

# Nové perspektívy v liečbe pokročilého a metastatického HR+ HER2- karcinómu prsníka

MUDr. Miroslava Malejčíková, MUDr. Silvia Jurišová

Národný onkologický ústav, Bratislava

Približne 70 % nádorov prsníka exprimuje hormonálne receptory (ER, PR), ktoré sa považujú za hlavný prediktívny faktor odpovede na hormonálnu liečbu. Hormonálna liečba je u pacientok s pokročilým a metastatickým hormonálne pozitívnym karcinómom prsníka bez hrozacej viscerálnej krízy iniciálne optimálnou voľbou. Napriek jej benefítom je približne 25 % pacientok primárne rezistentných na hormonálnu liečbu, pričom u zvyšnej časti sa rezistencia vyvinie počas trvania hormonálnej terapie. Vzhľadom na tieto fakty je v poslednom čase vynaloženého veľa úsilia vedúceho k objasneniu mechanizmov vzniku rezistencie a hľadaniu cieľov na jej prekonanie. Dôležitú úlohu tu zohráva ER, možnosti jeho aktivácie a cykliny. Toto sú ciele, ktorých ovplyvnenie viedlo k zlepšeniu prognózy pacientok s metastatickým hormonálne pozitívnym karcinómom prsníka.

**Kľúčové slová:** metastatický karcinóm prsníka, hormonálna liečba, hormonálna rezistencia, CDK4/6 inhibítory, systémová liečba

## New perspectives in treatment of advanced and metastatic HR+ HER2- breast cancer

Approximately 70% of tumors express hormonal receptors (ER, PR), which are considered the main predictive response factor during hormonal therapy. Hormonal treatment represents an optimal basic choice for patients with advanced and metastatic hormone positive breast carcinoma without a threat of visceral crisis. Despite the benefits related to hormonal therapy, approximately 25% of patients are primarily resistant to hormonal therapy and the rest of the group will develop the resistance during hormonal treatment. Recently, intensive efforts have been devoted to identify mechanisms of resistance and targets capable of overcoming the resistance to hormonal therapy. An important role plays the ER, the possibilities of its activation and the cyclin. These are the goals whose impact has led to improved patients prognosis with metastatic hormone positive breast carcinoma.

**Key words:** metastatic breast cancer, hormonal therapy, hormonal resistance, CDK4/6 inhibitors, systemic treatment

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(2):123-126

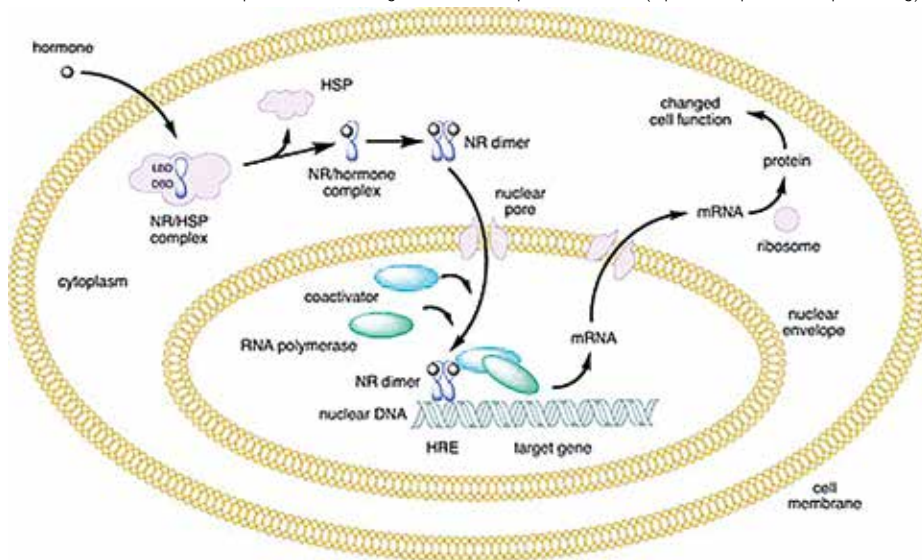
## Úvod

Približne 70 % nádorov prsníka je hormonálne pozitívnych, to znamená, že expresia hormonálnych receptorov je  $\geq 10$  %. U tejto skupiny pacientok predpokladáme efektívnosť hormonálnej liečby, ktorou dosahujeme kontrolu rastu nádorového ochorenia a pri relatívne nízkej toxicite a dobrej kvalite života aj predĺženie prežívania.

Len veľmi malá skupina pacientok vyžaduje na začiatku podanie chemoterapie pri hrozacej viscerálnej kríze. Po dosiahnutí rýchlej odpovede a stabilizácii ochorenia po 3 – 6 mesiacoch možno pokračovať v hormonálnej liečbe.

Problémom stále zostáva primárna a sekundárna rezistencia na hormonálnu liečbu. Primárna rezistencia je *de novo* najčastejšie spôsobená nízkou (< 10 %) alebo žiadnou expresiou hormonálnych receptorov. Problémom je aj odlišná miera expresie hormonálnych receptorov medzi nádorom a metastázou, ktorá môže predstavovať až 30 %. Vyššia je pri včasnom relapse v porovnaní s neskorým relapsom (1).

Obrázok 1. Mechanizmus pôsobenia estrogénového receptora v bunke (Upravené podľa wikipedia.org)



Preto sa odporúča biopsia metastázy pri recidíve ochorenia. Problémom je aj strata expresie estrogénového receptora (ER) v priebehu liečby.

Sekundárna rezistencia vzniká buď na úrovni samotného (ER), premostením (crosstalk) medzi dráhou ER a signálnymi dráhami receptorov pre rastové faktory alebo zmenami v regulácii bunkového cyklu.

## Mechanizmy vzniku rezistencie

### Estrogénový receptor a premostenie medzi dráhou estrogénového receptora a dráhou pre rastové faktory

Estrogénový receptor patrí do skupiny nukleárných receptorov, ktoré sú aktivované naviazaním ligandu. Rozlišujeme

dva podtypy ER –  $\alpha$  a  $\beta$  (3). ER $\beta$  je exprimovaný najmä bunkami nádoru prsníka, pričom jeho funkcia doteraz nie je celkom objasnená. ER $\alpha$  je hlavný prediktívny faktor hormonálnej liečby. Po naviazaní estrogénu na ER v mieste estrogén viažucej domény (EBD) dochádza k jeho oddeleniu od proteínu teplotného šoku (heat shock proteínu – HSP) a následne k alosterickej zmene, fosforylácii a homodimerizácii. Aktivovaný ER preniká do jadra, kde sa naviaže na oblasti génov – ERE, (estrogen response element), čím dochádza k transkripcii génov (obrázok 1) (2).

Estrogénový receptor sa môže aktivovať aj bez naviazania ligandu na ER, a to prostredníctvom fosforylácie ER cestou PI3K/AKT/mTOR, ktorá je dráhou EGFR receptora. Ide o premostenie medzi dráhou estrogénového receptora a dráhami receptorov pre rastové faktory (obrázok 2) (3). ER $\alpha$  je kódovaný ESR1 génom s veľkosťou 300 KD na 6 chromozóme.

### Cyklíny a cyklín dependentné kinázy

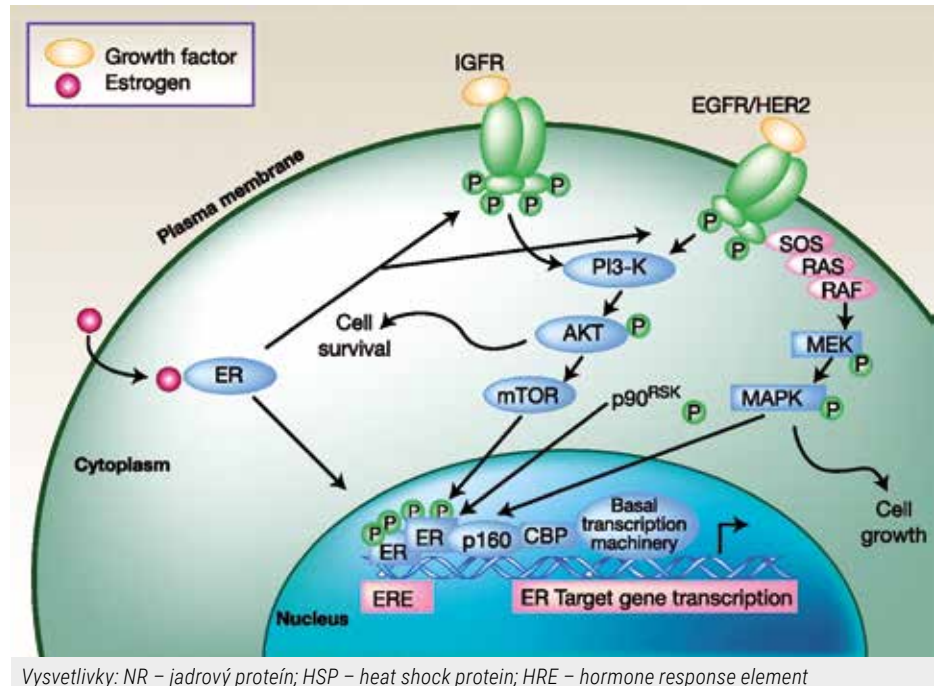
Expresia cyklínu D1 je v tkanive prsnej žľazy regulovaná dráhou estrogénového receptora, ktorý pôsobí ako ko-aktivátor. Cyklín D1 aktivuje komplex cyklín dependentných kináz CDK4/6 s následou fosforyláciou Rb proteínu, čo vedie k disociácii komplexu Rb-E2F. Uvoľnenie transkripčného faktora E2F umožňuje aktiváciu génov, ktoré sú potrebné na prechod bunkového cyklu z G1 do S fázy a následnú replikáciu DNA (4). Zvýšená expresia génu pre cyklín D1 je spojená s horším prežívaním (5).

### Strata expresie a funkcie estrogénového receptora

Strata expresie ER vedie k zániku účinnosti hormonálnej liečby a patrí k dominantným mechanizmom *de novo* rezistencie na hormonálnu liečbu.

Mutácie v géne kódujúcom estrogénový receptor-1 (ESR-1) sa vyskytujú v 11 – 54 % prípadov u žien s predliečeným metastatickým HR+ karcinómom prsníka (6). Sú zriedkavé u hormonálne naivných pacientok. V štúdií Cancer Genoma Atlas nebola zaznamenaná žiadna mutácia v ESR-1 géne u 390 HR+ nepredliečených pacientok. Takmer všetky detegované mutácie sú

**Obrázok 2.** Vznik rezistencie premostením medzi dráhou estrogénového receptora a dráhou receptora pre rastové faktory (Upravené podľa Johnston SR. Clin Cancer Res. 2010;16(7):1979-1987)



viazané na ligand viažucu doménu (7). Jednou z neinvazívnych možností detekcie mutácií ESR-1 je ctDNA (circulating tumor DNA). Včasné rozpoznanie mutácie odzrkadlí vznik rezistencie na prebiehajúcu hormonálnu liečbu. Otázkou zostáva, či by takáto skorá detekcia mutácií mala viesť k zmene liečby, čím by mohlo dôjsť k predĺženiu prežívania (8). Mutácia v ESR-1 géne je spojená s horšou prognózou a skrátením prežívania.

Okrem mutácií génu ESR-1 sa vyskytujú mutácie aj v génoch kódujúcich ko-regulačné proteíny a spôsobujú odlišnú odpoveď nádorov prsníka na hormonálnu liečbu. GAT, FOXA1 mutácie zvyšujú účinnosť hormonálnej liečby, mutácie v RUNX1, naopak, jej účinnosť znižujú (9).

V štúdií Bolero 2 sa zisťovala prítomnosť mutácie v ESR-1 géne. Bola potvrdená u 28,8 % pacientok a bola spojená s horším celkovým prežívaním oproti skupine s wild type génom (10). Prítomnosť mutácie v ESR-1 bola spojená so zlepšením PFS u pacientok liečených fulestrantom oproti tým, ktoré boli liečené exemestanom. Ak nebola prítomná génová mutácia, odpoveď na liečbu bola rovnaká (11).

Liečebné možnosti pacientov s využitím poznatkov prekonania hormonálnej rezistencie predstavujú mTOR inhibítory a inhibítory cyklín-dependentných kináz.

### mTOR inhibítory – everolimus

Klinickým využitím poznatku, že PI3K/AKT/mTOR interferuje s dráhou estrogénového receptora, je inhibícia mTOR everolimom v kombinácii s hormonálnou liečbou. Viaceré klinické štúdie dokázali, že u pacientov rezistentných na inhibítory aromatázy táto kombinácia predlžuje čas do progresie.

V štúdií BOLERO-2 čas do progresie v skupine pacientov liečených everolimom s exemestanom bol 6,9 mesiaca vs 2,8 mesiaca so samotným exemestanom (HR 0,43, 95 % CI 0,35 – 0,54;  $p \leq 0,001$ ). V konečnej analýze bol čas do progresie v kombinovanej skupine signifikantne ešte dlhší. (PFS 7,8 mesiaca vs. 3,2 mesiaca HR 0,45; 95 % CI 0,38 0,54;  $p \leq 0,0001$ ). Sekundárnym cieľom štúdie BOLERO-2 bolo celkové prežívanie (OS), ktoré nedosiahlo štatistickú signifikantnosť (31,0 mesiacov vs 26,6 mesiaca, HR 0,89; 95 % CI 0,73 – 1,10;  $p = 0,14$ ), ale rozdiel 4,4 mesiaca dosiahnutý v skupine s everolimom v kombinácii s exemestanom bol zatiaľ najdlhším hláseným rozdielom u pacientov, ktorí zlyhali na predchádzajúcej liečbe NSAI (12). Kombinovaná liečba bola spojená s vyšším percentom nežiaducich účinkov. Najčastejšou toxicitou stupňa 3, 4 bola stomatitída, anémia, dyspnoe, hyperglykémia, slabosť a pneumonitída (13).

**Tabuľka 1.** Fulvestrant (HD 500 mg) vs anastrozol v 1. línii metastatického HR+ karcinómu prsníka

Štúdia	Fáza	Skúmané skupiny	PFS (mes)	OS (mes)
FIRST (22)	II	F vs A	23 vs 13	54 vs 48
FALCON 9(23)	III	F vs A	16,6 vs 13,8	NS

Vysvetlivky: F – fulvestrant; A – anastrozol

**Tabuľka 2.** Fulvestrant (LD 250 mg) v II. línii metastatického HR+ karcinómu prsníka

Štúdia	Fáza	Skúšané skupiny	PFS (mes)
EFFECT (24)	III	F vs E	3,7 vs 3,7
SoFEA (25)	III	F + A vs F vs E	4,4 vs 4,8 vs 3,4

Vysvetlivky: F – fulvestrant; E – exemestan; A – anastrozol

V štúdií fázy II TAMRAD sa everolimolimus podával s tamoxifenom proti tamoxifenu v monoterapii u pacientok, ktoré boli predliečené inhibítorom aromatózy. Primárnym cieľom štúdie bol klinický benefit (CR+PR+SD), čo predstavovalo 61 % vs 42 % v prospech kombinovanej liečby. Medián času do progresie bol signifikantne vyšší v skupine s everolimolom 8,6 mesiaca vs 4,5 mesiaca (HR 0,54; 95 % CI 0,36 – 0,81) (14).

### CDK 4/6 inhibítory – palbociklib, ribociklib, abemaciklib

#### Palbociklib

Nové možnosti liečby u pacientok s metastatickým HR+, HER2- karcinómom prsníka predstavuje kombinácia hormonálnej liečby (letrozol, fulvestrant) s inhibítorom CDK 4/6. V štúdií PALOMA 1 sa porovnával palbociklib v kombinácii s letrozolom proti monoterapii letrozolom. Čas do progresie bol v kombinovanom ramene CDK4/6 inhibítorom prakticky dvojnásobný. (PFS 20,2 vs 10,2 mesiaca HR 0,49; 95 % CI 0,32 – 0,75) (15). Uvedené výsledky potvrdila i dvojito zaslepená štúdia PALOMA 2, kde bolo randomizovaných 666 pacientok s HR+, HER2- karcinómom prsníka. PFS v skupine s palbociklibom bolo 24,8 vs 14,5 mesiaca (HR 0,58; 95 % CI 0,46 – 0,72). Išlo o 1. líniu liečby (16). V klinickom skúšaní PALOMA 3 sa sledovala účinnosť palbociklibu v kombinácii s fulvestrantom proti monoterapii fulvestrantom v 2. línii liečby. Čas do progresie bol 11,2 mesiaca s palbociklibom vs 4,6 mesiaca (HR 0,46; 95 % CI 0,36 – 0,59) v kontrolnej skupine. Najčastejšou toxicitou v experimentálnej skupine bola neutropénia a slabosť, pre nežiaduce účinky však liečbu ukončilo iba 4 % pacientok (17).

#### Ribociklib

Ďalším selektívnym CDK 4/6 inhibítorom je ribociklib, ktorého efektivita a bezpečnosť bola potvrdená v randomizovanej klinickej štúdií fázy III – MONALEESA-2, kde bolo zaradených 668 postmenopauzálnych pacientok s HR+, HER2- rekurentným alebo metastatickým karcinómom prsníka. V 1. línii hormonálnej liečby jedna skupina pacientok bola liečená kombináciou ribociklibu s letrozolom a kontrolným ramenom bol letrozol a placebo.

Medián PFS bol 25,3 mesiaca u pacientok liečených ribociklibom a letrozolom a 16 mesiacov u pacientok, ktoré dostávali placebo a letrozol. Najčastejší nežiaduci účinok v skupine s ribociklibom bola myelosupresia. Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bolo prítomné u 7,5 % pacientov v skupine s ribociklibom a 2,1 % pacientov v skupine s placebom (18).

#### Abemaciklib

V kombinácii s IA zlepšil čas do progresie v porovnaní s IA v 1. línii hormonálnej liečby (19). V kombinácii s fulvestrantom u pacientok, ktoré zlyhali na predchádzajúcej hormonálnej liečbe, sa ukazuje efektívnejší ako monoterapia fulvestrantom (PFS 16,4 vs 9,3 mes) (20). Abemaciklib možno použiť aj v monoterapii po chemoterapii (21). Podáva sa v dávke 150 mg 2-krát denne v kombinácii s fulvestrantom a 200 mg 2-krát denne v monoterapii. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria hnačka, neutropénia, nauzea a slabosť.

Myelosupresia, najmä neutropénia CDK 4/6 inhibítorov, je spôsobená zastavením proliferácie progenitorových buniek v kostnej dreni a nie apoptózou,

ako je to v prípade chemoterapie. Preto je väčšinou reverzibilná a krátkodobá. Odporúča sa kontrola krvného obrazu po 14 dňoch od začiatku užívania CDK4/6 inhibítorov.

#### Fulvestrant

Je antiestrogén, ktorý sa viaže na ER a spôsobuje jeho degradáciu. Jeho mechanizmus účinku by mohol zabezpečovať efektivitu aj v prípade hormonálnej rezistencie, kedy dochádza k aktivácii ER bez naviazania ligandu. Aplikuje sa v dávke 500 mg mesačne. V randomizovanej štúdií fázy II FIRST sa potvrdil jeho klinický benefit v 1. línii liečby, čas do progresie a celkové prežívanie boli dlhšie v ramene s fulvestrantom v porovnaní s anastrozolom (22).

Výsledky potvrdila aj štúdia fázy III FALCON (tabuľka 1) (23). Fulvestrant má svoje miesto aj u pacientok v 2. línii liečby, svojou účinnosťou bol porovnateľný so steroidným IA. V týchto štúdiách však bolo použité nižšie dávkovanie fulvestrantu (tabuľka 2). Sľubnou sa zdá kombinácia fulvestrantu s anastrozolom v skupine ešte neliečených pacientok (26).

Skúša sa účinnosť nových selektívnych downregulátorov estrogénového receptora inhibovať rast nádorových buniek s mutovaným ESR 1 (GDC-810 fáza I/II).

#### Manažment hormonálnej liečby

U pacientok s metastatickým ochorením začíname hormonálnu liečbu s paliatívnym zámerom okrem situácie, kedy sú ohrozené viscerálnou krízou.

Prvú líniu liečby podávame, ak ide o ochorenie, kedy od ukončenia adjuvantnej hormonálnej liečby uplynulo viac ako jeden rok, alebo ide o novodiagnostikované metastatické ochorenie. Asi 3 – 6 % pacientok s HR+ karcinómom prsníka v adjuvantnej liečbe nedostala hormonálnu terapiu (27).

Druhú líniu u pacientky podávame, ak dochádza k progresii v I. línii, alebo ak došlo k progresii ochorenia do 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej hormonálnej liečby.

Tretiu líniu u pacientok, ktoré sprogredujú na dvoch predchádzajúcich líniiach hormonálnej liečby možno pokračovať v ďalšej hormonálnej manipulácii v zá-



**Tabuľka 3.** Štúdie s kombinovanou hormonálnou liečbou

Štúdia	Fáza	Skupiny	Medián PFS/TTP (mes)	OS (mes)
TAMRAD	II	TMX vs TMX + everolimus	4,5 vs 8,6	32,9 vs nedosiahnuté
PALOMA 1	II	LET vs LET + palbociklib	10,2 vs 20,2	neuvedené
PALOMA 2	III	LET vs LET + palbociklib	14,5 vs 24,8	neuvedené
PALOMA 3	III	FUL vs FUL + palbociklib	4,6 vs 9,5	nedostupné
MONALEESA 2	III	LET vs LET + ribociklib	16 vs 25,3	nedostupné
BOLERO 2	III	EXE vs EXE + everolimus	3,2 vs 7,8	26,2 vs 31

Vysvetlivky: TMX – tamoxifen; LET – letrozol; FUL – fulvestant

vislosti od predchádzajúcej odpovede, rozsahu ochorenia a individuálnych preferencií pacientky.

U premenopauzálnych pacientok sa v prvej línii preferuje kombinovaná liečba tamoxifen s ovariálnou supresiou alebo samotný tamoxifen. V randomizovanej štúdií kombinovaná liečba predĺžila prežívanie v porovnaní s monoterapiou tamoxifenom alebo ovariálnou supresiou (28). Nasledujúce línie si vyžadujú navodenie menopauzy buď medikamentózne, alebo ovarektómiou. Následne sa liečba manažuje ako u postmenopauzálnych pacientok. Ak dôjde k progresii ochorenia pri medikamentózne navodenej menopauze, je nutné overiť sérové hladiny estradiolu a FSH, či zodpovedajú hladine prislúchajúcej pre menopauzu.

U postmenopauzálnych pacientok v prvej línii možno použiť preferenčne inhibítora aromatázy alebo kombináciu inhibítora aromatázy a inhibítora CK4/6. Kombinovanú liečbu preferujeme u pacientok s viscerálnym postihnutím a horšou prognózou ochorenia, pretože pri kombinovanej liečbe očakávame vyššiu toxicitu. Otázkou je jeho reálne použitie, lebo táto liečba podlieha schváleniu zdravotnou poisťovňou. Na základe uvedených dát možno použiť aj fulvestrant. Doteraz jeho miesto v prvej línii nie je zafinancované, keďže v starších štúdiách bolo použité nižšie dávkovanie, ako je súčasný štandard.

Druhá línia závisí od predchádzajúcej liečby, výkonnostného stavu, komorbidít a preferencií pacienta, ale aj od biologickej agresivity nádoru. Možno použiť monoterapiu fulvestrantom alebo jeho kombináciu s CDK4/6 inhibítormi. Ďalšou možnosťou je exemestan s everolimom. Tamoxifen v druhej línii

dosahuje odpoveď na úrovni 10 %, preto nemožno od neho v tejto situácii očakávať významnejšiu efektívnosť (29).

Tretia a vyššie línie nie sú zafinancované. Do úvahy ešte prichádzajú estrogény, progesteríny, androgény, ale od ich používania sa v obzore nových preparátov upúšťa.

### Záver

Hormonálnej liečbe patrí kľúčové postavenie v liečbe HR+ karcinómu prsníka. Poznanie dráhy estrogénového receptora, premostenie s dráhami receptorov pre rastové faktory, zmeny na úrovni génu pre ESR a jeho ko-regulátory umožňujú prekonať rezistenciu proti hormonálnej liečbe. Do budúcnosti bude dôležité poznanie ďalších cieľov, ktoré umožnia presnejšie individualizovať liečbu a znižovať jej toxicitu.

Inhibítory aromatázy a vysokodávkovaný fulvestrant zostávajú najúčinnějšíe látky v monoterapii pri liečbe HR+ metastatického karcinómu prsníka. Medzi súčasné nové liečebné stratégie, ktoré majú potenciál oddialenia získanej rezistencie na hormonálnu liečbu, patria tie, ktoré kombinujú samotnú endokrinnú liečbu alebo kombinujú endokrinnú liečbu s inhibítormi mTOR, PI3K či CDK4/6. Kombinácia inhibítora aromatázy s fulvestrantom predstavujú možnosť v skupine ešte neliečených pacientok. Problémom zostáva dostupnosť inovatívnych preparátov, ktorých preskripcia podlieha schváleniu zdravotnou poisťovňou.

### Literatúra

1. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2601-2608.

2. Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem*. 1994;63:451-86.

3. Kato S, a kol. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science*. 1995;270(5241):1491-1494.

4. Shapiro GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24(11):1770-1783.

5. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:233-247.

6. Robinson Dr, Wu YM, Vats P, et al. Activating ESR 1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45(12):1446-51.

7. Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45(12):1439-1445.

8. Alluri PG, Speers C, Chinnaiyan AM. Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression. *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):494.

9. Ma CX, Ellis MJ. The Cancer Genome Atlas: clinical applications for breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(12):1263-1269.

10. Chandarlapaty S, Chen D, He W, et al. Prevalence of ESR 1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO 2 clinical trial. *Jama Oncol*. 2016;2(10):1310-1315.

11. Friibens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR 1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;34(25):2961-2968.

12. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25:2357-2362.

13. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone receptor positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-529.

14. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012;30(22):2718-2724.

15. Finn RS, Crown JP. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor positive, HER 2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.

16. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-1936.

17. Cristofanilli M, Turner NC, 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(4):425-439.

18. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HE-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-1748.

19. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(32):3638-3646.

Kompletný zoznam literatúry nájdete na [www.onkologiapreprax.sk](http://www.onkologiapreprax.sk)

**MUDr. Miroslava Malejčíková**  
Národný onkologický ústav  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
[miroslava.malejcikova@onk.sk](mailto:miroslava.malejcikova@onk.sk)