

氟维司群治疗乳腺癌的若干问题

【作者】 姜航^{1,2} 王涛² 江泽飞²

1 军医进修学院 (北京 100853)

2 军事医学科学院附属医院乳腺肿瘤科 (北京 100071)

【摘要】 氟维司群是一种新型甾体雌激素受体拮抗药,可在细胞水平下调雌激素受体和孕激素受体数量,且无激动效应。氟维司群对激素受体阳性的乳腺癌疗效确切,耐受性好,是一种新的内分泌治疗药物。本文回顾氟维司群治疗乳腺癌的临床研究进展,讨论若干临床应用关键问题。

【关键词】 氟维司群; 乳腺癌; 内分泌治疗; 雌激素受体下调药

【中图分类号】 R737.9; R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-02-0009-05

Some clinical issues of fulvestrant for the treatment of breast cancer

【Writers】 Jiang Hang^{1,2} Wang Tao² Jiang Ze-fei²

【Abstract】 Fulvestrant, a novel steroid estrogen receptor (ER) antagonist, can downregulate the number of ER and progesterone hormone receptor (PR) in cell level and has no known estrogen-agonist effects. Fulvestrant has an effective and well tolerated effect in the treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women, thus serves as a new endocrine therapeutic drug. We review the clinical study on fulvestrant for the treatment of breast cancer and discuss some key issues about fulvestrant use in clinical therapy.

乳腺癌是威胁妇女健康的主要恶性肿瘤。内分泌治疗是乳腺癌主要的全身治疗手段之一,其历史可追溯到 1896 年英国学者 Beatson 采用卵巢切除术治疗绝经前晚期乳腺癌^[1]。他莫昔芬是最具代表性的内分泌治疗药物。1998 年 Lancet 报道了荟萃分析 37000 例患者的 55 个临床试验结果,乳腺癌术后 5 年他莫昔芬治疗的减少了 47% 复发率和 26% 死亡率^[2]。20 世纪 90 年代相继上市的第 3 代芳香化酶抑制剂(AI)阿那曲唑、来曲唑、依西美坦,通过一系列大型临床研究如 ATAC、MA17 等,显示在绝经后乳腺癌妇女辅助治疗优于他莫昔芬^[3],从而奠定了其在乳腺癌术后辅助治疗的基本地位。随着他莫昔芬和 AI 的广泛应用,耐药性成为临床需要解决的问题,患者需要更多新的内分泌治疗手段,而氟

维司群以独特的作用机制成为乳腺癌内分泌治疗的新选择。

1 氟维司群:是雌激素受体拮抗药还是下调药

生理情况下,雌激素与雌激素受体结合后,激活雌激素受体上的转录活性区域 AF₁ 和 AF₂,促进靶基因的转录并最终促进细胞的增殖。雌激素受体拮抗药他莫昔芬与雌二醇竞争性结合雌激素受体,但仅使 AF₂失活,而 AF₁活性依然存在,且有类雌激素作用。氟维司群是全新的乳腺癌内分泌治疗药物,高亲和力地结合、阻断并下调雌激素受体(ER)数量,使激素受体上的转录活性区域 AF₁ 和 AF₂ 均失活(图 1^[4]),并加速了雌激素受体功能的丧失,相对于他莫昔芬仅阻断 AF₂,氟维司群发挥了单纯抗雌激素作用,且无受体的激动作用^[5]。所以氟维司群既

是雌激素受体拮抗药同样也是雌激素受体下调药。

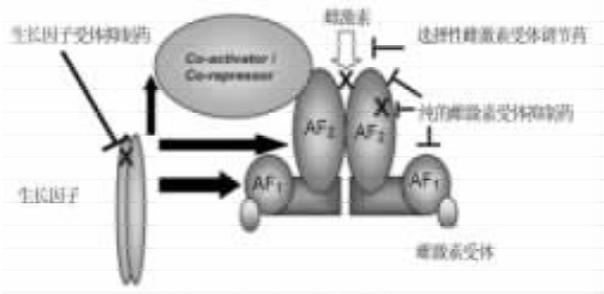


图1 作用于激素受体通路
(AF=转录激活功能区)

2 氟维司群的疗效优势和临床定位

氟维司群在晚期乳癌二线治疗中进行了多项临床研究,其中的 020^[6]和 0021^[7]研究对比了 250mg 氟维司群和 1mg 阿那曲唑用于既往内分泌治疗(>95%是他莫昔芬)失败的晚期乳腺癌患者的疗效。合并分析结果显示,两组疾病进展时间(TTP)类似,氟维司群组和阿那曲唑组为 5.5 个月对 4.1 个月(HR=0.95)^[8];次要终点结果也相似,临床获益率(CBR)分别为 43.5%和 40.9%(P=0.51),客观缓解率(ORR)分别为 19.2%和 16.5%(比值比为 1.21),自随机分组至缓解持续时间(DoR)分别为 16.7 个月和 13.7 个月,两组的中位生存期分别为 27.4 个月和 27.7 个月。两药均耐受性良好,氟维司群的关节疾病发生率显著降低(P=0.0036)。分层研究中,伴有内脏转移的患者,氟维司群疗效好于阿那曲唑,但病例数较少。研究说明 250mg 氟维司群耐受性好,对进展期乳腺癌患者的二线治疗与阿那曲唑疗效相同。

EFFECT 研究是一项大型 III 期研究,比较了氟维司群与依西美坦的疗效,从 2003 年 8 月开始入组到 2005 年 11 月为止,共有 693 例非甾体 AI 治疗失败的患者进入研究,使用氟维司群 250mg 负荷剂量(第 1 天 500mg,第 14、28 天 250mg,以后每 28 天 250mg)或依西美坦(每天口服 25mg)^[9]。结果显示氟维司群和依西美坦疗效相似,主要终点 TTP 均为 3.7 个月(P=0.65);ORR 分别为 7.4%和 6.7%(P=0.74),CBR 分别为 32.2%和 31.5%(P=0.85)。患者根据之前治疗效果分为

AI 反应型[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)+病灶稳定(SD)]和 AI 耐药型。回顾分析了非甾体 AI 反应型患者的 TTP,氟维司群或依西美坦作为二线解救治疗,显示出氟维司群优势明显,但样本量偏小(n=190)。该研究表明非甾体 AI 治疗失败的晚期乳腺癌患者,氟维司群与依西美坦同样有效,对于非甾体 AI 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。

还有小型的 II 期研究也显示了氟维司群在 AI 类药物失败后的应用效果。SAKK21/00 研究中,所有患者均接受过 AI 治疗,被分为两组:A 组为 AI 反应型,B 组为 AI 耐药型,给予氟维司群 250mg,每 28 天肌内注射^[10]。结果显示:A、B 两组的 CBR 分别为 28%和 37%,TTP 分别为 3.6 个月和 3.4 个月,治疗持续时间均为 3.8 个月,患者之前 AI 是否获益并不能预测氟维司群的效果,但样本量太少也没有得出有影响力的结论。另一项研究 N0032 中所有患者均接受过 AI 治疗,CBR 与 SAKK 研究相似,但 ORR 明显比 SAKK 高(14%和 4%),可能的原因是两组中存在转移的患者所占比例不同^[11]。上述研究表明既往 AI 治疗失败的乳腺癌,氟维司群仍是有效的内分泌治疗药物。

一项 III 期随机临床研究比较氟维司群 250mg 与他莫昔芬在一线治疗绝经后转移性乳腺癌患者的疗效^[12]。结果显示,主要终点 TTP 没有差异,分别为 6.8 个月和 8.3 个月(P=0.09);但临床获益时间上,他莫昔芬优于氟维司群(54.3%和 62%)。分组研究显示,ER 和(或)PR 阳性的患者组中,TTP 相似,分别为 8.2 个月和 8.3 个月(P=0.39),CBR 分别为 57.1%和 62.7%(P=0.22);ER、PR 均阳性的组中,TTP 无差异,分别为 11.4 个月和 8.5 个月(P=0.31),但客观缓解率则氟维司群明显优于他莫昔芬,为 44.3%和 29.8%(P=0.02)。

综合上述,氟维司群治疗晚期乳腺癌,一线解救治疗与他莫昔芬疗效相当,他莫昔芬治疗失败的二线治疗与阿那曲唑疗效相当,非甾体 AI 治疗失败后的患者疗效与甾体类 AI 相似。但是乳腺癌进

入分类治疗时代后,激素依赖性乳腺癌的治疗策略应该基于内分泌治疗为主的基本原则,因此在延长患者生存、改善生活质量为目的的复发转移乳腺癌治疗中,患者需要更多的内分泌治疗药物选择,而目前 AI 已经全面进入术后辅助治疗阶段,这些患者复发转移后的最佳治疗选择有待研究;AI 治疗失败的复发转移乳腺癌治疗中氟维司群也是一个可行的选择。

3 氟维司群临床应用的合适剂量

氟维司群的药代动力学研究显示,氟维司群激素受体下调作用具有剂量依赖性,即随着剂量的增加,氟维司群对雌激素受体和孕激素受体的抑制作用是逐渐加强的。2002 年美国食品药品监督管理局(FDA),2004 年欧洲药物管理局(EMA)氟维司群的推荐剂量是 250mg,每月 1 次,随后根据 CONFIRM 研究结果,2010 年 EMA 和 FDA 将推荐剂量改为 500mg 负荷剂量,每月 1 次。中国国家食品药品监督管理局(SFDA)根据中国注册研究结果目前的推荐剂量为 250mg,每月 1 次。

NEWEST 研究^[13]评价了激素受体阳性的乳腺癌女性新辅助治疗 16 周氟维司群 250mg 和 500mg 的疗效,主要终点为治疗 4 周的 Ki67 与基线相比,500mg 组下降了 78.8%,而 250mg 组下降了 47.3%($P < 0.0001$),说明相对高剂量氟维司群有更好的生物学效应。

一项比较氟维司群 500mg 与阿那曲唑 1mg,一线治疗绝经后受体阳性女性乳腺癌的 II 期临床研究^[14],CBR 没有差异,分别为 72.5% 和 67%($P = 0.386$);但是 TTP 有优势,中位 TTP 氟维司群组并未达到,阿那曲唑组为 12.5 个月($P = 0.049$),DoR 氟维司群组未达到,而阿那曲唑组为 14.2 个月;认为氟维司群 500mg 较阿那曲唑使疾病进展的风险下降了 35%,但是因为样本量小目前无法得出氟维司群 500mg 明显优于阿那曲唑 1mg 的结论,却提示每月 500mg 的氟维司群可能疗效更好。

两项分别进行的 II 期临床研究 FINDERF1、

FINDERF2,比较 3 种氟维司群剂量:每月 250mg、每月 250mg 但增加负荷剂量和每月 500mg 在复发转移乳腺癌二线治疗的疗效。在西方女性患者中(FINDER2)^[15],氟维司群 500mg 组主要研究终点 ORR 是 250mg 组的 2 倍,氟维司群 500mg 和每月 250mg 但增加负荷剂量组的次要终点 TTP 是 250mg 组的 2 倍,CBR 方面 500mg 组比 250mg 组提高了近 50%。但来自日本女性患者的 FINDER1 临床研究中^[16],3 组疗效并无显著性差异。

随后进行的 CONFIRM 临床研究,比较氟维司群 500mg 与 250mg 的疗效,有 736 例绝经后激素受体阳性患者入组^[17],氟维司群 500mg 主要研究终点 TTP 为 6.5 个月,比 250mg 组(5.5 个月)延长 1 个月,统计学有显著性差异($P = 0.006$),疾病进展的风险下降 20%,氟维司群 500mg CBR 也明显优于 250mg 组。

尽管上述研究显示高剂量的氟维司群疗效更优,但氟维司群的使用剂量依然存在争议。氟维司群不同剂量的使用与疗效的差异,需要进一步研究和探讨。

4 氟维司群临床研究尚未解决的问题

4.1 氟维司群与 AI 联合使用

氟维司群与雌激素竞争性结合、阻断并降解 ER,绝经后女性雌激素主要来源于雄激素芳香化,理论上讲,AI 通过减少血浆中雌激素水平,联合氟维司群可能提高 CBR。高剂量氟维司群联合阿那曲唑用于新辅助治疗的疗效显著,这项 II 期临床研究比较氟维司群 500mg,阿那曲唑 1mg(术前 14 ~ 22d 口服)和两药联合在新辅助治疗中的疗效^[18],治疗前后活检显示 3 组 ER、孕激素受体(PgR)和 Ki67 均下降,联合组和氟维司群单药组的 ER 比阿那曲唑明显下降。但比较氟维司群 250mg 负荷剂量联合阿那曲唑,与单药阿那曲唑用于一线解救治疗的 FACT 研究^[19],在 TTP 和 3 年总生存率上两组并无显著性差异。

4.2 氟维司群与靶向药物联合使用

内分泌治疗药物耐药的潜在机制是雌激素

受体与生长因子受体信号通路的相互干扰,如表皮生长因子受体(EGFR)和人表皮生长因子受体 2(HER-2)通路。临床前研究证明氟维司群与生长因子受体靶向药联合应用,如表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼),抗 HER-2 靶向药(曲妥珠单抗),可能比单独使用具有更强的抗肿瘤效果^[20]。回顾分析来自 10 家中心的 102 例多重治疗的 ER 阳性、HER-2 阳性绝经后转移性乳腺癌女性患者^[21],接受氟维司群治疗 CBR 达到 42%。由美国东部肿瘤合作组进行的 ECOG4101 研究证明了氟维司群联合吉非替尼在一线治疗晚期乳腺癌的有效性和良好的耐受性^[22]。随后的研究有 TOR1,比较氟维司群 500mg,曲妥珠单抗和两者联合使用在 HR 阳性、HER-2 阳性患者一线治疗的疗效;C40301 研究评价了氟维司群联合或不联合拉帕替尼在 ER 阳性晚期乳腺癌的作用。

4.3 氟维司群用于绝经前女性的治疗

对绝经前乳腺癌患者,内分泌治疗包括:采用他莫昔芬阻断雌激素受体,采用卵巢切除或放疗达到卵巢永久去势或药物性卵巢去势联合 AI 治疗^[23]。目前氟维司群不推荐用于绝经前女性,绝经前女性的激素水平较高,需要更高剂量的氟维司群与雌激素竞争结合 ER 或者联合促黄体生成激素释放激素(LHRH)激动药来抑制卵巢功能,但是这种阻断雌激素受体的高剂量氟维司群是不可行的,因为注射剂量太大,溶解度较低^[24]。一项研究比较了 ER 阳性的绝经前女性新辅助治疗接受 750mg 氟维司群与 20mg 他莫昔芬 14~16d 的疗效^[25],两组的 Ki67 和 ER 水平都有所下降,而且氟维司群组的 PgR 也下降了,这项研究强调了氟维司群的剂量依赖性特征,750mg 氟维司群足够可以阻断 ER,但 15mL 的注射剂量不可行。一项小样本研究评价了激素受体阳性的绝经前氟维司群联合戈舍瑞林的有效性和安全性,研究结果显示 45.5% 的患者达到临床获益,中位 TTP 为 5 个月^[26]。

4.4 氟维司群用于男性乳腺癌

受病例数的限制,氟维司群没有关于男性乳腺癌的临床研究,有文献报道氟维司群用于男性晚期乳腺癌临床获益的报道^[27]。

综上所述,氟维司群是一种新型雌激素受体拮抗药,具有更强的亲和力结合、阻断雌激素受体,而无激素受体激动作用,耐受性好。氟维司群可用于他莫昔芬治疗失败患者,也可以治疗 AI 治疗失败的乳腺癌。2006 年本中心曾参加氟维司群 250mg 中国注册临床,其中 1 例他莫昔芬失败患者疗效 PR,疾病控制时间达 30 个月。随后的临床实践中,有既往来曲唑和依西美坦治疗失败晚期乳腺癌患者,氟维司群作为六线解救治疗使用,病情稳定 >6 个月临床获益。目前针对中国人群不同剂量氟维司群,治疗他莫昔芬失败或 AI 失败患者的临床研究正在进行,以探索不同人群最佳治疗剂量,更合理指导临床用药,发挥药物最佳作用。

【参考文献】

- [1] Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases[J]. Lancet, 1896, 148: 162-165.
- [2] Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group[J]. Lancet, 1998, 351: 1451-1467.
- [3] 王涛,江泽飞,宋三泰.阿那曲唑在乳腺癌治疗中的最新研究进展[J].国外医学·肿瘤学分册,2003,30:142-144.
- [4] Johnston SJ, Cheung KL. Fulvestrant - a novel endocrine therapy for breast cancer[J]. Current Medicinal Chemistry, 2010, 17: 902-914.
- [5] Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action[J]. Br J Cancer, 2004, 90: S2-S6.
- [6] Howell A, Robertson JF, 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: 3396-3403.
- [7] Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized tri-

- al 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: 3386-3395.
- [8] Howell A, Phippen 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 [J]. Cancer, 2005, 104: 236-239.
- [9] Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior non steroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFFECT [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 1664-1670.
- [10] Pery 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: 64-69.
- [11] Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, 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: 1052-1056.
- [12] Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial [J]. J Clin Oncol, 2004, 22: 1605-1613.
- [13] Kuter I, Sapunar F, McCormack P. Pharmacokinetic profile of fulvestrant 500 mg vs 250 mg: results from the NEWEST study [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: abstract 579.
- [14] Robertson JF, 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]. J Clin Oncol, 2009, 27: 4530-4535.
- [15] Pritchard KI, 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: 453-461.
- [16] 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: 2342-2347.
- [17] 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: 4594-4600.
- [18] Robertson JF, Dixon J, Sibbering D, et al. Tumor biomarker changes following pre-surgical treatment with 500mg fulvestrant plus anastrozole versus 500mg fulvestrant alone and 1mg anastrozole alone [J]. Cancer Res, 2009, 69: Abstract 24.
- [19] Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink E, et al. First results from FACT: an open-label, randomized phase III study investigating loading dose of fulvestrant combined with anastrozole versus anastrozole at first relapse in hormone receptor positive breast cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69 (Suppl). (abstract 23).
- [20] Gee JM, Harper ME, Hutcheson IR, et al. The Antiepidermal Growth Factor Receptor Agent Gefitinib (ZD1839/Iressa) Improves Antihormone Response and Prevents Development of Resistance in Breast Cancer in Vitro [J]. Endocrinology, 2003, 144: 5105-5117.
- [21] Robertson JF, Steger GG, Neven P, et al. Activity of fulvestrant in HER2 overexpressing advanced breast cancer [J]. Ann Oncol, 2010, 21: 1246-1253.
- [22] Carlson RW, O'Neill A, Vidaurre T, et al. Randomized Phase II trial of gefitinib plus abastrozole or fulvestrant in postmenopausal, metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(Suppl). (Abstract 1013).
- [23] 江泽飞, 徐兵河, 宋三泰, 等. 乳腺癌内分泌治疗的基本共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28: 238-239.
- [24] Oakman C, Moretti E, Santarpia L, et al. Fulvestrant in the management of postmenopausal women with advanced, endocrine-responsive breast cancer [J]. Future Oncol, 2011, 7: 173-186.
- [25] Young OE, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Effects of fulvestrant 750mg in premenopausal women with oestrogen receptor positive primary breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2008, 44: 391-399.
- [26] Steger G, Bartsch R, Wenzel C, et al. Fulvestrant and goserelin in premenopausal women with advanced, hormone-sensitive breast cancer - A pilot study [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 708.
- [27] Agrawal A, Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant in advanced Male Breast Cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 101: 123.