

# Fulvestrant (Faslodex®) hormonérzékeny emlőrákban. Áttekintés

Nagykálnai Tamás<sup>1</sup>, Landherr László<sup>2</sup>, Laczó Ibolya<sup>3</sup>, Pikó Béla<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Budapest, XV. ker. Egészségügyi Intézményei, Onkológia, <sup>2</sup>Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest; <sup>3</sup>Békés megyei Pándy Kálmán Kórház, Klinikai Onkológia, Gyula

*Az endokrin gyógyszeres kezelés a posztmenopauzális, hormonérzékeny emlőrák bizonyított standardja. A tiszta ösztrogénreceptor-antagonista (downregulátor) fulvestrant az ösztrogén helyett az ER-hez kötődve megváltoztatja a térbeli szerkezetet, melynek következtében megszakad az ER-ről származó jelátvitel, és felgyorsul az ER lebomlása. A fulvestrannak nincs részleges agonista aktivitása. Válogatás nélküli esetekben a „standard dózisú” fulvestrantot és az aromatázgátlót használó betegcsoportok között nincs különbség a TTP-ben, de magasabb dózisban az előrehaladott emlőrák első választású kezelésében az aromatázgátlókhöz képest késleltetheti a progressziót és megnyújthatja a teljes túlélést. Magyar Onkológia 59:251–257, 2015*

**Kulcsszavak:** hormonérzékeny emlőrák, antiösztrogén, aromatázgátlók, fulvestrant, ösztrogénreceptor-downregulátor

*Endocrine agents are well established standards of care in hormone-sensitive postmenopausal breast cancer. The pure estrogen receptor antagonist (down-regulator) fulvestrant after binding to the ER induces its conformational change which disrupts ER signal and accelerates ER degradation. Fulvestrant is devoid of partial agonist activity. In unselected patients there was no difference in TTP between „standard dose” fulvestrant and aromatase inhibitors, but in first-line treatment of advanced breast cancer the elevated dose of fulvestrant may delay progression and may extend the overall survival compared with aromatase inhibitors.*

Nagykálnai T, Landherr L, Laczó I, Pikó B. Fulvestrant (Faslodex®) for hormone sensitive breast cancer. A review. Hungarian Oncology 59:251–257, 2015

**Keywords:** hormone sensitive breast cancer, antiestrogen, aromatase inhibitors, fulvestrant, estrogen receptor down-regulator

Levelezési cím: Dr. Nagykálnai Tamás, XV. ker. Egészségügyi Intézményei, Onkológia, Budapest,  
1152 Rákos út 77/A. Telefon: 06-20-517-1586, e-mail: nagykálnai.tamas@t-online.hu

Közlésre érkezett: 2015. február 16. • Elfogadva: 2015. február 29.

## BEVEZETÉS

A nem szteroid antiösztrogéneknek (tamoxifen, toremifen) köszönhetően az emlőrák kezelése forradalmi változáson ment át a XX. század utolsó évtizedeiben. A tamoxifennek sok millió asszony köszönheti életét, de „szelektív” ösztrogénreceptor-módosító (SERM) lévén egyes szöveteken antagonist, máshol agonista hatásai vannak, így előnyös (emlőrák, csontok) és hátrányos (endometrium) hatásai is vannak. Ma már inkább a szelektív aromatázgátlókkal (anastrozol, letrozol, exemestan) csökkentjük a posztmenopauzában is keringő ösztrogének mennyiségét, ezzel lassítva az ösztrogénreceptorról induló jelátvitelt. Vannak nem szteránvázas aromatázgátlók (NSAI-k: anastrozol, letrozol), és van a szteránvázas, irreverzibilis aromatázinaktivátor (exemestan). Áttétes, hormonérzékeny emlődaganatok első választású kezelésére ma ezek az aromatázgátlók (AI-k) javasoltak, mivel ebben a helyzetben jobbak a tamoxifennél (először általában a nem szteroid gátlókat vetjük be). Sajnos az esetek egy elég jelentős százalékában a hormonérzékeny daganat az AI-k szedése mellett is kiújul vagy áttétet ad, tehát az addigi endokrin kezelésre rezisztenssé válik. Ilyenkor kerül elő a fulvestrantmolekula, egy ösztradiolanalóg, ami az ösztrogénreceptor dimerizációjának megszakításával downregulálja az ösztrogénreceptort, és meggyorsítja az instabil fulvestrant-ösztrogénreceptor komplex szétesését. Ennek következtében csökken a párbeszéd az ösztrogénreceptor és az ösztrogéntől független növekedési faktor jelátvitel között is, így a hormonkezeléssel szembeni rezisztencia is eltolódik (1). A tamoxifennel ellentétben nincs – például az endometriumra gyakorolt – agonista hatása, ezért „tisztá” antagonistának nevezzük (2). A fulvestrantkezelés alatt nem vastagodik meg az endometrium, nem változnak a csontspecifikus turnover markerek, és nem változnak a szexhormonszintek sem (3).

Egy szteránvázas vegyületről van szó, mely kompetitíven kötődik az ER-hez, mégpedig a tamoxifennél nagyobb affinitással. A kötődés után azonnal megindul a receptor degradációja, kimutathatóan csökken a sejt ER-tartalma. Emlőrákban végzett ismételt immunhisztokémiai vizsgálatok szerint a fulvestrant a dózistól függően csökkenti a tumor ER-, PR- és Ki-67-expresszióját (4). Már a korai vizsgálatokban megfigyelték, hogy mivel a fulvestrant hatásmechanizmusa eltér a többi hormonális beavatkozástól, még a tamoxifenrezisztens posztmenopauzális emlőrákban is hatásos (5). A fulvestrant adagolása során egy kedvező lipidcsökkenés is észlelhető: átlagosan 5 fulvestrant 250 mg-os injekció után jelentősen csökkent a vizsgált 51 beteg koleszterin- és LDL-koleszterinszintje, de a HDL-koleszterin és a trigliceridek nem változtak (6). A lipidcsökkentő hatás valószínűleg a progeszteronreceptoron keresztül jön létre.

## KEZDETI VIZSGÁLATOK

A klinikumban a standardnak számító aromatázgátlókkal hasonlították össze a fulvestrantot, több-kevesebb sikerrel. Az egyik legelső klinikai vizsgálat eredményeit 2002-ben közzétették: 451, előzetesen már kezelt, hormonérzékeny, progrediáló posztmenopauzális emlőrákos betegnek vagy havi 250 mg fulvestrant injekciót, vagy napi 1 mg anastrozol tablettát adtak. Átlagosan 14,4 hónap követés után a progresszióig eltelt idő (TTP) gyakorlatilag azonos volt (5,5 vs. 5,1 hónap), kb. azonos volt a válasz tartama, valamint a klinikailag mérhető előny. A teljes túlélés (OR) némileg hosszabb volt fulvestrant mellett. Ezek szerint a fulvestrant az addigi standard hormonkezeléseken túl egy újabb hatásos, jól tolerálható lehetőség előrehaladott (vagy AI-k mellett progrediáló) posztmenopauzális emlőrákban, kb. az anastrozollal egyező mértékben (7). Ugyancsak a 2000-es évek elején az USA-ban is végeztek egy vizsgálatot az anastrozol és a fulvestrant összehasonlítására 400 betegen. A TTP a fulvestrantot kapó betegeknel 5,4 hónap, az anastrozolt szedőknél 3,4 hónap volt. A klinikai előny (CB) előbbi mellett 42,2%, utóbbi mellett 36,1% volt. A válaszoló betegeknel a válasz tartama fulvestrant mellett 19,0 hónap, anastrozol mellett 10,8 hónap volt, az OR mindkét kezelésnél azonosan alakult. Mindkét kezelés jól tolerálható volt. Szintén megállapították, hogy a tamoxifenkúra után progrediáló posztmenopauzális emlőrákban a fulvestrant az anastrozol mellett egy további jó kezelési lehetőséget kínál (8). A fenti európai és amerikai fázis III vizsgálatok összesítésekor (fulvestrant 428 beteg, anastrozol 423 beteg) 15,5 hónap követés után az átlagos TTP 5,5 hónap vs. 4,1 hónapnak adódott, az OR aránya ugyanebben a sorrendben 19,2% és 16,5% volt. A kezelésre válaszoló betegek átlagos élettartama 16,7 vs. 13,7 hónapig tartott. A betegek mindkét endokrin kezelést jól tolerálták, de a fulvestrant mellett lényegesen kevesebb volt az ízületi panasz ( $p=0,0036$ ) (9). A két vizsgálat együttes, 24,5 hónapos követése után a fulvestrant csoportban 27,4, az anastrozol csoportban 27,7 hónapnak adódott az átlagos túlélés (4). Ha az addig kezeletlen, lokálisan előrehaladott vagy áttétes, ER-pozitív és/vagy PR-pozitív emlőrákban „első választású” kezelésként adtak havi 250 mg fulvestrant injekciót (313 beteg), vagy napi 20 mg tamoxifen tablettát (274 beteg), akkor 14,5 hónap követés után az átlagos TTP és az objektív válaszadási arány gyakorlatilag megegyezett, tehát a fulvestrant hormonérzékeny daganatokban a tamoxifenhez hasonló hatású volt (10).

A fentiekhez hasonlóan jártak el az Evaluation of Faslodex versus Exemestan Clinical Trialben (EFFECT) is az NSAI-k után kiújult vagy progrediáló, ER-pozitív, posztmenopauzális emlőrákos betegekben (11). 351 beteg fulvestrantot (loading dózissal, majd 250 mg/hó), 342 beteg napi 25 mg exemestant kapott. Mindkét csoportban 3,7 hónap volt a TTP (HR: 0,963,

$p=0,6531$ ). Az összes mérhető válasz, illetve a klinikai haszon mindkét csoportban azonosan alakult (utóbbi: 32,2% vs. 31,5%,  $p=0,853$ ), tehát a töltőadaggal végzett havi 250 mg-os fulvestrantkezelés és az exemestankezelés egyaránt hatásos az NSAI-k után progrediáló emlőrákban.

Bár nem randomizált vizsgálatban, de igen sok beteg kezelésén keresztül vizsgálták (In-Practice Evaluation Program) Németországban a fulvestrant klinikai hasznát (12). 848 posztmenopauzális, ER-pozitív, többszörösen előkezelt, előrehaladott emlőrákos beteg kapott havi 250 mg dózisban fulvestrantot. 62 komplett és 177 részleges választ figyeltek meg, és egyértelmű klinikai haszon keletkezett 532/848 esetben (62,7%).

## ADAGOLÁS

A 2000-es évek elején végzett kezdeti első- és második választású vizsgálatokban a fulvestrant az eredetileg megállapított havi 250 mg-os dózisban a tamoxifenhez hasonló, és az anasztrozollal megegyező hatást mutatott. Felmerült, hogy a dózis emelésével esetleg javítani lehetne a mutatókon. A nottinghami kutató, Robertson fel is vetette, hogy „töltőadag” használatával lehetne egy jó gyógyszerből még jobbat csinálni (13).

A kezdetben törzskönyvezett 250 mg/hónap fulvestrant-dózis mellett kb. 3-6 hónapot vesz igénybe a steady-state kialakulása, hiszen az im. adott gyógyszer lassan abszorbeálódik, ezért a kezelés 0. napján 500 mg „töltőadagot”, majd a 14. és 18. napokon 250-250 mg-ot, utána már csak havonta 250 mg-ot javasoltak adni (14). Ilyen adagolás mellett az EFECT fázis III vizsgálat farmakokinetikai alcsoportjában szereplő 37 betegnél úgy találták, hogy a maximális fulvestrantkoncentráció (19,7 ng/ml) általában az első hónap 12. napján alakul ki, és a kezelési periódus során 12–15 ng/ml koncentrációban folyamatosan fenn is marad.

A megfelelő dózis megtalálása érdekében a FINDER2 nemzetközi vizsgálatban (magyar vizsgálóként dr. Pápai és dr. Kahán részvételével) három adagolási sémába randomizálták a betegeket: az elsőbe 47 beteg került, ők havi 250 mg-ot kaptak (ez a régebbi törzskönyvezett, „approvált” adag = AD). A második csoportba 51 beteget vettek be, ők a havi 250 mg folyamatos adagok előtt töltőadagokat is kaptak: a 0. napon 500 mg-ot, a 14. és 28. napokon 250-250 mg-ot („loading dose” csoport = LD), majd folyamatosan a havi 250 mg-ot. A harmadik (nagy dózisú = HD) csoportba 46 beteget soroltak be, ők havi 500 mg-ot, de az első 14. napon még egy 500 mg plusz töltőadagot is kaptak (15). Az előzetes kezeléseket után progrediáló posztmenopauzális emlőrákos betegeknél az AD-, LD- és HD-csoportokban sorrendben 8,5%, 5,9% és 15,2% volt az objektív válaszok aránya (ORR). A klinikai haszon (CB) arányok a következőképpen alakul-

tak ugyanebben a sorrendben: 31,9%, 47,1%, 47,8%. A medián TTP 3,1, 6,1 és 6,0 hónapnak adódott. Mindhárom adagolás egyformán jól tolerálható volt. A FINDER1 vizsgálatban ugyanez igazolódott japán betegeken is (16).

A régebbi randomizált klinikai vizsgálatok szerint a fulvestrant a 250 mg-os és az 500 mg-os havi adagokban egyaránt hatásos, de az 500 mg/hó adag talán erősebb hormonális és klinikai aktivitással jár. Ezért a NEWEST (Neoadjuvant Endocrine Therapy for Women with Estrogen-Sensitive Tumors) nagy klinikai vizsgálatban még semmilyen előzetes terápiában nem részesült betegeken összehasonlították a fulvestrant 500 mg és 250 mg havi adagjainak biológiai és klinikai aktivitását (17). A randomizált, nyílt, fázis II neoadjuváns vizsgálat kiinduló hipotézise az volt, hogy az 500 mg-os adag a 250 mg-os adagnál vélhetően erősebben blokkolja az ER-szignált. A biomarkerváltozások mérése a kiinduláskor és a negyedik héten végzett core biopsziával, végül a negyedik hónapban végzett műtét anyagának szövettani feldolgozásával történt. A vizsgálat elsődleges végpontja az „automated computer imaging system”-mel (ACIS) mérhető Ki67 labeling index (LI) alakulása volt. A másodlagos végpontok az ER-fehérjeexpresszió és -funkció, a PgR-expresszió, a tumorválasz és a tolerabilitás voltak. 109 beteg 500 mg, 102 beteg 250 mg fulvestrantot kapott. A negyedik héten az 500 mg fulvestrantadag jobban csökkentette a Ki67 LI-t a 250 mg-os adagnál (-78,8% vs. -47,4%,  $p<0,0001$ ). Az ACIS-sel mért ER-expresszió is erősebben csökkent (-25,0% vs. -13,5%,  $p=0,0002$ ), a PgR-expresszió csökkent, de nem különbözött szignifikánsan (-22,7% vs. -17,6%,  $p=0,5677$ ). Ugyanakkor a H-score módszerrel az ER még erőteljesebb elnyomását észlelték az 500 mg vs. 250 mg összehasonlításban (-50,3% vs. -13,7%,  $p<0,0001$ ), és a PgR-szuppresszió is erősebb volt (-80,5% vs. -46,3%,  $p=0,0018$ ). 16 hét kezelés után a tumorválasz 22,9% vs. 20,6% volt az előző sorrendben, az összes marker ACIS-szel vagy H-score-ral mért értéke jelentősen csökkent. Az endometrium vastagsága és a csontmarkerek nem változtak, és nem volt probléma a biztonságossággal sem.

Pontosan ma sem tudjuk, hogy a fulvestrant jelenleg alkalmazott dózisa elegendő-e az ER maximális mértékű downregulációjához, ezért sorozatos (0. nap, 28. nap, 84. nap) PET/CT-vizsgálattal mérték az áttéti tumorok 18F-fluoroösztradiol (FES) felvételét (18). A vizsgálat szerint a betegek 38%-ában a fulvestrantkezelés alatt is jelentős reziduális ER maradt meg, ami korai progresszióval járhat együtt.

## TÜLÉLÉS

Először a CONFIRM (Comparison of Faslodex in Recurrent or Metastatic Breast Cancer) vizsgálatban igazolódott, hogy a fulvestrant emelt (500 mg/hó) adagja csökkenti a halálo-

zást és meghosszabbítja a teljes túlélést (19). A kettős vak, fázis III, második választású kezelésként végzett vizsgálatba bevett 736 beteget két ampulla, azaz 500 mg fulvestrant (362 beteg), vagy egy 250 mg-os fulvestrant ampulla + egy placeboampulla (374 beteg) im. injekciókkal kezelték azonos ritmusban (0. nap, 14. nap, 28. nap, majd tovább 28 naponként). A 61 év átlagos életkorú betegek 75,3%-a (554 beteg) a végső kiértékelés idejére elhunyt: az 500 mg-os fulvestrant csoportból a betegek 72,1%-a (260 beteg), a 250 mg + placebo csoportból viszont a betegek 78,3%-a halt meg (293 beteg). A halál az 500 mg fulvestrant csoportban 26,4 hónap múlva, a 250 mg + placebo csoportban 22,3 hónap múlva következett be (HR: 0,81, 95% CI 0,69–0,96, nominális  $p=0,02$ , igazított analízis után  $p=0,007$ ). Nem volt statisztikai különbség a válasz időtartamában az 500 mg-os és 250 mg-os csoportok között, de a klinikai előny tartama az 500 mg-os csoportban valamivel hosszabb volt: 9,8 hónap vs. 7,2 hónap (20). A kezelés során bekövetkezett újabb progresszió miatt alkalmazott további kezelésekre (sugár-, kemoterápia, anti-HER2 stb.) a két csoport azonosan (8,3% vs. 8,4% válasz) reagált.

Mivel a dózis megduplázása (havi 250 mg-ról 500 mg-ra való emelése) a CONFIRM vizsgálatban túlélési előnnyel is járt, ezért a FIRST kódnevű fázis II vizsgálatban 205 arra alkalmas, előrehaladott emlőrákos beteget randomizáltak, de első választású kezelésre. A betegek első töltőadagok után havi 500 mg fulvestrantot (102 beteg), vagy napi 1 mg anastrozolt (103 beteg) kaptak (21). Elsődleges végpontként a klinikai hasznot, másodlagos végpontként a progresszióig eltelt időt (TTP) jelölték meg. A klinikai haszon gyakorlatilag megegyezett (72,5% vs. 67%), viszont a TTP lényegesen kedvezőbb volt a fulvestrant használata esetén: fulvestrant mellett 23,4 hónap, míg anastrozol mellett mindössze 13,1 hónap (22). A progresszió kockázata 34%-kal csökkent (HR: 0,66, 95% CI 0,47–0,92). A 2014. év végi analízis szerint a fulvestrant csoportban a betegek 22,5%-a, az anastrozol csoportban csak a betegek 9,7%-a volt még életben, ami azt jelentette, hogy az előbbieket átlagosan 54,1 hónapig, míg az utóbbi módon kezelték átlagosan 48,4 hónapig éltek, és ez a túlélési előny a betegek minden alcsoportjában jelentkezett. A fulvestrant 30%-kal csökkentette az emlőrákos halálozást (HR: 0,70, 95% CI 0,50–0,98). Ez volt a második olyan vizsgálat, melyben igazolták, hogy a fulvestrant 500 mg-os adagjai TTP- és OS-előnnyel járnak a kontrollként használt kezelésekhöz képest.

Egy jelenleg is folyó fázis III nemzetközi vizsgálat (500 mg fulvestrant vs. 1 mg anastrozol, FALCON, NCT01602380) vélhetően meg fogja erősíteni, hogy a fulvestrant ER-pozitív, progrediáló posztmenopauzális emlőrákban első választású kezelésként adva meghosszabbítja az élettartamot az egyéb kezelésekhöz képest, tehát ebben a helyzetben erősen ajánlható.

## KOMBINÁCIÓK AROMATÁZGÁTLÓKKAL

Nem tisztázott, hogy hormonreceptor-pozitív, posztmenopauzális emlőrákban a nem szteroid aromatazgatlók (NSAI-k) utáni első, vagy további progressziók után milyen kezelést kell adni, bár a preklinikai adatok szerint a kettős, komplett ösztrogénblokádnak (az ösztrogénszintézis gátlása plusz az ösztrogénreceptor downregulálása) nagyobb tumorelles hatást vált ki, mint a kettő közül bármelyik önmagában. Tehát elméletileg az aromatazgatlás plusz a fulvestrant kombinációja optimális lehet ER-pozitív emlőrákok második választású kezelésére, mivel megakadályozza a növekedési faktor jelátviteli utak aktiválódását és ezeken az ER-rel való párbeszédét. Speciális, receptorpozitív (aromatazgénnel transzfektált) MCF-7Ca humán emlőrákot hordozó egereket letrozollal, fulvestranttal vagy a kettő kombinációjával kezelték (23). Mindegyik beavatkozás szignifikánsan elnyomta a tumor növekedését a kontrollhoz képest ( $p<0,001$ ), de a legerősebb hatás a kombinált kezelés során keletkezett. Ugyanezen egérmodelleken azt is megfigyelték, hogy a beoltott tumor 5 hét alatt kettőzött meg (24). Ha viszont fulvestrant és anastrozol kombinációjával kezelték az egereket, akkor csak 14 hét alatt következett be a tumor megduplázódása. Ugyanerre az időpontra az egyedül anastrozollal kezelt egerekben kilenceszeresére, az egyedül fulvestranttal kezelt egerekben pedig 12-szeresére nőttek a tumorok. E preklinikai megfigyelések szerint a fulvestrant és valamelyik aromatazgatló kombinációja hatásosabb lehet, mint bármelyik kezelés egymagában, mivel az ösztrogének keletkezésének gátlásával (az aromatazgatlással) a fulvestrant kompetitív inhibitorát iktatjuk ki. De ez az elvárás a klinikumban nem igazolódott.

Előzetesen hormon- és/vagy kemoterápiával kezelt, ER-pozitív posztmenopauzális emlőrák kiújulása esetén napi 2,5 mg letrozolt és havi 250 mg fulvestrantot adtak egy kis amerikai vizsgálatban 32 betegnek (25). A klinikai haszon 71%-ban jelentkezett (3 komplett remisszió, 7 részleges válasz, 13 stabilizálódás), ami arra utal, hogy a teljes ösztrogénblokádnak még elkeseredett esetekben is használható kezelési lehetőség. Az idősebb életkor, a kevesebb előzetes kezelés, a magasabb ER-szintek jobb várható válaszra utalnak.

Egy nagy, az SWOG égisze alatt végzett amerikai fázis III vizsgálatban összehasonlították a napi 1 mg anastrozol, illetve a fulvestrant plusz anastrozol hatásosságát (26). 345 beteg anastrozolt (1. csoport), 349 beteg (2. csoport) kombinált kezelést kapott. Az anastrozol mellett progrediálók válthattak fulvestrantra („cross-over”). Az előrehaladott, hormonérzékeny, posztmenopauzális emlőrákos betegek átlagos életkora mindkét csoportban 65 év volt, HER2-státuszuk csaknem azonos volt (8,5% vs. 10,4% volt HER2-pozitív). A primer analízis idejére (5 év) az 1. csoportban

297, a 2. csoportban csak 268 „esemény” történt. Az átlagos PFS az 1. csoportban 13,5 hónap, a 2. csoportban 15,0 hónap volt. A követési idő alatt egyre javult a kombinált kezelést kapó csoport túlélése: a 3. évben az 1. csoportból 39-en, a 2. csoportból 53-an voltak életben, az 5. évben az anastrozol csoportból csak 3, a kombinált csoportból pedig még 8 beteg volt életben, tehát az anastrozol és a fulvestrant kombináció kissé jobbnak bizonyult az egyedüli anastrozolnál, vagy az anastrozol-fulvestrant szekvenciális adagolásnál.

Ugyanebben az időben Svédországban is végeztek egy FACT nevű vizsgálatot az egyedüli anastrozol és a fulvestrant plusz anastrozol kombináció értékelésére, de nem ilyen sikerrel (27). A betegek kétharmada tamoxifenkezelés utáni progresszióban szenvedett. 256 beteg az egyedüli anastrozolt, 258 beteg a kombinációt kapta. A vizsgálat végeredménye szerint viszont szinte semmi különbség nem volt a két csoport eredményei között: a TTP 10,2 vs. 10,8 hónap, az OS 38,2 vs. 37,8 hónap volt, és a kombináció jóval több hõhullámot okozott.

A bonyolultabb, háromkarú (1:1:1 arányú) SoFEA vizsgálatot az Egyesült Királyságban és Dél-Koreában végezték (28). 243 posztmenopauzális, receptorpozitív, nem szteroid AI után recidivált emlőrákos beteg 500 mg-os fulvestrantot plusz anastrozolt (1 mg), 231 beteg fulvestrantot és placebót, 249 beteg pedig exemestant (25 mg) kapott. A medián PFS az első csoportban 4,8 hónap, a második csoportban 4,8 hónap, míg a harmadik csoportban 3,4 hónap volt. Gyakorlatilag nem volt különbség a fulvestrant plusz anastrozol és a fulvestrant (plusz placebo) csoportok között (HR: 1,00,  $p=0,98$ ), illetve a fulvestrant (plusz placebo) és az exemestan csoportok között (HR: 0,95,  $p=0,56$ ). Ezek alapján a SoFEA kutatói kijelentették, hogy a nem szteroid AI-kra adott válasz elmaradása esetén az előrehaladott, receptorpozitív posztmenopauzális emlőrákban a maximális kettős endokrin kezelés (fulvestranttal és ösztrogéndepprivációval) nem jobb, mint a fulvestrant önmagában, vagy a szteroid AI exemestan önmagában.

Számos ilyen kombinációs vizsgálat eredményének értékelése után a téma szakértője, Angelo Di Leo megállapította azt a tényt (a svéd klinikai vizsgálat után szellemesen „FACT”-nak nevezve), hogy az előzetesen endokrin kezelésben nem részesült (tehát az endokrin terápiák ellen rezisztenciát nem szerzett) emlőrákos betegeknél a kombinált endokrin kezelés (a „poliendokrin terápia”) előnye nem bizonyított (29). Ezért a fulvestrant és egy aromatázgátló együttes adását csak kutatási célból ajánlja használni.

## METAANALÍZISEK

Másfél évvel ezelőtt jelent meg egy metaanalízis, melyben 77 közleményből mindössze 8 volt olyan, melyekben a fulvestrantkezelést valamilyen egyéb endokrin kezeléssel hason-

lították össze randomizált módon (30). Összességében nem volt különbség fulvestrant és a kontrollcsoportok között a TTP tekintetében (HR: 0,94,  $p=0,18$ ). Metaregresszióval az aromatázgátlókhöz képest a fulvestrant mellett valamivel kedvezőbb volt a TTP alakulása, amennyiben első választású kezelésként használták (és ahol kevesebb volt az előkezelt beteg, és ahol magasabb dózisokat használtak). Az endokrin beavatkozások mellett észlelhető mellékhatások gyakorlatilag megegyeztek, de a fulvestrantkezelés mellett jóval kevesebb volt az arthralgia (OR: 0,73,  $p=0,02$ ). A fulvestrant + aromatázgátló kombinációs kezelése során nem hosszabodott meg a TTP, viszont szaporodtak a mellékhatások.

Egy másik fontos, 2013-as metaanalízisben 11 randomizált, kontrollált vizsgálatot hasonlítottak össze (31). Különbéféle fulvestrantadagokat használó vizsgálatokban (három 500 mg-os, öt 250 mg-os, három loading dózisos 250 mg-os) anastrozol, letrozol, megestrol-acetát és exemestan volt az összehasonlítás kontrollja. Különbéféle statisztikai módszerekkel utólag megállapítható, hogy az 500 mg fulvestrant mellett a PFS 10,87 és 17,02 hónap közé várható, és hatásosabb a 250 mg-os adagolásnál, a megestrol-acetátnál és az anastrozolnál, és legalább olyan hatásos, mint a letrozol vagy az exemestan olyan posztmenopauzális, előrehaladott emlőrákos nőknél, akiknél a megelőző endokrin terápia sikertelen volt.

## A HATÁSOSság EMELÉSÉT CÉLZÓ VIZSGÁLATOK

Sok preklinikai és klinikai vizsgálat folyt és folyik jelenleg is a fulvestrant hatásosságának emelése, a szerzett endokrinrezisztencia legyőzése és a várható hatás predikciója érdekében. Csak két érdekesség:

A PI3K/AKT/mTOR jelátviteli út gyakran működésbe lép emlőrákban, melynek következtében endokrin (és az mTOR-gátlás elleni) rezisztencia alakul ki. Egy pán-PI3K-gátlóval ez a rezisztencia esetleg legyőzhető. Egy BELLE-3 kódnevű fázis III randomizált vizsgálat folyik a fulvestrant mellé adott BKM120 nevű PI3K-gátló, illetve a placebo összehasonlítására (32). Egy egészen új randomizált fázis II New York Cancer Consortium NC Trial 8457 kódjelű vizsgálat szerint a proteaszómagátló bortezomibnak (1,6 mg/m<sup>2</sup>) az 500 mg-os fulvestrantkezeléshez való hozzáadása csökkenti a betegség progresszióját (HR: 0,73,  $p=0,06$ ). Ugyanakkor 14%-ról 28%-ra javítja a 12 hónapos progressziómentes túlélést ( $p=0,03$ ) az endokrin kezelésekre refrakter, ER-pozitív áttétes emlőrákban (33). Legújában már – speciális génexpressziós vizsgálattal – ki lehet választani azokat a posztmenopauzális, ER-pozitív, előrehaladott emlőrákos betegeket, akiknél nagy valószínűséggel jó klinikai válasz vagy éppen rezisztencia várható a fulvestrantkezeléstől (34).

## PREMENOPAUZÁLIS EMLŐRÁK

Premenopauzális, ER-pozitív, áttétes emlőrákban goserelinnel elnyomjuk az ovariumok működését, és tamoxifent vagy anasztrozolt adunk mellé. Bartsch és mtsai 26 premenopauzális, tamoxifennel és/vagy aromatázgátlóval előkezelt, 69%-ban zsigeri áttétek formájában progrediáló betegnél a négyhetenkénti 3,6 goserelin mellé 250 mg fulvestrantot adtak. Egy betegnél komplett, három betegnél részleges remissziót láttak, és 11 beteg 6 hónapnál hosszabb időre stabilizálódott, a klinikai benefit (CB) összesen 58%-nak adódott (35). Az átlagos TTP 6 hónap, az átlagos OS 32 hónap volt ezekben az igen súlyos esetekben is.

## FÉRFIEMLŐRÁK

A férfi emlőrákot tamoxifennel (is) kezeljük, de tamoxifenrezisztencia esetén nem nagyon ismerjük a teendőket, hiszen a ritka megbetegedés miatt alig van értékelhető adat. Zagouri és mtsai az irodalomban talált ilyen vonatkozású tanulmányok közül összesen 5 alkalmas közlemény 23 betegét emelték ki, melyekben a betegek életkora 63,1 év volt, 87,5%-uk adjuváns endokrin kezelést is kapott. Fulvestrantadagolás után a betegek 26,1%-a részleges remisszióba került, 47,8%-uk stabilizálódott, és csak 26,1%-uk progrediált a rövid megfigyelési idő alatt (36). Az átlagos PFS 5 hónap volt.

## IRODALOM

1. Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res* 51:3867–3873, 1991
2. Addo S, Yates RA, Laight A. A phase I trial to assess the pharmacology of the new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers. *Br J Cancer* 87:1354–1359, 2002
3. Croxtall JD, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Drugs* 71:363–380, 2011
4. Bundred N. Preclinical and clinical experience with fulvestrant (Faslodex) in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Cancer Invest* 23:173–181, 2005
5. McKeage K, Curran MP, Plosker GL. Fulvestrant: a review of its use in hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women with disease progression following antiestrogen therapy. *Drugs* 64:633–648, 2004
6. Camerini A, Rondini M, Garrone O, et al. Fulvestrant treatment is associated with cholesterol plasma level reduction in hormone-receptor-positive metastatic breast cancer patients. *Cancer Biol Ther* 8:1450–1455, 2009
7. Howell A, Robertson JF, Quaresma AJ, et al. Fulvestrant, formerly ICI 162,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 20:3396–3403, 2002
8. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole

in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 20:3386–3395, 2002

9. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 98:229–238, 2003
10. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 22:1605–1613, 2004
11. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. 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 EFACT. *J Clin Oncol* 26:1664–1670, 2008
12. Warm M, Kates R, Overkamp F, et al. Benefits of early and prolonged fulvestrant treatment in 848 postmenopausal advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 125:127–136, 2011
13. Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex) – how to make a good drug better. *Oncologist* 12:774–784, 2007
14. McCormack P, Sapunar F. Pharmacokinetic profile of the fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 8:347–351, 2008
15. Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, et al. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res Treat* 123:453–461, 2010
16. Ohno S, Rai Y, Iwata H, et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol* 21:2342–2347, 2010
17. Kuter I, Gee JM, Hegg R, et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 133:237–246, 2012
18. Van Kruchten M, de Vries EG, Glaudemans AW, et al. Measuring residual estrogen receptor availability during fulvestrant therapy in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Discovery* 5:72–81, 2015
19. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 106:djt337, 2014
20. Garnett SA, Martin M, Jerusalem G, et al. Comparing duration of response and duration of clinical benefit between fulvestrant treatment groups in the CONFIRM trial: application of new methodology. *Breast Cancer Res Treat* 138:149–155, 2013
21. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 27:4530–4535, 2009
22. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: Overall survival from the phase II “FIRST” study. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, Abstr. S6-04, 2014
23. Jelovac D, Macedo L, Golubeva OG, et al. Additive antitumor effect of aromatase inhibitor letrozole and antiestrogen fulvestrant in a postmenopausal breast cancer model. *Cancer Res* 65:5439–5444, 2005
24. Macedo LF, Sabnis GJ, Golubeva OG, Brodie A. Combination of anastrozole with fulvestrant in the intratumoral aromatase xenograft model. *Cancer Res* 68:3516–3522, 2008

25. Copur MS, Obermiller AM, Ramaekers R, et al. Letrozole and fulvestrant combination in second line or more for estrogen receptor positive metastatic breast cancer; efficacy and predictive factors of response. *J Cancer Sci Ther* S2:003, 2011
26. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 367:435–444, 2012
27. Bergh J, Jönsson PE, Lindbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 30:1919–1925, 2012
28. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14:989–998, 2013
29. Di Leo A, Malorni L. Polyendocrine treatment in estrogen receptor-positive breast cancer: a „FACT” yet to be proven. *J Clin Oncol* 30:1897–1900, 2012
30. Al-Mubarak M, Sacher AG, Ocana A, et al. Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 39:753–758, 2013
31. Cope S, Ouwens MJ, Jansen JP, Schmid P. Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models. *Value Health* 16:403–417, 2013
32. Di Leo A, Germa C, Weber D, et al. Phase III randomized study of the oral pan-PI3K inhibitor BKM120 with fulvestrant in postmenopausal women with HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer, treated with aromatase inhibitor, and progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment – BELLE-3. *Cancer Res* 72(24 Suppl):Abstr. OT2-3-08, 2012
33. Adelson KB, Ramaswamy B, Sparano JA, et al. Randomized phase II trial of fulvestrant alone or in combination with bortezomib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors. A New York Cancer Consortium Trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstr. S6-03, 2014
34. Knudsen S, Jensen T, Hansen A, et al. Development and validation of a gene expression score that predicts response to fulvestrant in breast cancer patients. *PLoS One* 9:e87415, 2014
35. Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff AM, et al. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 48:1932–1938, 2012
36. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 149:269–275, 2015