

泌尿生殖器肿瘤

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002409

氟维司群治疗激素受体阳性晚期乳腺癌的疗效和安全性分析

刘巧园, 陆永奎, 刘燕, 农丽, 钟武宁, 王涵, 段丽霞

(广西医科大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤内科, 南宁 530021)

【摘要】目的:探讨氟维司群治疗激素受体(hormone receptor, HR)阳性晚期乳腺癌患者的临床疗效和安全性。**方法:**收集 2015 年 1 月至 2019 年 6 月就诊于广西医科大学附属肿瘤医院的 80 例经氟维司群治疗的 HR 阳性晚期乳腺癌患者临床资料,并对氟维司群的临床疗效、影响因素和不良反应进行回顾性分析。**结果:**中位随访时间为 6.7(2.0, 35.6)个月,中位治疗周期为 7(2, 28)个周期,患者的无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为 9.3 个月(95%CI=4.64~13.96);客观缓解率(objective response rate, ORR)为 2.5%,临床获益率(clinical benefit rate, CBR)为 40.0%。COX 多因素分析显示,患者的 PFS 与既往接受姑息化疗的线数有关[HR=2.18(1.55, 3.08), $P=0.000$]。本组患者使用氟维司群后整体安全性良好,未出现Ⅲ级及以上不良反应,且未发生治疗相关性死亡。**结论:**500 mg 氟维司群治疗激素受体阳性晚期乳腺癌患者的临床疗效显著,安全性良好。

【关键词】氟维司群;激素受体阳性;内分泌治疗;晚期乳腺癌

【中图分类号】R737.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-07-18

Efficacy and safety of fulvestrant for treating patients with hormone receptor positive advanced breast cancer

Liu Qiaoyuan, Lu Yongkui, Liu Yan, Nong Li, Zhong Wuning, Wang Han, Duan Lixia

(Department of Internal Breast Neoplasm, The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and safety of fulvestrant for treating patients with hormone receptor(HR) positive advanced breast cancer. **Methods:** Clinical data of 80 patients with HR positive advanced breast cancer who were treated with fulvestrant in our hospital from January 2015 to June 2016 were collected. The clinical efficacy of fulvestrant, influencing factors and adverse effect were evaluated. **Results:** The median follow-up was 6.7 months(2.0, 35.6 months), median treatment cycle was 7 cycles(2, 28 cycles), median progression free survival(PFS) was 9.3 months(95%CI=4.64-13.96), objective response rate(ORR) was 2.5% and clinical benefit rate(CBR) was 40.0%. COX multivariate analysis indicated that PFS was correlated with previous lines of chemotherapy[HR=2.18(1.55, 3.08), $P=0.000$]. **Conclusion:** Fulvestrant of 500 mg has a favorable efficacy in patients with HR positive advanced breast cancer, with good safety.

【Key words】fulvestrant; hormone receptor positive; endocrine therapy; advanced breast cancer

乳腺癌是影响女性健康的恶性肿瘤之一,随着生活方式的改变及环境因素的影响,我国乳腺癌的发病率逐年增加,位居所有女性肿瘤之首。根据广

西恶性肿瘤登记报告显示,乳腺癌位居所有恶性肿瘤的第 3 位,是女性中发病率最高的恶性肿瘤,严重威胁女性的身心健康^[1]。临床上,激素受体(hormone receptor, HR)阳性乳腺癌患者占 60%~75%,是最常见的类型^[2]。国内外各大指南与共识均明确提出 HR 阳性的晚期乳腺癌患者即使在内脏出现转移的情况下,通常优先选择内分泌治疗,除非考虑或证明内分泌耐药,或疾病进展需要快速缓解^[3-5]。

近年来,氟维司群作为一类选择性新型雌激素受体下调剂受到人们越来越多的关注。氟维司群有别于他莫昔芬(tamoxifen, TAM)和芳香化酶抑制剂

作者介绍:刘巧园, Email: 627492706@qq.com,

研究方向:乳腺肿瘤临床与基础研究。

通信作者:陆永奎, Email: luyongkui616@126.com。

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(编号:81560468);

国家自然科学基金青年资助项目(编号:81602315);广西医

疗卫生适宜技术开发与推广应用资助项目(编号:S201635);

广西壮族自治区卫生厅资助项目(编号:Z2013428)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20200324.1607.050.html>

(2020-03-25)

(aromatase inhibitor, AI)。它能够完全抑制雌激素受体(estrogen receptor, ER)信号传导通路,能够高亲和力和地结合、阻断并下调 ER,使激素受体上的转录激活功能区(transcription activation function, AF)1 和 AF2 均失活,加速 ER 的降解和丢失,成为乳腺癌内分泌治疗的新选择^[6]。随着各大临床研究的证实,氟维司群单药或联合靶向药物治疗的疗效在临床中均得到肯定。

本研究回顾性分析 500 mg 氟维司群在 HR 阳性晚期乳腺癌患者中的疗效和安全性,并对可能影响氟维司群疗效的因素做相关分析,希望能够为临床筛选出可能获益的人群特点,更合理地指导临床用药。

1 材料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 1 日就诊于广西医科大学附属肿瘤医院的 80 例接受氟维司群 500 mg 治疗的 HR 阳性晚期乳腺癌患者临床资料。所有病例资料均完整。原发肿瘤经病理证实为 HR 阳性乳腺癌,转移灶由 MRI、CT、ECT 等影像学检查或病理证实。原发内分泌耐药定义为辅助内分泌治疗时间小于 2 年复发,或晚期一线内分泌治疗小于 6 个月出现疾病进展。继发性内分泌耐药定义为辅助内分泌治疗时间大于 2 年且停药后 1 年内复发的患者,或晚期一线内分泌治疗大于或等于 6 个月出现疾病进展。

中位年龄 53(28, 79) 岁,其中自然绝经患者 51 例,药物去势术后绝经患者 20 例,卵巢去势手术后绝经患者 9 例;患者体能状态评分[美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分法]0 分 10 例、1 分 64 例、2 分 6 例;所有患者 ER 均为阳性,PR 阳性患者 64 例,其他 16 例为 PR 阴性。具体临床病理特征详见表 1。

1.2 治疗方法

80 例患者均接受氟维司群 500 mg 肌肉注射,于第 1、15、28 天,随后每 28 天重复,28 d 为 1 个周期,每 2~3 个周期进行疗效评估。有 12 例 HER-2 阳性患者,均每月应用曲妥珠单抗治疗,有骨转移患者每月应用双磷酸盐护骨治疗。

1.3 疗效及安全性评估

1.3.1 评价标准 疗效评价采用实体瘤评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1^[7],可将疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),临床不良事件分级按照美国国立癌症研究所通用毒性标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCICTC)4.0 进行评估^[8]。

1.3.2 观察指标 主要观察疗效指标为无进展生存期(progression-free survival, PFS),次要观察疗效指标包括客观缓解率(objective response rate, ORR)、临床获益率(clinical benefit rate, CBR)及安全性。PFS 定义为从患者接受氟维司群治疗开始至病情进展或患者死亡的时间或末次随访时间;ORR 定义为发生 CR+PR 的患者例数与总例数的比值;CBR 定义为 CR+PR+SD 的患者例数与总例数的比值。

1.4 随访

本研究截止的随访时间为 2019 年 6 月 1 日。随访终点为患者死亡或本次随访截止日期。随访的形式主要为门诊复查、住院随诊、电话随访或通过查阅患者的住院病例进行随访。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 25.0 统计软件对所有数据进行分析。计数资料采用百分比和比率进行描述;PFS 以及 95%CI 使用 Kaplan-Meier 方法进行评估,单因素分析采 log-rank 检验,多因素分析采用 COX 多因素回归模型。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 总体疗效分析

2.1.1 ORR、CBR 及 PFS 全患者均可评估近期疗效,至随访结束,无脱落或失访。中位随访时间为 6.7(2.0, 35.6)个月,中位治疗周期为 7(2, 28)个周期,无患者出现 CR,2 例患者(2.5%)出现 PR,30 例患者(37.5%)出现 SD,48 例患者(60.0%)出现 PD,ORR 为 2.5%(2/80),CBR 为 40.0%(32/80),患者的中位 PFS 为 9.3 个月(95%CI=4.64~13.96)(表 2、图 1)。

2.1.2 临床特征影响氟维司群的疗效分析 根据患者的临床病理特征进行分组,单因素分析结果显示,对于年龄、绝经方式、ECOG 评分、PR 表达情况、ER 阳性率、是否初诊为 IV 期、是否根治性手术、是否辅助化疗、是否胸壁转移、是否内脏转移、是否单纯骨转移、同侧腋窝淋巴结转移数目、器官转移数目、既往是否经 TAM、AI 治疗、内分泌耐药情况、氟维司群治疗线数与 PFS 无关,差异均无统计学意义($P>0.05$),既往姑息化疗的线数与 PFS 有显著相关性。进一步将以上有统计学差异的因素进行 COX 多因素分析,结果显示氟维司群治疗后患者的 PFS 与既往姑息化疗线数有关,既往未接受姑息化疗或接受姑息化疗线数越少的患者 PFS 越长($P=0.000$, $HR=2.18$, 95%CI=1.55~3.08)(表 3、图 2)。

2.2 安全性

在毒副反应方面,80 例患者使用氟维司群后常见不良反应为注射部位疼痛 10.0%(8/80)、潮热 3.8%(3/80)、乏力 6.3%(5/80)、头晕 5.0%(4/80)、胃肠道反应 6.3%(5/80)等,氟维司群单药组的不良反应均为 I~II 级。在联合用药组中,氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂组中发生 II 级嗜中性粒细胞减少

表 1 80 例氟维司群治疗患者的临床病理特征 (n, %)

临床特征	例数	构成比	临床特征	例数	构成比
年龄/岁			是否内脏转移		
< 60	55	68.8	是	44	55.0
≥ 60	25	31.2	否	36	45.0
ECOG 评分			是否单纯骨转移		
0	10	12.5	是	26	32.5
1	64	80.0	否	54	67.5
2	6	7.5	同侧腋窝淋巴结转移数目		
绝经方式			≥ 4	21	26.3
自然	51	63.8	< 4	59	72.7
药物	20	25.0	器官转移数目		
手术	9	11.2	≥ 2	33	41.2
病理类型			< 2	47	58.8
浸润性导管癌	76	95.5	是否胸壁转移		
其他	4	5.0	是	28	35.0
PR 表达情况			否	52	65.0
(+)	64	80.0	既往应用内分泌药物		
(-)	16	20.0	无	12	15.0
ER 阳性率/%			TAM	11	13.8
1~50	6	7.5	AI	24	30.0
51~100	74	92.2	TAM+AI	33	41.2
HER2 表达情况			既往化疗线数		
0~1+	44	55.0	0 线	33	41.2
2+ (FISH 阴性)	23	28.8	一线	35	43.8
FISH 阳性或 3+	13	16.2	二线及以上	12	11.2
分子分型			氟维司群治疗线数		
LuminalA 型	6	7.5	一线	19	23.7
LuminalB 型 (HER-2 阴性)	62	77.5	二线	27	33.8
HER-2 阳性型 (HR 阳性)	12	15.0	三线及以上	34	42.5
是否初治为 IV 期			联合靶向药		
是	17	21.3	无	67	83.7
否	63	78.8	CDK4/6 抑制剂		
是否根治性手术			依维莫司	9	11.3
是	58	72.5	内分泌耐药情况		
否	22	27.5	原发性耐药	28	35.0
是否辅助化疗			继发性耐药	52	65.0
是	62	77.5			
否	18	22.5			

注:PR,孕激素受体;HER-2:人表皮生长因子受体 2;CDK4/6:细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (帕博昔布)

11.1% (1/9)、Ⅱ级白细胞减少 11.1% (1/9)、Ⅰ级贫血 11.1% (1/9);氟维司群联合依维莫司组中发生Ⅰ级口腔溃疡 25.0% (1/4)。出现以上不良反应的患者均接受相应对症治疗后均好转,全组患者未出现Ⅲ级及以上不良事件,也未发生治疗相关性死亡。

表 2 疗效评价 (n, %)

疗效	例数	所占比例
CR	0	0.0
PR	2	2.5
SD	30	37.5
PD	48	60.0
ORR (CR+PR)	2	2.5
CBR (CR+PR+SD)	32	40.0

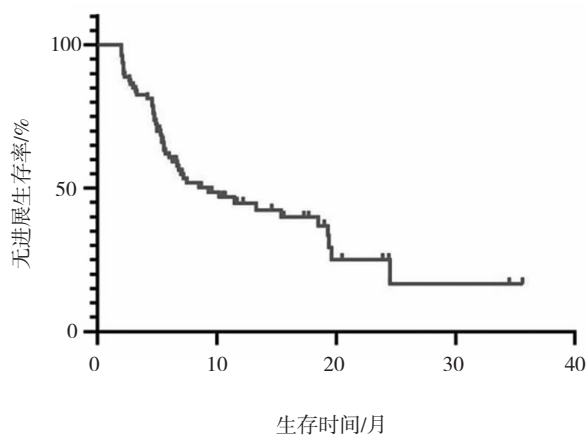


图 1 患者 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线

表 3 患者临床病理特征对于 PFS 的影响

临床特征	例数 (n)	中位 PFS /月	95%CI	χ^2 值	P 值
年龄/岁					
<60	55	7.5	3.62 ~ 11.31	1.859	0.173
≥60	25	19.6	3.14 ~ 36.13		
绝经方式					
自然	51	11.5	4.03 ~ 19.04	1.534	0.464
药物	20	7.2	2.63 ~ 11.77		
手术	9	6.8	0.76 ~ 12.84		
PR 表达情况					
(+)	64	10.2	2.37 ~ 18.03	1.062	0.303
(-)	16	5.4	2.77 ~ 8.10		
ER 阳性率/%					
1~50	6	4.8	3.91 ~ 5.75	3.797	0.051
51~100	74	10.2	2.46 ~ 17.94		
是否初诊为 IV 期					
是	17	5.3	3.89 ~ 6.78	0.092	0.762
否	63	10.2	4.30 ~ 16.10		
是否根治性手术					
是	58	6.8	4.08 ~ 9.52	0.001	0.972
否	22	10.2	4.33 ~ 16.07		
是否辅助化疗					
是	62	9.3	4.15 ~ 14.45	0.005	0.944
否	18	5.0	3.01 ~ 6.99		
是否胸壁转移					
是	28	19.3	0.00 ~ 39.43	0.189	0.664
否	52	9.3	4.73 ~ 13.87		
是否内脏转移					
是	44	7.2	3.81 ~ 10.59	2.515	0.113
否	36	18.5	3.15 ~ 33.78		
是否单纯骨转移					
是	26	19.3	1.61 ~ 37.06	3.067	0.080
否	54	7.2	3.73 ~ 10.67		
同侧腋窝淋巴结转移数目					
≥4	21	8.5	2.30 ~ 14.70	0.044	0.834
<4	59	9.3	1.07 ~ 17.53		
器官转移数目					
≥2	33	9.3	1.37 ~ 17.23	0.118	0.731
<2	47	7.5	2.33 ~ 12.61		
既往有无 AI 治疗					
有	57	7.0	3.43 ~ 10.57	0.915	0.339
无	23	15.4	2.52 ~ 28.28		
既往有无 TAM 治疗					
有	44	7.2	0.00 ~ 16.85	0.728	0.393
无	36	9.3	3.35 ~ 15.25		
既往化疗线数					
无	33	19.3	8.66 ~ 30.01	28.079	0.000
一线	35	7.2	3.06 ~ 11.34		
二线及以上	12	4.7	1.57 ~ 7.90		
氟维司群治疗线数					
一线	19	19.3	14.00 ~ 24.69	4.904	0.086
二线	27	8.5	3.53 ~ 13.47		
三线及以上	34	5.6	3.80 ~ 7.40		
内分泌耐药情况					
原发耐药	28	5.7	1.49 ~ 9.91	2.997	0.083
继发耐药	52	13.3	3.63 ~ 23.04		
是否联合用药					
是	13	6.8	4.43 ~ 9.18	0.478	0.489
否	67	10.2	3.25 ~ 17.15		

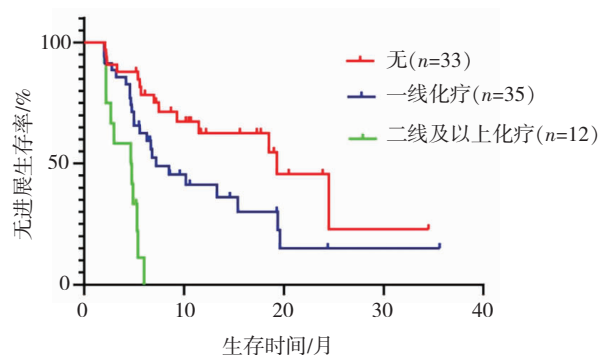


图 2 化疗线数对 PFS 影响的 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

迄今,所有研究及临床实践结果均表明晚期乳腺癌是一类难以治愈的疾病。随着研究的不断深入,通过开发新的治疗药物、优化治疗方式、改善治疗理念等来缓解患者的临床症状,提高患者的生活质量,延长患者的生存时间。

本组患者使用 500 mg 氟维司群治疗后,中位 PFS 为 9.3 个月,结果比 China CONFIRM 研究^[10]结果(中位 PFS 为 8.0 个月)和 Global CONFIRM 研究^[9]结果(中位 PFS 为 6.5 个月)高。患者的 ORR 为 2.5%,明显低于 Global CONFIRM 及 China CONFIRM 研究的结果,而患者的 CBR 为 40.0%,与 Global CONFIRM 及 China CONFIRM 研究结果均较接近(表 4)。导致 PFS 出现差异的原因可能是本组研究中有 11.3% 的患者联合 CDK4/6 抑制剂治疗,5.0% 的患者联合依维莫司治疗,这些联合用药可能是导致 PFS 延长的原因。而导致 ORR 偏低的原因可能与本组患者使用氟维司群较晚有关,三线及以上的患者占 42.5%,且总体病情较重。

表 4 500 mg 氟维司群治疗复发、转移乳腺癌与国际大组

临床研究的比较				
研究名称	例数(n)	中位 PFS/月	ORR/%	CBR/%
Global CONFIRM	736	6.5	9.1	45.6
China CONFIRM	111	8.0	14.4	47.7
本研究	80	9.3	2.5	40.0

目前,国内外指南均推荐氟维司群作为绝经后 HR 阳性晚期乳腺癌患者的标准一线内分泌治疗。FIRST 研究^[11]结果显示,氟维司群的 PFS 为 23.4 个

月,阿那曲唑的 PFS 为 13.1 个月($HR=0.66, P=0.010$)。FALCON 研究^[12]结果显示,氟维司群的 PFS 为 16.6 个月对比阿那曲唑的 PFS 为 13.8 个月($HR=0.80, P=0.049$)。此外,已有的回顾性分析显示,氟维司群应用于一线内分泌治疗的疗效显著优于二线及以上线数的治疗^[13-15]。与上述报道类似,本组研究中氟维司群应用在一、二线、三线及以上治疗线数的 PFS 分别为 19.3、8.5、5.6 个月。这些结果均提示,对于复发或转移性乳腺癌患者,氟维司群应用越早,临床疗效越好,一线治疗应用氟维司群可使患者的 PFS 大大延长。

JBCRG-CO6Safari 研究^[16]显示,晚期乳腺癌患者未接受姑息化疗 vs.接受姑息化疗($P<0.001, HR=0.60, 95\%CI=0.51\sim0.70$)与疾病进展时间(time to progression, TTP)延长相关。研究结果表明未接受姑息化疗者 TTP 越长。与上述研究结果相似,本研究对 80 例患者进行单因素分析显示,既往姑息化疗线数与 PFS 有显著相关性。通过 COX 回归进一步分析显示,既往未接受姑息化疗、接受一线化疗、二线及以上线数化疗的患者中位 PFS 分别为 19.3、7.2、4.7 个月($HR=2.18, 95\%CI=1.55\sim3.08, P=0.000$),提示既往接受化疗线数越多,线数越晚,氟维司群的疗效越差,所以对 HR 阳性的适合内分泌治疗的患者,应在转移后早期使用氟维司群进行治疗。

由于本研究入组例数较少,仅纳入 80 例患者。在单因素分析中,可能有些临床因素与患者的 PFS 未能显示出显著相关性,但可以观察到一些临床数据存在差异性,仍能给研究者一些提示:年龄大于或等于 60 岁的患者较年龄小于 60 岁的患者 PFS 长,分别为 19.6 个月和 7.5 个月,说明氟维司群的疗效可能与人体激素水平有关。ER 阳性率高(51%~100%)的患者较 ER 阳性率低(1%~50%)的患者的 PFS 长,分别为 10.2 个月和 4.8 个月,PR 阳性患者较 PR 阴性患者的 PFS 长,分别为 10.2 个月和 5.4 个月,说明 PR 为阳性及 ER 阳性率越高的患者对内分泌治疗更敏感,这也符合在临床上观察到的结果。无内脏转移的患者较存在内脏转移的患者 PFS 长,分别为 18.5 个月和 7.2 个月,仅单纯骨转移患者较不为单纯骨转移患者的 PFS 长,分别为 19.3

个月和 7.2 个月,说明肿瘤负荷小的患者从氟维司群治疗中更获益。术后行辅助化疗的患者较未行辅助化疗的患者 PFS 长,分别为 9.3 个月与 5.0 个月,初诊不为 IV 期的患者较初诊为 IV 期的患者 PFS 长,分别为 10.2 个月与 5.3 个月,同侧腋窝淋巴结转移数目小于 4 个的患者较等于或大于 4 个的患者 PFS 长,分别为 9.3 个月和 8.5 个月,说明恶性度低分期早的患者,即使在肿瘤复发或转移后,患者对氟维司群的治疗仍更容易获益。既往未应用 AI 治疗的患者较应用 AI 治疗的患者 PFS 长,分别为 15.4 个月和 7.0 个月,既往未应用 TAM 治疗的患者较应用 TAM 治疗的患者 PFS 长,分别为 9.3 个月和 7.2 个月,说明未经内分泌治疗的患者,应用氟维司群的疗效更好。发生继发性耐药的患者较原发性耐药的患者的 PFS 长,分别为 13.3 个月和 5.7 个月。

目前推荐的联合内分泌治疗靶向药物主要包括 CDK4/6 抑制剂(如帕博昔布)和依维莫司。本研究中,有 9 例患者联合 CDK4/6 抑制剂治疗,有 4 例患者联合依维莫司治疗,亚组分析显示,氟维司群联合靶向药物治疗的疗效未能显示出优于氟维司群单药的疗效,差异无统计学意义($P=0.489$)。这与既往研究^[17-18]及临床实践不相符,可能与患者经多线治疗后病情较晚、机体情况较差后才联合使用靶向药物治疗及样本量较小有关,需要进一步研究。

药物安全性方面,本研究中患者常见不良反应为注射部位疼痛、潮热、乏力、头晕、胃肠道反应等,均为 I~II 级,未出现 III 级及以上不良反应,显示总体安全性高,耐受性好,与国内外研究的结果^[9-11]基本一致。

综上所述,本研究显示氟维司群应用于 HR 阳性晚期乳腺癌疗效显著,且安全性较高,对于越早应用氟维司群,且年龄 ≥ 60 岁、ER 阳性率越高及 PR 阳性、肿瘤负荷小、未经 TAM/AI 治疗、发生继发性耐药等的患者,仍显示出较好的疗效。随着 CDK4/6 抑制剂、依维莫司等靶向药物的兴起,氟维司群已经成为内分泌治疗同其他靶向药物联合治疗的基石,但对于经济发展水平较低、药物可及性欠缺的中国,氟维司群仍然是 HR 阳性晚期乳腺癌的一线治疗首选。本研究为一项单中心回顾性分析,且病

例数较少、研究时间较短,需后续扩大样本量进一步论证。

参 考 文 献

- [1] 曹 骥,李秋林,容敏华,等. 2015 年广西肿瘤登记地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国癌症防治杂志,2019,11(1):49-57.
- [2] 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组. 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015 年版)[J]. 中国癌症杂志,2015,25(9):755-760.
- [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(2017 年版)[J]. 中国癌症杂志,2017,27(9):695-759.
- [4] Cardoso F,Senkus E,Costa A,et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC 4)[J]. Ann Oncol,2018,29(8):1634-1657.
- [5] Gradishar WJ,Anderson BO,Balassanian R,et al. Breast cancer, version 4.2017,NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Cancer Netw,2018,16(3):310-320.
- [6] Boér K. Fulvestrant in advanced breast cancer:evidence to date and place in therapy[J]. Ther Adv Med Oncol,2017,9(7):465-479.
- [7] Watanabe H,Okada M,Kaji Y,et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline(version 1.1)[J]. Gan To Kagaku Ryoho,2009,36(13):2495-2501.
- [8] U.S.Department of Health and Human Services. NCI common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v.4.0[EB/OL]. (2009-05-28) [2019-07-01]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>. Accessed May,28,2009.
- [9] Di Leo A,Jerusalem G,Petruselka 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.
- [10] Di Leo A,Jerusalem G,Petruselka 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):dj1337.
- [11] Ellis MJ,Llombart-Cussac A,Feldt D,et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer:overall survival analysis from the phase II first study[J]. J Clin Oncol,2015,33(32):3781-3787.
- [12] 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..
- [13] 姜 航,王 涛,张少华,等. 氟维司群治疗曾接受过芳香化酶抑制剂治疗的复发转移性乳腺癌的临床研究[J]. 中国癌症杂志,2013,23(3):224-228.
- [14] 赵燕南,张淑娟,陈潇雨,等. 500 mg 氟维司群治疗绝经后雌激素受体阳性转移性乳腺癌患者的疗效和安全性[J]. 中华乳腺病杂志(电子版),2015,9(5):292-297.
- [15] Liu J,Li J,Wang H,et al. Clinical and genetic risk factors for fulvestrant treatment in post-menopause ER-positive advanced breast cancer patients[J]. J Transl Med,2019,17(1):27.
- [16] Kawaguchi H,Masuda N,Nakayama T,et al. Outcomes of fulvestrant therapy among Japanese women with advanced breast cancer:a retrospective multicenter cohort study(JBCRG-C06;Safari)[J]. Breast Cancer Res Treat,2017,163(3):545-554.
- [17] 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.
- [18] Müller V,Gluz O,Pierga JY,et al. San antonio 2016:progress on the long way to individualized treatment of breast cancer[J]. Breast Care (Basel),2017,12(1):54-58.

(责任编辑:冉明会)