



Метастатический гормоночувствительный рак молочной железы в постменопаузе: НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

В Санкт-Петербурге 8–10 июня 2015 г. состоялся Первый Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи – 2015». Форум объединил 15 конференций, среди которых научно-практические мероприятия, такие как «Петровские чтения» и «Диагностика и лечение опухолей молочной железы». Делегаты форума приняли активное участие в обсуждении современных подходов к диагностике, хирургической, лекарственной и лучевой терапии пациентов с онкологическими заболеваниями различных локализаций.

В рамках форума 9 июня 2015 г. состоялся симпозиум, организованный при поддержке компании «АстраЗенека». Специалисты-онкологи обсудили актуальные проблемы лечения рака молочной железы у больных в постменопаузальном периоде, продемонстрировали преимущества применения фулвестранта при гормоночувствительных опухолях.



П.-Ф. Конте

Вопросы выбора оптимального метода терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ) у женщин в постменопаузальном периоде подробно рассмотрел Пьер-Франко КОНТЕ (Университет г. Падуа, Италия). Он подчеркнул, что при распространенном (метастатическом) раке

Выбор терапии при метастатическом гормоночувствительном раке молочной железы в постменопаузе

молочной железы гормональная терапия является предпочтительным вариантом для большинства пациенток.

В рекомендациях Национальной сети многопрофильных онкологических центров США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) указано, что у многих женщин с гормоночувствительным РМЖ при прогрессировании заболевания хорошего лечебного эффекта удается добиться при последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии. Именно поэтому пациентки с подобной опухолью, отвечающие на гормональное лечение либо уменьшением массы (размеров) опухоли, либо длительной стабилизацией процесса, при прогрессировании

заболевания должны получать последующую гормонотерапию¹.

Гормонотерапия считается эффективным методом лечения гормоночувствительного рака даже при наличии висцеральных метастазов в отсутствие резистентности к гормонотерапии².

Таким образом, гормонотерапия – основной вид лечения больных гормоночувствительным РМЖ. Исключение составляют два случая – клинически агрессивное течение заболевания, требующее более быстрого эффекта, и наличие сомнений в чувствительности опухоли к эндокринной терапии³.

Согласно результатам исследований, у пациенток с гормоночувствительным метастатическим РМЖ лечение следует начинать не

¹ Gradishar WJ, Anderson B.O., Balassanian R. et al. Breast Cancer Version 2.2015. Clinical Practice Guidelines in Oncology // J. National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2015. Vol. 13. № 4. P. 448–475.

² Cardoso F, Harbeck N., Fallowfield L. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii11–19.

³ Cardoso F, Fallowfield L., Costa A. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22. Suppl. 6. P. vi25–30.



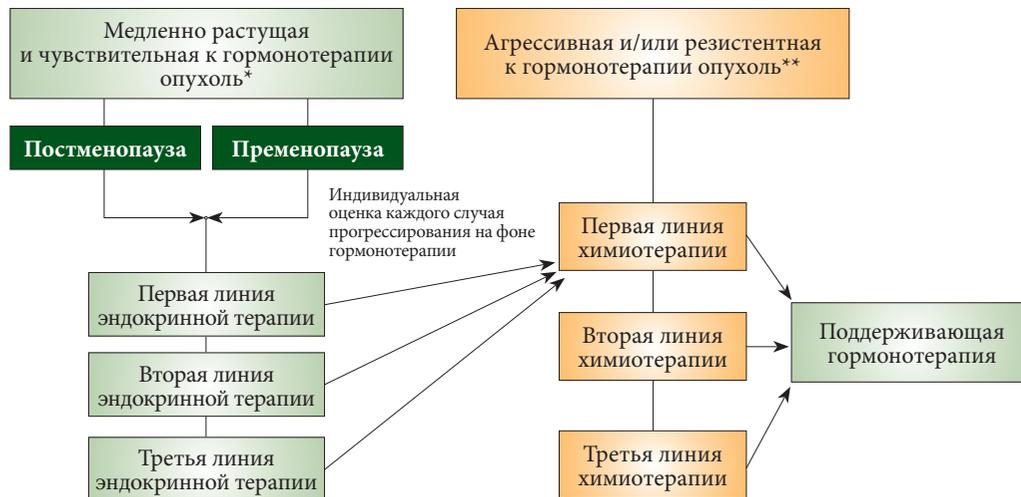
Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

с химиотерапии, а с эндокринной терапией. Сказанное не распространяется на случаи быстро прогрессирующего заболевания. Химиотерапия характеризуется более высокой частотой объективных ответов, но различий в общей выживаемости в группах химиотерапии и гормонотерапии нет. Данные клинических исследований показывают, что эндокринная терапия, как правило, менее токсична⁴.

Часть больных с гормонопозитивным распространенным РМЖ первоначально получают химиотерапию – до достижения наилучшего ответа. Решение о проведении химиотерапии основывается на клинических показаниях, включающих массивное поражение внутренних органов, рецидив во время или вскоре после адъювантной гормонотерапии, симптоматические метастазы. По окончании курса химиотерапии такие пациентки должны получать поддерживающую гормонотерапию.

В одном из исследований оценивали общую выживаемость больных от начала химиотерапии первой линии в зависимости от поддерживающей гормональной терапии. Было показано увеличение медианы общей выживаемости (48,08 месяца) в группе больных с поддерживающей гормонотерапией по сравнению с пациентками группы без гормонотерапии (30,03 месяца)⁵. Алгоритм лечения гормонопозитивного/HER2 (human epidermal growth factor receptor-2)-негативного распространенного РМЖ представлен на рис. 1.

Докладчик отметил, что при назначении лечения необходимо учитывать стадию болезни, морфологическую картину опухоли, индивидуально оценивать каждый случай прогрессирования за-



* Длительный безрецидивный период, небольшая масса опухоли, низкий индекс пролиферации, высокая экспрессия гормональных рецепторов.

** Короткий безрецидивный период, обширное поражение внутренних органов, симптомное заболевание, высокий индекс пролиферации, низкая экспрессия гормональных рецепторов.

Рис. 1. Алгоритм лечения гормонопозитивного/HER2-негативного распространенного рака молочной железы

болевания на фоне гормональной терапии.

В настоящее время, исходя из традиционных подходов к лечению гормонопозитивного РМЖ, висцеральные метастазы не являются противопоказанием к проведению эндокринной терапии. Во второй версии международных согласительных рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) по распространенному раку молочной железы ABC2 (Advanced Breast Cancer 2) висцеральный криз определяется как выраженное нарушение функции органов на основании клинических признаков или данных лабораторных анализов на фоне быстрого прогрессирования заболевания.

По мнению экспертов, висцеральный криз – это не просто наличие

висцеральных метастазов, а серьезное нарушение функции внутренних органов, при котором имеются клинические показания к терапии с быстрым эффектом, когда существует риск, что сменить терапию в случае прогрессирования будет невозможно⁶.

Анализ применения гормональной терапии в лечении гормонопозитивного/HER2-негативного РМЖ продемонстрировал, что в США из 19 120 больных только 60% получили первую линию гормонотерапии, а в Европе из 399 больных – 69%. До первой линии химиотерапии в США в 44% случаев применяют одну линию гормонотерапии, в 12% – две линии и только в 4% – три и более. В Европе в 62% случаев применяют одну линию гормонотерапии, в 7% – две. Предполагается, что использование нескольких линий гормонотерапии в США

⁴ Wilcken N., Hornbuckle J., Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 2. CD002747.

⁵ Dufresne A., Pivot X., Tournigand C. et al. Maintenance hormonal treatment improves progression free survival after a first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer // Int. J. Med. Sci. 2008. Vol. 5. № 2. P. 100–105.

⁶ Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) // Breast. 2014. Vol. 23. № 5. P. 489–502.



и Европе при гормоноположительном/HER2-негативном метастатическом РМЖ ограничено. Это может быть обусловлено относительно невысокой активностью стандартных гормональных режимов после прогрессирования заболевания на фоне применения нестероидных ингибиторов ароматазы в ранних клинических исследованиях^{7,8}.

В клинических исследованиях новых режимов гормонотерапии во второй линии (фулвестранта в дозе 500 мг, а также гормонотерапии в комбинации с таргетными препаратами) были получены более обнадеживающие показатели клинической эффективности, беспрогрессивной и общей выживаемости. Алгоритм лечения гормоноположительного/HER2-негативного метастатического РМЖ в постменопаузе включает оценку:

- локализации и распространенности заболевания и его симптомов;
- гормонального статуса;
- HER2-статуса;
- временных интервалов без признаков заболевания и без лечения;
- общего состояния больного.

При использовании у пациенток с гормоноположительным метастатическим РМЖ гормонотерапии первой линии медиана времени без прогрессирования может достигать 12–15 месяцев, второй линии – 6–8 месяцев, третьей – 3–4 месяца. При отсутствии эффекта от гормонотерапии или угрозе жизни больной целесообразен переход к первой линии химиотерапии.

Следует отметить, что в случае ранее регистрировавшегося эффекта гормонотерапии повышается ве-

роятность ответа на последующие линии гормонального лечения.

Тем не менее при всех гормоноположительных опухолях рано или поздно развивается резистентность к гормональному лечению (вторичная гормональная резистентность). Резистентность к гормональной терапии может быть первичной (присутствует с самого начала) или вторичной (заболевание прогрессирует после ответа на проведенную терапию). Сегодня стратегия лечения метастатического РМЖ направлена на своевременное выявление заболевания, увеличение общей выживаемости, повышение качества жизни больных и снижение токсичности лечения с учетом первичной и приобретенной резистентности. В настоящее время одним из наиболее распространенных исследований, используемых в диагностике большинства онкологических заболеваний, является биопсия. Биопсия метастазов при рецидиве позволяет уточнить прогноз заболевания и индивидуализировать лечение.

Докладчик привел результаты исследования с участием больных РМЖ, которым выполнили биопсию очагов, подозрительных на рецидив, для определения профиля опухоли. При этом рецидивирование РМЖ отмечалось в 119 случаях. В исследовании оценивали прогностическое значение несоответствия в рецепторном статусе между первичной и рецидивирующей опухолью молочной железы. Установлено, что фенотип опухоли может изменяться в ходе прогрессирования РМЖ⁹. Экспрессия рецепторов к половым гормонам считается одним

из наиболее информативных прогностических критериев при РМЖ. Снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону служит неблагоприятным фактором прогноза, ассоциированным с метастазированием¹⁰.

При гормоноположительном/HER2-негативном распространенном РМЖ применяют такие препараты, как тамоксифен, анастрозол, летрозол, эксеместан, фулвестрант. Кроме того, в настоящее время изучается эффективность комбинаций препаратов. Новые варианты лечения включают такие комбинации, как анти-HER2-препараты + ингибиторы ароматазы при гормоноположительной/HER2-положительной опухоли, фулвестрант 500 мг после ингибитора ароматазы, эверолimus + эксеместан после нестероидных ингибиторов ароматазы. Исследуются комбинации CDK4/6 ингибитор + ингибитор ароматазы, CDK4/6 ингибитор + фулвестрант 500 мг, ингибиторы PARP для гормоноположительных опухолей с мутацией BRCA.

Таким образом, результаты исследований показывают, что, если опухоль не демонстрирует первичную гормонорезистентность, эффективно последовательное применение нескольких линий гормонотерапии – антиэстрогенов (тамоксифен, фулвестрант), ингибиторов ароматазы.

В заключение П.-Ф. Конте подчеркнул, что в свете новых стандартов адъювантной терапии и новых эффективных видов лечения распространенного РМЖ следует пересмотреть определения первичной и вторичной гормональной резистентности¹¹.

⁷ Swallow E., Zhang J., Thomason D. et al. Real-world patterns of endocrine therapy for metastatic hormone-receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) breast cancer patients in the United States: 2002-2012 // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. № 8. P. 1537–1545.

⁸ André F., Neven P., Marinsek N. et al. Disease management patterns for postmenopausal women in Europe with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. № 6. P. 1007–1016.

⁹ Dieci M.V., Barbieri E., Piacentini F. et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 101–108.

¹⁰ Dieci M.V., Piacentini F., Dominici M. et al. Quantitative expression of estrogen receptor on relapse biopsy for ER-positive breast cancer: prognostic impact // *Anticancer. Res.* 2014. Vol. 34. № 7. P. 3657–3662.

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines: breast cancer // www.clinicaltrials.gov.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

Новые возможности эндокринной терапии метастатического рака молочной железы

Старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, доцент кафедры Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА рассказала о современных методах эндокринной терапии метастатического РМЖ. Она отметила, что сохранение качества жизни при лечении этого заболевания остается одной из важнейших целей терапии.

Современный подход к молекулярно-генетической классификации РМЖ позволяет выделить следующие биологические подтипы заболевания: люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный (нелюминальный) и трижды негативный.

При гормонозависимых формах РМЖ (люминальный А, люминальный В) опухолевые клетки содержат рецепторы к стероидным гормонам – эстрогенам или прогестерону. При этом люминальный гормонозависимый подтип РМЖ встречается в 65–75% случаев.

Наличие эстрогеновых рецепторов служит предиктором ответа на планируемую эндокринную терапию¹².

С момента первого применения овариоэктомии в 1896 г. гормонотерапия РМЖ претерпела значительные изменения. В арсенале современной гормонотерапии достаточно большое количество препаратов – от классического препарата тамоксифена до ингибиторов ароматазы, агонистов релизинг-гормонов и антипрогестинов. С 1994 г. в практику

лечения РМЖ введены чистые антиэстрогены, представляющие собой соединения как стероидной, так и нестероидной природы и лишённые эстрогеновой активности.

Тамоксифен конкурентно связывает рецептор эстрогена, приводя к уменьшению транскрипции генов, регулируемых эстрогеном. Он блокирует фазу G1 клеточного цикла и замедляет пролиферацию. Больным, получающим тамоксифен, показано каждые три месяца выполнение ультразвукового исследования малого таза для определения толщины эндометрия.

Наряду с гормонотерапией тамоксифеном вторым значимым компонентом лечения больных гормонопозитивным РМЖ являются ингибиторы ароматазы третьего поколения. Как известно, эти препараты способны значительно влиять на плотность костной ткани у пациенток. Поэтому даже в отсутствие метастазов в костях пациентки, принимающие препараты ингибиторов ароматазы, должны находиться под наблюдением эндокринолога. При снижении показателей денситометрии им один раз в полгода показано введение остеомодифицирующих агентов.

Согласно метаанализу 35 рандомизированных клинических исследований, проведенному в 1990-е гг. и включавшему 5160 больных, тамоксифен был признан стандартом гормонотерапии. Результаты кохрейновского анализа (2009 г.), в котором сравнивали ингибиторы ароматазы и другие препараты эндокринной терапии в первой линии



Д.м.н.
Т.Ю. Семиглазова

лечения РМЖ, продемонстрировали преимущество ингибиторов ароматазы у пациенток в постменопаузальном периоде¹³. Тем не менее к данным результатам нужно относиться с осторожностью, поскольку более чем у 30–40% пациенток был неизвестен рецепторный статус.

Для улучшения результатов лечения эстроген-чувствительных форм РМЖ разработана новая группа препаратов – чистые антиэстрогены. Представитель этой группы фулвестрант относится к стероидным антиэстрогенам. В отличие от тамоксифена он обеспечивает более полное подавление функции рецепторов эстрогенов и не оказывает эстрогенного эффекта на матку.

В клинической практике используется доза 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день первого месяца¹⁴. По словам Т.Ю. Семиглазовой, такая форма введения препарата облегчает объективный контроль за соблюдением режима терапии.

Изучению эффективности и безопасности фулвестранта посвящен ряд исследований. Так, в ранних клинических исследованиях

¹² Harrell J.C., Dye W.W., Harvell D.M. et al. Estrogen insensitivity in a model of estrogen receptor positive breast cancer lymph node metastasis // Cancer Res. 2007. Vol. 67. № 21. P. 10582–10591.

¹³ Gibson L., Lawrence D., Dawson C., Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. № 4. CD003370.

¹⁴ Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action // Br. J. Cancer. 2004. Vol. 90. Suppl. 1. P. S2–S6.

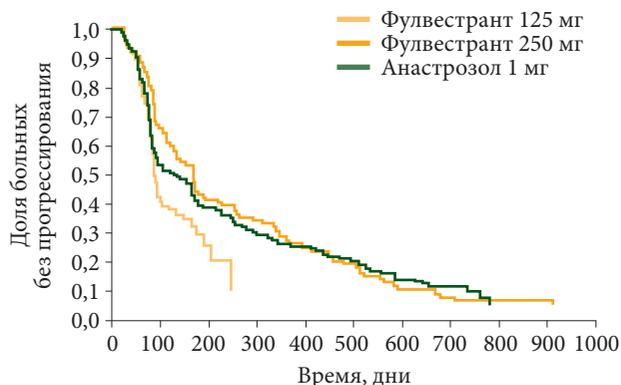


Рис. 2. Сравнительная эффективность анастрозола, фулвестранта 250 мг и фулвестранта 125 мг ежемесячно

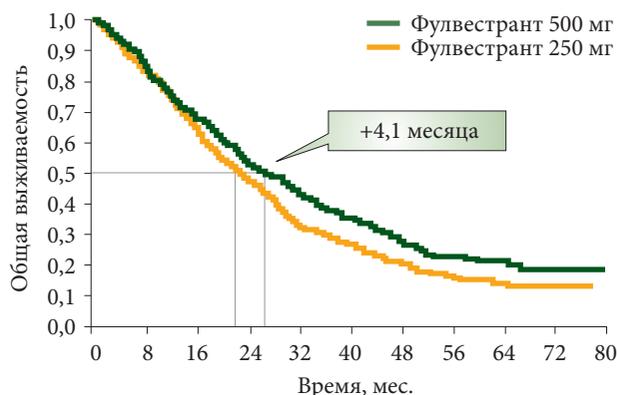


Рис. 3. Увеличение медианы общей выживаемости на фоне применения фулвестранта 500 мг во второй линии

III фазы (0020/0021) оценивали эффективность фулвестранта (Фазлодекс®) в сниженной дозе 250 мг ежемесячно и ингибитора ароматазы третьего поколения (анастрозола) у постменопаузальных пациенток с ER+ метастатическим РМЖ, прогрессирующим на фоне приема адъювантной гормональной терапии или гормональной терапии первой линии. Были проанализированы результаты терапии 428 больных, принимавших фулвестрант 250 мг, и 423 пациенток, получавших анастрозол¹⁵.

Как показали результаты, фулвестрант в дозе 250 мг в месяц не уступает анастрозолу по времени до прогрессирования заболевания. В исследовании № 0020 при уменьшении дозы фулвестранта до 125 мг в месяц отмечалось снижение эффективности препарата (рис. 2)¹⁶.

Дополнительные свидетельства зависимости эффекта фулвестранта от дозы получены в исследовании NEWEST неoadъювантной терапии у пациенток в постменопаузе с эстроген-чувствительными опухолями. Сравнивали высокие (500 мг) и низкие дозы (250 мг) фулвестранта с помощью биологических маркеров. Основным маркером эффективности неoadъювантной терапии является индекс Ki-67. В исследовании снижение индекса Ki-67 для 500 и 250 мг составило 78 и 47% соответственно. Показано, что после четырех недель терапии фулвестрантом экспрессия биологических маркеров снижалась в обеих группах, но в группе больных, получавших фулвестрант 500 мг, эффективность препарата была выше¹⁷.

Результаты международного двойного слепого исследования III фазы в параллельных группах CONFIRM подтвердили предположения о повышении эффективности при увеличении дозы и послужили основанием для регистрации препарата фулвестрант в дозе 500 мг. В исследовании участвовали женщины в постменопаузе с положительным эстроген-рецепторным статусом после проведенной адъювантной гормонотерапии или гормонотерапии первой линии тамоксифеном либо ингибиторами ароматазы. Показано, что применение препарата в более

высокой дозе – 500 мг в первый день, 14-й, 28-й дни и далее ежемесячно эффективнее, чем использование препарата в дозе 250 мг в месяц. Выявлено статистически значимое уменьшение риска прогрессирования заболевания на 20% на фоне применения фулвестранта (Фазлодекс®) в дозе 500 мг по сравнению с дозой 250 мг. Отмечено увеличение однолетней выживаемости без прогрессирования с 25 до 34%, а также увеличение медианы общей выживаемости на 4,1 месяца (снижение риска смерти на 19%) (рис. 3). Преимущество дозы 500 мг наблюдалось независимо от возраста больных, наличия или отсутствия висцеральных метастазов, варианта предшествующей терапии (ингибиторы ароматазы или антиэстрогены), а также ответа на нее. При этом увеличение дозы фулвестранта практически не повлияло на частоту нежелательных явлений и не привело к нарастанию риска развития ишемических сердечно-сосудистых событий.

В исследовании II фазы FIRST сравнивали эффективность фулвестранта 500 мг с ингибитором ароматазы анастрозолом в первой линии у больных распространенным гормонозависимым РМЖ. В группе фулвестранта по сравнению с группой анастрозола было зарегистрировано увеличение медианы времени до прогрессирования на 10,3 месяца (с 13,1 до 23,4 месяца), а также увеличение медианы общей выживаемости на 5,7 месяца (с 48,4 до 54,1 месяца) (рис. 4)¹⁵.

Таким образом, в исследованиях показано преимущество повышения дозы препарата фулвестрант (Фазлодекс®) до 500 мг для лечения эстроген-рецептор-по-

¹⁵ Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 27. P. 4530–4535.

¹⁶ Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials // Cancer. 2003. Vol. 98. № 2. P. 229–238.

¹⁷ Kuter I., Gee J.M., Hegg R. et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study // Breast Cancer Res. Treat. 2012. Vol. 133. № 1. P. 237–246.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

ложительного метастатического РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде. Фазлодекс® продемонстрировал эффективность в первой линии лечения и результативность, не уступающую ингибиторам ароматазы. Как во второй, так и в первой линии терапии применение фулвестранта в дозе 500 мг привело к статистически значимому увеличению медианы общей выживаемости на 4,1 и 5,7 месяца.

Т.Ю. Семиглазова рассказала о применении новых комбинаций гормональных и таргетных препаратов в терапии метастатического РМЖ и остановилась на ряде клинических исследований эффективности подобных режимов. В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы BOLERO-2 с участием постменопаузальных пациенток с гормоночувствительным HER2-негативным распространенным РМЖ, резистентным к терапии нестероидными ингибиторами ароматазы, отмечалось значительное увеличение выживаемости без прогрессирования при добавлении эверолимуса к стероидному ингибитору ароматазы эксеместану¹⁸. К сожалению, различия в выживаемости без прогрессирования не привели к существенному увеличению общей выживаемости¹⁹.

В исследовании II фазы PALOMA-1 наблюдалось статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания на десять месяцев при добавлении палбоциклиба (ингибитор CDK4/6) к летрозолу в первой линии у пациенток в постменопаузе с местнораспро-

страненным или метастатическим РМЖ, экспрессирующим рецепторы эстрогенов, в отсутствие экспрессии HER2-²⁰.

Указанные результаты были сравнимы с результатами, полученными в исследовании FIRST при замене анастрозола в первой линии фулвестрантом в дозе 500 мг (увеличение медианы времени до прогрессирования на 10,3 месяца)²¹. При этом добавление таргетных препаратов к фулвестранту в дозе 500 мг в исследованиях второй и последующих линий позволило дополнительно увеличить медиану выживаемости без прогрессирования с 3,7 до 7,4 месяца в исследовании II фазы FERGI (фулвестрант 500 мг + ингибитор PI3K пиктилисиб, подгруппа ЭР+ и ПрР+) и с 3,8 до 9,2 месяца в исследовании III фазы PALOMA-3 (фулвестрант 500 мг + палбоциклиб).

В заключение Т.Ю. Семиглазова подчеркнула, что примене-

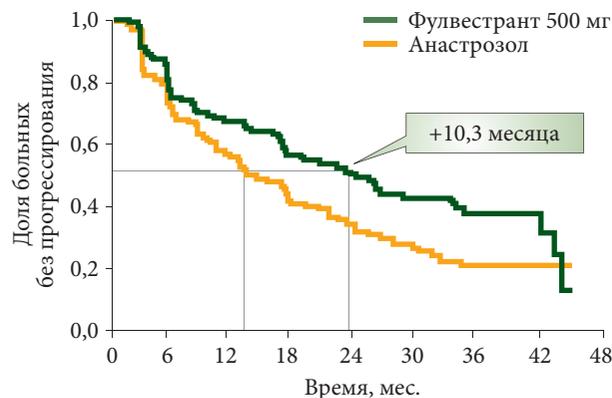


Рис. 4. Увеличение медианы времени до прогрессирования заболевания при замене анастрозола фулвестрантом в дозе 500 мг в первой линии

ние фулвестранта в дозе 500 мг в комбинированной терапии РМЖ демонстрирует высокую эффективность. Перспективной лекарственной лечения метастатического РМЖ является активное внедрение современных методов эндокринной терапии.

Заключение

На сегодняшний день основной целью лечения метастатического РМЖ являются предупреждение прогрессирования и объективный контроль над заболеванием с использованием методов гормональной терапии. Фулвестрант (Фазлодекс®, компания «АстраЗенека») – представитель нового класса стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные ткани. Препарат действует как высокоселективный антагонист эстрогенных рецепторов, полностью блокирует

эффекты эстрогенов и не проявляет при этом эстрогеноподобной активности.

В экспериментальных исследованиях фулвестрант продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, хорошую переносимость пациентками и отсутствие серьезных побочных реакций, в том числе при использовании в комбинации с таргетной терапией.

Применение препарата в лечении больных метастатическим РМЖ способствует повышению общей выживаемости и отдалает сроки прогрессирования заболевания. ☺

¹⁸ Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 6. P. 520–529.

¹⁹ Piccart M., Hortobagyi G.N., 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. Vol. 25. № 12. P. 2357–2362.

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. № 1. P. 25–35.

²¹ Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized ‘FIRST’ study // Breast. Cancer. Res. Treat. 2012. Vol. 136. № 2. P. 503–511.