·综 述·

口服选择性雌激素受体降解剂抗乳腺癌新药艾拉司群

曾凡新[1]，王柯厶[2]
（1. 重庆城市管理职业学院智慧康养学院，重庆 401331；2. 重庆医药高等专科学校药学院，重庆 401331）

摘要：选择性雌激素受体降解剂（selective estrogen receptor degrader，SERD）是雌激素受体（estrogen receptor，ER）阳性的晚期乳腺癌（breast cancer）内分泌治疗的常用药物。艾拉司群（elacestrant）是治疗晚期乳腺癌ER阳性，人表皮细胞生长因子受体（human epidermal growth factor receptor，HER）2阴性的新型口服SERD，疗效优于其他内分泌治疗，可显著改善患者中位无进展生存期，且对于*ER*基因α突变的乳腺癌患者有效。艾拉司群的上市将为ER阳性、HER2阴性的晚期乳腺癌患者提供更有效的治疗药物选择。

关键词：选择性雌激素受体降解剂；乳腺癌；艾拉司群；临床疗效；安全性
中图分类号：R737.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)03-0338-03
DOI：10.13683/j.wph.2024.03.017

Oral selective estrogen receptor depressant, the new anti-breast cancer drug elacestrant

ZENG Fanxin[1], WANG Kesi[2]
(*1. School of Smart Healthcare Industry, Chongqing City Management College, Chongqing 401331, China;*
2. School of Pharmacy, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China)

Abstract: Selective estrogen receptor degrader(SERD) is commonly used in the endocrine therapy of estrogen receptor(ER) positive advanced breast cancer. Elacestrant is a novel oral SERD that is for the treatment of advanced breast cancer with ER-positive and human epidermal growth factor receptor(HER)2-negative. It is more effective than other endocrine therapies and can significantly improve the median progression free survival of patients, and is also effective for breast cancer patients with *ER* gene α mutations. The launch of elacestrant will provide a more effective treatment option for patients with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer.

Key words: selective estrogen receptor degrader; breast cancer; elacestrant; clinical efficacy; safety

乳腺癌（breast cancer）是一种严重威胁女性生命与健康的恶性肿瘤。激素受体（hormone receptor，HR）阳性、人表皮细胞生长因子受体（human epidermal growth factor receptor，HER）2阴性的转移性乳腺癌患者的标准初始疗法是内分泌治疗[1—3]。选择性雌激素受体降解剂（selective estrogen receptor degrader，SERD）氟维司群（fulvestrant）作为中高表达雌激素受体（estrogen receptor，ER）药物，是晚期乳腺癌患者内分泌治疗的重要选择[4]。但其口服生物利用度较差，只能通过注射给药，且不便与其他药物联用。艾拉司群（elacestrant）于2023年1月获得美国FDA批准，用于既往接受过至少1种内分泌治疗进展的ER阳性、HER2阴性以及*ESR1*突变的绝经后晚期或转移性乳腺癌患者治疗[5]。现就对艾拉司群临床前药效、药代、毒理及临床疗效与安全性作一综述，为临床提供用药参考。

1 艾拉司群临床前药效学

Garner等[6]研究艾拉司群对ER的竞争性结合

收稿日期：2023-09-23
作者简介：曾凡新，教授，研究方向：新药研究开发。
基金项目：2022年重庆城市管理职业学院高层次人才科研启动基金项目（2022KYQD03）

力，结果表明艾拉司群只选择性作用于 ERα。在颅内 MCF-7 模型中，艾拉司群抑制肿瘤的药效优于他莫昔芬（tamoxifen）和氟维司群，且其具有良好的安全性，未发生骨骼、子宫相关的不良反应。

Pancholi 等[7]的体外试验结果显示，艾拉司群对于他莫昔芬或氟维司群获得性耐药的 MCF-7 细胞株均保持良好的抗增殖敏感活性。在携带 *ESR1* 突变基因的人源性组织异种移植（patient-derived xenograft，PDX）模型中，艾拉司群与氟维司群均可显著抑制肿瘤体积增长。在氟维司群耐药的携带 *ESR1* 或 *ESR1* 基因突变的 PDX 裸鼠模型中，艾拉司群亦可显著抑制肿瘤的体积增长。

Bihani 等[8]在临床前研究中证实，艾拉司群在体外可抑制周期蛋白依赖性激酶（cyclin dependent kinase，CDK）4/6 抑制剂敏感和耐药的乳腺癌细胞株的生长。在体内可抑制携带野生型 *ER* 基因的 PDX 裸鼠模型肿瘤的生长，且与 CDK4/6 抑制剂哌柏西利（palbociclib）联用疗效更佳。对于氟维司群单独耐药以及氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂耐药的乳腺癌肿瘤模型依然有效。

艾拉司群在临床前研究中显示出良好疗效，尤其对于内分泌治疗或 CDK4/6 抑制剂耐药的 ER 阳性乳腺癌模型，为后续临床试验中验证其治疗 ER 阳性乳腺癌的疗效提供依据。

2 动物药代动力学研究

有研究显示，给予大鼠和猴单次口服艾拉司群后，达峰时间（time to peak，t_{max}）分别为 1.75 ～ 24 h 和 1 ～ 8 h；口服生物利用度均在 1 ～ 10 mg/kg，分别为 14% ～ 22.3% 和 7.6% ～ 18.1%，且呈剂量依赖性。血液和血浆 t_{max} 为给药后 2 ～ 4 h[9]。艾拉司群在大鼠和猴体外肝细胞试验中均表现为广泛代谢。

3 艾拉司群的毒理学研究

Shah 等[9]研究表明，100 mg/kg 艾拉司群对心血管、神经和呼吸系统及伤口愈合均无严重的不良影响；单次给药时，雌性大鼠口服艾拉司群最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）为 900 mg/kg。猴单次剂量递增时，口服 MTD ＞ 500 mg/kg，而单次剂量 MTD 为 0.85 mg/kg 时无不良反应；大鼠在给药 4 周、13 周的多次给药时，一日给药剂量≥ 100 mg/kg［相当于人体推荐剂量下曲线下面积（area under the curve，AUC）4.3 倍］时，大鼠出现早期死亡，并伴有明显的呼吸异常。猴在给药 4 周时，一日给药剂量≥ 100 mg/kg（相当于人体推荐剂量下 AUC 2.1 倍）时，出现体质量下降、进食减少以及腹泻等，并导致濒死状态。艾拉司群在体外染色体畸变试验和大鼠体内微核试验中，均未表现出致突变作用。妊娠大鼠在胎仔器官形成期，一日给予艾拉司群≤ 30 mg/kg，可致胎仔死亡和致畸变。一日给药剂量≥ 3 mg/kg（相当于人体推荐剂量下 AUC 0.1 倍）时，艾拉司群具有母体毒性，包括体质量增加减少、摄食量降低及外阴红色分泌物，胚胎 - 胎仔致死性包括流产增加、着床失败和活胎数减少[9]。

4 艾拉司群的临床疗效评价

在Ⅰ期临床试验中，健康绝经后受试者服用艾拉司群剂量增大至 1 000 mg 是安全可耐受的，未达到 MTD，口服生物利用度为 10%，平均半衰期为 27 ～ 47 h，5 ～ 6 d 达到稳态浓度。艾拉司群 500 和 200 mg 给药时脑脊液与血浆中浓度比分别为 0.126% 和 0.205%[10]。

在一项Ⅲ期临床试验中，所有患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）均延长，疾病进展或死亡的相对减少率为 30%。与标准治疗相比，艾拉司群治疗组的 *ESR1* 突变患者的 PFS 延长，疾病进展或死亡的相对减少率为 45%，中位 PFS 分别为 3.8 个月和 1.9 个月，PFS 12 个月艾拉司群治疗组（22.3%）高于标准治疗组（9.4%）；在 *ESR1* 突变的患者中艾拉司群治疗组（26.8%）PFS 高于标准治疗组（8.2%）[11]。另有一项临床试验显示，艾拉司群治疗组 PFS 12 个月（22.3%）较氟维司群组（9.5%）延长；对于接受至少 12 个月 CDK4/6 抑制剂治疗的患者，艾拉司群治疗组的中位 PFS（3.8 个月）较氟维司群组（1.9 个月）延长[12]。

基于该Ⅲ期临床试验结果，美国 FDA 于 2023 年 1 月 27 日批准艾拉司群用于 ER 阳性、HER2 阴性及 *ESR1* 突变的绝经后女性和男性晚期或转移性乳腺癌治疗，且之前接受过至少 1 种内分泌疗法后出现疾病进展的患者。美国 FDA 同时还批准伴随诊断试剂 Guardant360 CDx，用于筛选可接受艾拉司群治疗的患者。

5 不良反应与安全性

艾拉司群常见的不良反应包括恶心、呕吐及关节痛等。在一项Ⅲ期临床试验中，艾拉司群组不良事件 218 例（92.0%），标准组 197 例（86.0%），其中艾拉司群组有 27.0% 发生 3/4 级不良事件[13]。

6 结论

艾拉司群作为首个口服有效 SERD，总体安全性良好，为 HR 阳性、HER2 阴性的晚期乳腺癌患者提供一种更有效的治疗药物选择。

参考文献：

[1] Hwang KT, Kim J, Jung J, *et al*. Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: a population-based study using SEER database[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(6): 1970-1979.

[2] Burstein HJ, Somerffeld MR, Barton DL, *et al*. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(35): 3959-3977.

[3] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, *et al*. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC 5)[J]. Ann Oncol, 2020, 31(12): 1623-1649.

[4] McAndrew NP, Finn RS. Clinical review on the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. JCO Oncol Pract, 2022, 18(5): 319-327.

[5] FDA. FDA approves elacestrant for ER-positive, HER2-negative, *ESR1*-mutated advanced or metastatic breast cancer[EB/OL]. (2023-01-27)[2023-06-06]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-elacestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast-cancer.

[6] Garner F, Shomali M, Paquin D, *et al*. RAD1901: a novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models[J]. Anticancer Drugs, 2015, 26(9): 948-956.

[7] Pancholi S, Simigdala N , Ribas R, *et al*. Elacestrant demonstrates strong anti-estrogenic activity in PDX models of estrogen-receptor positive endocrine-resistant and fulvestrant-resistant breast cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2022, 8(1): 125.

[8] Bihani T, Patel HK, Arlt H, *et al*. Elacestrant(RAD1901), a selective estrogen receptor degrader(SERD), has antitumor activity in multiple ER^+ breast cancer patient-derived xenograft models[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(16): 4793-4804.

[9] Shah MS, Kluetz PG. Multi-discipline review[EB/OL]. (2023-01-26)[2023-06-06]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217639Orig1s000MultidisciplineR.pdf.

[10] Conlan MG, de Vries EFJ, Glaudemans A, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of elacestrant, a novel oral selective estrogen receptor degrader, in healthy post-menopausal women[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 45(5): 675-689.

[11] Bardia A, Aftimos P, Bihani T, *et al*. EMERALD: phase Ⅲ trial of elacestrant(RAD1901) *vs* endocrine therapy for previously treated ER^+ advanced breast cancer[J]. Future Oncol, 2019, 15(28): 3209-3218.

[12] Bardia A, Bidard FC, Neven P, *et al*. EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with $ER^+/HER2^-$ metastatic breast cancer: updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting[J]. SABCS, 2022, 10: 6-10.

[13] Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, *et al*. Elacestrant(oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase Ⅲ EMERALD trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(28): 3246-3256.

（编辑：沈佳婕）