

## Monika Dudzisz-Śledź<sup>1</sup>, Piotr Wysocki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

# Wybrane doniesienia literaturowe

## Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitaksem wydłuża czas przeżycia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami — wyniki badania *Impassion 130* przedstawione podczas ESMO 2018

W dniu 20 października 2018 roku, podczas kongresu ESMO (*European Society for Medical Oncology*), zaprezentowane zostały wyniki badania *Impassion 130*. Jednocześnie wyniki te zostały przedstawione w formie pełnej publikacji w wersji elektronicznej w „*New England Journal of Medicine*”.

Badanie *Impassion 130* to wieloośrodkowe międzynarodowe badanie kliniczne III fazy, do którego w okresie od czerwca 2015 do maja 2017 roku w 246 ośrodkach w 41 krajach włączono 902 chorych na potrójnie ujemnego raka piersi (brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz brak nadekspresji HER2, na podstawie kryteriów ASCO CAP (*American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists*), oceniane w lokalnych laboratoriach) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, uprzednio nieleczonych systemowo z tego powodu (898 kobiet i 4 mężczyzn). Chorych w sposób losowy przydzielano w stosunku 1:1 do leczenia samym nab-paklitaksem (n = 451) lub nab-paklitaksem w skojarzeniu z atezolizumabem (n = 451). Charakterystyka chorych w obu grupach była zbliżona — około połowa z nich otrzymała w przeszłości okołooperacyjną chemioterapię z zastosowaniem taksonidu lub antracykliny, większość chorych była w bardzo dobrym lub dobrym [ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 lub 1] stanie sprawności, mediana wieku w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intent-to-treat*) wyniosła 55 lat w grupie badanej i 56 w grupie kontrolnej, około 90% chorych było w stadium zaawansowania IV, przy czym około 25% z nich miało przerzuty do więcej niż 3 lokalizacji (ponad 50% do płuc, ponad 25% do wątroby, ponad 30% do kości i prawie 7% do mózgowia). Chorym podawano atezolizumab w dawce 840 mg (grupa badana) lub placebo (grupa kontrolna) w dniach 1. i 15. oraz nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15. cyklu 28-dnio-

wego. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji stwierdzonej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) [zarówno w populacji ITT, jak i PD-L1+ (ekspresja PD-L1 ≥ 1% komórek w guzie)] oraz czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) (w populacji ITT, a następnie, w przypadku znamiennej korzyści w ITT — w populacji PD-L1+).

W populacji ITT mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,2 wobec 5,5 miesiąca w grupie kontrolnej [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,80; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,69–0,92; p = 0,002], przy czym w podgrupie chorych na nowotwór PD-L1-pozytywny wartości te wyniosły odpowiednio 7,5 i 5,0 miesiąca (HR = 0,62; 95% CI: 0,49–0,78; p < 0,001). Mediana OS w populacji ITT w grupie badanej wyniosła 21,3 miesiąca wobec 17,6 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,84; 95% CI: 0,69–1,02; p = 0,08), a w podgrupie chorych na nowotwór PD-L1-pozytywny odpowiednio 25,0 i 15,5 miesiąca (HR = 0,62; 95% CI: 0,45–0,86). Profil tolerancji obu leków był zgodny z dotychczas znanym. Zdarzenia niepożądane, które były powodem zakończenia leczenia, wystąpiły w grupie badanej u 15,9% chorych, a w grupie kontrolnej — u 8,2% chorych.

### Komentarz

Od momentu pojawienia się pierwszych dowodów aktywności inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu różnych typów nowotworów poszukiwano możliwości zastosowania tych leków w terapii raka piersi. Spośród różnych podtypów molekularnych tego nowotworu jedy-

nie w przypadku raka potrójnie ujemnego (TNBC, *triple-negative breast cancer*) obserwowano pewne, umiarkowanie obiecujące, sygnały aktywności immunoterapii. Obiektywne odpowiedzi na poziomie nieprzekraczającym 20% w przypadku monoterapii przeciwciałami anty-PD1 wskazywały jednak, że TNBC nie należy do nowotworów, w przypadku których samodzielna immunoterapia może znamienne poprawić rokowanie chorych. W związku z tym rozpoczęto badania nad kojarzeniem klasycznej chemioterapii z inhibitorami PD-1 w leczeniu pacjentów z TNBC na różnych etapach choroby. Badanie *Impassion 130* jest jednym z pierwszych, które oceniały tę strategię postępowania. W ogólnej populacji badania dodanie atezolizumabu do nab-paklitakselu zwiększyło znamienne odsetek obiektywnych odpowiedzi z 46% do 56%, przede wszystkim w zakresie całkowitych odpowiedzi (wzrost z 1,6% do 7,1%). Dane te wyglądają jeszcze bardziej obiecująco w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 > 1% [odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) 42% wobec 59% oraz odsetek odpowiedzi całkowitych (CR, *complete rate*) 1% wobec 10%, odpowiednio dla nab-paklitakselu i nab-paklitakselu z atezolizumabem].

Niestety, badanie *Impassion 130*, mimo wykazania wyraźnej aktywności skojarzenia nab-paklitakselu z atezolizumabem, nie osiągnęło jednego z najbardziej

istotnych pierwszorzędowych punktów końcowych, jakim było wykazanie znamiennej poprawy rokowania w zakresie OS w ogólnej populacji. Nie ulega jednak wątpliwości, że po raz pierwszy udało się wykazać aktywność immunoterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego TNBC przy typowym i akceptowanym profilu toksyczności. Można mieć zatem uzasadnioną nadzieję, że kolejne badania w tym obszarze, które będą raportowane w ciągu najbliższego roku, potwierdzą i ugruntują rolę immunoterapii w leczeniu raka piersi na różnych etapach choroby.

## Źródła

1. Schmid P. *Impassion130*: Results from a global, randomized, double-blind phase 3 study of atezolizumab (atezo) = nab-paclitaxel (nab-P) vs placebo + nab-P in treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). ESMO 2018, streszczenie LBA1\_PR.
2. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–2121.
3. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997–4013.
4. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784–2795.

## SABCS 2018 — niskie dawki tamoksyfenu stosowane przez 3 lata zmniejszają ryzyko nawrotu raka przedinwazyjnego

Do prowadzonego w 14 ośrodkach onkologicznych we Włoszech badania III fazy zakwalifikowano 500 kobiet z rozpoznaniem nowotworu przedinwazyjnego piersi (ADH, LCIS lub DCIS ER+/?). Chore były randomizowane do ramienia otrzymującego przez 3 lata tamoksyfen w dawce 5 mg/d. lub placebo. Prawie połowa chorych (45%) była przed menopauzą, większość (70%) miała rozpoznanie raka przewodowego *in situ*. Mediana obserwacji wynosiła 5,1 roku. U chorych otrzymujących tamoksyfen zaobserwowano znamienne: ponad 50-procentową redukcję ryzyka nawrotu (HR = 0,48; 95% CI: 0,26–0,92) oraz 76-procentową redukcję ryzyka raka drugiej piersi (HR = 0,24; 95% CI: 0,07–0,87). Zastosowanie tamoksyfenu nie wiązało się ze wzrostem częstości epizodów zakrzepowo-zatorowych, a raka endometrium stwierdzono tylko u jednej pacjentki. U chorych przyjmujących tamoksyfen obserwowano wzrost częstości uderzeń gorąca na poziomie granicznej znamienności statystycznej w stosunku do chorych przyjmujących placebo, natomiast w zakresie intensywności uderzeń gorąca, suchości pochwy czy

dolegliwości bólowych ze strony stawów czy układu mięśniowo-szkieletowego nie obserwowano znamienych różnic.

## Komentarz

Zastosowanie tamoksyfenu w 4-krotnie niższej dawce niż stosowana w leczeniu uzupełniającym chorych na inwazyjnego raka piersi pozwala na zmniejszenie ryzyka nawrotu w przypadku raków przedinwazyjnych o ponad połowę, przy bardzo korzystnym profilu toksyczności. Analizy autorów, które wykazały brak istotnych różnic w odsetku chorych przerywających leczenie niezależnie od tego, czy osoby te przyjmowały tamoksyfen czy placebo, jednoznacznie wskazują na dobrą tolerancję tego tak dawkowanego selektywnego modulatora receptora estrogenowego. Ze względu na fakt braku dostępności na rynku tamoksyfenu w dawce 5 mg autorzy, biorąc pod uwagę dostępne dane farmakokinetyczne dla tego leku, sugerują stosowanie dawki

10 mg co 2. dzień lub dzielenie dostępnych tabletek 10-miligramowych. Stosowanie tamoksyfenu w niskiej dawce u chorych z rozpoznaniem przedinwazyjnego raka piersi w niedługim czasie powinno się stać standardem postępowania.

## Źródło

1. De Censi A, Puntoni M, Guerrieri A, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of low-dose tamoxifen for the prevention of recurrence in women with operated hormone-sensitive breast ductal or lobular carcinoma in situ. San Antonio Breast Cancer Symposium 2018, Abstract GS3-01.

## SABCS 2018 — skuteczność T-DM1 u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których nie uzyskano pCR po leczeniu przedoperacyjnym (badanie KATHERINE)

Do badania III fazy KATHERINE zakwalifikowano 1486 chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których po leczeniu przedoperacyjnym stwierdzono aktywne ogniska choroby w piersi lub węzłach chłonnych (brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej — pCR, *pathologic complete response*). W ramach leczenia przedoperacyjnego chore musiały otrzymać co najmniej 6 kursów chemioterapii obejmującej co najmniej 9 tygodni stosowania taksanów oraz 9 tygodni przyjmowania trastuzumabu. W ramach leczenia przedoperacyjnego chore mogły otrzymać antracykliny oraz cyklofosfamid, jak również drugi lek anty-HER2. Pacjentki randomizowano w ciągu 12 tygodni po operacji, w stosunku 1:1, do ramienia eksperymentalnego (14 kursów T-DM1 w dawce 3,6 mg/kg co 3 tygodnie) lub kontrolnego ze standardowym leczeniem uzupełniającym (14 kursów trastuzumabu 6 mg/kg *i.v.* co 3 tygodnie). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS, *invasive disease-free survival*). Po okresie obserwacji wynoszącym 41 miesięcy wykazano, że zastosowanie T-DM1 wiązało się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka nawrotu pod postacią choroby inwazyjnej o 50% w porównaniu ze stosowaniem trastuzumabu (HR = 0,50; 95% CI: 0,39–0,64). Odsetek 3-letnich przeżyć IDFS wynosił 88,3% oraz 77,0%, odpowiednio, w ramionach z T-DM1 i trastuzumabem. Zastosowanie T-DM1 wiązało się również ze znamienym zmniejszeniem ryzyka rozsiewu choroby o 40% (HR = 0,60; 95% CI: 0,45–0,79) oraz trendem w kierunku lepszego przeżycia całkowitego. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w ramieniu z T-DM1 obserwowano więcej działań niepożądanych w stopniu G3, więcej poważnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (głównie zaburzenia parametrów laboratoryjnych).

## Komentarz

Na podstawie wyników badania CREATE-X w przypadku chorych na HER2-ujemnego raka piersi, u których po leczeniu przedoperacyjnym nie udało się uzyskać pCR, postępowaniem z wyboru stało się 6-miesięczne leczenie uzupełniające capecytabiną. Jednak dla chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których po zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej skojarzonej z lekami anty-HER2 nie uzyskano pCR, jedyną opcją było kontynuowanie przyjmowania trastuzumabu, ewentualnie w skojarzeniu z hormonoterapią (w rakach piersi ER+/HER2+). Badanie KATHERINE po raz pierwszy wskazało na zasadność modyfikacji terapii uzupełniającej anty-HER2 u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Zastosowanie T-DM1 wiązało się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby, niezależnie od ekspresji receptorów hormonalnych, co wskazuje, że monoterapia T-DM1 jest postępowaniem bardziej efektywnym nawet w porównaniu ze skojarzeniem trastuzumabu z hormonoterapią. Nie ulega wątpliwości, że T-DM1 jest bardziej toksyczny niż trastuzumab oraz że dotąd nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia w obu ramionach badania. Jeśli jednak weźmie się pod uwagę fakt, że leczenie uzupełniające T-DM1 ma charakter postępowania radykalnego, potencjalnie zwiększającego szanse na całkowite wyleczenie, wyniki badania KATHERINE tworzą nowy standard terapeutyczny w HER2-dodatnim raku piersi.

## Źródła

1. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628.
2. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376: 2147–2159.

## Leczenie inhibitorem aromatazy w skojarzeniu z kwasem zoledronowym może poprawiać rokowanie chorych na wczesnego raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi w okresie przedmenopauzalnym — wyniki badania HOBEO-2 przedstawione podczas ESMO 2018

Na kongresie ESMO 2018 dr Perrone przedstawił wyniki badania III fazy o akronimie HOBEO-2 (*Hormonal BOne Effects-2*), do którego włączono 1065 chorych na wczesnego raka piersi z dodatnimi receptorami estrogenowymi/progesteronowymi, będących w okresie przedmenopauzalnym. Chore w sposób losowy w stosunku 1:1:1 przydzielano do grupy leczonej tryptoreliną (TRY, agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę) w dawce 3,75 mg co 4 tygodnie w skojarzeniu z tamoksyfem (TAM) w dawce 20 mg/d. lub w skojarzeniu z letrozolem (LET) w dawce 2,5 mg/d. lub do grupy otrzymującej kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg co 6 miesięcy w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg/d. przez 5 lat. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*). Po 65-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono znamienne korzyść w zakresie DFS w grupie chorych otrzymujących ZOL w skojarzeniu z LET w porównaniu z grupą otrzymującą TAM pod postacią zwiększenia wskaźnika DFS po 5 latach o 8%. Ryzyko nawrotu raka piersi lub zgonu niezwiązanego z nowotworem było istotnie mniejsze w grupie leczonej ZOL w porównaniu z grupą otrzymującą TAM (HR = 0,52; 95% CI: 0,34–0,80; p = 0,003). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi LET lub TAM (HR = 0,72; 95% CI: 0,48–1,07; p = 0,06) ani pomiędzy grupą otrzymującą ZOL i grupą otrzymującą sam LET (HR = 0,7; 95% CI: 0,44–1,12; p = 0,22). Zdarzenia niepożądane obserwowano częściej w grupie otrzymującej ZOL, zdarzenia w stopniu G3–G4 wystąpiły u 9% chorych w grupie leczonej ZOL w porównaniu z 4% chorych leczonych TAM i 7% chorych leczonych LET. Około 17% chorych leczonych ZOL zakończyło terapię przed upływem 5 lat z powodu toksyczności lub wycofania zgody na kontynuację tego leczenia w porównaniu z 7% w grupie leczonej TAM i 7% w grupie leczonej LET.

### Komentarz

Wyniki badania HOBEO-2 potwierdzają słuszność obecnie obowiązujących zaleceń dotyczących stosowania kwasu zoledronowego w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi. Na podstawie wyników metaanalizy EBCTCG, która wykazała znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów do kości oraz zgonu z powodu raka piersi u chorych po menopauzie otrzymujących w leczeniu uzupełniającym bisfosfoniary, zalecenia takie jak ASCO, NCCN czy PTOC 2018 jednoznacznie wskazują na zasadność stosowania tych leków w takim wskazaniu. Według rekomendacji ASCO w leczeniu uzupełniającym można rozważyć stosowanie kwasu kłodronowego w dawce 1600 mg/d. *p.o.* przez 2–3 lata lub kwasu zoledronowego w dawce 4 mg *i.v.* co 6 miesięcy przez 3–5 lat. Ze względu na wygodę stosowania (2 wlewy w ciągu roku) i korzystny profil bezpieczeństwa kwas zoledronowy jest w tej chwili preferowanym bisfosfoniarem w leczeniu uzupełniającym. Wyniki badania HOBEO-2 potwierdzają, że aktywność kwasu zoledronowego obserwuje się u kobiet, które niezależnie od mechanizmu (naturalny lub indukowany farmakologicznie) znajdują się w menopauzie. Bisfosfoniary stosowane w leczeniu uzupełniającym u chorych po menopauzie oprócz ewidentnego korzystnego wpływu na rokowanie przyczyniają się również do prewencji osteoporozy, rozwijającej się gwałtownie u chorych poddawanych agresywnemu leczeniu hormonalnemu.

### Źródła

1. Perrone F, De Laurentiis M, de Placido S et al. The HOBEO-2 multicenter randomized phase 3 trial in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer comparing triptorelin plus either tamoxifen or letrozole or letrozole + zoledronic acid. Streszczenie LBA14\_PR, Kongres ESMO 2018.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* 2015; 386: 1353–1361.

## Palbocyklib wydłuża czas przeżycia całkowitego chorych na zaawansowanego raka piersi opornego na leczenie hormonalne — ostateczne wyniki badania PALOMA-3 opublikowane podczas ESMO 2018

Badanie kliniczne PALOMA-3 (NCT01942135) to międzynarodowe, podwójnie zaślepione, prospektywne badanie kliniczne III fazy z losowym doбором pacjentek, do którego włączono 521 chorych na raka piersi HER-/HR+ z przerzutami, u których doszło do progresji cho-

roby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym. Chore były przydzielane w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy leczonej palbocyklibem (PAL; w dawce 125 mg *p.o.* raz na dobę przez 21 dni z następującą 7-dniową przerwą) w skojarzeniu z fulwestrantem (FUL; PAL + FUL,



n = 347; w dawce 500 mg co 14 dni przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 28 dni) lub do grupy otrzymującej fulwestrant w takim samym schemacie z placebo (PBO; FUL + PBO, n = 174). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS), a drugorzędownym kluczowym punktem końcowym — czas przeżycia całkowitego (OS). Na podstawie opublikowanych już wcześniej wyników badania stwierdzono, że pierwszorzędowny punkt końcowy badania został osiągnięty — dołączenie palbocycylibu do fulwestrantu znamienne wydłuża PFS w porównaniu z samym fulwestrantem, mediana PFS w grupie badanej wyniosła 11,2 miesiąca wobec 4,6 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,50; 95% CI: 0,40–0,62; p < 0,000001). Obecnie przedstawiono wyniki w zakresie przeżycia całkowitego po okresie obserwacji z medianą 44,8 miesiąca. Mediana OS w grupie chorych leczonych PAL + FUL była o 6,9 miesięcy dłuższa w porównaniu z medianą OS w grupie kontrolnej otrzymującej PBO + FUL i wyniosła 34,9 miesiąca wobec 28,0 miesięcy (HR = 0,81; 95% CI: 0,64–1,03; p = 0,09). Różnica ta nie była znamieną statystycznie, ale została stwierdzona niezależnie od statusu mutacji genu kodującego receptor estrogenowy 1 oraz od wcześniejszych linii leczenia. U chorych wrażliwych na wcześniejsze leczenie hormonalne różnica ta wyniosła 10,0 miesięcy, a u chorych z zajęciem narządów wewnętrznych — 11,5 miesiąca. Profil tolerancji leczenia był zgodny z wcześniejszym obserwowanym.

## Komentarz

Zaktualizowane wyniki badania PALOMA-3 nie są dużym zaskoczeniem. Od dawna wiadomo było, że w populacji chorych na hormonozależnego raka piersi, pomimo znamienych różnic w czasie trwania kontroli choroby pod wpływem skojarzenia hormonoterapii z inhibitorem CDK4/6, będzie bardzo trudno wykazać znamieny wpływ tego skojarzenia na czas przeżycia całkowitego. Zaprezentowane wyniki jednoznacznie potwierdzają te założenia, wskazując, że w porównaniu

z monoterapią fulwestrantem skojarzenie tego leku z palbocycylibem wydłuża PFS oraz wykazuje trend w kierunku wydłużenia OS. Podstawowym pytaniem, przed którym staną decydenci podejmujący decyzje refundacyjne, jest kwestia zasadności finansowania terapii palbocycylibem lub pozostałymi inhibitorami CDK4/6 wobec bardzo wysokich kosztów tych leków i braku znamiennej poprawy OS. Nie ulega jednak wątpliwości, że skojarzenie fulwestrantu z palbocycylibem ma potencjalnie większą wartość dla chorych (ESMO-MCBS ESMO-*Magnitude of Clinical Benefit Score* = 4) niż to samo skojarzenie z letrozolem (ESMO-MCBS = 3). Z klinicznego punktu widzenia pojawia się jednak pytanie, dlaczego nie kontynuowano bardzo interesujących obserwacji dotyczących znacznie tańszej strategii leczenia skojarzonego, jaką była metronomiczna chemio-hormonoterapia. W opublikowanym w 2014 roku badaniu II fazy skojarzenie fulwestrantu (w starym dawkowaniu) z kapecytabiną (dawkowanie metronomiczne 3 × 500 mg/d.) pozwoliło na uzyskanie median PFS i OS wynoszących odpowiednio 14,98 i 28,65 miesiąca (PALOMA-3 w ramieniu placebo odpowiednio 4,6 miesiąca i 28 miesięcy, a w ramieniu z palbocycylibem — 11,2 oraz 34,9 miesiąca).

## Źródła

1. Cristofanilli M, Slamon DJ, Ro J et al. Overall survival with palbociclib plus fulvestrant in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): analyses from PALOMA-3. Abstract LBA2\_PR. Kongres ESMO 2018.
2. Turner NC, Slamon DJ, Ro I et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1926–1936.
3. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [erratum in *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): e136. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): e270]. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
4. Schwartzberg LS, Wang G, Somer BG, Blakely LJ et al. Phase II trial of fulvestrant with metronomic capecitabine for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014; 14: 13–19.