

白蛋白结合型紫杉醇治疗多线化疗失败乳腺癌的疗效及安全性分析

桑蝶¹, 张频², 李青², 袁芃², 马飞², 罗扬², 蔡锐刚², 樊英², 陈闪闪², 李俏², 张金涛¹, 冯硕¹, 欧开萍¹, 徐兵河², 王佳玉^{2*}

(1. 北京市朝阳区三环肿瘤医院 内科, 北京 100122; 2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 肿瘤内科, 北京 100021)

【摘要】目的:探讨白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的疗效及安全性。**方法:**回顾性分析2013年1月至2018年1月期间中国医学科学院肿瘤医院三环路区接受白蛋白结合型紫杉醇单药或者联合方案治疗的30例晚期乳腺癌临床资料, 评价含该药方案的疗效及安全性。**结果:**30例二线及二线以上化疗失败的晚期乳腺癌接受含白蛋白结合型紫杉醇方案治疗, 全组客观缓解率为40.0%, 临床获益率为73.3%, 中位无进展生存期(PFS)为3个月, 中位总生存期(OS)为9个月。主要不良反应为骨髓抑制、神经毒性及胃肠道反应, 其次为皮肤反应、肝功能损害及药物热, 经对症治疗后恢复正常, 患者均可耐受。**结论:**白蛋白结合型紫杉醇治疗多线化疗失败、紫杉类耐药的晚期乳腺癌, 仍有显著疗效, 且药物安全性好, 具有临床应用价值。

【关键词】白蛋白结合型紫杉醇; 晚期乳腺癌; 疗效; 安全性

【中图分类号】R979.1

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2018)07-0028-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.006

Analysis on efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in the treatment of breast cancer patients with multi-line chemotherapy failure

SANG Die¹, ZHANG Pin², LI Qing², YUAN Peng², MA Fei², LUO Yang², CAI Rui-gang², FAN Ying², CHEN Shan-shan², LI Qiao², ZHANG Jin-Tao¹, FENG Shuo¹, OU Kai-ping¹, XU Bing-he², WANG Jia-yu^{2*}

(1. Department of Medical Oncology, Beijing Chaoyang District Sanhuan Cancer Hospital, Beijing 100122, China; 2. Department of Medical Oncology, National Cancer Center /National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer. **Methods:** Clinical information of 30 breast cancer patients who received albumin-bound paclitaxel treatment alone or combination treatment regimen from January 2013 to January 2018 in Beijing Chaoyang District Sanhuan Cancer Hospital was retrospectively analyzed. The efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel treatment were evaluated. **Results:** After 30 patients with advanced breast cancer who failed to second-line and higher chemotherapy received albumin-bound paclitaxel treatment, the overall response rate was 40.0%, the clinical benefit rate was 73.3%, the median PFS was 3 months and the median OS was 9 months. The main adverse events included myelosuppression, neurotoxicity and gastrointestinal reactions, followed by cutaneous reaction, liver dysfunction, and drug fever. All patients were tolerant by symptomatic treatment. **Conclusion:** Albumin-bound paclitaxel exhibits significant efficacy and safety in the treatment of advanced breast cancer patients with multi-line chemotherapy failure and paclitaxel resistance, which is worthy of clinical application.

【Key words】 albumin-bound paclitaxel; advanced breast cancer; efficacy; safety

乳腺癌的发病率在中国仍至全球女性恶性肿瘤中位居首位, 极大威胁女性身心健康^[1]。尽管约90%乳腺癌患者确诊后接受了根治性手术及多学科综合治疗, 但其中仍有30%~40%最终会出现复发

[收稿日期] 2018-03-10

[作者简介] 桑蝶, 女, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 肿瘤内科; E-mail: sangdie0123@126.com

[通讯作者] *王佳玉, 女, 博士, 主任医师, 硕士生导师; 研究方向: 肿瘤内科治疗; E-mail: wangjiayu8778@sina.com

转移。转移性乳腺癌中位生存期 2~3 年,在接受长时间药物治疗的情况下少部分患者可长期带瘤生存^[2]。而针对紫杉类、蒽环类、长春瑞滨、吉西他滨、卡培他滨及铂类等药物已经产生耐药的患者,如何选择化疗方案是临床医生面临一大困难。白蛋白结合型紫杉醇(abraxane)在传统紫杉醇基础上进行结构改进,以纳米微粒白蛋白为载体,改变了助溶剂,理论上在提高疗效的同时降低过敏等不良反应^[3]。但由于价格昂贵,临床应用经验仍较少,本文回顾性分析中国医学科学院肿瘤医院三环院区近 5 年来 30 例接受白蛋白结合型紫杉醇治疗的乳腺癌患者的临床资料,探讨其疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

2013 年 1 月至 2018 年 1 月期间在中国医学科学院肿瘤医院三环院区(北京市朝阳区三环肿瘤医院)的接受含白蛋白结合型紫杉醇方案治疗的晚期乳腺癌的临床资料。纳入标准:①经病理、影像资料确诊的晚期乳腺癌;②年龄 20~78 岁;③ ECOG 评分 ≤ 2 (美国东部肿瘤协作组, Eastern Cooperative Oncology Group),预计生存期 >3 个月;④出现复发转移后至少接受过一线以上化疗方案失败者;⑤采取 RECIST1.1 标准评价疗效^[4](实体瘤评估标准, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors),至少有 1 个可测量的病灶;⑥重要脏器功能正常,化疗前血像、肝肾功能、心电图基本正常,无化疗禁忌症。

1.2 方法

1.2.1 判定标准 ①疗效:参照 RECIST1.1 版标准。完全缓解(CR):所有靶病灶及非靶病灶消失;部分缓解(PR):靶病灶最大单径之和减少 30%以上且非靶病灶未进展;疾病进展(PD):肿瘤最大单径之和增加 20%以上或出现新病灶;稳定(SD):肿瘤最大单径之和减少不超过 30%或增加不超过 20%。客观有效率(ORR) = (CR + PR) / 总例数 $\times 100\%$;临床获益率(CBR) = (CR + PR + SD) (持续 12 周) / 总例数 $\times 100\%$ 。无进展生存期(PFS)定义:从接受白蛋白结合型紫杉醇治疗开始至首次出现 PD 或患者死亡时间。总生存期(OS)定义:从接受白蛋白结合型紫杉醇治疗开始至死亡或最后随访时间。②不良反应:

不良反应评估参考美国国立癌症研究所扩大通用毒性标准(NCI-CTC4.0 版)^[5]。

1.2.2 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计数资料采用百分数表示,两样本率比较用 χ^2 检验,小样本量用 Fisher 精确概率法;用 Kaplan-Meier 法计算中位 PFS、OS 并绘制生存曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

调查期间共收治 30 例晚期乳腺癌接受含白蛋白结合型紫杉醇方案治疗的临床资料。中位年龄 51 岁(29~78 岁),浸润性导管癌 28 例(93.3%),浸润性小叶癌 2 例(7.7%)。按照首次确诊时病理及免疫组化结果分子分型分类:Luminal 型[雌激素受体(estrogen receptor, ER)和(或)孕激素受体(progesterone receptor, PR)PR 阳性]21 例(70.0%),三阴型[ER、PR、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)均为阴性]6 例(20.0%),HER2 型[ER、PR 均阴性,HER2++或++(FISH 检测为扩增)]3 例(10.0%)。转移脏器或组织包括:肝、肺、骨、脑、胸膜、淋巴结、盆腔、皮肤等,其中 66.7%(20/30)转移部位 ≥ 3 个。白蛋白结合型紫杉醇治疗作为 ≥ 3 线化疗方案的占 90.0%(27/30),包括 73.3%(22/30)为 4~8 线,2 线以内化疗仅为 10.0%(3/30)。96.7%(29/30)患者在术后辅助阶段或者出现复发转移后使用过紫杉醇或者多西他赛,66.7%(20/30)患者紫杉醇和多西他赛均使用过。激素受体阳性患者 85.7%(18/21)既往接受 ≥ 3 线以上内分泌治疗。患者基线特征见表 1。

2.2 化疗情况

30 例患者中,白蛋白结合型紫杉醇单药 11 例;白蛋白结合型紫杉醇联合化疗方案 9 例(包括联合替吉奥 4 例,吉西他滨 3 例,奈达铂 2 例);白蛋白结合型紫杉醇联合靶向药物方案 10 例(包括联合贝伐单抗 4 例,阿帕替尼 3 例,曲妥珠单抗 2 例,曲妥珠单抗+拉帕替尼 1 例)。白蛋白结合型紫杉醇由美国阿博利斯生物公司生产,给药剂量 100~150 mg $\cdot m^{-2}$,此组患者用药剂量 200mg 第 1、8、21 天为 1 周期,溶入 40mL 生理盐水,静脉滴注 30min,

用药前未使用激素或者抗组胺药物预防过敏，治疗后未预防使用 G-CSF，每 2 周期评价疗效，直至肿瘤进展或出现不能耐受的不良反应停药。

表 1 30 例患者基线特征

临床特征	例数(%)	临床特征	例数(%)
分子亚型		化疗线数	
Luminal 型	21(70.0)	2~3 线	8(26.7)
三阴型	6(20.0)	4~5 线	12(40.0)
HER-2 型	3(10.0)	6~8 线	10(33.3)
紫杉类应用史		转移部位	
有	29(96.7)	肺	19(63.3)
无	1(3.3)	肝	17(56.7)
转移器官数量		骨	14(46.7)
1	2(6.7)	脑	5(16.7)
2	8(26.7)	软组织(淋巴结/	24(80.0)
≥3	20(66.7)	胸壁/皮肤)	

2.3 疗效分析

30 例患者，完成化疗 2~15 周期，平均 4.7 周期，9 例完成 2 周期化疗后停药，21 例完成 4 周期以上，其中 2 例接受白蛋白结合型紫杉醇治疗已超过 15 周期（包括维持治疗）。30 例患者最佳疗效评价：CR 为 6.7% (2/30)，PR 为 33.3% (10/30)，SD 为 33.3% (10/30)，PD 为 26.7% (8/30)，ORR 为 40.0% (12/30)，CBR 为 73.3% (22/30)。

表 2 疗效评价亚组分析

特征	CR[n(%)]	PR[n(%)]	SD[n(%)]	ORR(%)	CBR(%)	P 值(Fish 精确检验)
治疗线数						0.072
2~3 线(n=8)	2(25.0)	3(37.5)	2(25.0)	62.5	87.5	
4~5 线(n=12)	0(0.0)	3(25.0)	7(58.3)	25.0	83.3	
6~8 线(n=10)	0(0.0)	4(40.0)	1(10.0)	40.0	50.0	
治疗方案						0.347
白蛋白紫杉醇单药(n=11)	1(9.1)	3(27.3)	3(27.3)	36.4	63.6	
白蛋白紫杉醇联合化疗(n=9)	1(11.1)	3(33.3)	5(55.6)	44.4	100.0	
白蛋白紫杉醇联合靶向药物(n=10)	0(0.0)	4(40.0)	2(20.0)	40.0	60.0	
既往用药						0.105
紫杉类(n=29)	2(6.9)	10(34.5)	10(34.5)	41.4	75.9	
紫杉醇和多西他赛(n=20)	0(0.0)	9(90.0)	5(50.0)	45.0	70.0	
紫杉醇或多西他赛(n=9)	2(22.2)	1(11.1)	5(55.6)	33.3	88.9	
未用紫杉类(n=1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.0	0.0	

疗效评价亚组分析结果：白蛋白结合型紫杉醇用于 2~3 线化疗的疗效优于 4 线以上治疗趋势，全组 2 例 CR 患者均在治疗 2~3 线出现，(ORR 分别为：62.5%、25.0%、40.0%， $P=0.072$)。白蛋白结合型紫杉醇单药方案与联合化疗、靶向药物方案疗效并无明显差异 (ORR 分别为 36.4%、44.4%、40.0%， $P=0.347$)。本组 29 例既往曾接受紫杉类药物化疗的患者，但仍能达到 41.4% (12/29) 的有效率 (ORR) 和 75.9% (22/29) 的 CBR，见表 2。

2.4 不良反应分析

30 例患者治疗期间不良反应评估：骨髓抑制 21 例 (70.0%)，主要为中性粒细胞下降，合并轻度贫血 (13 例)、合并 II 度血小板下降 (2 例)；皮肤反应 8 例 (26.6%)，均为 I~II 度，包括色素沉着、皮肤肿胀、红斑，进一步发现 4 例白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗的患者中，皮肤反应发生率 75.0% (3/4)，但无 III+IV 度出现。转氨酶升高 3 例 (10.0%)，III+IV 度发生率 3.3% (1/30)，包括 1 例合并胆红素升高；白蛋白结合型紫杉醇导致药物热 1 例，最高体温 40℃，经对症处理后好转。本研究因骨髓抑制或神经毒性或皮肤反应导致白蛋白结合型紫杉醇减量者 7 例，无严重不良反应导致停药，无任何程度过敏反应出现，见表 3。

表 3 30 例含白蛋白结合型紫杉醇治疗方案不良反应分析 [n (%)]

不良反应	I 度	II 度	III 度	IV 度	合计	III + IV
骨髓抑制	5(10.7)	6(20.0)	9(30.0)	1(3.3)	21(70.0)	10(33.3)
感觉神经异常	10(33.3)	7(23.3)	4(13.3)	0(0.0)	21(70.0)	4(13.3)
胃肠反应	8(2.7)	12(40.0)	3(10.0)	0(0.0)	23(76.7)	3(10.0)
皮肤反应	4(13.3)	4(13.3)	0(0.0)	0(0.0)	8(26.7)	0(0.0)
肝功能异常	2(6.7)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	3(10.0)	1(3.3)
药物热	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)

2.5 生存分析

截至 2018 年 3 月 10 日, 随访率 100%, 中位随访时间为 6 个月 (2~20 个月), 本研究 30 例患者中位 PFS 为 3 个月, 中位 OS 为 9 个月, 绘制生存曲线见图 1。

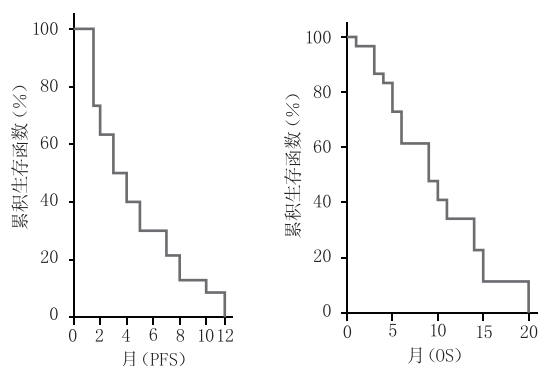


图 1 30 例乳腺癌多线治疗失败后用白蛋白结合型紫杉醇的 PFS 和 OS

2.5.1 不同方案治疗的生存分析 11 例白蛋白结合型紫杉醇单药方案患者中位 PFS 为 3 个月, 中位 OS 为 11 个月; 9 例白蛋白结合型紫杉醇联合化疗方案患者中位 PFS 为 5 个月, 中位 OS 为 9 个月; 10 例白蛋白结合型紫杉醇联合靶向药物方案患者中位 PFS 为 3 个月, 中位 OS 为 10 个月; P 值分别为 0.880 和 0.976, 差异无统计学意义, 见图 2。

2.5.2 不同治疗线数的生存分析 二线、三线解救化疗患者的中位 PFS 为 4 个月, 中位 OS 为 9 个月; 4~8 线解救化疗患者的中位 PFS 为 3 个月, 中位 OS 为 10 个月; P 值分别为 0.491 和 0.365, 差异无统计学意义, 见图 3。

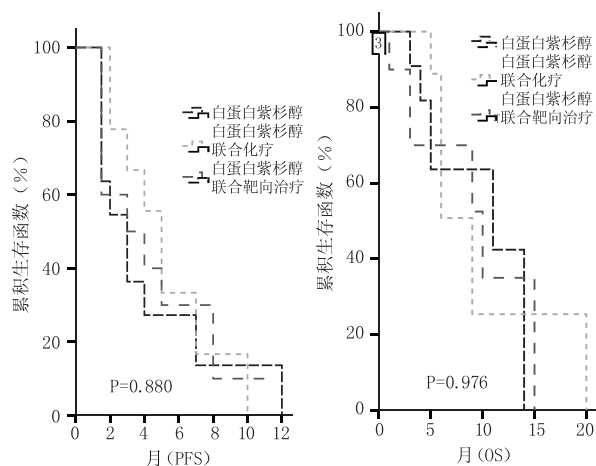


图 2 白蛋白结合型紫杉醇联合不同治疗方案的 PFS 和 OS

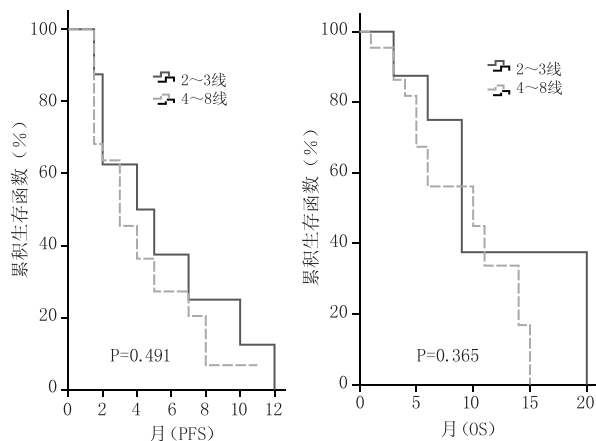


图 3 不同化疗线数接受白蛋白结合型紫杉醇治疗的 PFS 和 OS

3 讨论

白蛋白结合型紫杉醇与传统紫杉醇比较, 无需助溶剂聚氧乙烯蓖麻油, 无需激素及抗组胺药物预处理, 静脉输注时间仅需 30 min, 使用方便。白蛋白结合型紫杉醇为新型紫杉类化疗药物, 利用天然

的人体白蛋白特性,促进紫杉醇在机体内转运和分布,独特的药代动力学和生物学分布,能够提高肿瘤组织内有效药物浓度,增强抗肿瘤活性^[6]。

NCCN指南推荐白蛋白结合型紫杉醇用于联合化疗失败的转移性乳腺癌,但因价格原因,在中国尚未普遍使用,仅少数乳腺癌患者用于多线化疗失败的解救治疗。本组30例患者,研究结果提示紫杉类药物治疗史可能对疗效并无明显影响,白蛋白结合型紫杉醇三线以上治疗仍能达到较可观的有效率(ORR为37.0%, CBR为74.0%),显示出较强的抗肿瘤活性。曾接受过紫杉醇和多西他赛治疗的患者,ORR可达45.0%, CBR达70.0%。但从亚组分析显示,越早线数用白蛋白结合型紫杉醇获得CR的几率更高,疗效更好趋势,2例CR的患者均在2~3线使用时出现。几项文献报道对于传统的紫杉类、蒽环类已经耐药的晚期乳腺癌使用白蛋白结合型紫杉醇近期有效率16.0%~31.8%,中位PFS为3.0~4.4个月,中位OS为6.6~10.1个月^[7-8]。Roy等^[9]的研究指出白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨治疗晚期乳腺癌ORR为50%,中位PFS为7.9个月。Blum等^[10]II期临床研究报道:181例转移性乳腺癌(均为紫杉类药物治疗失败)接受白蛋白结合型紫杉醇不同剂量的两组100mg·m⁻²或150mg·m⁻²每周方案治疗,ORR分别为14%和16%,中位PFS分别为3.0个月和3.5个月,中位OS分别为9.2个月和9.1个月。本研究全组ORR为40.0%,中位PFS为3个月,中位OS为9个月与多数研究结论一致。我们对不同治疗方案进行亚组分析,发现白蛋白结合型紫杉醇联合化疗组中位PFS略优于单药组和联合靶向治疗组(PFS分别为5个月、3个月和3个月),但由于样本量所限,这一微小差异无统计学意义。

近年来国际上多项研究证实白蛋白结合型紫杉醇相比传统紫杉醇具有更强的抗肿瘤活性^[11-13],美国圣安东尼奥乳腺癌会议(SABCS)2016年公布一项晚期三阴性乳腺癌II期研究结果,共191名患者随机分成3组:白蛋白结合型紫杉醇+卡铂组,白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨组或吉西他滨+卡铂组。白蛋白结合型紫杉醇+卡铂组ORR达到72%,包括7例完全缓解和39例部分缓解,明显优于其他两组。PFS较其他两组有明显延长(PFS分别为7.4个月、5.4个月和6.0个月)。随后在2017年

SABCS公布GeparSepto研究结果,乳腺癌新辅助化疗,白蛋白紫杉醇对比传统紫杉醇,序贯EC方案,共纳入1229例患者,发现白蛋白紫杉醇组pCR率明显优于传统紫杉醇组(pCR分别为38%和29%, $P<0.01$);并且在三阴性乳腺癌中白蛋白结合型紫杉醇较对照组疗效差异更加明显(pCR分别为48%和26%, $P<0.01$)。亚组分析结果,无论是三阴性还是HR+/HER2+亚组,对于未获得pCR的患者,白蛋白紫杉醇序贯EC化疗组的DFS优于普通紫杉醇($P=0.012$)。基于目前多项研究结果,由于白蛋白结合型紫杉醇有较高的抗肿瘤活性,其治疗推荐可能前移至新辅助甚至辅助治疗阶段,甚至可能取代传统紫杉醇的地位,进一步提高乳腺癌疗效和改善预后。

对于白蛋白结合型紫杉醇安全性分析,本研究显示30例患者按照100~150mg·m⁻²每周给药方法,常用剂量200mg第1、8、21天为一周期,主要不良反应为Ⅲ+Ⅳ度中性粒细胞下降(33.3%),Ⅲ+Ⅳ度感觉神经异常(13.3%)、Ⅲ+Ⅳ度胃肠反应(10.0%),与文献报道相仿^[14]。而联合化疗组相比单药白蛋白结合型紫杉醇组出现胃肠反应、骨髓抑制及皮肤反应增多。7例患者因骨髓抑制或者神经毒性或皮肤反应导致化疗减量。无因严重不良反应致暂停化疗者。本研究使用白蛋白结合型紫杉醇未出现过敏反应病例,而传统紫杉醇,在提前预处理的前提下过敏反应发生率仍为39%,严重过敏反应2%,如果处理不及时可能危及生命^[15-16]。

综上所述,我们的研究结果显示白蛋白结合型紫杉单药或者联合方案在治疗多线化疗失败、紫杉类耐药的晚期乳腺癌中疗效显著,不良反应可控且可耐受。未来,针对白蛋白结合型紫杉醇治疗多药耐药后晚期乳腺癌的研究值得我们探索。

【参考文献】

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Huober J, Thurlimann B. The role of combination chemotherapy in the treatment of patients with metastatic breast cancer[J]. Breast Care, 2009, 4(6): 367-372.
- [3] Gradishar W J, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22): 3611-3619.

- [4] Eisenhauer E A, Therasse P, Boqaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
 - [5] Hay J L, Atkinson T M, Reeve B B, et al. Cognitive interviewing of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. *Qual Life Res*, 2014, 23(1): 257-269.
 - [6] Gradishar W J, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7794-7803.
 - [7] Jackisch C, Luck H J, Untch M, et al. Weekly nab-Paclitaxel in metastatic breast cancer—summary and results of an expert panel discussion [J]. *Breast Care*, 2012, 7(2): 137-143.
 - [8] Yardley D A, Raefsky E, Castillor R, et al. Phase II study of neoadjuvant weekly nab-paclitaxel and carboplatin, with bevacizumab and trastuzumab, as treatment for women with locally advanced HER2 + breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11(5): 297-305.
 - [9] Roy V, Laplant B R, Gross G G, et al. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound) -paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531) [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(3): 449-453.
 - [10] Blum J L, Savin M A, Edelman G, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes [J]. *Clin Breast Cancer*, 2007, 7(11): 850-856.
 - [11] Yardley D A, Brufsky A, Coleman R E, et al. Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnAcity study): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2016, 17(3): 63.
 - [12] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 345-356.
 - [13] Schwartzberg L S, Arena F P, Mintzer D M, et al. Phase II multi-center trial of albumin-bound paclitaxel and capecitabine in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2012, 12(2): 87-93.
 - [14] Culakova E, Thota R, Poniewierski M S, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study [J]. *Cancer Med*, 2014, 3(2): 434-444.
 - [15] Aoyama T, Takano M, Miyamoto M, et al. Is there any predictor for hypersensitivity reactions in gynecologic cancer patients treated with paclitaxel-based therapy? [J]. *Cancer chemotherapy pharmacol*, 2017, 80(1): 65-69.
 - [16] Kloover J S, den B M H, Van Meerbeeck J P F, et al. Out come of a hyper sensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of pre-medication regimens [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(2): 304-305.
-
- (上接第 27 页)
- [9] Lombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, et al. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial [J]. *Cancer*, 2012, 118(1): 241-247.
 - [10] Johnson J R, Priestman T J, Fotherby K, et al. An evaluation of high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy in women with advanced breast cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 1984, 50(3): 363-366.
 - [11] Jiang D, Huang Y, Han N, et al. Fulvestrant—a selective estrogen receptor down-regulator, sensitizes estrogen receptor negative breast tumors to chemotherapy [J]. *Cancer Letters*, 2014, 346(2): 292-299.
 - [12] Gluck S. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 95(11): 2442-2443.
 - [13] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *European Journal of Cancer*, 2009(45): 228-247.
 - [14] Albain K S, Green S J, Racsins P M, et al. Adjuvant chemo-hormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002(21): 37.
 - [15] Maemura M I, Iino Y, Yokoe T, et al. Combination chemoendocrine therapy containing vindesine for refractory metastatic breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 1997, 4(4): 799-802.
 - [16] Kim R I, Osaki A, Tanabe K, et al. A phase II trial of mitomycin C, 5'-deoxy-5-fluorouridine, etoposide and medroxyprogesterone acetate (McVD-MPA) as a salvage chemotherapy to anthracycline-resistant tumor in relapsed breast cancer and its mechanism(s) of antitumor action [J]. *Oncol Rep*, 2001, 8(3): 597-603.