

HR+/HER2-乳腺癌内分泌治疗的研究进展

地里呼玛尔·吐鲁洪, 李欣芳综述, 王少华审校

【摘要】 乳腺癌在当今社会女性癌症类型中具有高发生率及高死亡率特征。根据激素受体(HR)和人表皮因子生长受体-2(HER2)表达的不同,在分子分型上将乳腺癌分为五型。其中占比约 70%的 HR+/HER2- (包含 Luminal A 型、Luminal B HER2-型)类型,为乳腺癌治疗的重中之重。除手术及非手术放化疗等传统疗法外,内分泌治疗在这一类型患者的治疗方案中有着举足轻重的地位。20 世纪以来,多种内分泌治疗方法应运而生,为无数患者带来了曙光。文章从雌激素受体拮抗剂、芳香化酶抑制剂以及内分泌联合靶向等方面对激素受体阳性的乳腺癌患者内分泌治疗的发展历史以及最新的临床研究结果进行综述。

【关键词】 乳腺癌;内分泌治疗;靶向治疗;内分泌联合靶向治疗;预后

【中图分类号】 R736 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)04-0387-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.04.011

The trend of endocrine therapeutic approach in HR+/HER2-breast cancer

Dilihumaer Tuluhong, LI Xin-fang reviewing, WANG Shao-hua checking

(Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Breast cancer (BC) is one of the top types of the malignant tumors in today's society, characterized by high morbidity and mortality. In terms of molecular typing, breast cancer is categorized into five subtypes according to the expression level of hormone receptor (HR) and human epidermal growth factor receptor type2 (HER2). Patients with HR+/HER2- (including Luminal A type, Luminal B HER2- type) breast cancer subtype account for nearly 70% of the total cases. Except conventional therapies, including surgery and non-surgical chemoradiotherapy, endocrine therapeutic strategy is pivotally emphasized. A series of endocrine therapy pharmaceutical studies have been emerged consecutively since the beginning of 20th century, and bring dawn to millions of patients to live longer and more healthily. Here, we aimed to review the progress of endocrine therapy in hormone receptor-positive breast cancer patients and the latest clinical research results from the aspects of selective estrogen receptor modulators (SERMs), aromatase inhibitors (AI), and endocrine therapy combined with targeted therapy.

【Key words】 breast cancer; endocrine therapy; targeted therapy; drug combination; prognosis

0 引 言

乳腺癌目前已成为全球第一大威胁女性健康的癌症类型。2020 年最新的癌症统计结果显示,

女性中新发乳腺癌 276 480 例,占女性癌症的 30%,死亡率为 22%^[1]。同时,乳腺癌的治疗手段也伴随着专业领域知识的不断革新而快速向个体化、综合性、全方位方向演进。其中,HR+/HER2-型的乳腺癌患者占总群体的绝大多数,并且这部分患者普遍表现为对内分泌治疗的高反应性,因此内分泌治疗的个体化势在必行。本文就乳腺癌内分泌治疗的发展作一综述。

基金项目:国家临床重点专科军队建设项目(2014ZDZK002)

作者单位:210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)全军普通外科研究所[地里呼玛尔·吐鲁洪(医学博士研究生)、李欣芳、王少华]

通信作者:王少华,E-mail: wanglaifu2@126.com

1 乳腺癌内分泌治疗的发展历程

乳腺癌内分泌治疗的历史渊源可追溯到 19 世纪末期苏格兰医师 Beatson 率先实施的经双侧卵巢全切治疗绝经前晚期乳腺癌患者的案例报道,该术式获得了 30% 的临床缓解率^[2]。1963 年他莫昔芬以避孕药的身份问世,到 20 世纪 70 年代初期开始作为抗肿瘤药物进行临床试验研究,随后便成为了内分泌治疗的标准药物。20 世纪 90 年代,随着生产技术的革新与进步,第三代芳香化酶抑制剂逐渐走进人们视野,为 HR+乳腺癌患者提供了良好的治疗途径。21 世纪初,氟维司群首先在内分泌治疗后进展的晚期乳腺癌患者中取得了良好的效益,随后成为了进展后乳腺癌患者的首选治疗药物。诚然内分泌治疗措施取得了喜人的阶段性成果,但也有某些患者出现了内分泌治疗原发或继发性药物抵抗的现象。为延长内分泌治疗反应时间,减缓疾病的进展,靶向治疗时代逐步开启。PI3K-AKT-mTOR 抑制剂,CDK4/6 抑制剂,HDAC 抑制剂等使得内分泌单药时代走向了靶向联合时代。

2 经典内分泌治疗

2.1 卵巢功能抑制 (ovarian function suppression, OFS) 随着对内分泌激素来源及作用方面认识的不断深入,肾上腺素及雌激素的临床应用逐步得到肯定,临床试验证明肾上腺切除可使部分晚期乳腺癌患者获益。随后 Charles 等^[3]报道,经双侧肾上腺切除术后的晚期乳腺癌患者的临床缓解率为 32% (23%~46%)。之后人们逐渐认识到下丘脑-垂体轴的作用方式及对人体内分泌系统的调控作用,并开创了第三种试验性内分泌治疗方法——脑垂体切除。1955 年 Luft 通过实验验证该治疗方法可取得和双侧子宫附件摘除或双侧肾上腺切除相近的成效。随后,双侧卵巢切除术作为经典的降低雌激素水平的方法,慢慢被绝经前乳腺癌患者所接受。而肾上腺、脑垂体切除术因副作用大,逐渐为时代所舍弃。

总而言之,上述术式旨在设法将绝经前乳腺癌患者的激素水平维持在绝经后的水平,从而降低乳腺癌的复发和转移风险。至此,OFS 作为即安全又高效的手段,成为了绝经前乳腺癌患者内分泌治疗选择之一。OFS 包括手术、放疗、药物等三个方面。

前两者因种种原因在临床实践中逐渐被摒弃,药物治疗法因其温和及有效性慢慢成为主流。众所周知,下丘脑—垂体—卵巢轴 (HPO 轴) 通过精密的调控机制,控制人体的生长发育及生殖功能。所谓的卵巢去势药物,即促黄体激素释放激素 (LH-RH) 类似物可以和垂体细胞膜上的 GnRH 受体结合,同时负性调控下丘脑的功能,继而引起雌激素水平下降,以此达到卵巢去势的目的。此类药物的典型代表为戈舍瑞林,于 20 世纪末应用于绝经前晚期乳腺癌患者的治疗。1998 年有研究证实了在保证安全性、依从性、耐受性的前提下,戈舍瑞林可获得与手术切除卵巢效果相当的客观有效率^[4]。随着对 ER 表达水平与内分泌治疗疗效关系的深入认识,以及对患者复发风险评估的细化,多项针对绝经前 HR+/HER2-乳腺癌患者 OFS 联合内分泌治疗的研究逐渐明确了该治疗方案在不同人群中的获益,进一步推进了乳腺癌的精准治疗。

2.2 选择性雌激素受体调节剂——ER 阻滞剂

他莫昔芬 (Tamoxifen, TAM)、托瑞米芬 (Toremifene)、氯米芬 (Clomiphene) 及雷洛昔芬 (Raloxifene) 这一类药物与雌激素结构类似,可竞争性地与雌激素受体结合,从而有效抑制雌激素诱导的癌细胞 DNA 合成及肿瘤细胞增殖。

TAM 于 1963 年作为避孕药问世,到 20 世纪 70 年代初开始作为抗肿瘤药物进行试验研究。1983 年有研究首次报道 TAM 可改善术后乳腺癌患者预后,降低复发转移率及死亡风险^[5]。1986 年 TAM 获批作为 HR+乳腺癌辅助内分泌治疗的基本药物之一。21 世纪初,Albain 等^[6]研究显示对于 ER+、淋巴结阳性晚期乳腺癌患者,辅助化疗结束后,序贯应用 TAM 可使复发率与死亡率降低,临床获益明显优于 TAM 单药组。随后于 2007 年出版的 NCCN 指南也提到了这一观点。2013 年,有英国学者报道,适当延长 TAM 治疗疗程也可降低患者的复发率及死亡率,如连续用药 10 年而非 5 年^[7]。2014 年版指南中也更新了延长他莫昔芬治疗有助于改善患者预后的内容。与之类似,托瑞米芬在绝经前乳腺癌患者中的应用也取得了卓越疗效,并有相关临床试验证明托瑞米芬较 TAM 有更低的致子宫内膜增厚的可能性。需要指出的是,针对其他 ER 阻滞剂类药物进行的临床试验尚相对不足,故其有效性有待验证。

2.3 芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AI)

AIs 通过灭活芳香化酶抑制雌激素合成。从化学结构及作用特点上可将 AIs 分为非甾体类和甾体类,前者包括第一代氨鲁米特,第二代法曲唑、兰特隆和第三代来曲唑、阿那曲唑;甾体类包括第一代睾内酯、第二代福美斯坦和第三代依西美坦,后者于 1997 年应用于临床。阿那曲唑、来曲唑和依西美坦等 AIs 对雌激素的相对抑制强度依次为 90%、95%、75%,并且对肾上腺皮质激素代谢的影响微乎其微,同时在体内有较长的半衰期。在 AIs 同类比较的研究中不难发现甾体类与非甾体类对于患者生存状况的影响并无明显差异。Smith 等^[8]和 Goss 等^[9]研究均证实了这一结论。2018 年,De Placido 等^[10]研究报道了绝经后早期乳腺癌患者中两种辅助内分泌治疗模式和阿那曲唑、来曲唑、依西美坦 3 种 AI 类药物的疗效差异。该临床研究共包括 6 个治疗组,前三组为阿那曲唑、来曲唑和依西美坦分别治疗 5 年策略,后三组为 TAM 使用 2 年后分别序贯三种 AIs 治疗 3 年。在中位随访 60 个月后,5 年无病生存率 (disease free survival, DFS) 在各组之间并无统计学差异,进一步验证了该结论。

进一步深究发现,绝经前、后乳腺癌的治疗理念亦有所不同。Howell 等^[11]研究随访 10 年结果显示,5 年 AI 疗效较 5 年 TAM 治疗可明显改善患者的无病生存,降低复发风险,因此确立了 AI 作为绝经后早期乳腺癌患者的标准治疗方案。随后 Thurli-mann 等^[12]同样得出该观点。因而中国临床肿瘤学会 (Chinese society of clinical oncology, CSCO) 指南上建议绝经后患者在行初始辅助内分泌治疗时优先选择 AI 5 年治疗方案。而对于那些初始治疗时为绝经前,治疗过程中确认为绝经后状态的患者,在治疗期间换用 AI 治疗 2~5 年是可行的^[13]。总之,对于绝经后早期 HR+乳腺癌患者,AIs 类药物是第一选择,并且适当延长内分泌治疗于高风险患者而言可提高临床获益。相比较而言,对于绝经前 HR+乳腺癌患者,卵巢去势加内分泌治疗是比较重要的治疗手段。Francis 等^[14]研究分析了 TAM 单药、TAM+OFS 以及依西美坦+OFS 三个治疗组的疗效差异。8 年中位随访结果显示,三个治疗组 DFS 率分别为 78.9%、83.2%和 85.9%,OFS 联合方案显著使患者 8 年临床获益提高了 2.8% (88.4% *vs* 91.2%)。另外,Francis 等^[15]研究得出,OFS+依西

美坦相比 OFS+TAM 明显改善患者 DFS ($HR = 0.72, P = 0.0002$)。因此对于年龄 <35 岁,腋窝淋巴结转移数目 ≥ 4 枚,组织学 3 级的患者,OFS 联合 AI 是可优先考虑的治疗手段。

2.4 选择性雌激素受体调节剂——ER 调节剂

作为一类新的雌激素受体下调剂类抗乳腺癌治疗药物,氟维司群于 2002 年经美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准率先在美国上市,适用于抗雌激素疗法治疗后无效、病情进展或绝经后 HR+转移性晚期乳腺癌的解救治疗。是 TAM 治疗失败后唯一被证明有效的雌激素受体拮抗剂。DNA 活化因子 1 (DNA activated factor 1, DNA-AF1) 的结合参与肿瘤细胞的通路活化。而 TAM 虽能拮抗雌激素对 AF2 的作用,但无法抑制 AF1 和雌激素受体二聚体的形成,因此在二聚体形成后通过共 AF1 作用,导致了下游通路的激活。故 TAM 有抑制作用和部分激动作用。而氟维司群直接作用于 ER,可同时阻断 AF1 和 AF2,在抑制二聚体形成的同时阻断和降解 ER,从而阻断了雌激素信号通路的转导。因此氟维司群对雌激素受体无部分激动作用,是一类具有高度专一性的雌激素受体下调剂。2017 年,Robertson 等^[16]公布其 III 期临床试验结果,相比于 AIs,氟维司群延长 HR+晚期乳腺癌患者无远处转移生存期 (progression-free survival, PFS) 的效果更显著。因此,FDA 得以批准氟维司群作为初治 HR+晚期乳腺癌的一线治疗之选。2016 年,众多晚期乳腺癌患者开始得益于氟维司群与各类靶向药物的联合使用。

3 内分泌联合靶向治疗

3.1 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂 PI3K-AKT-mTOR

信号通路在细胞的生长、分化、凋亡等方面都发挥着重要作用,其中参与信号转导的多个分子可作为控制癌症、免疫及血栓形成等过程的关键药物靶点。同时,该通路的异常激活可导致诸如乳腺癌、肝癌、鼻咽癌及食管癌等多种癌症类型的发生。针对 PI3K-AKT-mTOR 信号通路中明星分子所研发的靶向调控药物目前正处于各自相应的实验室或临床研究阶段,用以论证其对人体恶性肿瘤的有效性 & 安全性。PI3K 信号通路的激活由细胞表面特异性受体介导,经 EGF、shh、IGF-1、胰岛素和 CaM 等分子活化的 PI3K 紧接着磷酸化激活下游 Akt 分子,

活化的 Akt 分子沿通路将信号进一步下传至 mTORC1、CREB 以及 BCL-2 等来调节细胞的生长、分化、增殖及迁延等生理学过程。据多篇文献报道,该通路是 HR+乳腺癌中最常见的突变通路,此通路的过度活化与内分泌耐药的发生密不可分。多项针对该通路的实验性靶向药物治疗使患者的预后情况获得了显著改善,为 AI 治疗后无反应或出现疾病进展的 ER+晚期乳腺癌提供了更多治疗选择,抑制 PI3K 信号通路的异常激活是乳腺癌抗雌激素治疗的重要机制。阿培利司 (Alpelisib) 是一款 α 特异性 PI3K 抑制类口服小分子制剂, Rugo 等^[22] 对比该药物联合氟维司群及氟维司群单药组发现联合疗法可显著延长患者 PFS (11 m vs 5.7 m)。此外,抑制 PI3K 下游 AKT 分子也是治疗的一个重要靶点。Jones 等^[23] 对比氟维司群联合 Capivasertib (AZD5363, 一种高选择性口服小分子 AKT 抑制剂) 与氟维司群单药 (+安慰剂) 的药效差异发现,联合组较安慰剂组 (PFS: 10.3 m vs 4.8 m, OS: 26 m vs 20 m) 显著改善了患者预后。另外, mTOR (雷帕霉素靶蛋白) 的异常调控也与肿瘤的发生发展存在密切联系。20 世纪末, Bachelot 等^[24] 将有 AI 用药史的 HR+/HER2-转移性乳腺癌患者分为单药他莫昔芬组和他莫昔芬+依维莫司组。结果显示后者无进展生存期 (8.6 m vs 4.5 m) 明显延长, 临床获益率 (61.1% vs 42.1%) 也显著提高。Baselga 等^[25] 结果显示,在既往接受过来曲唑或阿那曲唑治疗并于 1 年内复发的患者,与依西美坦单药组相比,依维莫司+依西美坦组的 mPFS 明显延长 (11.0 m vs 4.1 m); 客观缓解率 (12.6% vs 1.7%) 和临床获益率 (51.3% vs 26.4%) 也显著提高。因此对于甾体类芳香化酶抑制剂治疗后复发的乳腺癌患者依维莫司+依西美坦联合疗法可作为该类群体后续治疗的优选参考方案。

3.2 CDK4/6 抑制剂 细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 也是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,与细胞周期蛋白 (Cyclin) 协同作用,实现对细胞周期不同时相的推进和转化,发挥细胞周期引擎作用^[28]。近年来,CDK4/6 抑制剂在晚期 HR+乳腺癌患者中的治疗效果日益凸显。自 2015 年开始, Palbociclib (帕博西林), Ribociclib (瑞博西尼) 和 Abemaciclib (玻玛西尼) 等 CDK4/6 抑制剂相继问世,使得该药物在晚期 HR+乳腺癌患者中的

治疗效果日益凸显。

Finn 等^[29] 在对比帕博西林联合来曲唑与来曲唑单药药效时发现:在 ER+/HER-绝经后晚期乳腺癌患者初始治疗中,联合组显著延长了患者生存期 (PFS: 24.8 m vs 14.5 m, HR = 0.58, $P < 0.000\ 001$)。2019 年 Tripathy 等^[30] 结果显示,瑞博西尼+TAM 或非甾体 AI 可显著改善绝经前晚期乳腺癌患者的总生存率 (overall survival, OS) (HR = 0.71, $P = 0.00973$)。瑞博西尼+氟维司群能显著延长总人群和亚组患者 OS, 死亡风险降低了 28%。Slamon 等^[31] 研究证实氟维司群联合瑞博西尼组 PFS 显著优于对照组 (中位 PFS: 20.5 m vs 12.8 m, HR = 0.593, 95% CI: 0.480 ~ 0.732; $P = 4.10 \times 10^{-7}$)。此外, Slamon 等^[31] 研究首次证实了 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群于新发进展期乳腺癌及新辅助/辅助内分泌治疗 >12 个月复发的患者中的疗效及安全性。针对另一个 CDK4/6 抑制剂玻玛西尼所做的 Goetz 等^[32] 试验中,研究者们得出结论:相比于 AI 类+安慰剂组, AI 类+玻玛西尼组 PFS 显著延长 (28.18 m vs 14.76 m, HR = 0.540, $P < 0.001$), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 显著提高 (61.0% vs 45.5%, $P = 0.003$)。Sledge 等^[33] 指出玻玛西尼+氟维司群治疗组较氟维司群单药组可以延长 OS (46.7 m vs 37.3 m)。这一实验同样说明了氟维司群+CDK4/6 抑制剂联合疗法在晚期乳腺癌中的成效。2019 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 年会上,主要针对中国患者的 MONARCH plus 研究分析结果揭晓,该结果首次证实了非甾体 AI 或氟维司群联合玻玛西尼在中国患者中的效用。

总结上述实验结果可得出结论:CDK4/6 抑制剂的靶向作用联合内分泌治疗有效率不亚于化疗,且由于内分泌治疗相对温和,在保证患者耐受性及用药依从性的前提下可以有效延长患者的临床获益时间,相比大剂量化疗药引起的各类不良反应及反复住院为病人带来的心理与经济压力,其优越性不言而喻。

3.3 HDAC 抑制剂 组蛋白的乙酰化水平调控作为表观遗传调控的经典方式,是近年来新兴的抗肿瘤研究的热门领域。组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 通过去除组蛋白赖氨酸 (Lys) 残基上的乙酰基来改变靶蛋白的荷电荷量及空间结构,进而

改变目标基因的空间构象,以此调控基因的转录表达。HDAC 抑制剂可促进抑癌基因和促凋亡基因的蛋白表达,抑制肿瘤细胞生长,还能广泛调节多种与肿瘤耐药和转移相关,以及与肿瘤微环境中免疫相关的信号通路活性。恩替司他(Entinostat)是一种选择性 HDAC 抑制剂,可上调 ER α 和芳香化酶基因的表达,恢复细胞对非甾体类 AI 的敏感性。Yardley 等^[36] 研究结果显示,依西美坦+恩替司他组患者较依西美坦+安慰剂组患者中位 PFS 延长(4.3 m vs 2.3 m, HR=0.73, $P=0.036$),中位 OS 也有一定程度提高(28.1 m vs 19.8 m, HR=0.59, $P=0.036$)。中国自主研发的西达本胺(Chidamide)已完成 III 期临床试验,Jiang 等^[37] 对比了 365 例至少接受过 1 次内分泌治疗复发或进展的绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中西达本胺+依西美坦与安慰剂+依西美坦的疗效。中位随访 13.9 个月后,结果显示中位 PFS 在联合西达本胺组明显改善(7.4 个月 vs 3.8 个月,HR=0.75, $P=0.033$)。在上述研究成果的基础上,2019 年末 NMPA 批准西达本胺+AI 用于 HR+/HER2-经内分泌治疗后复发或出现疾病进展的局部晚期或转移性乳腺癌的治疗。

4 结 语

乳腺癌内分泌治疗从无到有,开创了该领域非手术治疗的新一轮革命,为患者在与癌症作斗争的一路上保驾护航,成为乳腺癌辅助及新辅助治疗中不可或缺的一部分。尤其对于 HR+/HER2-型这一乳腺癌群体而言,内分泌治疗是其抗争病痛、重获健康的一大利器。伴随而来的难题是,内分泌治疗耐药的现状却无时无刻不在困扰着临床工作者。为摆脱耐药的命运,越来越多的靶向药物或在处于基础探索阶段,或在历经临床实验的重重考验,在积极探索耐药机制的同时,努力挖掘逆转耐药的可能性,寻求发现全新治疗靶点的契机。现如今,CDK4/6 抑制剂,PI3K/AKT/mTOR 抑制剂和 HDAC 抑制剂的应用越来越成熟,不仅为乳腺癌患者带来了新的希望,同时也为内分泌时代跨向靶向时代创造了无限可能。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] FRFPG. Sir George Thomas Beatson, K. C. B., K. B. E.[J]. *Br Med J*, 1933, 1(3764): 344-345.
- [3] Charles BH. Classics in oncology[J]. *CA Cancer J Clin*, 1972, 22(4): 230-231.
- [4] Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(3): 994-999.
- [5] Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis at four years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation [J]. *Lancet*, 1983, 1(8319): 257-261.
- [6] Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9707): 2055-2063.
- [7] 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.
- [8] Smith I, Yardley D, Burris H, et al. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1041-1048.
- [9] 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.
- [10] De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 474-485.
- [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] Breast International Group 1-98 Collaborative G, Thurlimann B, Keshaviah A, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(26): 2747-2757.
- [13] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(3): 209-219.
- [14] Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 122-137.
- [15] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(5): 436-446.

- [16] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, *et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388 (10063): 2997-3005.
- [17] Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 67-75.
- [18] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378 (9793): 771-784.
- [19] Cuzick J, Sestak I, Baum M, *et al.* Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (12): 1135-1141.
- [20] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, *et al.* Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(1): djt337.
- [21] 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(9): 1605-1613.
- [22] Rugo HS, Andre F, Yamashita T, *et al.* Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-I study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 1001-1010.
- [23] Jones RH, Casbard A, Carucci M, *et al.* Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 345-357.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Baselga J, Im SA, Iwata H, *et al.* Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 904-916.
- [27] Andre F, O'regan R, Ozguroglu M, *et al.* Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 580-591.
- [28] 陈涛, 王璇, 程凯, 等. CD47 在乳腺癌及癌旁组织中的表达及其意义[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(5): 501-505.
- [29] Finn RS, Martin M, Rugo HS, *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925-1936.
- [30] Tripathy D, Im SA, Colleoni M, *et al.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904-915.
- [31] Slamon DJ, Neven P, Chia S, *et al.* Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (24): 2465-2472.
- [32] Goetz MP, Toi M, Campone M, *et al.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(32): 3638-3646.
- [33] Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, *et al.* The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(1): 116-124.
- [34] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, *et al.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1738-1748.
- [35] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, *et al.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 425-439.
- [36] Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, *et al.* Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2128-2135.
- [37] Jiang Z, Li W, Hu X, *et al.* Tucidinostat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone receptor-positive breast cancer (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 806-815.

(收稿日期:2020-12-24; 修回日期:2021-02-17)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)