

Rola eksemestanu w leczeniu raka piersi

Exemestan in breast cancer treatment

lek. Elżbieta Wójcik

Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii Nowotworów, Centrum Medyczne HCP

Ordynator Oddziału: lek. Elżbieta Wójcik

STRESZCZENIE

Leczenie hormonalne jest jedną z podstawowych opcji terapeutycznych w leczeniu raka piersi, zarówno miejscowo zaawansowanego, jak i przerzutowego. Standardem od wielu lat pozostaje tamoksyfen, jednak wyniki nowych badań klinicznych wskazują na inhibitory aromatazy jako na wartościową alternatywę w terapii pacjentek po menopauzie. Eksemestan jest steroidowym inhibitorem aromatazy, którego skuteczność została udowodniona na podstawie wyników badań omówionych w poniższym artykule.

SŁOWA KLUCZOWE: rak piersi, eksemestan, hormonoterapia, inhibitory aromatazy

ABSTRACT

Hormonotherapy is one of the most important therapeutic options in the breast cancer treatment, either locally advanced or metastatic. Tamoxifen has been standard of care for many years, however new clinical trials results indicates aromatase inhibitors as a valuable alternative for postmenopausal patients. Exemestane is a steroid aromatase inhibitor with effectiveness proven in clinical trials discussed in this article.

KEY WORDS: breast cancer, exemestane, hormonotherapy, aromatase inhibitors

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce i na świecie. Rocznie w naszym kraju odnotowuje się około 16 tysięcy nowych zachorowań na ten nowotwór. Wśród metod stosowanych w terapii raka piersi coraz ważniejsze miejsce zajmuje leczenie hormonalne, wykorzystywane zarówno w ramach terapii wczesnego raka piersi, jak i w terapii choroby przerzutowej. Rosnące znaczenie hormonoterapii wynika z jej dużej skuteczności przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa, wygody dawkowania i wysokiej akceptacji takiej terapii przez pacjentki.

Początki leczenia hormonalnego sięgają końca XIX w., kiedy to pojawiły się pierwsze doniesienia o korzystnym efekcie owariektomii u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi [3]. Dalsze badania doprowadziły do poznania roli receptorów estrogenowych i progesteronowych w rozwoju i leczeniu raka piersi. Obecnie leki hormonalne są szeroko wykorzystywaną alternatywą wobec leczenia cytostaticznego i stanowią cenne uzupełnienie chemioterapii.

Złotym standardem leczenia pozostaje tamoksyfen – lek z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM), mający wobec receptora działania zarówno antagonistyczne, jak i agonistyczne, zależne od tkanki, w której zlokalizowany jest receptor, mikrośrodowiska oraz innych dróg transmisji sygnałów [1, 2]. Tamoksyfen to lek mający doskonale udokumentowane w licznych badaniach skuteczność i profil bezpieczeństwa. Przyjmuje się, że leczenie wczesnego raka piersi tamoksyfenem prowadzi do 20-procentowego zmniejszenia ryzyka zgonu, a ryzyko wznowy zmniejsza o 42% [2].

Dalsze badania nad mechanizmami działania hormonów płciowych doprowadziły do powstania analogów gonadoliberyny (GnRH) powodujących, po krótkim okresie pobudzenia, zmniejszenie wydzielania gonadotropin (FSH i LH), a w konsekwencji zahamowanie czynności gonad i spadek syntezy hormonów płciowych. Obecnie z tej grupy leków stosowane są preparaty gosereliny, tryptoreliny i leuproreliny.

Estrogeny w organizmie ludzkim są syntetyzowane nie tylko w gonadach, ale również w tkankach obwodowych, a zwłaszcza w tkance tłuszczowej [4]. Jest to możliwe dzięki wykorzystaniu enzymu będącego częścią cytochromu P450 (aromatazy). Aromataza uczestniczy w końcowym etapie syntezy estrogenów – NADP-zależnej przemianie androstendionu w estrogeny. Enzym jest zlokalizowany wewnątrzkomórkowo, w obrębie retikulum endoplazmatycznego. W związku z tym, że aromataza uczestniczy w końcowym etapie syntezy estrogenów, ewentualne farmakologiczne oddziaływanie na jej funkcję nie powoduje klinicznie istotnych zaburzeń syntezy innych hormonów steroidowych.

Świadomość istnienia dodatkowego szlaku syntezy hormonów

płciowych doprowadziła do powstania inhibitorów aromatazy – grupy leków stanowiących alternatywę dla tamoksyfenu w leczeniu hormonozależnego raka piersi u kobiet po okresie menopauzy. Pierwowzorem leków z tej grupy był dostępny od lat 70. aminoglutetymid, który jednak nie zyskał uznania ze względu na nasilone działania niepożądane, brak wybiórczości oraz konieczność suplementacji glikokortykosteroidami. Obecnie dostępne inhibitory aromatazy dzieli się na dwie grupy. Do inhibitorów typu pierwszego należy eksemestan, grupę drugą tworzą anastrozol i letrozol.

Inhibitory typu pierwszego, o budowie steroidowej, trwale wiążą się z enzymem, powodując nieodwracalne zahamowanie funkcji aromatazy. Ponowna synteza estrogenów jest możliwa dopiero po wytworzeniu nowej cząsteczki aromatazy. Ze względu na budowę cząsteczki inhibitory typu pierwszego mogą mieć działanie androgenowe.

Leki typu drugiego (anastrozol i letrozol), będące pochodnymi azolowymi, są odwracalnymi blokerami aromatazy, a hamowanie syntezy estrogenów zależy od ciągłego utrzymywania stężenia terapeutycznego leku w osoczu. Różnice w budowie chemicznej obu grup mogą skutkować nieco innym profilem działań niepożądanych.

Eksemestan jest lekiem doustnym, podawanym raz na dobę w dawce 25 mg. Po podaniu doustnym cechuje się dość dobrą biodostępnością ograniczoną przez efekt pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie leku w surowicy jest osiągane około dwóch godzin po podaniu. Przyjęcie eksemestanu w trakcie posiłku zwiększa jego biodostępność. Okres półtrwania wynosi około 24 h. Lek jest metabolizowany przez cytochrom CYP 3A4 oraz aldoketoreduktazę. Metabolity wykazują brak działania lub słabsze działanie hamujące aromatazę niż eksemestan. Metabolity są wydalane na równi z kałem i moczem [5].

Skuteczność terapii inhibitorami aromatazy w leczeniu zarówno wczesnego, jak i zaawansowanego raka piersi była weryfikowana w licznych badaniach klinicznych.

W wielośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym (IES, *International Exemestane Study*) oceniano skuteczność eksemestanu w terapii uzupełniającej w grupie 4724 pacjentek po menopauzie, leczonych z powodu raka piersi, z potwierdzoną lub nieznaną ekspresją receptorów estrogenowych [6]. Pacjentki były losowo przydzielane do grupy otrzymującej standardową dawkę tamoksyfenu przez 5 lat lub do grupy, w której po 2–3 latach leczenia tamoksyfenem otrzymywały eksemestan w dawce 25 mg/24 h. Łączny czas leczenia wyniósł 5 lat. Mediana czasu leczenia wyniosła 30 miesięcy, mediana czasu obserwacji 55 miesięcy. Po analizie danych stwierdzono, że sekwencyjne zastosowanie eksemestanu po 2–3-letnim leczeniu tamoksyfenem znamienne

statystycznie wydłużyło czas wolny od objawów choroby (PFS). W analizowanej populacji dołączenie eksemestanu spowodowało zmniejszenie ryzyka wznowy o 24% (HR = 0,76; p = 0,00015). Na uwagę zasługuje fakt, że leczenie sekwencyjne dawało korzystny efekt niezależnie od wielkości guza, zajęcia węzłów pachowych i ewentualnie zastosowanej uprzednio chemioterapii. Czas całkowitego przeżycia również osiągnął statystyczną istotność, a w grupie pacjentek ER+ ryzyko zgonu było o 17% mniejsze w populacji otrzymującej eksemestan. Dodatkową korzyścią dla pacjentek otrzymujących eksemestan było zmniejszenie ryzyka rozwoju raka drugiej piersi (HR = 0,57; p = 0,04158). Wśród najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentki leczone eksemestaniem dominowały: uderzenia gorąca (21,8%), zmęczenie (16,3%) oraz bóle głowy (12,9%) i bezsenność (12,0%). Wśród działań niepożądanych związanych z leczeniem tamoksyfenu statystycznie istotnie częściej stwierdzano incydenty zakrzepowo-zatorowe definiowane jako zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna (2,3% vs 1,2%; p = 0,004). Nie stwierdzono istotnie większej częstości występowania działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym – 16,5% (eksemestan) vs 15,0% (tamoksyfen); p = 0,16. Zazwyczaj głównym zagrożeniem związanym z leczeniem inhibitorami aromatazy jest zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu szkieletowego – w tym obniżenia gęstości kości i zwiększenia ryzyka złamań. W badaniu IES po 58 miesiącach obserwacji odnotowano złamania u 7% pacjentek leczonych eksemestaniem i 5% leczonych wyłącznie tamoksyfenu (p = 0,003). W grupie badanej dokonano również analizy utraty gęstości kości mierzonoj densytometrią DEXA scan oraz markerów obrotu kostnego, takich jak n-teloptyd. Wykazała ona statystycznie istotnie większą utratę gęstości kości i zwiększenie stężenia n-teloptydu w pierwszym roku leczenia eksemestaniem. Należy zauważyć, że w kolejnych latach leczenia różnica między ramionami badania ulegała zmniejszeniu, być może ze względu na zastosowane leczenie osteopenii. W badanych podgrupach dokonano również analizy wpływu terapii na stan narządów rodnych. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania raka endometrium między grupami pacjentek. Stwierdzono redukcję grubości endometrium w populacji leczonej eksemestaniem w porównaniu z pacjentkami z grupy tamoksyfenu.

Kolejnym badaniem oceniającym efektywność eksemestanu w leczeniu adiuwantowym wczesnego raka piersi było randomizowane badanie *The Tamoxifen or Exemestane Adjuvant Multicentre study* (TEAM) [7, 8]. Pierwotnym założeniem było porównanie skuteczności monoterapii tamoksyfenu i eksemestanu przez 5 lat. Jednakże po opublikowaniu w 2004 r. wyników wstępnej analizy badania IES zmieniono cele badania, żeby porównać

5-letni okres leczenia eksemestaniem z sekwencyjną terapią eksemestaniem, po uprzednim 2,5–3-letniej terapii tamoksyfenu. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 5,1 roku. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie czasu wolnego od choroby (HR = 0,97; 95% CI: 0,88–1,08) i całkowitego przeżycia (HR = 1,00; 95% CI: 0,89–1,14). Jednakże odnotowano wydłużenie czasu do stwierdzenia przerzutów odległych (HR = 0,81; p = 0,03) oraz zmniejszenie ryzyka wznowy (HR = 0,85; p = 0,05) w grupie leczonej od początku eksemestaniem w porównaniu z wyjściowym podawaniem tamoksyfenu po 2,75 roku leczenia. Stwierdzone działania niepożądane nie odbiegały istotnie od raportowanych w innych badaniach w podobnej populacji pacjentów.

Następnym badaniem dotyczącym wczesnego raka piersi było badanie MA.27 bezpośrednio porównujące 5-letnią terapię dwoma inhibitorami aromatazy: eksemestaniem i anastrozolem [9]. Włączono do niego 7576 pacjentów. Leki stosowano w dawkach standardowych. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,1 roku. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic między obiema podgrupami w zakresie wszystkich punktów końcowych: całkowitego czasu przeżycia (HR = 0,85; p = 0,05), przerzutów odległych (HR = 0,95; p = 0,46). Podbadanie dotyczące wpływu leczenia na gęstość kości wykazało tendencję do większej utraty gęstości kości w grupie leczonej anastrozolem w pierwszym roku terapii, jednak późniejsze analizy wykazały wyrównanie trendu w kolejnych latach terapii. W populacji leczonej eksemestaniem odnotowano mniej przypadków nowo rozpoznanej osteoporozy i zaburzeń lipidowych.

Skuteczność leczenia eksemestaniem w drugiej linii leczenia hormonalnego zaawansowanego raka piersi została zweryfikowana w randomizowanym badaniu III fazy porównującym monoterapię eksemestaniem i octanem megestrolu u kobiet po menopauzie, z progresją po uprzednim leczeniu tamoksyfenu [10]. Do badania włączono 769 pacjentek. W ramach badania chore otrzymywały eksemestan 25 mg/24 h lub octan megestrolu 40 mg 4 razy dziennie. Kryterium włączenia stanowiła progresja lub wznowa w trakcie leczenia tamoksyfenu. Średni czas leczenia wynosił dla obu ramion badania ok. 17 tygodni, mediana czasu obserwacji – 48,9 tygodnia. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 15,0% dla ramienia z eksemestaniem i 12,4% dla octanu megestrolu. Różnica nie była istotna statystycznie. Uzyskano istotnie dłuższy czas do progresji (TTP: 20,3 vs 16,6 tygodnia; p = 0,037) oraz wydłużenie czasu do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF: 16,3 vs 15,7 tygodnia; p = 0,042).

W badaniu EFECT (*Evaluation of Faslodex versus Exemestane Clinical Trial*) porównano leczenie eksemestaniem i fulwestranem [11]. Do badania włączono 693 pacjentki uprzednio leczone niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Eksemestan podawano

w dawce 25 mg/24 h. Fulwestrant był stosowany w dawce 500 mg domięśniowo w dniu 0, 250 mg w dniach 14. i 28., a następnie 250 mg co 28 dni. Leczenie w obu ramionach badania było dobrze tolerowane, raportowane działania niepożądane nie odbiegały od notowanych w innych badaniach klinicznych z tymi samymi lekami. W analizowanej populacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych: czasu do progresji choroby i odsetka obiektywnych odpowiedzi.

Skuteczność leczenia eksemestaniem była również weryfikowana w badaniach dotyczących leczenia neoadiuwantowego. Semi-glazov i wsp. porównali eksemestan z tamoksyfenem w leczeniu przedoperacyjnym u pomenopauzalnych pacjentek z rakiem piersi w stopniu zaawansowania T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0 [12]. Do badania włączono 151 pacjentek leczonych hormonalnie przez trzy miesiące. W grupie leczonej eksemestaniem stwierdzono istotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi niż w grupie tamoksyfenu (76% vs 40%; $p = 0,05$) oraz wyższy odsetek operacji oszczędzających (eksemestan 37% vs tamoksyfen 20%; $p = 0,05$).

Przełomowe okazały się również informacje dotyczące leczenia pacjentek z przerzutowym rakiem piersi eksemestaniem w skojarzeniu z ewerolimusem [13, 14]. Ewerolimus jest lekiem działającym poprzez szlak mTOR stosowanym w terapii raka nerki i guzów neuroendokrynnych trzustki. Obecnie trwają badania nad jego zastosowaniem w innych nowotworach. W badaniu BOLERO-2 sprawdzono skuteczność leczenia eksemestaniem w skojarzeniu z ewerolimusem w porównaniu z monoterapią eksemestaniem u pacjentek z progresją lub wznową w trakcie leczenia niesterydowym inhibitorem aromatazy zarówno w leczeniu adiuwantowym, jak i choroby przerzutowej. Do badania włączono 724 pacjentki randomizowane w stosunku 2:1 (ewerolimus z eksemestaniem vs eksemestan). Uprzednia terapia pacjentek zawierała: letrozol lub anastrozol (100%), tamoksyfen (48%), fulwestrant (16%) i chemioterapię (68%). Głównym ocenianym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby. Analizę danych przeprowadzono po osiągnięciu 359 zdarzeń PFS. Okres wolny od progresji choroby wyniósł 6,9 miesiąca w grupie leczonej ewerolimusem i eksemestaniem oraz 2,8 miesiąca dla pacjentek leczonych eksemestaniem i placebo w ocenie przeprowadzanej lokalnie w ośrodkach rekrutujących. Po ocenie centralnej uaktualniono dane, a PFS wyniósł odpowiednio 10,6 vs 4,1 miesiąca na korzyść leczenia zawierającego ewerolimus ($p < 0,0001$). Korzyść kliniczna utrzymywała się we wszystkich analizowanych podgrupach niezależnie od wcześniej stosowanej terapii, rodzaju i ilości zajętych narządów miękkich czy przerzutów do kości. Odsetek odpowiedzi klinicznych u chorych w grupie badanej wyniósł 12,6% vs 1,7% w grupie leczonej eksemestaniem ($p < 0,0001$).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. wg CT-CAE odnotowanymi w trakcie badania były: zapalenie jamy ustnej (8% w grupie leczonej eksemestaniem i ewerolimusem w porównaniu z 1% w grupie eksemestan-placebo), niedokrwistość (6% vs < 1%), duszność (4% vs 1%), hiperglikemia (4% vs 1%), zmęczenie (4% vs 1%), zapalenie płuc (3% w grupie leczonej ewerolimusem, 0% w grupie otrzymującej placebo). Wśród pacjentek leczonych eksemestaniem w skojarzeniu z ewerolimusem odnotowano również większy odsetek przerwania terapii ze względu na działania niepożądane w stosunku do grupy eksemestan-placebo (19% vs 4% dla ewerolimusu vs placebo oraz 7% w stosunku do 3% dla eksemestanu). Na podstawie wyników badania eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem uzyskał w lipcu 2012 r. rejestrację w USA oraz Unii Europejskiej w leczeniu ER+ pacjentek z przerzutowym rakiem piersi.

Leczenie eksemestaniem jak każda terapia farmakologiczna jest obarczone ryzykiem działań niepożądanych [1]. Część może wynikać z samej budowy leku. Jako cząsteczka o budowie steroidowej zbliżonej do androstendionu eksemestan może wykazywać działanie androgenowe oraz wpływać na stężenie glikokortykosteroidów. Dotąd jednak nie zaobserwowano, by było to działanie klinicznie istotne oraz wymagające terapii korygującej. Dlatego nie jest wymagana kontrola stężenia hormonów steroidowych w trakcie terapii. Kolejnym działaniem niepożądanym charakterystycznym dla całej grupy inhibitorów aromatazy jest utrata gęstości kości oraz związane z tym złamania. W analizowanych badaniach największy wpływ na gospodarkę kostną eksemestan miał w początkowym okresie leczenia. Większość zaleceń uznaje za wystarczające okresowe wykonywanie badań densytometrycznych oraz ewentualne leczenie bądź profilaktykę bisfosfonianami i preparatami wapnia. W trakcie terapii eksemestaniem należy również zwrócić uwagę na możliwe zaburzenia lipidowe, zwłaszcza dotyczące frakcji LDL. W takiej sytuacji możliwa jest oczywiście terapia jednym z licznych preparatów statyn.

Choć inhibitory aromatazy nie powodują zwiększenia ryzyka raka endometrium, to ich przyjmowanie wiąże się z większym odsetkiem zgłaszanych dolegliwości ginekologicznych, takich jak suchość pochwy, dyspareunia, atroficzne zapalenie błony śluzowej pochwy. W leczeniu takich dolegliwości najczęściej stosowane są preparaty nawilżające. Nie ustalono jednoznacznie bezpieczeństwa miejscowo stosowanych preparatów opartych na estrogenach, które choć znakomicie poprawiają stan błony śluzowej, mogą jednak wchłaniać się do krążenia ustrojowego w ilości wystarczającej do pobudzenia komórek nowotworu.

Dla terapii eksemestaniem, podobnie jak dla terapii innymi inhibitarami aromatazy, typowe są objawy związane ze spadkiem stężenia estrogenów, takie jak uderzenia gorąca, spadek libido, bezsenność.

Należy również zwrócić uwagę na często zgłaszane dolegliwości mięśniowo-stawowe. Liczna grupa pacjentek w trakcie leczenia cierpiała z powodu bólu stawów i mięśni, zespołu cieśni nadgarstka i sztywności stawów. Według szacunków podobne dolegliwości mogą dotyczyć ponad 20% pacjentek leczonych inhibitorami aromatazy, w tym eksemestanem. W leczeniu dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego zalecane są standardowe metody obejmujące ćwiczenia fizyczne oraz leki przeciwbólowe i przeciwzapalne. Nie jest jasne, czy dolegliwości bólowe stawów są związane z trwałym uszkodzeniem powierzchni stawowych ani jaki wpływ mogą mieć na to ewentualnie stosowane leki przeciwzapalne.

Inhibitory aromatazy, w tym eksemestan, są cenną grupą leków o udowodnionej w licznych badaniach skuteczności i ugruntowanej pozycji w leczeniu raka piersi – zarówno wczesnego, jak i choroby przerzutowej. Eksemestan jest lekiem o równorzędnej z anastrozolem i letrozolem skuteczności, a jego niewątpliwą za-

letą jest odmienna budowa pozwalająca na uzyskanie korzyści terapeutycznych nawet u pacjentek uprzednio leczonych inhibitorem aromatazy. Doprecyzowania i dalszych badań wymaga zastosowanie eksemestanu w leczeniu przedoperacyjnym, a nawet w profilaktyce raka piersi. Obiecujące wyniki uzasadniają próby stosowania eksemestanu w skojarzeniu z ewerolimusem. Otwiera to również drogę do badań nad łączeniem inhibitorów aromatazy z innymi grupami leków.

Korzystny efekt terapii udaje się uzyskać najczęściej przy dobrej tolerancji leczenia. Działania niepożądane, przy odpowiedniej kwalifikacji pacjentek i starannej ocenie, są możliwe do kontrolowania za pomocą standardowych i niedrogich metod. Eksemestan jest lekiem stwarzającym kolejną alternatywę dla terapii hormonalnej i dającym szansę na uniknięcie obciążającego leczenia cytostatykami przy zachowaniu dobrej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Piśmiennictwo

1. Robinson A.: A review of the use of exemestane in early breast cancer. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2009 Feb; 5(1): 91-8.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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: 1687-1717.
3. Beatson G.W.: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 148(3802): 104-107.
4. Zilembo N., Noberasco C., Bajetta E., Martinetti A., Mariani L., Orefici S.: Endocrinological and clinical evaluation of exemestane, a new steroidal aromatase inhibitor. *Br. J. Cancer* 1995; 72: 1007-1012.
5. Spinelli R., Jannuzzo M.G., Poggesi I., Frevola L., Broutin F., Cicioni P.: Pharmacokinetics (PK) of Aromasin (Exemestane, EXE) after single and repeated doses in healthy postmenopausal volunteers (HPV). *Eur. J. Cancer* 1999; 35(suppl. 4): S295.
6. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. et al. for the Intergroup Exemestane Study: A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1081-92.
7. Coombes R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al.: Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9561): 559.
8. van de Velde C.J.H., Rea D., Seynaeve C. et al.: Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 321-31.
9. Goss P.E., Ingle J.N., Chapman J.A. et al.: Final analysis of NCIC CTG MA.27: a randomized phase III trial of exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with hormone receptor positive primary breast cancer. 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 8-12 grudnia 2010, San Antonio (TX). Abstract S1-1.
10. Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L.Y. et al.: Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial – The Exemestane Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1399-1411.
11. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. et al.: Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J. Clin. Oncol.* 2008 Apr 1; 26(10): 1664-70.
12. Semiglazov V., Kletsel A., Semiglazov E. et al.: Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2,T3N0-1,T4N0M0) (ASCO). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 530.
13. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al.: Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520-529.
14. Baselga J.: Everolimus in combination with exemestane for postmenopausal women with advanced breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole: results of the BOLERO-2 phase III trial. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress; 26 września 2011; abstract 9LBA.

Adres do korespondencji:

lek. Elżbieta Wójcik
Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii Nowotworów
Centrum Medyczne HCP
ul. 28 Czerwca 1956 r. 194, 61-001 Poznań
tel.: (61) 831-22-50
e-mail: wojcike@op.pl