

晚期乳腺癌药物研究与治疗进展

陈占红 王晓稼*

浙江省肿瘤医院肿瘤内科 (杭州 310022)

【摘要】 目的: 综述晚期乳腺癌药物研究与治疗进展。**方法:** 收集相关最新发表的文章, 对晚期乳腺癌药物和治疗进展进行分析总结。**结果与结论:** 晚期乳腺癌属于不可治愈的疾病。临床实践证明, 以紫杉类药物、曲妥珠单抗、第三代芳香化酶抑制剂等为新一代抗癌新药应用于临床, 显著改善患者的生存和生活质量, 晚期乳腺癌逐渐演变成成为一种慢性病。近年来, 一些具有全新作用机制的新型抗肿瘤药物如帕妥珠单抗、曲妥珠单抗 emtansine、氟维司群注射液、依维莫司等的出现, 将改变晚期乳腺癌的治疗策略。

【关键词】 晚期乳腺癌; HER-2; 激素受体

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.001

Recent Advances in Treatment of Metastatic Breast Cancer and Drug Research

CHEN Zhan-hong, WANG Xiao-jia. Department of Medical Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

【Abstract】 Objective: To review the recent advances in the treatment of advanced breast cancer and drug research. **Methods:** We collected the latest research related to the treatment of advanced breast cancer and drugs, then give the analysis and summary. **Results and conclusion:** Metastatic breast cancer currently has no cure, fortunately, a new generation of antitumor-drug were available in clinical application, such as taxanes, trastuzumab and the third generation of aromatase inhibitors, then the survival and quality of life of patients was significantly improved. Clinical practice has proved that metastatic breast cancer gradually evolved into a chronic disease. In recent years, some new mechanisms antitumor drugs such as Pertuzumab, T - DM1, Fulvestrant and Everolimus, etc, will change the strategy of metastatic breast cancer.

【Keywords】 Advanced breast cancer; HER-2; Hormone receptor

乳腺癌为全球妇女高发的恶性肿瘤之一, 全球每年新发病例达 138.4 万, 约 45.8 万患者死于乳腺癌^[1]。中国妇女乳腺癌发病率还将升高^[2]。4% ~ 6% 乳腺癌诊断时即为转移性乳腺癌, 而接受辅助治疗的早期患者中 30% ~ 40% 可发展为转移性乳腺癌, 患者 5 年生存率约 20%^[3-4]。转移性乳腺癌通常不可治愈, 是临床医师面临的一大挑战。随着可获得的药物的增加、治疗水平的进步, 改善了乳腺癌患者的生

存率。但是, 由于耐药机制的存在, 这些肿瘤通常会出现耐药, 如激素受体阳性的晚期乳腺癌有 30% ~ 50% 的患者对他莫昔芬治疗无效, HER-2 阳性的晚期乳腺癌只有 11% ~ 34% 的患者对曲妥珠单抗单药治疗有效, 三阴性的患者一线化疗缓解率仅 39%^[5]。

1 HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗

对于 HER-2 阳性的晚期乳腺癌, 曲妥珠

* 通讯作者: 王晓稼 Email:wxiaojia0803@163.com

单抗 + 化疗药物治疗已成规范, 对于曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性晚期乳癌, 2012 年美国国家癌症综合网 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐可选择的方案是继续应用曲妥珠单抗联合其他化疗药物或拉帕替尼 + 卡培他滨, 也可以选择双靶向药物曲妥珠单抗和拉帕替尼的联合使用。对于激素受体阳性的患者, 也可以采用曲妥珠单抗联合内分泌药物治疗策略。

1.1 联合靶向 (帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗)

2012 年 Baselga 等^[6]发表了 CLEOPATRA 研究结果, 研究入组 808 例 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者, 随机分为两组, 分别接受曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 多西他赛三药联合或曲妥珠单抗 + 多西他赛两药联合, 治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性, 主要终点为中位无进展生存 (progression free survival, PFS)。结果显示, 含有帕妥珠单抗组患者的中位 PFS 为 18.5 个月, 而曲妥珠单抗和多西他赛组的 PFS 只有 12.4 个月 ($P < 0.0001$)。这相当于中位无进展生存期延长 6.1 个月、疾病进展或死亡的风险降低 38%, 具有统计学意义。曲妥珠单抗联合化疗治疗组的中位总生存期 (overall survival, OS) 为 37.6 个月。在分析时, 增加帕妥珠单抗组的中位总生存期尚未达到, 意味着该组中的一半以上的患者仍继续生存。中期分析结果还表明三药联合组总生存更好 ($P = 0.0053$)。同时 3 药联合组在腹泻、皮疹、发热性中性粒细胞减少、黏膜炎症和皮肤干燥的发生率较两药联合组更为常见, 但心脏毒性无显著性差异。基于这项 CLEOPATRA 的 III 期临床试验结果, 2012 年 6 月 8 日美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合用药, 用于治疗 HER-2 阳性乳腺转移癌且从未使用抗 HER-2 药物治疗过的患者。但帕妥珠单抗的供应和费用值得关注, 医生和患者也应注意其不良反应的潜在风险。

1.2 新的抗 HER-2 药物

ado- 曲妥珠单抗 emtansine (Kadcyla) 是

一种靶向 HER-2 抗体药物结合物, 曲妥珠单抗是人源化抗 HER-2 IgG1。小分子细胞毒素 DM1 是一种微管抑制剂。临床研究称为曲妥珠单抗 emtansine (T-DM1)。Verma 等^[7]的研究是一个企业赞助、III 期、随机和开放标签的临床试验, 该试验纳入了 991 例 HER-2 阳性、不能手术、局部晚期或转移性乳腺癌患者, 患者曾接受过曲妥珠单抗和一种紫杉烷类治疗。患者接受 T-DM1 ($3.6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 或拉帕替尼 (每天 1250mg) 联合卡培他滨 ($1000\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$) (LC) 治疗, 每 3 周重复至疾病进展, 并且按照世界地区、先前因晚期疾病接受化疗的方案数和是否存在内脏转移分层。主要终点是 PFS、OS 和安全性, 次要终点包括客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疗效持续期和至症状进展的时间。T-DM1 治疗组的中位 PFS 显著长于 LC 组 [9.6 个月对 6.4 个月, 风险比 (HR) 为 0.65, $P < 0.0001$], 中位 OS 也有类似现象 (30.9 个月对 25.1 个月, HR 为 0.68, $P = 0.0006$)。T-DM1 组的 ORR 优于 LC 组 (43.6% 对 30.8%, $P < 0.001$)。T-DM1 与 LC 的 3 或 4 级不良事件发生率分别是 40.8% 和 57.0%。与卡倍他滨和拉帕替尼的标准治疗相比, T-DM1 可以显著提高 HER-2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌的无进展生存期, 2013 年 2 月 22 日 FDA 批准用于治疗 HER-2 阳性晚期转移性乳腺癌。是继曲妥珠单抗 (1998), 拉帕替尼 (lapatinib) (2007) 和帕妥珠单抗 (pertuzumab) (2012) 第四个被 FDA 批准的靶向药物。近期临床肿瘤学杂志 (JCO) 在线发表的一项研究, 对比 T-DM1 与曲妥珠单抗联合多西他赛用于一线治疗复发转移或局晚期乳腺癌^[8]。研究纳入 137 例 HER-2 阳性复发转移或局部晚期乳腺癌患者, 随机分配到曲妥珠单抗联合多西他赛 (HT, $n = 70$) 或 T-DM1 组 ($n = 67$), 一线解救治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。研究主要终点是研究者评估的 PFS 和安全性。关键的次要终点包括 OS, ORR, 客观缓解时间, 临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 和生活质量。结果: HT 组患者中位 PFS 为 9.2 个月, T-DM1 组为 14.2

个月 (HR 0.59, 95% CI : 0.36 ~ 0.97) 两组的中位随访时间为 14 个月。HT 组患者 (ORR 为 58.0%, 95% CI : 45.5% ~ 69.2%) 而 T-DM1 组 (ORR 为 64.2%, 95% CI : 51.8% ~ 74.8%)。T-DM1 与 HT 组相比, 有良好的安全性: 较少出现 ≥ 3 级不良反应 (两组不良反应为 46.4% 对 90.9%), 因不良事件导致治疗的停药 (7.2% 对 40.9%), 严重不良事件 (20.3% 对 25.8%)。通过对两组患者中位 23 个月的随访, 初步结果 OS 在两个治疗组中的相似。在这项随机 II 期临床研究中, T-DM1 一线治疗 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者能够显著改善 PFS, 相比 HT 治疗, 具有良好的安全性。

2 激素受体阳性的晚期乳腺癌治疗

2.1 合适的剂量

氟维司群注射液 (芙仕得) 是一种新型雌激素受体拮抗剂。在 0020 (北美、双盲) 和 0021 (欧洲、开放) 两项随机对照的 III 期临床研究^[9-10], 研究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转移性乳腺癌患者, 结果证实了氟维司群 (250mg、每月 1 次) 的疗效和阿那曲唑 (每日 1mg) 相似, 且耐受性良好。基于上述研究, 氟维司群 (250mg) 2007 年在美国上市。2010 年, 在中国完成了与之相似的双盲随机对照临床研究 (D6997L00004)^[11], 氟维司群组的至疾病进展时间 (time to progression, TTP) 为 110d, ORR 为 10% (8/121), CBR 36%, 同阿那曲唑组比较无统计学上差异。据此, 2011 年 3 月, 氟维司群 (250mg) 获得国家食品药品监督管理局批准在中国上市。目前在我国的适应证为抗雌激素辅助治疗后或治疗过程中复发的, 或抗雌激素治疗中进展的绝经后 (包括自然绝经和人工绝经) 雌激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌。而临床前与 I、II 期临床研究发现氟维司群的疗效具有剂量依赖性, 500mg 比 250mg 可以更显著抑制 ER、PR 和 Ki-67 的水平。有研究比较了氟维司群三种给药模式: 每月 250mg 批准剂量 (AD); 负荷

剂量 (LD) 500 mg 第 0 天, 250mg 第 14 天, 第 28 天, 然后每月 250mg; 大剂量 (HD) 500mg 第 0 天, 500mg 第 14 天, 然后每月 500mg, 药动学显示 LD 和 HD 比 AD 更快达到稳态浓度^[12-14]。CONFIRM (氟维司群治疗转移性乳腺癌复发患者的剂量方案比较) 是一项 III 期、随机双盲的临床试验^[15], 共纳入了来自 17 个国家 128 个医疗中心的 736 例绝经后女性, 氟维司群 250mg 显著且有临床意义地延长了 PFS (中位 PFS 6.5 个月对 5.5 个月; $HR=0.80$; 95% CI : 0.68, 0.94; $P=0.006$), 同时没有出现任何因剂量增加导致的不良事件增加或新的安全性事件。故氟维司群 500mg 自 2010 年 9 月已经在美国、欧盟以及日本等国家获得批准。CONFIRM 试验最终的总生存期分析结果显示, 500mg 剂量组和 250mg 剂量组的总生存期分别为 26.4 个月和 22.3 个月 ($P=0.016$), 接受 500mg 氟维司群剂量方案的患者的死亡风险下降了 19%, 两个剂量组的严重不良事件发生率相似。国家食品药品监督管理总局将氟维司群的批准剂量从 250mg 改为 500mg。

2.2 联合内分泌药物

自 ATAC 研究^[16] 初步分析结果显示, 阿那曲唑片和他莫昔芬 (tamoxifen, TAM) 联合用药组与三苯氧胺组相比没有疗效或安全性上的优势, 故联合用药组停止研究后, 很少再有两个内分泌药物联合的临床研究。2012 年 Mehta 等^[17] 发表 SWOG0226 研究: 基于氟维司群在低雌激素水平下活性更强且可以下调一系列内分泌药物耐药蛋白的前期研究。该研究拟观察氟维司群与阿那曲唑两药联合是否具有协同作用, 优于阿那曲唑单药组。不良反应大多可耐受, 3 级以上不良反应的发生率为 14.5% 和 12.7%, 且两组间无统计学差异, 但联合组有 3 例治疗相关性死亡 (2 例为肺栓塞, 1 例为缺血性脑病)。结果显示氟维司群 (500mg 第 0 天, 250mg 第 14 天, 第 28 天, 然后每月 250mg) 联合阿那曲唑 1mg 治疗组和单药组的中位 PFS 分别为 15 个月和 13.5 个月 ($P=0.0145$; $HR=0.81$,

95% $CI: 0.68 \sim 0.96$), 对亚组进一步分析显示, PFS 的改善在既往未经过他莫昔芬治疗的患者中具有显著性, 而在接受过 TAM 治疗的患者中, 无显著性差异。联合治疗组 OS 亦具有显著优势 (47.7 个月对 41.3 个月, $P=0.049$)。同样, 亚组分析显示 OS 的改善在既往未经过 TAM 治疗的患者中具有显著性, 而在接受过 TAM 治疗的患者中无显著性差异。该研究提示氟维司群联合阿那曲唑能够延长 PFS 及 OS, 因此二者联合有望成为激素受体阳性晚期乳腺癌一线内分泌治疗新的选择方案, 但是临床应用应注意选择合适人群。

2.3 联合新的靶向药物

2012 年 12 月美国圣安东尼奥乳腺癌会议公布的 III 期 BOLERO-2 数据再次证实了内分泌联合依维莫司治疗能为内分泌治疗失败激素受体阳性晚期乳腺癌患者带来临床获益。研究纳入 724 例经来曲唑或阿那曲唑治疗后复发或进展、不可切除的局部晚期或转移性绝经后 ER 阳性乳腺癌患者, 按 2:1 将其随机分为依维莫司 + 依西美坦组与安慰剂 + 依西美坦组, 主要研究终点是 PFS。中位随访 18 个月的结果显示, 依维莫司 + 依西美坦组较单药依西美坦组的 PFS 超过 1 倍 (11.0 个月对 4.1 个月, $P < 0.0001$), 疾病进展风险降低 64%, ORR (12.6% 对 1.7%) 和 CBR (51.3% 对 26.4%) 也明显占优。亚组分析显示, 依维莫司 + 依西美坦组的 PFS 优势不受年龄、有无内脏转移、孕激素受体是否阳性、地区、种族等亚组因素影响。此外, 针对亚洲人群的亚组分析显示, 与依西美坦组相比, 依维莫司 + 依西美坦组的 PFS 改善也达 1 倍 (8.48 个月对 4.14 个月, $HR=0.56$, $P < 0.05$), ORR 和 CBR 也占优, 提示对于亚洲曾接受过芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 治疗失败的激素受体阳性晚期乳腺癌患者, 依维莫司 + 依西美坦疗效确切。在不良反应方面, 联合组的不良事件基本与之前依维莫司临床研究报道一致, 无预期外的不良事件发生。基于 BOLERO-2 临床研究结果, 2012 年 7 月 FDA

批准依维莫司联合依西美坦用于来曲唑或阿那曲唑治疗失败的晚期 ER 阳性及 HER-2 阴性绝经后女性乳腺癌患者。同时欧洲药品管理局也推荐依维莫司扩大适应证。毫无疑问, 依维莫司联合依西美坦为医生和患者提供了一个重要的新选择。一项 II 期随机临床研究 (TAMRAD 试验) 表明^[18], 曾用 AI 治疗或耐药的 HER-2 阴性转移性乳腺癌, TAM 联合依维莫司可克服耐药, 提高临床获益率、至疾病进展时间和总生存期, 对继发耐药者更好。研究入组 111 例患者, 随机分为 TAM 组 (57 例) 或 TAM + 依维莫司组 (每天 10mg, 54 例); 研究终点为 CBR (6 个月)。结果显示, 原发耐药者 49%, 继发耐药者 50%。中位随访 22 个月, 依维莫司组和 TAM 组 CBR (61.1% 对 42.1%, $P=0.045$)、中位 TTP (8.6 个月对 4.5 个月, $HR=0.53$, $P=0.0026$) 均有显著性差异。依维莫司组 OS 优于 TAM ($HR=0.32$, $P=0.0019$)。亚组分析显示, 依维莫司组继发耐药者 CBR (77.8%) 和 TTP (17.4 个月) 优于 TAM (44.8%, 5.0 个月)。依维莫司组毒性反应 (多为 I - II 级) 包括疲乏、皮疹、口腔炎、食欲缺乏和腹泻。联合 TAM 和依维莫司的 TAMRAD 研究进一步肯定了内分泌治疗联合哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂的疗效。在第 35 届圣安东尼奥乳腺癌研讨会上公布了一线治疗 ER 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌的随机 II 期研究结果 (TRIO-18 试验), 其细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 PD-0332991 和来曲唑联合用药与来曲唑单独用药相比, 延长晚期 ER 阳性的乳腺癌患者中位无进展生存期达 18 个月 (26.1 个月对 7.5 个月, $HR=0.37$, $P < 0.001$)。主要不良反应包括疲乏和嗜中性白细胞减少。

3 三阴晚期乳腺癌治疗

三阴乳腺癌患者一旦复发病情发展迅速, 内分泌治疗和分子靶向治疗无效, 对一线化疗、放疗有一定的敏感性; 辅助治疗既往选择常规的标准治疗, 其预后依然很差, 无病生存和总

生存率均较低。因此, 针对晚期三阴性乳腺癌患者如何选择最佳治疗方案与策略是人们面临的挑战。在新药研究中, 依沙匹隆被证实与卡培他滨联合应用于对蒽环类及紫杉类耐药的晚期乳腺癌及三阴乳腺癌较单用卡培他滨疗效好。目前国际上正在进行聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶 [poly(ADP-ribose)polymerase, PARP] 抑制剂、血管生成抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂、Src 抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂等研究。

3.1 聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶抑制剂

聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶抑制剂是治疗三阴乳腺癌和 BRCA 突变乳腺癌的一个全新药物。PARP 抑制剂临床试验^[19]: 曲贝替定在 43 例既往接受过治疗且进展转移性三阴性乳腺癌中仅 2 例 PR, 使得研究中止; 另一项 II 期试验对 27 例复发的化疗难治性 BRCA 缺失的晚期乳腺癌患者给予 olaparib 口服, ORR 为 38%。iniparib(BSI-201) 为一项晚期三阴乳腺癌的多中心 II 期临床试验检测到的一种具有通过静脉通道抑制 PARP 活性的小分子^[20]。研究中将病人随机分配至吉西他滨 ($1000\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$, 第 1 天和第 8 天) 联合卡铂 (曲线下面积 AUC 为 2, 静脉滴注, 第 1 天和第 8 天) 联合或不联合 iniparib 组 ($5.6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 静脉滴注, 第 1 天、第 4 天、第 8 天、第 11 天, 21d 重复)。结果显示, 增加 iniparib 可显著地改善化疗的客观缓解率 (33%)、提高无进展生存 (5.9 个月和 3.6 个月) 和总生存时间 (12.3 个月和 7.7 个月)。iniparib 在少见的三阴乳腺癌中的疗效仍不清楚。

3.2 血管生成抑制剂

实验室和临床证据都支持血管生成在乳腺癌的进展中有重要作用。TURANDOT 研究^[21] 有 12 个国家、51 个研究中心参与, 是比较两种含贝伐珠单抗方案一线治疗 HER-2 阴性转移性乳腺癌的 III 期临床研究, 主要终点为 OS, 入组 564 例患者, 随机分为贝伐珠单抗 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 第 1 天, 第 15 天 + 紫杉醇 $90\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 第 1 天、第 8 天、第 15 天, 每 4 周 ($n=285$) 和贝伐珠单抗 $15\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ + 卡

培他滨 $1\text{g}\cdot\text{m}^{-2}$, bid, 第 1 天至第 14 天, 每 3 周 ($n=279$) 治疗直至 PD 或出现不可耐受的毒性, 主要终点中位 OS (30.5 个月对 26.0 个月, $HR1.042$, $P=0.0593$), 次要终点中位 PFS (11.0 个月对 8.1 个月, $HR1.36$, $P=0.052$) 均无显著性差异。2011 年 11 月 FDA 撤消贝伐珠单抗在转移性乳腺癌治疗中的应用。而在新辅助研究^[22] 中, 三阴性乳腺癌亚组患者接受联合贝伐珠单抗治疗可显著提高病理学完全缓解率 (pCR) (39.3% 对 27.9%, $P=0.003$), 这提示需要寻找真正能从贝伐珠单抗治疗中得到获益的亚组患者。

3.3 表皮生长因子受体抑制剂

表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 是研究三阴乳腺癌治疗中应用较广的过表达蛋白。到目前为止, 3 个 II 期临床试验评价了西妥昔单抗, 即抗 EGFR 单克隆抗体单独或联合化疗的疗效。例如在其中一项研究中, 将 102 例转移性三阴乳腺癌患者以 2:1 随机分配至西妥昔单抗联合卡铂组, 或者是西妥昔单抗进展时加卡铂组^[23]。西妥昔单抗联合卡铂组的临床获益率明显优于西妥昔单抗进展时加卡铂组 (27% 对 10%)。西妥昔单抗联合化疗治疗转移性三阴乳腺癌具有一定的疗效, 为了使其成为一个有价值的治疗方法, 要求有更好的方法来确认这种治疗方法对哪些三阴乳腺癌患者更有效。

4 小结

晚期乳腺癌是不可治愈的疾病, 严重威胁着患者的生命, 但是良好的姑息治疗可以改善生活质量和延长生存。关于乳腺癌晚期的治疗, 不断有新的药物和新的方案被临床试验证实有效并运用于临床, 帕妥珠单抗、T-DM1、氟维司群注射液、依维莫司等就是很好的药物, 但耐药的产生, 迫使医学界必须积极寻找有效的克服或逆转耐药的方法以及新的药物方案。

【参考文献】

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

- [2] Linos E, Spanos D, Rosner BA, et al. Effects of reproductive and demographic changes on breast cancer incidence in China: A modeling analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(19): 1352-1360.
- [3] Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2011, 22(Suppl 6):vi25-30.
- [4] Huober J, Thürlimann B. The Role of Combination Chemotherapy in the Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer[J]. Breast Care (Basel), 2009, 4(6): 367-372.
- [5] Trapé AP, Gonzalez-Angulo AM. Breast Cancer and Metastasis: On the Way Toward Individualized Therapy[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2012, 9(5):297-310.
- [6] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(2):109-119.
- [7] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. New Engl J Med, 2012, 367(19):1783-1791.
- [8] Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1157-1163.
- [9] 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.
- [10] Osborne CK, Pippen 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.
- [11] 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.
- [12] Addo S, Yates RA, Laight A. A phase I trial to assess the pharmacology of the new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers[J]. Brit J Cancer, 2002, 87(12): 1354-1359.
- [13] 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(12): 2342-2347.
- [14] 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(2):453-461.
- [15] 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.
- [16] Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(1):45-53.
- [17] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer[J]. New Engl J Med, 2012, 367(5): 435-444.
- [18] Bachelot T, Bourgier 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.
- [19] Fornier M, Fumoleau P. The paradox of triple negative breast cancer: novel approaches to treatment[J]. Breast J, 2012, 18(1):41-51.
- [20] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.[J]. New Engl J Med, 2011, 364(3): 205-214.
- [21] Zielinski C, Lang I, Inbar M, et al. First Efficacy Results from the Turandot Phase Iii Trial Comparing Two Bevacizumab (Bev)-Containing Regimens as First-Line Therapy for Her2-Negative Metastatic Breast Cancer (Mbc)[J]. Ann Oncol, 2012, 23(Suppl 9): 116-116.
- [22] von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer[J]. New Engl J Med, 2012, 366(4):299-309.
- [23] Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21):2615-2623.