

Sylwia Dębska-Szmich, Agnieszka Zięba, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Hormonoterapia fulwestrantem chorych na raka piersi

Fulvestrant in hormonal treatment of breast cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dębska-Szmich S, Zięba A, Potemski P. Fulvestrant in hormonal treatment of breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 14–23.

DOI: 10.5603/OCP.2017.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sylwia Dębska-Szmich
 Klinika Chemioterapii Nowotworów
 Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii
 im. M. Kopernika w Łodzi
 e-mail: sylwia.debska@o2.pl

STRESZCZENIE

Fulvestrant jest selektywnym antagonistą receptora estrogenowego pozbawionym częściowej aktywności agonistycznej, jaką posiadają preparaty z grupy SERM (*selective estrogen receptor modulators*). Jest zarejestrowany do leczenia kobiet po menopauzie chorych na raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, wcześniej leczonych preparatem z grupy antyestrogenów. Początkowo, na podstawie badań klinicznych, które wykazały, że nie jest on mniej skuteczny niż anastrozol w tym wskazaniu, lek był zalecany w dawce 250 mg. Jednak wraz ze zwiększeniem dawki leku wzrasta jego skuteczność. W badaniu CONFIRM u chorych po menopauzie leczonych uprzednio hormonalnie wykazano większą skuteczność fulwestrantu w odniesieniu do czasu wolnego od progresji w dawce doświadczalnej 500 mg w porównaniu z dawką 250 mg bez zwiększenia toksyczności. Na tej podstawie w 2010 roku zarejestrowano fulwestrant w dawce 500 mg. Lek podawany jest domięśniowo w dniach 0., 14., 28., a następnie co 28 dni. Badanie III fazy FALCON, do którego włączono chore po menopauzie nieleczone dotychczas hormonalnie z powodu raka piersi, wykazało, że fulwestrant w dawce 500 mg jest skuteczniejszy niż anastrozol i zmniejsza względne ryzyko progresji o 20%. Lek jest także aktywny w kolejnej linii paliatywnej hormonoterapii i jest ważną opcją terapeutyczną u młodszych pacjentek, u których wywołano sztuczną menopauzę analogiem LHRH. Lek doczekał się licznych badań, w których porównano skuteczność monoterapii ze skojarzeniem fulwestrantu z lekami ukierunkowanymi molekularnie. Strategia leczenia skojarzonego ma na celu odwrócenie mechanizmów hormonooporności. W niniejszej pracy przedstawiono mechanizm działania fulwestrantu oraz wyniki najważniejszych badań oceniających skuteczność leku.

Słowa kluczowe: rak piersi, hormonoterapia, fulwestrant, hormonooporność

ABSTRACT

Fulvestrant is a selective oestrogen receptor (ER) down-regulator (SERD), which lacks partial agonistic properties characteristic for selective oestrogen receptor modulators (SERM). The drug is indicated for the treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women with disease progression following antioestrogen therapy. The initial recommendation of a 250-mg dose was based on the results of clinical trials, which revealed that fulvestrant was non-inferior to anastrozole in this indication. However, the higher the dose of fulvestrant, the more effective it is. The CONFIRM trial compared a 500-mg dose with the approved dose of fulvestrant of 250 mg per month for treatment of postmenopausal women with oestrogen receptor-positive advanced breast cancer, who progressed after prior endocrine therapy. It showed that the higher dose was associated with a statistically significant increase in progression-free survival without increased toxicity, and it became the basis of approval of a fulvestrant dose of 500 mg in 2010. The drug should be administered intramuscularly on days 0, 14, and 28 and once monthly thereafter. The phase III FALCON trial, to which postmenopausal breast cancer patients who had not received previous endocrine therapy were eligible, revealed that a 500-mg fulvestrant dose reduced the risk of progression by 20% compared with anastrozole in first-line treatment. Fulvestrant is also beneficial in

third and further lines of hormonal treatment of breast cancer and remains efficacious in young patients treated with LHRH analogue. There have also been numerous trials investigating the efficacy of fulvestrant combined with molecular targeted therapy in patients with hormone-resistant metastatic breast cancers. This review summarises the mechanism of action of fulvestrant and the results of the most important clinical trials dedicated to this drug.

Key words: breast cancer, hormonal therapy, fulvestrant, hormone-resistance

Wstęp

Rak piersi stanowi pierwszą przyczynę zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce i drugą przyczynę zgonów (Krajowy Rejestr Nowotworów). W 2013 roku odnotowano w naszym kraju ponad 17 tys. zachorowań. Szacuje się, że w krajach zachodnich około 80% przypadków raka piersi stanowią guzy hormonowrażliwe [1]. Zgodnie z danymi amerykańskiej bazy SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) około 6% chorych na nowo rozpoznanego raka piersi cierpi na chorobę uogólnioną, u pozostałych ryzyko nawrotu pod postacią rozsianej choroby nowotworowej zależy od wyjściowego zaawansowania, biologii nowotworu i zastosowanych metod leczenia. U chorych na uogólnionego hormonowrażliwego raka piersi bez ekspresji HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*; ludzki receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu 2) metodą leczenia z wyboru jest hormonoterapia pod warunkiem, że proces nowotworowy nie jest wyjątkowo agresywny i nie zagraża szybką niewydolnością krytycznych narządów miąższowych. Wybór sposobu leczenia hormonalnego zależy od stanu menopauzalnego chorej. Współcześnie wykorzystywane leki w tym wskazaniu to analogi gonadoliberyny (LHRH analogue, *luteinizing hormone releasing hormone analogue*), selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM, *selective estrogen receptor modulators* — np. tamoksyfen), steroidowe inhibitory aromatazy (SAI, *steroidal aromatase inhibitors* — eksemestan) i niesteroidowe (NSAI, *nonsteroidal aromatase inhibitors* — anastrozol, letrozol) oraz fulvestrant jako przedstawiciel selektywnych antagonistów receptora estrogenowego (SERD, *selective ER down regulator*) [1]. Pojawienie się fulwestrantu na początku lat 90. XX wieku wśród leków przeciwnowotworowych było owocem wieloletnich poszukiwań antyestrogenu pozbawionego częściowej aktywności agonistycznej, jaką posiadają preparaty z grupy SERM [2]. Związek uzyskano poprzez chemiczną modyfikację estradiolu w pozycji 7 α . Lek słabo się wchłania z przewodu pokarmowego, dlatego preparat ma postać długo działającego roztworu do iniekcji domięśniowych. W niniejszej pracy omówiono mechanizm działania fulwestrantu oraz jego wartość w praktyce klinicznej na podstawie najważniejszych badań klinicznych.

Porównanie mechanizmów działania SERM i fulwestrantu

Oddziaływanie estrogenów na tkanki możliwe jest za pośrednictwem receptorów estrogenowych (ER, *estrogen receptor*). Po związaniu z hormonem receptory estrogenowe odłączają się od białek szoku cieplnego, ulegają dimeryzacji i lokalizują się w jądrze komórkowym. Następnie dimery wiązane są do DNA w regionach regulatorowych docelowych genów, a dokładnie w miejscach zwanych elementami odpowiedzi na estrogeny (EREs, *estrogen response elements*). Transkrypcja wybranych genów regulowana jest za pośrednictwem 2 funkcji aktywacyjnych receptorów estrogenowych: AF1 i AF2, które indukują przyłączenie do kompleksu transkrypcyjnego kolejnych elementów — koaktywatorów lub korepresorów. Elementy te pobudzają lub hamują aktywność polimerazy II RNA. Fragment receptora o aktywności AF1 (koniec NH2) podlega regulacji przez czynniki wzrostu zaangażowane w ścieżkę sygnałową kinazy aktywowanej mitogenami (MAP kinase, *mitogen-activated protein kinase*), natomiast aktywność AF2 fragmentu wiążącego ligand (koniec COOH) zależy od estradiolu. Pełna agonistyczna funkcja receptora możliwa jest dzięki współistnieniu obu aktywności. Mechanizm działania tamoksyfenu i jego metabolitów jest podobny do działania estrogenów, a różnica polega na tym, że w kompleksie TAM-ER (tamoksyfen-receptor estrogenowy) aktywność AF2 jest wyłączona. Częściowe agonistyczne właściwości tamoksyfenu opierają się na działaniu AF1 i zależą od rodzaju komórki i promotora, do którego przyłączył się kompleks transkrypcyjny. Fulvestrant, podobnie jak estrogeny, po związaniu z ER powoduje odłączenie towarzyszących mu białek, ale hamuje dimeryzację i lokalizację jądrową receptora i nasila jego niszczenie. Wiązanie kompleksu fulwestrant-ER do ERE jest zahamowane, podobnie jak obie funkcje AF1 i AF2 oraz przyłączanie koaktywatorów. Zwiększona degradacja ER pod wpływem fulwestrantu następuje prawdopodobnie poprzez wyłączenie aktywacji ER przez inne mediatory, np. dopaminę, cAMP (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan) czy czynniki wzrostu.

Różnice w mechanizmie działania SERM i fulwestrantu tłumaczą brak działania pobudzającego wzrost endometrium tego drugiego obserwowany w badaniach przedklinicznych. Natomiast pozwalają się także spo-

dziewać braku ochronnego działania fulwestrantu na metabolizm kostny, układ krążenia i neuroendokrynny, co szczególnie mogłyby odczuwać chore przed menopauzą. Stąd też początkowo do badań klinicznych oceniających skuteczność leku włączano chore po menopauzie.

Howell i wsp. [3] ocenili parametry farmakokinetyczne, farmakologiczne i aktywność przeciwnowotworową fulwestrantu u 19 kobiet po menopauzie chorych na raka piersi wcześniej leczonych tamoksyfenem. Lek podano domięśniowo w początkowej dawce 100 mg, a następnie 250 mg. Korzyść kliniczną odnotowano u 13 chorych, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 25 miesięcy. Badacze odnotowali, że stężenia hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) i folikulotropiny (FSH, *follicle-stimulating hormone*) zwiększyły się po odstawieniu tamoksyfenu, a potem uległy stabilizacji, co sugeruje, że stosowana dawka leku u chorych po menopauzie nie wywierała efektu na oś przysadkowo-podwzgórzową. Ponadto nie odnotowano istotnych zmian w stężeniach prolaktyny, globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) i lipidów w surowicy pacjentek.

Robertson i wsp. [4] skupili się na efekcie, jaki lek wywiera na tkankę guza nowotworowego — porównali działanie fulwestrantu i tamoksyfenu podawanych przed radykalnym zabiegiem operacyjnym u chorych po menopauzie. Ocenili ekspresję ER, receptora progesteronowego (PR, *progesterone receptor*), Ki67 i indeks apoptotyczny w tkance guza pobranej przed i po zabiegu. Chore otrzymały pojedynczą dawkę *i.m.* fulwestrantu (50 mg, 125 mg lub 250 mg) albo tamoksyfen 20 mg/d. *p.o.* w dniach 14.–21. przed zabiegiem operacyjnym albo placebo maskujące tamoksyfen. Efekt fulwestrantu w zakresie zmniejszenia ekspresji ER, PR i Ki67 zależał od dawki leku. W przypadku wszystkich dawek odnotowano istotne zmniejszenie ekspresji ER w porównaniu z placebo, ale tylko dla dawki 250 mg — w porównaniu z tamoksyfenem. Dawki 125 mg i 250 mg spowodowały zmniejszenie ekspresji PR w porównaniu z placebo, podczas gdy tamoksyfen wywołał zwiększenie ekspresji receptora w porównaniu z placebo. Wszystkie dawki fulwestrantu spowodowały zmniejszenie ekspresji Ki67 w porównaniu z placebo, ale efekt ten nie różnił się istotnie od efektu tamoksyfenu. Żadna z dawek fulwestrantu nie wywołała zmiany indeksu apoptotycznego w porównaniu z placebo czy tamoksyfenem. Wyniki tego badania wyraźnie wskazują na zależność efektu terapeutycznego fulwestrantu od jego dawki.

Kolejne lata przyniosły jednak zainteresowanie działaniem fulwestrantu u kobiet przed menopauzą. Robertson i wsp. [5] porównali efekt pojedynczej dawki 250 mg leku z efektem placebo podawanego w okresie 14–21 dni przed radykalnym zabiegiem chirurgicznym. Ponownie zwrócono uwagę na zmianę takich parametrów, jak ekspresja ER, PR, Ki67 w tkance guza. Nie

znaleziono istotnych statystycznie różnic w obu grupach chorych, a badacze wnioskowali, że być może podana dawka antyestrogenu była zbyt mała dla chorych przed menopauzą. Young i wsp. [6] wyszli naprzeciw temu zagadnieniu, porównując skuteczność pojedynczego podania 750 mg fulwestrantu z 14–16-dniową kuracją tamoksyfenem (20 mg) przed radykalnym zabiegiem operacyjnym. Tym razem odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ekspresji ER i Ki67 po zastosowaniu obu leków w porównaniu ze stanem wyjściowym. W obu grupach chorych odnotowano także zmniejszenie ekspresji PR, ale było ono istotne statystycznie tylko u chorych, które otrzymały fulwestrant. Uzyskane zmiany w ekspresji wybranych markerów nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. U chorych, które otrzymały fulwestrant, odnotowano zwiększenie stężenia estradiolu w surowicy niezależnie od fazy cyklu miesięcznego, w którym podano lek, ale nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniach LH, FSH i progesteronu po żadnym z leków.

Cytowane badania skoncentrowały zainteresowanie badaczy na dawce 250 mg fulwestrantu u chorych po menopauzie. Jednocześnie potwierdziły przypuszczenie, że u chorych przed menopauzą lek jest bezpieczny, ale ze względu na większe stężenie estrogenów we krwi dawka ta jest niewystarczająca i wymaga zwiększenia albo skojarzenia z farmakologiczną kastracją [7].

Wczesne badania kliniczne — fulwestrant w dawce 250 mg

W 2002 roku w Stanach Zjednoczonych fulwestrant został zarejestrowany w dawce 250 mg do leczenia chorych na zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi po menopauzie wcześniej leczonych antyestrogenami. Rejestracji dokonano na podstawie badań klinicznych, w których wykazano, że skuteczność leku nie jest mniejsza niż anastrozolu w tym wskazaniu. Natomiast w licznych badaniach II i III fazy oceniono efekt leczenia fulwestrantem w dawce 250 mg w 1., 2. czy kolejnych liniach paliatywnej hormonoterapii.

Howell i wsp. [8] porównali skuteczność fulwestrantu i tamoksyfenu w 1. linii leczenia paliatywnego w badaniu typu *non-inferiority*. Badacze nie udowodnili, aby nowy lek był nie gorszy od przedstawiciela SERM w odniesieniu do czasu do progresji (TTP, *time to progression*) i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*).

Wspomniane badania rejestracyjne dla fulwestrantu stosowanego w 2. linii leczenia po progresji po antyestrogenach to Trial 0020 [9] i Trial 0021 [10]. Wyniki tych badań pokazały, że skuteczność fulwestrantu w dawce 250 mg (iniekcje domięśniowe 1 ×/miesiąc) w tym wskazaniu dorównuje skuteczności anastrozolu w dawce 1 mg. Łączna analiza tych badań opublikowana po medianach obserwacji 15 miesięcy [11] i 27 miesięcy [12]

wskazuje, że mediany TTP wynoszą 5,5 vs. 4,1 miesiąca, mediany OS 27,4 vs. 27,7 miesiąca, a odsetki odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) 19,2 vs. 16,5% odpowiednio dla fulwestrantu i anastrozolu.

Fulwestrant jest także lekiem aktywnym u chorych wcześniej leczonych inhibitorem aromatazy (IA) 3. generacji i dorównuje skutecznością eksemestanowi. W badaniach autorstwa Ingle i wsp. [13] i Chia i wsp. [14] wykazano, że u takich chorych (dla 60–70% była to 3. linia hormonoterapii) można się spodziewać mediany TTP 3–3,7 miesiąca, mediany OS — 20,2 miesiąca, a odsetka chorych z korzyścią kliniczną (CBR, *clinical benefit rate*) — 32–35%. Z kolei w małych badaniach bez grupy kontrolnej [15, 16] oceniających skuteczność fulwestrantu u chorych po wielu liniach leczenia systemowego (2–7) wykazano, że lek umożliwia uzyskanie mediany TTP 3–6 miesięcy i CBR 21–38%.

Oceniano także skuteczność leczenia fulwestrantem w skojarzeniu z innymi lekami hormonalnymi. W badaniu FACT [17] wykazano brak różnic w TTP czy OS u chorych leczonych fulwestrantem skojarzonym z anastrozolem w porównaniu z anastrozolem w 1. linii paliatywnej hormonoterapii. Natomiast konstrukcja badania SoFEA [18] była nieco bardziej złożona. Chore, które doświadczyły progresji po NSAI, przydzielono do 3 ramion badania: fulwestrant + anastrozol vs. fulwestrant + placebo vs. eksemestan. Poszczególne rodzaje hormonoterapii wykazały podobną skuteczność w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS.

Szczegóły badań oceniających skuteczność fulwestrantu w dawce 250 mg przedstawiono w tabeli 1.

Porównanie skuteczności fulwestrantu w dawkach 250 mg i 500 mg

Już wcześniejsze badania oceniające biologiczną aktywność jednorazowo stosowanego fulwestrantu u chorych przed radykalnym zabiegiem operacyjnym pokazały, że zależy ona od dawki leku. Kuter i wsp. [19] porównali efekt działania fulwestrantu w dawkach 500 mg i 250 mg na tkankę guza nowotworowego u 211 chorych po menopauzie. Lek podawany był przez 16 tygodni przed zabiegiem operacyjnym. Ekspresję Ki67, ER i PR oceniono w wyjściowym materiale biopsyjnym, potem w pobranym w 4. tygodniu hormonoterapii i wreszcie po zabiegu operacyjnym. W 4. tygodniu leczenia u chorych otrzymujących większą dawkę fulwestrantu odnotowano większe zmniejszenie wartości Ki67 i ekspresji receptorów hormonalnych. W 16. tygodniu odsetki odpowiedzi oceniane w guzie pierwotnym były jednak podobne i wynosiły, odpowiednio, 23 i 21% dla dawek 500 mg i 250 mg.

Obserwacje z badań poświęconych hormonoterapii neoadiuwantowej stały się impulsem dla badania CONFIRM, w którym u chorych po menopauzie leczonych wcześniejszej hormonalnie porównano skuteczność fulwestrantu w dawce doświadczalnej 500 mg (podanie w dniach 0., 14., 28., a następnie co 28 dni) i ówczesnej standardowej 250 mg (co 28 dni) [20]. Prawie połowa chorych otrzymała wcześniej IA, pozostałe tamoksyfen. Przeżycie wolne od progresji, które było pierwszorzędowym punktem końcowym, było istotnie dłuższe u chorych otrzymujących lek w większej dawce, mediany wynosiły odpowiednio 6,5 vs. 5,5 miesiąca [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,80; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,68–0,94; p = 0,006]. Odsetki obiektywnych odpowiedzi nie różniły się istotnie (9,1% vs. 10,2%), a korzyść kliniczną odnotowano u 45,6% i 39,6% chorych, odpowiednio dla dawek 500 mg i 250 mg. Kolejna analiza wyników badania, której dokonano po wystąpieniu zgonu u 75% chorych, wskazała na wyższość większej dawki fulwestrantu w zakresie przeżycia całkowitego [21], mediany wynosiły 26,4 vs. 22,3 miesiąca (HR 0,81; 95% CI 0,69–0,96, p = 0,02). Ponadto nie odnotowano istotnych różnic w zakresie tolerancji obu dawek leków oraz jakości życia chorych [20].

Dane te stały się podstawą do zarejestrowania w 2010 roku fulwestrantu w dawce 500 mg u pacjentek po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi mających progresję lub nawrót po leczeniu antyestrogenami.

Badania oceniające skuteczność fulwestrantu w dawce 500 mg

Jednym z ważniejszych dotychczas opublikowanych badań oceniających wartość kliniczną fulwestrantu w dawce 500 mg jest badanie II fazy typu *non-inferiority* — FIRST. Rekrutowano do niego chore na zaawansowanego raka piersi będące po menopauzie, które dotychczas nie otrzymały paliatywnego leczenia systemowego [22, 23]. Trzy czwarte chorych nie było wcześniej poddanych żadnej formie hormonoterapii. Chore otrzymały fulwestrant w dawce 500 mg *i.m.* (dni 0., 14., 28., a następnie co 28 dni; n = 102) lub anastrozol w dawce 1 mg *p.o.* (n = 103). Odsetek korzyści klinicznej, który był pierwszorzędowym punktem końcowym, wskazywał, że fulwestrant 500 mg nie jest gorszy niż anastrozol [72,5% vs. 67%, iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,30; 95% CI, 0,72–2,38; p = 0,386] [22]. Drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in. ORR i TTP. Jakkolwiek ORR ponownie wskazały na podobną skuteczność obu leków (36% vs. 35,5%; OR 1,02; 95% CI 0,56–1,87; p = 0,947) [22], to TTP był istotnie dłuższy w grupie chorych leczonych fulwestrantem (mediana 23,4 vs. 13,1 miesiąca; HR 0,66; 95% CI 0,47–0,92, p = 0,01) [22, 23]. Z tego

Tabela 1. Badania oceniające skuteczność fulwestrantu w dawce 250 mg w kolejnych liniach hormonoterapii paliatywnej

Autor	Faza badania	Linia hormonalnej terapii	Konstrukcja badania	n	Efekt leczenia
Howell 2004	III	1.	F vs. TAM Badanie typu <i>non-inferiority</i> , u ok. 20% chorych nieznanym stan ER i PR	587	Mediana czasu obserwacji 14,5 mies. mTTP 6,8 vs. 8,3 mies., p = 0,088 ORR 31,6% vs. 33,9%, p = 0,45 mOS 36,9 vs. 38,7 mies., p = 0,04 Nie udowodniono, że F „nie gorzy” niż TAM
Howell 2002 Trial 0020	III	2.	F vs. ANA 98% chorych otrzymało wcześniej TAM Ok. 3,5% chorych ER/PR– Ok. 20% chorych nieznanym stan ER/PR	451	Mediana czasu obserwacji 14,4 mies. mTTP 5,5 vs. 5,1 mies., p = 0,84 ORR 20,7% vs. 15,7%, p = 0,2 CBR 44,6% vs. 45%
Osborne 2002 Trial 0021	III	2.	F vs. ANA 95% chorych otrzymało wcześniej TAM Ok. 6% chorych ER/PR– 7% chorych nieznanym stan ER/PR	400	Mediana czasu obserwacji 16,8 mies. mTTP 5,4 vs. 3,4 mies., p = 0,43 ORR 17,5% vs. 17,5% CBR 42,2% vs. 36,1%
Robertson 2003	III	2.	F vs. ANA Wspólna analiza badań Trial 0020 i 0021	851	Mediana czasu obserwacji 15,1 mies. mTTP 5,5 vs. 4,1 mies. ORR 19,2% vs. 16,5%
Howell 2005					Mediana czasu obserwacji 27 mies. mOS 27,4 vs. 27,7 mies., p = 0,809 Mniej dolegliwości stawowych u chorych leczonych fulwestrantem, p = 0,0234
Chia 2008 EFFECT	III	2. lub dalsza	F vs. Exe Chore z progresją po NSAI 60% chorych po ≥ 2 liniach HT	693	mTTP 3,7 vs. 3,7 mies., p = 0,65 ORR 7,4% vs. 6,7%, p = 0,74 CBR 32,2% vs. 31,9%, p = 0,85
Ingle 2006	II	2. lub 3.	Badanie jednoramienne Chore z progresją po IA 73% chorych po 2 liniach HT	77	PR 14,3% SD 20,8% mTTP 3 mies. mOS 20,2 mies.
Mlineritsch 2007		2.–5.	Badanie jednoramienne Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia — 2	54	Mediana czasu obserwacji 19,4 mies. ORR 9,3% CBR 38,9% mTTP 6,4 mies
Catania 2007		2.–8.	Badanie jednoramienne 27 chorych otrzymujących lek po progresji po ChT 30 chorych otrzymujących lek jako podtrzymującą HT po ChT	57	ORR 2% CBR 21% mTTP 3 mies. Brak różnicy w skuteczności leczenia między chorymi otrzymującymi lek po progresji a otrzymującymi go jako podtrzymującą HT po ChT
Bergh 2012 FACT	III	1.	F+ANA vs. ANA 15 chorych przed menopauzą (3%) — otrzymały agonistę GnRH Ok. 66% chorych po uzupełniają- cym leczeniu antyestrogenami	514	mTTP 10,8 vs. 10,2 mies., p = 0,91 mOS 37,8 vs. 38,2 mies., p = 1,0
Johnston 2013 SoFEA	III	2. lub 3.	F+ANA vs. F vs. Exe Chore po progresji podczas stosowania NSAI Ok. 70% chorych po leczeniu TAM	723	mPFS 4,4 vs. 4,8 vs. 3,4 mies., F+ANA vs. F NS F vs. Exe NS mOS 20,2 vs. 19,4 vs. 21,6 mies., F+ANA vs. F NS F vs. Exe NS

F — fulwestrant; TAM — tamoksyfen; ANA — anastrozol; Exe — eksemestan; GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) — gonadoliberyna; HT — hormonoterapia; ChT — chemioterapia; mTTP (*median time to progression*) — mediana czasu do progresji; mOS (*median overall survival*) — mediana przeżycia całkowitego; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana przeżycia wolnego od progresji; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; CBR (*clinical benefit rate*) — odsetek chorych osiągających korzyść kliniczną; NS — brak różnicy istotnej statystycznie; ER (*estrogen receptor*) — receptor estrogenowy; PR (*progesterone receptor*) — receptor progesteronowy; NSAI (*nonsteroidal aromatase inhibitors*) — niesteroidowe inhibitory aromatazy; IA — inhibitory aromatazy; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby

względnie po dłuższym okresie obserwacji zmodyfikowano protokół badania i dokonano nieplanowanej wstępnie analizy przeżycia całkowitego. Pomimo wspomnianych ograniczeń wykazała ona wyższość fulwestrantu w dawce 500 mg (mediana 54,1 vs. 48,4 miesiąca; HR 0,7; 95% CI 0,50–0,98; $p = 0,04$) [23]. Nie odnotowano istotnych różnic w tolerancji leczenia, która była dobra w obu grupach chorych. Dane te potwierdzono w badaniu III fazy FALCON [24], do którego włączono 462 chore po menopauzie nieleczone dotychczas hormonalnie z powodu raka piersi. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od progresji. Fulwestrant okazał się lepszy niż anastrozol (HR 0,80; 95% CI 0,64–1,00; $p = 0,049$; mediana PFS 16,6 vs. 13,8 miesiąca). Szczególną korzyść z terapii fulwestrantem odniosły chore z rozsiewem innym niż do narządów mięszowych — względne ryzyko progresji było u nich mniejsze prawie o połowę w porównaniu z chorymi leczonymi IA (HR 0,59; 95% CI 0,42–0,84). Oba leki były podobnie skuteczne w zakresie odpowiedzi obiektywnych.

Z kolei Ishida i wsp. [25] ocenili skuteczność fulwestrantu w dawce 500 mg u 117 chorych po menopauzie, które przebyły wiele linii paliatywnego leczenia systemowego (mediana liczby wcześniejszych linii hormonoterapii — 2). Odsetek odpowiedzi wyniósł 8,5%, CBR 41,9%, a mediana TTP 6,1 miesiąca. Autorzy wnioskuje, że chore z nabytą hormonoopornością mogą być kandydatkami do leczenia fulwestrantem niezależnie od liczby przebytych wcześniej linii leczenia hormonalnego.

Fulwestrant u chorych przed menopauzą

Ilość danych dotyczących skuteczności fulwestrantu w paliatywnej hormonoterapii chorych przed menopauzą jest skąpa. W 2005 roku na kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) Stager i wsp. przedstawili badanie pilotowe [26] oceniające w tym wskazaniu fulwestrant w dawce 250 mg w skojarzeniu z gosereliną w dawce 3,6 mg u 14 chorych, w którym wykazano, że leczenie takie jest efektywne i dobrze tolerowane. W 2012 roku Bartsch i wsp. [27] opublikowali badanie obserwacyjne, do którego włączono 26 kobiet przed menopauzą chorych na zaawansowanego raka piersi. Chore poddano identycznemu leczeniu jak w wyżej cytowanym badaniu Stagera w ramach 1–4 linii. Osiemdziesiąt procent chorych było wcześniej leczonych tamoksyfenem, a 70% IA w skojarzeniu z gosereliną, podobna liczba pacjentek miała przerzuty do narządów mięszowych. Korzyść kliniczną odniosło 58% kobiet, mediana TTP wyniosła 6 miesięcy, a mediana OS 32 miesiące, co wskazuje, że fulwestrant w skojarzeniu z gosereliną może być wartościową opcją terapeutyczną także u młodszych chorych.

Natomiast wspomniane wyżej dane pochodzące z badań neoadiuwantowych oceniających wzrastającą dawkę fulwestrantu u chorych przed menopauzą wskazują, że zwiększenie dawki leku może przełożyć się na lepszy efekt terapeutyczny także u młodszych chorych.

Działania niepożądane fulwestrantu

Badania rejestracyjne dla fulwestrantu w dawce 250 mg [9, 10] oraz badanie FIRST dotyczące dawki 500 mg [22] wskazują, że tolerancja leczenia jest dobra i dorównuje tolerancji anastrozolu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po dawce 250 mg były nudności (26%), osłabienie (22,7%), ból (18,9%), zaburzenia naczynioruchowe (17,7%) i bóle głowy (15,4%). Miejscowymi działaniami niepożądanymi związanymi z iniekcją były ból, cechy zapalenia i krwawienie, ale zwykle o łagodnym lub średnim nasileniu. Częstość występowania objawów miejscowych zależała od metody i objętości iniekcji i wynosiła 1,1% dla chorych otrzymujących pojedyncze podanie 250 mg w 5 ml roztworu, a 4,6% — w przypadku podwójnej iniekcji po 2,5 ml [11]. Natomiast u chorych leczonych fulwestrantem w dawce 500 mg odnotowano bóle kostne (13,9%), nudności (10,9%), bóle stawowe (9,9%), zaparcia (9,9%), wymioty (8,9%), duszność (8,9%) i uderzenia gorąca (7,9%), a ból w miejscu podawania leku zgłosiło 5,9% chorych (2 iniekcje po 250 mg) [22].

Badania oceniające skojarzenie fulwestrantu z lekami ukierunkowanymi molekularnie

Wyzwaniem współczesnej hormonoterapii raka piersi jest problem pierwotnej i wtórnej hormonooporności. Istnieje kilka teorii dotyczących mechanizmu jej powstawania. Najważniejsze postulują pojawianie się mutacji genu receptora estrogenowego oraz współdziałanie tego receptora z innymi ścieżkami przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych. Pośród tych drugich najistotniejsze wydają się te zaangażowane w przekazywanie pobudzenia od błonowych receptorów dla czynników wzrostu, a szczególnie ścieżka PI3K/AKT/mTOR (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/AKT/mechanistic target of rapamycin*; kinaza 3-fosfatydyloinozytolu/kinaza AKT/mechaniczny cel dla rapamycyny) [28]. Ważną strategią mającą na celu odwrócenie wspomnianych mechanizmów hormonooporności jest łączenie leków hormonalnych z lekami ukierunkowanymi molekularnie. Także fulwestrant doczekał się licznych badań przedklinicznych i klinicznych wpisujących się w ten nurt.

Badanie Bursteina i wsp. [29] miało odpowiedzieć na pytanie, czy dodanie lapatynibu do hormonoterapii

opartej na fulwestrancie u chorych na hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi wpłynie na wydłużenie PFS. Do badania włączono 295 chorych niezależnie od stanu HER2, które wcześniej były leczone IA, a 57% z nich także tamoksyfenem. Były to chore po menopauzie, ale definicja menopauzy obejmowała także pacjentki, które przyjmowały agonistę gonadoliberyny przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania. Pacjentki otrzymały fulwestrant w dawce 500 mg *i.m.* w dniu 1., a następnie 250 mg w dniach 15., 29. i co 4 tygodnie w skojarzeniu z lapatynibem w dawce 1500 mg/dz. lub z placebo. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami chorych otrzymujących fulwestrant z lapatynibem i fulwestrant z placebo w PFS (mediana odpowiednio 4,7 vs. 3,8 miesiąca, HR 1,04; 95% CI 0,82–1,33; $p = 0,37$) ani OS (HR 0,91; 95% CI 0,68–1,21; $p = 0,25$). U 18% chorych stwierdzono nadmierną ekspresję HER2, w tej podgrupie dodanie lapatynibu do hormonoterapii numerycznie wydłużyło PFS (mediana 5,9 vs. 3,3 miesiąca), ale różnica także nie była istotna statystycznie ($p = 0,53$). Chore otrzymujące lapatynib istotnie częściej doświadczyły działań niepożądanych 3. Stopnia (19% vs. 5%; $p = 0,001$), głównie pod postacią wysypki trądzikopodobnej, biegunki, zmęczenia i zwiększenia stężenia transaminaz. W tej grupie także częściej dochodziło do przerwanego leczenia z powodu toksyczności (12% vs. 2%; $p = 0,001$). Zatem dodanie lapatynibu do fulwestrantu w tym wskazaniu, szczególnie w niewyselekcjonowanej populacji pod względem cechy HER2, nie przynosi korzyści chorym, a obciążone jest większą toksycznością.

Podczas ostatniego *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) zaprezentowano badanie II fazy PrECOG 0102 [30], którego celem była ocena skuteczności skojarzenia fulwestrantu z inhibitorem mTOR. Do badania włączono 130 pacjentek po menopauzie chorych na rozlanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i bez cechy HER2, opornych na IA. Chore otrzymały fulwestrant skojarzony z ewerolimusem lub z placebo. Leczenie skojarzone umożliwiło wydłużenie PFS (mediana PFS 10,4 vs. 5,1 miesiąca) kosztem większej ilości działań niepożądanych 3./4. stopnia (53% vs. 23%), spośród których najczęściej obserwowano hiperglikemię, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia lipidowe, limfopenię i zapalenie płuc.

Z kolei autorzy badania II fazy FERGI [31] ocenili skuteczność skojarzenia fulwestrantu z inhibitorem PI3K — piktilisibem w odniesieniu do PFS u kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez cechy HER2, leczonych wcześniej IA. Badanie złożone było z 2 części. Do pierwszej włączono 168 chorych niezależnie od stanu genu *PIK3CA* (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha*; podjednostka katalityczna alfa kinazy fosfatydyloinozytolu), do drugiej nato-

miast 61 chorych z jego mutacjami. Mutacje aktywujące genu *PIK3CA* występują u około 40% chorych na raka piersi z ekspresją ER i brakiem cechy HER2. Niestety ich rola w aktywowaniu ścieżki przekazywania sygnału zależnej od PI3K oraz powstawaniu hormonooporności jest niejasna. Chore otrzymywały doustnie piktilisib (340 mg w części pierwszej i 260 mg w części drugiej badania) od 15. dnia 1. cyklu albo placebo oraz domięśniowo fulwestrant 500 mg (standardowe dawkowanie). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w PFS pomiędzy chorymi przydzielonymi do leczenia piktilisibem i fulwestrantem a fulwestrantem i placebo, ani w pierwszej, ani w drugiej części badania [odpowiednio mediana 6,6 miesiąca vs. 5,1 miesiąca, HR 0,74 (95% CI 0,52–1,06); $p = 0,096$ i 5,4 miesiąca vs. 10 miesięcy; HR 1,07 (95% CI 0,53–2,18); $p = 0,84$]. Natomiast u chorych leczonych piktilisibem częściej notowano działania niepożądane w stopniu 3. i większym, szczególnie w pierwszej części badania (61% vs. 28%). Były to głównie wysypka, biegunka, zmęczenie, nadciśnienie, zwiększenie stężenia aminotransferaz, hiperglikemia. Pomimo wykazania w analizie podgrup, że u chorych z cechą ER+ PR+ (68% chorych) dodanie piktilisibu do hormonoterapii umożliwiło wydłużenie PFS [mediana 7,4 miesiąca vs. 3,7 miesiąca, HR 0,44 (95% CI 0,28–0,69); $p = 0,0002$] obecnie nie kontynuuje się badania leku w tym wskazaniu. Autorzy konkludują, że podawanie leku było ograniczone przez jego toksyczność, co mogło wpłynąć na skuteczność terapii.

Drugim lekiem z tej grupy przebadanym w skojarzeniu z fulwestrantem jest, także podawany doustnie, buparlisib — selektywny inhibitor PI3K klasy I wykazujący powinowactwo do wszystkich 4 izoform enzymu ($p110\alpha$, $-\beta$, $-\delta$ i $-\gamma$) oraz jego form z mutacjami somatycznymi podjednostki $p110\alpha$ (*PIK3CA*) [32]. Wyniki badania III fazy Belle-2 [33] przedstawiono podczas SABCS 2015. Do badania włączono 1147 kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2- opornego na IA. Chore otrzymały fulwestrant w dawce 500 mg w skojarzeniu buparlisibem (100 mg/d.) lub z placebo, podawanymi od 14. dnia terapii. Dodatkowo oceniono aktywność ścieżki sygnałowej PI3K definiowanej jako obecność mutacji *PIK3CA* lub *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*) w archiwalnym materiale tkankowym i stan genu *PIK3CA* w krążącym DNA guza (ctDNA, *circulating tumor DNA*) u 587 chorych. Leczenie skojarzone umożliwiło wydłużenie PFS w całej populacji chorych (mediana 6,9 vs. 5,0, HR 0,78; 95% CI 0,67–0,89; $p < 0,001$), u chorych z mutacją *PIK3CA* wykrytą w ctDNA (mediana 7,0 vs. 3,2, HR 0,56; 95% CI 0,39–0,80; $p < 0,001$), u chorych z aktywowaną ścieżką PI3K (mediana 6,9 vs. 4,0, HR 0,76; 95% CI 0,60–0,97; $p = 0,014$), ale nie u chorych z prawidłowym genem *PIK3CA* w ctDNA (mediana 6,8 vs. 6,8, HR 1,05; 95% CI 0,82–1,34; $p = 0,642$). Najczęściej odnotowane działania niepożądane 3. i 4. stopnia to, odpowiednio, u chorych leczonych

w sposób skojarzony i fulwestrantem z placebo: zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALAT) (26% vs. 1%) i aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT) (18% vs. 3%), hiperglikemia (15% vs. 0,2%) i wysypka (8% vs. 0%). Działania niepożądane były przyczyną przerwania leczenia u 13% i 2% chorych. W badaniu wykazano nie tylko wartość kliniczną buparlisibu, ale także, co ważne, pojawiły się dane wskazujące na molekularny marker predykcyjny dla terapii.

Wyniki badania III fazy Belle-3 przedstawiono podczas SABCS 2016 [34]. Do tego badania włączono 432 chore po menopauzie z opornością na IA i na hormonoterapię skojarzoną z inhibitorem mTOR. Pacjentki randomizowano do 2 ramion — analogicznie jak w badaniu Belle-2. Wykazano wyższość leczenia skojarzonego w tej szczególnej grupie chorych (mediana PFS 3,9 vs. 1,8 miesiąca), ale korzyść ta była okupiona istotnie większą liczbą działań niepożądanych pod postacią zwiększenia stężenia transaminaz i objawów psychiatrycznych (niepokój, depresja).

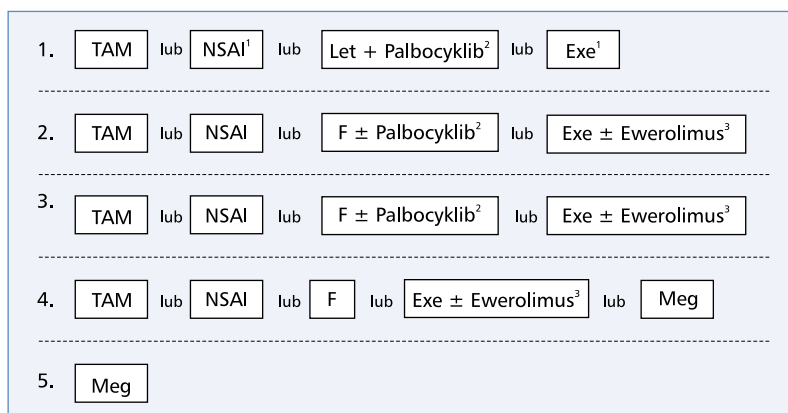
Wspomniane wyżej mechanizmy potencjalnie odpowiedzialne za powstawanie hormonooporności (błonowe receptory dla czynników wzrostu, ścieżki przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego) zbiegają się w miejscu działania kinaz cyklinozależnych 4 i 6 (CDK4 i CDK6, *cyclin-dependent kinase 4 and 6*). Stąd też tak duże nadzieje wiązano z inhibitorami tych kinaz, tym bardziej że zaobserwowano zależność między efektywnym leczeniem hormonalnym a aktywnością tych enzymów. Oczekiwania te się spełniły — sukcesem został uwieńczony pomysł skojarzenia fulwestrantu z selektywnym inhibitorem kinaz CDK4/CDK6 — palbocyclibem [28]. Lek podawany jest doustnie; hamuje syntezę DNA poprzez blokowanie przejścia cyklu komórkowego z fazy G1 do S. Połączenie fulwestrantu z inhibitorem kinaz CDK4/CDK6 upośledza fosforylację supresorowego białka Rb i ostatecznie powoduje długotrwałe zahamowanie cyklu komórkowego. Do badania III fazy Paloma-3 włączono 521 chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych bez cechy HER2, które przebyły już wcześniej leczenie hormonalne. Czterdzieści procent chorych otrzymało wcześniej IA, 14% — tamoksyfen, a 46% — oba leki. Jedna piąta chorych była przed menopauzą i u tych podawano analog LHRH. Chore otrzymywały palbocyclib w dawce 125 mg/d. podawany przez 3 tygodnie z zachowaniem 1-tygodniowej przerwy w cyklu 4-tygodniowym w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg (dawkowanie standardowe) albo placebo i fulwestrant. Mediana czasu obserwacji wyniosła ponad 15 miesięcy. Zastosowanie leczenia skojarzonego umożliwiło istotne wydłużenie PFS (mediana 11,2 vs. 4,6 miesiąca, HR 0,5; 95% CI 0,4–0,62; $p < 0,0001$) [35]. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były m.in. przeżycie całkowite i bezpieczeństwo leczenia. Wprawdzie nabór

do badania zakończono przedwcześnie ze względu na wykazaną znaczną skuteczność leczenia doświadczalnego, ale protokół badania nie zezwalał na przejście chorych z ramienia kontrolnego do eksperymentalnego, co pozwala oczekiwać wiarygodnych danych dotyczących przeżycia całkowitego. W grupie chorych leczonych w sposób skojarzony odnotowano więcej działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu (73% vs. 22%), najczęściej były to neutropenia (65% vs. 1%), niedokrwistość (3% vs. 2%) i leukopenia (28% vs. 1%). Warto podkreślić, że epizody gorączki neutropenicznej odnotowano u 3 chorych (1%) leczonych w sposób skojarzony i 1 chorej (1%) otrzymującej fulwestrant z placebo [28]. Poważne działania niepożądane dotyczyły 13% chorych leczonych w sposób skojarzony i 17% chorych z grupy stosującej fulwestrant z placebo [28]. Ponadto leczenie skojarzone umożliwiło chorym utrzymanie ogólnej jakości życia, podczas gdy w grupie chorych otrzymujących fulwestrant i placebo uległa ona istotnemu pogorszeniu ($p = 0,03$). Leczenie eksperymentalne umożliwiło chorym także poprawę funkcjonowania emocjonalnego w porównaniu z placebo ($p = 0,002$) [36]. Dodatkowo u 395 chorych włączonych do badania oceniono stan genu *PIK3CA* w krążącym DNA nowotworu. Mutacje wykryto u 33% chorych. Nie znaleziono związku między stanem genu *PIK3CA* a skutecznością leczenia. Takiego związku nie odnotowano także w przypadku stopnia ekspresji receptorów hormonalnych ani rodzaju dotychczas stosowanego leczenia hormonalnego czy odpowiedzi na nie. Po sukcesie badania III fazy Paloma-2 [37], w którym palbocyclib dodany do letrozolu w ramach 1. linii hormonoterapii paliatywnej umożliwił zwiększenie mediany PFS o 10 miesięcy i zmniejszenie względnego ryzyka progresji o 42%, Paloma-3 dostarcza kolejnych dowodów na to, że inhibitory CDK4/6 są wartościową opcją terapeutyczną u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych na różnych etapach hormonoterapii.

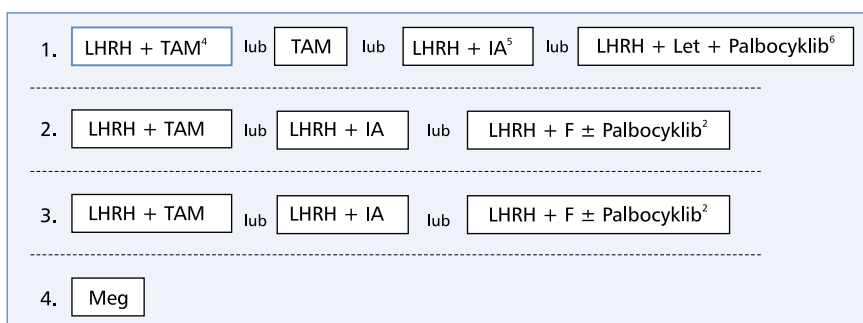
Podsumowanie

Fulwestrant jest lekiem w Polsce znanym, ale stosowanym tylko w nielicznych ośrodkach onkologicznych, zwykle jako 3. czy kolejna linia hormonoterapii paliatywnej. Utrudnieniem w jego wykorzystywaniu jest ograniczenie do lecznictwa szpitalnego (lek na receptę jest pełnopłatny) oraz cena znacznie wyższa niż innych leków hormonalnych stosowanych u chorych na raka piersi. Dla przykładu analiza przeprowadzona w Wielkiej Brytanii wykazała, że lek w dawce 500 mg nie jest kosztowo efektywny w porównaniu z anastrozolem przy przyjętym standardowym progu £20000–£30000/QALY [38].

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi fulwestrant jest przeznaczony do leczenia kobiet po menopauzie



Rycina 1. Sekwencja leczenia hormonalnego u chorych na raka piersi HR+HER2- po menopauzie. HR (hormone receptors) — receptory hormonalne; NSAI (*nonsteroidal aromatase inhibitors*) — niesteroidowe inhibitory aromatazy; TAM — tamoksyfen; F — fulwestrant; Meg — octan megestrolu; Let — letrozol; Exe — eksemestan



Rycina 2. Sekwencja leczenia u chorych na raka piersi HR+HER2- przed menopauzą. LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone analogue*) — analog gonadoliberyny; IA — inhibitor aromatazy

chorych na raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, leczonych wcześniej antyestrogenem, w terapii uzupełniającej albo paliatywnej. W takim wskazaniu lek nie jest istotnie gorszy niż anastrozol. Ponadto najnowsze badania wskazują na większą skuteczność fulwestrantu w porównaniu z anastrozolem, jeżeli stosowany jest w 1. linii leczenia paliatywnego u pacjentek dotychczas nie poddanych hormonoterapii. Zalecana dawka leku to 500 mg, podawana domięśniowo w odstępach 1-miesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki.

Fulwestrant jest także ważną opcją terapeutyczną w kolejnych liniach hormonoterapii zarówno u kobiet po menopauzie, jak i u młodszych pacjentek, u których wywołano sztuczną menopauzę analogiem LHRH. Lek okazał się także cennym partnerem dla leków ukierunkowanych molekularnie w terapii skojarzonej stosowanej w celu przełamania pierwotnej lub wtórnej hormonooporności u chorych na raka piersi. Szczególne nadzieje wiąże się ze skojarzeniem fulwe-

strantu z inhibitorem CDK4/6 — palbocyklibem, które w porównaniu z samą hormonoterapią zmniejszyło ryzyko progresji choroby o połowę, przy dobrej tolerancji.

Fulwestrant jest zatem cennym elementem w repertuarze leków hormonalnych stosowanych u chorych na raka piersi, a toczące się aktualnie badania nad jego skojarzeniem z lekami ukierunkowanymi molekularnie pokazują, że zakres wskazań do jego zastosowania z pewnością się poszerzy.

Na rycinach 1 i 2 przedstawiono propozycję kolejnych linii hormonoterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych bez cechy HER2 odpowiednio po menopauzie i przed menopauzą. U chorych po menopauzie preferowanym lekiem w ramach 1. linii hormonoterapii paliatywnej jest IA (odnośnik 1 na ryc.). W metaanalizie obejmującej 31 badań klinicznych wykazano, że leczenie IA w porównaniu z tamoksyfenem umożliwia wydłużenie PFS (HR 0,78; 95% CI 0,70–0,86) i zwiększenie korzyści klinicznej (OR 0,70; 95% CI 0,51–0,97) bez wpływu na OS [39, 40]. Trzeba jednak pamiętać, że w Polsce IA są refundowane

w 2. linii hormonoterapii. Palbocycylib jest zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) w skojarzeniu z letrozolem w 1. linii hormonoterapii paliatywnej od 2015 roku, natomiast w skojarzeniu z fulwestrantem po niepowodzeniu uprzedniej hormonoterapii od 2016 roku [28, 41] (odnośnik 2 na ryc.). Z kolei ewerolimus jest zarejestrowany w Europie i w Stanach Zjednoczonych od 2012 roku w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji HER2, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu NSAI (odnośnik 3 na ryc.). W badaniu III fazy leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią eksemestanem umożliwiło wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (w ocenie centralnej mediana PFS 10,6 miesiąca vs. 4,1 miesiąca, HR 0,36; 95% CI 0,27–0,47; $p < 0,001$) [42]. Chore włączone do tego badania leczyły wcześniej NSAI (100%), tamoksyfenem (48%) lub fulwestrantem (16%).

U chorych przed menopauzą optymalny wybór leku w ramach 1. linii hormonoterapii nie jest ustalony, ale metaanaliza obejmująca 4 badania kliniczne wykazała większą skuteczność leczenia skojarzonego LHRH+TAM w porównaniu z LHRH w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego ($p = 0,02$; HR 0,78), przeżycia wolnego od progresji ($p = 0,0003$; HR 0,70) oraz odsetka odpowiedzi obiektywnych ($p = 0,03$; OR 0,67) [41] (odnośnik 4 na ryc.). W tej grupie chorych można stosować wszystkie opcje leczenia hormonalnego dostępne dla chorych po menopauzie pod warunkiem wywołania sztucznej menopauzy (odnośnik 5 na ryc.). Zgodnie z europejską rejestracją palbocycylibu lek można podawać zarówno chorym przed, jak i po menopauzie w ramach 1. albo kolejnej linii. Rejestracja palbocycylibu w 1. linii hormonoterapii w skojarzeniu z IA u chorych przed menopauzą nie ma bezpośredniego potwierdzenia w badaniu klinicznym III fazy. U chorych przed menopauzą hormonoterapię należy skojarzyć z analogiem LHRH (odnośnik 6 na ryc.).

Piśmiennictwo

- Barrios C, Forbes JF, Jonat W, et al. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr593), indexed in Pubmed: [22317766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22317766/).
- Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of anti-oestrogens. *Endocr Relat Cancer.* 2000; 7(1): 17–28, doi: [10.1677/erc.0.0070017](https://doi.org/10.1677/erc.0.0070017), indexed in Pubmed: [10808193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10808193/).
- Howell A, DeFriend DJ, Robertson JF, et al. Pharmacokinetics, pharmacological and anti-tumour effects of the specific anti-oestrogen ICI 182780 in women with advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1996; 74(2): 300–308, doi: [10.1038/bjc.1996.357](https://doi.org/10.1038/bjc.1996.357), indexed in Pubmed: [8688341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688341/).
- Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ, et al. Comparison of the Short-Term Biological Effects of 7-[9-(4, 4, 5, 5, 5-pentafluoropentyl-sulfinyl)-nonyl]estra-1, 3, 5, (10)-triene-3, 17-diol(Faslodex) versus Tamoxifen in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 6739–6746.
- Robertson JFR, Semiglazov V, Nemsadze G, et al. Study 41 Investigators. Effects of fulvestrant 250 mg in premenopausal women with oestrogen receptor-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer.* 2007; 43(1): 64–70, doi: [10.1016/j.ejca.2006.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.08.019), indexed in Pubmed: [17064888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17064888/).
- Young OE, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Effects of fulvestrant 750mg in premenopausal women with oestrogen-receptor-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer.* 2008; 44(3): 391–399, doi: [10.1016/j.ejca.2007.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.11.007), indexed in Pubmed: [18083023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083023/).
- Robertson JFR. Fulvestrant (Faslodex) — how to make a good drug better. *Oncologist.* 2007; 12(7): 774–784, doi: [10.1634/theoncologist.12-7-774](https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-7-774), indexed in Pubmed: [17673609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673609/).
- Howell A, Robertson JFR, 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.* 2004; 22(9): 1605–1613, doi: [10.1200/JCO.2004.02.112](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.02.112), indexed in Pubmed: [15117982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117982/).
- Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002; 20(16): 3396–3403, doi: [10.1200/JCO.2002.10.057](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.057), indexed in Pubmed: [12177099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177099/).
- 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.* 2002; 20(16): 3386–3395, doi: [10.1200/JCO.2002.10.058](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.058), indexed in Pubmed: [12177098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177098/).
- Robertson JFR, 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.* 2003; 98(2): 229–238, doi: [10.1002/cncr.11468](https://doi.org/10.1002/cncr.11468), indexed in Pubmed: [12872340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12872340/).
- Howell A, Pippen J, Elledge RM, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2005; 104(2): 236–239, doi: [10.1002/cncr.21163](https://doi.org/10.1002/cncr.21163), indexed in Pubmed: [15937908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15937908/).
- Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol.* 2006; 24(7): 1052–1056, doi: [10.1200/JCO.2005.04.1053](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1053), indexed in Pubmed: [16505423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505423/).
- 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 EFECT. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10): 1664–1670, doi: [10.1200/JCO.2007.13.5822](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5822), indexed in Pubmed: [18316794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316794/).
- Mlineritsch B, Psenak O, Mayer P, et al. Fulvestrant (Faslodex) in heavily pretreated postmenopausal patients with advanced breast cancer: single centre clinical experience from the compassionate use programme. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106(1): 105–112, doi: [10.1007/s10549-006-9482-7](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9482-7), indexed in Pubmed: [17295045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17295045/).
- Catania C, Adamoli L, De Pas T, et al. Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106(1): 97–103, doi: [10.1007/s10549-006-9481-8](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9481-8), indexed in Pubmed: [17260095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17260095/).
- Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink 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.* 2012; 30(16): 1919–1925, doi: [10.1200/JCO.2011.38.1095](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.1095), indexed in Pubmed: [22370325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370325/).
- Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. SoFEA investigators. 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.* 2013; 14(10): 989–998, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70322-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70322-X), indexed in Pubmed: [23902874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902874/).
- Kuter I, Gee JMW, 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.* 2012; 133(1): 237–246, doi: [10.1007/s10549-011-1947-7](https://doi.org/10.1007/s10549-011-1947-7), indexed in Pubmed: [22286314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286314/).

20. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(30): 4594–4600, doi: [10.1200/JCO.2010.28.8415](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415), indexed in Pubmed: [20855825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855825/).
21. 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.* 2014; 106(1): djt337, doi: [10.1093/jnci/djt337](https://doi.org/10.1093/jnci/djt337), indexed in Pubmed: [24317176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24317176/).
22. 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.* 2009; 27(27): 4530–4535, doi: [10.1200/JCO.2008.21.1136](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1136), indexed in Pubmed: [19704066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19704066/).
23. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(32): 3781–3787, doi: [10.1200/JCO.2015.61.5831](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5831), indexed in Pubmed: [26371134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371134/).
24. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10063): 2997–3005, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3), indexed in Pubmed: [27908454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908454/).
25. Ishida N, Araki K, Sakai T, et al. Fulvestrant 500 mg in postmenopausal patients with metastatic breast cancer: the initial clinical experience. *Breast Cancer.* 2016; 23(4): 617–623, doi: [10.1007/s12282-015-0612-0](https://doi.org/10.1007/s12282-015-0612-0), indexed in Pubmed: [25896598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896598/).
26. Steger G, Bartsch R, Wenzel C, et al. Fulvestrant (FUL) and goserelin (GOS) in premenopausal women with advanced, hormone-sensitive breast cancer: A pilot study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(16_suppl): 708–708, doi: [10.1200/jco.2005.23.16_suppl.708](https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.708).
27. Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A, et al. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012; 48(13): 1932–1938, doi: [10.1016/j.ejca.2012.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.002), indexed in Pubmed: [22459763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459763/).
28. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 425–439, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0), indexed in Pubmed: [26947331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947331/).
29. Burstein HJ, Cirincione CT, Barry WT, et al. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer-CALGB 40302 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2014; 32(35): 3959–3966, doi: [10.1200/JCO.2014.56.7941](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7941), indexed in Pubmed: [25348000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25348000/).
30. Kornblum NS, Manola J, Klein P, et al. Abstract S1-02: PrECOG 0102: A randomized, double-blind, phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) resistant to aromatase inhibitor (AI) therapy. *Cancer Research.* 2017; 77(4 Supplement): S1-02-S1-02, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs16-s1-02](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs16-s1-02).
31. Krop IE, Mayer IA, Ganju V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 811–821, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00106-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00106-6), indexed in Pubmed: [27155741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155741/).
32. Ma CX, Luo J, Naughton M, et al. A Phase I Trial of BKM120 (Buparlisib) in Combination with Fulvestrant in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(7): 1583–1591, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-1745](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1745), indexed in Pubmed: [26563128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563128/).
33. Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Abstract S6-01:PIK3CAstatus in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2– advanced breast cancer (BC): First results from the randomized, phase III BELLE-2 trial. *Cancer Research.* 2016; 76(4 Supplement): S6-01-S6-01, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs15-s6-01](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs15-s6-01).
34. Di LA, Keun SL, Ciruelos E, et al. BELLE-3: A Phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2-, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. Poster P4-22-01 SABCS; , 2016.
35. Turner NC, André F, Cristofanilli M, et al. Abstract P4-22-06: Treatment postprogression in women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3. *Cancer Research.* 2017; 77(4 Supplement): P4-22-06-P4-22-06, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs16-p4-22-06](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs16-p4-22-06).
36. Turner NC, Ro J, André F, et al. PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1505270](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270), indexed in Pubmed: [26030518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030518/).
37. Finn RS, Martin M, Ruigo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20): 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: [27959613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959613/).
38. Das R, Cope S, Ouwens M, et al. Economic evaluation of fulvestrant 500 mg versus generic nonsteroidal aromatase inhibitors in patients with advanced breast cancer in the United Kingdom. *Clin Ther.* 2013; 35(3): 246–260.e5, doi: [10.1016/j.clinthera.2013.01.011](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.01.011), indexed in Pubmed: [23453402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23453402/).
39. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1): CD003370, doi: [10.1002/14651858.CD003370.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003370.pub2), indexed in Pubmed: [17253488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17253488/).
40. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123(1): 9–24, doi: [10.1007/s10549-010-0974-0](https://doi.org/10.1007/s10549-010-0974-0), indexed in Pubmed: [20535542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20535542/).
41. Finn RS, Crown JP, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1): 67, doi: [10.1186/s13058-016-0721-5](https://doi.org/10.1186/s13058-016-0721-5), indexed in Pubmed: [27349747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349747/).
42. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 520–529, doi: [10.1056/NEJMoa1109653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653), indexed in Pubmed: [22149876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149876/).
43. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001; 19(2): 343–353, doi: [10.1200/JCO.2001.19.2.343](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.343), indexed in Pubmed: [11208825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208825/).