

RESEARCH ARTICLE / ARAŐTIRMA MAKALESİ

Metastatik hormon pozitif meme kanserinde fulvestrant tedavisinin etkinliği ve tolerabilitesi

Efficacy and tolerability of fulvestrant in hormone positive metastatic breast cancer.

Serkan Deęirmencioęlu¹, Olęun Ümit Ünal²

¹Pamukkale Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli

²Saęlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim AraŐtırma Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

ORCID

Serkan Değirmencioğlu <https://orcid.org/0000-0002-1213-2778>

Olęun Ümit Ünal <https://orcid.org/0000-0001-7698-3574>

GeliŐ Tarihi / Received: 8.01.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 11.02.2019

Corresponding Author: Serkan Degirmencioglu

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Fahri GökŐin Onkoloji Merkezi 20100, Denizli.

Tel: tel: +905358333655

E-mail: drserkandeg@hotmail.com

Özet

Amaç: Postmenopozal hormon pozitif meme kanserli hastalarda ilk sıra hormonoterapi sonrası fulvestrant tedavisinin etkinliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmaya katılan iki ünite de 2014-2017 yılları arasında tedavi edilen metastatik meme kanserli hastalar retrospektif olarak incelendi. 28 günde bir fulvestrant 500 mg intramuskuler

tedavi uygulanan hastaların dahil edildiği çalışmada progresyona kadar her 2 ayda bir olmak üzere yanıt değerlendirmesi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 48 hasta dahil edildi. İlk sıra tedavide hastaların çoğunluğu aromataz inhibitörü (%77) kullanmıştı. Hastaların %25'inde viseral metastaz bulundu. Ortanca progresyonsuz sağkalım ve ortanca sağkalım sırasıyla 6 ay (95% CI, 4,5-7,5) ve 26,6 ay (95% CI, 19,5-33,6) idi. Hastaların %12,5'inde parsiyel cevap, %41,7'sinde stabil hastalık gözlemlendi. En sık bildirilen yan etkiler hafif-orta dereceli, enjeksiyon bölgesi ağrısı (%20,8), dispepsi (%16,6) ve myalji (% 16,6) idi.

Sonuç: Fulvestrant postmenopozal hormon pozitif meme kanserli hastalarda ilk sıra hormonoterapi progresyonu sonrası oldukça etkin ve tolerabl görülmüştür.

Anahtar sözcükler: metastatik meme kanseri, fulvestrant, postmenopozal.

Abstract

Objective: We conducted a retrospective analysis of the clinical activity of fulvestrant in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (MBC) previously treated with first line endocrine therapy.

Material and methods: We reviewed the medical records of all patients with MBC treated at two centers between 2014 and 2017. Patients received fulvestrant 500 mg intramuscularly every 28 days. Tumor responses were assessed every 8 weeks and at the end of treatment, as well as when disease progression was suspected.

Findings: A total of 48 patients were included in this study. Majority of the patients had received aromatase inhibitors in first line therapy. Visceral metastasis was found in 12 patients (25%). The estimated median progression-free survival and overall survival were 6 months (95% confidence interval [CI], 4.5 to 7.5) and 26.6 months (95% CI, 17.6 to 47.4), respectively. Partial response was observed in 12.5% of the patients and stable disease was observed in 41.7% of the patients. The most frequently reported adverse reactions were mild-to-moderate grade injection site pain (20.8%), dyspepsia (16.6%), and myalgia (16.6 %).

Discussion: Fulvestrant showed encouraging clinical activity and favorable feasibility in postmenopausal women with MBC who had been treated with first line endocrine therapy.

Keywords: metastatic breast cancer, fulvestrant, postmenoposal.

GİRİŞ

Dünyada her yıl 1 milyondan fazla kadın meme kanseri tanısı almakta ve bu hastaların yaklaşık üçte ikisi hormon reseptörü pozitif saptanmaktadır (1,2). Meme kanseri metastatik evrede kür şansı olmayan fakat tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tedavide amaç palyasyonu sağlamak, yaşam kalitesini artırmak ve yaşam süresini uzatmaktır.

Çok çeşitli endokrin tedaviler hormon reseptörü pozitif metastatik meme kanserinin tedavisinde aktivite göstermiştir ve sıralı hormonal tedavilere tümör yanıtları yaygındır (3). Bununla birlikte, hormonal tedavilerin optimal sekansı henüz belirlenmemiştir. Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan kadınlarda endokrin tedavilerin seçimi hastanın menopoz durumu ile belirlenmektedir. Premenopozal kadınlar için ilk seçenek tedavi tek başına tamoksifen ya da luteinizan hormonu salgılatıcı hormon (LHRH) agonisti (örneğin goserelin veya leuprolide) kullanılarak over ablasyonudur (4). Postmenopozal kadınlarda ise, nonsteroidal aromataz inhibitörü (AI) olan anastrozol veya letrozol, metastatik meme kanseri için tercih edilen ilk seçenek hormonal tedavidir (4). Ayrıca, postmenopozal kadınlarda ikinci basamak tedavi için, tamoksifen, eksemestan ve fulvestrant en önemli tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (4).

Fulvestrant, tamoksifen, ve diğer selektif östrojen reseptör modulatörlerin nonsteroidal yapılarından belirgin şekilde farklı olan, 17β -östradiol'ün bir 7α -alkilsülfinil analogudur. Fulvestrant, östradiolün östrojen reseptörüne (ER) olan bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder ve bağlanma afinitesi, östradiolün %89'u kadardır. Bu, ER için tamoksifen afinitesinden (östradiolün% 2,5'i) belirgin bir şekilde daha yüksektir (5). Fulvestrantın, ilk sıra tamoksifen tedavisi ile progresyon göstermiş postmenopozal metastatik meme kanserli hastalarda en az anastrozol kadar etkili olduğu gösterilmiştir (6).

Çalışmamızda ilk sıra hormonoterapi sonrası progresyon gelişen postmenopozal hastalarda fulvestrant tedavisinin etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYEL VE METHOD

Etik kurul onayı alındıktan sonra 2014 ile 2017 yılları arasında, iki onkoloji merkezindeki metastatik meme kanseri tanısı ile ikinci sıra hormonoterapi olarak fulvestrant tedavisi almış

toplam 48 hasta retrospektif olarak değerlendirilmek üzere çalışmaya alındı. Hasta zellikleri ve tedavileri hasta dosyalarından elde edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1) Metastatik hormon pozitif meme kanseri olması
- 2) İlk sıra hormonoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gelişmesi.
- 3) Hastanın 2.sıra hormonoterapi olarak fulvestrant kullanmış olması

Dışlanma kriterleri

1. Her 2 pozitif meme kanseri olması
2. Fulvestrant ile birlikte kemoterapi ve/veya hormonoterapi ajanı kullanmak.

Tedavi etkinliği 2 ayda bir toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi ve/veya kemik sintigrafi ve/veya magnetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Yanıt değerlendirmeleri Dünya Sağlık rgt (WHO) Yanıt Değerlendirme Kriterlerine göre, yan etki değerlendirmesi de NCI-CTC versiyon 3.0'e göre değerlendirildi ve derecelendirildi.

İstatistik analizde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Progresyonsuz sağkalım (PFS) hesaplanmasında fulvestrant ilk uygulama günü ile progresyon tarihine kadar geçen süre alındı. Genel sağkalım (OS) süresi hesaplanırken ilk fulvestrant uygulama günü ile son poliklinik ziyaret tarihi veya eksitus tarihine kadar geçen süre dikkate alındı. OS ve PFS değerlendirmelerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

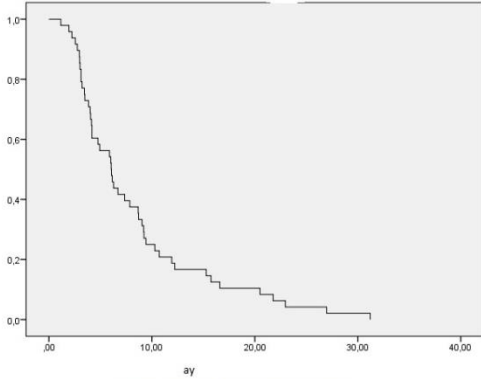
BULGULAR

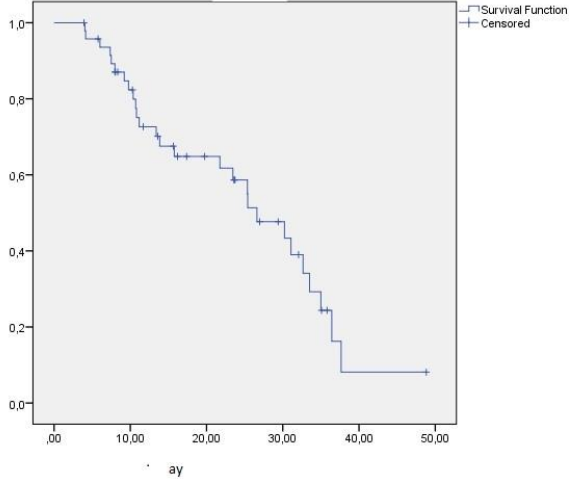
Hasta karakteristikleri: 2014 ile 2017 yılları arasında 48 metastatik meme kanserli hastaya fulvestrant 500 mg 28 günde bir (ilk uygulamada 14.gün 500 mg yükleme dozu dahil) uygulanmıştı. Hastaların tümü postmenopozal olup ortanca yaşı 63 ve çoğunluğunda kemik veya yumusak doku metastazı mevcuttu. Tüm hastalar daha önceden metastatik evre için

hormonoterapi almış ve yarıdan fazlası aromataz inhibitörü kullanmıştı. Hasta karakteristikleri ayrıntılı olarak tablo 1’ de verilmiştir.

Etkinlik ve sağkalım: Ortalama takip süresi 25,2 ay (95% CI, 20,9-29,5) idi. 6 hastada parsiyel yanıt ve 20 hastada da stabil yanıt elde edildi. Total klinik fayda 26 (%54,2) hastada tespit edildi. 22 (%45,8) hastada progresif yanıt saptandı. Median progresyonsuz sağkalım (PFS) 6 ay (95% CI, 4,5-7,5) (Şekil 1) ve median genel sağkalım (OS) 26,6 ay (95% CI, 19,5-33,6) (Şekil 2) olarak tespit edildi. 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 84,7 ve % 64,8 olarak saptandı.

Yan etkiler: En sık izlenen yan etki injeksiyon bölgesinde ağrıdır. Tüm yan etkiler derece 1-2 düzeyinde saptanmıştı. Yan etki nedeniyle fulvestrant tedavisi kesilmemisti. Tedaviye bağlı yan etki oranları tablo 2’ de ayrıntılı olarak verilmiştir.





Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Özellik	Sayı (%)
Ortanca Yaş	63(45-78)
Viseral metastaz	12 (25)
Kemik veya yumuşak doku metastazı	36(75)
Hormon reseptor durumu	
ER+PR+	34(70.9)
ER+PR-	9(18.7)
ER-PR+	5(10.4)
Önceki tedavi	
Tamoksifen	12(25)
Anastrozol	20(41.6)
Letrozol	15(31.2)
Eksemestan	1(2.2)
İlk tanı evresi	
2	12(25)
3	26(54.2)
4	10(20.8)

Tablo 2. Hastalarda görülen yan etki oranları

Yan etki	Sayı (%)
İnjesiyon bölgesinde ağrı	10 (20.8)
Dispepsi	8 (16.6)
Myalji	8 (16.6)
Halsizlik	3 (6.2)
Baş ağrısı	1 (2)
Bulantı	1 (2)
Kaşıntı	1 (2)

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada 48 metastatik meme kanserli hastada 2. sıra tedavi olarak fulvestrantın etkinliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. 6 hastada parsiyel yanıt ve 20 hastada da stabil yanıt elde edilirken, total klinik fayda oranı %54,2 olarak tespit edilmiştir.

Hormon pozitif meme kanseri hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda en sık görülen alt türdür. Postmenopozal hormon pozitif metastatik meme kanserinde AI'ler ve tamoksifen şu anda tercih edilen ilk seçenek tedavidir. Postmenopozal kadınlarda metastatik meme kanserinde ikinci basamak tedavide yapılan birçok klinik çalışma, bu tedavilerin, diğer tolerans profillerine kıyasla benzer etkinlik gösterdiklerini göstermiştir (6,7). Fulvestrant 250 mg'ın etkinliği, 1 mg anastrozol ile karşılaştırılarak belirlendi. Ortalama hastaliksız sağkalım, fulvestrant kolunda 5,5 ay, anastrozol kolunda 4,1 ay (HR 0.95; % 95 CI, 0,82 ila 1,10; $p = 0,48$) ve yanıt oranı sırasıyla fulvestrant ve anastrozol için % 19,2 ve % 16,5 idi (sırasıyla; % 95 CI, 2,27 ila 9,05; $p = 0,31$). İki tedavi grubu arasında OS'da 27 aylık takip süresinden sonra istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (6). EFACT çalışmasında, 250 mg fulvestrantın etkinliği, exemestan ile karşılaştırılmıştır. Medyan hastaliksız sağkalım her iki grupta 3,7 aydı (HR, 0,96; %95 CI, 0,82 – 1,13; $p = 0,653$), yanıt oranı, fulvestrant kolunda ve ekzemestan kolunda sırasıyla % 7,4 ve % 6,7 idi (HR 1,12; % 95 CI 0,58 ila 2,19; $p = 0,736$) (7). Çalışmamızda bu iki çalışmadan daha iyi sonuçlar elde edilmiş olup fulvestrant dozunun optimal doz olan 500 mg olması ile bu fark açıklanabilmektedir. CONFIRM çalışmasında ise fulvestrant 500 mg doz rejimi (1 aylık 14. günde 500 mg doz ilaveli 500 mg /fulvestrant) 250 mg'lık doz ile

karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS) (median PFS 6,5 ay'a karşı 5,5 ay, [HR]=0,80; % 95 CI 0,68–0,94; $P = 0,006$) (8). Bizim çalışmamızdaki sonuçlarımız CONFIRM çalışmasındaki 500 mg alan kol ile benzer sonuçlar göstermektedir.

Günümüzde hormonoterapi direnci nedeniyle ikinci sıra hormonoterapiye everolimus ve siklin kinaz inhibitörleri eklenen faz 3 çalışmalar yayınlanmıştır. İlki olan BOLERO-2 çalışmasından elde edilen veriler, progresyon gösteren hormon reseptör-pozitif meme kanserli hastalarda everolimus ve exemestan ile exemestan ve plaseboyu karşılaştırmaktadır. Bu çalışmada; Ortanca PFS, everolimus artı eksemestan ile 6,9 ay ve placebo artı ekzemestan ile 2,8 aydır, fakat kombinasyon tedavisi, tek başına eksemestandan daha yüksek yan etki insidansı ile ilişkili bulunmuştur (9). Faz III PALOMA-3 çalışmasından elde edilen veriler, fulvestrant 500 mg artı palbociclib (siklin kinaz inhibitörü) ile fulvestrant 500 mg'ı tek başına ileri evre hormon pozitif meme kanserinde karşılaştırmak üzere planlanmıştır. Kombinasyon grubu için belirgin bir PFS avantajı bildirmiştir; ortanca PFS palbociclib artı fulvestrant ile 9,2 ay ve placebo artı fulvestrant ile 3,8 aydı (hastalık progresyonu veya ölüm için $HR=0,42$; %95 CI 0,32–0,56; $p < 0,001$) (10). Son zamanlardaki bu iki çalışma, hedefe yönelik tedavilerle kombinasyon halinde endokrin tedavisinin, tek başına endokrin tedavisiyle karşılaştırıldığında PFS'yi iyileştirdiğini göstermiştir. Fakat yan etkilerin kombinasyon kollarında sık olması ve finansal problemler nedeniyle çoğu ülkede uygulama imkanı bulamamaktadır.

Fulvestrant genellikle iyi tolere edilen bir tedavidir. Bizim çalışmamızda en sık yan etkiler injeksiyon bölgesinde ağrı, dispepsi ve myalji olarak saptanmış ve tedaviyi yan etki nedeniyle sonlandıran olmamıştır. Bu fulvestrant ile yapılan faz 3 çalışmalarda da benzer yan etki profili mevcuttur (5,6,7).

Sonuç olarak, hormonal terapideki ilerlemelere rağmen, ileri evre meme kanseri olan hastaların çoğunluğu, endokrin tedavisi sırasında bir hastalık progresyonu yaşayacaktır. Günümüzde, farklı endokrin tedavilerden fayda görecekten hastaları ayırmak için hiçbir klinik araç bulunmamaktadır. Bu nedenle, hastalığın ilerlemesinden sonra etkili olan hormonal tedavi seçeneklerini tanımlamak ve değerlendirmek son derece önemlidir. Bizim çalışmamız bu açıdan gerçek yaşam verileri sunmakta ve rutin klinik uygulamada fulvestrant kullanımına ilişkin mevcut bilgileri

genişletmektedir, fulvestrant tedavisi daha önce hormonoterapi almış olan hastalarda iyi tolere edilmekte ve önceki klinik çalışmalarla tutarlı yanıt oranları sunmaktadır.

Potansiyel Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Finansman Kaynakları: Bu makale finansal olarak herhangi bir kurum tarafından desteklenmedi.

REFERANSLAR

- 1.DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6):439-448.
- 2.Demirci A, Demirci U, Coşkun U, Demir H, Algın E, Başal F, Yamaç D. Meme Kanserinde Adjuvan Tedavide Ardışık Antrasiklin ve Taksan İçeren Tedavilerin Tolerabilitesi: Tek Merkez Deneyimi. *Acta Oncol Tur* 2014; 47(2): 8-15.
3. Turanlı S, Oksuzoglu B, Bulak H, Cetin A. What is the best treatment option in postmenopausal, hormone responsive breast cancer patients with isolated bone metastases? *Indian J Cancer.* 2013 Jan-Mar;50(1):52-7.
4. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SR, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, Burstein HJ. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):3069-103.
5. Robertson JF, Erikstein B, Osborne KC, Pippin J, Come SE, Parker LM, Gertler S, Harrison MP, Clarke DA. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:529–538.
6. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, Vergote I, Erikstein B, Webster A, Morris C. 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: 3396–3403.
7. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, Fein L, Romieu G, Buzdar A, Robertson JF, Brufsky A, Possinger K, Rennie P, Sapunar F, Lowe E, Piccart M. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior

nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664–1670.

8. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukazenzov Y, Martin M. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt337.

9. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol* 2014; 25:2357.

10. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21:1165.