

Aleksandra Łacko¹, Renata Duchnowska²

¹Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Miejsce eksemestanu w leczeniu rozsiańanego raka piersi u chorych po menopauzie

The place of exemestane in the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal patients

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Aleksandra Łacko
Katedra Onkologii Akademii Medycznej
im. Piastów Śląskich
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
Tel./faks: +48 (71) 361 91 11
e-mail: olalacko@wp.pl

STRESZCZENIE

Inhibitory aromatazy (IA) tzw. „trzeciej generacji” należą do grupy leków o potwierdzonej skuteczności w leczeniu wczesnego i uogólnionego hormonowrażliwego raka piersi u chorych po menopauzie. Z uwagi na mechanizm działania wyróżnia się dwa rodzaje IA: niesteroidowe (anastrozol, letrozol) oraz steroidowe (eksemestan). Efektem końcowym działania IA jest zahamowanie aktywności enzymu — aromatazy, który uczestniczy w konwersji androgenów (testosteronu, androstendionu) w estrogeny (estron, 17-beta estradiol). W kilku badaniach klinicznych III fazy wykazano przewagę IA „trzeciej generacji” nad tamoksyfenem i progestagenami w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi. Ponadto częściowy brak oporności krzyżowej pomiędzy niesteroidowymi i steroidowymi IA pozwala uzyskać kliniczną korzyść pod wpływem ich sekwencyjnego stosowania. Ponieważ w pierwszej linii leczenia najczęściej stosuje się niesteroidowe IA, eksemestan może być wartościową opcją leczenia drugiej i trzeciej linii. Niedawno wykazano, że dodanie do eksemestanu inhibitora m-TOR (*mammalian target of rapamycine*) — ewerolimusu — pozwala uzyskać korzyści w sytuacji wystąpienia progresji w czasie stosowania niesteroidowego IA.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak piersi, hormonoterapia, inhibitory aromatazy, eksemestan

ABSTRACT

„Third generation” aromatase inhibitors (AIs) are compounds with proven efficacy in the treatment of early and advanced hormone sensitive breast cancer in postmenopausal women. Due to the distinct mechanism of interaction with aromatase, AIs are divided into steroidal (exemestane) and nonsteroidal (anastrozole, letrozole) inhibitors. AIs inhibit activity of aromatase — an enzyme involved in the conversion of androgens (testosterone, androstenedione) into estrogens (estrone, 17-beta estradiol). In several phase III studies all „third generation” AIs shown to be superior to tamoxifen and progestins in advanced breast cancer. Due to partial non-cross resistance, sequential use of steroidal and nonsteroidal AIs may provide considerable clinical benefit. Since non-steroidal AIs are typically used in first-line treatment, exemestane constitutes a valuable second or third line treatment option. Recently, a combination of exemestane with everolimus, an m-TOR (*mammalian target of rapamycine*) inhibitor, has been shown to provide clinical benefit in patients progressing on nonsteroidal AIs.

Key words: advanced breast cancer, endocrine therapy, aromatase inhibitors, exemestane

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 6, 246–251
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 6: 246–251

Wstęp

Uzasadnieniem stosowania hormonoterapii u chorych na raka piersi po menopauzie jest przede wszystkim dobra tolerancja i skuteczność kliniczna. Jednocześnie kwalifikacja do hormonoterapii w raku piersi opiera się na wiarygodnym czynniku predykcyjnym, jakim jest ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych [głównie receptor estrogenowy typu alfa ($ER\alpha$)].

Leki stosowane w hormonoterapii raka piersi po menopauzie — tamoksyfen, niesteroidowe i steroidowe inhibitory aromatazy (IA) i fulwestrant — cechuje brak krzyżowej oporności w określonych sekwencjach (np. IA i tamoksyfen, tamoksyfen i fulwestrant, steroidowe i niesteroidowe IA), co pozwala na wykorzystanie kilku różnych leków hormonalnych w kolejnych liniach leczenia oraz umożliwia odroczenie chemioterapii.

U kobiet po menopauzie, tj. po wygaśnięciu czynności hormonalnej jajników, źródłem estrogenów stają się androgeny (głównie syntetyzowany w nadnerczach androstendion). W tkankach obwodowych oraz w gruczole piersiowym, w wyniku działania enzymu aromatazy, androgeny ulegają konwersji w estrogeny (estron i 17-beta estradiol) [1, 2]. U chorych na raka piersi z ekspresją $ER\alpha$ obserwuje się zwiększenie stężenia 17-beta estradiolu w surowicy i w komórkach nowotworu, co jest związane m.in. ze wzrostem jego powinowactwa do $ER\alpha$ (*scavenger effect*) oraz z aktywnością dehydrogenaz przekształcających estron do estradiolu [3]. Jednym z ważniejszych mechanizmów hormonoterapii u chorych po menopauzie jest hamowanie procesu obwodowej i miejscowej konwersji androgenów w estrogeny. Inhibitory aromatazy nie wpływają co prawda na wewnątrzkomórkowe stężenie estrogenów, ale istotnie obniżają ich stężenie w surowicy.

Pierwszym IA zastosowanym w raku piersi był lek przeciwdrgawkowy, aminoglutetymid [4]. Lek ten obciążony był znaczną toksycznością (wysypka, ataksja, zawroty głowy, senność, nudności), a zahamowanie syntezy glukokortykosteroidów wymagało uzupełnienia niedoborów hormonów kory nadnerczy. Kolejna, tzw. „druga generacja” IA (fadrozol i formestan) względnie szybko została zastąpiona IA „trzeciej generacji” (anastrozol, letrozol i eksemestan), cechującymi się wyższą biochemiczną aktywnością i lepszą tolerancją.

Mechanizm działania niesteroidowych i steroidowych inhibitorów aromatazy „trzeciej generacji”

Obecnie w praktyce klinicznej — zarówno w leczeniu wczesnego, jak i zaawansowanego raka piersi — u chorych po menopauzie stosuje się IA „trzeciej

generacji”. Z uwagi na mechanizm działania wyróżnia się dwa rodzaje IA: niesteroidowe (anastrozol, letrozol) oraz steroidowe (eksemestan). Efektem końcowym działania IA jest wybiórcze zahamowanie aktywności enzymu — aromatazy, który uczestniczy w konwersji androgenów (testosteronu, androstendionu) w estrogeny (estron, 17-beta estradiol). Różnice wynikające z farmakokinetyki obu grup IA sprawiają, że występuje między nimi jedynie częściowa krzyżowa oporność. W efekcie można uzyskać kliniczną korzyść z leczenia eksemestanem u chorych, które wcześniej otrzymywały niesteroidowe IA [5]. Niesteroidowe IA przyłączają się w sposób odwracalny (wiązaniami niekwalentnymi) do aromatazy i mogą zostać kompetycyjnie „wyparte” z wiązania przez jej endogenne substraty [6, 7]. Z kolei, kowalentne wiązanie eksemestanu z aromatazą nieodwracalnie pozbawia enzym jego aktywności [8]. Na tej podstawie steroidowe IA często nazywane są także „inaktywatorami aromatazy”. Powinowactwo głównego metabolitu eksemestanu (17-hydroksyeksemestan) do receptora dla androgenów (AR) powoduje jego częściową aktywność androgenową [5, 9, 10]. Ekspresja AR występuje w 50–70% hormonozależnych nowotworów piersi i wiąże się z lepszym rokowaniem. W badaniach *in vitro* wykazano wzmocnienie hamowania receptora ER pod wpływem aktywacji AR [11, 12].

Zmniejszenie stężenia estrogenów zwiększa wrażliwość nowotworu na działanie androgenów, co w konsekwencji może wzmacniać działanie przeciwnowotworowe IA [12]. Jednocześnie aktywność androgenowa może mieć zarówno korzystny, jak i niekorzystny wpływ na tolerancję leczenia. W ocenie biochemicznej aktywności IA stosuje się testy *in vitro* (pomiar zahamowania aromatyzacji w hodowlach komórkowych) oraz *in vivo* (hamowanie aromatyzacji oraz obniżenie stężenia estrogenów tkankowych i surowicznych). Z danych farmakokinetycznych wynika, że hamowanie aromatyzacji przez IA „trzeciej generacji” przekracza 98%, chociaż kliniczne znaczenie tego wskaźnika jest niepewne. Niewątpliwie na obniżenie stężenia estrogenów wpływa wiele innych czynników, z których najistotniejszym wydaje się masa ciała [13].

Skuteczność i tolerancja leczenia inhibitorami aromatazy

Wyniki badań przedklinicznych wskazują na podobną skuteczność leków z grupy niesteroidowych i steroidowych IA [10]. Dotychczas nie przeprowadzono jednak dużych badań klinicznych III fazy bezpośrednio porównujących obie grupy leków u chorych na zaawansowanego raka piersi. Badanie III fazy (NCIC CTG MA.27), w którym porównano skuteczność eksemestanu i anastrozolu w pooperacyjnym leczeniu chorych na

wczesnego raka piersi, nie wykazało jednak znamienych różnic pomiędzy tymi lekami w całkowitym czasie przeżycia [14]. Podobnie w przedoperacyjnej hormonoterapii skuteczność letrozolu, anastrozolu i eksemestanu, mierzona obniżeniem stopnia proliferacji komórek nowotworu (seryjny pomiar wskaźnika Ki67), okazała się zbliżona [15]. Nie stwierdzono także istotnych różnic pomiędzy IA w profilu działań niepożądanych.

Potencjalnie wpływ eksemestanu na AR może powodować mniejszą utratę masy kostnej w trakcie leczenia, w porównaniu z niesteroidowymi IA. Wyniki badań oceniające wpływ niesteroidowych i steroidowych IA na wskaźniki obrotu kostnego są jednak niejednoznaczne [16, 17]. Jedną z analiz w ramach *Intergroup Exemestane Study* (IES) sugeruje, że ryzyko powikłań kostnych u chorych otrzymujących uzupełniające leczenie eksemestanem może być mniejsze niż u chorych otrzymujących anastrozol lub letrozol [18]. Jednocześnie częściowa aktywność androgenna eksemestanu wiąże się ze wzrostem aktywności parametrów wątrobowych i maskulinizacją. Z kolei we wcześniej wspomnianym badaniu MA.27 (eksemestan w porównaniu z anastrozolem w leczeniu wczesnego raka piersi) u chorych otrzymujących anastrozol częściej występowały krwawienia z dróg rodnych i wyższe było ryzyko osteoporozy oraz zaburzeń lipidowych [14].

Wpływ IA na metabolizm lipidów jest niewielki. Różnice w stężeniu lipidów w surowicy wykazane w badaniach porównawczych obu rodzajów IA i tamoksyfenu u chorych na wczesnego raka piersi są przede wszystkim efektem protekcyjnego działania tamoksyfenu, który obniża stężenie lipidów. Porównanie biochemicznych wskaźników powikłań kostnych i metabolicznych obu rodzajów IA przeprowadzono w małej grupie 90 zdrowych kobiet (badanie LEAP — *letrozole, exemestane and anastrozole pharmacodynamics*). U kobiet otrzymujących eksemestan stwierdzono — w porównaniu z anastrozolem — znamienne wyższe stosunek LDL:HDL, ale bez znamiennego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego [17].

Oporność krzyżowa

Skutkiem odmiennego mechanizmu działania niesteroidowych i steroidowych IA jest brak pełnej oporności krzyżowej pomiędzy nimi. Już we wczesnych badaniach z udziałem IA kolejnych generacji stwierdzono, że niezależnie od sekwencji leczenia chore wcześniej otrzymujące IA mogą odpowiadać w kolejnej linii hormonoterapii na IA innej klasy [17–22]. Co prawda, odsetek uzyskiwanych obiektywnych odpowiedzi w wyniku sekwencyjnego leczenia jest niewielki, jednak u znaczącej części chorych udaje się uzyskać długotrwałą stabilizację [19–29]. Pośrednie wnioski przemawiające za wartością

sekwencyjnego stosowania kolejnych klas IA pochodzą z badania III fazy EFECT (*evaluation of faslodex versus exemestane clinical trial*), w którym porównywano eksemestan i fulwestrant (dawka 250 mg w schemacie z dawką nasycającą) po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia niesteroidowymi IA [30]. Zarówno tolerancja leczenia, jak i jego skuteczność mierzona odsetkiem odpowiedzi i czasem do progresji w ciągu 4 miesięcy były w przypadku obu leków podobne.

Eksemestan w leczeniu zaawansowanego raka piersi

W dwóch badaniach II fazy pod wpływem eksemestanu stosowanego w trzeciej linii leczenia zaawansowanego raka piersi u chorych po menopauzie uzyskano odpowiednio 7% i 28% obiektywnych odpowiedzi oraz medianę czasu ich trwania odpowiednio 9 i 20 miesięcy [24, 31]. W badaniu III fazy po niepowodzeniu leczenia tamoksyfenem stosowanie eksemestanu w porównaniu z octanem megestrolu wiązało się zarówno z dłuższym czasem przeżycia do progresji (mediana — odpowiednio — 20,3 tygodnia i 16,6 tygodnia; $p = 0,037$), jak i całkowitym czasem przeżycia (mediana nieosiągnięta dla eksemestanu i 123,4 tygodnia dla octanu megestrolu; $p = 0,039$) [32]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi u chorych leczonych eksemestanem był także nieco wyższy, a czas utrzymywania się korzyści klinicznej (tj. regresji i stabilizacji rozpatrywanych łącznie) był o ponad 10 tygodni dłuższy niż w ramieniu z octanem megestrolu.

Podobnie jak niesteroidowe IA, eksemestan okazał się bardziej skuteczny niż tamoksyfen w pierwszej linii leczenia. W badaniu III fazy wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem eksemestanu w porównaniu z tamoksyfenem (mediana — odpowiednio — 9,9 i 5,8 miesiąca), jednak bez wpływu na czas przeżycia całkowitego [33]. Ponad 4-miesięczna różnica w przeżyciu do progresji okazała się znamieną w teście Wilcozona ($p = 0,028$), ale nie w teście *log-rank* ($p = 0,121$). Ponadto w grupie leczonej eksemestanem stwierdzono znamienne wyższe odsetek obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio 46% i 31%; $p = 0,005$). Jednym z kryteriów wykluczających z tego badania było wcześniejsze leczenie uzupełniające IA. Około 20% chorych w leczeniu uzupełniającym otrzymywało tamoksyfen, przy czym kryterium hormonowrażliwości stanowił przynajmniej 6-miesięczny czas wolny od nawrotu po zakończeniu leczenia uzupełniającego.

U chorych na rozsianego raka piersi, które w uzupełniającym leczeniu otrzymały niesteroidowe IA, zastosowanie eksemestanu w kolejnych liniach leczenia paliatywnego pozwala uzyskać niewielki odsetek remisji, ale u części chorych obserwuje się długotrwałą stabilizację [19–30]. W innym badaniu w tej grupie chorych

Tabela 1. Schemat kolejnych linii hormonoterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi o podtypie luminalnym A oraz B [HER2(-) i HER2(+)], z uwzględnieniem leczenia uzupełniającego trastuzumabem (tabela nie uwzględnia chemioterapii)

	HTH indukcyjna lub uzupełniająca ¹	1. linia w rozsiewie	2. linia	3. linia
HER2(-)	Nieleczone	TAM lub NSIA lub SIA	NSIA lub SIA lub FUL	FUL lub SIA
	TAM	NSIA lub SIA lub FUL	SIA ± EVE ³ lub NSIA lub FUL	FUL
	pT ₀₋₄ N ₀₋₃ M ₀	TAM→IA ²	SIA lub FUL	SIA lub FUL
		IA ²	SIA ± EVE ³ lub SIA lub TAM	FUL lub TAM
ER(+)	Nieleczone	TAM lub NSIA lub SIA	NSIA lub SIA lub FUL	FUL
	HER2(+) ⁴	TAM	NSIA lub SIA lub FUL	SIA lub NSIA lub FUL
	pT _{1c-3} N ₀₋₂ M ₀	TAM→IA ²	SIA lub FUL	SIA lub FUL
		IA ²	SIA lub TAM	FUL lub TAM
HER2(+)	Nieleczone	TAM lub NSIA ⁵ lub SIA	NSIA ⁵ lub SIA lub FUL	FUL
	pT _{is-1b} N ₀ M ₀	TAM	NSIA ⁵ lub SIA lub FUL	SIA lub FUL
		TAM→IA ²	SIA lub FUL	SIA lub FUL
	pT ₄ N ₀₋₃ M ₀	IA ²	NSIA ⁵ lub SIA lub TAM	FUL lub TAM

HTH — hormonoterapia; TAM — tamoksyfen; FUL — fulwestrant; EVE — ewerolimus; IA: niesteroidowe — anastrozol lub letrozol (NSIA) lub steroidowe inhibitory aromatazy — eksemestan (SIA); ¹chemioterapia i/lub radioterapia uzupełniająca według wskazań; ²w Polsce w leczeniu uzupełniającym częściej stosowane są NSIA; ³progresa choroby podczas lub < 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia NSIA oraz PD podczas lub < 1 miesiąca od zakończenia leczenia NSIA w stadium rozsiewu; ⁴chore otrzymujące trastuzumab w leczeniu uzupełniającym; ⁵opcja anastrozol z trastuzumabem lub letrozol z lapatynibem (do badania włączono również chore otrzymujące trastuzumab w leczeniu uzupełniającym z PD > 1 roku od zakończenia leczenia)

wykazano porównywalną skuteczność eksemestanu i fulwestrantu (w dawce 250 mg w schemacie z dawką nasycającą) [30]. Z kolei wstępne wyniki badania SoFEA (*study of faslodex vs exemestane with/without arimidex*), oceniającego efekt skojarzenia IA z antyestrogenami, nie potwierdziły wyższości schematu zawierającego anastrozol i fulwestrant nad monoterapią fulwestrantem lub eksemestanem [34].

Miejsce eksemestanu w algorytmie leczenia zaawansowanego raka piersi

Optymalna sekwencja leczenia hormonalnego zaawansowanego raka piersi u chorych po menopauzie jest dyskusyjna (tab. 1). Pomimo różnic uzyskanych w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku stosowania różnych leków, wpływ określonej sekwencji leczenia na czas całkowitego przeżycia pozostaje nieznany [35]. Wybór leku w kolejnych liniach leczenia jest podyktowany przebyłym leczeniem uzupełniającym, preferencjami chorej oraz profilem spodziewanych działań niepożądanych, a także kosztem i dostępnością danego leku.

Na podstawie dowodów z badań klinicznych III fazy eksemestan może być alternatywą dla niesteroidowych IA w pierwszej linii leczenia uogólnionego raka piersi

(w tym u chorych, które otrzymały tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym). W praktyce jednak w pierwszej linii leczenia najczęściej stosuje się niesteroidowe IA. Dlatego też, kierując się między innymi wynikami badania EFECT, wydaje się zasadne stosowanie eksemestanu w drugiej lub trzeciej linii leczenia. Ponieważ skuteczność eksemestanu i fulwestrantu jest porównywalna, oba leki stanowią alternatywne formy hormonoterapii po niepowodzeniu leczenia niesteroidowymi IA. Należy przy tym pamiętać, że pozytywne wyniki badania CONFIRM [36] odnoszą się do leczenia fulwestrantem w dawce 500 mg (tzw. wysoka dawka — 500 mg domięśniowo — początkowo 3-krotnie co 14 dni i następnie co 4 tygodnie) wyłącznie chorych z progresją choroby po leczeniu tamoksyfenem. Wyklucza to możliwość stosowania fulwestrantu w tej dawce u chorych, które otrzymały wyłącznie niesteroidowe IA. Wydaje się, że w tej konkretnej grupie chorych podawanie eksemestanu jest leczeniem z wyboru. Z kolei wyniki badania EFECT, w którym około połowa chorych otrzymywała fulwestrant (w dawce 250 mg w schemacie z dawką nasycającą) lub eksemestan w ramach trzeciej linii leczenia, potwierdzają aktywność tego ostatniego także na dalszych etapach hormonoterapii [30].

Dotychczas nie ustalono wartości leczenia eksemestanem u chorych z nawrotem podczas lub w ciągu roku od zakończenia uzupełniającego leczenia niesteroidowymi IA, chociaż wyniki sekwencyjnego leczenia rozlanego raka sugerują celowość takiego postępowania.

Eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem

Kluczowym problemem leczenia hormonalnego jest pierwotna i wtórna oporność. Jednym z jej mechanizmów jest aktywacja szlaku kinazy 3-fosfatidyloinozytoli (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*). W badaniu BOLERO-2, obejmującym 724 chore na zaawansowanego, hormonozależnego raka piersi bez nadekspresji HER2, porównywano skuteczność terapii skojarzonej eksemestan + ewerolimus (inhibitor mTOR) z eksemestaniem w monoterapii po niepowodzeniu hormonoterapii niesteroidowymi IA. Skojarzenie ewerolimusu z eksemestaniem w porównaniu z eksemestaniem znacząco zwiększyło medianę PFS — o 4 miesiące (HR dla progresji 0,43; $p < 0,001$) [37]. Ponadto odsetki odpowiedzi i korzyści klinicznych były znacząco wyższe w ramieniu z ewerolimusem (odpowiednio — 12% wobec 1% i 51% wobec 26%; $p < 0,0001$). Analiza podgrup w badaniu BOLERO-2 nie wykazała znaczącego wpływu hormonowrażliwości na wyniki leczenia. W badaniu II fazy TAMRAD, porównującym skojarzenie ewerolimus + tamoksyfen z tamoksyfenem w monoterapii, korzyść z leczenia ewerolimusem dotyczyła wyłącznie chorych na hormonowrażliwego raka piersi [38]. Wydaje się zatem, że oporność na hormonoterapię można częściowo przełamać, kojarząc ją z inhibitorami szlaków sygnałowych.

Podsumowanie

Pomimo różnic w mechanizmie działania niesteroidowych i steroidowych IA „trzeciej generacji”, leki te u chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie cechują się porównywalną skutecznością. Równocześnie brak pełnej oporności krzyżowej oraz nieco odmienny profil działań niepożądanych obu grup IA pozwalają na ich sekwencyjne stosowanie w kolejnych liniach leczenia. Z uwagi na powszechne stosowanie niesteroidowych IA w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi oraz w leczeniu uzupełniającym eksemestan stanowi wartościową opcję hormonoterapii kolejnej linii. W wyborze metody leczenia tych chorych należy wziąć pod uwagę fakt, że skuteczność alternatywnego leczenia — z użyciem fulwestrantu — jest po niepowodzeniu niesteroidowych IA niepewna, a koszt większy. Progresja nowotworu wykazującego ekspresję ER i brak ekspresji HER2 po leczeniu niesteroidowymi IA jest wskazaniem do skojarzonego leczenia z udziałem eksemestanu i ewerolimusu.

Piśmiennictwo

- Grodin J.M., Siiteri P.K., MacDonald P.C. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973; 36: 207–214.

- MacDonald P.C., Rombaut R.P., Siiteri P.K. Plasma precursors of estrogen. I. Extent of conversion of plasma delta-4-androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized females. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1967; 27: 1103–1111.
- Lønning P.E., Helle H., Duong N.K. i wsp. Tissue estradiol is selectively elevated in receptor positive breast cancers while tumour estrone is reduced independent of receptor status. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009; 117: 31–41.
- Cash R., Brough A.J., Cohen M.N.P., Satoh P.S. Aminoglutethimide (Elipten-Ciba) is an inhibitor of adrenal steroidogenesis: mechanism of action and therapeutic trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1967; 27: 1239–1248.
- Geisler J., Lønning P. Aromatase inhibition: Translation into a successful therapeutic approach. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 2809–2821.
- Johnston S.R., Dowsett M. Aromatase inhibitors for breast cancer: Lessons from the laboratory. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3: 821–831.
- Bruggemeier R.W., Hackett J.C., Diaz-Cruz E.S. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocr. Rev.* 2005; 26: 331–345.
- Hong Y., Yu B., Sherman M. i wsp. Molecular basis for the aromatization reaction and exemestane-mediated irreversible inhibition of human aromatase. *Mol. Endocrinol.* 2007; 21: 401–414.
- Ariazi E.A., Leitao A., Oprea T.I. i wsp. Exemestane's 17-hydroxylated metabolite exerts biological effects as an androgen. *Mol. Cancer Ther.* 2007; 6: 2817–2827.
- Lønning P.E. The potency and clinical efficacy of aromatase inhibitors across the breast cancer continuum. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 503–514.
- Peters A.A., Buchanan G., Ricciardelli C. i wsp. Androgen receptor inhibits estrogen receptor-alpha activity and is prognostic in breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69: 6131–6140.
- Macedo L.F., Guo Z., Tilghman S.L. i wsp. Role of androgens on MCF-7 breast cancer cell growth and on the inhibitory effect of letrozole. *Cancer Res.* 2006; 66: 7775–7782.
- Folkerd E.J., Dixon J.M., Renshaw L. i wsp. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2977–2980.
- Goss P.E., Ingle J.N., Chapman J.A.W. i wsp. 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. *Cancer Res.* 2010; 70 (Supl.): 75s.
- Eblis M.J., Suman V.J., Hong J. i wsp. randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype — ACOSOG Z1031. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2342–2349.
- Goss P.E., Hadji P., Subar M. i wsp. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res.* 2007; 9: R52.
- McCloskey E., Hannon R., Lakner G. i wsp. The letrozole (L), exemestane (E), and anastrozole (A) pharmacodynamics (LEAP) trial: A direct comparison of bone biochemical measurements between aromatase inhibitors (AIs) in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18S): 16s.
- Coleman R.E., Banks L.M., Girgis S.I. i wsp. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): A randomized controlled study. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 119–127.
- Murray R., Pitt P. Aromatase inhibition with 4-OHAndrostenedione after prior aromatase inhibition with aminoglutethimide in women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1995; 35: 249–253.
- Thürlimann B., Paridaens R., Serin D. i wsp. Exemestane Study Group. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: A phase II multicentre multinational study. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 1767–1773.
- Lønning P.E., Bajetta E., Murray R. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: A phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2234–2244.
- Carlini P., Frassoldati A., De Marco S. i wsp. Formestane, a steroidal aromatase inhibitor after failure of non-steroidal aromatase inhibitors (anastrozole and letrozole): Is a clinical benefit still achievable? *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1539–1543.

23. Geisler J., Johannessen D.C., Anker G. i wsp. Treatment with formestane alone and in combination with aminoglutethimide in heavily pretreated breast cancer patients: Clinical and endocrine effects. *Eur. J. Cancer* 1996; 32A: 789–792.
24. Jones S., Vogel C., Arkhipov S. i wsp. Multicenter, Phase II Trial of Exemestane as Third-Line Hormonal Therapy of Postmenopausal Women With Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 18: 3418–3425.
25. Iaffaioli R.V., Formato R., Tortoriello A. i wsp. Phase II study of sequential hormonal therapy with anastrozole/exemestane in advanced and metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 1621–1625.
26. Carlini P., Ferretti G., Di Cosimo S. i wsp. Is there a benefit by the sequence anastrozole-formestane for postmenopausal metastatic breast cancer women? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86: 107–109.
27. Zilembo N., Bajetta E., Bichisao E. i wsp. The estrogen suppression after sequential treatment with formestane in advanced breast cancer patients. *Biomed. Pharmacother.* 2004; 58: 255–259.
28. Bertelli G., Garrone O., Merlano M. i wsp. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005; 69: 471–477.
29. Gennatas C., Michalaki V., Carvounis E. i wsp. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on letrozole or anastrozole. A phase II trial conducted by the Hellenic Group of Oncology (HELGO). *Tumori* 2006; 92: 13–17.
30. 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.
31. Thürlimann B., Paridaens R., Serin D. i wsp. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: A phase II multicentre multinational study — Exemestane Study Group. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 1767–1773.
32. Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L.Y. i wsp. 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.
33. Paridaens R.J., Dirix L.Y., Beex L.V. i wsp. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4883–4890.
34. Johnston S., Kilburn L.S., Ellis P. i wsp. Fulvestrant alone or with concomitant anastrozole vs. exemestane following progression on non-steroidal aromatase inhibitor — first results of the SoFEA Trial (CRUKE/03/021 & CRUK/09/007) (ISRCTN44195747). *Eur. J. Cancer* 2012; 48: S2.
35. Barrios C., Forbes J.B., Jonat W. i wsp. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Ann. Oncol.* 2012; 23: 1378–1386.
36. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka 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.
37. 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.
38. 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; 30: 2718–2724.