

氟维司群治疗绝经后激素受体阳性 晚期乳腺癌的研究进展

王佳玉 综述 徐兵河 审校

中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科, 北京 100021

[摘要] 以阻断雌激素作用通路为目的的内分泌治疗是晚期乳腺癌的一线治疗选择之一。氟维司群作为雌激素拮抗剂, 可通过阻断并降解雌激素受体起作用。目前, 临床上使用氟维司群每月250 mg作为一线内分泌治疗后疾病进展或复发的绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌的二线治疗方案。相比之下, 氟维司群每月500 mg可获得更好的疗效, 且不增加新的安全性问题。目前对于氟维司群的研究更多地集中在一线治疗以及与其他药物联用来治疗晚期乳腺癌。该文对氟维司群在激素受体阳性晚期乳腺癌中的研究进展进行了综述。

[关键词] 氟维司群; 绝经后妇女; 激素受体阳性; 晚期乳腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.05.021

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)05-0471-05

Advances of fulvestrant in treatment of advanced breast cancer in hormone receptor-positive postmenopausal women WANG Jiayu, XU Binghe (Department of Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Correspondence to: XU Binghe E-mail: xubinghe@medmail.com.cn

[Abstract] Endocrine therapy targeting estrogen pathway is one of the first-line treatment choices of advanced breast cancer. Fulvestrant is a pure estrogen antagonist that blocks and downgrades estrogen receptor, which makes it effective in the treatment of progression after prior endocrine therapy. Fulvestrant 250 mg per month regime was approved for postmenopausal women with hormone-positive advanced breast cancer after progression or recurrence on antiestrogen therapy. Fulvestrant 500 mg per month regime was approved by the EMA and the US FDA in the same population based on the CONFIRM trial which proved improved efficacy and similar tolerance compared with 250 mg regime. Recent trials were focused in the first-line treatment and combination use with other therapeutics. This review discusses the advances of fulvestrant in postmenopausal women with hormone-positive advanced breast cancer.

[Key words] Fulvestrant; Postmenopausal women; Hormone receptor positive; Advanced breast cancer

在全球范围内, 乳腺癌发病率位于女性恶性肿瘤之首^[1]。我国乳腺癌发病率呈逐年上升趋势, 在较为发达的地区, 乳腺癌发病率已达(50~70)/10万人口, 接近发达国家水平^[2]。我国乳腺癌患者40%为绝经后妇女, 70%激素受体阳性。即使乳腺癌被早期发现并诊断, 仍有30%~50%原发乳腺癌手术后最终会出现局部复发或远处转移^[2]。晚期乳腺癌治疗的目标是缓解症状、延长患者的生存时间和提高生存质量。内分泌治疗是指针对雌激素受体(estrogen receptor,

ER)及其作用通路的治疗策略, 它以减少体内雌激素水平或阻止雌激素与ER相互作用为手段。内分泌治疗作为综合治疗的重要手段, 因其对特定人群的明确疗效及较好的安全性越来越受到临床医生重视^[3]。

氟维司群有别于他莫昔芬(tamoxifen, TAM)及芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs), 是具有新颖作用机制的新型ER拮抗剂, 它可以通过阻断并降解ER, 减少ER的表达水平起到抗肿瘤作用。氟维司群分别于2002年在美国、2004年在欧洲及2011年在我国上市, 批准用于起始内分泌治疗后疾病进展的绝经后ER阳性的晚期转移

性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)。本文对氟维司群在绝经后ER阳性的MBC治疗中的临床研究进展进行综述。

1 氟维司群的作用机制和特点

氟维司群通过阻止内源性雌激素与ER的结合来阻断雌激素调节的基因转录通路,从而抑制肿瘤细胞的增殖^[4]。与其他ER调节剂相比,它有以下一些特点:

(1) 亲合力高,氟维司群与ER的亲合力可以达到雌二醇的89%,远高于其他抗雌激素类药物(TAM的亲合力仅为雌二醇的2.5%)。

(2) 氟维司群为“纯粹的”ER拮抗剂,无TAM的部分激动剂活性。氟维司群通过与ER结合阻断了ER受体的二聚作用和核移位。另外,氟维司群与ER的复合物不稳定,容易被降解,从而下调了ER表达^[5]。氟维司群可同时阻断ER对转录激活因子AF-1和AF-2的募集,进而抑制ER所调节的基因表达。而TAM只阻断ER对AF-2的募集,不影响AF-1,因此后者显示出部分激动剂的作用^[5]。

(3) 体内外试验均表明,氟维司群对激素依赖性的乳腺癌具有抑制增殖作用,对于TAM耐药的乳腺癌依然有效,表明氟维司群与TAM无交叉耐药,可用于TAM治疗后进展的MBC治疗^[6]。

(4) 临床前研究表明,氟维司群具有剂量依赖性,临床II期新辅助治疗NEWEST研究最早证实了氟维司群的临床剂量-疗效依赖性,III期CONFIRM研究证实,每月500 mg与每月250 mg的剂量相比,具有更好的疗效^[7-8]。

(5) 对于绝经后MBC,氟维司群耐受性和TAM相似,但不良反应有所区别,氟维司群不引起子宫内膜增殖(无类雌激素样作用)且潮热发生率(不进入中枢神经系统)^[9]。

2 氟维司群的批准剂量

根据两项III期注册临床研究0021和0020的结果,美国和欧洲分别于2002年和2004年批准了氟维司群每月250 mg用于内分泌治疗后进展的绝经后MBC^[10-11]。III期CONFIRM研究证实,氟维司群500 mg治疗MBC的疗效优于

250 mg,且耐受性差异无统计学意义^[8]。基于CONFIRM研究结果,欧洲和美国于2010年批准了氟维司群500 mg用于内分泌治疗进展的MBC的治疗。氟维司群于2010年完成了在中国患者中的D6997L0004临床研究,基于此结果,我国于2011年批准了氟维司群每月250 mg用于抗雌激素辅助治疗后或治疗过程中复发,或是在抗雌激素治疗中进展的绝经后(包括自然绝经和人工绝经)ER阳性的局部晚期乳腺癌(locally advanced breast cancer, LABC)或MBC的治疗^[12]。

3 氟维司群临床研究进展

3.1 250 mg剂量和负荷剂量研究

氟维司群250 mg作为内分泌治疗后疾病进展的绝经后ER阳性MBC二线治疗方案的疗效分别经在北美和欧洲进行的0021($n=400$)和0020($n=451$)两项III期临床研究证实。0021和0020研究原本设定了氟维司群250 mg、氟维司群125 mg和阿那曲唑1 mg共3组进行比较,且试图证明氟维司群的疗效优于阿那曲唑。但在临床试验中发现,氟维司群125 mg在30例患者治疗3个月后没有观察到显著疗效,因而终止了125 mg组的研究。这两项研究均表明,氟维司群250 mg在至疾病进展时间(time to progression, TTP)、客观疗效(objective response, OR)和临床获益率(clinical benefit rate, CBR)等治疗终点方面与阿那曲唑相当,两者疗效差异无统计学意义。但在北美患者中,氟维司群组的缓解持续时间(duration of response, DOR)显著长于阿那曲唑组(比值为1.35, 95%CI: 1.10~1.67, $P<0.01$)。两组耐受性良好,不良反应均轻微、短暂^[10-11]。Robertson等^[13]将两项研究合并后进行系统分析发现,氟维司群组关节不良反应发生率显著低于阿那曲唑组($P=0.0036$)。这些结果表明,氟维司群250 mg在疗效上不差于阿那曲唑1 mg,耐受性略优于阿那曲唑。

体外和临床试验证实,氟维司群在分子水平能以剂量依赖性的方式抑制ER、雌激素调节孕酮受体(estrogen-regulated progesterone

receptor, PgR)和Ki-67蛋白的表达,提示高剂量的氟维司群可能会有更好的临床疗效^[14]。为了检验高于250 mg剂量的氟维司群是否具有更好的疗效, Ohno等^[15]和Pritchard等^[16]分别在内分泌治疗后疾病进展的绝经后ER阳性日本患者和西方患者中分别进行了II期FINDER1($n=143$)和FINDER2($n=144$)研究。在两项研究中设计了3个剂量组:批准剂量组(approved dose, AD),每月250 mg;负荷剂量组(loading dose, LD),第0天500 mg,第14天和第28天250 mg,以后每28天250 mg 1次;高剂量组(high dose, HD),每个月500 mg,第1个月第14天加500 mg。FINDER2结果表明在西方患者人群中,HD组主要治疗终点是客观有效率(objective response rate, ORR)较AD组高出1倍(15.2% vs 8.5%),并且HD和LD组的TTP较AD组高出近1倍(6.0个月 vs 3.1个月),CBR增加了约50%(47.8% vs 31.9%),显示HD组氟维司群可能具有更好的疗效^[16]。在日本患者中进行的FINDER1研究结果显示,3组差异无统计学意义^[15]。在两项研究中,3个剂量组的不良反应发生率和严重程度相似,差异无统计学意义,表明HD组氟维司群也具有较好的耐受性。虽然500 mg组与250 mg组疗效相比差异无统计学意义,但在数据上较优,提示高剂量组值得进一步研究。

3.2 氟维司群500 mg剂量用于TAM治疗后进展的研究

Di Leo等^[8]在III期CONFIRM研究中证实了氟维司群500 mg在一线内分泌治疗后疾病进展的绝经后ER阳性MBC中可作为二线治疗方案,在延缓乳腺癌进展方面优于250 mg。500 mg组($n=362$)患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著长于250 mg组($n=374$),分别为6.5和5.5个月($HR=0.8$, 95%CI: 0.68~0.94, $P=0.006$),疾病进展风险降低近20%,中位缓解持续时间500 mg组长于250 mg组,分别为16.6和13.9个月。且两组相比安全性事件无显著增加^[8]。基于此研究结果,欧洲和北美批准了氟维司群500 mg上市。最近更新的CONFIRM研究结果进一步证实了氟维司群500 mg在延长总

生存时间(overall survival, OS)上的优势,氟维司群500 mg组OS较250 mg组显著延长,分别为26.4和22.3个月($HR=0.81$, 95%CI: 0.69~0.95; $P=0.016$)^[17]。

Robertson等^[18]进行的II期FIRST研究比较了氟维司群500 mg($n=102$)与阿那曲唑1 mg($n=103$)作为一线内分泌治疗在绝经后ER阳性MBC中的疗效。氟维司群组中位TTP显著长于阿那曲唑组(23.4个月 vs 13.1个月, $HR=0.66$, 95%CI: 0.47~0.92, $P=0.01$),疾病进展的风险降低了34%。后续治疗的最佳总有效率和后续内分泌治疗的CBR两组相似,且氟维司群500 mg并没有增加新的安全性问题^[18]。上述研究显示氟维司群500 mg作为MBC一线内分泌治疗疗效更优,但由于该研究仅为II期临床研究,因此氟维司群500 mg与AIs的疗效和安全性差异需要进一步大规模III期临床研究证实。

3.3 氟维司群用于AIs治疗后续进展及氟维司群与其他药物联合的研究

在肯定了氟维司群在绝经后ER阳性的MBC二线和一线内分泌治疗中的作用后,为了探索氟维司群在其他治疗模式中的疗效和安全性,近年来学者们开展了氟维司群在AIs治疗失败的乳腺癌中的疗效,以及氟维司群与AIs联合治疗的疗效的相关研究。

由于AIs越来越多地用于绝经后ER阳性MBC的一线治疗,有相当多的患者为AIs治疗失败后疾病进展的患者。Perey等^[19]在AIs治疗后疾病进展的绝经后ER阳性MBC中进行的II期SAKK21/00研究表明,氟维司群250 mg($n=90$)可获得较好的临床疗效和TTP,且疗效与基线时AIs治疗是否有效无关。II期N0032研究在80例患者中评估了氟维司群250 mg在三代AIs治疗后疾病进展的绝经后MBC中的作用,14.3%的患者获得部分缓解(partial release, PR),20.8%疾病稳定期超过6个月,CBR达35%。氟维司群在曾经仅用过AIs的亚组中抗肿瘤活性高于曾用过AIs及TAM两种治疗的患者,中位TTP为3个月,中位OS为20.2个月。耐受性和安全性良好^[20]。Mauriac等^[21]报道了随机双盲多中心III

期EFFECT研究结果,在非甾体AIs治疗后疾病进展的绝经后MBC患者中,比较了氟维司群LD组与AIs依西美坦组25 mg的疗效和安全性。结果表明,氟维司群LD组($n=288$)与依西美坦组($n=299$)的TTP相同(均为3.7个月, $P=0.65$), OR与CBR接近,氟维司群组中位DOR略优于依西美坦组(自首次评价肿瘤缓解期分别为7.5和5.0个月)。耐受性和安全性两组相似。研究结果表明,对于非甾体AIs治疗后续进展的绝经后MBC患者,氟维司群与依西美坦同样有效。对于非甾体AIs治疗敏感的患者,后续氟维司群疗效可能优于依西美坦,但仍需研究验证。

由于AIs抑制雌激素的合成,而氟维司群阻断ER,二者分别作用于雌激素通路的上、下游,因此二者联用可能会产生协同疗效。Mehta等^[22]比较了氟维司群(250 mg)和阿那曲唑联合用药或单用阿那曲唑在激素受体阳性的绝经后晚期乳腺癌患者中的疗效和安全性(SWOG-S0226研究)。联用组PFS长于单药组(15.0个月 vs 13.5个月, $HR=0.80$, 95%CI: 0.68~0.94, $P<0.007$), OS也优于单药组(47.7个月 vs 41.3个月, $HR=0.81$, 95%CI: 0.65~1.00, $P<0.5$)。联用组3例死亡可能与治疗有关,两组间3~5级不良反应差异无统计学意义($P>0.5$)。该研究结果表明,氟维司群与AIs联用可提高疗效。然而,试验设计几乎与SWOG-S0226研究相同的FACT研究却得出了相反的结论,氟维司群联合阿那曲唑与单药阿那曲唑疗效没有显著差异^[23]。两项设计相同的研究,结论却存在差异。

4 总结和展望

综上所述,氟维司群250和500 mg在一线和二线治疗绝经后ER阳性MBC中具有良好的疗效和安全性。氟维司群250 mg作为二线治疗方案在内分泌治疗后续进展的MBC中的疗效与阿那曲唑相似,安全性略优。氟维司群的临床疗效表现出剂量依赖性,500 mg用于二线治疗的疗效优于250 mg,且不增加安全性问题、耐受性良好。另外,II期研究表明,氟维司群500 mg一线治疗绝经后ER阳性MBC的疗效优于AI,但还

需要大样本的III期临床研究来证实。而氟维司群250 mg与阿那曲唑联合作为一线治疗方案的疗效并不优于单药阿那曲唑,氟维司群500 mg与AI联合的前景有待临床研究证实。

基于FIRST研究对氟维司群500 mg疗效和安全性评估的结果,2012年开始的FALCON研究入组了450例初治的、ER阳性绝经后MBC患者,以评估氟维司群500 mg对比阿那曲唑1 mg作为一线治疗的疗效和安全性。如果该研究证实氟维司群500 mg具有疗效优势,将会影响MBC一线治疗的选择和氟维司群在MBC中的地位。

基础研究表明,氟维司群与多种靶向治疗药联合均有增效作用,并能克服耐药。目前多项有关氟维司群与靶向药物(如EGFR抑制剂、HER-2抑制剂)联合治疗MBC的临床研究正在进行中。II期临床研究ECOG 4101初步表明,在晚期乳腺癌中氟维司群与吉非替尼联用有效,且耐受性良好,但缺乏随机化数据,进一步的研究正在进行中^[25]。III期临床研究C40302(NCT00390455)将评估单用氟维司群以及联用EGFR和HER-2双重抑制剂拉帕替尼在HER-2阳性患者中的疗效和安全性。PrE0102研究(NCT01797120)将比较单用氟维司群与氟维司群联用依维莫司在AIs耐药的MBC中的作用。PALOMA-3研究(NCT01942135)将对氟维司群与CDK4和CDK46双重抑制剂Palbociclib联用治疗内分泌治疗后续进展的ER、HER-2阳性MBC的疗效和安全性进行评估。这些研究的结果将有助于扩大氟维司群在MBC中的适应证,有助于氟维司群的合理用药。氟维司群在未来有可能成为MBC治疗的基础用药。

[参考文献]

- [1] SAADATMAND S, TILANUS-LINTHORST M M, RUTGERS E J, et al. Cost-effectiveness of screening women with familial risk for breast cancer with magnetic resonance imaging [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(17): 1314-1321.
- [2] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征 [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版) [J]. 中国癌症杂志, 2015,

- 25(9): 692–754.
- [4] BUZDAR A U, ROBERTSON J F. Fulvestrant: pharmacologic profile versus existing endocrine agents for the treatment of breast cancer [J] . *Ann Pharmacother*, 2006, 40(9): 1572–1583.
- [5] OSBORNE C K, WAKELING A, NICHOLSON R I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action [J] . *Br J Cancer*, 2004, 90(Suppl 1): 2–6.
- [6] OSBORNE C K, CORONADO-HEINSOHN E B, HILSENBECK S G, et al. Comparison of the effects of a pure steroidal antiestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer [J] . *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(10): 746–750.
- [7] KUTER I, GEE J M, HEGG R, et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized phase II study [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(1): 237–246.
- [8] 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] . *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4594–4600.
- [9] 林晓琳, 邸立军. 氟维司群是绝经后复发转移性乳腺癌内分泌治疗的新选择 [J] . *药品评价*, 2012, 9(6): 7–9.
- [10] HOWELL A, ROBERTSON J F, 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] . *J Clin Oncol*, 2002, 20(16): 3396–3403.
- [11] OSBORNE C K, PIPPEN J, JONES S E, 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] . *J Clin Oncol*, 2002, 20(16): 3386–3395.
- [12] XU B, JIANG Z, SHAO Z, et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial [J] . *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(1): 223–230.
- [13] ROBERTSON J F, OSBORNE C K, 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 [J] . *Cancer*, 2003, 98(2): 229–238.
- [14] ROBERTSON J F, NICHOLSON R I, BUNDRED N J, et al. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)-nonyl] estro-1,3,5,(10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer [J] . *Cancer Res*, 2001, 61(18): 6739–6746.
- [15] OHNO S, RAI Y, IWATA H, et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1) [J] . *Ann Oncol*, 2010, 21(12): 2342–2347.
- [16] PRITCHARD K I, ROLSKI J, PAPAI Z, et al. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2) [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(2): 453–461.
- [17] LEO A D, JERUSALEM G, PETRUZELKA L, et al. Final analysis of overall survival for the phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg [J] . *Cancer Res*, 2012, 72(Suppl): 1–4.
- [18] ROBERTSON J F, LINDEMANN J P, LLOMBART-CUSSAC A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized ‘FIRST’ study [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2): 503–511.
- [19] PEREY L, PARIDAENS R, HAWLE H, et al. Clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer and primary or acquired resistance to aromatase inhibitors: final results of phase II Swiss Group for Clinical Cancer Research Trial (SAKK 21/00) [J] . *Ann Oncol*, 2007, 18(1): 64–69.
- [20] INGLE J N, SUMAN V J, ROWLAND K M, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032 [J] . *J Clin Oncol*, 2006, 24(7): 1052–1056.
- [21] MAURIAC L, ROMIEU G, BINES J. Activity of fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFECT trial [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(1): 69–75.
- [22] MEHTA R S, BARLOW W E, ALBAIN K S, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer [J] . *New Engl J Med*, 2012, 367(5): 435–444.
- [23] BERGH J, JÖNSSON P E, LIDBRINK E K, 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] . *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1919–1925.

(收稿日期: 2015-02-20 修回日期: 2015-10-15)