

• 专家论坛 •

## 乳腺癌内分泌治疗的困惑与展望

顾军 于泽平

国际乳腺癌治疗指南指出:对于疾病进展缓慢的激素受体阳性乳腺癌患者,无论是早期的抑或是复发转移性乳腺癌,内分泌治疗仍然是首选的治疗方案<sup>[1]</sup>。除非肿瘤临床进展迅速必须得到快速缓解,或者对肿瘤内分泌治疗是否敏感存有疑虑,才可以考虑化疗。即使是对于伴有内脏转移的患者,除非其可能存在对内分泌耐药,或者需要疾病快速缓解,否则仍可以选择连续 3 次内分泌治疗方案<sup>[1]</sup>,并在 3 次内分泌治疗失败后再改行化疗<sup>[1-2]</sup>。

回顾乳腺癌内分泌治疗的历程,早在 19 世纪末,用卵巢切除术治疗乳腺癌肺转移的术式就开创了乳腺癌内分泌治疗的先河。20 世纪 70 年代,他莫昔芬的问世成为乳腺癌内分泌药物治疗的里程碑。20 世纪 90 年代第三代芳香化酶抑制剂和促性腺激素释放激素 $\alpha$ 的应用则使乳腺癌内分泌治疗进入了一个新时代。2002 年氟维司群获批用于激素受体阳性晚期乳腺癌患者,2012 年以后更多研究开始关注针对耐药的内分泌联合靶向治疗。以上种种方法给不同患者提供了多样化的治疗选择,同时也为乳腺癌治疗方式的进步做出了巨大贡献。尽管如此,还必须认识到有相当多的问题仍未得到很好解决,甚至有些问题仍未得到足够的理解和认识,比如内分泌治疗时限问题、一线内分泌治疗耐药后的治疗策略等。这些困惑给医师和患者带来很大的困扰。

### 1 内分泌治疗的时限,5 年抑或 10 年?

目前,他莫昔芬仍然是 ER 阳性乳腺癌患者术后辅助治疗的标准药物。对 37 000 例患者进行的荟萃分析已得出明确的结论:对于激素受体阳性的乳腺癌患者,术后 5 年他莫昔芬治疗可以

减少 47% 的复发率和 26% 的病死率,且疗效不依赖于年龄、月经状态、淋巴结转移及既往是否接受化疗;他莫昔芬合适的服药时间为 5 年,再延长用药时间不能提高疗效(NSABP-B14 试验、ECOG 试验)<sup>[3]</sup>。5 年他莫昔芬的术后辅助内分泌治疗似乎已成定论。然而,2013 年最大的惊喜是 ATLAS 试验结果的发布<sup>[4]</sup>。该试验共有 12 894 例早期乳腺癌患者入组(其中 6 846 例 ER 阳性,1 248 例 ER 阴性和 4 800 例受体状况不明),完成 5 年他莫昔芬辅助治疗后,再随机分为继续他莫昔芬治疗及空白对照两组。研究结果显示:ER 阳性的患者延长治疗后明显受益,10 年他莫昔芬治疗组的复发率显著低于对照组(617/3 428 比 711/3 418,  $P=0.002$ ),这种优势不受年龄大小和淋巴结有无转移的影响;两组的病死率也有明显差异(乳腺癌病死率:331 例比 397 例,  $P=0.01$ ;总体病死率:639 例比 722 例,  $P=0.01$ );随访 15 年时,他莫昔芬治疗 10 年组与 5 年组的复发风险分别是 21.4% 和 25.1%,死亡风险分别是 12.2% 和 15.0%<sup>[4]</sup>。取得类似结论的还有英国的 aTTom 试验<sup>[5]</sup>。该研究纳入了 6 953 例 1991 年至 2005 年间连续服用他莫昔芬 5 年的英国女性患者。这些患者被随机分配到继续接受 5 年他莫昔芬治疗组和安慰剂组。随访结果显示:服用他莫昔芬 10 年的治疗组相比于 5 年的治疗组,乳腺癌复发率有所降低(580/3 468 比 672/3 485,  $P=0.003$ );长期的他莫昔芬治疗也降低了因乳腺癌复发死亡的风险(392 例比 443 例,  $P=0.05$ )<sup>[5]</sup>。有关他莫昔芬长期治疗可致子宫内膜癌的问题,ATLAS 研究发现,10 年组和 5 年组子宫内膜癌发生率分别为 3.1% 和 1.6%,病死率分别为 0.40% 和 0.25%<sup>[4]</sup>,说明子宫内膜癌发生率和病死率均是较低的,与获益相比是可被接受的。这两项研究结果的发布直接改变了多年来 5 年他莫昔芬辅助治疗的传统观点,因此,包括美国国立综合癌症网络(NCCN)2014 年

版乳腺癌临床实践指南等也据此作出了相应的修改,指出对于部分患者,可以将他莫昔芬治疗时限由 5 年延长至 10 年<sup>[1]</sup>。而对于围绝经期的患者,MA. 17 试验和 NSABP B-33 试验结果均表明,先予他莫昔芬治疗 5 年以后,再予来曲唑(MA. 17 试验)或依西美坦(NSABP B-33 试验)治疗 5 年,可显著提高乳腺癌患者的无瘤生存率或无复发生存率。而对于部分绝经后的激素受体阳性患者,在 5 年的芳香化酶抑制剂治疗后,是否也可以继续延长至 10 年尚不得而知,需进行临床研究来证实。期待正在进行的 NSABP42 试验和 MA. 17R 试验会给临床医师带来答案。

实际上通过乳腺癌年复发风险的调查发现,三阴性或 HER-2 阳性乳腺癌患者将在第 2 年和第 5 年出现两个复发高峰<sup>[5]</sup>。而 Luminal 型乳腺癌的复发高峰可能相对推迟,尤其是第 2 个复发高峰将在术后第 7~8 年出现<sup>[6-7]</sup>。基于这种情况,对于一些有高危、复发风险的 Luminal 型乳腺癌患者,将内分泌治疗延续至第 2 个复发高峰以后,即接受近 10 年的辅助内分泌治疗是非常必要的。

## 2 绝经后激素受体阳性乳腺癌患者的内分泌治疗选择,非甾体类抑或甾体类芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)?

目前,通过 ATAC、BIG1-98 和 IES 031 等几项大规模多中心临床试验已形成的共识是:对于绝经后 ER 阳性乳腺癌患者,芳香化酶抑制剂较他莫昔芬更为安全有效。

第三代芳香化酶抑制剂大致分为非甾体类和甾体类。目前,尚没有关于 3 种 AI 疗效和耐受性直接比较的临床试验数据。不同 AI 间的疗效差别,一直是困扰临床医师的重要问题。MA. 27 试验就是一项尝试了解这一难题的 III 期前瞻性临床研究<sup>[8]</sup>。该研究共纳入 7 576 例 ER 阳性的绝经后乳腺癌患者,术后随机给予依西美坦或阿那曲唑辅助治疗 5 年,比较患者生存及药物安全性等方面的差别。中位随访 4.1 年的结果显示,两组在无事件生存率( $HR = 1.02$ , 95%  $CI$ :  $0.87 \sim 1.00$ ,  $P = 0.85$ )、OS 率( $HR = 0.93$ , 95%  $CI$ :  $0.76 \sim 1.18$ ,  $P = 0.64$ )、无远处转移生存率及 DFS 率等方面均无显著差异。依西美坦组和阿那曲唑组仅在某些不良反应如阴道出血、高脂血症和骨质疏

松等的发生率方面略有差别。另外一项直接比较依西美坦、来曲唑和阿那曲唑用于乳腺癌新辅助内分泌治疗的多中心 III 期临床研究是 ACOSOG Z1031 试验<sup>[9]</sup>。研究入组了 377 例 II/III 期、ER 阳性的乳腺癌患者。随机分为 3 组,分别行依西美坦、来曲唑和阿那曲唑治疗 16 周。结果显示,依西美坦组临床有效率为 60.5%,来曲唑组为 70.9%,阿那曲唑组为 66.7%,3 组间差异无统计学意义。除此之外,还可以期待其他相关试验,如 FACE(比较阿那曲唑和来曲唑)等研究结果来进一步了解不同 AI 之间的差异。

尽管总体疗效上差别不大,但是,仔细推敲现有临床研究仍可以发现,不同 AI 之间存在细微差别。重新审视一下有关 3 种 AI 的临床研究可以发现,仅就 DFS 作为观察对象而言;BIG1-98 研究中位随访 26 个月时,结果显示来曲唑能改善 DFS( $HR = 0.81$ ,  $P = 0.003$ )<sup>[10]</sup>;ATAC 研究中位随访 33 个月时,结果显示阿那曲唑能改善 DFS( $HR = 0.78$ ,  $P = 0.005$ )<sup>[11]</sup>;TEAM 研究中位随访直至 5 年时,结果显示依西美坦并未改善 DFS( $HR = 0.97$ ,  $P = 0.604$ )<sup>[12]</sup>。可见在达到统计学差异的 DFS 改善时间方面,三者是有一定区别的。就安全性而言,BIG1-98 研究中来曲唑组出现严重心血管事件及因心、脑血管死亡的事件较他莫昔芬组多,有更多患者因不良事件而退出试验<sup>[10]</sup>。而在 ATAC 试验中,阿那曲唑组不良事件数及因此退出试验的例数均比他莫昔芬组少<sup>[11]</sup>。BIG1-98 研究的亚组分析显示:只有淋巴结阳性的患者才有无瘤生存的获益,淋巴结阴性患者未从来曲唑治疗中获得生存益处<sup>[10]</sup>。与他莫昔芬相比,绝经后患者应用来曲唑仅减少了淋巴结阳性患者的复发风险。为了解 AI 与他莫昔芬对浸润性小叶癌疗效的差异,BIG1-98 研究对入组患者进行了亚组分析,并在 2012 年圣安东尼奥乳腺癌研讨会上公布了结果<sup>[13]</sup>。结果表明,324 例浸润性小叶癌中来曲唑组的获益,较浸润性导管癌中的同类患者更加明显。浸润性导管癌患者中,接受来曲唑治疗 8 年者 DFS 率为 82%,他莫昔芬组为 75%。而浸润性小叶癌患者中,接受来曲唑治疗 8 年者 DFS 率为 82%,他莫昔芬组为 66%。也就是说,AI 可使小叶癌患者的复发风险降低至 52%,而对于浸润性导管癌患者,复发风险的下降比例仅是 20%<sup>[13]</sup>。



可见针对绝经后的浸润性小叶癌患者,来曲唑较他莫昔芬更为有效。至于其他两种 AI 在浸润性小叶癌中的作用,则未见相似结论。

值得注意的是,在临床应用中不同 AI 之间交叉耐药并不十分严重。有研究发现,在 80 例转移性乳腺癌患者中,非甾体类 AI 阿那曲唑一线解救治疗的临床获益率是 62.5% (15/24),来曲唑是 71.1% (32/45),而甾体类依西美坦为 9/11<sup>[14]</sup>。依西美坦一线治疗失败后换用非甾体类的临床获益率为 36.4%;而非甾体类一线治疗失败后,换用甾体类的临床获益率是 24.6%;非甾体类一线治疗失败后,换用另一种非甾体类的临床获益率为 16.7%<sup>[14]</sup>。由此可见,对于晚期乳腺癌患者,一种 AI 治疗失败后再换用另一种 AI 仍可能获益。

### 3 氟维司群是 AI 治疗失败后的理想选择吗?

氟维司群的临床应用曾给激素受体阳性晚期乳腺癌患者的治疗带来很大的希望。氟维司群可以直接引起 ER 降解及信号通路阻断,或可阻止或延缓内分泌治疗耐药。0020 和 0021 两项 III 期随机对照临床研究已证实,对于既往接受过抗雌激素药物或孕激素辅助治疗或转移后一线内分泌治疗失败的绝经后激素受体阳性转移性乳腺癌患者,氟维司群(250 mg,每月一次)的疗效与阿那曲唑(每日 1 mg)相似<sup>[15-16]</sup>。在中国进行的临床研究(D6997L00004)也取得了类似的结果<sup>[17]</sup>,即氟维司群与阿那曲唑疗效相当,差异无统计学意义。FIRST 研究结果显示:在晚期乳腺癌患者的一线治疗中,氟维司群较阿那曲唑更能显著延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)(中位 PFS:23.4 个月比 13.1 个月,  $HR = 0.66$ , 95%  $CI: 0.47 \sim 0.92$ ,  $P = 0.01$ ),且患者耐受性良好<sup>[18]</sup>。以上研究均证明了氟维司群单药对晚期乳腺癌的良好疗效。

氟维司群联合 AI 的效果如何呢? FACT 研究选择了 514 例 ER(+) 和/或 PR(+) 转移性乳腺癌的绝经后女性或接受药物去势的绝经前女性,随机将其分为阿那曲唑联合氟维司群组和阿那曲唑组,结果显示,联合治疗组与阿那曲唑组相比,疾病进展时间(time to progress, TTP)(10.8 个月比 10.2 个月,  $HR = 0.99$ , 95%  $CI: 0.81 \sim 1.20$ ,  $P =$

0.91)和 OS(37.8 个月比 38.2 个月,  $HR = 1.00$ , 95%  $CI: 0.76 \sim 1.32$ ,  $P = 1.00$ )均无明显差异<sup>[19]</sup>,说明联合应用两种药物并未取得明显优势。SoFEA 研究选择了 723 例既往接受非甾体类 AI 治疗时间大于 1 年、ER 为阳性的绝经后转移性乳腺癌患者,并将患者随机分为阿那曲唑联合氟维司群组、氟维司群组和依西美坦组。结果显示:联合用药组、氟维司群组和依西美坦组的中位 PFS 分别为 4.4、4.8 和 3.4 个月;联合用药组与氟维司群组之间,氟维司群组与依西美坦组之间差异均无统计学意义;阿那曲唑联合氟维司群较单药阿那曲唑或依西美坦未见额外获益<sup>[20]</sup>。但在另一项观察氟维司群联合阿那曲唑对比阿那曲唑单药一线治疗绝经后复发转移性乳腺癌的 III 期临床研究(SWOG S0226)中,氟维司群联合阿那曲唑治疗组和单药组的中位 PFS 分别为 15 个月和 13.5 个月( $HR = 0.81$ , 95%  $CI: 0.68 \sim 0.96$ ,  $P = 0.007$ ),联合治疗组明显较好,OS 也显示出同样的趋势,尽管未达到统计学差异(47.7 个月比 41.3 个月,  $HR = 0.81$ , 95%  $CI: 0.65 \sim 1.00$ ,  $P = 0.05$ ),表明联合治疗组较阿那曲唑单药有明显优势<sup>[21]</sup>。但是,进一步亚组分析显示:在既往未用他莫昔芬治疗的患者中,联合治疗使 PFS 和 OS 明显改善,而在接受过他莫昔芬治疗的患者中,两种治疗的差异无统计学意义<sup>[21]</sup>。由此可见,氟维司群对未用他莫昔芬治疗的患者而言受益更为明显。

此外,III 期 CONFIRM 研究 2010 年公布的结果显示:对于绝经后的 ER 阳性晚期乳腺癌患者,氟维司群 500 mg 剂量组较 250 mg 剂量组可显著延长 PFS(6.5 个月比 5.5 个月,  $P = 0.006$ ),但针对 50%成熟度的 OS 改善,两者间差异并无统计学意义( $P = 0.091$ );高剂量 500 mg 氟维司群与标准剂量 250 mg 相比,中位 OS 显著延长了 4.1 个月(26.4 个月比 22.3 个月),死亡风险下降了 19%<sup>[22]</sup>。但是,进一步分层分析显示,有内脏转移或既往用 AI 治疗过的患者,500 mg 剂量组和 250 mg 剂量组相比并无明显获益。由此可知,尽管氟维司群是个作用机制独特的具有良好疗效的内分泌治疗药物,但对于晚期乳腺癌患者,尤其有严重内脏转移或既往用抗雌激素治疗的患者,在选择使用氟维司群时要注意可能效果不尽如人

意。氟维司群在此类特定晚期乳腺癌患者的疗效仍值得深入研究。

#### 4 内分泌治疗联合靶向治疗,未来的方向?

乳腺癌细胞 ER 旁路的激活是导致内分泌耐药的重要原因。内分泌联合靶向治疗或可提高疗效,并降低内分泌治疗耐药的发生率。BOLERO-2 研究证实了上述推测。BOLERO-2 研究纳入 724 例曾行非甾体类 AI 治疗后的绝经后 ER 阳性晚期乳腺癌患者,随机将其分为依西美坦联合依维莫司组或依西美坦联合安慰剂组。结果显示,依西美坦联合依维莫司组的 PFS 较对照组明显延长(11.0 个月比 4.1 个月,  $P < 0.0001$ ),客观缓解率(12.6%比 1.7%)和临床获益率(51.3%比 26.4%)也显著提高<sup>[23]</sup>。亚组分析显示,联合依维莫司组几乎在所有亚组人群中均显示有 PFS 优势。进一步分析显示,无论患者有内脏转移(6.83 个月比 2.76 个月)、无内脏转移(9.86 个月比 4.21 个月)或有骨转移(12.88 个月比 5.29 个月),联合用药均较依西美坦单药治疗显著延长 PFS<sup>[24]</sup>。该研究结果的发布,使得依维莫司联合依西美坦方案作为绝经后乳腺癌患者 AI 内分泌治疗失败后的一线选择而被广泛认可。

依维莫司和其他内分泌治疗药物联合应用的效果又如何呢?一项 II 期临床研究观察了依维莫司联合氟维司群对 30 例 AI 治疗失败的晚期 ER 阳性乳腺癌患者的疗效,结果显示治疗的中位 TTP 为 7.4 个月,总体治疗反应率(overall response rate, ORR)为 13%,疾病稳定率为 35%,疾病进展率为 32%,提示依维莫司联合氟维司群对 AI 治疗失败的 ER 阳性转移性乳腺癌有一定疗效<sup>[25]</sup>。依维莫司联合他莫昔芬的 GINECO 临床研究同样显示,6 个月的临床获益率(clinical benefit rate, CBR)在联合治疗组和他莫昔芬组分别为 61%和 42% ( $P = 0.045$ ),TTP 分别为 8.6 个月和 4.5 个月 ( $P = 0.002$ )<sup>[26]</sup>。以上结果提示,对于内分泌治疗失败的晚期乳腺癌患者,依维莫司与不同种类的内分泌药物联合应用也可取得较好的疗效。

研究数据显示,在来曲唑治疗的基础上加用细胞周期蛋白调节剂 CDK4/6 抑制剂 PD0332991,与单用来曲唑组相比可显著延长 ER 阳性及

HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的 PFS(26.1 个月比 7.5 个月,  $P < 0.001$ ),使疾病进展风险降低 63%<sup>[27]</sup>。而在来曲唑基础上加用 Src 抑制剂 dasatinib,同样也可延长 ER 阳性及 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的 PFS(20.1 个月比 9.9 个月)<sup>[28]</sup>。以上结果提示,除了 mTOR 抑制剂依维莫司外,内分泌治疗联合针对其他信号通路的靶向治疗同样值得期待。

那么内分泌联合靶向治疗是否呈现的都是相加或协同效应呢?结论是也不尽然。一项 mTOR 抑制剂西罗莫司联合来曲唑的 III 期临床研究(HORIZON Trial)出现了不同的结果<sup>[29]</sup>。该研究选择观察了 1112 例既往未接受 AI 治疗的激素受体阳性绝经后转移性乳腺癌患者。中期结果显示,与来曲唑相比,联合用药组无明显优势,两组中位 PFS 差异无统计学意义( $HR = 0.90$ , 95% CI: 0.76 ~ 1.07,  $P = 0.25$ )。该研究随后宣布中止。之所以和 BOLERO-2 的结果出现如此大的反差,多数专家认为 HORIZON 研究纳入的是未接受内分泌治疗的患者,而 BOLERO-2 试验选择的是一线或多线内分泌治疗失败的患者。同时,BOLERO-2 试验的 PFS 亚组分层分析表明,既往接受过内分泌治疗的次数越多,依维莫司联合治疗获益越大<sup>[24]</sup>。这提示在多次内分泌治疗失败后导致 mTOR 信号通路激活,才可能更加有利于 mTOR 抑制剂发挥作用。

以上结果提示,虽然内分泌联合靶向治疗有助于克服内分泌治疗耐药从而提高晚期乳腺癌患者的疗效,但是,在使用中仍应注意选择合适的患者。

#### 5 结语

尽管乳腺癌内分泌治疗取得了很大进展,但是,内分泌治疗的最佳时限、AI 治疗失败后的治疗选择、内分泌联合靶向治疗是否更具有显著优势等仍存在争议,亟须在未来的临床试验和基础研究中进一步明确和解决。

【关键词】 乳腺肿瘤; 内分泌学; 治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

#### 参 考 文 献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer guideline(2014.

- V3) [M]. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2014.
- [2] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1) [J]. Breast, 2012, 21(3):242-252.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [4] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial[J]. Lancet, 2013, 381(9869): 805-816.
- [5] Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer [EB/OL]. [2014-01-04]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/112995-132>.
- [6] Yu KD, Wu J, Shen ZZ, et al. Hazard of breast cancer-specific mortality among women with estrogen receptor-positive breast cancer after five years from diagnosis: implication for extended endocrine therapy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): E2201-2209.
- [7] He M, Tang LC, Yu KD, et al. Treatment outcomes and unfavorable prognostic factors in patients with occult breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(11):1022-1028.
- [8] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA. 27--a randomized controlled phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(11):1398-1404.
- [9] Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031 [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(17): 2342-2349.
- [10] Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, et al. Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(3):209.
- [11] Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer [J]. Lancet, 2005, 365(9453):60-62.
- [12] van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial [J]. Lancet, 2011, 377(9762): 321-331.
- [13] Metzger O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial[J]. Cancer Res, 2012, 72(24 Suppl 3):89.
- [14] 张少华, 江泽飞, 宋三泰, 等. 芳香化酶抑制剂不同顺序治疗转移性乳腺癌的临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(5):385-389.
- [15] 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(16): 3396-3403.
- [16] Osborne CK, Pippin J, Jones SE, 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.
- [17] 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.
- [18] 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(27):4530-4535.
- [19] Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, 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.
- [20] Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10):989-998.
- [21] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 367(5):435-444.
- [22] 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.
- [23] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6):520-529.
- [24] Campone M, Bachelot T, Gnani M, et al. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in



- postmenopausal women with advanced breast cancer; subgroup analysis from the BOLERO-2 study[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(12):2621-2632.
- [25] Massarweh S, Romond E, Black EP, et al. A phase II study of combined fulvestrant and everolimus in patients with metastatic estrogen receptor (ER)-positive breast cancer after aromatase inhibitor (AI) failure[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 143(2):325-332.
- [26] Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22):2718-2724.
- [27] Schwartz GK, Lorusso PM, Dickson MA, et al. Phase I study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase inhibitor, administered in 3-week cycles (Schedule 2/1) [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(12):1862-1868.
- [28] Paul D, Vukelja SJ, Holmes FA, et al. Letrozole plus dasatinib improves progression-free survival (PFS) in hormone receptor-positive, HER2-negative postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients receiving first-line aromatase inhibitor therapy. The 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2013 [C]. San Antonio: SABCS, 2013.
- [29] Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2):195-202.
- (收稿日期:2014-01-22)  
(本文编辑:罗承丽)

顾军,于泽平. 乳腺癌内分泌治疗的困惑与展望[J/CD]. 中华乳腺癌杂志:电子版, 2014, 8(6):378-383.

