FULVESTRANT: NOVI LIJEK U HORMONSKOJ TERAPIJI RAKA DOJKE

FULVESTRANT: A NEW AGENT IN ENDOCRINE TREATMENT FOR BREAST CANCER

ANTONIO JURETIĆ, NERA ŠARIĆ, VESNA BIŠOF, MARTINA BAŠIĆ-KORETIĆ*

Deskriptori: Tumori dojke – farmakoterapija; Antineoplastici, hormonski – terapijska upotreba; Estradiol – analozi i derivati, terapijska upotreba; Selektivni modulatori receptora estrogena – terapijska upotreba

Sažetak. Tamoksifen se smatra zlatnim standardom hormonske terapije u bolesnica s rakom dojke ovisnim o estrogenu (estrogenski receptor (ER) i/ili progesteronski receptor (PR) pozitivni tumori). Zbog nedjelotvornosti adjuvantne primjene tamoksifena duže od 5 godina, njegova parcijalnog agonističkog učinka, kao i zbog rezistencije na njega koja se javlja u nekih karcinoma dojke, pokazala se potreba za razvojem drugih antiestrogena. Jedan od takvih je fulvestrant koji, za razliku od tamoksifena, nema parcijalno agonističko djelovanje. Njegova je djelotvornost potvrđena i u nedavnim kliničkim istraživanjima III. faze u postmenopauzalnih bolesnica. Tako kod recidiva raka dojke nakon primjene tamoksifena adjuvantno ili u 1. liniji hormonske terapije aktivne bolesti, nađeno je da je fulvestrant usporediv s inhibitorom aromataze anastrozolom kao 2. linija terapije. U studiji usporedbe s tamoksifenom kao 1. linija hormonske terapije bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, samo u ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica dobiveni su također slični rezultati. U pogledu nuspojava fulvestrant se pokazao kao razmjerno dobro podnošljiv lijek. Na temelju rezultata tih kliničkih studija fulvestrant je već u dijelu zemalja (SAD, EU) odobren za sekvencijsku primjenu u postmenopauzalnih bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, a koje su u progresiji bolesti nakon prethodne hormonske terapije.

Descriptors: Breast neoplasms – drug therapy; Antineoplastic agents, hormonal – therapeutic use; Estradiol – analogs and derivatives, therapeutic use; Selective estrogen receptor modulators – therapeutic use

Summary. Tamoxifen is considered to be the gold standard in hormonotherapy of patients with estrogen dependent breast cancer (estrogen receptor (ER) and/or progesterone receptor (PR) positive tumors). However, because tamoxifen's beneficial effects diminish after 5 years of use in adjuvant setting and because of its partial agonistic effects and its resistence to tamoxifen in some breast carcinoma, there is a need for new antiestrogens. One of these antiestrogens is fulvestrant which, unlike tamoxifen, has no partial agonistic effects. Its efficacy has been confirmed in preclinical and in recent phase III clinical studies in postmenopausal patients. In disease recurrence after adjuvant tamoxifen or progressive disease on-first-line tamoxifen treatment fulvestrant is comparable with (similar to) anastrozole. When compared with tamoxifen as first-line treatment in patients with advanced cancer, only in patients with ER and/or PR positive tumors similar results have also been obtained. In both trials tolerance to fulvestrant has been good. Following the results of these clinical studies fulvestrant has already been licenced in the USA and EU for the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer who had progressed on prior anti-estrogen therapy.

Liječ Vjesn 2006;128:31–36

U liječenju raka dojke kao standardni terapijski modaliteti upotrebljavaju se kirurško liječenje, radioterapija, kemoterapija, hormonska terapija i terapija anti-HER-2-protutijelom (trastuzumab, Herceptin®, Roche). Primjena tih terapijskih modaliteta ovisi, osim o pristanku bolesnice, o stadiju bolesti (TNM-klasifikacija), biološkim karakteristikama stanica raka dojke (npr. izraženost hormonskih receptora i HER-2-receptora/antigena), općem stanju i dobi bolesnice, namjeri liječenja (radikalno ili palijativno), prethodnim liječenjima, menopauzalnom statusu, komorbiditetu te o tzv. prognostičkim i prediktivnim parametrima. U kliničkoj praksi, od prognostičkih faktora najčešće se u razmatranje uzima histološki tip, veličina tumora, gradus tumora, broj limfnih čvorova aksile zahvaćenih tumorom, izražajnost hormonskih estrogenskih (ERα) i progesteronskih (PR) receptora u tumorskih stanica te razina ekspresije HER-2/neu-receptora u tumorskih stanica. Podaci o estrogenskim i progesteronskim receptorima te o HER-2-ekspresiji imaju i prediktivnu vrijednost. Bolju prognozu raka dojke imaju bolesnice razmjerno početnog stadija bolesti, bez klinički evidentne metastatske bolesti i s tumorom koji je hormonski ovisan (npr. pT≤2 cm, gradus 1, N_0, visoka izražajnost ERα i/ili PR, HER-2-negativnost, dob≥35 godina). Nadalje, promatrajući bolesnice s rakom dojke individualno, klinički tijek bolesti između bolesnica istog stadija bolesti, istog histološkog tipa i podudarnih u drugim tumorskim karakteristikama može varirati, a što upućuje na heterogeničnost u za sada još nepoznatim drugim biološkim karakteristikama tumora koje određuju prognozu i predikciju.[1–5]

Hormonska terapija raka dojke polazi od kliničkog opažanja i eksperimentalnih rezultata koji upućuju na to da estrogeni hormoni imaju proliferacijsko (mitogeno) djelovanje na ERα+ stanice raka dojke. Cilj je hormonske terapije u bolesnica s rakom dojke zapravo spriječiti stimulativno djelovanje estrogena na stanice raka dojke, tzv. »antiestrogeno liječenje«. Kronološki (povijesno) gledano početak anti-estrogenog liječenja veže se za 1886. godinu kada je kirurg sir George Thomas Beatson (1848–1933) publicirao opažanje da se ooforektomijom u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke može postići regresija bolesti.[6,7] U 1980-im godinama rezultati dobiveni uporabom lijeka tamoksifena u bolesnica s rakom dojke upućuju na to da su prediktori za hormonoterapiju odnosno za antiestrogeno liječenje ekspre-

* **Klinika za onkologiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; Nera Šarić, dr. med.; mr. sc. Vesna Bišof, dr. med.; Martina Bašić-Koretić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Juretić, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. travnja 2005., prihvaćeno 18. kolovoza 2005.

sija receptora ERα i/ili PR u stanica raka dojke. Posljedično, određivanje receptora ERα i/ili PR u stanica raka dojke spada u dobru kliničku praksu i treba se raditi u svih bolesnica. Hormonska terapija raka dojke je u usporedbi s kemoterapijom povezana s manje nuspojava i razmjerno se lakše podnosi. Može se davati s preventivnom adjuvantnom namjerom (postoperacijski), preventivno radi smanjenja rizika od nastanka raka dojke ili s ciljem liječenja uznapredovale bolesti.[8–13]

Hormonska terapija bolesnica s rakom dojke, odnosno zapravo antiestrogeno liječenje bazira se ili na uklanjanju »izvora« estrogena (organa) ili na sprečavanju vezanja estrogena za unutarstanične ER preko kojih estrogeni djeluju. Postupci uklanjanja »izvora« estrogena mogu biti kirurški s ciljem odstranjenja organa ili endokrinih žlijezda koje stvaraju estrogene ili luče hormone koji stimuliraju stvaranje estrogena: ooforektomija, hipofizektomija i adrenalektomija. U današnje vrijeme uobičajena je tzv. medikamentna ablacija ili terapija, koja se i češće primjenjuje. U tu se svrhu standardno upotrebljavaju ili agonisti LHRH (LHRH, prema engl. luteinising hormone-releasing hormone agonists; goserelin, buserelin) ili inhibitori enzima aromataze (anastrozol, eksemestan, letrozol, aminoglutetimid).[12,14–19]

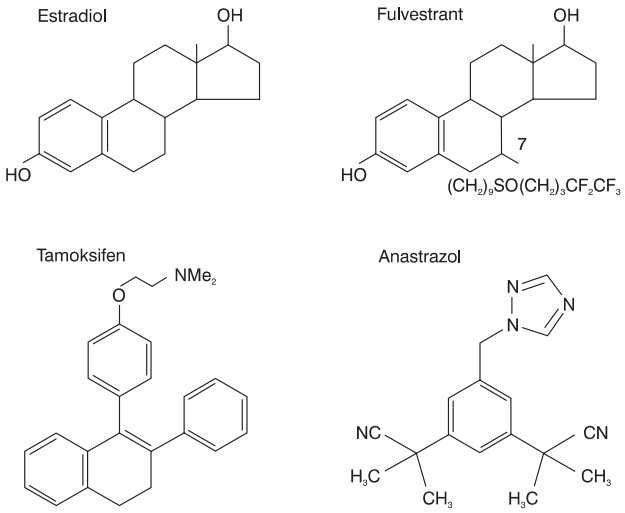
Drugi pristup antiestrogenog liječenja temelji se na uporabi lijekova koji interferiraju s estrogenima u vezanju za ER. Vezanjem za ER onemogućava se vezanje estrogena čime se prekida njegovo djelovanje.[11–15,20] Tamoksifen (Nolvadex, AstraZeneca) primjer je takvog lijeka.[8,11,20] To je nesteroidni analog estrogena (trifeniletilen) (slika 1). U kliničkoj je praksi duže od trideset godina i on je najčešće upotrebljavani lijek u bolesnica s rakom dojke. Tamoksifen značajno poboljšava preživljenje u adjuvantnoj primjeni u početnom stadiju raka dojke.[9,11,17] Također, smanjuje učestalost raka dojke u bolesnica u riziku.[10,15,21] Inicijalno se očekivalo da je djelovanje tamoksifena potpuno antiestrogeno, kako na tumorske stanice raka dojke tako i na estrogen-ovisne normalne stanice u tkivima i organima u bolesnica koje su pod fiziološkim djelovanjem estrogena. Kasniji rezultati pokazuju da tamoksifen može djelovati i stimulativno, kao i estrogeni, na neka tkiva i organe. Tako se uočilo da tamoksifen djeluje kao estrogeni na kosti (očuvanje koštane gustoće), tkivo endometrija (stimulira) i na lipide krvi (snižava kolesterol).[11,14,15,17] Vezanjem tamoksifena za ERα dolazi, kao i pod djelovanjem estrogena, do dimerizacije molekula ERα. U tome molekularnom kompleksu tamoksifen blokira samo jednu domenu (AF2) u funkciji transkripcijske aktivacije. Druga domena (AF1) i dalje je aktivna. Tako, u ovisnosti o ciljnome tkivu i o molekulama s ulogom koaktivatora ili kosupresora transkripcije, može doći do aktivacije estrogen-ovisnih gena.[13,17,22] Zbog toga se tamoksifen i drugi lijekovi s takvim estrogen-antagonističkim i agonističkim djelovanjem, a u ovisnosti o ciljnome tkivu, nazivaju selektivnim modulatorima estrogenskih receptora (SERMs, prema engl. selective estrogen receptor modulators).[23] Usprkos razmjerno dobroj toleranciji, a dijelom zbog svoga agonističkog djelovanja, tamoksifen može uzrokovati ili pojačati neke neželjene nuspojave u organizmu osoba na terapiji. Primjeri neželjenih nuspojava su povišena incidencija tromboembolijskih događaja i povišeni rizik od razvitka raka endometrija.[11,17,21] Također, postoji i rizik da nakon početnog blokadnog učinka tamoksifena u ER+ stanica raka dojke može doći i do razvitka rezistencije na tamoksifen.[13,24,25] Štoviše, može početi djelovati i stimulativno (agonistički) na stanice raka dojke, što je dokazano u pretkliničkim[24] i kliničkim[25,26] studijama. Nadalje, u raka dojke može doći i do porasta (povišenja) endogene aromatazne aktivnosti. Osim takve »stečene« rezistencije na tamoksifen postoji i »primarna« rezistencija, npr. u tumorskim stanicama koje imaju visoku ekspresiju HER-2 ili molekula koaktivatora receptora A1B1 a zbog pojačanog međudjelovanja između ER i HER-2-puta komunikacije.[15,25,27,28] Iz tih razloga, kao i zbog klinički nedokazane veće korisnosti adjuvantne primjene tamoksifena duže od pet godina[15,17,26,29] danas se sve više istražuju kombinacije tamoksifena s drugim oblicima hormonske terapije u smislu nastavljanja hormonske terapije nekim drugim agensom, najčeće inhibitorima aromataze. Primjerice, u adjuvantnoj primjeni sekvencijska primjena s inhibitorima aromataze (kliničke studije ITA, IES i MA-17)[15–17,29] ili zamjena tamoksifena inhibitorima aromataze (npr. kliničke studije ATAC i BIG 1-98).[15–17,21,29]

Fulvestrant (ICI 182,780)

U traženju lijekova s mogućom zamjenom tamoksifenu, kako radi pronalaženja »čistog anti-estrogena« tako i radi izbjegavanja nuspojava i mogućih rizika od tamoksifena, u klinička testiranja uveden je i lijek fulvestrant (Faslodex, AstraZeneca).[30–33] Fulvestrant je po kemijskoj strukturi steroidni 7α-alkilsulfinil analog 17β-estradiola (7α-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)no-nil]estra-1,3,5-(10)-trien-3,17,β-diol) (slika 1). Nakon vezanja za ER, fulvestrant sprječava dimerizaciju molekula ER, s posljedicom da kompleks fulvestrant-ER nije transkripcijski aktivan. Nadalje taj je kompleks i nestabilan pa dolazi i do povišene degradacije molekula ER. Posljedično, snižava se koncentracija molekula ERα (engl. ER downregulator (snižavatelj)). Takvim djelovanjem fulvestrant potpuno inhibira djelovanje estrogena s pomoću molekula ER. Stoga je on tzv. selektivni snižavatelj estrogenskih receptora (SERD, prema engl. selective estrogen receptor downregulator).[32] Prekida se aktivacija / transkripcija estrogen-ovisnih gena. Između ostalih učinaka ne dolazi do ekspresije PR. To je elegantno dokazano u neoadjuvantnoj primjeni fulvestranta tijekom 14 do 21 dana u postmenopauzalnih bolesnica s operabilnim rakom dojke (T1-T3; sveukupno 201 bolesnica).[34] U uzorcima tumorskog tkiva raka dojke prije primjene fulvestranta i nakon primjene fulvestranta, a dobivenog nakon operacije, u ovisnosti o primijenjenoj im. dozi fulvestranta dolazi do sniženja koncentracije ERα i PR. Taj efekt nije uočen u placebnoj skupini niti u skupini bolesnica koje su neoadjuvantno primale tamoksifen. Također, fulvestrant je prouzročio i redukciju u koncentraciji antigena Ki67 (marker proliferacije).[34] U vezanju za ER, fulvestrant, u usporedbi s estradiolom, ima 89% vezne aktivnosti (tamoksifen ima samo 2,5%). Pokusi *in vitro* su pokazali da fulvestrant inhibira proliferaciju i tamoksifen-senzitivnih i tamoksifen-rezistentnih tumorskih stanica, tj. između ta dva lijeka nema tzv. križne rezistencije. To je opažanje potvrđeno i na odgovarajućim modelima s eksperimentalnim životinjama. Pokusi na eksperimentalnim životinjama su također potvrdili da fulvestrant dokida stimulirajući učinak estrogena ili tamoksifena na endometrij.[31–33,35]

Farmakokinetika, metabolizam i interakcije fulvestranta

Klinički djelotvorno liječenje koje počiva na »antiestrogenoj« blokadi u estrogen-ovisnih stanica raka dojke zahtijeva, za razliku od cikličke primjene citostatika, dugotrajnu i trajnu primjenu (višemjesečnu ili višegodišnju) odgovarajućih lijekova. Iako postoji mogućnost oralne i intravenske



Slika 1. *Kemijska struktura estradiola, fulvestranta, tamoksifena i anastrozola*
Figure 1. *Chemical structures of estradiol, fulvestrant, tamoxifen and anastrozol*

primjene fulvestranta, intramuskularna (intraglutealna) primjena dugodjelujućeg fulvestranta pokazala se najdjelotvornijom. Nakon provedenih kliničkih testiranja kao standardna klinička doza odabrana je jednokratna intramuskularna aplikacija dugodjelujućeg fulvestranta u dozi od 250 mg/ 5 ml otopine.

Redovite intramuskularne aplikacije dugodjelujućeg fulvestranta u dozi od 250 mg u 5 ml otopine jednom na mjesec pokazale su da koncentracija lijeka dostiže optimalnu ravnotežu nakon 3–6 aplikacija (3–6 mjeseci), a zatim ostaje u uskom rasponu vrijednosti tijekom najmanje 30 mjeseci potvrđujući linearnu farmakokinetiku fulvestranta. U svim studijama provedenim na zdravim postmenopauzalnim dobrovoljkama i bolesnicama pokazalo se da je intramuskularna aplikacija dugodjelujućeg fulvestranta u dozi od 250 mg svakih 28±3 dana pogodna za pacijente te da su koncentracije lijeka tijekom liječenja stabilne.[35–37]

In vitro studije, kao i studije na životinjama (štakori i psi) pokazale su da se fulvestrant metabolizira intenzivno u jetri putem citokroma P450 i glavnina lijeka izlučuje se stolicom. Glavni metaboliti u pretkliničkim studijama bili su fulvestrant i njegovi ketonski i/ili sulfonski analozi te konjugati sa sulfatnom skupinom. Pokusi na dobrovoljcima potvrdili su predominantno izlučivanje fulvestranta putem stolice; >1% putem urina. Metaboliti fulvestranta nisu pokazivali estrogenske aktivnosti, osim 17 keto-metabolita koji ima estrogensku aktivnost 4,5 puta manju od fulvestranta.[35–37]

Kliničke studije s fulvestrantom

Klinička studija faze I/II provedena je na 19 bolesnica s metastatskim rakom dojke u kojih je došlo do rezistencije na tamoksifen. Fulvestrant je apliciran u dozi od 100 do 250 mg im. Klinički koristan odgovor (CB, prema engl. clinical benefit), koji uključuje kompletan i djelomičan tumorski odgovor kao i stabilnu bolest ≥24 tjedna, postignut je u 13 od 19 bolesnica (69%). Medijan trajanja odgovora bio je 25 mjeseci. Tolerancija bolesnica na fulvestrant bila je razmjerno dobra, bez nekih ozbiljnijih nuspojava.[30]

Kliničke studije faze III usporedile su fulvestrant sa »standardnim« hormonskim lijekovima. U jednoj je studiji uspoređen s nesteroidnim inhibitorom aromataze anastrazolom (Arimidex®, AstraZeneca tablete 1 mg/dan),[38–40] a u drugoj s tamoksifenom (Nolvadex®, AstraZeneca tablete 20 mg/dan).[41] Obje studije provedene su na postmenopauzalnim bolesnicama. Fulvestrant je primjenjivan im. u dozi od 250 mg / 28 dana (1 x na mjesec).

Fulvestrant u usporedbi s anastrozolom

U studiji usporedbe s anastrazolom ti su lijekovi upotrijebljeni kao 2. linija hormonske terapije.[19–21] Radilo se o bolesnicama s rakom dojke u progresiji, i to ili nakon adjuvantne hormonske terapije (tamoksifen) ili nakon prve linije hormonske terapije (tamoksifen). Primarni je cilj studije bilo vrijeme do progresije bolesti (TTP, prema engl. time to progression; vrijeme od randomizacije pa do datuma objektivne progresije bolesti ili smrti prije objektivne progresije). Studija je provedena u Sjevernoj Americi, Europi, Južnoj Africi i Australiji. U skupini bolesnica koje su randomizirane za fulvestrant bilo je 428 bolesnica, a u skupini za anastrozol bile su 423 bolesnice (sveukupno 851 bolesnica). Uključivanje bolesnica u studiju bilo je između svibnja 1997. i rujna 1999. godine. U demografsko-kliničkim karakteristikama (dob, težina, prethodno liječenje, proširenost bolesti, ER / PR-status) bolesnice su u obje skupine bile izjednačene. Ukratko, medijan dobi bolesnica bio je 63 godine. Oko 80% bolesnica bilo je ER i/ili PR-pozitivno, nepoznat ER / PR-status bio je u oko 15% bolesnica, a oko 5% bolesnica bilo je ER / PR-negativno. Medijan praćenja bolesnica od dana randomizacije bio je 15,1 mjesec. U otprilike 83% bolesnica u svakoj skupini zabilježena je progresija bolesti. Medijan TTP-a u bolesnica koje su primale fulvestrant bio je 5,5 mjeseci, a u bolesnica na anastrozolu 4,1 mjesec (hazard ratio (HR) = 0,95; 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,82 – 1,10; p= 0,48). Objektivni odgovor (kompletan + djelomičan odgovor) u bolesnica na fulvestrantu nađen je u 19,2% bolesnica, a u bolesnica na anastrozolu u 16,5% bolesnica (razlika 2,75%; 95% CI=2,27–9,05%; p=0,31). Medijan trajanja odgovora (DOR, prema engl. duration of response; od randomizacije do progresije u bolesnica koje su odgovorile na liječenje) u bolesnica na fulvestrantu bio je 16,7 mjeseci, a u bolesnica na anastrozolu 13,7 mjeseci (p<0,01). Klinički koristan odgovor u bolesnica na fulvestrantu nađen je u 43,5% bolesnica, a u bolesnica na anastrozolu u 40,9% bolesnica (razlika 2,34%; 95% CI=4,42–9,36%;

Tablica 1. *Rezultati kliničke studije usporedbe fulvestranta i anastrozola*[40]
Table 1. *Results of clinical study comparing fulvestrant and anastrozole*[40]

Pokazatelj Parameter	Fulvestrant Fulvestrant	Anastrozol Anastrozole	p
vrijeme do progresije bolesti (mj.) median time to disease progression – TTP (months)	5,5	4,1	p=0,48
vrijeme do nedostatnosti liječenja (mj.) median time to treatment failure – TTF (months)	4,6	3,6	p=0,61
objektivan odgovor (%) objective response rate (%) (CR+PR)	19,2	16,5	p=0,31
trajanje odgovora (mj.) duration of response (months)	16,7	13,7	p<0,01
klinički koristan odgovor (%) clinical benefit (%) (CR+PR+SD ≥24 wks)	43,5	40,9	p=0,51

p=0,51) (tablica 1). U vrijeme analize podataka u skupini bolesnica na fulvestrantu zabilježeno je 36,2% preminulih bolesnica u skupini na anastrozolu, a 35,0 % bolesnica na anastrozolu.[38–40]

U izražavanju nuspojava u obje skupine prevladavale su blage do umjerene nuspojave podjednake učestalosti. Primjerice najčešće nuspojave su bile mučnina (u oko 25% bolesnica), slabost (u oko 25%), bol (u oko 20%), vazodilatacija (17%) i glavobolje (u oko 15%). Nuspojave povezane s lijekom u skupini na fulvestrantu zabilježene su u 46,1% bolesnica, a u skupini na anastrozolu u 40,4% bolesnica. Sveukupno bilo je manje isključenja iz studije zbog nuspojava u grupi s fulvestrantom: fulvestrant 0,9%, anastrozol 1,2%. Manje od 2% bolesnica po grupi imalo je ozbiljne nuspojave. Smrtnost koja se povezala s nuspojavama liječenja također je nađena u manje od 2% bolesnica po skupini. Smrtnost povezana s lijekom bila je samo jedna, i to u skupini na anastrozolu (cerebrovaskularni inzult i tromboflebitis). Od predefiniranih nuspojava predviđenih za statističku analizu, bolesnice na anastrozolu (10,6%) a u odnosu na bolesnice na fulvestrantu (5,4%) imale su statistički više zglobnih nuspojava (artralgije, artroze, artritisa; p=0,0036). Od drugih predefiniranih nuspojava nisu uočene statistički značajne razlike; gastrointestinalne smetnje (u oko 45% bolesnica), valunzi (21%), tromboembolije (oko 4%), vaginitis (oko 2%), dobitak težine (oko 1%), infekcije urinarnog trakta (fulvestrant 7,3%, anastrozol 4,3 % (p=0,06)).[38–40]

Retrospektivni naknadni podaci pokazali su još i djelotvornost fulvestranta u bolesnica s visceralnim metastazama.[35] U toj skupini bolesnica hormonska terapija je inače razmjerno slabije djelotvorna. Također, retrospektivna analiza je pokazala da u dijelu bolesnica koje su imale klinički koristan odgovor na fulvestrant ostaje očuvana mogućnost odgovora i na druge endokrine lijekove (anastrozol, letrozol, megestrol acetat). Drugim riječima, ne postoji tzv. križna rezistencija, odnosno postoji mogućnost sekvencijske primjene u dijela bolesnica. Fulvestrant je primijenjen i u bolesnica koje se nisu mogle uključiti u gore navedene kliničke studije faze III. Dobiveni rezultati potvrđuju da između fulvestranta i tamoksifena ili inhibitora aromataze ne postoji križna rezistencija.[32,33,42–44]

Rezultati studije usporedbe fulvestranta s anastrozolom dokazali su zasigurno podjednaku učinkovitost, kao i relativno dobru podnošljivost fulvestranta u 2. liniji hormonske terapije u bolesnica s karcinomom dojke.[32,33,45] Na temelju rezultata tih studija fulvestrant je odobren (licenciran) 2002. godine u SAD-u, a 2004. u Europskoj zajednici, a za liječenje postmenopauzalnih bolesnica s rakom dojke koje su nakon prethodne antiestrogene terapije u progresiji bolesti.[35]

Fulvestrant u usporedbi s tamoksifenom

Godine 2004. objavljeni su rezultati studije usporedbe fulvestranta (250 mg im./28 dana) s tamoksifenom (20 mg/dan) i u 1. liniji hormonske terapije u postmenopauzalnih bolesnica.[41] Studija je provedena u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke (metastatski ili lokalno uznapredovali) koje do uključivanja u studiju ili nisu bile liječene kemoterapijom ili hormonoterapijom ili je od adjuvantne sistemne terapije prošlo više od 12 mjeseci. Od ostalih kriterija za uključivanje, primjerice, bolesnice su morale imati WHO (skr. prema engl. World Health Organisation) izvedbeni status ≤2, očekivano trajanje života duže od 3 mjeseca i bez moždanih sekundarizama. Primarni je cilj kliničke studije također bilo vrijeme do progresije bolesti (TTP). U skupini randomiziranoj na fulvestrant bilo je 313 bolesnica, a u skupini na tamoksifenu bile su 274 bolesnice. Uključivanje u studiju završeno je 31. 12. 2002. U demografsko-kliničkim karakteristikama (dob, težina, prethodno liječenje, proširenost bolesti, ER / PR-status) bolesnice su u obje skupine bile izjednačene. Ukratko, medijan dobi bolesnica bio je 66–67 godina. Od ukupnog broja bolesnica, ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica bilo je 78% bolesnica.[41]

Medijan praćenja bolesnica od dana randomizacije bio je 14,5 mjeseci. U 74% bolesnica zabilježena je progresija bolesti. Medijan TTP-a u bolesnica koje su primale fulvestrant bio je 6,8 mjeseci, a u bolesnica na tamoksifenu 8,3 mjeseca (HR=1,18; 95% CI=0,98–1,44; p=0,088). U podskupini ER i/ili PR-bolesnica bila je podjednaka vrijednost TTP-a: fulvestrant 8,2 mjeseca, tamoksifen 8,3 mjeseca (HR=1,10; 95% CI=0,89–1,36; p=0,39). Objektivni odgovor (kompletan + djelomičan odgovor) u bolesnica na fulvestrantu nađen je u 31,6% bolesnica, a u bolesnica na tamoksifenu u 33,9% bolesnica (razlika –2,98%; 95% CI=0,61–1,24%; p=0,45). Slične su vrijednosti objektivnog odgovora i u ER i/ili PR-podskupini bolesnica (fulvestrant 33,2%, tamoksifen 31,1%; razlika=2,1%; 95% CI=0,74–1,63; p=0,64). Medijan DOR-a u bolesnica na fulvestrantu bio je 17,3 mjeseca a u bolesnica na tamoksifenu 19,8 mjeseci. Klinički koristan odgovor u bolesnica na fulvestrantu bio je u 54,3% bolesnica, a u bolesnica na tamoksifenu u 62% bolesnica (p=0,026). Klinički koristan odgovor u podskupini ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica bez statistički značajne razlike (fulvestrant 57,1%, tamoksifen 62,7% p=0,22). U vremenu do nedostatnosti liječenja (TTF, prema engl. time to treatment failure; broj dana od randomizacije do najranije pojave progresije bolesti, smrti od bilo kojeg uzorka ili do isključenja iz liječenja) značajno bolji rezultati dobiveni su kod skupine na tamoksifenu. Progresija bolesti je u više od 90% slučajeva bila uzrok TTF-a. U bolesnica na fulvestrantu medijan TTF-a je bio 5,9

Tablica 2. *Rezultati kliničke studije usporedbe fulvestranta i tamoksifena*[41]

Table 2. *Results of clinical study comparing fulvestrant and tamoxifen*[41]

Pokazatelj Parameter	Fulvestrant Fulvestrant	Tamoksifen Tamoxifen	p
vrijeme do progresije bolesti (mj.) median time to disease progression – TTP (months)			
sve bolesnice / all patients	6,8	8,3	p=0,088
ER+ i/ili PR+ / ER+ and/or PR+	8,2	8,3	p=0,39
vrijeme do nedostatnosti liječenja (mj.) time to treatment failure – TTF (months)			
sve bolesnice / all patients	5,9	7,8	p=0,026
ER+ i/ili PR+ / ER+ and/or PR+	7,5	8,0	p=0,19
objektivan odgovor (%) objective response rate (%) (CR + PR)			
sve bolesnice / all patients	31,6	33,9	p=0,45
ER+ i/ili PR+ / ER+ and/or PR+	33,2	31,1	p=0,64
trajanje odgovora (mj.) duration of response (months)	17,3	19,8	
klinički koristan odgovor (%) clinical benefit (%) (CR+PR+SD ≥24 wks)			
sve bolesnice / all patients	54,3	62,0	p=0,026
ER+ i/ili PR+ / ER+ and/or PR+	57,1	62,7	p=0,22

mjeseci, a u bolesnica na tamoksifenu 7,8 mjeseci (HR=1,21; 95% CI=1,01–1,46; p=0,039). U podskupini ER i/ili PR-bolesnica između te dvije grupe bolesnica nije bilo statistički značajne razlike u medijanu TTF-a (fulvestrant 7,5 mjeseci, tamoksifen 8,0 mjeseci; p=0,19). Podaci o smrtnosti, a kod produženog praćenja od medijana 31,1 mjesec su ovi: u skupini bolesnica na fulvestrantu zabilježeno je 48% preminulih bolesnica, a u skupini na tamoksifenu 43% preminulih bolesnica[41] (tablica 2).

Podaci koji se odnose na kvalitetu života u bolesnica ne upućuju na razliku između dvije skupine. U izražavanju nuspojava u obje skupine prevladavale su blage do umjerene nuspojave podjednake učestalosti. Primjerice, mučnina (u oko 21% bolesnica), slabost (u oko 20%), vazodilatacija (fulvestrant 15%, tamoksifen 21%), bol (fulvestrant 14%, tamoksifen 19%), koštana bol (fulvestrant 14%, tamoksifen 17%). Nuspojave povezane s lijekom u skupini na fulvestrantu zabilježene su u 41,6% bolesnica, a u skupini na tamoksifenu u 51,3% bolesnica. Najčešće nuspojave povezane s lijekom bile su: vazodilatacija, bol na mjestu injekcije i mučnine. U skupini na fulvestrantu zbog nuspojava povezanih s lijekom isključene su tri bolesnice: zbog cerebrovaskularnog incidenta, dubokoga venskog tromboflebitisa i zbog plućne embolije (bolesnica preminula). U skupini na tamoksifenu nije bilo isključenja zbog nuspojava povezanih s lijekom. Smrtnost koja se povezala s nuspojavama liječenja bila je u skupini na fulvestrantu 2,3%, a u skupini na tamoksifenu 4,8%. Od predefiniranih nuspojava predviđenih za statističku analizu između skupina nije bilo statistički značajne razlike, eventualno granično signifikantno manje valunga u grupi na fulvestrantu (17,7%; tamoksifen 24,7%; p=0,0501).[41]

U većini promatranih parametara kliničke studije usporedbe fulvestranta s tamoksifenom rezultati pokazuju da je tamoksifen najčešće bolji. Kako su rezultati ranije kliničke studije usporedbe fulvestranta s anastrozolom s jedne strane upućivali na podjednaku učinkovitost i podnošljivost fulvestranta (ako ne i na bolju učinkovitost), a kako kliničke studije usporedbe inhibitora aromataze i tamoksifena s druge strane pokazuju bolju djelotvornost inhibitora aromataze, očekivalo se da će bolesnice na fulvestrantu u ovoj studiji imati »bolje« rezultate u odnosu na one na tamoksifenu. Usporedbom samo ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica, a to su one u kojih je racionalno očekivati djelovanje antiestrogenog liječenja, dobiju se rezultati koji upućuju na podjednaku učinkovitost fulvestranta u usporedbi s tamoksifenom. U smislu objašnjenja ili postizanja boljeg učinka fulvestranta, autori sugeriraju da se liječenje započne dvostrukom dozom fulvestranta (500 mg im.) i da se nakon 14 dana dade još jedna doza od 250 mg im. Kasnije bi trebale uslijediti uobičajene doze fulvestranta (250 mg u razmaku od 28 dana). Moguće je da bi se takvim apliciranjem ranije postigla optimalna koncentracija fulvestranta u plazmi, odnosno terapijsko djelovanje fulvestranta izrazilo bi se ranije.[41]

Zaključak

Oko tri četvrtine svih invazivnih tumora dojke je ER ili PR-pozitivno, tako da hormonska terapija zauzima važno mjesto u adjuvantnoj primjeni i liječenju karcinoma dojke. Tamoksifen, kao vrlo učinkovit antiestrogen, do sada je bio široko primjenjivan.[11,29] Zbog nedjelotvornosti njegove primjene duže od 5 godina adjuvantno, parcijalnog agonističkog učinka tamoksifena, kao i zbog rezistencije na njega koja se javlja u nekih karcinoma dojke, pokazala se potreba za razvojem drugih antiestrogena.[17,29] Jedan od takvih je fulvestrant koji, za razliku od tamoksifena, nema parcijalno agonističko djelovanje, a njegova djelotvornost je potvrđena u pretkliničkim i kliničkim istraživanjima.[33] Fulvestrant je lijek s novim mehanizmom antiestrogenog djelovanja. U slučaju recidiva nakon adjuvantne primjene tamoksifena ili u 1. liniji hormonske terapije aktivne bolesti, fulvestrant je usporediv s anastrozolom kao 2. linija u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke.[40] Moguće je i da ima bolji učinak od anastrozola u bolesnica s visceralnim metastazama.[35] U ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica usporediv je također s dosadašnjim zlatnim standardom tamoksifenom.[41] Fulvestrant nema križnu rezistenciju s drugim endokrinim agensima, što mu omogućuje široku primjenu samom ili u kombinaciji s drugim lijekovima. U dijela bolesnica može se nakon progresije bolesti poslije primjene jednog ili više »antiestrogenih« lijekova još uvijek dobiti odgovor i na fulvestrant, kao što je i u bolesnica koje imaju progresiju na fulvestrant očuvana osjetljivost na tamoksifen. Zbog toga se u slijedu primjene hormonske terapije, a prema dosadašnjem uobičajenom slijedu ordiniranja, fulvestrant može preporučiti nakon tamoksifena i/ili anastrozola. Njegovo točno mjesto u slijedu primjene hormonske terapije vjerojatno će se definirati u kliničkim studijama.[33,44]

LITERATURA

1. *Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ*. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:3357–65.
2. *Thurlimann B, Muller A, Senn HJ*. Management of primary breast cancer: an update. Onkologie 2004;27:175–9.
3. National Cancer Institute. Breast Cancer (PDQ®): Treatment. http: // www.nci.nih.gov / cancertopics / pdq / treatment / breast / health-professional. Datum pristupa 6. travnja 2005.
4. *Paik S, Shak S, Tang G i sur*. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. N Engl J Med 2004; 351:2817–26.
5. *van't Veer LJ, Paik S, Hayes DF*. Gene expression profiling of breast cancer: a new tumor marker. J Clin Oncol 2005;23:1631–5.
6. *Beatson G*. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896;2:104–7.
7. *Leake R*. 100 years of the endocrine battle against breast cancer. Lancet 1996;347:1780–1.
8. *Cole MP, Jones CTA, Todd IDH*. A new antiestrogenic agents for breast cancer. An early appraisal of ICI 46,474. Br J Cancer 1971;25:270–5.
9. *Early Breast Cancer Trialist Group*. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;351:1451–67.
10. *Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL i sur*. Tamoxifen for the prevention of breast cancer; report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-I study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371–88.
11. *Osborne CK*. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339:1609–18.
12. *Miller WR*. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:1–32.
13. *Osborne CK, Schiff R*. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. J Clin Oncol 2005;23:1616–22.
14. *Rutqvist LE*. Adjuvant endocrine therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:81–95.
15. *Jones KL, Buzdar AU*. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. Endocr Relat Cancer 2004;11:391–406.
16. *Winer EP, Hudis C, Burstein HJ i sur*. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 2005;23: 619–29.
17. *Winer EP*. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:1609–10.
18. *Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A*. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol 23:1736–50.
19. *Strasser-Weippl K, Goss PE*. Advances in Adjuvant Hormonal Therapy for postmenopausal women. J Clin Oncol 2005;23:1751–9.

20. *Tobias JS*. Endocrine approaches for the treatment of early and advanced breast cancer in postmenopausal women. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:2112–9.
21. *Howell A, Cuzick J, Baum M i sur*. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60–2.
22. *Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M*. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. Crit Rev Oncol Hematol 2004;51:55–67.
23. *Howell SJ, Johnston SR, Howell A*. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:47–66.
24. *Osborne CK, Fuqua SA*. Mechanisms of tamoxifen resistance. Breast Cancer Res Treat 1994;32:49–55.
25. *Ring A, Dowsett M*. Mechanisms of tamoxifen resistance. Endocr Relat Cancer 2004;11:643–58.
26. *Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N*. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project b-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:684–90.
27. *Osborne CK, Bardou V, Hopp TA i sur*. Role of the estrogen receptor coactivator A/B1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:353–61.
28. *Nicholson RI, Staka C, Boyns F, Hutcheson IR, Gee JMW*. Growth factor-driven mechanisms associated with resistance to estrogen deprivation in breast cancer: new opportunities for therapy. Endocr Relat Cancer 2004;11:623–41.
29. *Gradishar WJ*. Tamoxifen – what next? Oncologist 2004;9:378–84.
30. *Howell A, DeFriend D, Robertson J, Blamey R, Walton P*. Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. Lancet 1995;345:29–30.
31. *Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI*. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1):S2–S6.
32. *Robertson JF*. Selective oestrogen receptor modulators/new antioestrogens: a clinical perspective. Cancer Treat Rev 2004;30:695–706.
33. *Robertson JF, Come SE, Jones SE i sur*. Endocrine treatment options for advanced breast cancer – the role of fulvestrant. Eur J Cancer 2005; 41:346–56.
34. *Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ i sur*. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]estra-1,3,5,(10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. Cancer Res 2001;61:6739–46.
35. *Possinger K*. Fulvestrant – a new treatment for postmenopausal women with hormone-sensitive advanced breast cancer. Expert Opin Pharmacother 2004;5:2549–58.
36. *Robertson JF, Erikstein B, Osborne KC i sur*. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. Clin Pharmacokinet 2004;43:529–38.
37. *Robertson JF, Harrison M*. Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. Br J Cancer 2004;90 Suppl 1:S7–10.
38. *Osborne CK, Pippen J, Jones SE i sur*. 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;20:3386–95.
39. *Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J i sur*. 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;20:3396–403.
40. *Robertson JF, Osborne CK, Howell A i sur*. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer 2003;98:229–38.
41. *Howell A, Robertson JF, Abram P i sur*. 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: 1605–13.
42. *Vergote I, Robertson JF, Kleeberg U, Burton G, Osborne CK, Mauriac L*. Trial 0020 Investigators; Trial 0021 Investigators. Postmenopausal women who progress on fulvestrant (žFaslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 2003;79:207–11.
43. *Howell A*. Postmenopausal women with advanced breast cancer who progress on Fulvestrant or tamoxifen retain sensitivity to further endocrine therapies. Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):S72.
44. *Johnston S*. Fulvestrant and the sequential endocrine cascade for advanced breast cancer. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1):S15–8.
45. *Vergote I, Robertson JFR*. Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1): S11–4.

RITUKSIMAB U LIJEČENJU B-STANIČNIH NE-HODGKINOVIH LIMFOMA

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA

ZDRAVKO MITROVIĆ, IGOR AURER*

Deskriptori: Non-Hodgkin limfom – farmakoterapija; B-stanični limfom – farmakoterapija; Monoklonska protutijela – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protutumorski lijekovi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Antigeni, CD20 – imunologija

Sažetak. Rituksimab, kimerično anti-CD20 monoklonsko protutijelo, u zadnjih je nekoliko godina postao dio standardne terapije B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma. Različitim mehanizmima dovodi do deplecije CD20+ stanica, aktivan je u monoterapiji, a posebno u kombinaciji s različitim citostaticima. Dokazan je i povoljan učinak na *in vivo* eliminaciju tumorskih stanica iz transplantata hematopoetskih matičnih stanica. Nuspojave su uglavnom vezane uz infuziju, blage do umjerene, posredovane su oslobađanjem citokina. Zbog drugačijeg mehanizma djelovanja, dodatak rituksimaba kemoterapiji ne

*** Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar, Zagreb** (Zdravko Mitrović, dr. med.; prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Z. Mitrović, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. lipnja 2005., prihvaćeno 3. listopada 2005.