

Aleksandra Grela-Wojewoda¹ [ORCID: 0000-0002-6727-8926]

Renata Pacholczak-Madej^{1,2} [ORCID: 0000-0002-6535-4841]

1. Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie
2. Katedra Anatomii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

LECZENIE PRZERZUTOWEGO, HORMONUZALEŻNEGO, HER-2 UJEMNEGO RAKA PIERSI – CZY JEST MIEJSCE DLA EWEROLIMUSU? OPIS PRZYPADKU

Autor korespondencyjny:

Aleksandra Grela-Wojewoda

Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii w Krakowie

ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków

e-mail: agw10@interia.pl

Streszczenie

Rak piersi jest najczęściej występującym na świecie nowotworem złośliwym u kobiet. Obecnie standardem postępowania w leczeniu rozsianego, hormonozależnego, HER-2 ujemnego raka piersi, bez cech kryzy trzewnej jest terapia hormonalna z inhibitorami kinaz cyklinozależnych (CD4/6). Ewerolimus, pochodna rapamycyny, nie jest obecnie rutynowo stosowany w praktyce klinicznej, jednak wykazano jego skuteczność w skojarzeniu z hormonoterapią. W artykule zaprezentowano przypadek pacjentki z nawrotowym, hormonoopornym rakiem piersi, u której zastosowano ewerolimus z eksemestanem w ramach terapii niestandardowej po dwóch liniach paliatywnej hormonoterapii (inhibitor aromatazy i fulwestrant) i chemioterapii FAC (fluorouracyl, adriamycyna, cyklofosfamid). Zastosowane leczenie zapewniło 24-miesięczny czas wolny od nawrotu choroby.

Miejsce ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego raka piersi w obecnej erze leczenia cyklibami (inhibitory cyklin CD4/6) jest poddawane ocenie w toczących się badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: rak piersi, hormonooporność, hormonoterapia, terapia ukierunkowana molekularnie

Wprowadzenie

Rak piersi jest najczęściej występującym na świecie nowotworem złośliwym u kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności 53/100 000) [1]. Jest to choroba heterogenna obejmująca nowotwory o: zróżnicowanej biologii, różnym przebiegu, różnej wrażliwości na leki i odmiennym rokowaniu. Na podstawie klasyfikacji molekularnej wyodrębniono cztery podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER-2 zależny i potrójnie ujemny. Ekspresja receptorów steroidowych, HER-2 i frakcja proliferacyjna (Ki-67) stanowią surogaty umożliwiające zaklasyfikowanie do wyżej wymienionych podtypów w oparciu o badania immunohistochemiczne.

Obecnie standardem postępowania w leczeniu rozsialego, hormonozależnego, HER-2 ujemnego raka piersi, bez cech kryzy trzewnej (definiowanej jako szybka progresja nowotworu, stanowiąca bezpośrednie zagrożenie życia z powodu masywnego zajęcia narządów trzewnych) jest terapia hormonalna z inhibitorami kinaz cyklinozależnych [2,3]. W ramach programów lekowych Ministerstwa Zdrowia dysponujemy lekami z tej grupy, takimi jak: palbocyclib, rybocyclib i abemacylib, które potwierdziły swoją wartość w badaniach klinicznych III fazy [4–6]. Ewerolimus, pochodna rapamycyny, jest lekiem immunosupresyjnym i przeciwnowotworowym hamującym kinazę serynowo-treoninową mTOR odpowiedzialną za procesy wzrostu i proliferacji komórek. W badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność w skojarzeniu z hormonoterapią [7]. Obecnie lek nie jest dostępny w Polsce w ramach finansowania ze środków publicznych.

U prezentowanej chorej z nawrotowym, hormonoopornym rakiem piersi zastosowano ewerolimus w połączeniu z terapią hormonalną jako czwartą linię leczenia paliatywnego, co zapewniło 24-miesięczny czas wolny od nawrotu choroby. W artykule przedstawiono ponadto miejsce ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego raka piersi w obecnej erze leczenia cyklibami.

Opis przypadku

W 2000 roku chora, wówczas 48-letnia kobieta, zgłosiła się do Instytutu Onkologii z powodu guza piersi lewej. Od wielu lat wykonywała regularnie profilaktyczne badanie ultrasonograficzne (USG) piersi, w którym w piersi lewej

występowały zmiany o charakterze łagodnym. Pacjentka nie leczyła się z powodu chorób współistniejących, dwukrotnie rodziła, nie karmiła piersią i nie miesiączkowała od 45 roku życia. Przez okres 2 lat stosowała hormonalną terapię zastępczą (HTZ). W wykonanej biopsji cienkoigłowej guza piersi lewej stwierdzono komórki raka gruczołowego. W wykonanych badaniach obrazowych: USG jamy brzusznej i badaniu rentgenowskim klatki piersiowej, nie stwierdzono rozsiewu choroby. Na tej podstawie pacjentka została zakwalifikowana do radykalnego leczenia operacyjnego – wykonano amputację piersi lewej sposobem Patey’a. W badaniu histopatologicznym stwierdzono inwazyjnego raka gruczołowego z pojedynczym przerzutem do węzłów chłonnych pachy lewej (pT2, N1a, M0). W badaniu immunohistochemicznym stwierdzono ekspresję receptora estrogenowego (75%) w guzie pierwotnym, komórek nowotworowych węzła chłonnego (w ponad 80 procentach) oraz słabą ekspresję receptora progesteronowego (30%). W niespełna 10% komórek guza pierwotnego stwierdzono silną reakcję (++++) na obecność białka p53, przy ujemnej reakcji w węzle chłonnym. Nie stwierdzono nadekspresji receptora HER-2. Następnie pacjentka otrzymała sześć serii chemioterapii uzupełniającej według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl). W trakcie terapii zredukowano dawki o około 20% z powodu powikłań hematologicznych (neutropenia, trombocytopenia). Po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej (w 2001 roku) włączono hormonoterapię tamoksifenem.

Od 2001 roku pacjentka pozostawała pod stałą kontrolą onkologiczną, wykonywała regularnie zalecane badania obrazowe oraz kontynuowała leczenie hormonalne. W tym czasie nie zgłaszała żadnych objawów sugerujących nawrót choroby oraz nie występowały u niej istotne działania niepożądane hormonoterapii. W 2006 roku zgodnie z planem zakończono hormonoterapię uzupełniającą.

W styczniu 2010 roku u pacjentki pojawił się ból mostka oraz żeber. Wykonano scyntyografię kości, potwierdzając obecność rozległej przebudowy osteosklerotycznej mostka. Nie stwierdzono innych zmian przerzutowych w kośćcu oraz narządach miękkich. W marcu tego samego roku przeprowadzono paliatywną radioterapię mostka (50 grejów [Gy] w 25 frakcjach). Dodatkowa zmodyfikowano hormonoterapię – włączono inhibitor aromatazy oraz bisfosfoniany doustne (kwas kłodronowy). Już w kwietniu stwierdzono dalszą progresję zmian w kośćcu, ponownie wykluczono rozsiew do narządów miękkich. Włączono fulwestrant oraz bisfosfoniany dożylnie (kwas pamidronowy 90 mg). W kolejnej wykonanej scyntygrafii we wrześniu 2011 roku stwierdzono dalszą, masywną progresję zmian w kośćcu – pojawiły się liczne, rozsiane, nowe zmiany, natomiast poprzednie uległy progresji. Obrazowi radiologicznemu towarzyszyła ewidentna progresja kliniczna: spadek wagi ciała o około 8 kg w ciągu 2 miesięcy, silne bóle kostne oraz istotne obniżenie nastroju. Ze względu na brak innych możliwości terapeutycznych, pomimo braku rozsiewu do narządów miękkich, pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii według schematu FAC (fluorouracyl,

adriamycyna, cyklofosfamid). Otrzymała ona 6 serii chemioterapii z dalszą progresją zmian w kośćcu (w ocenie scyntygraficznej przeprowadzonej w kwietniu 2012 roku) oraz kliniczną progresją (nasilenie dolegliwości bólowych). Ponadto rozpoznano wznowę miejscową na ścianie klatki piersiowej o wymiarach około 3 x 3 cm potwierdzoną w badaniu histopatologicznym i immunohistochemicznym (podtyp luminalny A, HER-2 ujemny). Pacjentka kontynuowała terapię bisfosfonianami dożylnymi.

Od października 2012 roku rozpoczęto leczenie ewerolimusem z egzeme- stanem w ramach terapii niestandardowych. Już po miesiącu stosowania terapii nastąpiła znaczna poprawa stanu chorej. Pacjentka odstawiła leki przeciwbólowe, znacznie wzrosła jej sprawność motoryczna i aktywność fizyczna. W trakcie terapii, poza okresowo pojawiającymi się zmianami śluzówkowymi o natężeniu G1 według skali CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), nie występowały istotnie działania niepożądane. Pacjentka stosowała leczenie z dobrym efektem klinicznym do czerwca 2014 roku. Wówczas w badaniu scyntygraficznym stwierdzono nowe ognisko w kręgosłupie szyjnym. W badaniach obrazowych nie stwierdzono rozsiewu do narządów mięszsowych oraz progresji w obrębie ściany klatki piersiowej. Kontynuowano dotychczasowe leczenie. Dodatkowo włączono kwas zoledronowy dożylnie. W kwietniu oraz maju 2015 roku przeprowadzono paliatywne napromienianie talerza biodrowego prawego oraz lewego (20 Gy w 5 frakcjach). W sierpniu 2015 roku, po diagnostyce pulmonologicznej, stwierdzono rozsiew nowotworowy do opłucnej potwierdzony badaniem histopatologicznym. Z tego powodu pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii według schematu MC (doskorubicyna liposomalna, cyklofosfamid). Dodatkowo włączono leki przeciwbólowe z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej. Z powodu dalszej progresji pacjentkę zakwalifikowano do kolejnej linii terapii – karboplatiną z paklitakselem. Po jednej serii terapii wystąpiła ewidentna, dalsza progresja kliniczna objawiająca się nasileniem duszności i kaszlu. Podjęto próbę leczenia terapią kolejnej linii i zastosowano cisplatynę w monoterapii. Pacjentka otrzymała trzy serie chemioterapii (ostatnie podanie w grudniu 2015 roku) z dalszą progresją choroby, nasileniem duszności i postępującym wyniszczeniem nowotworowym pacjentki. W lutym 2016 roku otrzymano informację od rodziny pacjentki o zgonie chorej.

Dyskusja

W krajach europejskich 80% przypadków raka piersi to nowotwory hormonal- zalne. U chorych z tym rodzajem nowotworu, zarówno w leczeniu radykal- nym, jak i paliatywnym, podstawową metodą terapii jest leczenie hormonalne [8]. W terapii uzupełniającej powszechnie stosuje się tamoksifen, który jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego, niesteroidowe inhibitory

aromatazy (anastrozol, letrozol) oraz analogi gonadoliberyny. Typowa hormonoterapia stosowana jest przez okres 5 lat. Takie postępowanie poprawia wyniki leczenia wczesnego, hormonowrażliwego raka piersi prowadząc do zmniejszenia 10-letniego ryzyka nawrotu choroby o około 15% oraz do obniżenia o 10% 15-letniego ryzyka zgonu z powodu nowotworu [9]. Niestety u części chorych rozwija się hormonooporność, która może pojawić się na każdym etapie leczenia radykalnego i paliatywnego. Według metaanalizy EBCTCG (*Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) podczas hormonoterapii uzupełniającej w ciągu 5 lat dochodzi do nawrotu u około 15% chorych, po 10 latach odsetek nawrotów wzrasta do 25%, natomiast po 15 latach do 33% [10].

Rozróżnia się hormonooporność pierwotną, definiowaną jako nawrót choroby pojawiający się w ciągu pierwszych 2 lat leczenia uzupełniającego lub w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii paliatywnej, i hormonooporność wtórną – nawrót po 2 latach prowadzonej hormonoterapii uzupełniającej lub później, bądź po 6 miesiącach terapii paliatywnej [3].

W przypadku omawianej chorej leczenie uzupełniające (tamoksifen) stosowano typowo przez okres 5 lat. Niestety po zakończeniu hormonoterapii uzupełniającej doszło do rozwinięcia się hormonooporności wtórnej, o czym świadczy nawrót choroby po około 10 latach od pierwotnego rozpoznania oraz po 5 latach od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej. Obecnie wiemy, że zastosowanie przedłużonej hormonoterapii uzupełniającej poprawia wyniki leczenia chorych z wczesnym, luminalnym rakiem piersi. Pierwszych dowodów na słuszność takiego postępowania dostarczyły wyniki badania MA17 [11], w którym pacjentki po zakończeniu pięcioletniej terapii uzupełniającej tamoksifem były losowo przydzielane do grupy, która otrzymywała przez kolejne 5 lat inhibitor aromatazy (letrozol) lub placebo. U chorych z zajęтыми wyjściowo węzłami chłonnymi, u których stosowano letrozol, uzyskano znamienne obniżenie ryzyka nawrotu choroby oraz zgonu [12]. Przedstawione w badaniu MA17 wyniki są zbieżne z wynikami badań ABCSG 6a (anastrozol) i NSABP B-33 (eksemestan), w których także potwierdzono skuteczność i zasadność stosowania przedłużonej hormonoterapii [13,14]. Natomiast wyniki badań aT-Tom i ATLAS potwierdziły korzyść wynikającą ze stosowania przedłużonej hormonoterapii tamoksifemem. Stosowanie tamoksifenu przez 10 lat wiązało się z obniżeniem ryzyka nawrotu i zgonu z powodu raka oraz całkowitej śmiertelności [15,16]. Według aktualnych zaleceń u omawianej chorej, ze względu na wyjściowo stwierdzony przerzut do pachowych węzłów chłonnych (pN1), powinno być zastosowane przedłużone leczenie hormonalne.

Nie bez znaczenia pozostaje fakt toksyczności leczenia i preferencji chorego. W omawianym przypadku tolerancja hormonoterapii była bardzo dobra – pacjentka nie odczuwała żadnych negatywnych skutków leczenia. W okresie obserwacji chora prezentowała bardzo wysoki poziom lęku przed nawrotem choroby. Wyniki badań ankietowych przeprowadzonych wśród pacjentek otrzymujących

uzupełniająca, bardziej toksyczną chemioterapię pokazały, że ponad 50% ankietowanych było chętnych do kontynuacji leczenia w celu zwiększenia szansy przeżycia kolejnych 5 lat tylko o 0,1% [17]. Tak więc decyzja o przedłużonym leczeniu uzupełniającym powinna być podjęta w oparciu o przesłanki merytoryczne z uwzględnieniem preferencji/stanu emocjonalnego pacjenta.

Dodatkowo według obecnie obowiązujących zaleceń u chorej do uzupełniającej hormonoterapii powinno być dodane uzupełniające leczenie bisfosfonianami. Takie postępowanie uzasadniają wyniki metaanalizy opublikowanej w 2015 roku dotyczącej zasadności dołączenia bisfosfonianów do terapii uzupełniającej. Metaanaliza objęła 26 badań (łącznie 19 tys. chorych w okresie pomenopauzalnym) i udowodniła, że dołączenie bisfosfonianów (kwasu zoledronowego) u chorych w okresie pomenopauzalnym dodatkowo redukuje ryzyko wystąpienia przerzutów do kości o 17%, a także zmniejsza ryzyko nawrotu odległego i umieralności z powodu raka piersi [18]. U prezentowanej pacjentki przez okres 8 lat nie obserwowano przerzutów do narządów mięszsowych. Pierwszą manifestacją kliniczną i radiologiczną choroby był mnogi rozsiew do kości, które przez długi czas były jedynym miejscem nawrotu choroby. Tak więc zastosowanie przedłużonego leczenia hormonalnego i dołączenie do terapii uzupełniającej bisfosfonianów jest optymalnym postępowaniem u chorych w okresie pomenopauzalnym z rozpoznaniem wczesnego luminalnego, HER-2 ujemnego raka piersi, szczególnie gdy stwierdza się przerzuty do węzłów pachowych.

U chorych z zaawansowanym, luminalnym, HER-2 ujemnym rakiem piersi, bez kryzy mięszsowej terapia hormonalna jest leczeniem z wyboru [2,3]. W omawianym przypadku stosowano kolejne linie leczenia hormonalnego, które wykazywały krótkotrwałą skuteczność, i ostatecznie stwierdzono hormonooporność. Z powodu braku innych możliwości leczenia zastosowano chemioterapię, która niestety również okazała się nieskuteczna, w wyniku czego doszło do dalszej progresji choroby. Biorąc pod uwagę podtyp biologiczny raka, wolny przebieg choroby i lokalizacje przerzutów, chora nie miała wskazań do stosowania chemioterapii. Niestety, w tamtym czasie nie dysponowaliśmy lekami ukierunkowanymi molekularnie, które skutecznie przełamałyby hormonooporność związaną ze zjawiskiem *cross-over*. Z tego powodu u chorej zastosowano cytostatyki jako suboptymalną opcje leczenia.

Przełamywanie hormonooporności polega na kojarzeniu hormonoterapii z terapią ukierunkowaną molekularnie. W chwili obecnej wiemy, że najlepszy efekt uzyskuje się kojarząc terapię hormonalną z inhibitorami kinaz cyklicznych. U prezentowanej pacjentki zastosowano ewerolimus w połączeniu z terapią hormonalną, który w tym przypadku wykazał się skutecznością, pozwalając na osiągnięcie 24-miesięcznego czasu do progresji choroby. Terapia była dobrze tolerowana, a obserwowana toksyczność śluzówkowa była akceptowalna (G1 według CTCAE) i szybko ustępowała po krótkotrwałym odstawieniu leku. U pacjentki ustąpiły dolegliwości bólowe i poprawiła się aktywność

fizyczna, co spektakularnie wpłynęło na poprawę jakości życia chorej i jest jednym z podstawowych założeń terapii paliatywnej. Niewątpliwą zaletą jest dostępna forma leczenia, która nie wymaga pobytów w szpitalu. Skuteczność ewerolimusu z eksemestanem wykazano w badaniu III fazy BOLERO-2, w którym ta kombinacja wydłużyła czas do progresji choroby o 7 miesięcy w porównaniu z monoterapią eksemestanem, bez wpływu na przeżycie całkowite [7]. Obecnie ewerolimus jest dostępny w Polsce jedynie w ramach RDTL (ratunkowego dostępu do technologii lekowych). W europejskich wytycznych stanowi on opcję postępowania w przypadku braku dostępu do cyklibów w połączeniu z terapią hormonalną (inhibitor aromatazy, tamoksifen lub fulwestrant). Obecnie trwają badania kliniczne oceniające skuteczność skojarzenia ewerolimusu z terapią hormonalną i cyklibami [19].

Podsumowanie

Podsumowując, u prezentowanej chorej zastosowanie cytostatyków nie przyniosło żadnego oczekiwanego efektu klinicznego, natomiast wiązało się z występowaniem typowych dla chemioterapii działań niepożądanych, takich jak: alopecia, nudności, wymioty i zmęczenie. Praktyka kliniczna potwierdza, że u chorych z zaawansowanym luminalnym rakiem piersi i wolnym przebiegiem choroby (niska frakcja wzrostowa Ki-67) cytostatyki nie są efektywne. U tych chorych należy stosować w pierwszej kolejności leki hormonalne, a w przypadku hormonooporności dołączać leki ukierunkowane molekularnie (cykliby, a jeśli są one niedostępne – ewerolimus), które przełamując hormonooporność poprawiają przeżycie oraz jakość życia chorych. Chemioterapia powinna być stosowana jedynie u chorych z dynamicznym przebiegiem choroby z zagrażającą kryzą mięszową [2,3].

Ewerolimus obecnie został wyparty w algorytmie leczenia hormonozależnego, przerzutowego, HER-2 ujemnego raka piersi przez cykliby, jednak – jak pokazał omawiany przypadek – u wybranych chorych może nadal stanowić wartościową opcję terapeutyczną. Toczące się badania kliniczne wykażą, czy jego zastosowanie w skojarzeniu z hormonoterapią i cyklibami wpłynie na poprawę rokowania u tych chorych.

Bibliografia

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku / Cancer in Poland in 2018*. Ciuba A, Michałek I [tłum. na jęz. ang.]. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii–Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf [dostęp: 25.06.2021].

2. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olaszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. *Breast cancer*. *Oncol Clin Pract*. 2020; 6(5): 297–352.
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F et al. *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)*. *Ann Oncol*. 2020; 31(12): 1623–1649.
4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. *Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*. 2016; 375(20): 1925–1936.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliegy M, Germa C, O’Shaughnessy J. *Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer*. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1541–1547.
6. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M, Hardebeck MC, Cox J, Barriga S, Toi M, Iwata H, Goetz MP. *MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer*. *npj Breast Cancer*. 2019; 5(1): 1–8, doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
7. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, Hortobagyi GN, Campone M, Pistilli B, Piccart M, Melichar B, Petrakova K, Arena FP, Erdkamp F, Harb WA, Feng W, Cahana A, Taran T, Lebwohl D, Rugo HS. *Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis*. *Adv Ther*. 2013; 30(10): 870–884.
8. Barrios C, Forbes JF, Jonat W, Conte P, Gradishar W, Buzdar A, Gelmon K, Gnant M, Bonnetterre J, Toi M, Hudis C, Robertson JFR. *The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: Where are we?*. *Ann Oncol*. 2012; 23(6): 1378–1386, doi: 10.1093/annonc/mdr593.
9. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H et al. *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials*. *Lancet*. 2011; 378(9793): 771–784, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
10. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris H, Rugo H, Sahnoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. *Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*. 2012; 366(6): 520–529.
11. Goss PE. *Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17*. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 105(S1): 45–53.
12. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. *A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women After Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer*. *N Engl J Med*. 2003; 349(19): 1793–1802.

13. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, Mlineritsch B, Tausch C, Stierer M, Hofbauer F, Renner K, Dadak C, Rücklinger E, Samonigg H, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: Results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a*. J Natl Cancer Inst. 2007; 99(24): 1845–1853.
14. Mamounas E, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, Eisen A, Fehrenbacher L, Farrar WB, Atkins JN, Pajon ER, Vogel VG, Kroener JF, Hutchins LF, Robidoux A, Hoehn JL, Ingle JN, Geyer CE Jr, Costantino JP, Wolmark N. *Benefit From Exemestane As Extended Adjuvant Therapy After 5 Years of Adjuvant Tamoxifen: Intention-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial*. J Clin Oncol. 2008; 26(12): 1965–1971.
15. Davies Ch, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. *Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial*. Lancet. 2013; 381(9869): 805–816.
16. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Margaret H, Poole ECJ, Bates T, Chetiyawardana S, Dewar JA, Fernando IN, Grieve R, Nicoll J, Rayter Z, Robinson A, Salman A, Yarnold J, Bathers S, Marshall A, Lee M. *aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer*. J Clin Oncol. 2013; 31(S18): 5–5.
17. Duric VM, Stockler MR, Heritier S, Boyle F, Beith J, Sullivan A, Wilcken N, Coates AS, Simes RSPatients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: What makes AC and CMF worthwhile now? Ann Oncol. 2005; 16(11): 1786–1794, doi: 10.1093/annonc/mdi370.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: Meta-analyses of individual patient data from randomised trials*. Lancet. 2015; 386(10001): 1353–1361, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60908-4.
19. O'Shaughnessy J, Beck JTh, Royce M. *Everolimus-based combination therapies for HR+, HER2– metastatic breast cancer*. Cancer Treat Rev. 2018; 69: 204–214, doi: 10.1016/j.ctrv.2018.07.013.

Treatment of metastatic, hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer – is everolimus still an option? A case report

Abstract

Among females, breast cancer is across the world the most common malignancy. Currently, the standard in the treatment of metastatic, hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer without visceral crisis, is hormonal therapy with cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitors. Everolimus, a rapamycin derivative, is not routinely used in clinical practice but together with hormonal therapy it has been found to be an effective treatment option. We present a patient with recurrent, hormone-resistant breast cancer who was treated with everolimus with exemestane in beyond-standard therapy after two lines of palliative hormonal therapy (aromatase inhibitor and fulvestrant) and

chemotherapy FAC (fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide). This treatment provided 24-months of progression-free survival. The place of everolimus in the treatment of advanced breast cancer in the era of CDK 4/6 inhibitors is being investigated in clinical trials.

Key words: breast cancer, hormone resistance, hormone therapy, molecularly targeted therapy