

# **Hormonterápia és az emlőrák**

**Prof. Dr. Telekes András**

# EMLŐRÁK TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI

- **KEZELÉSI STRATÉGIA**

- **KOMBINÁLT KEZELÉS**

- (LOKÁLIS KONTROL/METASZTÁZIS PREVENCIÓ)

- **SEBÉSZET**

- **SUGÁRTERÁPIA**

- **KEMOTERÁPIA**

- **ENDOCRINTERÁPIA**

- **BIOLÓGIAI TERÁPIA**

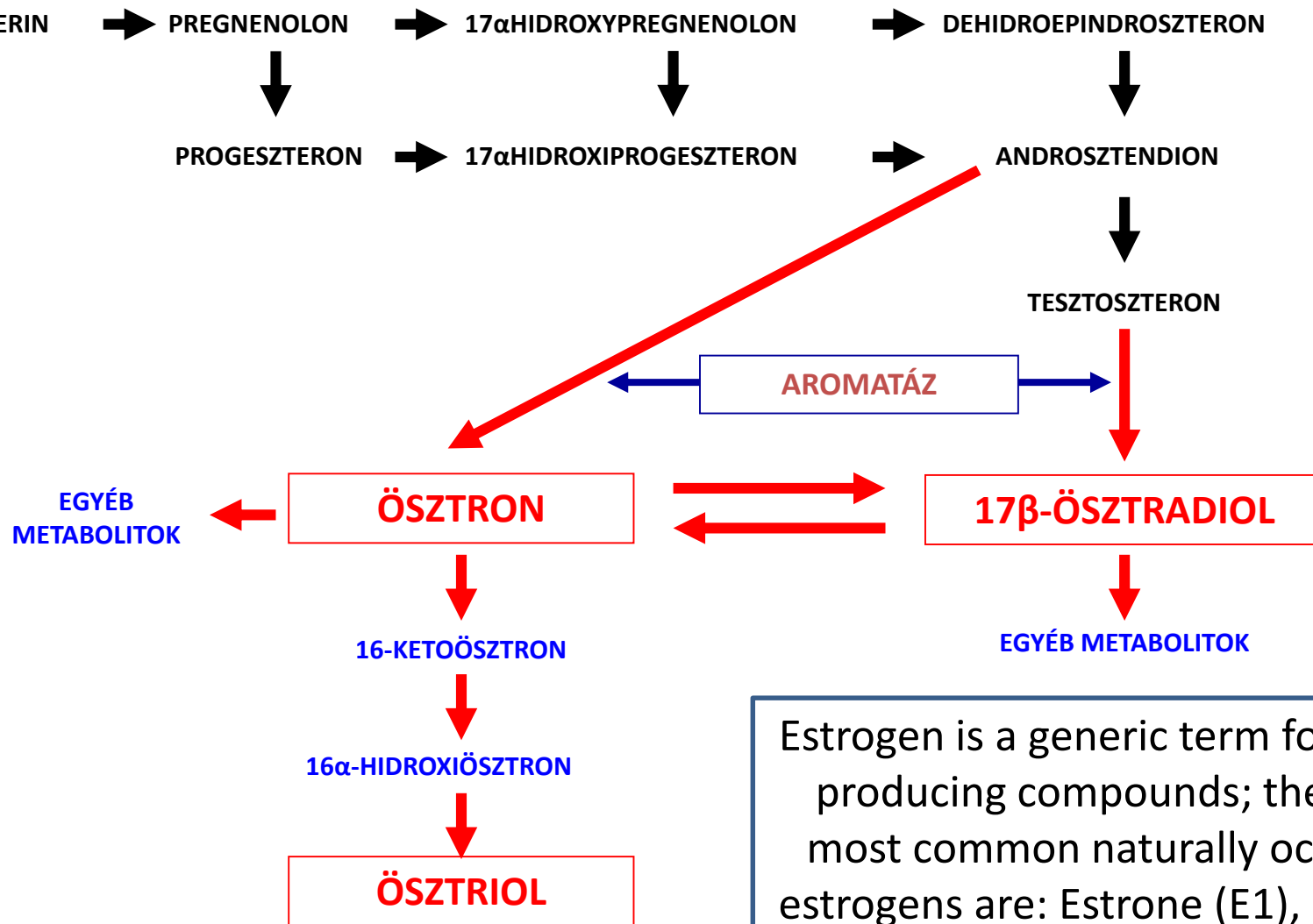
# METASZTATIKUS EMLŐRÁK

- ELSŐDLEGES CÉL A PALLIÁCIÓ
- **5-15%-BAN TARTÓS CR ÉRHETŐ EL SZISZTÉMÁS KEZELÉSSEL**
- LOKÁLIS KONTROL ELÉRHETŐ SEBÉSZETI BEAVATKOZÁSSAL, ILLETVE SUGÁRTERÁPIÁVAL
- ER, PGR POZITÍV DAGANATOKBAN, LÁGY RÉSZ, CSONT VAGY TÜNETMENTES VISCERÁLIS ÁTTÉT ESETÉN AZ ELSŐDLEGES KEZELÉS HORMONTERÁPIA

# Ösztrogének

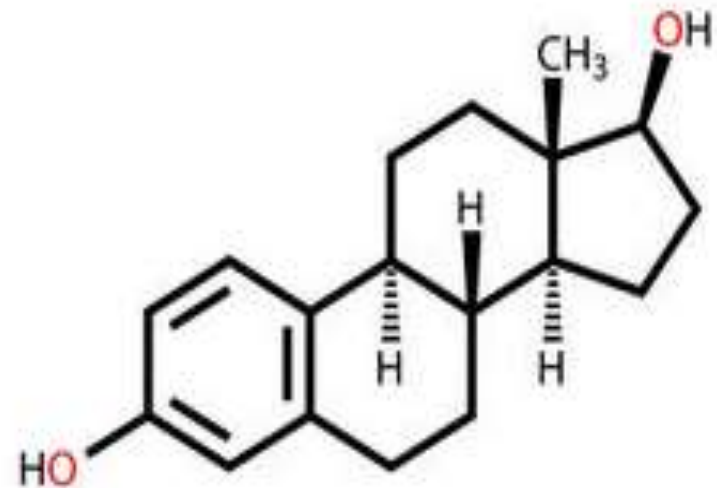
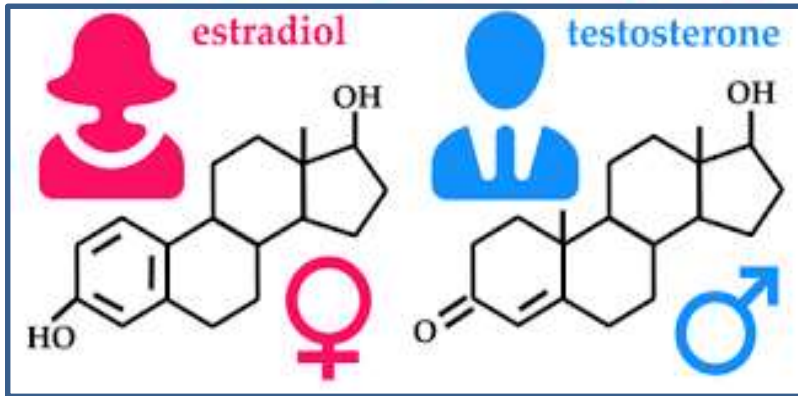
- Az ER túlprodukciója az emlődaganatok hozzávetőleg 70%-ban kimutatható.
- Az ösztrogének szteroid hormonok, amely alapvetően befolyásolják a normál emlő epithelium proliferációját.
- Genomikai hatásmechanizmus
  - Hormon-receptor kötődés kapcsán specifikus gének transcriptioja és az általuk kódolt fehérjék szintézise fokozódik
  - *A genomikai hatások órák/napok alatt játszódnak le*
- Nem-genomikai hatásmechanizmus
  - Neurotranszmisszió modulálása a gén transcriptiótól függetlenül
  - *A nem-genomikai hatások másodpercek/percek alatt játszódnak le*

# ESTROGÉN BIOSZINTÉZIS

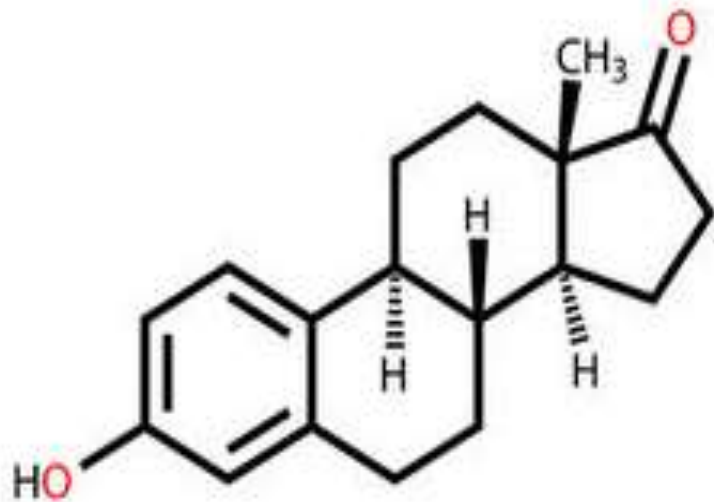


Estrogen is a generic term for estrus-producing compounds; the three most common naturally occurring estrogens are: Estrone (E1), estradiol (E2), and estriol (E3).

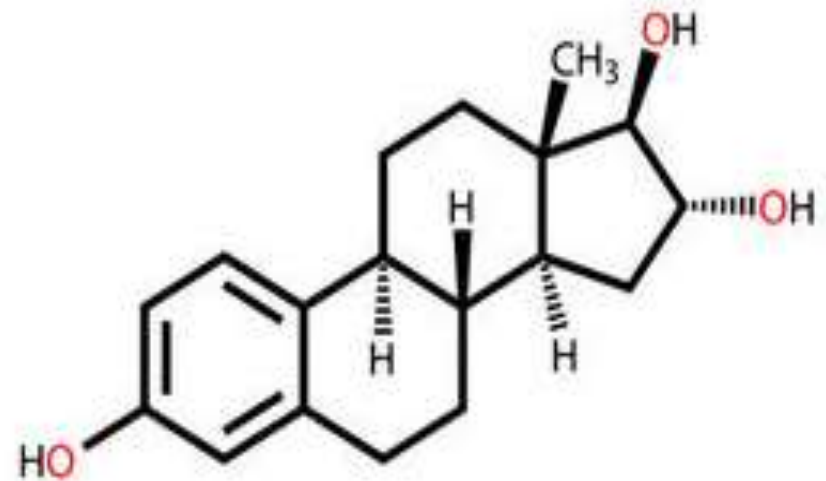
# ESTROGENS



Estradiol



Estrone

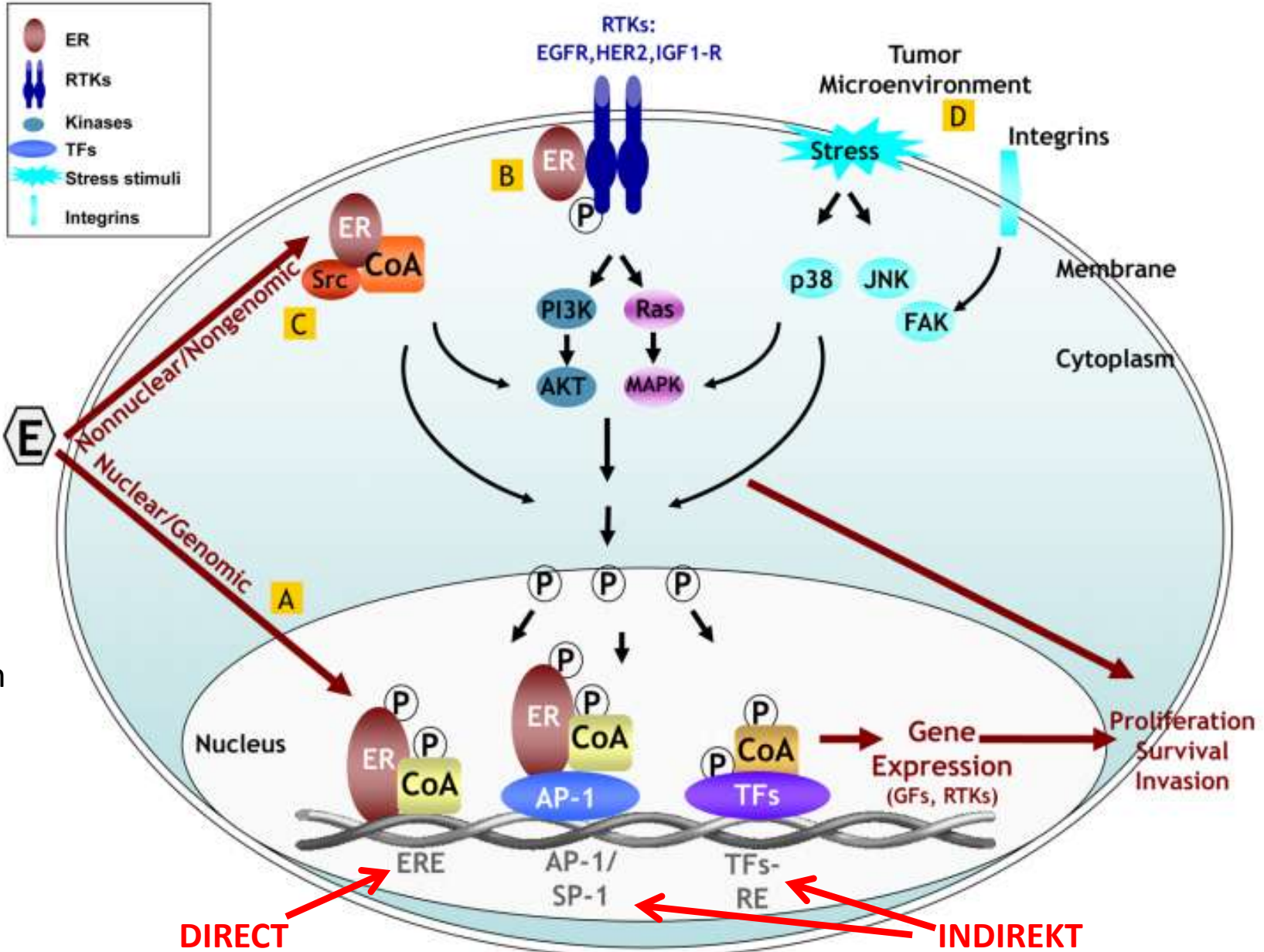


Estriol

# ÖSZTRON/ÖSZTRADIOL

- ÖSZTROGÉNEKET AZ OVÁRIUM, PLACENTA, MELLÉKVESE, HERE, ILLETVE MAGA A DAGANAT TERMELHET
- ÖSZTRADIOL A LEGERŐSEBB, ÖSZTRIOL A LEGGYENGÉBB ÖSZTROGÉN
- A KERINGŐ ÖSZTRADIOL 3%-A SZABAD FORMÁBAN LERING TÖBBI FEHÉRJÉKHEZ KÖTVE (60% ALBUMINHOZ, 37% GONADÁLIS SZTEROIDKÖTŐ FEHÉRJÉHEZ)
- AZ EMBERI VIZELETBEN AZ ÖSZTRADIOLNAK LEGALÁBB 10 FÉLE METABOLITJA TALÁLHATÓ

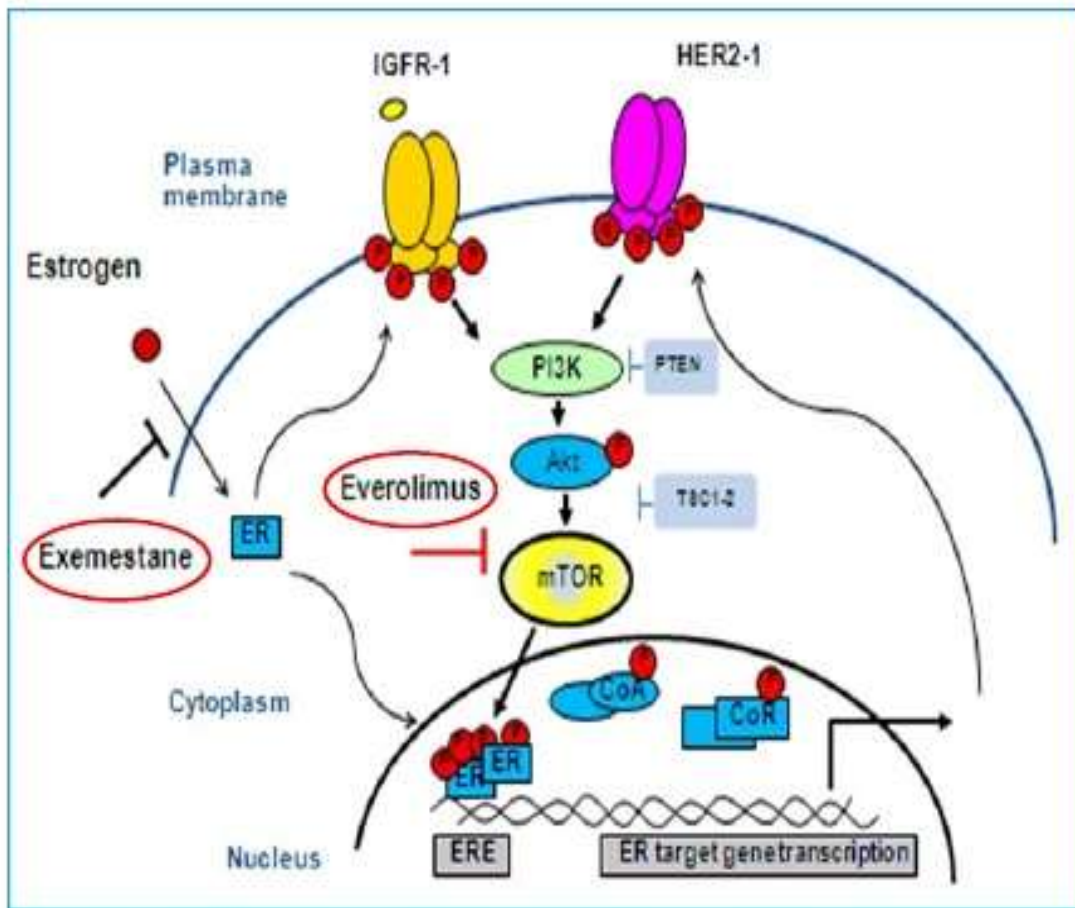
# ER action and signaling



ERE=  
estrogen  
receptor  
elements  
AP-1/SP-1=  
DNA  
responsive  
sites  
TFs-RE=  
transcription  
factors  
response  
elements  
CoA=  
coactivator  
complex



# Crosstalk Between ER and mTOR Signaling



**mTORC1 activates ER in a ligand-independent fashion<sup>1</sup>**

**Estradiol suppresses apoptosis induced by PI3K/mTOR blockade<sup>2</sup>**

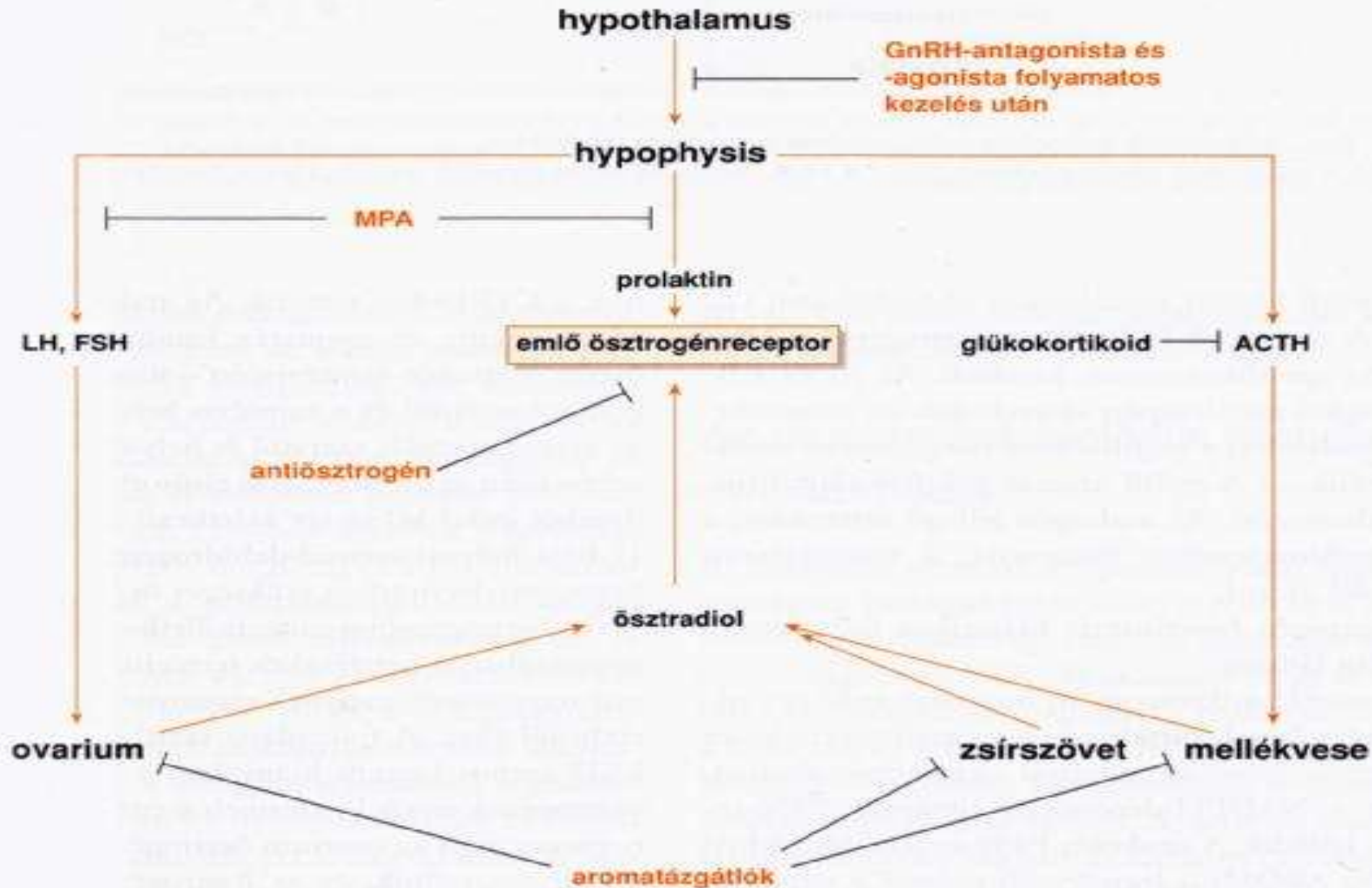
**Hyperactivation of the PI3K/mTOR pathway is observed in endocrine-resistant breast cancer cells<sup>3</sup>**

**mTOR is a rational target to enhance the efficacy of hormonal therapy**

Adapted from Di Cosimo and Baselga, *Nature Clin Prac Oncol*, 2009

1. Yamnik, RL. *J Biol Chem* 2009; 284(10):6361-6369.
2. Crowder, RJ. *Cancer Res* 2009;69:3955-62.
3. Miller, TW. *J Clin Invest* 2010; 120(7):2406-2413.

# AZ ENDOCRIN SZABÁLYOZÁS ÉS BEFOLYÁSOLÁSA



# ENDOKRIN TERÁPIA

## Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

- A SERM az ösztrogén receptor kompetitív antagonistája, interferál a DNS szintézissel illetve gátolja a G0→G1 lépést a sejtciklus során.\*
- Egyes szöveteken agonista hatás
- A legfontosabb gyógyszerek a tamoxifen, raloxifen és toremifen.

*\*J Pharmacol Exp Ther. 2000; 295(2): 431–437.*

*\*\* J Steroid Biochem Mol Biol. 1997; 61(3–6): 241–245.*

## Aromatase inhibitors (AIs)

- Az AI az aromatáz enzimet gátolja, ami a keringő tesztoszteront ösztradiollá illetve az androstendiont ösztronná konvertálja.
- Ez a perifériás átalakulás posztmenopauzában az ösztrogén legfontosabb forrása.\*\*
- Az AI csak akkor hatékony, ha az ösztrogén primer módon már nem termelődik (oophorectomia, menopausa, LHRH terápia).
- A szteroid szerkezetű, irreverzibilis gátlást okoz, a nem-szteroid szerkezetű, reverzibilis gátlást okoz
- A legfontosabb gyógyszerek az Exemestan és Anastrozol/Letrozol.

# ENDOKRIN TERÁPIA

## Szelektív ösztrogén receptor downregulator

- Fulvestrant szteroid szerkezetű antiösztrogén
- A tamoxifennél nagyobb ER kötő aktivitás
- Nincs agonista hatása

## Progesztinek

- Megestrol acetat illetve Medroxyprogeszteron acetat
- Szignifikáns módon csökkenti az AR és ER receptor expressziót
- Emlőrákban a progesztinek hatásmechanizmusa kettős:
  - Egyéb szteroid hormonok hatásának módosítása
  - Direkt cytotoxikus hatás a tumorsejteken

# ENDOKRIN TERÁPIA

- A premenopauzális emlőrákok 60%-a ER pozitív
- A premenopauzális emlőrák kezelésének része, az ovárium ösztrogén szintézis felfüggesztése LHRH agonistákkal (+ tamoxifen vagy AI, vagy fulvestrant).
- Az LHRH agonisták „kimerítik”, az agyalapi mirigy hormontermelését.
- A leggyakrabban alkalmazott LHRH agonisták a goserelin és leuprolid.

# TAMOXIFEN

- Az EBCTCG értékelése 15 éves az adjuváns kezelést követő 15 év analízise alapján arra a következtetésre jutott, hogy a tamoxifen a hormonreceptor pozitív korai stádiumú emlőrák visszaesési rátát 13%-kal ( $p < 0,00001$ ), az emlőrák mortalitást 9,1%-kal ( $p < 0,00001$ ) csökkentette. \*
- Az ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) vizsgálat (n=80000) azt igazolta, hogy ha a tamoxifen terápiát 10 évig folytatják a standard 5 helyett, az emlőrák mortalitás 4%-t tovább csökken. \*\*

International Agency for Research on Cancer (IARC) revealed that 1677000 women were diagnosed with breast cancer in 2012 and 577000 died.

\* *Lancet*. 2005; 365(9472): 1687–1717; \*\* *Lancet*. 2013; 381(9869): 805–816.

# ENDOCRIN REZISZTENCIA I

- Némely korai-stádiumú ER+ emlőrák esetén is komoly a visszaesés lehetősége.\*
- Egy vizsgálat igazolta, hogy az endocrin terápia időtartamának 10 évre növelése kismértékben csökkenti a relapszus esélyét, de az folyamatosan fennáll.\*\*
- Ennek feltételezett oka az, hogy a tumorsejtek „alvó” állapotba kerülnek (tumor dormancy), melynek mechanizmusa nem teljesen ismert (tumor őssejtek; tumor mikrokörnyezet, pl. angiogenezis, immunfaktorok.\*\*\*, \*\*\*\*)

*\*J Natl Cancer Inst 2008; 100 (16): 1179-1183; \*\*Lancet 2013; 381(9869): 805-816;*

*\*\*\*Breast Dis 2006-2007; 26: 87-98;\*\*\*\* Breast Cancer Res Treat 2001; 65(1): 71-75.*

# ENDOCRIN REZISZTENCIA II

- Egy vizsgálat szerint a metasztatikus ER+ tumorokban olyan mutációk jelennek meg, amelyek lehetővé teszik az ER független transcriptiot, proliferációt ez által csökkentve az endokrin kezelések hatékonyságát. \*
- Az ER jelátvitel (phosphatidyl inositol 3-kinase [PI3K] – Akt – mammalian target of rapamycin [mTOR]) változásai ugyancsak fontos szerepet játszanak az endokrin rezisztenciában. \*\*
- A PI3K – Akt – mTOR jelátviteli út fontos szerepet játszik a sejt növekedésben, proliferációban, endokrin – és kemoterápia – rezisztenciában.

*\*Nat Genet 2013; 45(12): 1439-1445; \*\*Ther Adv Med Oncol 2014; 6(4): 154-166.*



# ENDOCRIN REZISZTENCIA III

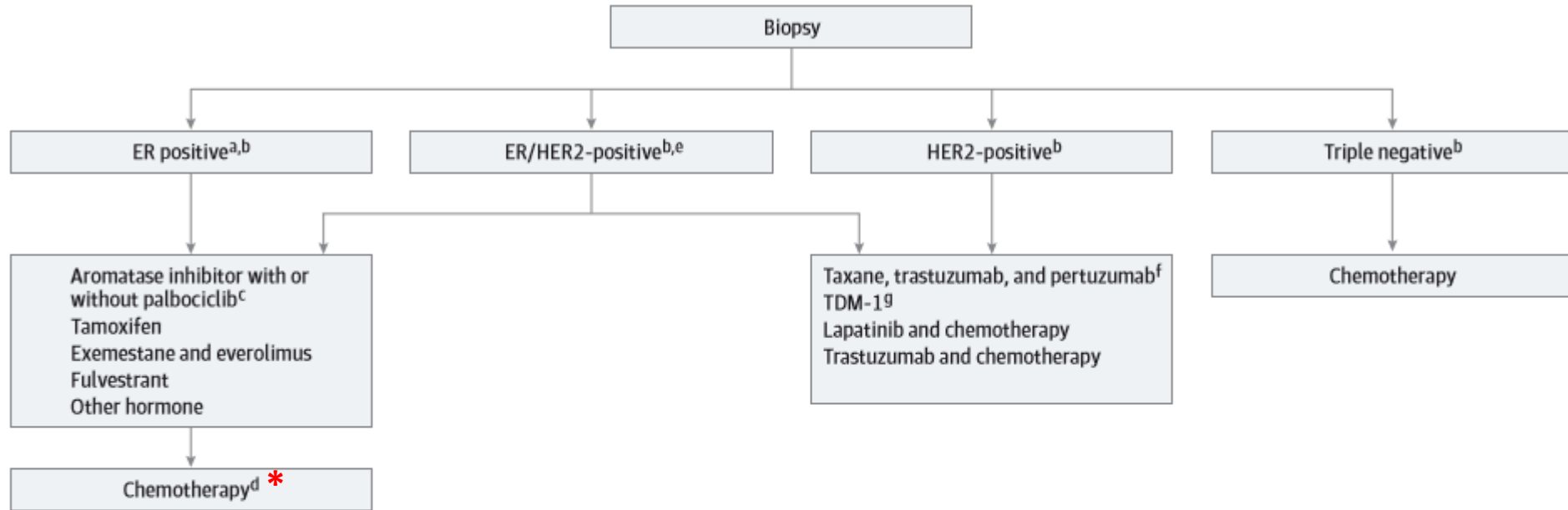
- A BOLERO-2 vizsgálat kimutatta, hogy az everolimus (mTOR gátló) + exemestan hatékonyabb, mint az exemestan a PFS (progression-free survival) vonatkozásában, olyan betegek esetén akiket korábban nemszteroid szerkezetű aromatáz inhibitorral kezeltek.\*

*\*N Engl J Med 2012; 366(6): 520-529;*

Anti-hormone therapy	Study	Duration/Sequence	ER-positive patients (n)	Disease Free Survival
Tamoxifen	ATLAS <sup>25</sup>	5 vs 10 years of tamoxifen	6846	79.2% vs 82.01% HR, 0.90 for yrs 5 to 9 (95% CI, 0.79-1.02). HR, 0.75 for > 9 yrs (95% CI, 0.62-0.90)
	aTTom <sup>26</sup>	5 vs 10 years of tamoxifen	2755	80.8% vs 83.3% HR, 0.99 at yrs 5-6; (95%CI; 0.86-1.15). HR, 0.84 at yrs 7-9; (95% CI, 0.73-0.95). HR, 0.75 at > 9 yrs; (95%, CI 0.66-0.86 <i>P</i> = .003
AI	BIG-198 <sup>34</sup>	5 years tamoxifen vs 5 years AI	6686	81.4% vs 84% HR, 0.81 (95% CI, 0.70-0.93; <i>P</i> = .003)
	ATAC <sup>35</sup>	5 years tamoxifen vs 5 years AI	7839	87.4% vs 89.4% HR, 0.83 (95% CI, 0.71-0.96; <i>P</i> = .013)
Combinations	IES <sup>36</sup>	Tamoxifen x 2-3 years → tamoxifen vs AI for total 5 years	3853	86.8% vs 91.5% HR, 0.68 (95% CI, 0.56-0.82; <i>P</i> < .001)
	Italian study <sup>37</sup>	Tamoxifen x 2-3 years → tamoxifen vs AI for total 5 years	397	85.8% vs 94.6% HR, 0.35; (95% CI, 0.18-0.68; <i>P</i> = .001)
	MA-17 <sup>38</sup>	Tamoxifen x5 years → placebo vs AI x5 years	5048	87% vs 93% HR, 0.57 (95% CI, 0.43-0.75; <i>P</i> = .00008)
	MA-17R <sup>37</sup>	Tamoxifen for any period → AI x5 years a placebo vs AI x 5 years	1895	91% vs 95% HR, 0.66 (95% CI, 0.48-0.91; <i>P</i> = .01)
	DATA <sup>28</sup>	Tamoxifen 2-3 years → 3 vs 6 years of AI	1912	79.4% vs 83.1% HR, 0.79 (95% CI, 0.62-1.02; <i>P</i> = .07)
	IDEAL <sup>39</sup>	Endocrine x5 years → 2.5 vs 5 years AI	1824	87.9% vs 88.4% HR, 0.88 (95% CI, 0.64-1.21; <i>P</i> = .43)
	NSABP B-4 <sup>20</sup>	Endocrine x 5 years → placebo vs AI x 5 years	3966	81.3% vs 84.7% HR, 0.85 (95% CI, 0.73-0.999; <i>P</i> = .048 where significance level at .0418)

**TABLE 1.  
Hallmark Trials  
for Adjuvant  
Anti-Hormone  
Therapy in  
Postmenopausal  
Women.**

**Figure. Schematic for Standard of Care Therapeutic Options for the Treatment of Metastatic Breast Cancer**



<sup>a</sup> Premenopausal women may receive regimens indicated for postmenopausal women if they are treated with ovarian ablation.

<sup>b</sup> Consideration of front-line therapy should be based on previous therapy received for early-stage disease.

<sup>c</sup> Palbociclib may be considered in the front-line setting in combination with letrozole.

<sup>d</sup> Chemotherapy may be considered at any point if a visceral crisis is suspected.

<sup>e</sup> Patients with ER/HER2-positive disease may be treated with either endocrine

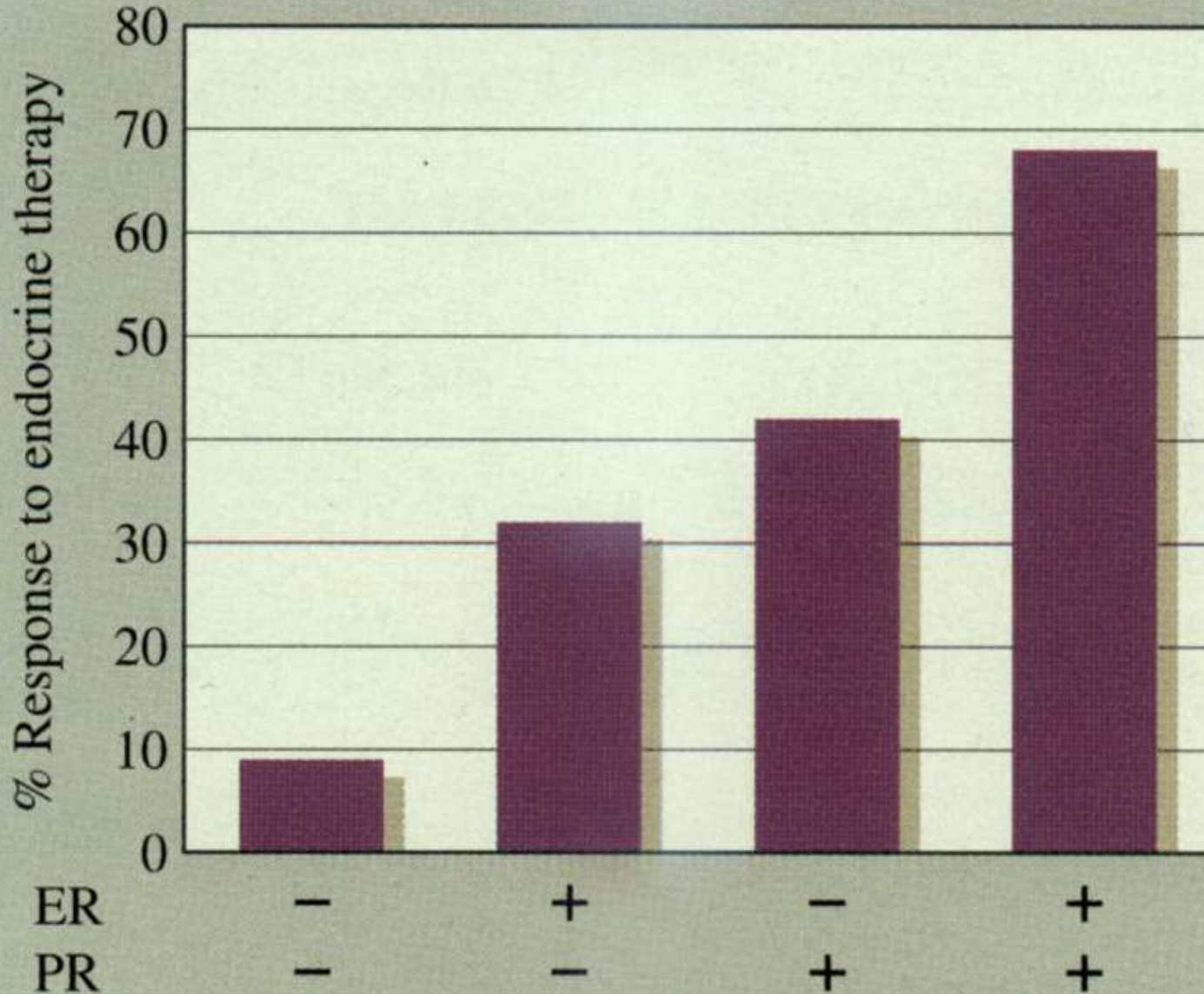
or HER2-targeted therapies alone or in combination as clinically indicated. In particular, endocrine therapy can be considered as monotherapy when patients have bone or soft-tissue disease or are asymptomatic.

<sup>f</sup> Preferred first-line regimen; patients treated without pertuzumab may receive it in combination with trastuzumab with or without chemotherapy as future line therapy.

<sup>g</sup> Preferred second-line treatment for patients progressing on a trastuzumab-based regimen. TDM-1 indicates trastuzumab emtansine.

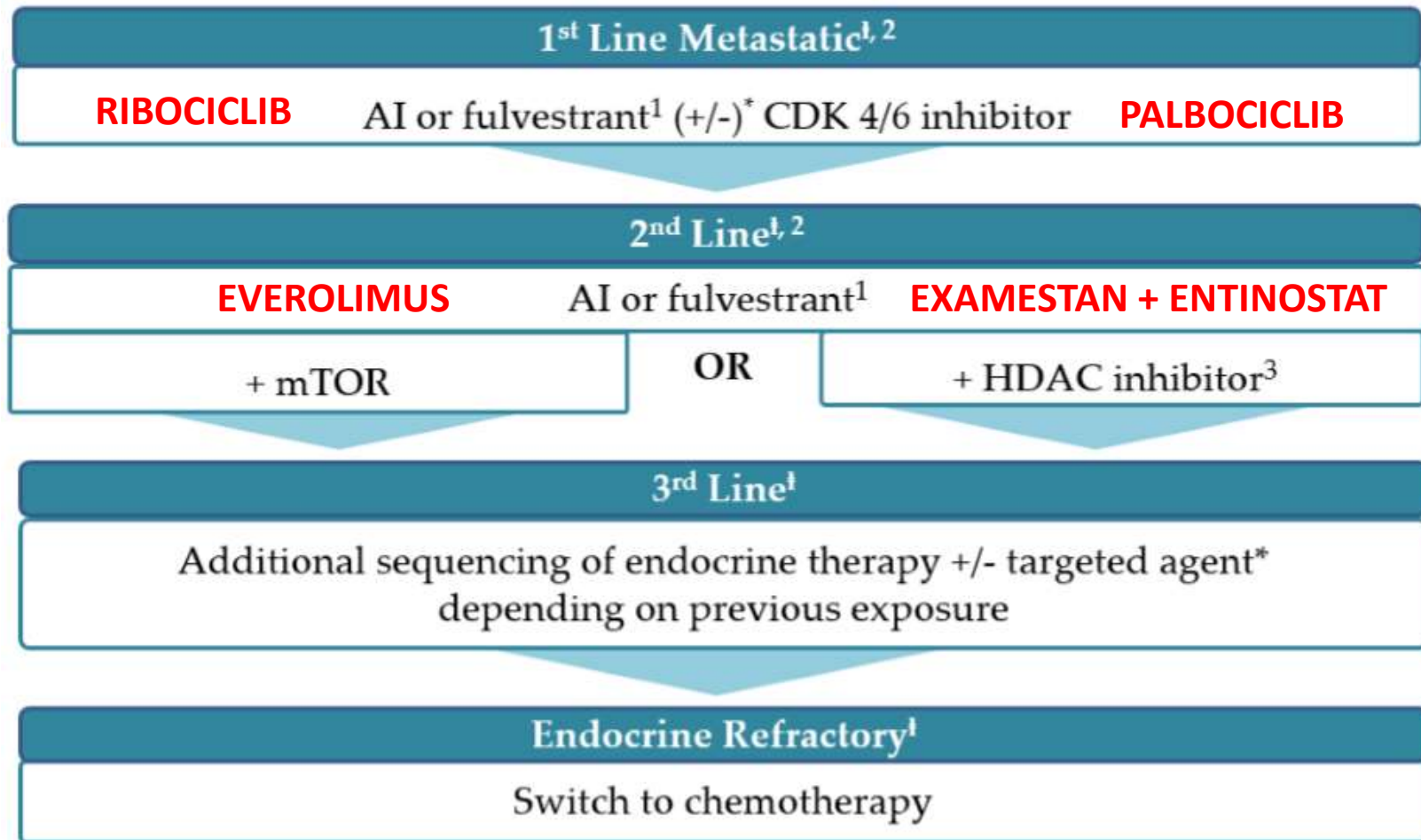
**\*Visceral crisis** is defined as severe organ dysfunction as assessed by signs and symptoms, laboratory studies, and rapid progression of disease. Visceral crisis is not the mere presence of visceral metastases, but implies important visceral compromise leading to a clinical indication for a more rapidly efficacious therapy, particularly since another treatment option at progression will probably not be possible. **ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) 2014.**

# Endokrin kezelés hatékonysága a hormon receptor status függvényében



*Hayes, D.F.: Atlas  
of Breast Cancer.  
1995*

# Proposed sequencing strategy for postmenopausal patients with ER+/HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer.



<sup>†</sup> Participation in a clinical trial is highly encouraged if one is available for patient to participate in

<sup>\*</sup> Decision to add targeted agent depends in part on tumor volume, disease tempo and desire for response

<sup>1</sup> Fulvestrant and AI (aromatase inhibitor) can be used interchangeably depending on prior exposure

<sup>2</sup> If relapse following adjuvant AI was <1 year prior, can proceed to either first line or second line directly

<sup>3</sup> This would be the preferred second line in patients with increased protein acetylation; presently available only on a clinical trial

# Ciklus-dependens kinázok (CDK-k)

- **Ciklus-dependens kinázok (CDK-k) egy serin-threonin kináz család.**
- **Fontos szerepet játszanak a sejt-ciklus folyamatában.**
- **A cyclin D interakciója a CDK4- és CDK6-tal a retinoblastoma (Rb) géntermék hyperfoszforilációját okozza, aminek következtében a sejt-ciklus a G1 check-ponton áthaladva S-fázisba lép.**
- **A cyclin-D – CDK4/6- Rb jelátvitel zavara a kritikus Rb check-pont regulációjának elvesztéséhez vezet, ami számos tumorban kimutatható, illetve összefüggésbe hozható az emlődaganatok endokrin rezisztenciájával.**
- **A változások lehetnek: cyclin-D amplifikáció, mutáció, Rb mutáció, a negatív reguláció elvesztése (pl. p16,3)**

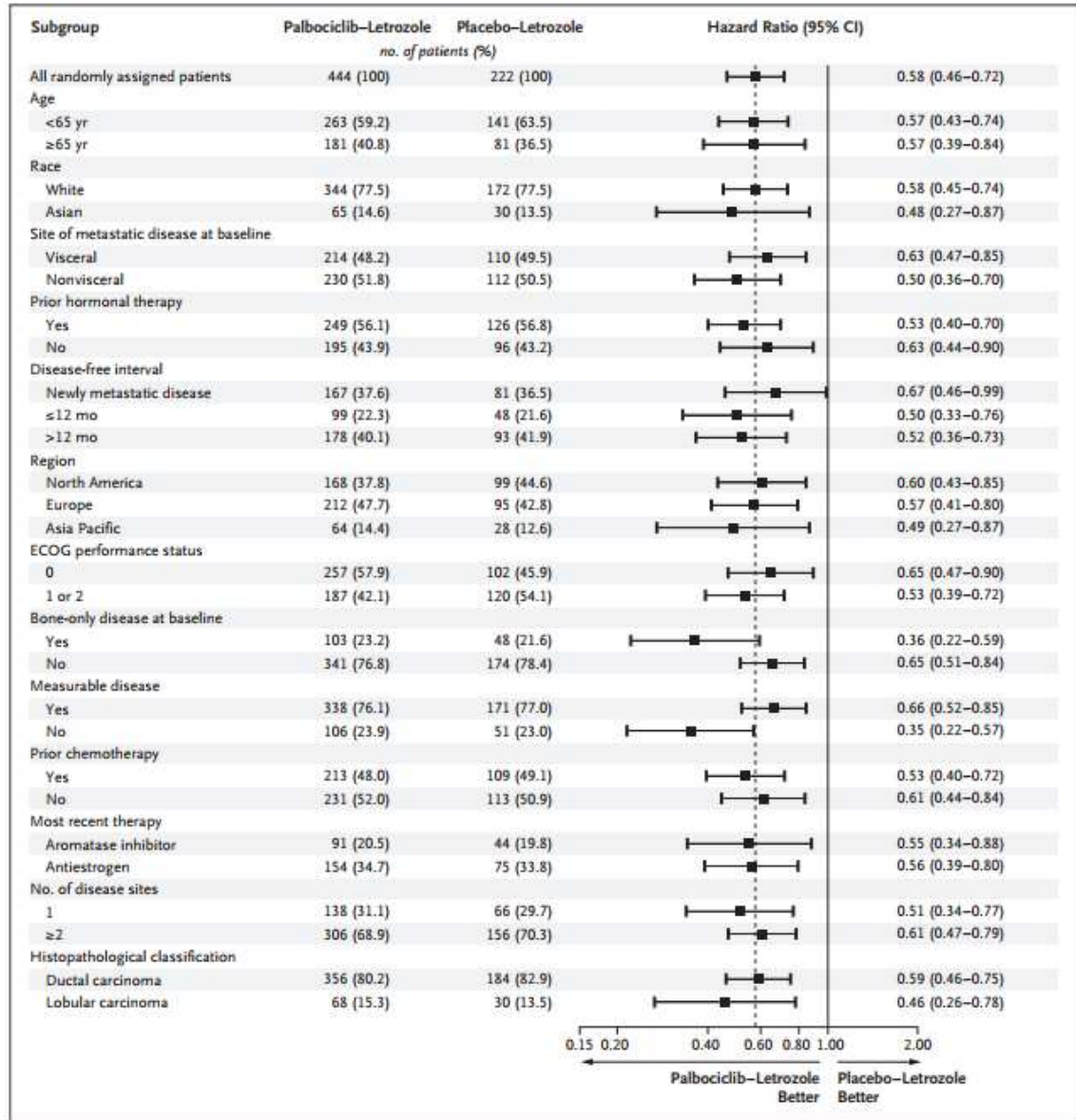
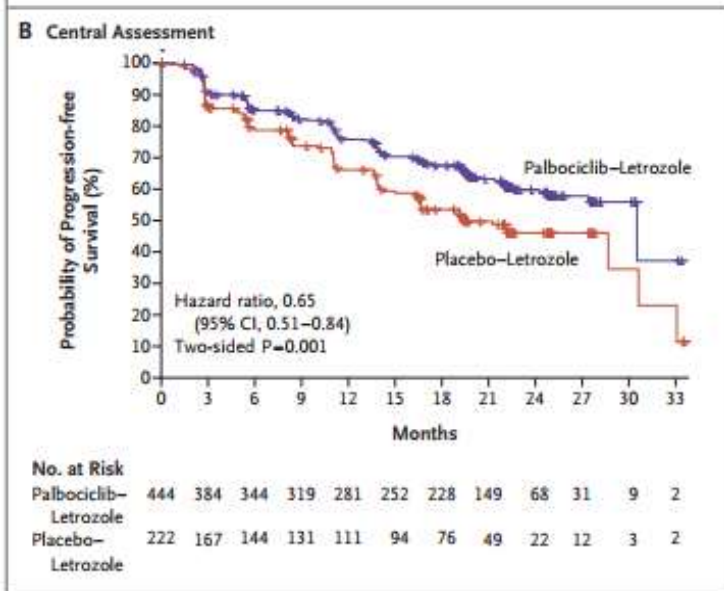
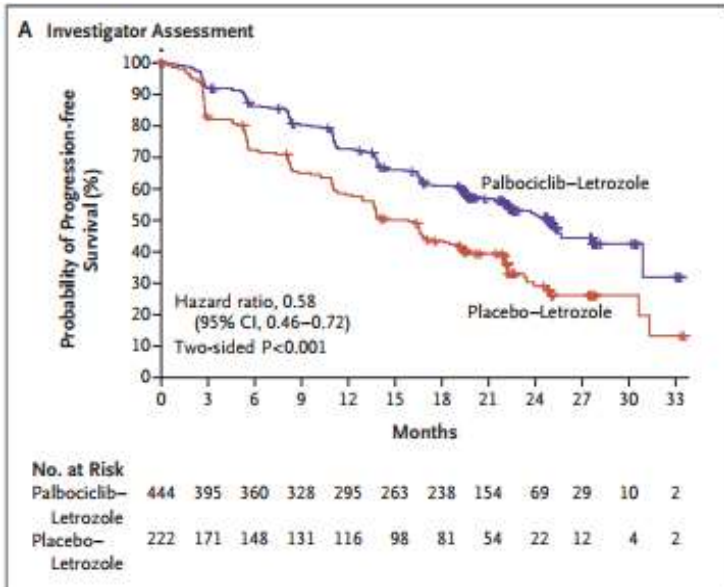


# PALBOCICLIB

- **Palbociclib (Ibrance, Pfizer) egy kismolekulasúlyú CDK4 és CDK6 gátló.\***
- **Preklinikai vizsgálatokban gátolta a ER-pozitív emlőtumorsejtek növekedését, szinergisztikus az antiösztrogénekkal, és visszafordítja az endokrin rezisztenciát.\*\***
- **Ezek alapján került sor a PALOMA (Palbociclib: Ongoing Trials in the Management of Breast Cancer) első vizsgálatra ami egy nyílt, randomizált vizsgálat amely a palbociclib plus letrozole versus letrozole monoterápiát hasonlította össze elsővonalú kezelésként posztmenopauzás ER + és HER2 – előrehaladott állapotú nőbetegeknél.\*\*\***

*\* Mol Cancer Ther 2004; 3: 1427-38; \*\* Breast Cancer Res 2009; 11: R77; \*\*\* Lancet Oncol 2015; 16: 25-35.*

# PALOMA-1 VIZSGÁLAT





**Researchers in the new, phase III trial studied the treatment in 666 women and found a greater than 10-month improvement in progression-free survival compared to letrozole alone (24 months versus 14.5 months). This is equivalent to a 42% reduction in risk. The previous trial also found a 10-month improvement, demonstrating a consistent clinical benefit.**

**The most common adverse events were neutropenia (1.8%) in the combination treatment arm and fatigue (0.9%) in the letrozole-alone arm. Serious adverse events occurred in less than 1% of patients in either arm, except for febrile neutropenia, which occurred in 1.6% of the palbociclib arm, and pulmonary embolism, which occurred in 0.9% of the treatment arm and 1.4% of the control arm.**

# **PALBOCICLIB**

- **On March 31, 2017, the U.S. Food and Drug Administration granted regular approval to palbociclib (IBRANCE<sup>®</sup>, Pfizer Inc.) for the treatment of hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine based therapy in postmenopausal women.**

# **Kisqali<sup>®</sup> (ribociclib)**

- **On March 13 2017 “The US Food and Drug Administration (FDA) has approved Kisqali<sup>®</sup> (ribociclib, formerly known as LEE011) in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy for treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative (HR+/HER2-) advanced or metastatic breast cancer.**
- **“Kisqali is a CDK4/6 inhibitor approved based on a first-line Phase III trial that met its primary endpoint early, demonstrating statistically significant improvement in progression-free survival (PFS) compared to letrozole alone at the first pre-planned interim analysis. Kisqali was reviewed and approved under the FDA Breakthrough Therapy designation and Priority Review programs**

# HDAC (Histone deacetylase)-gátlók

- HDAC-gátlókat régóta alkalmaznak a pszichiátriában és a neurológiában mint hangulat stabilizáló és antiepileptikum.
- Utóbbi időben vizsgálják mint potenciális terápiákat daganatokban\*, parazitás betegségekben\*\* és gyulladásos betegségekben\*\*\*.
- A génexpresszióhoz szükséges a DNS ki- és be-csavarodása a hisztonok körül.
- Ezt a histone acetyl transferas (HAT) enzimek végzik az által, hogy acetylálják a hiszton lysin molekuláit, aminek következtében a chromatin „fellazul” és a transcriptió lehetővé válik.
- Az ellentétes folyamatot a HDAC enzimek végzik, eltávolítják a lysinek acetyl csoportjait, kondenzálják a chromatint és leállítják a transcriptiót.

\* *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2010; 10 (14): 1423–40; \*\**Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010; 18 (1): 415–25; \*\*\**Drug Discovery Today* 2005; 10 (3): 197–204.

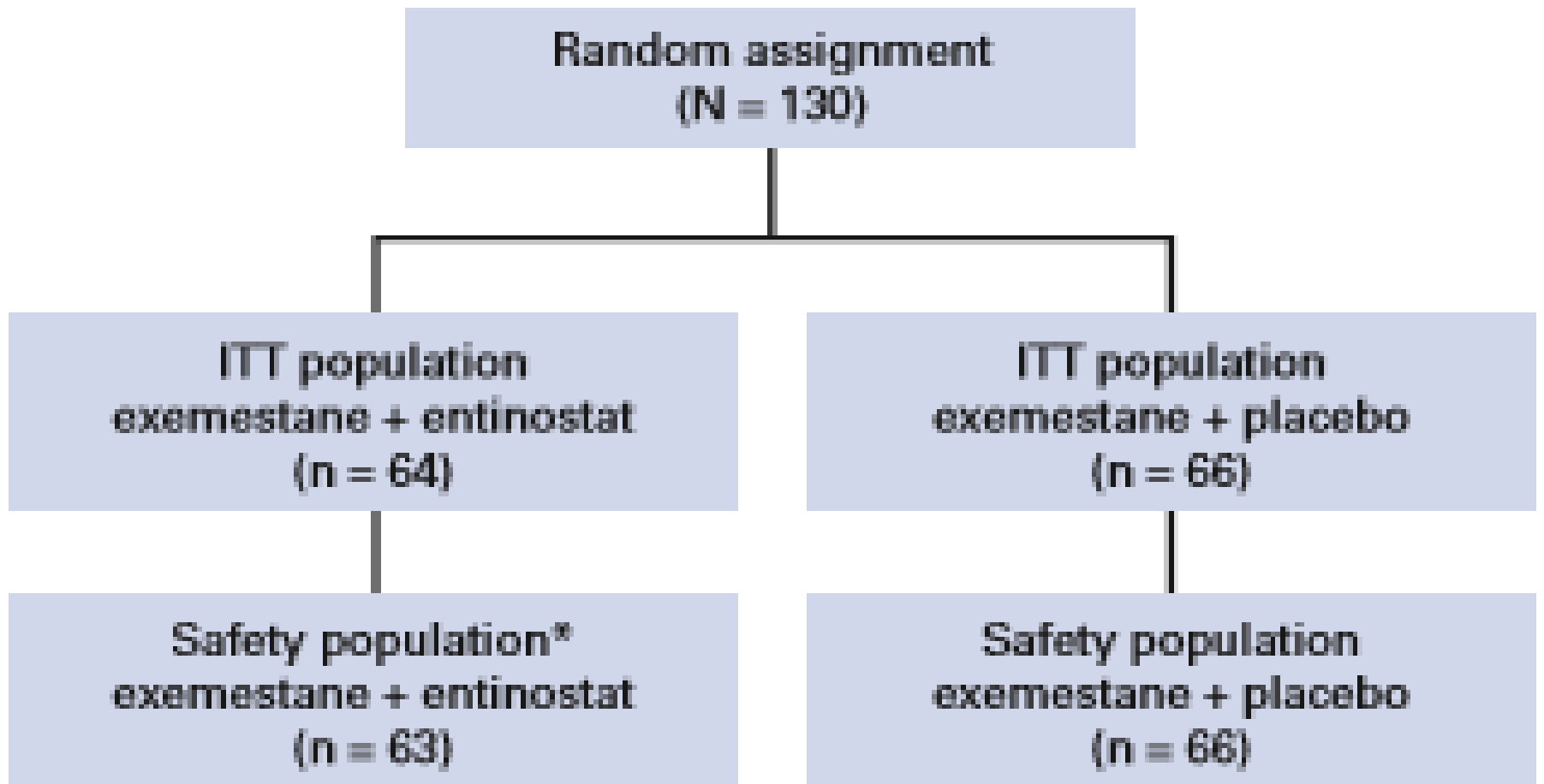
# HDAC (Histone deacetylase)-gátlók

- A pontos onkológiai hatásmód nem teljesen tisztázott, de epigenetikai mechanizmust feltételeznek.\*
- A HDAC-gátlók p21 (WAF1) expressziót okoznak, ami szabályozza a p53 tumor szuppresszor aktivitást.
- Ösztrogén+ER $\alpha$  kötődés mitogén szignál a tumorigenezis szempontjából.
- Újabb adatok szerint a HDAC által mediált chromatin inaktiváció illetve DNS metyláció kritikus komponens az ER $\alpha$  „csendesítés” szempontjából az emlőtumor sejtekben.\*\*

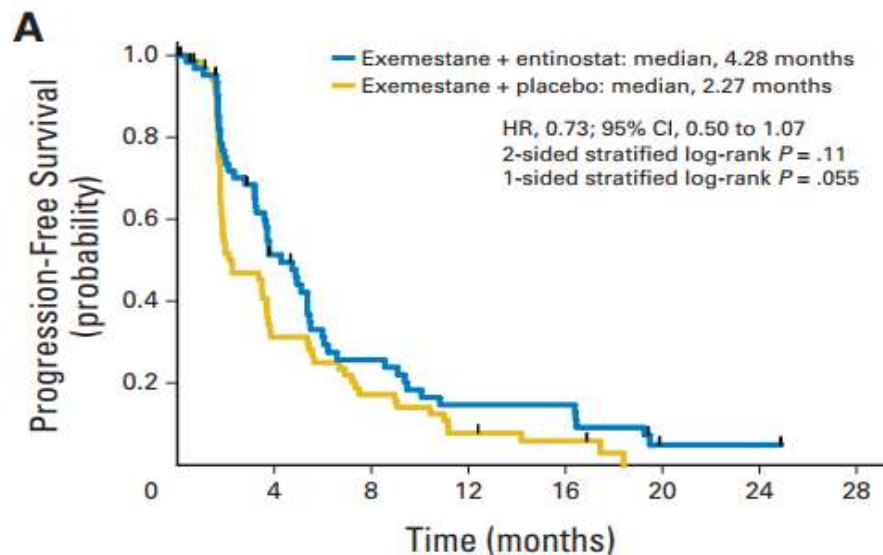
*\*Nature Biotechnology 2010; 28(12): 1259–66; \*\*Breast Cancer Research and Treatment 2005; 94 (1): 11–6.*

# CONSORT diagram

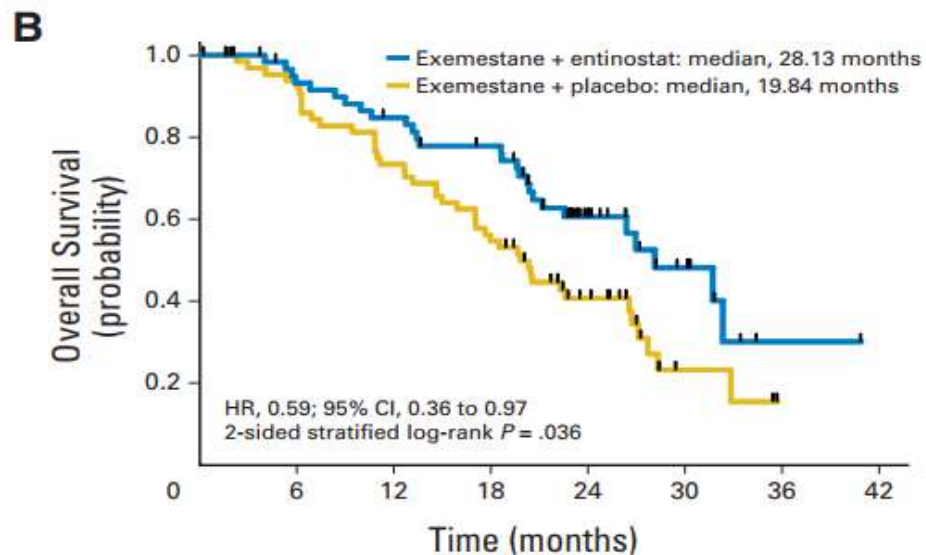
(\*)One patient received no study drug and was excluded from the safety set. ITT, intention-to-treat.



**Kaplan-Meier estimates of (A) progression-free survival (PFS) and (B) overall survival (OS). (A) Vertical tick marks represent the PFS time of patients without progressive disease. (B) Vertical tick marks represent the survival time of patients alive or lost to follow-up as of the last contact.**

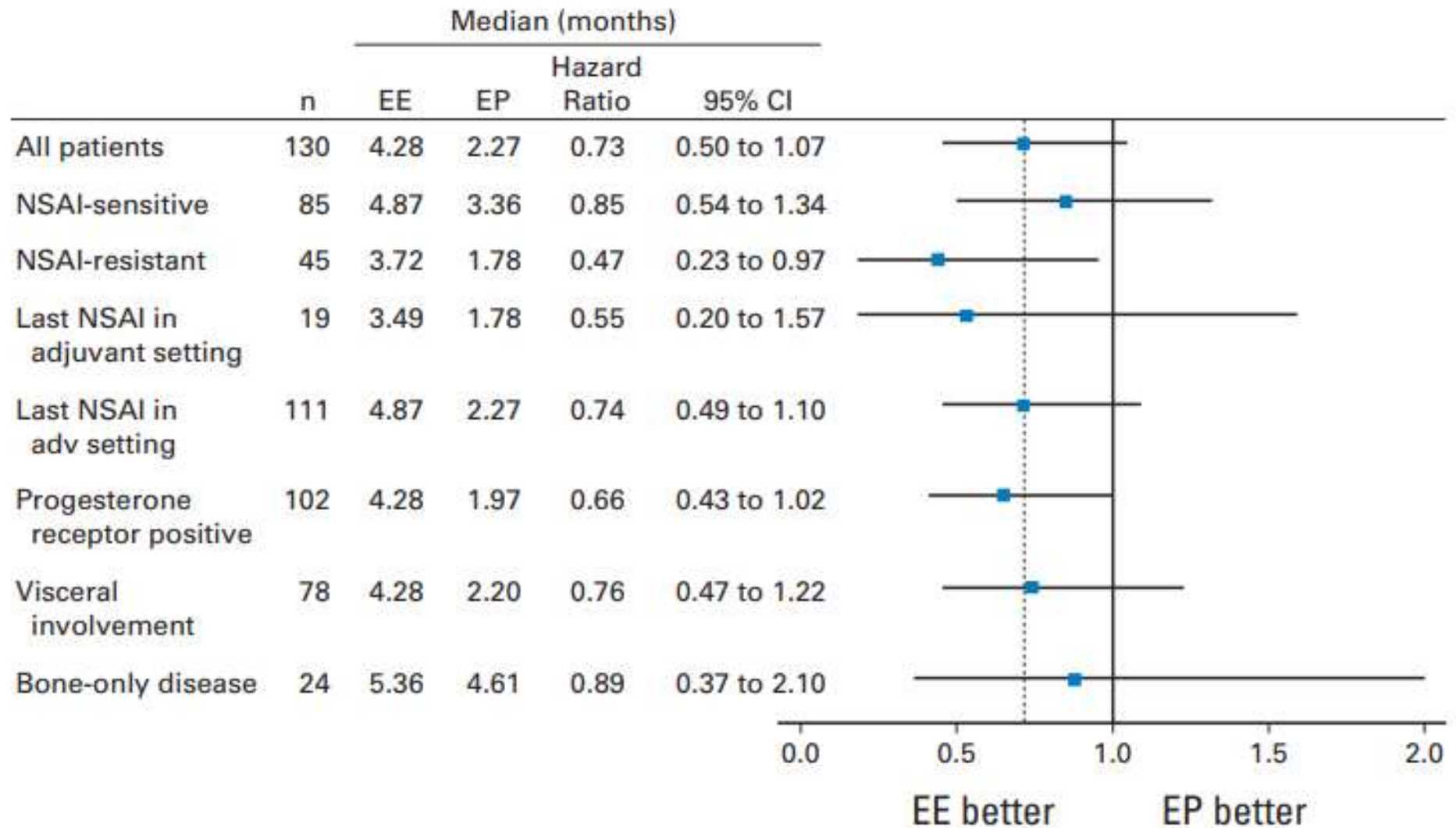


No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28
Exemestane + placebo	66	20	11	5	3	0	0		
Exemestane + entinostat	64	29	14	8	8	1	1		
No. of events									
Exemestane + placebo	44	9	6	1	2	0	0		
Exemestane + entinostat	29	14	6	0	5	0	0		



No. at risk		0	6	12	18	24	30	36	42
Exemestane + placebo	66	60	47	35	18	3	0		
Exemestane + entinostat	64	64	55	49	43	21	9	1	
No. of events									
Exemestane + placebo	4	13	12	8	5	1	0		
Exemestane + entinostat	4	5	4	9	3	2	0		

# Forest plot of progression-free survival for key subgroups. EE, exemestane plus entinostat; EP, exemestane plus placebo; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor





Trial Explores Adding Entinostat to Exemestane for Advanced Breast Cancer

## **FEATURED CLINICAL TRIALS**

**BY:** Marcia Frellick

**REVIEWED BY:** Shannon L. Puhalla, MD

Phase III study needs 600 people with hormone receptor-positive, HER2-negative disease to evaluate whether adding entinostat to exemestane is more effective than exemestane alone

*Trial starts: March 2014    Trial ends: Remains open to enrollment as of June 7, 2017*

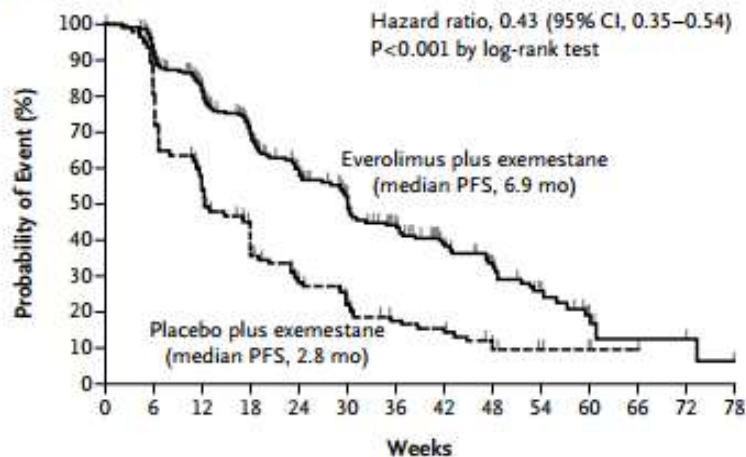
# EVEROLIMUS

- **Az everolimus mTOR (mammalian target of rapamycin) gátló**
- **Az mTOR egy kináz, amely a sejtek energiaellátásban vesz részt (normál és kóros egyaránt)**
- **Az mTOR gátlás megfosztja a sejteket a növekedéshez szükséges energiától**
- **2012 júliusában kapott FDA jóváhagyást posztmenopauzás hormonreceptor pozitív, HER2-negatív emlőrák kezelésére exemestannal együtt adva**

# Everolimus in Postmenopausal Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer

*N Engl J Mmed 2012; 366(6): 521-529*

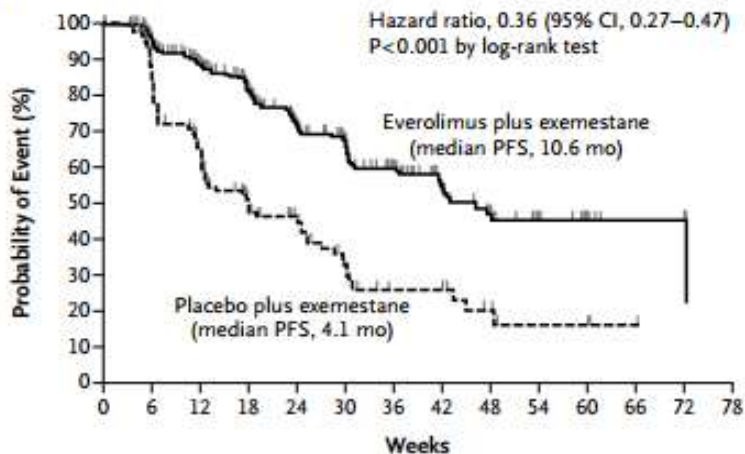
## A Local Assessment



### No. at Risk

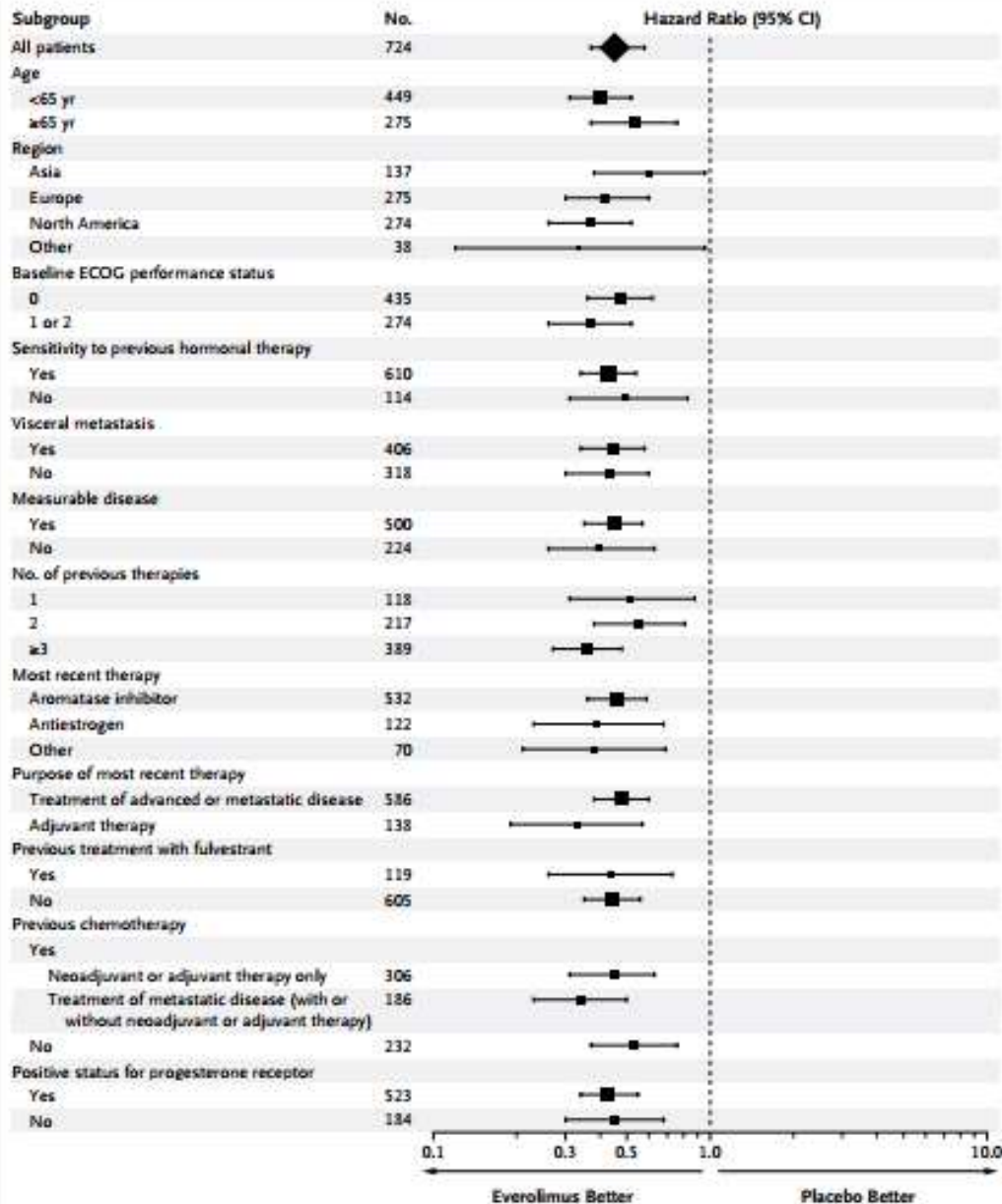
Everolimus	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
Placebo	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

## B Central Assessment



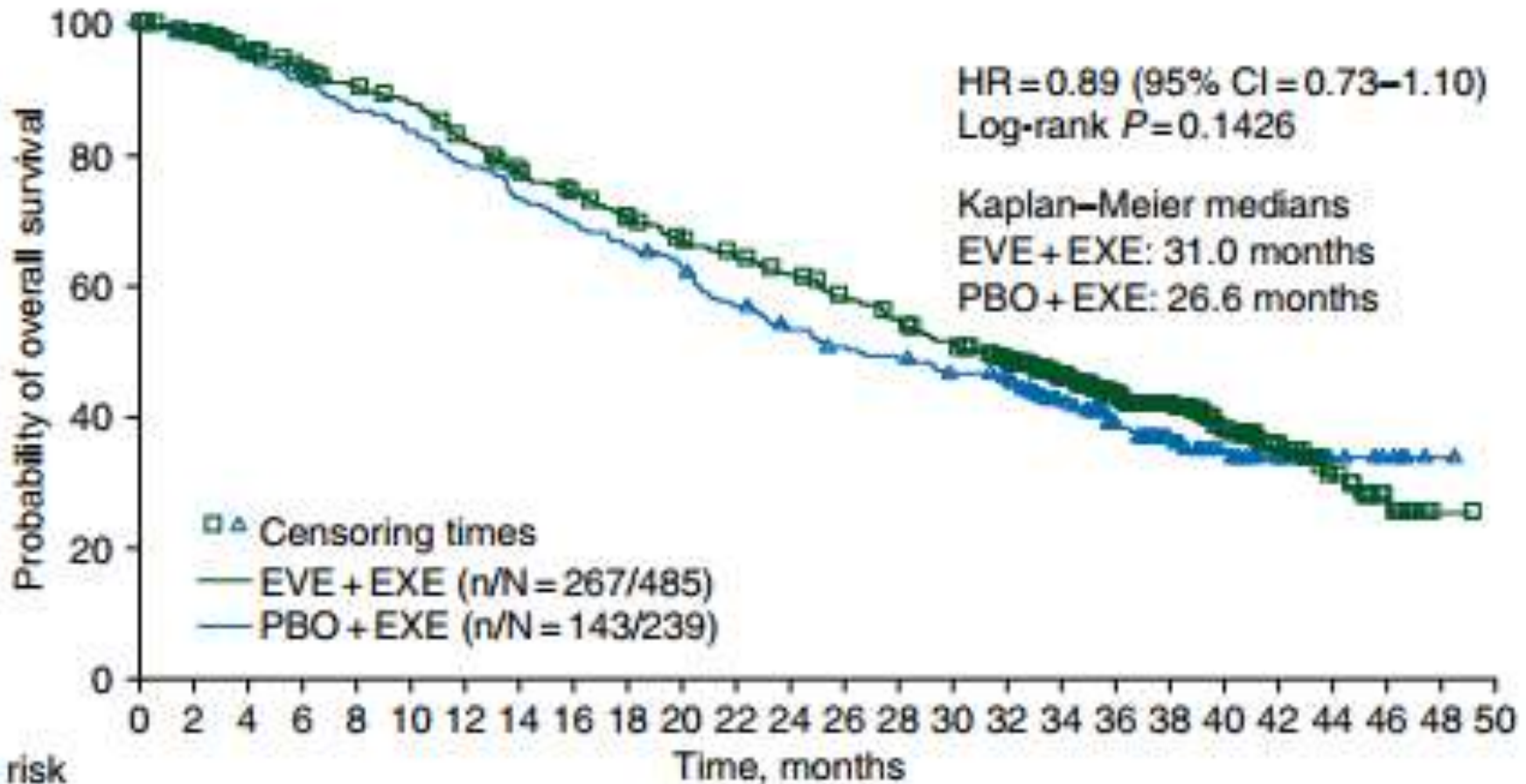
### No. at Risk

Everolimus	485	385	281	201	132	102	67	43	28	18	9	3	2	0
Placebo	239	168	94	55	33	20	11	11	6	3	3	1	0	0



# Kaplan–Meier estimates of overall survival

CI, confidence interval; EVE, everolimus; EXE, exemestane; HR, hazard ratio; PBO, placebo



No. at risk

EVE + EXE	485	471	448	429	414	399	373	347	330	311	292	279	266	248	232	216	196	154	118	91	58	39	23	11	1	0
PBO + EXE	239	232	220	211	201	194	182	170	162	153	145	130	120	113	109	102	98	77	56	41	28	18	8	5	1	0

**Table 1.** Summary of adverse events\*

	Patients, n (%)	
	EVE + EXE (n = 482)	PBO + EXE (n = 238)
Serious adverse events	157 (32.6)	37 (15.5)
Suspected to be drug-related	63 (13.1)	4 (1.7)
Grade 3/4 adverse events	266 (55.2)	70 (29.4)
Suspected to be drug-related	197 (40.9)	20 (8.4)
Adverse events leading to treatment discontinuation	140 (29.0)	12 (5.0)
On-treatment deaths		
Total	22 (4.6)	4 (1.7)
Related to disease progression	14 (2.9)	3 (1.3)
Related to adverse events	8 (1.7)	1 (0.4)
Total treatment exposure, patient-years	378	103
Exposure-adjusted on-treatment deaths (deaths per patient- year)	22 (5.8)	4 (3.9)
On-treatment deaths $\leq$ 4 months from randomization		
Total	11 (2.3)	4 (1.7)
Related to disease progression	6 (1.2)	3 (1.3)
Related to adverse events	5 (1.1)	1 (0.4)
On-treatment deaths >4 months after randomization		
Total	11 (2.3)	0
Related to disease progression	8 (1.7)	0
Related to adverse events	3 (0.6)	0

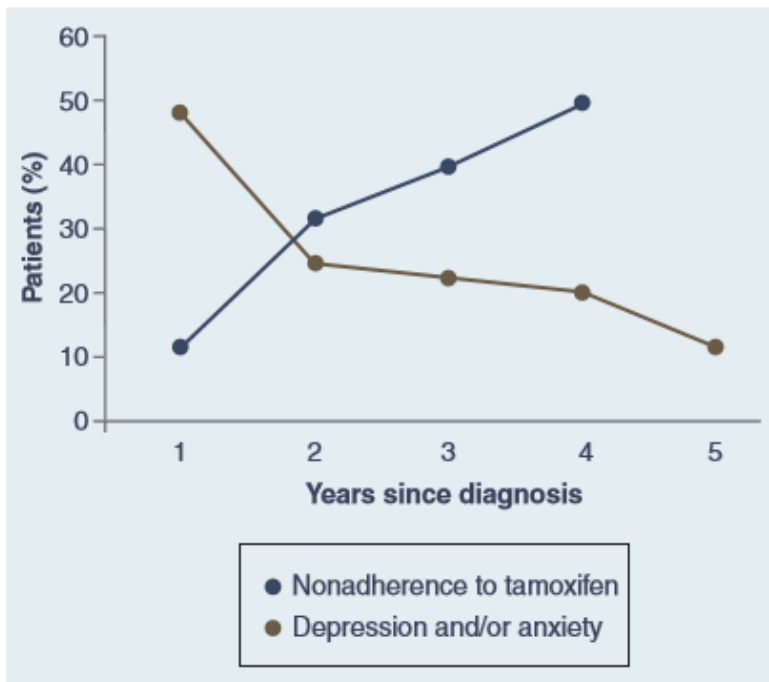
\*Deaths occurring >28 days after end of treatment are not included.  
EVE, everolimus; EXE, exemestane; PBO, placebo.

**Table 1.** Systematic reviews of adherence to adjuvant endocrine therapy

	<b>Tamoxifen</b>	<b>Aromatase inhibitor</b>
Adherence (range) <sup>a,b</sup>	41%–88%	52%–91%
Therapy discontinuation (range) <sup>a</sup>	15%–20% within year 1	5%–25% within 2 years
Five-year therapy discontinuation from meta-regression analysis <sup>b</sup>	47.2% (95% CI, 41.1%–53.5%)	31.0% (95% CI, 25.9 %–37.5%)

<sup>a</sup>Murphy et al. (21).

<sup>b</sup>Huiart et al. (22).



***Adherence to Endocrine Therapy in  
Breast Cancer Adjuvant and  
Prevention Settings  
Rowan T. Chlebowski, Jisang Kim, and  
Reina Haque***

***Cancer Prev Res 2014; 7(4); 378–87.***

**Figure 1.** Nonadherence rates for adjuvant tamoxifen therapy in clinical practice and incidence of depression and/or anxiety in breast cancer patients with early stage disease.

# ÖSSZEFOGLALÁS

- **Az endocrin terápia a posztmenopauzális emlőrák kezelésének alapvető része.**
- **Az endokrin rezisztencia áttörésére új modern terápiák vannak**
- **Az adjuváns endokrin kezelések időtartama fokozódott**
- **A metasztatikus emlőrák első és másodvonalú kezelése ma már kombinált terápia (endocrin+rezisztencia ellenes)**



**Table 2. Relative risk of breast cancer development in women using hormone replacement therapy in the Million Women Study [51]**

Duration of HRT	Relative risk (95% CI)
Never using HRT	1.00 (0.96–1.04)
Previously using HRT:	
shorter than 1 year	0.94 (0.84–1.05)
1–4 years	1.01 (0.92–1.12)
5–9 years	1.14 (1.00–1.30)
10 years and longer	1.05 (0.84–1.30)
Currently using oestrogens alone:	
shorter than 1 year	0.81 (0.55–1.20)
1–4 years	1.25 (1.10–1.41)
5–9 years	1.32 (1.20–1.46)
10 years and long	1.37 (1.22–1.54)
Currently using oestrogens with progestogens:	
shorter than 1 year	1.45 (1.19–1.78)
1–4 year	1.74 (1.60–1.89)
5–9 years	2.17 (2.03–2.33)
10 years and long	2.31 (2.08–2.56)

HRT — hormone replacement therapy; CI — confidence interval

***Lupo M, Dains JE, Madsen LT. Hormone replacement therapy: an increased risk of recurrence and mortality for breast cancer patients? J Adv Pract. Oncol 2015; 6: 322–330***