

Faslodex 500 a nové možnosti léčby

Katarína Petraková

Masarykův onkologický ústav, Brno

Jedním ze základních léčebných postupů u metastatického karcinomu prsu je hormonální léčba. U pacientek s pozitivními estrogenovými receptory by měla být zvažována jako první léčebná možnost, a to hlavně kvůli účinnosti a dobré toleranci. Viscerální metastázy by neměly být kritériem pro upřednostnění chemoterapie před hormonální léčbou. V první linii hormonální léčby postmenopauzálních pacientek je doporučován inhibitor aromatázy, a to hlavně kvůli dobré toleranci. Tamoxifen však zůstává akceptovatelnou možností. Výsledky nejnovějších klinických studií CONFIRM a FIRST podporují použití fulvestrantu v dávce 500 mg každé 4 týdny u pacientek po selhání předchozí hormonální léčby.

Klíčová slova: hormonální léčba, metastatický karcinom prsu, fulvestrant 500 mg.

Faslodex 500 and new treatment options

One of the principal therapeutic procedures in metastatic breast cancer is hormonal therapy. In patients with positive oestrogen receptors, it should be considered as first-line therapy, particularly due to its efficacy and good tolerability. Visceral metastases should not be a criterion in favour of chemotherapy over hormonal therapy. Since they are well tolerated, aromatase inhibitors are recommended as first-line hormonal therapy in postmenopausal patients. However, tamoxifen remains an acceptable option. The results of the recent CONFIRM and FIRST clinical trials support the use of 500 mg fulvestrant every four weeks in patients in whom prior hormonal therapy failed.

Key words: hormonal therapy, metastatic breast cancer, fulvestrant 500 mg.

Onkologie 2010; 4(2): 106–109

Úvod

Karcinom prsu se liší od většiny ostatních nádorů hlavně tím, že jeho vznik a růst je závislý na hladině ženských pohlavních hormonů. Nejčastěji se vyskytujícím histologickým typem je invazivní duktální karcinom. Estrogenové receptory (ER) nebo progesteronové receptory (PR) exprimují přibližně 65 % těchto nádorů u premenopauzálních pacientek a 80 % nádorů u postmenopauzálních pacientek (1). Vzhledem k tomu, že až dvě třetiny pacientek s nově diagnostikovaným karcinomem prsu jsou postmenopauzální, lze předpokládat, že karcinomy prsu s pozitivními estrogenovými receptory tvoří až tři čtvrtiny všech karcinomů prsu (2). Díky screeningu a zavedení nových diagnostických metod je až 90 % karcinomů prsu diagnostikováno ve stadiu, kdy je onemocnění potenciálně kurabilní (3). Více než u poloviny těchto pacientek se ale po skončení adjuvantní léčby objeví lokální nebo vzdálená recidiva onemocnění (4).

Metastatický karcinom prsu je i při současných léčebných možnostech inkurabilní onemocnění. Hlavními cíli léčby metastatického karcinomu prsu je prodloužení života, kontrola symptomů nemoci a kvalita života pacientek. Za poslední desetiletí se přežívání pacientek s metastatickým karcinomem prsu významně prodloužilo, a to i díky účinnější hormonální léčbě.

V současné době máme k dispozici výsledky dalších klinických studií, které hodnotí přínos

hormonální léčby u pacientek s metastatickým karcinomem prsu.

Klinická studie FIRST

Na základě výsledků klinických studií byla doporučena dávka fulvestrantu v léčbě metastatického karcinomu prsu 250 mg každé čtyři týdny (5, 6). Některé studie však prokázaly jeho lepší léčebnou účinnost v dvojnásobné dávce, tedy 500 mg každé 4 týdny. Jednou z nich je například neoadjuvantní klinická studie, která u 211 pacientek srovnávala účinnost standardní dávky fulvestrantu proti vyšší dávce. K výraznějšímu snížení proliferace nádorových buněk, která byla měřena pomocí indexu Ki 67, došlo při léčbě vyšší dávkou fulvestrantu (7).

Z těchto předpokladů vychází i klinická studie FIRST, která srovnává léčbu fulvestrantem ve vyšší dávce 500 mg každé čtyři týdny s léčbou anastrozolem v dávce 1 mg denně v první linii metastatického karcinomu prsu s pozitivními estrogenovými receptory. Do studie bylo zařazeno celkem 205 pacientek. Adjuvantní hormonální léčba byla u pacientek přípustná, interval od ukončení léčby však musel být delší než 12 měsíců. Primárním cílem studie byl klinický benefit, který byl definovaný jako porce pacientek, které dosáhly kompletní nebo parciální remise onemocnění dle RECIST kritérií nebo stabilizace onemocnění po dobu nejméně 24 týdnů. Sekundárními cíli byla doba do progresu onemocnění, léčebná odpověď, trvání klinického benefitu a trvání léčebné odpovědi.

Podle výsledků klinické studie, publikované v Journal of Clinical Oncology, byl fulvestrant ve vyšší dávce nejméně stejně účinný jako anastrozol v parametru klinického benefitu (72,5 % vs. 67,0 %; interval spolehlivosti 0,72–2,38; $p = 0,386$), to stejné platí pro parametr léčebné odpovědi (36,0 % vs. 35,5 %; interval spolehlivosti 0,56–1,87; $p = 0,947$). Pacientky léčené fulvestrantem však měly signifikantně delší dobu do progresu onemocnění (graf 1).

V době hodnocení výsledků progredovalo 29,4 % pacientek léčených fulvestrantem a 41,7 % pacientek léčených anastrozolem (HR 0,63; interval spolehlivosti 0,39–1,00; $p = 0,0496$). Delší doba do progresu se promítla i do delší doby trvání klinického benefitu a trvání léčebné odpovědi (graf 2) (8).

Medián trvání léčby fulvestrantem byl 9,2 měsíce (rozmezí 1 až 20,5 měsíce). Pacientky léčbu dobře tolerovaly. Závažné nežádoucí účinky mělo 9,7 % pacientek léčených anastrozolem a 11,9 % pacientek léčených fulvestrantem. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientek léčených fulvestrantem byla kostní bolest (13,9 %), nauzea (10,9 %), artralgie (9,9 %) obstrukce (9,9 %).

Klinická studie CONFIRM

Další studie, která použila fulvestrant v dávce 500 mg v intervalu 4 týdny, je dvojité slepé randomizovaná multicentrická klinická studie III. fáze, která srovnává různé dávky fulvestrantu v druhé linii léčby pacientek s metastatickým



Arimidex[®]
anastrozol

FASLODEX[™]
fulvestrant

Zoladex[®]
goserelin

SafeSystem[®]

karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory. Do studie bylo zařazeno celkem 736 pacientek, u kterých selhala předchozí hormonální léčba (inhibitor aromatázy nebo antiestrogen). Zajímavé je, že až 66 % pacientek mělo viscerální metastázy. Pacientky byly léčeny buď dávkou 250 mg v intervalu každé čtyři týdny, nebo dávkou 500 mg v nasycovací dávce den 1., 15. a 29. a potom v intervalu čtyři týdny.

Primárním cílem studie byla doba do progresse onemocnění. Sekundárními cíli léčebná odpověď, délka trvání léčebné odpovědi, celkové přežívání a nežádoucí účinky léčby. Pacientky léčené vyšší dávkou fulvestrantu měly větší klinický benefit z léčby než pacientky léčené nižší dávkou (45,6 % vs. 39,6 %; interval spolehlivosti 0,95–1,71) a měly delší dobu do progresse onemocnění (6,5 vs. 5,5 měsíce; $p = 0,006$) (graf 3).

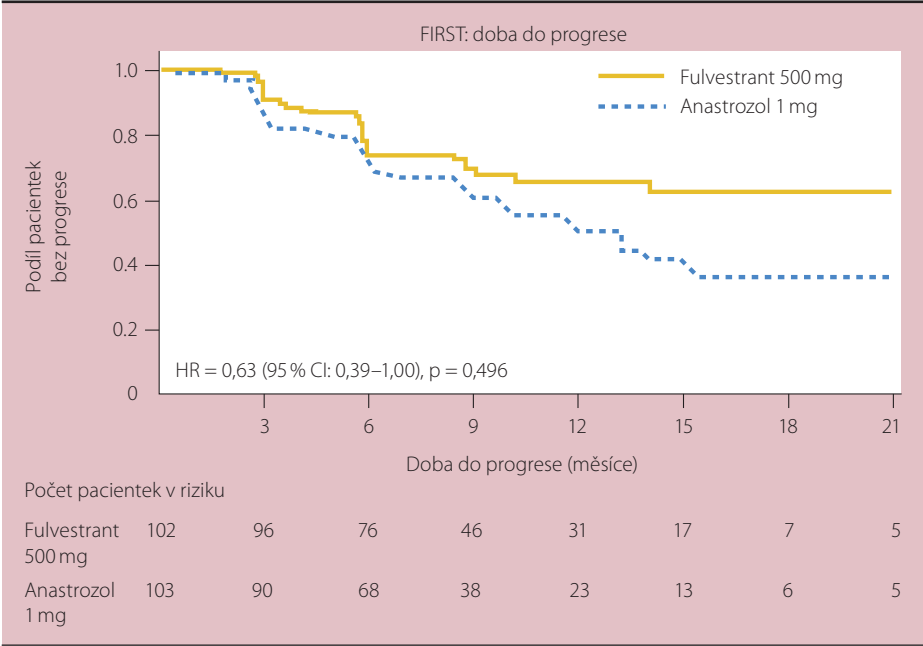
V celkovém přežívání pacientek nebyl rozdíl mezi léčebnými rameny (25,1 vs. 22,8 měsíce; $p = 0,091$). Byla provedena i subanalýza předem definovaných podskupin pacientek (podle stavu progesteronového receptoru, viscerálního postižení, poslední hormonální léčby, věku a odpovědi na předchozí hormonální léčbu). Přínos léčby vyšší dávkou fulvestrantu byl konzistentní ve všech podskupinách pacientek. Obě dávky fulvestrantu byly velice dobře tolerované, nebyl zásadní rozdíl mezi nežádoucími účinky. Výsledky studie byly prezentované na konferenci v San Antoniu (SABCS-San Antonio Breast Cancer Symposium) (9).

Závěr

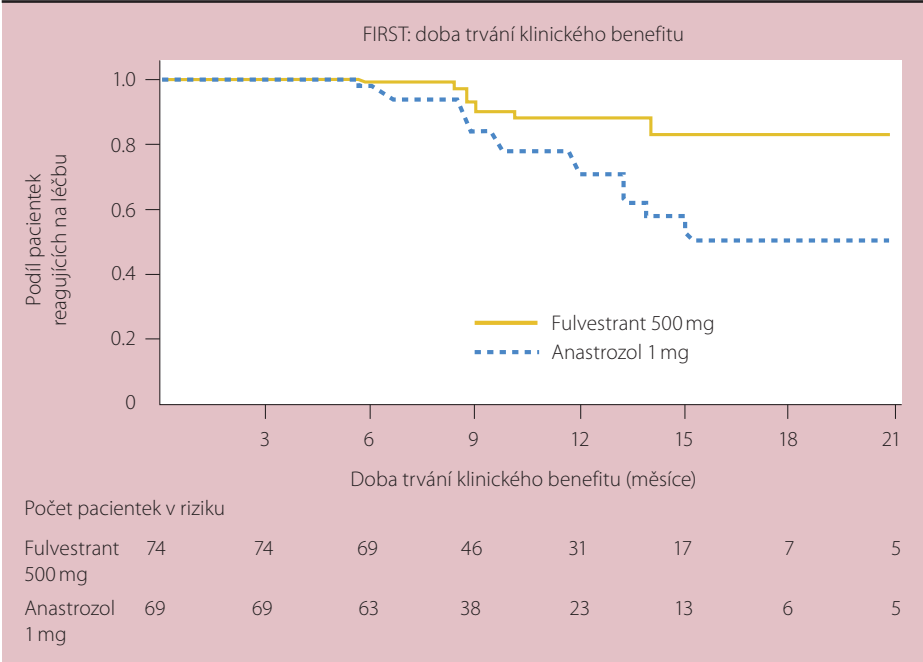
Jedním ze základních kritérií při rozhodování o léčbě pacientek s metastatickým karcinomem prsu je stav hormonálních receptorů (ER, PR). U pacientek s pozitivními hormonálními receptory by měla být jako první zvažována systémová hormonální léčba vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům a vyšší léčebné odpovědi v časných liniích léčby. Přibližně 60 % pacientek s metastatickým karcinomem prsu, jejichž nádor má oba hormonální receptory pozitivní, odpoví na hormonální léčbu v první linii léčby.

Viscerální metastázy jsou v běžné klinické praxi často důvodem k upřednostnění chemoterapie před hormonální léčbou i u pacientek s vysoce pozitivními estrogenovými receptory. Viscerální metastázy však nejsou kontraindikací k systémové hormonální léčbě (10). Pouze pacientky s viscerální krizí, která je obvykle definovaná jako přítomnost karcinomatózní lymfangoitidy u plicních metastáz, karcinomatózní meningitidy, symptomatických jaterních

Graf 1. Doba do progresse onemocnění studie FIRST



Graf 2. Doba trvání klinického benefitu studie FIRST



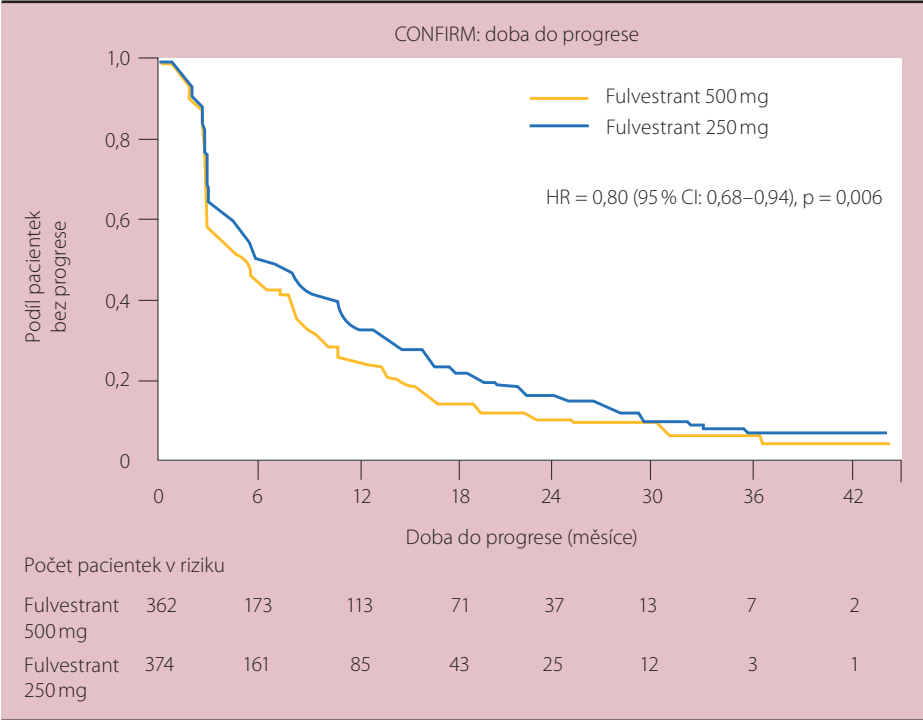
metastáz nebo útlum kostní dřeně při její infiltraci karcinomovými buňkami, by měly být přednostně léčené chemoterapií (11).

Pacientky s overexpresí HER-2 proteinu nebo amplifikací HER-2 genu a současně s pozitivními estrogenovými receptory jsou však výjimkou. Tyto pacientky by v první linii léčby měly být léčené monoklonální protilátkou trastuzumabem.

V posledních letech řešilo více klinických studií účinnost hormonální léčby u metastatického karcinomu prsu. Dvě velké klinické studie III. fáze srovnávaly tamoxifen v první linii léčby metastatického karcinomu prsu s anastrozolem. Anastrozol byl nejméně stejně účinný jak

tamoxifen, byl však pacientkami lépe tolerován (12, 13). Klinická studie srovnávající letrozol proti tamoxifenu prokázala lepší účinnost letrozolu v parametru léčebné odpovědi a doby do progresse ve všech podskupinách pacientek, navíc měl letrozol lepší profil toxicity. Fulvestrant v dávce 250 mg každé 4 týdny byl srovnáván s tamoxifenem v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Nepotvrdil však lepší léčebné výsledky (14). V druhé linii léčby metastatického karcinomu prsu byl ve studiích nejméně stejně účinný jako anastrozol (10). Na základě těchto výsledků jsou do první linie léčby metastatického karcinomu prsu postmenopauzálních

Graf 3. Doba do progresu onemocnění studie CONFIRM



pacientek doporučeny inhibitory aromatázy třetí generace. Doporučení se však zakládá více na jejich lepší toleranci než lepším léčebném účinku. Tamoxifen však zůstává akceptovatelnou možností (10).

Ve světle výsledků studie FIRST a CONFIRM se mění pohled na postavení fulvestrantu v léčbě metastatického karcinomu prsu. Fulvestrant v dávce 500 mg každé čtyři týdny prokázal vyšší léčebnou účinnost. Zatím ale není dostatek podkladů pro použití fulvestrantu v dávce 500 mg u pacientek, které nebyly dosud léčeny hormonální léčbou pro metastatické onemocnění. Klinická studie FIRST je studie II. fáze. Výsledky klinické studie CONFIRM jsou však konzistentní a podporují použití fulvestrantu v dávce 500 mg u pacientek po selhání předchozí hormonální léčby.

Literatura

1. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database: Breast Cancer Res Treat 2002; 76: 27–36.

2. Hankey BF, Miller B, Curtis R, et al. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. J Natl Cancer Inst Monogr 1994; 16: 7–14.

3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43–66.

4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–1717.

5. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozol for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: A prospective combine analysis of two multicentric trials. Cancer 2003; 98: 229–238.

6. Kuter I, Hegg R, Singer CF, et al. Fulvestrant 500 mg vs 250 mg: First results from NEWEST, a randomized, phase II neoadjuvant trial in postmenopausal women with locally advanced, estrogen receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007; 106: 7(abstr 589).

7. Robertson J, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 versus anastrozol 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol 2009; 27: 4530–4535.

8. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9–13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.

9. Mauriac L, Piplej JE, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined results from two multicentric trials. Eur J Cancer 2003; 39: 1228–1233.

10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology-<http://www.nccn.org/professional/physician>.

11. Beslija S, Bonnetterre H, Burstein H, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2008; 18: 215–225.

12. Boneneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozol versus tamoxifen in first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 2000; 18: 3748–3757.

13. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozol is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 2000; 18: 3758–3767.

14. 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, randomised trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1605–1613.

MUDr. Katarína Petráková
Masarykův onkologický ústav, Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
petrakova@mou.cz