

不同内分泌治疗方法对激素受体阳性晚期乳腺癌患者疗效的网状Meta分析

姚娟,傅亚富

宁波市北仑区第三人民医院 妇产科,浙江 宁波 315800

【摘要】目的 探讨不同内分泌治疗方法对激素受体(HR)阳性晚期乳腺癌患者的疗效。**方法** 采用关键词检索PubMed、Web of Science、Embase和中国知网,检索时间自2000年1月1日至2019年12月31日,按照纳入排除标准筛选符合要求的随机对照研究,利用Stata 14.0软件进行网状Meta分析,使用哈斯排序法的结果P分数(P-score)对比不同治疗方案的优劣程度,并评估患者无进展生存期(PFS)和总体生存期(OS)的差异。**结果** 本研究共纳入英文文献20篇,其中7篇采用了联合靶向药物的内分泌治疗方法,联合靶向药物组PFS的合并效应量($HR=0.64(95\%CI: 0.54\sim0.76)$);未联合靶向药物治疗组 $HR=0.86(95\%CI:0.75\sim0.98)$;合并分析联合与未联合靶向药物治疗组的(OS)结果为 $HR=0.92(95\%CI:0.84\sim1.01)$ 。结合不良事件发生率(AE)和治疗反应率(TR),结果证明,靶向药物帕博西尼与来曲唑联合应用的疗效最好($P\text{-score}=0.99$),其次为布帕利西布联合氟维司群($P\text{-score}=0.73$)和单用来曲唑($P\text{-score}=0.60$)。**结论** 结合AE和TR作为筛选最优治疗方案的辅助因素,针对HR阳性晚期乳腺癌的患者,建议结合临床,在内分泌治疗的基础上,靶向药物联合治疗将有助于改善患者的PFS。

【关键词】 网状Meta分析;靶向药物;内分泌治疗;乳腺癌

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)11-0041-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.009

Efficacy of different endocrine therapy for patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a network Meta-analysis

YAO Juan, FU Ya-fu

Department of Obstetrics and Gynecology, Third People's Hospital, Beilun District, Zhejiang Ningbo 315800, China

【Abstract】 Objective This study was designed to investigate the efficacy of different endocrine therapy methods in patients with hormone receptor (HR) positive advanced breast cancer. **Methods** From January 1, 2000 to December 31, 2019, PubMed, Web of Science, Embase and CNKI databases were used to search for randomized controlled studies according to the inclusion criteria, and then the data in the literature were extracted. The network Meta-analysis was performed using Stata 14.0 software, and P-score of the Haas ranking method was used to compare the advantages of different treatment regimens, and the differences in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated. **Results** A total of 20 english literatures were included in the study. Seven of them used endocrine therapy with a combination of targeted drugs which the combined effect (hazard ratio, HR) of PFS showed that HR was 0.64 (95%CI: 0.54-0.76). The group without targeted drug treatment had $HR=0.86$ (95%CI: 0.75-0.98), and the combined analysis on the OS of the combined and non-combined targeted drug treatment group showed that $HR=0.92$ (95%CI: 0.84-1.01). Combined with the adverse events (AE) and treatment response (TR), the results showed that the combination of the targeted drug Palbociclib and Letrozole was the best ($P\text{-score}=0.99$), followed by Buparlisib plus Fulvestrant ($P\text{-score}=0.73$) and single use of Letrozole ($P\text{-score}=0.60$). **Conclusion** Combining AEs and TR as co-factors for screening optimal treatment, we recommend clinically that patients with HR positive

breast cancer, endocrine therapy, combined with targeted drugs can help improve PFS in patients with HR positive breast cancer.

【Key words】 network Meta-analysis; targeted drug; endocrine therapy; breast cancer

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,绝经后妇女的个体发病率也随之增加^[1]。绝经后晚期乳腺癌患者大多数是激素受体(hormone receptor, HR)阳性,而内分泌治疗对绝经后HR阳性晚期乳腺癌患者起着重要作用^[2]。常用的临床药物有特异性雌激素受体抑制剂氟维司群(Fulvestrant)、芳香化酶抑制剂来曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、依西美坦(Exemestane)以及雌激素调节剂他莫昔芬(Tamoxifen)^[3]。有研究表明,在治疗绝经后乳腺癌患者中,芳香化酶抑制剂比激素调节剂更加高效,但伴随的是激素受体敏感性减低^[3-4]。基于此,内分泌治疗联合靶向药物作为新的治疗方法,为提高乳腺癌患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和治疗反应率(treatment respond, TR)、降低不良事件(adverse event, AE)发生率带来了很大的益处。虽然近些年有许多临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)报道了内分泌治疗药物和靶向药物的治疗效果,然而这些研究的结果和治疗效果之间仍存在差异与争议,并且缺少该研究领域的系统评价和综合分析。本研究主要利用网状Meta分析的方法,搜集近年来有关内分泌治疗与联合靶向药物对绝经后HR阳性晚期乳腺癌患者的治疗效果,评估并筛选目前临床上最优治疗方案,协助医师对临床治疗方案的制定。

1 资料与方法

1.1 资料

检索数据库 PubMed、Web of Science、Embase 和中国知网,检索时间自2000年1月1日至2019年12月31日,检索范围为国内外的英文RCT,所采用检索式为“endocrine therapy”OR“target therapy”AND “advance/Metastatic breast cancer”AND “hormone receptor positive”, “Fulvestrant”OR“Letrozole”OR “Anastrozole”OR“Exemestane”OR“Tamoxifen”。为了更全面地搜索并获取更多相关文献,人工查阅了多篇文章的参考文献列表,包括已发表的荟萃分析和综述。

文献纳入标准:①患者均是HR阳性的进展期或转移性女性乳腺癌患者;②干预的类型是以下任何一种或多种药物的联合治疗:帕博西尼(Palbociclib)、瑞博西林(Ribociclib)、布帕利西布(Buparlisib)、哌替昔布(Pictilisib)、来曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、依西美坦(Exemestane)、他莫昔芬(Tamoxifen)、氟维司群(Fulvestrant)和安慰剂;③研究试验设计类型是RCT,评估内容为内分泌药物加或不加任何靶向药物的治疗效果,主要监测结果包括PFS、总体生存期(overall survival, OS)、AE和TR。如果其中几篇文献来自相同的试验,则只有最全信息的研究和/或结果被纳入到本网状Meta分析中。

1.2 方法

利用Microsoft Excel 2016从纳入的研究中提取相关数据。对于交叉试验,仅提取第一期数据。符合纳入标准的研究提取信息如下:第一作者姓名、发表年份、抑制途径、临床试验分期、各治疗组药物类型和主要监测结果。本研究的主要结果是PFS和OS,其次为治疗引起的AE和TR,AE和TR作为本研究PFS和OS评估的辅助判断因素,在一定程度上加强了筛选最佳治疗方法的真实治疗效果。

通过使用Cochrane协作网评估RCT 6个方面的偏倚风险来评估研究质量,包括①选择偏倚:分配是否隐藏和盲法;②表现偏倚:参与者是否知情;③检测偏倚:结果记录是否采用盲法;④磨损偏倚:结果是否缺失;⑤报告偏倚:是否选择性报告结果;⑥其他偏倚。质量评价的各个条目偏倚分为高风险、低风险或不明确3个等级。

1.3 统计学方法

本研究使用Stata 14.0统计软件进行分析,分别对乳腺癌患者化疗的检测指标PFS和OS进行分组比较,并使用哈斯排序法^[5]的结果P分数(P-score)对比不同治疗方案的优势程度,P-score评分是基于点估计和网络估计的标准误差,衡量一种干扰因素的作用优于其他因素的确定性程度,P-score结果范围为0~1,数值越大表示优势程度越高。然后结合辅助判断因素AE和TR再次进行分析比较。检查各组数据间

是否存在异质性, $P < 0.05$ 判断为存在异质性, 根据随机效应模型评估合并效应量; $P > 0.05$ 判断为不存在异质性, 此时利用固定效应模型进行评估, 评估结果以 $P < 0.05$ 来判断各组间比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索式初步检索到文献 1823 篇, 利用 End-Note X9 软件筛去重复文献 760 篇及重复利用数据集 35 篇, 并去除会议、信件和综述、非进展期/转移性乳腺癌以及非 HR 阳性的文献, 余下 56 篇文献, 最后通过通读全文进一步去除无法获取研究对象 PFS/OS 数据的文献 26 篇和不包含指定治疗药物的文献 10 篇, 最终纳入文献 20 篇^[6-25]。

2.2 纳入文献特征

所有纳入的文献均为多中心临床试验研究, 分别包括 7 篇 III 期和 13 篇 II 期临床试验研究, 其中 19 篇研究均报道了患者的 PFS 结果, 只有 9 篇研究报道了

患者的 OS 结果。20 篇关于内分泌治疗 HR 阳性的晚期/转移性乳腺癌的 RCT 研究中, 共涉及了 8115 例患者, 年龄范围在 46~65 岁。见表 1。

通过对每个纳入文献按照 Cochrane 风险评估标准进行评价, 综合风险评估结果显示, 所有纳入文献均为 RCT 试验设计, 参与患者分配以及评估结果均不存在高风险条目。见表 2。

2.3 无进展生存期网状 Meta 分析结果

在纳入的 19 篇 PFS 结果中共包含了 24 项独立的 RCT 研究(见图 1), 10 种治疗方法。PFS 研究对象异质性检验 $P < 0.05$, 参照随机效应模型判断, 在联合靶向药物组合并效应量(hazard ratio, HR)=0.64(95%CI: 0.54~0.76, $P < 0.01$); 未联合靶向药物治疗组 HR=0.86(95%CI: 0.75~0.98, $P < 0.01$)。

进一步按照临床试验阶段进行亚组分析, II 期联合靶向药物组 HR=0.55(95%CI: 0.50~0.69, $P < 0.01$); 未联合靶向药物组 HR=0.90(95%CI: 0.87~1.52, $P=0.42$)。III 期联合靶向药物组 HR=0.72(95%CI: 0.58~0.90, $P < 0.01$), 未联合靶向药物组

表 1 纳入文献基本情况

第一作者及发表年份	试验阶段	观察组	对照组	参与人数	观察指标	联合靶向药物
Noguchi 2018 ^[6]	III	氟维司群	阿那曲唑	67	PFS、AE、TR	否
Di Leo 2018 ^[7]	III	布帕利西布+氟维司群	氟维司群	343	PFS、AE、TR	是
Baselga 2017 ^[8]	III	布帕利西布+氟维司群	氟维司群	1147	PFS、AE	是
Robertson 2016 ^[9]	III	氟维司群	阿那曲唑	462	PFS、AE、TR	否
Finn 2016 ^[10]	II	帕博西尼+来曲唑	来曲唑	89	PFS、AE、TR	是
Krop 2016 ^[11]	II	哌替昔布+氟维司群	氟维司群	168	PFS、AE	是
Finn 2016 ^[12]	II	帕博西尼+来曲唑	来曲唑	666	PFS、AE、TR	是
Finn 2015 ^[13]	II	帕博西尼+来曲唑	来曲唑	165	PFS、AE、TR	是
Ellis 2015 ^[14]	II	氟维司群	阿那曲唑	205	OS、AE	否
Robertson 2012 ^[15]	II	氟维司群	阿那曲唑	205	PFS、OS、TR	否
Bergh 2012 ^[16]	III	氟维司群	阿那曲唑	514	PFS、OS	否
Mehta 2012 ^[17]	III	氟维司群+阿那曲唑	阿那曲唑	694	PFS、OS	否
Llombart 2012 ^[18]	II	依西美坦	阿那曲唑	100	PFS、OS、TR	否
Ma 2009 ^[19]	III	他莫昔芬	依西美坦	371	PFS、OS、TR	否
Robertson 2009 ^[20]	II	氟维司群	阿那曲唑	205	PFS、AE、TR	否
Kommareddy 2005 ^[21]	II	氟维司群	他莫昔芬	587	PFS、OS、AE、TR	否
Howell 2004 ^[22]	II	氟维司群	他莫昔芬	587	PFS、OS、AE、TR	否
Mouridsen 2001 ^[23]	II	来曲唑	他莫昔芬	907	PFS、AE、TR	否
Nabholtz 2000 ^[24]	II	阿那曲唑	他莫昔芬	353	PFS、AE、TR	否
Mistry 2018 ^[25]	II	瑞博西林/帕博西尼+来曲唑	来曲唑	280	PFS、OS	是

注: PFS 表示无进展生存期; OS 表示总体生存期; AE 表示不良反应发生率; TR 表示治疗反应率, 包括完全和部分反应

表2 纳入文献风险偏倚评估结果

第一作者及发表年份	随机 序列	盲法 分配	参与 知情	盲法 评估	结果 缺失	报告 偏倚	其 他
Noguchi 2018 ^[6]	+	+	+	+	+	+	-
Di Leo 2018 ^[7]	+	+	+	+	+	+	-
Baselga 2017 ^[8]	+	+	+	?	-	?	+
Robertson 2016 ^[9]	+	+	?	+	+	?	+
Finn 2016 ^[10]	+	+	?	+	-	-	+
Krop 2016 ^[11]	+	+	+	+	-	-	+
Finn 2016 ^[12]	+	+	+	?	+	+	?
Finn 2015 ^[13]	+	+	+	?	?	+	?
Ellis 2015 ^[14]	+	+	?	+	+	-	+
Robertson 2012 ^[15]	+	?	?	+	+	-	+
Bergh 2012 ^[16]	+	+	?	+	+	+	+
Mehta 2012 ^[17]	+	+	+	+	+	+	+
Llombart Cussac 2012 ^[18]	+	+	?	+	?	+	+
Ma 2009 ^[19]	+	+	?	+	-	?	?
Robertson 2009 ^[20]	+	+	+	?	-	+	?
Kommareddy 2005 ^[21]	+	+	+	+	+	?	-
Howell 2004 ^[22]	+	+	+	+	+	-	+
Mouridsen 2001 ^[23]	+	?	?	+	+	+	-
Nabholtz 2000 ^[24]	+	?	+	+	+	-	?
Mistry 2018 ^[25]	+	+	+	+	+	+	+

注: +表示无风险; -表示低风险; ?表示不清楚

$HR=0.82(95\%CI:0.75\sim0.90, P<0.01)$ 。结果表明,联合靶向药物在Ⅱ期临床试验阶段获得更好的PFS结果,而在Ⅲ期没有表现出明显的优势。

对24项PFS研究结果进行合并分析,利用哈斯排序法对各治疗方案的P分数(P-score)进行对比,结果表明,联合靶向药物帕博西尼与来曲唑获得了最高P-score值(0.99),其次为单用来曲唑(P-score=0.79)与瑞博西林+来曲唑(P-score=0.75)。然后将AE和TR作为辅助因素评估最优治疗方案,利用哈斯排序法对比结果显示,帕博西尼+来曲唑方案治疗效果P-score最高(P-score=0.99),其次是布帕利西布+氟维司群(P-score=0.73)与单用来曲唑(P-score=0.60)。

2.4 总体生存期网状Meta分析结果

纳入研究的OS分析结果显示,异质性检验 $I^2=$

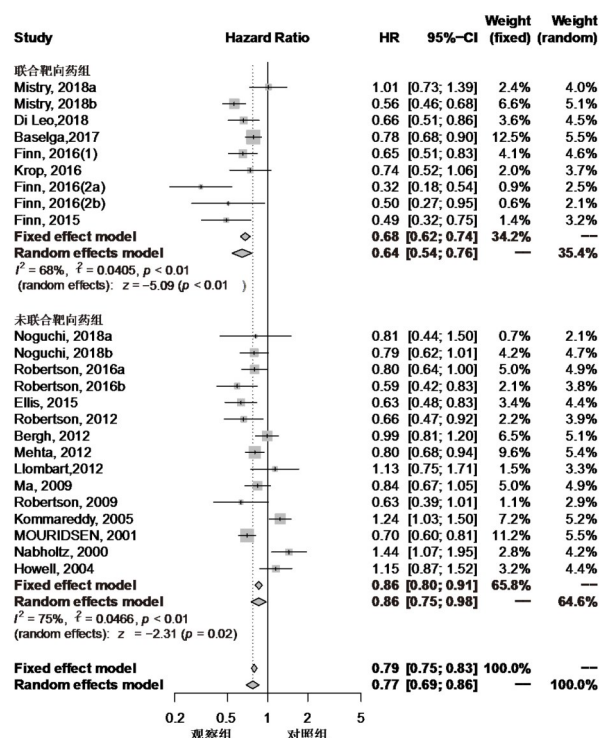


图1 联合与未联合靶向药在观察组与对照组患者中的无进展生存期

43%, $P=0.06$, 因此合并固定效应模型, 合并9篇文献所包含的12项独立研究(见图2), 共8种治疗方法, 其效应量 $HR=0.92(95\%CI:0.84\sim1.01, P=0.09)$ 。以是否联合靶向药物为亚组进一步分析, 联合靶向药物组 $HR=0.83(95\%CI:0.62\sim1.11, P=0.21)$, 未联合靶向药物组 $HR=0.93(95\%CI:0.84\sim1.03, P=0.18)$, 表明合并靶向药物的内分泌治疗并未显著提高患者的OS。

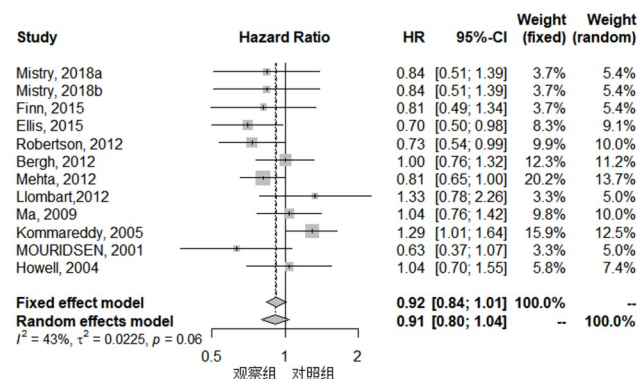


图2 观察组与对照组患者总体生存期比较

3 讨论

内分泌治疗绝经后HR阳性的乳腺癌已经得到了广泛的应用,但是临床上内分泌治疗的耐药性在HR阳性疾病中很常见,并且对于先前经内分泌治疗或其他治疗失败的绝经后妇女,其治疗的具体方案不清楚,因此导致大多数患者不可避免地面临疾病的恶化^[26]。在本研究中,对利用不同药物治疗HR阳性的晚期乳腺癌患者进行了网状Meta分析,并与AE和TR协调后的结果进行对比分析,根据研究结果发现与单一的内分泌治疗药物相比,联合靶向药物(如帕博西尼)治疗仅在Ⅱ期临床试验中表现出明显的优势,而且这种优势仅仅表现在改善患者的PFS方面,而OS并没有得到显著改善。由于参与Ⅲ期临床试验的患者经过一线或二线药物治疗后大部分存在药物抵抗,因而使用了更强的磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases,PI3K)抑制剂布帕利西布(Buparlisib),但是其细胞毒性更高,并没有明显改善患者的PFS和OS结果。

帕博西尼是一种细胞周期蛋白依赖性激酶4和6(cyclin-dependent kinase 4/6,CDK4/6)的抑制剂,可用于HR阳性患者的临床一线和二线治疗,相较于一线的芳香化酶抑制治疗(单用或联合用药),均能显著改善患者的PFS,该靶向药主要通过选择性抑制CDK4/6,阻断肿瘤细胞增殖^[27]。在美国等发达国家,帕博西尼联合来曲唑已作为治疗绝经后晚期转移性乳腺癌的基础方案,两者联合应用对CDK4/6和雌激素受体(estrogen receptor,ER)信号的抑制具有协同作用,从而加强对ER阳性乳腺癌细胞的抑制生长作用^[28]。与此同时,通过阻断ER信号传导的内分泌治疗价值在于其简单、低毒性和更好地保持生活质量,特别是与化学疗法相比,对许多惧怕化疗的患者来说受益很大。此外,在之前的一项Meta分析中,研究发现帕博西尼联合来曲唑或氟维司群的组合与其他单一内分泌治疗相比,PFS的疗效更长,如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦和醋酸甲地孕酮^[29]。

尽管内分泌治疗在治疗HR阳性乳腺癌患者方面取得了显著成功,但并非所有患者都从这种治疗中获益,或者可能仅在疾病进展或复发之前暂时受益。另

外,患者的选择是一个重要问题,因为靶向治疗药物费用昂贵,并且其具有的高毒不良反应(例如布帕利西布^[30])可能削弱靶向抑制肿瘤进展的优势,对于仅通过内分泌治疗就能控制疾病进展的患者,这种联合靶向药物的治疗就会引发过度治疗问题。需要注意的是,在内分泌治疗过程中无法可靠地预测哪些患者会经历疾病复发或进展,这需要联合肿瘤特异性标志物检测来更好地制定联合靶向药物治疗的方案。

综上所述,本研究在综合分析20篇有关HR阳性晚期乳腺癌患者的PFS和OS基础上,将AE和TR作为筛选最优治疗方案的协调因素,从药物与患者双方共同分析与研究,建议应结合临床实际情况,在找到更好的延长患者PFS与提高OS的治疗药物之前,针对HR阳性晚期乳腺癌患者,包括那些处于应用一线或二线治疗方案的患者,推荐联合靶向药物的治疗方法。

【参考文献】

- [1] Zuo T, Zheng R, Zeng H, et al. Female breast cancer incidence and mortality in China, 2013 [J]. *Thoracic Cancer*, 2017, 8(3): 214-218.
- [2] Migliaccio I, Malorni L, Hart C D, et al. Endocrine therapy considerations in postmenopausal patients with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor type 2 negative advanced breast cancers [J]. *BMC Medicine*, 2015, 13(1): 1-6.
- [3] Fan W, Chang J, Fu P. Endocrine therapy resistance in breast cancer: current status, possible mechanisms and overcoming strategies [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(12): 1511-1519.
- [4] Mancuso M R, Massarweh S A. Endocrine therapy and strategies to overcome therapeutic resistance in breast cancer [J]. *Curr Probl Cancer*, 2016, 40(2): S189S23933.
- [5] Rücker G, Schwarzer G. Resolve conflicting rankings of outcomes in network Meta-analysis: partial ordering of treatments [J]. *Res Synth Methods*, 2017, 8(4): 526-536.
- [6] Noguchi S, Ellis M J, Robertson J F R, et al. Progression-free survival results in postmenopausal Asian women: subgroup analysis from a phase III randomized trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON) [J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(3): 356-364.
- [7] Di Leo A, Johnston S, Lee K S, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 87-100.
- [8] Baselga J, Im S A, 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.

- [9] Robertson J F R, Bondarenko I M, 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.
- [10] Finn R S, Martin M, Rugo H S, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925-1936.
- [11] Krop I E, Mayer I A, Ganju V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 811-821.
- [12] Finn R S, Crown J P, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 67.
- [13] Finn R S, Crown J P, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 25-35.
- [14] Ellis M J, Llombart-Cussac A, Feltl 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.
- [15] Robertson J F R, Lindemann J P O, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2): 503-511.
- [16] Bergh J, Jonsson P E, Lidbrink E K, 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.
- [17] Mehta R S, Barlow W E, Albain K S, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(5): 435-444.
- [18] Llombart-Cussac A, Ruiz A, Antón A, et al. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(1): 241-247.
- [19] Ma C X, Ellis M J. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the european organisation for research and treatment of cancer breast cancer cooperative group[J]. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*, 2009, 20(3): 331-332.
- [20] Robertson J F R, 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.
- [21] Kommareddy A, Ellis M J. 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*, 2005, 16(2): 184.
- [22] Howell A, Robertson J F R, 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.
- [23] Mouridsen H. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(10): 2596-2606.
- [24] Nabholz J M, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a north American multicenter randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(22): 3758-3767.
- [25] Mistry R, May J R, Suri G, et al. Cost-effectiveness of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole and letrozole monotherapy in the first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer: a U. S. payer perspective [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(6): 514-523.
- [26] Filippi R, Montemurro F. Changing paradigms in the treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(8): 52-56.
- [27] Turner N C, Ro J, Andr F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 27(4): 209-219.
- [28] Knudsen E S, Witkiewicz A K. Defining the transcriptional and biological response to CDK4/6 inhibition in relation to ER+/HER2- breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 69111-69123.
- [29] Chirila C, Mitra D, Colosia A, et al. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network Meta-analysis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(8): 1457.
- [30] Elena G, Andrea M, Rossella M, et al. Buparlisib, an oral pan-PI3K inhibitor for the treatment of breast cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(3): 421-431.

收稿日期:2021-04-16

本文编辑:蒋少薇