

Piotr J. Wysocki¹, Piotr Potemski², Krzysztof Krzemieniecki³, Marek Wojtukiewicz⁴, Emilia Filipczyk-Cisarż⁵, Kazimierz Drosik⁶, Maria Litwiniuk¹, Jacek Jassem⁷, Maciej Krzakowski⁸

¹Wielkopolskie Centrum Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

⁴Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁵Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

⁶Wojewódzki Ośrodek Onkologii w Opolu

⁷Gdański Uniwersytet Medyczny

⁸Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie

Nowe możliwości leczenia hormonozależnego raka piersi w stadium zaawansowanym

New treatment options for hormone-dependent advanced breast cancer

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Oddział Chemioterapii

Wielkopolskie Centrum Onkologii

ul. Garbary 15, 61-866 Poznań

e-mail: pwysocki@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Leczenie hormonalne jest postępowaniem z wyboru u chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych. U chorych, którzy wykazują odpowiedź na leczenie hormonalne, dochodzi do nawrotu choroby w następstwie nabytej oporności. Oporność może być związana z aktywacją nieprawidłowych szlaków przekazu sygnałów (np. szlak zależny od mTOR). Kilka badań przedklinicznych wskazuje na korelację między szlakami zależnymi od mTOR i ER, co potwierdzono w badaniu III fazy. Jednak wpływ inhibitorów mTOR w skojarzeniu z lekami hormonalnymi na uzyskanie korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego nie jest dotychczas znany. Celem opracowania jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat możliwości skojarzonego stosowania leków anty-mTOR i hormonalnych u chorych na hormonozależnego raka piersi w stadium zaawansowanym.

Słowa kluczowe: rak piersi, hormonoterapia, hormonooporność, eksemestan, ewerolimus

ABSTRACT

Hormonal therapy is the treatment of choice in patients with estrogen-receptor (ER)-positive breast cancer. Patients who respond to endocrine therapy will eventually relapse due to acquired resistance. Resistance may be associated with activation of aberrant intracellular signalling through numerous pathways (eg, PI3K/AKT/mTOR pathway). Several preclinical studies gave support for a close interaction between mTOR and ER signaling, that was corroborated in a phase III trial. However, the potential of mTOR inhibitors combined with endocrine agents to benefit patient overall survival has not been yet established. This article is aimed to summarize the current knowledge regarding the combination of mTOR and steroidal aromatase inhibitors in the management of advanced ER-positive breast cancer.

Key words: breast cancer, hormonal therapy, endocrine resistance, exemestane, everolimus

Onkologia w Praktyce Klinicznej

2012, tom 8, nr 3, 85-90

Copyright © 2012 Via Medica

ISSN 1734-3542

www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 3: 85-90

Wstęp

Receptor estrogenowy (ER, *estrogen receptor*), który ma podstawowe znaczenie w biologii większości raków piersi, występuje w różnych częściach komórki nowotworowej. W jądrze komórkowym ER łączy się z innymi czynnikami (tzw. kofaktory) i — w następstwie powstania połączenia — reguluje ekspresję określonych genów, natomiast ER w cytoplazmie lub okolicy błony komórkowej moduluje aktywację błonowych receptorów dla czynników wzrostu oraz wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnału. Ekspresja ER występuje w około 75% raków piersi (częściej u kobiet po menopauzie). Ekspresja ER jest związana z niższym stopniem złośliwości histologicznej, niższą dynamiką proliferacji, rzadszą nadekspresją receptora HER2, ekspresją receptora progesteronowego, określoną lokalizacją ognisk przerzutowych (tkanki miękkie i kości) oraz niższym odsetkiem nawrotów choroby [1, 2]. Hormonoterapia jest najbardziej skutecznym postępowaniem w hormonozależnych rakach piersi, ale u części chorych obserwuje się pierwotną lub wtórną oporność.

Zgodnie z obecnymi zaleceniami hormonoterapia stanowi leczenie pierwszego wyboru u chorych na hormonozależnego raka piersi w stadium zaawansowanym, z wyjątkiem masywnego zajęcia mięszczywnych narządów lub konieczności uzyskania natychmiastowej odpowiedzi na leczenie w sytuacji gwałtownej progresji choroby lub nasilonych objawów [3].

Założeniem hormonoterapii w raku piersi jest wyeliminowanie wpływu estrogenów na komórki nowotworu, co można uzyskać przez stosowanie kilku klas leków. Najstarszym lekiem jest selektywny modulator receptora estrogenowego (SERM, *selective estrogen receptor modulator*) — tamoksyfen, który wywierając niewielki efekt agonistyczny, blokuje możliwość stymulacji ER przez estrogen. Z kolei fulwestrant — tzw. „czysty” antagonist ER — powoduje degradację receptora, co w konsekwencji prowadzi do całkowitej eliminacji ER w komórce.

Oprócz leków bezpośrednio wpływających na ER stosuje się również leki hamujące wytwarzanie estrogenów w organizmie. U chorych przed menopauzą, u których estrogeny wytwarzane są przede wszystkim w jajnikach, stosuje się analogi gonadoliberyny (aGnRH, *gonadotropin-releasing hormone analogues*). Leki te, blokując wydzielanie gonadotropin przez przysadkę, hamują wytwarzanie estrogenów w jajnikach. Z kolei u kobiet po menopauzie, u których głównym źródłem estrogenów są tkanki obwodowe (głównie tkanka tłuszczowa), znajdują zastosowanie inhibitory aromatazy (IA) — enzymu odpowiedzialnego za konwersję androgenów do estrogenów. W praktyce klinicznej — w leczeniu uzupełniającym i paliatywnym — stosuje się niesteroidowe IA odwracalne (anastrozol i letrozol) oraz steroidowe IA nieodwracalne (eksemestan).

U chorych na uogólnionego raka piersi z cechą ER+ leczenie hormonalne pozwala na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi klinicznych w pierwszej i drugiej linii leczenia u odpowiednio 20–40% i 15–30% chorych.

Zgodnie z obecnymi zaleceniami u chorych z odpowiedzią na wcześniejszą hormonoterapię w kolejnych liniach w pierwszej kolejności należy rozważyć stosowanie leków hormonalnych o odmiennym mechanizmie działania [3].

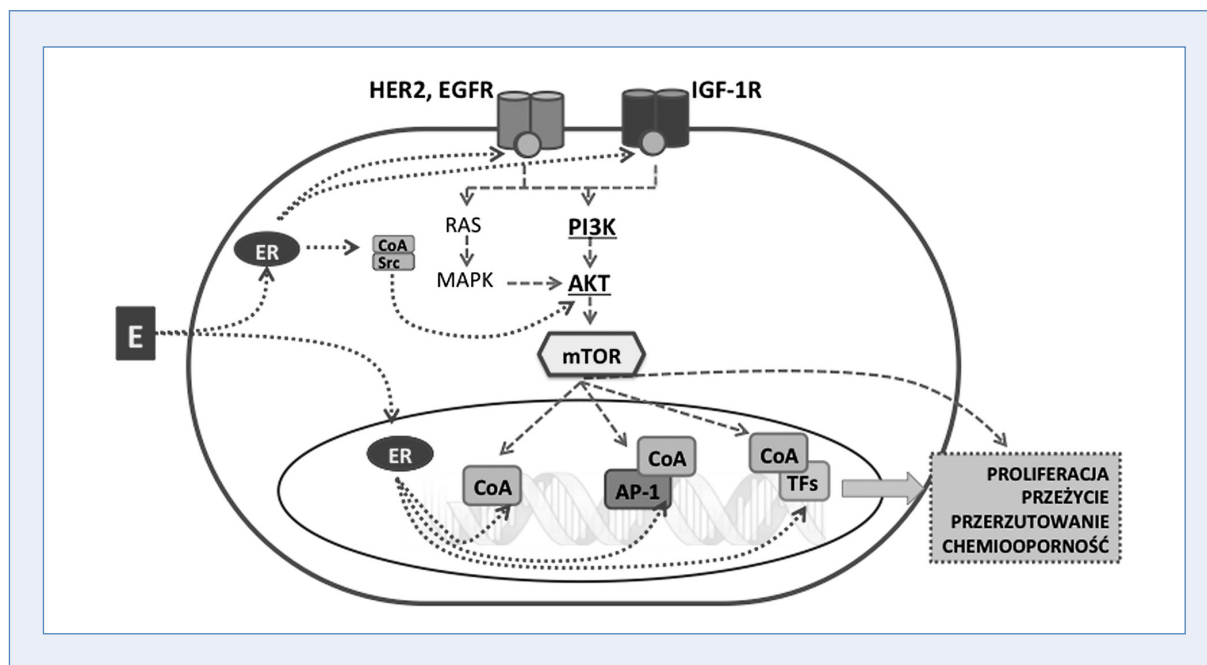
Czynnikami predykcjami dla uzyskania odpowiedzi na hormonoterapię w raku piersi są: stopień ekspresji ER, obecność receptora progesteronowego (PgR, *progesterone receptor*), wiek, lokalizacja przerzutów oraz odpowiedź na wcześniejsze leczenie hormonalne i/lub długi czas wolny do progresji choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi na hormonoterapię wynosi około 8–14 miesięcy, jednak u części chorych (około 20%) odpowiedź utrzymuje się wiele lat.

U chorych po menopauzie na uogólnionego hormonozależnego raka piersi IA dość często stanowią pierwszą linię leczenia, ponieważ w niektórych badaniach wykazano nieco większą aktywność tych leków w porównaniu z tamoksyfenem [4]. Nadal jednak u części chorych pierwszą linię leczenia może stanowić tamoksyfen.

W dużym badaniu klinicznym z losowym doбором chorych po niepowodzeniu hormonoterapii niesteroidowymi IA wykazano porównywalną skuteczność eksemestanu i fulwestrantu stosowanych w drugiej linii leczenia [5]. W kolejnym badaniu stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia do progresji choroby (bez znamiennej zmiany wpływu na czas przeżycia całkowitego, częstość obiektywnych odpowiedzi oraz odsetek klinicznych korzyści, czyli odpowiedzi i długotrwałych stabilizacji choroby) w wyniku dwukrotnego zwiększenia dawki fulwestrantu z 250 mg do 500 mg przy stosowaniu leku w 28-dniowym rytmie [6]. Obecnie fulwestrant i eksemestan są lekami zalecanymi w ramach drugiej lub trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu hormonoterapii tamoksyfenem i/lub niesteroidowymi IA. Próby zwiększenia efektywności hormonoterapii poprzez skojarzenie IA z fulwestrantem dały niejednoznaczne rezultaty. W badaniu III fazy FACT nie wykazano wyższości skojarzenia fulwestrantu z anastrozolem w porównaniu z anastrozolem w monoterapii u chorych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia systemowego w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i czasu do progresji (PFS, *progression-free survival*) [7]. Z kolei w badaniu III fazy SWOG-S0226 w pierwszej linii leczenia skojarzenie fulwestrantu z anastrozolem znamienne zwiększyło medianę OS i PFS w porównaniu z anastrozolem, odpowiednio o 6,4 miesiąca (47,7 v. 41,3 miesiąca) i 1,5 miesiąca (15,0 v. 13,5 miesiąca) [8].

Mechanizmy oporności na hormonoterapię

Mechanizm działania leków stosowanych dotychczas w hormonozależnym raku piersi polegał na blokowaniu



Rycina 1. Interakcja między ER i receptorami dla czynników wzrostu oraz związanymi z nimi szlakami sygnałowymi. E — estrogen; ER — receptor estrogenowy; CoA, AP-1, TFs — kofaktory jądrowe związane z DNA

Figure 1. Interactions of ER and growth factor receptors with related signaling pathways. E — estrogen; ER — estrogen receptor; CoA, AP-1, TFs — DNA-bound nuclear cofactors

ER (tamoksyfen, fulwestrant) lub hamowaniu wytwarzania estrogenów (IA i aGnRH). Liczne badania laboratoryjne oraz obserwacje kliniczne wykazały, że w biologii hormonozależnego raka piersi z ekspresją ER aktywność receptora ma nadal istotne znaczenie [9, 10]. U chorych na raka piersi opornego na tamoksyfen w ponad 50% powtórnych biopsji obserwowano obecność funkcjonalnego ER [11].

Malejąca skuteczność kolejnych linii leczenia hormonalnego wynika z rozwoju molekularnych mechanizmów warunkujących hormonooporność. Utrata ER w wyniku selekcji hormononiezależnych klonów lub supresji transkrypcyjnej genu kodującego ER stanowi jeden z potencjalnych mechanizmów hormonooporności, obserwowanych szczególnie w przypadku stosowania tamoksyfenu [12, 13]. Kolejnym mechanizmem oporności może być hamowanie ekspresji ER w komórkach nowotworowych z aktywnym szlakiem sygnałowym MAPK, które są pobudzone przez receptory powierzchniowe (np. IGF-1R, EGFR lub HER2). W badaniach nad hormonoopornymi komórkami raka piersi wykazano, że lapatynib — drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych EGFR (*epidermal growth factor receptor* — receptor naskórkowego czynnika wzrostu) i HER2 (*human epidermal receptor type 2* — ludzki receptor naskórkowy typu 2) — zwiększa aktywność ER i przywraca wrażliwość komórek na tamoksyfen oraz IA [14–16]. Długotrwałe stosowanie IA, doprowadzające do całkowitej eliminacji estrogenów z ustroju, może powodować nadekspresję ER i ogromną nadwrażliwość tego receptora na minimalne nawet stężenia

hormonów [17–19]. Nadwrażliwość ER może wynikać z jego pobudzenia i fosforylacji przez szlaki sygnałowe MAPK i AKT-mTOR związane z powierzchniowymi receptorami dla czynników wzrostu (ryc. 1).

Hormonoterapia i leki ukierunkowane na receptory dla czynników wzrostu

Wykazanie znaczenia interakcji między ER i receptorami dla czynników wzrostu w rozwoju oporności na leki hormonalne stanowiło podstawę do rozpoczęcia badań klinicznych oceniających możliwości przewyżczenia hormonooporności za pomocą skojarzonego stosowania IA lub antyestrogenów i leków blokujących szlaki sygnałowe zależne od powierzchniowych receptorów. Próby kojarzenia drobnocząsteczkowych inhibitorów EGFR (erlotynib, gefitynib) z IA w leczeniu zaawansowanego raka piersi nie przyniosły oczekiwanych wyników. Skojarzenie gefitynibu z anastrozolem w przedoperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi nie było bardziej skuteczne niż stosowanie anastrozolu w monoterapii [20]. W leczeniu pierwszej linii uogólnionego raka piersi z cechą hormonozależności (badania II fazy z losowym doбором chorych) skojarzenie tamoksyfenu z gefitynibem w niezamierzonym stopniu wydłużyło medianę czasu wolnego od progresji z 8,8 do 10,9 miesiąca [21]. Z kolei skojarzenie anastrozolu

z gefitynibem w podobnych warunkach klinicznych znacząco wydłużyło medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o ponad 6 miesięcy (8,4 wobec 14,7 miesiąca — względne zmniejszenie ryzyka progresji o 45%), jednak nie znalazło to potwierdzenia w innym badaniu klinicznym o podobnych założeniach [21, 22].

Znaczenie hamowania interakcji ER z receptorami dla czynników wzrostu znalazło potwierdzenie w populacji chorych na zaawansowanego hormonozależnego raka piersi z nadekspresją HER2. W badaniu III fazy TAnDEM skojarzenie anastrozolu z trastuzumabem zmniejszyło względne ryzyko progresji choroby o 37% w porównaniu z samym anastrozolem, a u chorych na raka piersi z cechami ER i HER2 wydłużyło medianę czasu przeżycia wolnego od progresji z 2,4 do 4,8 miesięcy ($p < 0,0016$) [23]. Z kolei w badaniu III fazy zastosowanie lapatynibu skojarzonego z letrozolem zmniejszyło o 30% względne ryzyko progresji w podgrupie chorych na hormonozależnego raka piersi wykazującego nadekspresję HER2 (mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby — 8,2 wobec 3 miesięcy) [24]. W pozostałej populacji chorych uczestniczących w badaniu (rak piersi z cechami ER+ i HER2-) zastosowanie inhibitora EGFR i HER2 nie przyniosło istotnych korzyści klinicznych.

Hormonoterapia i hamowanie wewnątrzkomórkowych szlaków transdukcji sygnału

Zidentyfikowanie znaczenia interakcji pomiędzy ER i wewnątrzkomórkowymi szlakami sygnałowymi w rozwoju hormonoooporności stanowiło przesłankę do rozpoczęcia badań nad skojarzeniem hormonoterapii z lekami blokującymi kluczowe punkty sygnalizacyjne (kinazy). Inhibitory farnesylotransferazy mają za zadanie hamować aktywację kinazy RAS i w konsekwencji blokować kaskadę sygnałową RAS/RAF/MAPK. Badania kliniczne oceniające terapeutyczny efekt skojarzenia tamoksyfenu lub IA z inhibitorem farnesylotransferazy (tipifarnib) zakończyły się niepowodzeniem [4].

Za kolejny szlak sygnałowy o potencjalnie dużym znaczeniu w rozwoju hormonoooporności uznano szlak PI3K/AKT/mTOR, który może być aktywowany przez liczne czynniki wzrostu (np. IGF-1, bFGF, EGF lub VEGF). Mutacje aktywujące genu kodującego domenę katalityczną PI3K występują u 20–25% chorych na raka piersi (szczególnie u chorych z cechą ER+). Substrat kompleksu mTOR 1 (mTORC1) — kinaza S6K — fosforyluje domenę aktywującą ER, która odpowiada za niezależną od estrogenów aktywację tego receptora. Inhibitorami kompleksu mTORC1 są pochodne rapamycyny (np. temsyrolimus i ewerolimus). W badaniu III fazy, w którym oceniano skojarzenie temsyrolimusu z letrozolem u ponad 1000 chorych na hormonozależnego zaawansowanego raka piersi,

nie zaobserwowano większych korzyści w porównaniu z monoterapią letrozolem [25].

Ewerolimus w leczeniu chorych na hormonozależnego raka piersi

Na podstawie wyników badania II fazy oceniającego dwa schematy podawania ewerolimusu w monoterapii (codzienny i cotygodniowy) u chorych na zaawansowanego raka piersi ustalono, że optymalna dobowo dawka leku wynosi 10 mg [26]. W cytowanym badaniu zaobserwowano większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi u chorych na hormonozależny nowotwór.

W celu potwierdzenia zasadności kojarzenia blokady mTOR z hormonoterapią przeprowadzono badanie II fazy z randomizacją 270 chorych na miejscowo zaawansowanego hormonozależnego raka piersi. Przedoperacyjne zastosowanie letrozolu w skojarzeniu z ewerolimusem znacząco zwiększyło odsetek odpowiedzi molekularnych (obniżenie wartości wskaźnika proliferacyjnego Ki67) oraz klinicznych (zmniejszenie wymiarów guza w badaniu ultrasonograficznym) w porównaniu z letrozolem [27]. W badaniu II fazy z randomizacją, obejmującym 111 chorych na zaawansowanego raka piersi opornego na IA, skojarzenie ewerolimusu z tamoksyfemem wiązało się ze znamiennej poprawą w zakresie wskaźników przeżycia w porównaniu z monoterapią tamoksyfemem — mediany czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby wyniosły 9,6 i 4,5 miesiąca (zmniejszenie względnego ryzyka progresji o 46%), a w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia mediana dla skojarzonego leczenia nie została osiągnięta wobec 24,4 miesiąca dla tamoksyfenu ($p = 0,01$) [28]. Odsetek chorych, u których przez przynajmniej 6 miesięcy utrzymywała się korzyść kliniczna, był znacząco wyższy w ramieniu z ewerolimusem (61% wobec 42%).

Obiecujące wyniki badań II fazy były podstawą do zaprojektowania badania rejestracyjnego III fazy BOLERO-2 [29]. Do badania zakwalifikowano 724 chore na zaawansowanego raka piersi z cechami ER+ i HER2- w stadium oporności na IA (nawrót w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub progresja w trakcie względnie w ciągu miesiąca od zakończenia paliatywnej hormonoterapii IA). Chore były losowo przydzielane w stosunku 2:1 do grup, w których stosowano eksemestan (dobowa dawka 25 mg) i placebo lub eksemestan i ewerolimus (dobowa dawka 10 mg). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji, natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas całkowitego przeżycia, odsetek obiektywnych odpowiedzi, odsetek chorych odnoszących korzyść kliniczną i wskaźniki jakości życia. Oprócz IA chore otrzymywały wcześniej — średnio — 3 różne linie leczenia (w tym: IA

100%, tamoksyfen 48%, fulwestrant 16% i chemioterapia 68%). Skojarzenie ewerolimusu z eksemestanem związane było z wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o około 4 miesiące (2,8 wobec 6,9 miesiąca), co odpowiada zmniejszeniu względnego ryzyka progresji o 64% ($p < 0,001$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych był znacząco wyższy w ramieniu z ewerolimusem (9,5% wobec 0,4%). Dotychczas nie opublikowano ostatecznych wyników dotyczących czasu całkowitego przeżycia, ponieważ liczba zgonów wymagana do przeprowadzenia końcowej analizy statystycznej jest niewystarczająca. W porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie eksemestan w populacji chorych przyjmujących oba leki częściej przerywano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych lub wycofania świadomej zgody. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniach nasilenia G3/4 — obserwowanymi u chorych otrzymujących eksemestan i ewerolimus lub wyłącznie IA — były: zapalenie błon śluzowych jamy ustnej (8% wobec 1%), niedokrwistość (6% wobec < 1%), duszność (4% wobec 1%), hiperglikemia (4% wobec < 1%) oraz zapalenie płuc (3% wobec 0%). Nie stwierdzono znaczących różnic zarówno w odniesieniu do czasu do pogorszenia jakości życia ($o \geq 5\%$), jak i czasu do pogorszenia stanu sprawności ocenianej według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Podsumowanie

Hormonoterapia jest leczeniem z wyboru u chorych na hormonozależnego raka piersi, co wiąże się z jej skutecznością i bezpieczeństwem (mniejsze ryzyko niepożądanych działań w porównaniu z chemioterapią). Określenie molekularnych mechanizmów warunkujących oporność komórek raka piersi na hormonoterapię wskazało kierunki badań nad strategiami terapeutycznymi, których celem jest „przełamanie” zjawiska hormonooporności. Interakcja między wewnątrzkomórkowymi szlakami przekazywania sygnału związanymi z ER i błonowymi receptorami dla czynników wzrostu okazała się jednym z kluczowych mechanizmów hormonooporności. Blokowanie kinazy serynowo-treoninowej mTOR, będącej swoistym „przełącznikiem metabolicznym” odpowiedzialnym za aktywację wysokoenergetycznych procesów komórkowych (replikacja DNA, synteza białek, podziały komórkowe, modyfikacje cytoszkieletu), umożliwiło przywrócenie hormonozależności komórek raka piersi opornych na wcześniejsze leczenie hormonalne. Skojarzenie ewerolimusu z eksemestanem jest względnie bezpieczne, jednak nie należy zapominać o immunosupresyjnym działaniu inhibitorów mTOR (leki stosowane u chorych po transplantacjach narządowych) i ryzyku wystąpienia zakażeń (w tym zakażeń oportunistycznych, np. aspergiloza, kandydoza). Stosowanie ewerolimusu

wiąże się również z ryzykiem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. Konsekwencją blokowania kinazy mTOR mogą być także zaburzenia metaboliczne w postaci hiperglikemii i hiperlipidemii. Wystąpienie tych zaburzeń wymaga wdrożenia odpowiedniej farmakoterapii opartej przede wszystkim na stosowaniu biguanidów (metformina) w przypadku hiperglikemii oraz fibratów u chorych z hiperlipidemią. Niewątpliwie dużą zaletą skojarzenia ewerolimusu i eksemestanu jest wygodna — doustna — forma stosowania obu leków.

Skojarzenie niesteroidowego IA z lekiem blokującym kinazy mTOR stanowi istotny postęp w leczeniu hormonozależnego raka piersi po niepowodzeniu hormonoterapii z zastosowaniem IA. W lipcu 2012 roku agencje amerykańska (FDA, *Food and Drug Administration*) i europejska (EMA, *European Medicine Agency*) zarejestrowały ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem do leczenia pomenopauzalnych chorych na zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy. Właściwie zaplanowane badania III fazy mogą w przyszłości wyjaśnić miejsce skojarzenia inhibitora mTOR z eksemestanem lub innymi IA w innych sytuacjach klinicznych u chorych na hormonozależnego raka piersi (leczenie przedoperacyjne, pierwsza linia leczenia).

Piśmiennictwo

1. Clark G.M., Osborne C.K., McGuire W.L. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2: 1102–1109.
2. Wenger C.R., Beardslee S., Owens M.A. i wsp. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 1993; 28: 9–20.
3. Cardoso F., Costa A., Norton L. i wsp. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21: 242–252.
4. Johnston S.R. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 1979–1987.
5. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. i wsp. 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 EFECT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1664–1670.
6. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L. i wsp. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4594–4600.
7. Bergh J., Jonsson P.E., Lidbrink E.K. i wsp. FACT: An Open-Label Randomized Phase III Study of Fulvestrant and Anastrozole in Combination Compared With Anastrozole Alone As First-Line Therapy for Patients With Receptor-Positive Postmenopausal Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1919–1925.
8. Mehta R.S., Barlow W.E., Albain K.S., Vandenberg T., Dakhil S.R., Tirumali N.R. A Phase III Randomized Trial of Anastrozole Versus Anastrozole and Fulvestrant as First-Line Therapy for Postmenopausal Women with Metastatic Breast Cancer: SWOG S0226. 2011 San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract S1-1
9. Encarnacion C.A., Ciocca D.R., McGuire W.L., Clark G.M., Fuqua S.A., Osborne C.K. Measurement of steroid hormone receptors in breast cancer patients on tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.* 1993; 26: 237–246.
10. Johnston S.R., Saccani-Jotti G., Smith I.E. i wsp. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor, and pS2 expression

- in tamoxifen-resistant human breast cancer. *Cancer Res.* 1995; 55: 3331–3338.
11. Johnston S.R., Lu B., Dowsett M. i wsp. Comparison of estrogen receptor DNA binding in untreated and acquired antiestrogen-resistant human breast tumors. *Cancer Res.* 1997; 57: 3723–3727.
 12. Ferguson A.T., Lapidus R.G., Baylin S.B., Davidson N.E. Demethylation of the estrogen receptor gene in estrogen receptor-negative breast cancer cells can reactivate estrogen receptor gene expression. *Cancer Res.* 1995; 55: 2279–2283.
 13. Kuukasjarvi T., Kononen J., Helin H., Holli K., Isola J. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2584–2589.
 14. Leary A.F., Drury S., Detre S. i wsp. Lapatinib restores hormone sensitivity with differential effects on estrogen receptor signaling in cell models of human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer with acquired endocrine resistance. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 1486–1497.
 15. Pancholi S., Lykkesfeldt A.E., Hilmi C. i wsp. ERBB2 influences the subcellular localization of the estrogen receptor in tamoxifen-resistant MCF-7 cells leading to the activation of AKT and RPS6KA2. *Endocr. Relat. Cancer* 2008; 15: 985–1002.
 16. Xia W., Bacus S., Hegde P. i wsp. A model of acquired autoresistance to a potent ErbB2 tyrosine kinase inhibitor and a therapeutic strategy to prevent its onset in breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 7795–7800.
 17. Martin L.A., Farmer I., Johnston S.R., Ali S., Marshall C., Dowsett M. Enhanced estrogen receptor (ER) alpha, ERBB2, and MAPK signal transduction pathways operate during the adaptation of MCF-7 cells to long term estrogen deprivation. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 30458–30468.
 18. Masamura S., Santner S.J., Heitjan D.F., Santen R.J. Estrogen deprivation causes estradiol hypersensitivity in human breast cancer cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2918–2925.
 19. Santen R., Jeng M.H., Wang J.P. i wsp. Adaptive hypersensitivity to estradiol: potential mechanism for secondary hormonal responses in breast cancer patients. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2001; 79: 115–125.
 20. Smith I.E., Walsh G., Skene A. i wsp. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3816–3822.
 21. Osborne C.K., Dirix L., Mackey J. Randomized phase II study of gefitinib (IRESSA) or placebo in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 106: suppl. Abstract 2067.
 22. Mauriac L., Cameron D., Dirix L. Results of randomised phase II trial combining Iressa (gefitinib) and Arimidex in women with advanced breast cancer. EORTC protocol 10021. *Cancer Res.* 2009; 69, suppl. 2: Abstract 6133.
 23. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. i wsp. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5529–5537.
 24. Johnston S., Pippen J.J., Pivot X. i wsp. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538–5546.
 25. Chow L.S., Sun Y., Jassem J. i wsp. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 100: Abstract 6091.
 26. Ellard S.L., Clemons M., Gelmon K.A. i wsp. Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4536–4541.
 27. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. i wsp. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2630–2637.
 28. Bachelot T., Bourgier C., Cropet C. i wsp. 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; May 7 [Epub ahead of print].
 29. Baselga J., Campone M., Piccart M. i wsp. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520–529.