

Гормонотерапия больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе: комбинации с ингибиторами циклинзависимых киназ

Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonova@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы поиска наиболее эффективных стратегий терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в пременопаузе. До недавнего времени выключение яичников и последовательная гормонотерапия были основным видом лечения пациенток этой подгруппы. Появление палбоциклиба, названного «терапией прорыва», и впечатляющие результаты добавления ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) к режимам гормонотерапии у больных в менопаузе привели к необходимости оценки эффективности и безопасности данной стратегии в комбинации с овариальной супрессией у молодых пациенток.

Как показали результаты рандомизированных исследований и подгрупповых анализов, добавление ингибитора CDK4/6 к овариальной супрессии и гормональному препарату в соответствующей линии терапии приводит к существенному увеличению показателей выживаемости. Данные по безопасности соответствуют таковым у пациенток старшей возрастной группы. Рандомизированное исследование по сравнению комбинации палбоциклиб + овариальная супрессия + ингибитор ароматазы с химиотерапией у больных в пременопаузе показало достоверное превосходство новой стратегии: назначение ингибитора CDK4/6 в составе комплексного режима на 36 % снизило риск прогрессирования по сравнению с капецитабином.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, пременопауза, гормонотерапия, ингибиторы циклинзависимых киназ

Для цитирования: Артамонова Е.В., Коваленко Е.И. Гормонотерапия больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе: комбинации с ингибиторами циклинзависимых киназ. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):30–41.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-30-41

Hormone therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer: combinations with cyclin-dependent kinase inhibitors

E.V. Artamonova, E.I. Kovalenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

This article discusses the problems associated with the search of the most effective treatment strategies for HER2-negative metastatic breast cancer in premenopausal women. Until recently, ovarian suppression and hormone therapy had been the main treatments used in this group of patients. The development of palbociclib, called a “breakthrough therapy”, as well as promising results of trials evaluating the efficacy of cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors added to hormone therapy in postmenopausal women suggested a need for the assessment of this treatment regimen in combination with ovarian suppression in younger patients.

According to the results of randomized trials and subgroup analysis, the addition of a CDK4/6 inhibitor to ovarian suppression and hormonal therapy significantly increases survival. The safety profile is similar to that of older patients. Randomized trials comparing the efficacy of palbociclib + ovarian suppression + aromatase inhibitor vs. chemotherapy in premenopausal women demonstrated significant benefits of a new treatment strategy: a CDK4/6 inhibitor as a part of combination therapy reduced the risk of progression by 36 % compared to capecitabine.

Key words: metastatic breast cancer, premenopausal women, hormone therapy, cyclin-dependent kinase inhibitors

For citation: Artamonova E.V., Kovalenko E.I. Hormone therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer: combinations with cyclin-dependent kinase inhibitors. Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):30–41.

По данным GLOBOCAN 2018, в мире ежегодно диагностируется более 2,1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ) [1]. На долю этой патологии в структуре онкологической заболеваемости женского

населения в Российской Федерации приходится 20,9 % [2], во всем мире – 25 % [1], а в США, по последним данным, – до 30 % [3]. Необходимо отметить, что в большинстве стран мира заболеваемость РМЖ

увеличивается с возрастом, и в РФ пик заболеваемости РМЖ приходится на 6–7-е десятилетие жизни: средний возраст женщин с впервые установленным диагнозом в 2006 г. составил 59,9 года, в 2016 г. – 61,3 года [4]. С учетом таких данных может возникнуть обманчивое впечатление о том, что проблема лечения метастатического РМЖ (мРМЖ) в пременопаузе не столь актуальна, однако на самом деле это совсем не так. Удельный вес РМЖ среди всех злокачественных опухолей у женщин в возрасте 25–29 лет в РФ составляет 8,02 %, в возрасте 30–34 лет – 14,36 %, 35–39 лет – 18,51 %, 40–44 лет – 22,37 %, 45–49 лет – 20,13 % и 50–54 лет – 15,77 % при грубых показателях заболеваемости в этих подгруппах 3,04; 9,58; 20,77; 40,24; 57,99 и 71,23 случая на 100 тыс. населения соответственно [4]. Всего из 69095 женщин, заболевших РМЖ в РФ в 2016 г., в возрасте до 55 лет были 20614, или почти 30 %, а из 22451 женщины, умершей от РМЖ, в возрасте до 59 лет были 7422, или 33 % [4]. Так как большинство случаев РМЖ приходится на гормонозависимый (ГР⁺) HER2⁻ подтип заболевания, основу лечения которого составляет последовательная гормонотерапия (ГТ), проблема применения ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK 4/6) в этой популяции является весьма актуальной.

Особенности течения рака молочной железы в молодом возрасте

Показано, что характеристики опухоли у больных в возрасте до 45 лет включительно отличались от таковых в возрасте 65 лет и старше [5]. Так, у молодых женщин несколько реже выявлялась экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ⁺), частота ее составила 71 и 80 %

соответственно, однако чаще выявлялись HER2⁺ статус, грейд 3, опухоли >2 см и метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) (табл. 1). Достоверных различий в частоте экспрессии рецепторов прогестерона (РП) не выявлено. Необходимо отметить, что вовлечение ЛУ при первичном диагнозе чаще наблюдалось у женщин моложе 40 лет в сравнении с подгруппой 40–45 лет [5].

У женщин в возрасте ≤45 лет наблюдалась тенденция к ухудшению безрецидивной выживаемости (БРВ) в сравнении с женщинами в возрасте ≥65 лет (отношение рисков (ОР) 1,32; *p* = 0,094). Внутри подгруппы молодых женщин худший прогноз в отношении БРВ наблюдался в возрасте моложе 40 в сравнении с возрастом 40–45 лет на момент постановки диагноза (ОР 1,69; *p* = 0,013). Не отмечено статистически значимой разницы в БРВ между подгруппами <30, 30–34 и 35–39 лет [5].

По данным популяционного исследования, проведенного на базе SEER и включавшего данные 133057 пациенток, распределение основных характеристик РМЖ, включая стадию, грейд, статус по РЭ и РП, зависело от возраста (рис. 1), который оказался также независимым прогностическим фактором в отношении общей выживаемости (ОВ) [6].

Лечение гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в пременопаузе

Предпочтительным вариантом выбора терапии эстроген-рецептор-положительного (ЭР⁺) (люминального) HER2⁻ мРМЖ является последовательная ГТ даже при наличии висцеральных метастазов [7, 8]. По сравнению с химиотерапией (ХТ) она

Таблица 1. Сравнительная характеристика рака молочной железы при первичном установлении диагноза в зависимости от возраста пациенток
Table 1. Characteristics of breast cancer at primary diagnosis depending on patients age

Показатель Parameter	Возраст ≤45 лет, % Age ≤45 years, %	Возраст ≥65 лет, % Age ≥65 years, %	<i>p</i>
РЭ ⁺ -статус ER ⁺ state	71	80	0,027
РП ⁺ -статус PR ⁺ state	75	50	0,32
HER2 (ИГХ 2–3 ⁺) HER2 (IHC 2 ⁺ or 3 ⁺)	52	24	0,075
Грейд 3 Grade 3	56	26	<0,0001
Размер первичной опухоли (Т) >2 см Primary tumor >2 cm	62	47	0,012
Положительные лимфатические узлы Positive lymph nodes	38	25	0,008

Примечание. РЭ – рецепторы эстрогенов, РП – рецепторы прогестерона, ИГХ – иммуногистохимический.
Note. ER – estrogen receptors, PR – progesterone receptors, IHC – immunohistochemical.

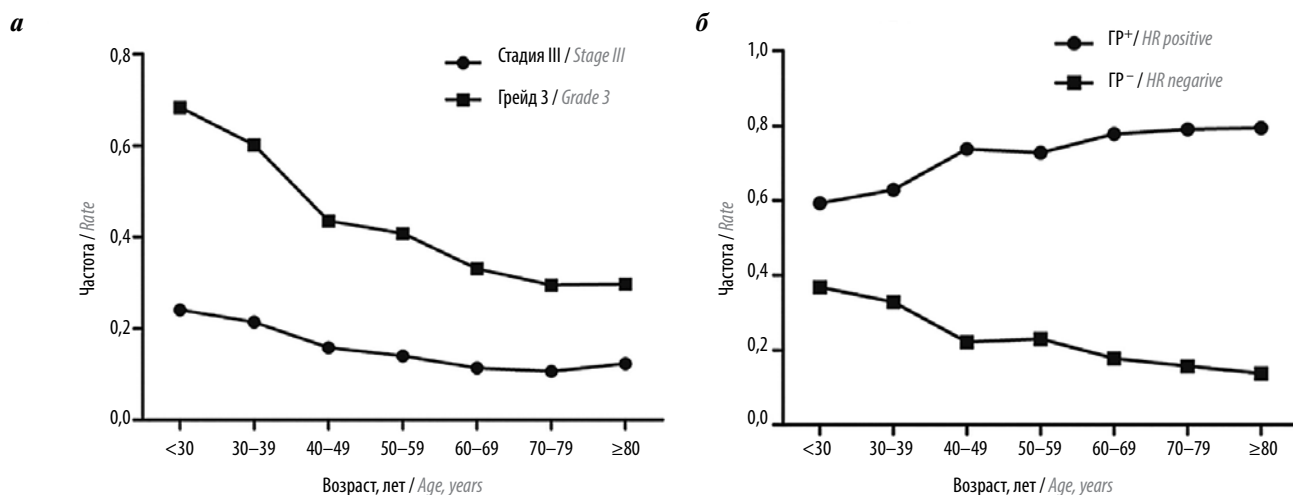


Рис. 1. Частота выявления грейда 3, III стадии (а), положительного и отрицательного статуса гормональных рецепторов (ГР) (б) в опухоли в различных возрастных подгруппах

Fig. 1. Frequency of grade 3, stage III (a), and hormone receptor (HR) positive/negative (б) tumors in different age groups

характеризуется значительно меньшей токсичностью и, по данным метаанализа, обеспечивает сравнимые с ХТ показатели выживаемости при несколько меньшей частоте объективного ответа [9].

Цель ГТ гормоночувствительного РМЖ — исключить стимулирующее воздействие эстрогенов. Очевидно, что условием успешной реализации этого подхода в пременопаузе является овариальная супрессия (ОС) или абляция (ОА), которая может быть достигнута медикаментозно либо хирургически, и к которой следует добавлять препараты для ГТ [10].

Во всех международных и отечественных рекомендациях по лечению ГР⁺ мРМЖ в пременопаузе ОС/ОА в сочетании с ГТ является предпочтительным вариантом выбора. Двусторонняя лапароскопическая овариэктомия обеспечивает полную кастрацию и позволяет избежать потенциального эффекта вспышки в начале применения агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ). При назначении агонистов ЛГРГ требуется подтверждение адекватности подавлению функции яичников, так как у части пациенток супрессия может быть неполной. Глубина подавления не зависит от параллельного назначения ингибиторов ароматазы (ИА), однако при отсутствии ОС/ОА ИА могут индуцировать восстановление менструально-овариальной функции яичников, так как обладают эстроген-индуцирующим эффектом. Наилучшим методом подтверждения кастрации при применении агонистов ЛГРГ является последовательное определение уровней эстрадиола (Е2) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), однако время и частота тестирования точно не определены и являются предметом продолжающихся дискуссий. Ранее предпочтительным считалось назначение агонистов ЛГРГ 1 раз в 4 нед,

позднее в 2 рандомизированных исследованиях было показано, что 3-месячный интервал (и большая доза) не уступает по эффективности 4-недельному [11, 12].

У молодых женщин тамоксифен в комбинации с ОС (агонист ЛГРГ или двусторонняя овариэктомия) рекомендован в качестве стандартной 1-й линии терапии ГР⁺ мРМЖ [13–15]. ИА могут назначаться пациенткам молодого возраста только после выключения функции яичников, которое должно быть подтверждено в случае использования агонистов ЛГРГ. Необходимо определение уровня Е2 ± ФСГ, включая не только первичное подтверждение ОС, но и последовательное серийное определение уровней Е2 в течение первых месяцев терапии [10]. При достижении кастрационных уровней Е2 лечение пациенток молодого возраста проводится в соответствии с действующим алгоритмом ГТ больных в менопаузе.

Роль ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6

Клиническое течение ЭР⁺ мРМЖ при наличии нескольких факторов неблагоприятного прогноза, к которым относятся короткий (<24 мес) безрецидивный интервал, наличие метастазов в печени, поражение 3 и более органов, а также предшествующая нео/адьювантная терапия таксанами/антрациклинами, может быть достаточно агрессивным и сопоставимым по показателям ОВ с течением трижды негативного мРМЖ [16]. Последовательная ГТ является основным видом лечения больных ЭР⁺ мРМЖ, так как существенно улучшает клинические исходы заболевания. Однако в подавляющем большинстве случаев опухоль демонстрирует приобретенную, а иногда и исходную гормонорезистентность, что рано или поздно приводит к неудаче лечения и прогрессированию процесса.

В соответствии с общепринятой классификацией тип гормонорезистентности определяется клинически и зависит от сроков прогрессирования болезни на том или ином виде ГТ. При первичной (исходной) гормонорезистентности прогрессирование болезни отмечается в течение первых 2 лет проведения адъювантной ГТ или в течение первых 6 мес одной линии ГТ, проводимой по поводу мРМЖ. Вторичная (приобретенная) гормонорезистентность регистрируется при прогрессировании болезни после первых 2 лет адъювантной ГТ и до 1 года после ее окончания, а также при прогрессировании после первых 6 мес одной линии ГТ, проводимой по поводу мРМЖ [17].

Открытие механизмов регуляции клеточного цикла и расшифровка роли CDK в активации пролиферации опухолевых клеток привело к созданию нового класса препаратов – ингибиторы CDK 4/6. Комбинации ингибиторов CDK 4/6 с препаратами для ГТ ЭР⁺ мРМЖ обладают доказанным синергизмом и обеспечивают более полную (двойную) блокаду опухолевой прогрессии. Первым представителем класса ингибиторов CDK 4/6 стал палбоциклиб, удостоенный звания «терапии прорыва», а проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность палбоциклиба в комбинациях с нестероидным ИА летрозолом, а также с антиэстрогеном фулвестрантом в 1-й и 2-й линиях ГТ ЭР⁺ мРМЖ.

Ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы в 1-й линии терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в менопаузе

Для более точной оценки результатов применения ингибиторов CDK 4/6 у больных в пременопаузе целесообразно привести краткий обзор ключевых исследований препаратов данного класса в 1-й линии ГТ ЭР⁺ HER2⁻ мРМЖ в менопаузе. В первом же рандомизированном исследовании II фазы PALOMA-1/TRIO-18 добавление палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии в 2 раза увеличило медиану ВБП, которая составила 20,2 мес для комбинации и 10,2 мес для одного летрозола ($p = 0,0004$), а также частоту объективного ответа (ЧОО) и клинической пользы (включает длительную стабилизацию болезни); выигрыш в отношении ВБП регистрировался во всех подгруппах пациенток и не зависел от экспрессии биомаркеров, продолжительность объективных ответов увеличивалась в 2 раза (20,3 мес против 11,1 мес) [18, 19]. Отмечена также тенденция к увеличению ОВ в комбинированной группе: медиана ОВ достигла 37,5 мес против 34,5 мес, ОР 0,813, $p = 0,42$ [20].

В следующем широкомасштабном рандомизированном исследовании III фазы PALOMA-2 были подтверждены достоверные преимущества комбинации палбоциклиба с летрозолом по сравнению с одним летрозолом в 1-й линии терапии ЭР⁺ HER2⁻ мРМЖ

в менопаузе, включая обновленные данные, полученные при длительном наблюдении за пациентками [21–23]. Медиана ВБП в группах летрозола и летрозола с палбоциклибом составила 14,5 и 27,6 мес соответственно (ОР 0,563; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,461–0,687; $p < 0,000001$), ЧОО во всей популяции – 34,7 и 42,1 % ($p = 0,031$), в подгруппе с измеряемыми очагами – 44,4 % против 55,3 % ($p = 0,013$). Подгрупповой анализ показал, что палбоциклиб значительно увеличил ВБП во всех подгруппах пациенток независимо от локализации метастазов (висцеральные, не висцеральные, в печени, в легких, в костях), статуса по шкале ECOG (0/1 или 2 балла), безрецидивного интервала (менее или более 12 мес), предшествующей ХТ или ГТ.

Эффективность добавления рибоциклиба к летрозолу в 1-й линии ГТ мРМЖ в менопаузе оценили в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы MONALEESA-2 [24, 25]. По обновленным данным, медиана ВБП для групп рибоциклиб + летрозол и плацебо + летрозол по оценке исследователей составила 25,3 и 16,0 мес соответственно (ОР 0,568; 95 % ДИ 0,457–0,704; $p = 9,63 \times 10^{-8}$). В подгруппе с измеряемыми очагами комбинация рибоциклиба с летрозолом обеспечила 52,7 % ЧОО по сравнению с 37,1 % для плацебо с летрозолом ($p < 0,001$). Преимущества в эффективности комбинации рибоциклиба с летрозолом по сравнению с монотерапией летрозолом сохранялись во всех подгруппах пациенток независимо от наличия/отсутствия висцеральных метастазов, изолированного поражения костей, *de novo* мРМЖ, возраста ≥ 65 лет, массивной опухолевой массы [26, 27].

Еще один представитель класса ингибиторов CDK 4/6 – абемациклиб – изучался в комбинации с анастрозолом в 1-й линии терапии ГР⁺ мРМЖ в менопаузе; добавление абемациклиба достоверно увеличило медиану ВБП по сравнению с одной ГТ (табл. 2).

В табл. 2 приведены данные непрямого сравнения эффективности различных ингибиторов CDK 4/6 в 1-й линии терапии ГР⁺ мРМЖ в менопаузе. Необходимо заметить, что популяции пациенток в 3 рандомизированных исследованиях III фазы по изучению иЦЗК 4/6 в 1-й линии ГТ мРМЖ несколько различались: в отличие от исследований с рибоциклибом и абемациклибом, значительная часть пациенток (22,3 %), получавших палбоциклиб в рамках 1-й линии ГТ мРМЖ, были предлеченными и ранее получали тамоксифен.

Ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 в лечении эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в пре/перименопаузе

В первых разделах нашего обзора мы уже обсудили сложности, связанные с выбором вида ГТ мРМЖ у больных в пременопаузе. В случае выполнения

Таблица 2. Непрямое сравнение эффективности различных ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 в 1-й линии терапии гормонозависимого метастатического рака молочной железы в менопаузе

Table 2. Indirect comparison of the efficacy of different cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the first-line treatment of hormone-sensitive metastatic breast cancer in menopausal women

Параметр Parameter	Исследование Trial		
	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONARCH-3
Препарат Drug	Палбоциклиб Palbociclib	Рибоциклиб Ribociclib	Абемациклиб Abemaciclib
Число пациенток Number of patients	666	668	493
Первичная конечная точка Primary endpoint	ВБП PFS	ВБП PFS	ВБП PFS
Гормонорезистентные больные с прогрессирующим в течение ≤12 мес от завершения предшествующей нео/адьювантной гормонотерапии, % Hormone-resistant cases with disease progression developed within 12 month after the completion of previous neo/adjvant therapy, %	22,3*	1,2	Включение в исследование не разрешено Were not included in the study
Отношение рисков, 95 % доверительный интервал, <i>p</i> Hazard ratio, 95 % confidence interval, <i>p</i>	0,563; 0,461–0,687; <0,000001	0,568; 0,457–0,704; 0,0000000963	0,543; 0,409–0,723; 0,000021

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования. *Получали тамоксифен.
Note. PFS – progression-free survival. *Received tamoxifen.

двусторонней овариэктомии вопросов о надежности хирургической кастрации и дальнейшей тактике лечения не возникает, а вот при применении агонистов ЛГРГ необходимо не только биохимическое подтверждение достижения кастрационного уровня E2, но и динамический контроль менопаузы в процессе проведения ГТ. Очевидно, что включение ингибиторов CDK 4/6 в режимы комбинированной ГТ таких пациенток и их влияние на глубину химической кастрации требовало дополнительного изучения и оценки.

Первая линия терапии. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы MONALEESA-7 [28–31] изучили эффективность и переносимость рибоциклиба/плацебо в комбинации с ГТ в 1-й линии лечения ГР⁺ HER2⁻ мРМЖ в пре/перименопаузе (*n* = 672). Включались пациентки в возрасте 18–59 лет в пре- или перименопаузе, в качестве ГТ 1-й линии назначали гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в комбинации с тамоксифеном 20 мг в день или нестероидными ИА (летрозол 2,5 мг в день или анастрозол 1 мг в день). Медиана ВБП составила 23,8 и 13,0 мес для рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,553; *p* < 0,0001), а редукция дозы препарата в связи с нежелательными явлениями не снижала эффективность лечения. Выигрыш от добавления рибоциклиба распространялся на различные подгруппы пациенток, медиана ВБП у пациенток с висцеральными метастазами и измеряемыми

очагами была сопоставима с таковой у больных без висцеральных метастазов и значительно превосходила таковую при одной ГТ. ЧОО при оценке всей популяции пациенток достигла 40,9 и 29,7 % соответственно (*p* = 0,00098), у больных с измеряемыми очагами – 50,9 и 36,4 % соответственно (*p* = 0,000317). На конгрессе ASCO 2019 были представлены данные по ОВ. Включение рибоциклиба в режим ГТ в сочетании с ОС достоверно увеличило продолжительность жизни больных ЭР⁺ мРМЖ: при медиане наблюдения 34,6 мес медиана ОВ в группе рибоциклиба не достигнута, в группе плацебо составила 40,9 мес (ОР 0,712; 95 % ДИ 0,54–0,95; *p* = 0,000973) [32].

Вторая и последующие линии терапии. Специальных исследований по изучению ингибиторов CDK 4/6 в поздних линиях ГТ у пациенток в пременопаузе не проводилось, однако такие больные включались в общие программы по изучению палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в комбинации с фулвестрантом, только к лечению добавлялся агонист ЛГРГ.

В рандомизированном контролируемом исследовании III фазы PALOMA-3 [33] сравнили комбинацию палбоциклиба с фулвестрантом и один фулвестрант у больных с ЭР⁺ HER2⁻ мРМЖ (*n* = 521) с прогрессированием на предшествующей ГТ. Включались женщины любого возраста независимо от менопаузального статуса, пациентки в пременопаузе дополнительно

получали агонист ЛГРГ. Во всей популяции палбоциклиб существенно увеличил эффективность фулвестранта: медиана ВБП составила 11,2 мес против 4,6 мес (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,40–0,62; $p < 0,0001$), ЧОО у больных с измеряемыми очагами достигла 24,6 % против 10,9 % ($p = 0,0012$), клинический выигрыш отмечен в 64 % против 36 % случаев соответственно ($p < 0,0001$). Преимущества комбинации палбоциклиб/фулвестрант отмечены во всех подгруппах пациенток независимо от локализации метастазов (висцеральные и невисцеральные), чувствительности к предшествующей ГТ, экспрессии РП, характера и числа линий предшествующего лечения, а также статуса биомаркеров, включая мутации *PIK3CA* и *ESR1* в циркулирующей опухолевой ДНК [34]. Качество жизни пациенток в группе палбоциклиба с фулвестрантом было достоверно выше по сравнению с одним фулвестрантом, особенно выраженные преимущества комбинации отмечены в отношении уменьшения болевого синдрома [35].

Медиана ОВ в группе палбоциклиб + фулвестрант составила 34,9 мес (95 % ДИ 28,8–40,0), в группе плацебо + фулвестрант – 28 мес (95 % ДИ 23,6–34,6). Таким образом, абсолютная разница в медианах ВБП в 6,6 мес транслировалась в разницу в ОВ в 6,9 мес, хотя различия не достигли статистической значимости (ОР смерти 0,81; 95 % ДИ 0,64–1,03; $p = 0,09$) [36].

Такие же впечатляющие результаты были достигнуты и в подгруппе молодых пациенток. До начала лечения по протоколу в пременопаузе были 20,7 и 20,7 % больных групп палбоциклиб + фулвестрант и плацебо + фулвестрант соответственно, все дополнительно получали агонист ЛГРГ. Добавление палбоциклиба достоверно повысило эффективность ГТ у пациенток в пременопаузе: медиана ВБП составила 9,5 мес против 5,6 мес (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,29–0,87; $p = 0,013$) [37], снижение риска прогрессирования в менопаузальной и пременопаузальной группах было одинаковым (ОР в отношении ВБП 0,50 и 0,50) (рис. 2).

Одним из показателей эффективности противоопухолевого лечения является ЧОО, особенно важно его достижение при наличии болевого синдрома, который часто наблюдается у больных с метастазами в кости. В подгрупповом анализе исследования PALOMA-3 оценили ЧОО, в том числе у пациенток в пременопаузе, получающих фулвестрант + агонист ЛГРГ. Палбоциклиб достоверно увеличил непосредственную эффективность ГТ в пременопаузе по сравнению с плацебо: объективные ответы наблюдались в 25,0 и 11,1 % случаев соответственно (отношение шансов (ОШ) 3,06; 95 % ДИ 0,82–13,38; $p = 0,057$), контроль роста опухоли достигнут у 69,4 % пациенток в пременопаузе в группе палбоциклиба против 44,4 % в группе плацебо (ОШ 2,89; 95 % ДИ 1,15–7,34; $p = 0,011$) (рис. 3).

Для исключения фармакокинетического взаимодействия палбоциклиба и гозерелина через 15 дней от начала терапии у больных в пременопаузе оценивались уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ или Е2 в плазме крови. Необходимо отметить, что пациентки начинали получать гозерелин не менее чем за 4 нед до начала исследуемой терапии. Различий в средних концентрациях показателей между группами палбоциклиба и плацебо не отмечено, средние концентрации Е2 соответствовали ожидаемым в постменопаузальном диапазоне. Важно, что в обеих группах была выявлена статистически значимая корреляция между уровнями Е2 в плазме и индексом массы тела (критерий Спирмена = 0,44, $p = 0,002$ и критерий Спирмена = 0,49, $p = 0,02$ для палбоциклиба и плацебо соответственно) [37]. Новых данных по безопасности в анализируемой популяции пациенток не получено.

Таким образом, результаты этого исследования оказались чрезвычайно важными и послужили основой для расширения арсенала лечебных опций у больных ГР⁺ мРМЖ в пременопаузе, так как один фулвестрант, в отличие от тамоксифена, неэффективен в этой популяции и должен обязательно сочетаться с тем или иным видом ОС. Проведенный анализ подтвердил отсутствие значимого метаболического взаимодействия между палбоциклибом и фулвестрантом и палбоциклибом и агонистом ЛГРГ и показал, что добавление палбоциклиба к комбинации фулвестранта с агонистом ЛГРГ достоверно улучшает результаты лечения мРМЖ в пременопаузе.

Схожие результаты по эффективности комбинации с фулвестрантом и агонистом ЛГРГ у женщин с мРМЖ в пременопаузе продемонстрировал в подгрупповом анализе исследования MONARCH-2 другой ингибитор CDK 4/6 – абемациклиб [38].

«Подводные камни» овариальной супрессии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона у женщин в пременопаузе

О подавлении функции яичников для лечения РМЖ впервые было сообщено в 1896 г. в Шотландии: у пациентки, перенесшей овариэктомию, отмечалось уменьшение размера опухоли молочной железы [39]. Овариэктомия исторически была первым видом ГТ при РМЖ, но в последнее время в значительной степени была заменена агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) из-за их обратимого, менее инвазивного подавления функции яичников. Более 20 лет назад была разработана концепция, что эффективность аналогов ГРГ при ЭР⁺ мРМЖ у женщин в пременопаузе можно повысить при сочетании их с антиэстрогенами или ИА для подавления синтеза остаточного негонадного эстрогена [40, 41]. В настоящее время предметом активной дискуссии является оптимальность ОС аналогами ГРГ у пре-

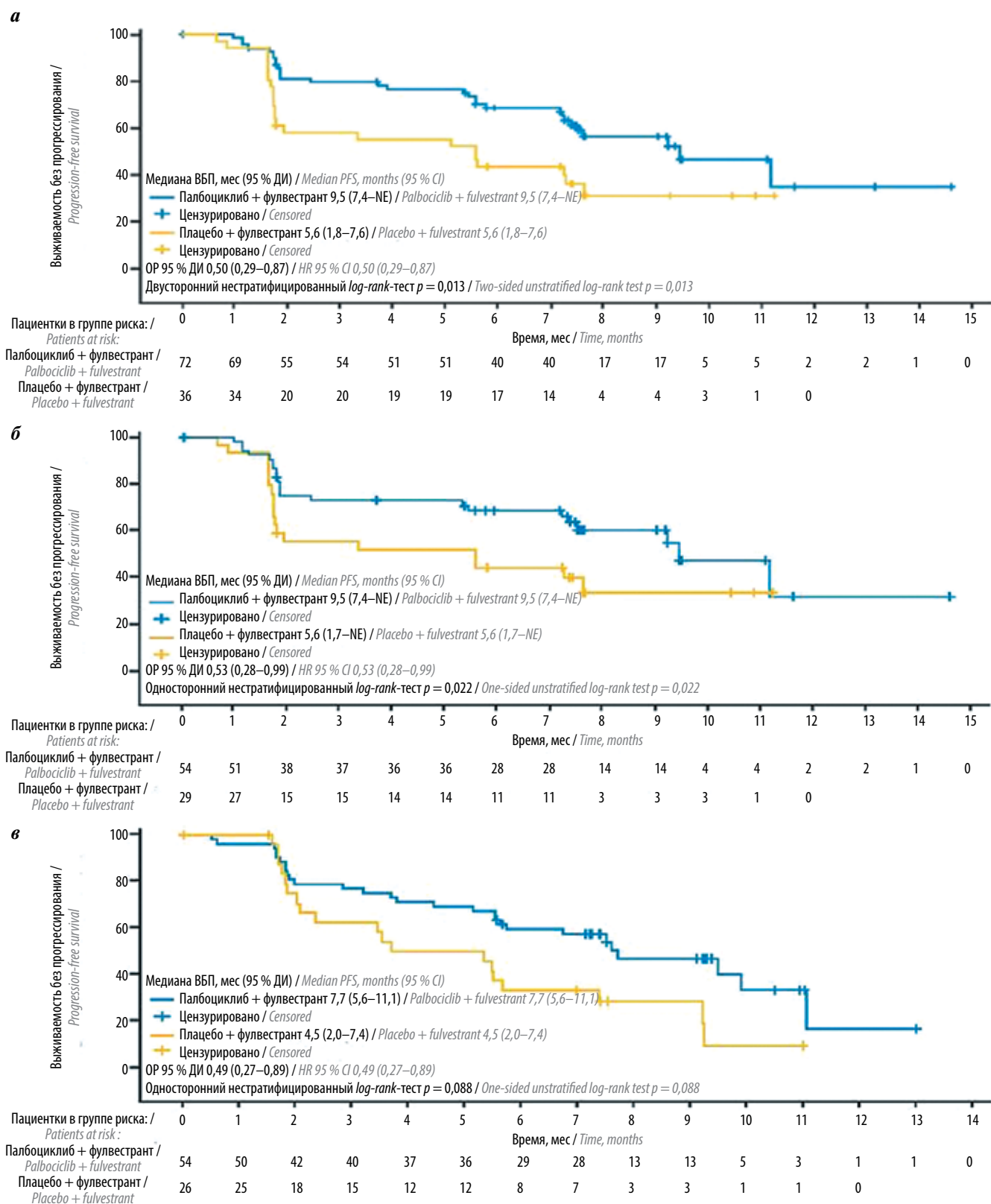


Рис. 2. Эффективность палбоциклиба в популяции молодых женщин в исследовании III фазы PALOMA-3. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в подгруппах: а – женщин в пременопаузе, б – женщин в возрасте ≤50 лет в пременопаузе, в – женщин в возрасте ≤50 лет в постменопаузе [37]. ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Fig. 2. Efficacy of palbociclib in young women from the phase 3 PALOMA-3 trial. Estimated progression-free survival (PFS) in subgroups: а – premenopausal women; б – premenopausal women aged ≤50 years; в – postmenopausal women aged ≤50 years [37]. CI – confidence interval, HR – hazard ratio

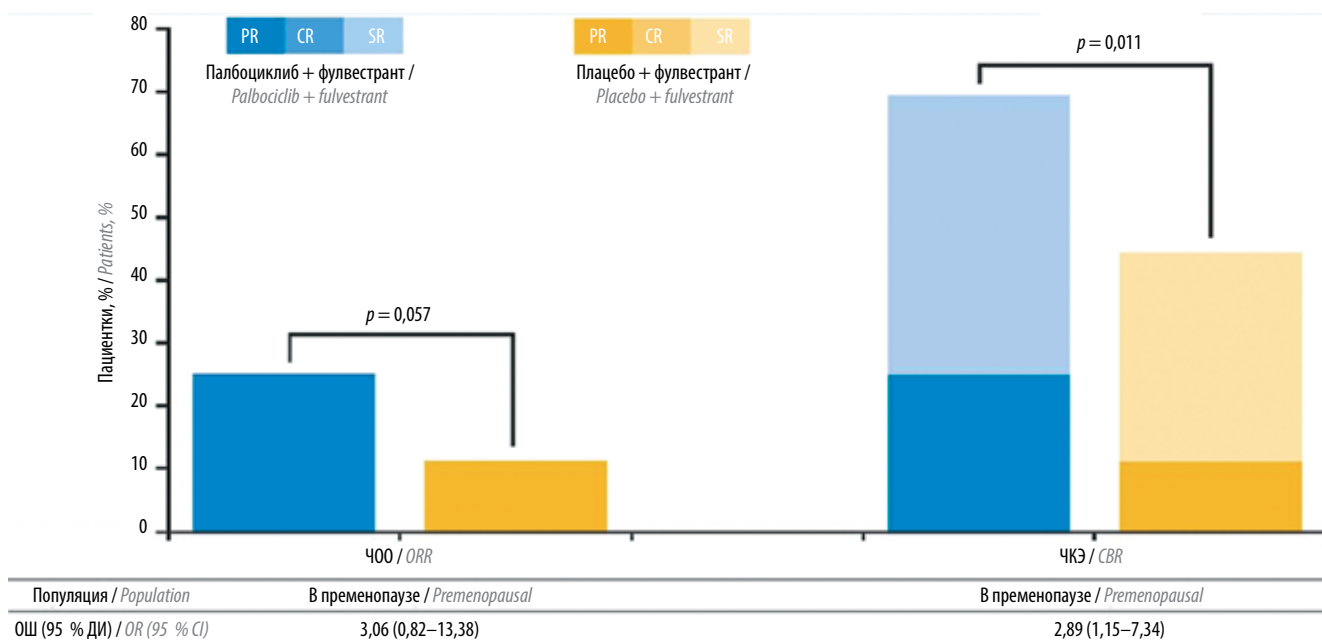


Рис. 3. Частота объективного ответа и контроль роста опухоли у пациенток в пременопаузе, получающих палбоциклиб с гормональной терапией или плацебо с гормональной терапией (подгрупповой анализ исследования PALOMA-3). ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ЧОО — частота объективного ответа, ЧКЭ — частота клинической эффективности

Fig. 3. Objective response rate and stable disease rate in premenopausal women receiving palbociclib plus hormone therapy or placebo plus hormone therapy (subgroup analysis in the PALOMA-3 trial). OR — odds ratio, CI — confidence interval, ORR — objective response rate, CBR — clinical benefit rate

менопаузальных пациенток. Два метаанализа различных видов подавления функции яичников при раннем РМЖ: овариэктомии, облучения или применения аналогов ГРГ выявили снижение рецидива и смертности от РМЖ у женщин моложе 50 лет без существенных различий между группами с разными видами ОС. Однако статистически значимых различий не наблюдалось у пациенток, уже получивших ХТ, которая сама по себе может вызывать ОС [42, 43]. Механизм действия ИА, являющихся стандартами лечения раннего РМЖ и мРМЖ, в том числе в комбинации с таргетной терапией, предполагает, что для их эффективной работы требуется отсутствие или минимальная продукция эстрогенов яичниками. Однако по-прежнему открытым остается вопрос, является ли длительное подавление эстрогена агонистами ГРГ достаточным для поддержания эффективности ИА у женщин в пременопаузе [44]. Постоянное применение агонистов ГРГ приводит к подавлению активности рецепторов ГРГ в гипофизе, снижению секреции ЛГ и ФСГ и, как следствие, значительному снижению гонадного стероидогенеза. При этом подавление синтеза ЛГ сохраняется на постоянном уровне на протяжении всего времени применения агониста ГРГ, а уровень ФСГ, как было показано некоторыми исследователями, может постепенно возвращаться к базовому за счет обратной отрицательной связи с ингибином [45–47]. Именно с повышением уровня ФСГ связывают неполное подавление функции яичников и «не-

менопаузальный» уровень E2 при применении аналогов ГРГ [47, 48]. В одном из исследований было отмечено, что восстановление уровня ФСГ на фоне гозерелина может быть предотвращено добавлением тамоксифена. Вероятно, это обусловлено агонистическим действием тамоксифена на гипоталамо-гипофизарную ось в условиях низкого уровня эстрогенов [48]. Примечательно, что в исследовании, проведенном К. J. Walker и соавт., уровни E2 в плазме были значительно ниже в группе, получавшей комбинацию тамоксифена и гозерелина, по сравнению с одним только гозерелином, что доказывает теорию о стимулирующем влиянии ФСГ. Что же касается комбинации ИА с агонистами ГРГ, в одном исследовании было показано, что добавление ИА 2-го поколения 4-гидроксиандростендиона к гозерелину приводило к снижению уровня E2 в плазме до меньшего, чем на фоне монотерапии гозерелином в результате подавления периферического синтеза эстрогенов [49]. В более крупном исследовании также было продемонстрировано, что ворозол — ИА, аналогичный анастрозолу и летрозолу, — в сочетании с гозерелином подавлял E2 сильнее, чем у тех, кто получал только гозерелин, однако средние уровни E2 в группе комбинированного лечения были весьма вариабельны (диапазон составлял от 8,6 до 56,8 пмоль/л) и значительно выше, чем у женщин в постменопаузе, получавших ворозол в том же исследовании (диапазон от 4,4 до 5,9 пмоль/л) [50]. Рассматривая роль ИА

при добавлении их к неоптимальной ОС аналогами ГРГ, уместно помнить, что ИА являются препаратами для стимуляции овуляции у женщин в пременопаузе за счет своего механизма действия – снижения эстрогенов, в результате чего повышаются уровни гонадотропинов и, как следствие, усиливается синтез эстрогенов в яичниках [51]. Эта особенность ИА описана в публикации, предупреждающей онкологов о возможности восстановления функции яичников и риска беременности у женщин с аменореей после ХТ, получающих ИА [52]. Таким образом, ряд данных указывает на то, что применение аналогов ГРГ приводит к глубокому, но неполному подавлению синтеза эстрогенов в яичниках в результате восстановления уровня ФСГ и добавление ИА не всегда подавляет остаточный синтез эстрогенов в яичниках, а скорее, в некоторых случаях, может привести к его увеличению. К сожалению, результаты исследования Hormonal Bone Effects по сравнению эндокринных эффектов трипторелина с летрозолом и трипторелина с тамоксифеном при раннем РМЖ, которые могли бы прояснить эти вопросы, скомпрометированы из-за исходно сниженной функции яичников у большинства пациенток в начале исследования [53]. Напротив, подисследование крупного адъювантного исследования SOFT, названное SOFT-EST, полностью подтверждает эти наблюдения. В этом подисследовании проводилась оценка уровня всех 3 фракций эстрогена (Е2, эстрон, эстрола сульфат) в течение первых 12 мес применения трипторелина и эксеместана [54]. Была использована высокочувствительная газовая хроматография – масс-спектрометрия для измерения уровня эстрогена, чтобы исключить проблему перекрестного взаимодействия эксеместана или его метаболитов с обычно используемыми реактивами. По результатам первых 12 мес наблюдения у 34 % женщин, получавших эксеместан и трипторелин, отмечался уровень Е2 выше допустимого для назначения ИА, что расценивалось как неоптимальная ОС. В группе риска оказались пациентки младше 35 лет, не получавшие ХТ (46 %), с высоким индексом массы тела ($p = 0,05$) и низкими уровнями ФСГ и ЛГ до лечения (для каждого параметра $p < 0,01$). В другом исследовании – ABCSG12 – у пременопаузальных пациенток с высоким индексом массы тела также была отмечена достоверная корреляция с неоптимальной супрессией Е2 на фоне терапии комбинацией гозерелин + анастрозол, что, с свою очередь, коррелировало с худшей эффективностью противоопухолевой терапии ($p < 0,05$) [55]. На сегодняшний момент остается неясным, является ли повышение ФСГ и Е2 при лечении аналогами ГРГ с ИА персистирующим у отдельных лиц на протяжении всего периода лечения или наблюдается среди всей популяции пациенток время от времени. В любом случае, данные

исследований SOFT-EST и ABCSG12 говорят о необходимости избегать этого и уделять особое внимание пациенткам с избыточной массой тела. Комбинация фулвестранта с аналогами ГРГ также может приводить к неоптимальной ОС, так как фулвестрант, как и ИА, приводит к повышению уровня Е2 у женщин в пременопаузе [56, 57]. Мониторинг уровня Е2 у отдельных пациенток в настоящее не может быть рекомендован к применению в широкой рутинной практике, так как доказательная база и понимание механизмов ОС в комбинации с различными видами ГТ пока являются недостаточными [44]. Кроме того, чувствительные анализы на определение Е2 не всегда доступны. Таким образом, у пациенток с мРМЖ с предстоящей длительной ГТ более целесообразно рассмотреть возможность выполнения овариэктомии. Кроме надежности ОС, для некоторых пациенток овариэктомия имеет и другие преимущества, так как снимает финансовую нагрузку и необходимость ежемесячных инъекций.

Выбор между химиотерапией и следующей линией гормонотерапии у больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе

Последовательная ГТ является «золотым стандартом» лечения больных ЭР⁺ HER2 – мРМЖ (без висцерального криза) в менопаузе, а также в пременопаузе в комбинации с ОС. Как показал наш обзор, по данным рандомизированного исследования III фазы MONALEESA-7 и подгрупповых анализов рандомизированных исследований III фазы PALOMA-3 и MONARCH-2, комбинация ингибитора CDK 4/6, ОС агонистом ЛГРГ и ГТ также продемонстрировала свои преимущества перед одной ОС + ГТ у больных мРМЖ в пременопаузе.

Однако в реальной клинической практике значительная часть пациенток получает ХТ в более ранних линиях лечения, при неисчерпанности возможностей ГТ, из-за опасений по поводу худшего прогноза, связанного с молодым возрастом. Возникает вопрос о необходимости прямого сравнения ХТ и ГТ в эру ингибиторов CDK 4/6 у больных мРМЖ в пременопаузе. Решению этой проблемы было посвящено рандомизированное исследование II фазы Young-PEARL, результаты которого были доложены на последнем конгрессе ASCO [58].

В рандомизированное исследование II фазы Young-PEARL было включено 184 пациентки с мРМЖ в пременопаузе в возрасте от 28 до 58 лет (медиана возраста – 44 года), у которых ранее было отмечено прогрессирование на фоне терапии тамоксифеном. В анамнезе допускалась одна линия ХТ по поводу метастатической формы болезни. Выполняли рандомизацию на комбинированную ГТ комбинацией палбоциклиб + эксеместан + агонист ЛГРГ лейпролид или ХТ капецитабином в монорежиме. Первичная конечная точка – ВБП по оценке исследователей.

Применение комбинации палбоциклиб + эксеместан + агонист ЛГРГ у женщин с ГР⁺ HER2⁻ мРМЖ в пре-/перименопаузе с прогрессированием после тамоксифена достоверно увеличило ВБП по сравнению с ХТ капецитабином: медиана ВБП составила 20,1 мес (95 % ДИ 14,2–21,8) против 14,4 мес (95 % ДИ 12,1–17,0), снижение риска прогрессирования на терапии с палбоциклибом достигло 36 % и было статистически достоверным (ОР 0,659; 95 % ДИ 0,437–0,994; $p = 0,0469$), ЧОО и частота клинической эффективности (включает ЧОО и стабилизацию заболевания ≥ 24 нед) в группе палбоциклиба достигли 51 и 79 % соответственно. Подгрупповой анализ показал, что наибольший выигрыш был получен в группах пациенток без предшествующей ХТ по поводу мРМЖ и без висцеральных метастазов. Не было продемонстрировано новых сигналов по безопасности, основной вид токсичности – гематологическая.

Таким образом, это первое прямое сравнительное исследование комбинированной ГТ с включением ингибиторов CDK 4/6 против ХТ в лечении ГР⁺ HER2⁻ мРМЖ. Цель исследования максимально отражает реальную клиническую практику и опровергает стратегию преимущественного назначения ХТ пациенткам молодого возраста в пременопаузе. Полученные результаты подтверждают эффективность ингибиторов CDK 4/6 с ГТ в пременопаузе при одновременном создании медикаментозной ОС. Необходимо также отметить,

что, по сравнению с исследованием MONALEESA-7 (с рибоциклибом), популяция пациенток в исследовании Young-PEARL (с палбоциклибом) была более обширной за счет включения больных со статусом 2 балла по шкале ECOG (ECOG 1–2 – 41 %), ранее получавших тамоксифен для лечения метастатической формы заболевания (только в случае *de novo*), а также больных, получавших до 2 предшествующих линий терапии.

В заключение нашего обзора необходимо отметить, что женщины с ГР⁺ мРМЖ в пременопаузе представляют собой особую группу пациенток, неотъемлемым условием успешного лечения которой является выключение функции яичников. В случае выполнения двусторонней овариэктомии дальнейшая тактика сомнений не вызывает и соответствует алгоритму лечения больных ГР⁺ мРМЖ в менопаузе. Другим вариантом выбора терапии является химическая кастрация в результате применения агонистов ЛГРГ, и эффективность этой стратегии, особенно в эпоху ингибиторов CDK 4/6, нуждалась в дополнительной оценке.

Как показали проведенные исследования, назначение ингибиторов CDK 4/6 с агонистом ЛГРГ и гормональным агентом превосходит одну ГТ с агонистом ЛГРГ как в 1-й, так и во 2-й линии лечения.

Прямое сравнение ХТ с комбинацией палбоциклиба с ИА и ОС агонистом ЛГРГ показало преимущества последней стратегии у предлеченных тамоксифеном больных ГР⁺ HER2⁻ мРМЖ в пременопаузе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. [Malignant tumors in Russia in 2015 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2017. (In Russ.)].
- Siegel R.L., Miller L.D., Jemal A. *Cancer Statistics 2018*. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- Злокачественные заболевания в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2018. 250 p. (In Russ.)].
- Anders C.K., Hsu D.S., Broadwater G. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3324–30. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2471.
- Chen H., Zhou M.-Q., Tian W. et al. Effect of age on breast cancer patient prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLoS One* 2016;11(10):e0165409. DOI: 10.1371/journal.pone.0165409.
- Cardoso F., Sencus E., Costa A. et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann Oncol* 2018;(29):1634–57.
- 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. *JCO* 2016. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
- Wilcken N., Hornbuckle J., Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al. 4nd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann Oncol* 2018;29:1634–57.
- Noguchi S., Kim H.J., Jesena A. et al. Phase 3, open-label, randomized study comparing 3-monthly with monthly goserelin in pre-menopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer* 2016;23(5):771–9.
- Masuda N., Iwata H., Rai Y. et al. Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):443–51.
- Cardoso F., Loibl S., Pagani O. et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355–77.
- Partridge A.H., Pagani O., Abulkhair O. et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014;23(3):209–20.
- Christinat A., Di Lascio S., Pagani O. Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long? *J Thorac Dis* 2013;5(suppl 1):S36–46.
- Llombart-Cussac A., Pivot X.B., Biganzoli L. et al. A prognostic factor (PF) index for overall survival in a HER2-negative endocrine-resistant metastatic breast cancer

- (MBC) population: Analysis from the ATHENA trial. *ASCO* 2013. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):abstr.555.
17. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;25(10): 1871–88.
 18. 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;16(1):25–35.
 19. Finn R.S., Crown J.P., Ettl J. et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016;18:67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
 20. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *JCO* 2017;35(suppl):abstr.1001.
 21. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *NEJM* 2016;375:1925–36.
 22. Finn R.S., Dieras V., Rugo H.S. et al. Palbociclib (PAL) + letrozole (L) as first-line (1L) therapy (tx) in estrogen receptor-positive (ER⁺)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2⁻) advanced breast cancer (ABC): efficacy and safety across patient (pt) subgroups. *JCO* 2017;35(suppl):abstr.1039.
 23. Rugo H.S., Finn R.S., Dieras V. et al. Palbociclib (PAL) + Letrozole (LET) As First-Line Therapy in Estrogen Receptor-Positive (ER⁺)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2⁻) Advanced Breast Cancer (ABC): Efficacy and Safety Updates With Longer Follow-Up Across Patient Subgroups. Presented at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5–9, 2017; San Antonio, Texas. Abstr. P5-21-03.
 24. 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;375:1738–48.
 25. 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⁺), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2⁻) advanced breast cancer (ABC). *ASCO* 2017 (abstr. 1038).
 26. Hortobagyi G.N. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 Trial. *Breast Cancer Res* 2018;20:123.
 27. Yardley D. et al. SABCS 2018, abstr. P6-18-07.
 28. Tripathy D., Sohn J., Im S.-A. et al. First-line ribociclib or placebo combined with goserelin and tamoxifen or non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Presented at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5–9, 2017; San Antonio, Texas. Abstr. GS2-05.
 29. Yardley D.A., Chan A., Nusch A. et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018; San Antonio, Texas. Abstr. 1000.
 30. Beck J.T., et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer ≥ 1 dose reduction: data from the MONALEESA-2, -3 and -7 trials. San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018. Poster P6-18-06.
 31. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
 32. Hurvitz S.A., Im S.-A., Lu Y.-S.H. et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. *ASCO* 2019. Abstr. LBA 1008. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA1008.
 33. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425–39.
 34. Turner N.C., Jiang Y., O’Leary B. et al. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant (P+F) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) and *ESR1* mutations (mus) in circulating tumor DNA (ctDNA). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl):abstr.512.
 35. Harbeck N., Iyer S., Cristofanilli M. et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27:1047–54.
 36. Turner N.C., Slamon D.J., Ro J. et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1926–36.
 37. Loibl S., Turner N.C., Ro J. et al. Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results. *Oncologist* 2017;22(9):1028–38.
 38. Neven P., Rugo H.S., Tolanev S.M. et al. Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR⁺, HER2-advanced breast cancer. *ASCO* 2018. Abstr. 1002.
 39. Francis P., Regan M., Fleming G. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS): abstr. S3-08. Presented December 11, 2014.
 40. Klijn J.G.M., Beex L.V., Mauriac L. et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:903–11.
 41. Dowsett M., Doody D., Miall S. et al. Vorozole results in greater oestrogen suppression than formestane in postmenopausal women and when added to goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:25–34.
 42. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: Overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189–96.
 43. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
 44. Dowsett M., Lønning P.E., Davidson N.E. Incomplete estrogen suppression with gonadotropin-releasing hormone agonists may reduce clinical efficacy in premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1580–3.
 45. Dowsett M., Jacobs S., Aherne J. et al. Clinical and endocrine effects of leuprorelin acetate in pre- and postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Clin Ther* 1992;14(suppl A):97–103.
 46. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: A 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531–8.
 47. Dowsett M., Folkerd E., Doody D. et al. The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer. *Breast* 2005;14:452–7.
 48. Walker K.J., Walker R.F., Turkes A. et al. Endocrine effects of combination antiestrogen and LH-RH agonist therapy

- in premenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:651–4.
49. Dowsett M., Stein R.C., Coombes R.C. Aromatization inhibition alone or in combination with GnRH agonists for the treatment of premenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:155–9.
 50. Dowsett M., Doody D., Miall S. et al. Vorozole results in greater oestrogen suppression than formestane in postmenopausal women and when added to goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:25–34.
 51. Casper R.F., Mitwally M.F.M. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:760–71.
 52. Smith I.E., Dowsett M., Yap Y.S. et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444–7.
 53. Rossi E., Morabito A., de Maio E. et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole + triptorelin compared with tamoxifen + triptorelin in premenopausal patients with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:264–70.
 54. Bellett M., Gray K.P., Francis P.A. et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the SOFT trial: The SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1584–93. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2259.
 55. Pfeiler G., Konigsberg R., Filipic L. et al. Follicle-stimulating hormone (FSH) as a surrogate parameter for the effectiveness of endocrine therapy with or without zoledronic acid in premenopausal patients with breast cancer: An analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 24s):abstr.577.
 56. Thomas E.J., Walton P.L., Thomas N.M. et al. The effects of ICI 182,780, a pure anti-oestrogen, on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and on endometrial proliferation in pre-menopausal women. *Hum Reprod* 1994;9:1991–6.
 57. Young O.E., Renshaw L., Macaskill E.J. et al. Effects of fulvestrant 750 mg in premenopausal women with oestrogen-receptor-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:391–9.
 58. Park Y.H., Kim T.-Y., Kim G.M. et al. A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GnRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10, NCT02592746). *ASCO* 2019. Abstr. 1007.

Вклад авторов

Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко: разработка дизайна обзора, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

E.V. Artamonova, E.I. Kovalenko: developing the review design, obtaining data for analysis and analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.В. Артамонова/E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Конфликт интересов. Статья подготовлена д.м.н. Е.В. Артамоновой при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Conflict of interest. Article prepared by MD E.V. Artamonova with financial support from Pfizer Inc. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of Pfizer Inc.