиместерон<sup>\*</sup>) рекомендуются в качестве терапии третьей и последующих линий [6]. Кроме того, на фармацевтическом рынке представлены несколько таргетных препаратов для использования либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с ЭТ, включая другие ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (ЦЗК 4/6)

и ингибитор mTOR эверолимус. Ряд классов антиэстрогенных препаратов одобрен для пациентов с ранним, распространённым или метастатическим РМЖ, включая СМРЭ, ИА и СДРЭ [7].

## Селективные модуляторы рецепторов эстрогена

СМРЭ представляют собой синтетические молекулы, которые связываются с ER и могут по-разному модулировать его транскрипционные способности в различных тканях-мишенях эстрогена.

Один из примеров СМРЭ — тамоксифен. Он наиболее часто используется в качестве препарата для лечения ER<sup>+</sup> РМЖ [8]. При введении женщинам с ER<sup>+</sup> РМЖ в течение пяти лет после операции тамоксифен почти вдвое снижает ежегодную частоту рецидивов, а также на одну треть снижает уровень смертности от РМЖ у женщин в пременопаузе и в постменопаузе [8].

Торемифен — ещё один пример СМРЭ. Его используют как отдельно, так и в качестве адъювантной ЭТ для лечения HER2<sup>+</sup> РМЖ. Стандартная доза составляет 60 мг/день внутрь, а более высокая доза (120 мг/день) 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 ещё не ясен, однако предполагается дозозависимое ингибирование сигнального пути MAPK/ERK в дополнение к блокаде гормональных рецепторов [9].

Оспемифен<sup>\*</sup> — метаболит торемифена. Как и торемифен, он обычно хорошо переносится и имеет благоприятный профиль безопасности [10]. Оспемифен<sup>\*</sup> оказывает очень слабое эстрогенное влияние на гистологию эндометрия, подобно тамоксифену, и снижает уровень холестерина. Однако в отличие от тамоксифена, оспемифен<sup>\*</sup> оказывает выраженное эстрогенное действие на вагинальный эпителий и применяется для постменопаузальной вагинальной атрофии [10]. Оспемифен<sup>\*</sup> оценивается в рамках исследования фазы III, в котором уже приняли участие 826 женщин. Ранние результаты показали, что 12-недельный курс лечения оспемифеном<sup>\*</sup> значительно облегчает симптомы сухости во влагалище. Кроме того, исследования на клеточных культурах показали, что он ингибирует образование остеокластов и резорбцию кости и защищает клетки, происходящие из остеобластов, от апоптоза [11].

Арзоксифен<sup>\*</sup> представляет собой производное ралоксифена. Арзоксифен<sup>\*</sup> оказывает не только антиэстрогенное действие на грудь и эндометрий, но проэстрогенное действие на кости и липиды [12]. Клинические испытания фазы II показывают, что арзоксифен<sup>\*</sup> эффективен для лечения резистентных к тамоксифену пациентов с распространённым или метастатическим РМЖ и пациентов с рецидивирующим или распространённым раком эндометрия с минимальной токсичностью [13]. Однако исследование

\* ЛС не зарегистрировано в РФ

фазы III показало, что арзоксифен\* уступает тамоксифену в лечении пациентов с местнораспространённым и метастатическим РМЖ [14].

### Ингибиторы ароматазы

Механизм действия препаратов ИА, к которым относятся летрозол и анастрозол, заключается в том, что препараты связываются с ферментом и блокируют его активность, ингибируя эндогенный синтез эстрогенов и резко снижая концентрацию этих гормонов в крови [15]. Доклинические исследования показали, что летрозол в отдельности превосходил тамоксифен, и не было очевидных дополнительных преимуществ комбинированного лечения [16]. Исследование F. Perrone и соавт., в котором использовалась комбинация препаратов анастрозола с тамоксифеном, показало результаты, сходные с таковыми при назначении летрозола [17]. 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 [18]. Следовательно, не было веских причин для дальнейшего изучения тамоксифена или торемифена в комбинации с ИА в качестве дублетной терапии первой линии.

Имеющиеся на рынке ИА могут повысить эффективность адъювантной ЭТ при использовании вместо или последовательно с тамоксифеном [19].

### Резистентность к эндокринной терапии

Несмотря на доказанную эффективность антигормональной терапии, описано несколько механизмов устойчивости к ЭТ. Потеря экспрессии эстрогена происходит только в 10% случаев эндокринно-резистентного РМЖ [20]. Напротив, эстроген-независимая реактивация эстрогена является основным механизмом резистентности [21]. Изменение взаимодействий эстрогена с коактиваторами/корепрессорами происходит за счёт помех между эстрогеном и другими онкогенными сигнальными путями или вследствие приобретённых мутаций в ESR1 [22]. Эта мутация редко встречается в первичных опухолях (~1%), но относительно часто встречается при метастатическом ER+ заболевании, что составляет до 20% среди пациентов, получавших ранее ИА [23].

Развитие эндокринной резистентности было связано со сверхэкспрессией и/или амплификацией ряда генов в путях факторов роста, в том числе опосредованных эпидермальным фактором роста типа 3 [24].

### Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 первой линии

Недавнее добавление ингибиторов ЦЗК 4/6 к ЭТ стало вариантом лечения первой линии, улучшающей прогноз у пациентов с прогрессирующим люминальным РМЖ по сравнению с монотерапией ЭТ [25].

Палбоциклиб является высокоселективным и мощным ингибитором ЦЗК 4/6 [26]. Этот препарат применяется внутрь, и в настоящее время показан в комбинации с любым ИА в качестве ЭТ первой линии у пациентов с HER2+, HER2-, местнораспространённым или метастатическим РМЖ. Кроме того, он применяется в комбинации с фулвестрантом у женщин с прогрессированием заболевания после ЭТ, поскольку он улучшает выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией.

По данным R.S. Finn и соавт., в исследовании PALOMA-1 проводилась оценка эффективности сочетания палбоциклиба с летрозолом у пациентов с HER+ и HER2- распространённым РМЖ. Лечение палбоциклибом и летрозолом ассоциировалось со значительно большей ВБП по сравнению с монотерапией летрозолом [27].

В подтверждающем исследовании фазы III PALOMA-2, проведённом у пациенток в постменопаузе без предшествующей системной терапии по поводу распространённого РМЖ, комбинация палбоциклиба и летрозола превосходила монотерапию летрозолом с точки зрения медианы ВБП. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении комбинации лекарственных препаратов были нейтропения, лейкопения, утомляемость, тошнота, артралгия и алопеция [28].

Рибоциклиб — ингибитор ЦЗК 4/6, который используется в качестве терапии первой линии при HER+ и HER2- распространённом РМЖ в сочетании с любым ИА у женщин в постменопаузе, на основании результатов исследования MONALEESA-2 [29]. После 26,4 месяца наблюдения (первичная конечная точка) ВБП была значительно выше в группе, получавшей рибоциклиб плюс летрозол, по сравнению с группой, получавшей только летрозол, с 24-месячными показателями ВБП 54,7% и 35,9% соответственно [30]. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении рибоциклиба были нейтропения, тошнота, риски присоединения вторичной инфекции, утомляемость и диарея [31].

### Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 второй линии

Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом у женщин, ранее не получавших ингибиторы ЦЗК 4/6, с прогрессированием заболевания после ЭТ представляет собой вариант второй линии при прогрессирующем или метастатическом HER2+ РМЖ [32].

Продолжаются исследования ингибитора ЦЗК 4/6 абемациклиба, отдельно или в комбинации с ЭТ, у пациентов с HER2+ и HER2- прогрессирующим или метастатическим РМЖ, у которых возник рецидив после ЭТ, включая исследования по лечению метастазов в головной мозг [32]. Эффективность монотерапии абемациклибом была 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, назначенными на поздних стадиях заболевания [33]. Основываясь на результатах исследования III фазы MONARCH-2, абемациклиб был недавно одобрен в комбинации с фулвестрантом для женщин с HER2<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> и в качестве монотерапии после ЭТ и предшествующей химиотерапии в условиях метастазирования [34].

### Ингибиторы mTOR

Зверолимус является аналогом рапамицина\*, который ингибирует комплекс mTOR (mechanistic/ mammalian target of rapamycin, механическая мишень рапамицина) и приводит к множеству побочных эффектов, включая блокирование роста клеток, ангиогенез и нарушение регуляции клеточного метаболизма [35]. Результаты исследования BOLERO-2, в ходе которого пациенты получали комбинацию «зверолимус + экземестан<sup>†</sup>» или «экземестан<sup>†</sup> + плацебо», дали хорошие показатели, в результате чего препарат был разрешён к применению. Большинство пациентов (80%) ранее получали терапию, включая ЭТ или химиотерапию [36]. В окончательном анализе ВБП для комбинации «зверолимус + экземестан» была значительно выше, чем для комбинации «зверолимус + плацебо» (7,8 месяца против 3,2 месяца) [36]. В этом исследовании наиболее частыми нежелательными явлениями в комбинированной группе были стоматит, сыпь, утомляемость, диарея, тошнота, потеря веса и кашель; однако при монотерапии зверолимусом пациенты в основном испытывали тошноту и утомляемость [36].

### Ингибиторы инозитолтрифосфаткиназы

Сигнальный путь инозитолтрифосфаткиназы (ИФЗК) — активный регулятор клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, рост, выживание, миграцию и метаболизм. Гиперактивация пути ИФЗК часто происходит при раке человека, что делает его терапевтической мишенью, представляющей особый интерес [37]. Пероральные ингибиторы ИФЗК разрабатываются для прогрессирующего или метастатического РМЖ в сочетании с терапией антиэстрогенами и включают селективные изоформно-специфические ингибиторы ИФЗК тазелисиб\* [37] и алпелисиб [38]. Два ингибитора пан-инозитолтрифосфаткиназы, бупарлисиб и пиктилисиб [38], находились в стадии изучения, но выявленная токсичность привела к прекращению дальнейшей разработки.

### Селективные деструкторы рецепторов эстрогена

В настоящее время разрабатываются новые СДРЭ, способные снижать экспрессию белка ERα и блокировать эстроген-зависимую и независимую передачу сигналов к ER. Таким образом, СДРЭ считаются важным терапевтическим подходом к лечению онкологии как на ранней стадии, так и в более поздних случаях резистентности к лекарствам [51].

Фулвестрант представляет собой 7α-алкилсульфиниловый аналог 17β-эстрадиола, который конкурентно ингибирует связывание эстрадиола [39]. Связывание фулвестранта с мономерами ER оказывает несколько эффектов: ингибирование димеризации ER, инактивация субъединичного фактора активации транскрипции 1 и 2, ослабление перемещения ER в ядро, ускорение деградации ER и подавление ER [38]. Активность фулвестранта характеризуется чистым антагонизмом к ER с исключительно антиэстрогенным действием на ткань молочной железы, что приводит к ингибированию эстроген-зависимой пролиферации клеток опухоли молочной железы [39]. Исследование CONFIRM показало, что использование препарата в дозе 500 мг оказывает лучший лечебный эффект, сравнив фулвестрант в дозах 250 мг с 500 мг и продемонстрировав улучшенную эффективность и аналогичный профиль безопасности для более высокой дозы [15].

В августе 2017 г. показания фулвестранта были расширены и теперь включают лечение HER2<sup>+</sup> и HER2<sup>-</sup> распространённого РМЖ у женщин в постменопаузе, ранее не получавших ЭТ [38].

LSZ-102\* — ещё один новый оральный СДРЭ, обнаруженный в 2018 году как СДРЭ акриловой кислоты на основе бензотиофенового каркаса [40]. LSZ-102\* индуцировал значительную регрессию опухоли в доклинических моделях [40].

LSZ-102\* в настоящее время оценивается в фазе I/Ib исследования монотерапии препаратом и в его комбинации с рибоциклибом или алпелисибом у пациентов с ER<sup>+</sup> РМЖ, прогрессирующим после ЭТ. В трёх группах, рассматриваемых в этом исследовании, 57,2% пациентов ранее получали фулвестрант, 55,3% — ЦЗК 4/6 и 67,96% — химиотерапию. В этом исследовании группа получавших монотерапию LSZ-102\* показала наихудший результат, а наиболее значимую эффективность проявила комбинация с рибоциклибом.

### Нестероидные аналоги с основной аминокислотной боковой цепью в качестве селективных деструкторов рецепторов эстрогена

По сравнению с пероральными СДРЭ, содержащими акриловую кислоту, которые не одинаково разрушают ER в разных клеточных линиях ER<sup>+</sup>, базовые СДРЭ были оптимизированы для обеспечения максимальной деградации ERα в нескольких клеточных линиях ER<sup>+</sup>, что характерно для фулвестранта [40].

### Протеолиз-таргетированные химеры как новый класс селективных деструкторов рецепторов эстрогена

Протеолиз-таргетированные химеры (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, они рекрутируют комплекс убиквитин-лигазы E3, что приводит к полиубиквитинированию ER, заканчивающемуся протеасомной деградацией [38]. PROTAC вызывают быструю и полную элиминацию внутриклеточных рецепторов и ингибирование передачи сигналов ER [43]. Действие PROTAC представляет собой чистый антагонизм по отношению к ER, реализуемый за счёт устранения рецептора, а не конформационных изменений ER для блокирования активации транскрипции. Для деградации требуется временное связывание, молекулы PROTAC могут циклически проходить через несколько раундов активности.

Быстрый прогресс в разработке ER PROTAC в доклинических исследованиях привёл к созданию первого в своём классе перорально биодоступного агента, разрушающего ER, ARV-471\*, который прошёл клинические испытания в 2019 году [40].

### Селективные ковалентные антагонисты рецепторов эстрогена

Новый класс ингибиторов ER $\alpha$ , называемых селективными ковалентными антагонистами ER $\alpha$ , был представлен X. Puyang и соавт. в 2018 г. В поисках соединения, которое может быть ковалентным или нековалентным лигандом мутировавшего ER $\alpha$ , авторы идентифицировали H3B-5942, первый в своём классе селективный ковалентный антагонист рецепторов эстрогена. Он ковалентно связывает остаток ER $\alpha$  C530 как в ER дикого типа, так и в мутантных условиях (например, Y537S, D538G), и заставляет ER $\alpha$  сворачиваться в уникальную конформацию антагониста, подавляя ER $\alpha$ -зависимую транскрипцию в клетках РМЖ иначе, чем в СМРЭ и СДРЭ [41].

H3B-5942 был протестирован и хорошо переносился *in vivo* в отношении различных моделей опухолей РМЖ, включая ER $\alpha$ -дикий тип и ER $\alpha$ -мутированный, продемонстрировав сильную антипролиферативную активность и показав превосходство над фулвестрантом в моделях ER $^+$  РМЖ [40]. В клиническом исследовании фазы 1/2 (NCT03250676) H3B-6545 продемонстрировал управляемый профиль безопасности и противоопухолевую активность монотерапии у пациентов с ER $^+$ , HER2 $^-$ , предварительно получавших интенсивное лечение, включая пациентов с конститутивно активной клональной мутацией Y537S ESR1. В фазе I в качестве рекомендуемой дозы для фазы 2 была выбрана доза 450 мг [41].

В настоящее время продолжается открытое многоцентровое исследование фазы 1b применения H3B-6545 в комбинации с палбоциклибом у женщин с прогрессирующим или метастатическим ER $^+$  HER2 $^-$  РМЖ [41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭТ остаётся эффективной терапией для подавляющего большинства пациентов с ER-положительным РМЖ. За счёт широкого использования в качестве адъювантной терапии, она изменила естественное течение этого заболевания. Продолжается использование ЭТ в качестве основной фармакотерапии в сочетании с таргетной терапией при распространённом РМЖ, когда пациентов лечат несколькими линиями ЭТ на протяжении заболевания, поскольку сигнальный путь ER продолжает стимулировать рост рака на любой стадии процесса. На настоящее время существует потребность в новых ЭТ-препаратах с высокой активностью и безопасностью у тяжелобольных пациентов, особенно после стандартной терапии первой линии, включающей ингибиторы ЦЗК 4/6, в том числе у пациентов с ESR1 мутацией. Оральные СДРЭ дают большие надежды в удовлетворении этой потребности. Результаты продолжающихся испытаний определяют идеальное место пероральных СДРЭ в структуре ЭТ. Кроме того, определение токсичности, которая является классовым эффектом и уникальна для каждого соединения, также окажет значительное влияние на клиническое применение и повлияет на предпочтения пациентов и клиницистов в отношении отдельных лекарственных средств.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

**Конфликт интересов.** Авторы исследования заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.А. Егорова — подготовка концепции и плана исследования, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; А.Н. Усеинова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи, подготовка рукописи; С.П. Марьяненко — сбор данных, анализ литературных источников, написание текста; К.Н. Корянова — написание текста и редактирование статьи, подготовка рукописи; Дж.М. Аль-Нсоур — написание текста и редактирование статьи, подготовка рукописи; Д.М. Каспарьян — редактирование статьи, подготовка рукописи; Э.Ю. Кесова — редактирование статьи, подготовка рукописи, анализ литературных источников.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study has no financial support by outside organizations.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Egorova EA — preparation of the concept and plan of the study, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article;

Useinova AN — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article, preparing the manuscript; Maryanenko SP — data collection, analysis of literary sources, writing the text; Koryanova KN — writing the text and editing the article; Al-Nsour JM — writing the text and editing the article; Kasparyan DM — editing the article; Kesova EYu — editing the article, analysis of literary sources.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International agency for research on cancer [Internet]. [дата обращения: 08.10.2022]. Доступ по ссылке: <https://gco.iarc.fr/>
2. Wang Y., Lewin N., Qaoud Y., Rajaei A.N., Scheer A.S. The oncologic impact of hormone replacement therapy in premenopausal breast cancer survivors: A systematic review // *The Breast*. 2018. Vol. 40. P. 123–130. doi: 10.1016/j.breast.2018.05.002
3. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) // *Ann Oncol*. 2020. Vol. 31, N 12. P. 1623–1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
4. Bayraktar S., Arun B. BRCA mutation genetic testing implications in the United States // *The Breast*. 2017. Vol. 31. P. 224–232. doi: 10.1016/j.breast.2016.11.021
5. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34, N 2. P. 3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487
6. Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives // *Eur J Med Chem*. 2018. Vol. 143. P. 515–531. doi: 10.1016/j.ejmech.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 // *The Lancet*. 2015. Vol. 386, N 10001. P. 1341–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
8. Bartlett J.M.S., Ahmed I., Regan M.M., et al. HER2 status predicts for upfront AI benefit: A TRANS-AIOG meta-analysis of 12,129 patients from ATAC, BIG 1-98 and TEAM with centrally determined HER2 // *Eur J Cancer*. 2017. Vol. 79. P. 129–138. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.033
9. Ding H., Fang L., Xin W., et al. Cost-effectiveness analysis of fulvestrant versus anastrozole as first-line treatment for hormone receptor-positive advanced breast cancer // *Eur J Cancer Care*. 2017. Vol. 26, N 6. doi: 10.1111/ecc.12733
10. Simon J.A., Altomare C., Cort S., Jiang W., Pinkerton J.V. Overall Safety of Ospemifene in Postmenopausal Women from Placebo-Controlled Phase 2 and 3 Trials // *J Womens Health (Larchmt)*. 2018. Vol. 27, N 1. P. 14–23. doi: 10.1089/jwh.2017.6385
11. Archer D.F., Goldstein S.R., Simon J.A., et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Menopause*. 2019. Vol. 26, N 6. P. 611–621. doi: 10.1097/GME.0000000000001292
12. Arai Y., Korach K.S. The physiological role of estrogen receptor functional domains // *Essays Biochem*. 2021. Vol. 65, N 6. P. 867–875. doi: 10.1042/EBC20200167
13. Johnston S.J., Cheung K.L. Endocrine Therapy for Breast Cancer: A Model of Hormonal Manipulation // *Oncol Ther*. 2018. Vol. 6. P. 141–156. doi: 10.1007/s40487-018-0062-x
14. Perrone F., Gallo C., De Laurentiis M., et al. 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 // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, N 15S. P. 515. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.515
15. Razavi P., Chang M.T., Xu G., et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers // *Cancer Cell*. 2018. Vol. 34, N 3. P. 427–438.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008
16. Garcia-Martinez L., Zhang Y., Nakata Y., Chan H.L., Morey L. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance // *Nat Commun*. 2021. Vol. 12. doi: 10.1038/s41467-021-22024-3
17. Thangavel C., Dean J.L., Ertel A., et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer // *Endocr Relat Cancer*. 2018. Vol. 18, N 3. P. 333–345. doi: 10.1530/ERC-10-0262
18. 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. Vol. 17, N 2. P. 79–90. doi: 10.1016/j.clbc.2016.08.004
19. Guo L., Hu Y., Chen X., et al. Safety and efficacy profile of cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor palbociclib in cancer therapy: A meta-analysis of clinical trials // *Cancer Med*. 2019. Vol. 8, N 4. P. 1389–1400. doi: 10.1002/cam4.1970
20. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., et al. 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. Vol. 16, N 1. P. 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
21. Braal C.L., Jongbloed E.M., Wilting S.M., et al. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences // *Drugs*. 2021. Vol. 81, N 3. P. 317–331. doi: 10.1007/s40265-020-01461-2
22. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), Advanced Breast Cancer (ABC) // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, N 15S. P. 1038. doi: 10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.1038
23. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 18. P. 1738–1748. Corrected and republished from: *N Engl J Med*. 2018. Vol. 379, N 26. P. 2582. doi: 10.1056/NEJMoa1609709
24. Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S., et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HER2+/HER2- Metastatic Breast Cancer // *Clin Cancer Res*. 2017. Vol. 23, N 17. P. 5218–5224. Corrected and republished from: *Clin Cancer Res*. 2018. Vol. 24, N 21. P. 5485. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754

25. Chen H., Cheng M., Gao P., et al. GDC-0941 activates integrin linked kinase (ILK) expression to cause resistance to GDC-0941 in breast cancer by the tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  signaling pathway // *Bioengineered*. 2022. Vol. 13, N 4. P. 10944–10955. doi: 10.1080/21655979.2022.2066758
26. Juric D., Rodon J., Taberero J., et al. 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. Vol. 36, N 13. P. 1291–1299. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7107
27. Padthaisong S., Dokduang H., Yothaisong S., et al. Inhibitory effect of NVP-BKM120 on cholangiocarcinoma cell growth // *Oncol Lett*. 2018. Vol. 16, N 2. P. 1627–1633. doi: 10.3892/ol.2018.8848
28. Lee C.I., Goodwin A., Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 1, N 1. doi: 10.1002/14651858.CD011093.pub2
29. Llombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M., et al. 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. Vol. 7, N 12. P. 1791–1799. Corrected and republished from: *JAMA Oncol*. 2021. Vol. 7, N 11. P. 1729. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4301
30. Huang J., Huang P., Shao X.Y., et al. 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. Vol. 99, N 29. P. e20821. doi: 10.1097/MD.00000000000020821
31. Robertson J.F., Cheung K.-L., Noguchi S., et al. Health-related quality of life from a phase 3 randomized trial of Fulvestrant 500 mg vs anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer (Falcon) // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, N 15S. P. 1048. doi: 10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.1048
32. Shagufta, Ahmad I., Mathew S., Rahman S. Recent progress in selective estrogen receptor downregulators (SERDs) for the treatment of breast cancer // *RSC Med Chem*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 438–454. doi: 10.1039/c9md00570f
33. Tria G.S., Abrams T., Baird J., et al. Discovery of LSZ102, a Potent, Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor De-
- grader (SERD) for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer // *J Med Chem*. 2018. Vol. 61, N 7. P. 2837–2864. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01682
34. Scott J.S., Moss T.A., Balazs A., et al. Discovery of AZD9833, a Potent and Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradation and Antagonist // *J Med Chem*. 2020. Vol. 63, N 23. P. 14530–14559. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01163
35. Nguyen K.T., Mun H., Lee C.S., Hwang C.S. Control of protein degradation by N-terminal acetylation and the N-end rule pathway // *Exp Mol Med*. 2018. Vol. 50, N 7. P. 1–8. doi: 10.1038/s12276-018-0097-y
36. Hu J., Hu B., Wang M., et al. Discovery of ERD-308 as a Highly Potent Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Degradation of Estrogen Receptor (ER) // *J Med Chem*. 2019. Vol. 62, N 3. P. 1420–1442. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01572
37. Gao H., Sun X., Rao Y. PROTAC Technology: Opportunities and Challenges // *ACS Med Chem Lett*. 2020. Vol. 11, N 3. P. 237–240. doi: 10.1021/acsmedchemlett.9b00597
38. Qi S.M., Dong J., Xu Z.Y., et al. PROTAC: An Effective Targeted Protein Degradation Strategy for Cancer Therapy // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 692574. doi: 10.3389/fphar.2021.692574
39. Puyang X., Furman C., Zheng G.Z., et al. Discovery of Selective Estrogen Receptor Covalent Antagonists for the Treatment of ER $\alpha$ WT and ER $\alpha$ MUT Breast Cancer // *Cancer Discov*. 2018. Vol. 8, N 9. P. 1176–1193. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1229
40. Hamilton E.P., Wang J.S., Pluard T., et al. Abstract PD8-06: Phase I/II trial of H3B-6545, a novel selective estrogen receptor covalent antagonist (SERCA), in estrogen receptor positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer // *Cancer Research*. 2021. Vol. 81, N 4S. doi: 10.1158/1538-7445.sabcs20-pd8-06
41. A Study of H3B-6545 in Combination With Palbociclib in Women With Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Negative Breast Cancer. [Internet]. [дата обращения: 30.11.2022]. Доступ по ссылке: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288089>

## REFERENCES

1. International agency for research on cancer [Internet]. [cited: 8 Oct 2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Wang Y, Lewin N, Qaoud Y, Rajae AN, Scheer AS. The oncologic impact of hormone replacement therapy in premenopausal breast cancer survivors: A systematic review. *The Breast*. 2018;40:123–130. doi: 10.1016/j.breast.2018.05.002
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623–1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
4. Bayraktar S, Arun B. BRCA mutation genetic testing implications in the United States. *The Breast*. 2017;31:224–232. doi: 10.1016/j.breast.2016.11.021
5. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487
6. Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *Eur J Med Chem*. 2018;143:515–531. doi: 10.1016/j.ejmech.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. *The Lancet*. 2015;386(10001):1341–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
8. Bartlett JMS, Ahmed I, Regan MM, et al. HER2 status predicts for upfront AI benefit: A TRANS-AIOG meta-analysis of 12,129 patients from ATAC, BIG 1-98 and TEAM with centrally determined HER2. *Eur J Cancer*. 2017;79:129–138. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.033
9. Ding H, Fang L, Xin W, et al. Cost-effectiveness analysis of fulvestrant versus anastrozole as first-line treatment for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Eur J Cancer Care*. 2017;26(6). doi: 10.1111/ecc.12733
10. Simon JA, Altomare C, Cort S, Jiang W, Pinkerton JV. Overall Safety of Ospemifene in Postmenopausal Women from Placebo-Controlled Phase 2 and 3 Trials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(1):14–23. doi: 10.1089/jwh.2017.6385
11. Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-



- controlled, multicenter trial. *Menopause*. 2019;26(6):611–621. doi: 10.1097/GME.0000000000001292
12. Arao Y, Korach KS. The physiological role of estrogen receptor functional domains. *Essays Biochem*. 2021;65(6):867–875. doi: 10.1042/EBC20200167
13. Johnston SJ, Cheung KL. Endocrine Therapy for Breast Cancer: A Model of Hormonal Manipulation. *Oncol Ther*. 2018;6:141–156. doi: 10.1007/s40487-018-0062-x
14. Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15S):515. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.515
15. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell*. 2018;34(3):427–438.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008
16. Garcia-Martinez L, Zhang Y, Nakata Y, Chan HL, Morey L. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. *Nat Commun*. 2021;12. doi: 10.1038/s41467-021-22024-3
17. Thangavel C, Dean JL, Ertel A, et al. Therapeutically activating RB: re-establishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;18(3):333–345. doi: 10.1530/ERC-10-0262
18. 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
19. Guo L, Hu Y, Chen X, et al. Safety and efficacy profile of cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor palbociclib in cancer therapy: A meta-analysis of clinical trials. *Cancer Med*. 2019;8(4):1389–1400. doi: 10.1002/cam4.1970
20. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. 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
21. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, et al. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;81(3):317–331. doi: 10.1007/s40265-020-01461-2
22. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), Advanced Breast Cancer (ABC). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15S):1038. doi: 10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.1038
23. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–1748. Corrected and republished from: *N Engl J Med*. 2018;379(26):2582. doi: 10.1056/NEJMoa1609709
24. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HER2+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218–5224. Corrected and republished from: *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5485. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
25. Chen H, Cheng M, Gao P, et al. GDC-0941 activates integrin linked kinase (ILK) expression to cause resistance to GDC-0941 in breast cancer by the tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  signaling pathway. *Bioengineered*. 2022;13(4):10944–10955. doi: 10.1080/21655979.2022.2066758
26. Juric D, Rodon J, Tabernero J, et al. 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):1291–1299. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7107
27. Padthaisong S, Dokduang H, Yothaisong S, et al. Inhibitory effect of NVP-BKM120 on cholangiocarcinoma cell growth. *Oncol Lett*. 2018;16(2):1627–1633. doi: 10.3892/ol.2018.8848
28. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1). doi: 10.1002/14651858.CD011093.pub2
29. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al. 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):1791–1799. Corrected and republished from: *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1729. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4301
30. Huang J, Huang P, Shao XY, et al. 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):e20821. doi: 10.1097/MD.00000000000020821
31. Robertson JF, Cheung K-L, Noguchi S, et al. Health-related quality of life from a phase 3 randomized trial of Fulvestrant 500 mg vs anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer (Falcon). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15S):1048. doi: 10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.1048
32. Shagufta, 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):438–454. doi: 10.1039/c9md00570f
33. Tria GS, Abrams T, Baird J, et al. Discovery of LSZ102, a Potent, Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradator (SERD) for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *J Med Chem*. 2018;61(7):2837–2864. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01682
34. Scott JS, Moss TA, Balazs A, et al. Discovery of AZD9833, a Potent and Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradator and Antagonist. *J Med Chem*. 2020;63(23):14530–14559. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01163
35. Nguyen KT, Mun H, Lee CS, Hwang CS. Control of protein degradation by N-terminal acetylation and the N-end rule pathway. *Exp Mol Med*. 2018;50(7):1–8. doi: 10.1038/s12276-018-0097-y
36. Hu J, Hu B, Wang M, et al. Discovery of ERD-308 as a Highly Potent Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Degradator of Estrogen Receptor (ER). *J Med Chem*. 2019;62(3):1420–1442. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01572
37. Gao H, Sun X, Rao Y. PROTAC Technology: Opportunities and Challenges. *ACS Med Chem Lett*. 2020;11(3):237–240. doi: 10.1021/acsmchemlett.9b00597
38. Qi SM, Dong J, Xu ZY, et al. PROTAC: An Effective Targeted Protein Degradation Strategy for Cancer Therapy. *Front Pharmacol*. 2021;12:692574. doi: 10.3389/fphar.2021.692574
39. Puyang X, Furman C, Zheng GZ, et al. 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):1176–1193. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1229
40. Hamilton EP, Wang JS, Pluard T, et al. Abstract PD8-06: Phase I/II trial of H3B-6545, a novel selective estrogen receptor covalent antagonist (SERCA), in estrogen receptor positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer. *Cancer Research*. 2021;81(4S). doi: 10.1158/1538-7445.sabcs20-pd8-06
41. A Study of H3B-6545 in Combination With Palbociclib in Women With Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Negative Breast Cancer. [Internet]. [cited: 30 Nov 2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288089>

## ОБ АВТОРАХ

**\* Егорова Елена Александровна**, к.фарм.н.;  
адрес: Российская Федерация, 295051, Симферополь, бул.  
Ленина, д. 5/7;  
ORCID: 0000-0003-4012-2523;  
eLibrary SPIN: 6856-7328;  
e-mail: egorovapharm@mail.ru

**Усеинова Асие Наримановна**, к.м.н.;  
ORCID: 0000-0003-0725-5455;  
eLibrary SPIN: 9031-2079;  
e-mail: mametova.as@mail.ru

**Марьяненко София Павловна**;  
ORCID: 0000-0003-0765-5336;  
eLibrary SPIN: 7108-3318;  
e-mail: sofiya-maryanenko@mail.ru

**Корянова Ксения Николаевна**, к.фарм.н.;  
ORCID: 0000-0003-1571-9301;  
eLibrary SPIN: 6028-2737;  
e-mail: kskor-16@mail.ru

**Аль-Нсоур Джамал Мустафа**, к.м.н.;  
ORCID: 0000-0003-2121-6735;  
eLibrary SPIN: 4345-5386;  
e-mail: drnsour@yahoo.com

**Каспарьян Даниэль Михайлович**;  
ORCID: 0009-0009-5951-7091;  
e-mail: dankasparyan001@mail.ru

**Кесова Элина Юрьевна**;  
ORCID: 0009-0005-0553-8365;  
e-mail: elkesova@icloud.com

## AUTHORS' INFO

**\* Elena A. Egorova**, Cand. Sci. (Pharm.);  
address: 5/7 Lenin Avenue, Simferopol, 295051, Russian Federation;  
ORCID: 0000-0003-4012-2523;  
eLibrary SPIN: 6856-7328;  
e-mail: egorovapharm@mail.ru

**Asie N. Useinova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0003-0725-5455;  
eLibrary SPIN: 9031-2079;  
e-mail: mametova.as@mail.ru

**Sofia P. Maryanenko**;  
ORCID: 0000-0003-0765-5336;  
eLibrary SPIN: 7108-3318;  
e-mail: sofiya-maryanenko@mail.ru

**Ksenia N. Koryanova**, Cand. Sci. (Pharm.);  
ORCID: 0000-0003-1571-9301;  
eLibrary SPIN: 6028-2737;  
e-mail: kskor-16@mail.ru

**Jamal M. Al-Nsour**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0003-2121-6735;  
eLibrary SPIN: 4345-5386;  
e-mail: drnsour@yahoo.com

**Daniel M. Kasparyan**;  
ORCID: 0009-0009-5951-7091;  
e-mail: dankasparyan001@mail.ru

**Ellina Yu. Kesova**;  
ORCID: 0009-0005-0553-8365;  
e-mail: elkesova@icloud.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author