

乳腺癌内分泌治疗进展

迪力努尔·艾麦提¹, 马秀英¹, 王 薇^{2*}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医医院普外二科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年7月29日; 录用日期: 2023年8月21日; 发布日期: 2023年8月29日

摘 要

乳腺癌是一种常见的严重威胁女性健康的恶性肿瘤。内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌患者的一线治疗方法, 具有延长生存期、治疗方式简单、副作用较化疗小等特点, 在乳腺癌治疗中占着重要的地位。随着内分泌治疗的广泛应用, 内分泌治疗耐药成为临床上面临的重大问题, 而内分泌治疗联合靶向治疗弥补了该缺点。本文就乳腺癌内分泌治疗的进展作综述。

关键词

乳腺癌, 内分泌治疗, 抗雌激素类药物, AIs, 促黄体生成素释放激素拮抗剂

Advances in Endocrine Therapy for Breast Cancer

Dilnur·Amat¹, Xiuying Ma¹, Wei Wang^{2*}

¹The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Second Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jul. 29th, 2023; accepted: Aug. 21st, 2023; published: Aug. 29th, 2023

Abstract

Breast cancer is a common malignant tumor that poses a serious threat to women's health. For hormone receptor-positive breast cancer, endocrine therapy has become the main treatment for prolonging survival, simplicity of treatment and less side effects than chemotherapy, and plays an important role in breast cancer treatment. However, with the widespread use of endocrine thera-

*通讯作者。

py, the emergence of drug resistance has made endocrine therapy more difficult, and endocrine therapy combined with targeted therapy to compensate for this drawback. This article reviews the progress of endocrine therapy for breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, Endocrine Therapy, Anti-Estrogenic Drugs, AIs, Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Antagonists

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是女性最常见、发病率最高的恶性肿瘤，严重危害女性身心健康，多见于 45~55 岁女性[1]。受生活方式、生殖观念的改变等因素影响，中国乳腺癌的发病率逐年上升。2020 年全球癌症统计[2]报告了乳腺癌 230 万新病例(11.7%)，死亡率为 6.7%，Soerjomataram [3]等预测到 2070 年病例将达到 440 万。随着分子生物学的研究和循证医学的发展，乳腺癌的术式从最初的乳腺癌根治术、乳腺癌扩大根治术发展到乳腺癌改良根治术、保乳术、前哨淋巴结活检术等，且乳腺癌的治疗模式从单纯的手术切除发展到综合治疗即以手术为主，以化疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗等为辅的治疗模式。乳腺癌内分泌治疗旨在通过控制雌激素的产生和调控雌激素的作用尽可能降低激素受体(hormone receptor, HR)阳性患者体内的雌激素水平，以达到抑制肿瘤生长的目的。内分泌治疗具有减少复发几率、延长生存期、治疗方式简单、副作用少等特点，是 HR+/HER2-乳腺癌的主要治疗方法。HR+/HER2-乳腺癌约占所有乳腺癌的 70%，其中 90%属于早期乳腺癌[4]。

2. 内分泌治疗乳腺癌药物类型

20 世纪 70 年代，他莫昔芬的问世，使乳腺癌内分泌治疗有了新的突破，20 世纪 90 年代第三代芳香化酶抑制剂的出现使乳腺癌内分泌治疗进入新阶段。目前临床上常用的内分泌治疗药物包括抗雌激素类药物、第三代芳香化酶抑制剂、促黄体生成素释放激素拮抗剂和孕激素类似物，其中第三代芳香化酶抑制剂较常用药。

2.1. 抗雌激素类药物

雌激素在一定程度上会增加乳腺癌的患病率[5]。抗雌激素药物与雌二醇竞争乳腺肿瘤细胞表面的雌激素受体(estrogen receptor, ER)，通过与 ER 形成稳定的复合物来抑制乳腺肿瘤细胞增殖。该类药物包括他莫昔芬、雷洛昔芬、托瑞米芬等。他莫昔芬(Tamoxifen, TAM)是临床最高应用的一种乳腺癌内分泌治疗药物，与雌二醇竞争性结合雌激素受体，仅使 AF2 失活，而 AF1 活性依然存在，且有类雌激素作用。TAM 主要用于治疗女性复发转移性乳腺癌及乳腺癌术后转移的辅助治疗、预防复发等。每日口服他莫昔芬 5 mg 持续 3 年可显著预防停药 7 年后非浸润性乳腺癌的复发，而没有长期不良事件[6]。DATA 研究评估 HR 阳性早期乳腺癌患者在接受他莫昔芬辅助治疗 2~3 年后，继续接受 3 年或 6 年阿那曲唑治疗的获益情况。研究结果表明，不对全部绝经后 HR 阳性乳腺癌患者采用 AI 序贯延长至 5 年以上[7]。而且，他莫昔芬对骨骼具有保护作用，增加骨密度(bone mineral density, BMD)。但 TAM 长期用药可发生高钙血症、子宫内腺癌、血栓栓塞性合并症等严重不良事件，降低患者获益。雷洛昔芬降低绝经后妇女骨质疏松

松症患者或浸润性乳腺癌高危人群浸润性乳腺癌的发生风险,降低椎体骨折发生率增加 BMD,主要用于预防和绝经后妇女的骨质疏松症[8][9]。雷洛昔芬可增加静脉血栓栓塞事件的危险性并且其在乳腺癌患者中的安全性尚无足够的研究。其他抗雌激素类药物如托瑞米芬(Toremifene, TOR)是 TAM 的氯乙基衍生物,药理机制与 TAM 相似。TOR 在绝经前乳腺癌中具有明显疗效,较 TAM 有更低的致子宫内膜增厚的可能性,常被用于代替 TAM [10]。但其相关临床试验较少。TOR 亦用于绝经后妇女 ER(+)或病理类型不详的转移性乳腺癌的治疗。单用 TOR 治疗晚期乳腺癌效果欠佳,联用 TAM 可有效提高 ER 亲和力,使下丘脑-垂体-卵巢轴反馈系统功能紊乱,增强抗肿瘤作用。但 TOR 发生骨折的几率较高。

2.2. 孕激素类似物

与孕激素受体结合,进而抑制雌二醇同 ER 的结合,降低机体内雌激素水平;抑制下丘脑促性腺激素释放素,从而降低机体内促卵泡激素与促黄体生成素水平,同时还可诱导肝 α -还原酶增加对机体内雌激素的降解速度,从而阻碍雌激素的合成[11]。该类物质包括甲地孕酮、甲羟孕酮。甲地孕酮可预防子宫内膜增生,与他莫昔芬联用可提高治疗效果、改善预后[12]。

2.3. 第三代芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitors, AIs)

所有雌激素都是由芳香化酶将雄激素芳香化而成,AIs 可以抑制雄激素芳香化为雌激素,减少雌激素生成,从而治疗 ER(+)乳腺癌。新辅助内分泌治疗绝经后 HR(+)患者,推荐第三代 AIs,而绝经前 HR(+)患者,可选择 AIs 联合卵巢功能抑制。第三代 AIs 可降低乳腺癌复发的风险,疗效优于其他抑制剂[13]。它包括甾体类芳香化酶抑制剂(SAI)如依西美坦和非甾体类芳香化酶抑制剂(NSAI)如来曲唑、阿那曲唑。FATA-GIM3 试验得出 AIs 治疗 5 年的疗效并不优于他莫昔芬 2 年 + AIs 3 年,且这三种 AIs 疗效均相似[14]。在接受他莫昔芬 2~3 年的 HR(+)绝经后乳腺癌患者中,5 年来曲唑比 2~3 年来曲唑治疗可明显改善 DFS (无病生存期) [15]。IBIS-II 研究证实阿那曲唑可显著持续减少乳腺癌的发病率,治疗 5 年对预防高危绝经后妇女的乳腺癌具有持续的长期效果[16]。但 AIs 会增加骨质疏松症和骨折的风险,使用地诺单抗作为 AIs 的辅助治疗可显著减少临床骨折[17][18]。

2.4. 促黄体生成素释放激素拮抗剂(Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Antagonist, LH-RHa)

LH-RHa 通过作用于垂体-卵巢轴,抑制垂体分泌促黄体生成激素,降低血清雌二醇,联合内分泌治疗可以提高高复发风险绝经前乳腺癌患者的 DFS,降低不良反应。它具有可逆性,停药后患者卵巢功能可快速恢复正常。LH-RHa 包括戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林等,其中戈舍瑞林、亮丙瑞林已在我国上市。SOFT 试验二次分析得出他莫昔芬、戈舍瑞林分别在乳腺癌基因组低风险、基因组高风险患者中获益[19]。戈舍瑞林可用于围绝经期和绝经前乳腺癌患者。但 LH-RHa 可引起可逆性 BMD 减低,从而增加骨质疏松和骨折风险。

2.5. 雌激素受体下调剂(Selective Estrogen Receptor Down-Regulators, SERDs)

SERDs 使 ER 上的转录活性区域 AF1 (Activation Function-1)和 AF2 (Activation Function-2)均失活,并加速了 ER 的降解与功能丧失,所以氟维司群既是 ER 拮抗药,同样也是 ER 下调药。氟维司群作为首个 SERD 药物,与 ER 结合力较 TAM 强。目前不仅是 HR(+)晚期乳腺癌的一线治疗方案,而且已成为各类分子靶向药物联合内分泌治疗的基石。FALCON 研究显示,氟维司群 500 mg 相比 AIs 更有效,可显著延长 PFS (无进展生存期, progression-free survival) [20]。

FRIEND 研究[21]探索氟维司群对比 AI 药物依西美坦一线治疗绝经后辅助 NSAI 治疗失败的

HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的疗效与安全性。结果表明对于辅助 AI 治疗复发后的患者，治疗方案由 AI 转换为氟维司群，不但可行，更是获益显著。FRIEND 研究更加贴合我国临床实际，它的结果真正为我国患者人群的临床需求提供了具有循证医学证据的选择。

3. 耐药及内分泌联合靶向治疗

尽管内分泌疗法在大多数患者中最初有效，但随着时间的推移，恶性细胞可能进一步获得新的突变和基因表达改变从而产生耐药。内分泌治疗药物的耐药机制比较复杂，跟 ER 基因的异常表达、生长因子信号通路的异常激活及其下游信号的上调、细胞周期调控蛋白表达异常、细胞自噬和凋亡的调控异常基因异常等有关[22]。内分泌治疗耐药性分为原发性和继发性，相较于继发耐药，原发耐药更令临床医生感到棘手。约 30%的患者会出现原发内分泌治疗耐药，约 30%初治有效患者在 10 年内继发耐药。随着对内分泌治疗耐药机制的研究进展，内分泌治疗联合靶向药物克服耐药成为热点。靶向治疗是指针对已经明确的靶点研发相应的靶向药物，药物进入体内特异选择靶点结合，使肿瘤细胞死亡而肿瘤细胞周围正常组织细胞不会被涉及，该治疗模式有针对性强，副作用小，精准度高等特点。国内外指南中，内分泌单药治疗推荐等级逐渐下降，内分泌联合靶向已成为主流选择。目前针对相关靶点药物的研究有 CDK4/6 抑制剂、PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂、HDAC 抑制剂、IGF 抑制剂等。目前的研究显示，依维莫司、哌柏西利等靶向药物联合内分泌治疗已取得显著临床获益，更多逆转耐药的新型靶向药物也正在试验研究进行中。

3.1. 内分泌联合 CDK4/6 抑制剂

CDK (细胞周期蛋白依赖性激酶 cyclin-dependent kinase) 4/6-Rb 通路抑制剂细胞周期由 G1 期(DNA 合成前期)进入 S 期(DNA 合成期)的关键性调控位点“R”点，是细胞增殖过程的限速关键点，该点的调控异常与肿瘤的发生、发展关系密切。CDK4 和 CDK6 是细胞周期的关键调节因子，CDK4/6i (CDK4/6 抑制剂)抑制 CDK4/6 和 CyclinD1 的结合，进而抑制 Rb 蛋白的磷酸化阻滞细胞从 G1 期进入 S 期[23]。在内分泌治疗敏感人群中，以 PFS 和 OS (总生存, overall survival)为双终点，CDK4/6i 联合氟维司群疗效均优于联合 AI；在内分泌耐药人群中，以 PFS 为终点，CDK4/6i 联合氟维司群优于 AKT 抑制剂联合氟维司群，以 OS 为终点，二者均较优[24]。德国妇科肿瘤小组(AGO)指南 HR+/HER2-晚期乳腺癌术后辅助内分泌治疗推荐中，建议若既往接受过 TAM 治疗，则优选联合 AI；若既往接受过 AI 治疗，则优选联合氟维司群。2022 年的中国临床肿瘤学会指南中同样强调了按照既往内分泌治疗方案来选择 CDK4/6i 联合治疗方案[25]。大量研究确定了 CDK4/6i 联合内分泌治疗在 ER(+) ABC 患者中的地位与作用。当前 CDK4/6i 联合内分泌治疗已成为国内外诸如美国国立综合癌症网络(NCCN)、中国临床肿瘤学会(CSCO)、中国抗癌协会(CACA)、晚期乳腺癌(ABC5)等众多指南的一线治疗推荐。哌柏西利、阿贝西利、瑞博西利等 CDK4/6i 已被 FDA (美国食品药品监督管理局, Food and Drug Administration)批准用于乳腺癌[26]。MONARCH-2 研究、MONARCH plus 研究、monarchE 研究及 MonarcHER 研究等证实，乳腺癌内分泌治疗原发耐药的患者，在内分泌治疗基础上加用阿贝西利能有效地改善 PFS 和 OS [27] [28] [29] [30] [31]。

总体而言，CDK4/6i 联合治疗，至少目前认为在 PFS 方面显著优于单药治疗，但还缺少有力证据支持 OS 的延长，有待于进一步观察。目前 CDK4/6i 新辅助内分泌治疗广泛布局，多向探索，在目前报告的结果中，CDK4/6i 的疗效并不一致。

3.2. PI3K (磷脂酰肌醇 3 激酶)/AKT (蛋白激酶 B、PKB)/mTOR (哺乳类动物雷帕霉素靶蛋白) 信号通路抑制剂

PI3K/AKT/mTOR 是细胞内存在的一个重要的信号通路，在肿瘤细胞增殖生长、血管新生和转移以及对放化疗的拮抗中发挥重要作用，且与 ER+乳腺癌的肿瘤发生和内分泌的激发耐药有关，对于

PI3K/AKT/mTOR 通路的异常激活的抑制也成为克服 ER+乳腺癌内分泌治疗耐药的治疗策略。该通路异常激活与乳腺癌密切相关,抑制该信号通路中的相关靶点,对乳腺癌治疗有重要意义。目前,相关药物包括 PI3K 抑制剂、AKT 抑制剂、mTOR 抑制剂。因 mTOR 抑制剂可引起负反馈机制,激活上游分子,PI3K-AKT-mTOR 通路进一步被活化,双重 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂避免负反馈机制,有效阻断该通路的激活,从而起抗肿瘤作用。

3.2.1. PI3K 抑制剂

阿培利司等是 PIK 抑制剂药物。BYLieve 研究评估了阿培利司联合内分泌治疗用于 CDK4/6 抑制剂 + AI/氟维司群治疗进展的 HR+/HER2-、PIK3CA 突变乳腺癌患者的疗效[32]。结果证实阿培利司联合 AI/氟维司群能临床获益。但阿培利司可引起高血糖症。FDA 于 2022 年 4 月 6 日批准阿培利司上市,但国内仍未上市。

3.2.2. AKT 抑制剂

Capivasertib 是一种口服小分子 AKT 抑制剂, Capivasertib 联用氟维司群治疗比单用氟维司群治疗的无进展生存期显著延长 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者[33]。2023 年 1 月, FDA 授予 Capivasertib 用于治疗 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者。

3.2.3. mTOR 抑制剂

依维莫司就是首个应用于乳腺癌治疗的 mTOR 抑制剂,依维莫司联合依西美坦用于治疗 NSAI 失败的 HR+/HER2-绝经晚期乳腺癌患者,依维莫司已被纳入医保。BOLERO-2 研究证实了依维莫司联合依西美坦较单用依西美坦 PFS 显著延长,而基于中国开展的 BOLERO-5 研究也验证了 BOLERO-2 研究结果[34] [35]。依维莫司于 2012 年被 FDA 批准与依西美坦联合治疗内分泌治疗失败的 HR+/HER2-绝经后晚期乳腺癌。此外,针对 PI3K 的激酶抑制剂也已经在海外获批上市,适用于治疗接受内分泌治疗期间或治疗后病情进展、携带 PI3KCA 突变的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者。

3.3. HDAC 抑制剂

HDAC (histone deacetylases, 组蛋白脱乙酰酶)是组蛋白修饰过程中一类重要的酶,催化并调控组蛋白去乙酰化。HDAC 抑制剂是潜在的抑制增殖的化合物,它可以诱导细胞凋亡,从而起到抗肿瘤、克服内分泌耐药作用。HDAC 抑制剂包括西达本胺、恩替诺特等,其中西达本胺是我国唯一上市的 HDAC 抑制剂药物,而恩替诺特是第一个在乳腺癌 II 期临床随机对照研究中得到阳性结果的 HDAC 抑制剂,也是唯一一个处于乳腺癌晚期临床开发的 HDAC 抑制剂。2020 年公布的 E2112 研究数据提示,恩替诺特联合依西美坦并未提高既往 NSAI 治疗耐药性晚期乳腺癌患者的 PFS 和 OS [36]。ACE 研究结果显示西达本胺 + 依西美坦显著延长 PFS [37]。2021 年指南建议,对于 TAM 治疗失败的患者, AI + 西达本胺为 I 级推荐;对于 NSAI 治疗失败患者, SAI + 西达本胺为 I 级推荐。

3.4. IGF 抑制剂

IGF (胰岛素样生长因子, insulin-like growth factor)是一种人源化 IgG1 单克隆抗体。结合 IGF-1 和 IGF-2,抑制其促进生长的信号传导并抑制依维莫司对 AKT 的激活[38]。Xentuzumab 珍托单抗 + 依维莫司 + 依西美坦等多药联合治疗研究证实珍托单抗的安全性,但其对 PFS 没有益处[39]。

4. 小结

众多研究表明,在传统内分泌治疗的基础上联合靶向药物的效果优于单一治疗。发现新的耐药机制和新的联合治疗方案,解决乳腺癌内分泌耐药问题,提高疗效,改善预后。

参考文献

- [1] 赵鑫, 邓姗. 年轻未生育的早期乳腺癌患者内分泌治疗期间发生子宫内膜增生的管理策略探讨[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(5): 681-684.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Soerjomataram, I. and Bray, F. (2021) Planning for Tomorrow: Global Cancer Incidence and the Role of Prevention 2020-2070. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 663-672. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00514-z>
- [4] 刘斌亮, 谢宁, 欧阳取长. 早期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的治疗选择与思考[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(6): 482-487.
- [5] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019) Type and Timing of Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Risk: Individual Participant Meta-Analysis of the Worldwide Epidemiological Evidence. *Lancet*, **394**, 1159-1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
- [6] Lazzeroni, M., Puntoni, M., Guerrieri-Gonzaga, A., *et al.* (2023) Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Recurrence in Breast Noninvasive Neoplasia: A 10-Year Follow-Up of TAM-01 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3116-3121. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02900>
- [7] Tjan-Heijnen, V.C.G., Lammers, S.W.M., Geurts, S.M.E., *et al.* (2023) Extended Adjuvant Aromatase Inhibition after Sequential Endocrine Therapy in Postmenopausal Women with Breast Cancer: Follow-Up Analysis of the Randomised Phase 3 DATA Trial. *eClinicalMedicine*, **58**, Article ID: 101901. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.101901>
- [8] 孙蓉. 内分泌干预治疗对于女性乳腺癌发生关联的荟萃分析[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2021.
- [9] 郭宗儒. 以雌受体为靶标的骨质疏松治疗药雷洛昔芬[J]. 药学学报, 2021, 56(7): 2033-2038.
- [10] 地里呼玛尔·吐鲁洪, 李欣芳. HR+/HER2-乳腺癌内分泌治疗的研究进展[J]. 东南国防医药, 2021, 23(4): 387-392.
- [11] 黄汉生. 乳腺癌内分泌治疗进展[J]. 中国现代医生, 2020, 58(14): 178-181.
- [12] 张杨梅, 周一舟, 王翔, 等. 内分泌治疗方法治疗乳腺癌的价值研究[J]. 中国保健营养, 2019, 29(19): 45.
- [13] 吕丹, 吴云, 马飞. 2021 年乳腺癌治疗新进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(1): 85-93.
- [14] De Placido, S., Gallo, C., De Laurentiis, M., *et al.* (2018) 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. *The Lancet Oncology*, **19**, 474-485. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30116-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30116-5)
- [15] Del Mastro, L., Mansutti, M., Bisagni, G., *et al.* (2021) Extended Therapy with Letrozole as Adjuvant Treatment of Postmenopausal Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 1458-1467. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00352-1)
- [16] Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J.F., *et al.* (2020) Use of Anastrozole for Breast Cancer Prevention (IBIS-II): Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **395**, 117-122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32955-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32955-1)
- [17] Gnant, M., Pfeiler, G., Steger, G.G., *et al.* (2019) Adjuvant Denosumab in Postmenopausal Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer (ABCSG-18): Disease-Free Survival Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 339-351. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30862-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30862-3)
- [18] 詹和道, 姚江凌, 崔红旺. 地诺单抗对比双膦酸盐类治疗骨质疏松有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1384-1388.
- [19] Johansson, A., Dar, H., van't Veer, L.J., *et al.* (2022) Twenty-Year Benefit from Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Patients with Breast Cancer in a Controlled Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 4071-4082. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02844>
- [20] Robertson, J.F.R., Bondarenko, I.M., Trishkina, E., *et al.* (2016) Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (Falcon): An International, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet*, **388**, 2997-3005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3)
- [21] Wang, J., Cai, L., Song, Y., *et al.* (2023) Clinical Efficacy of Fulvestrant Versus Exemestane as First-Line Therapies for Chinese Postmenopausal Oestrogen-Receptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 -Advanced Breast Cancer (FRIEND Study). *European Journal of Cancer*, **184**, 73-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.007>
- [22] 阿迪莱·艾萨, 赵菁, 袁瑛. 乳腺癌内分泌治疗耐药机制的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(7): 702-709.
- [23] 夏雯, 王树森. 激素受体阳性乳腺癌靶向治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(13): 635-639.
- [24] Brandão, M., Maurer, C., Ziegelmann, P.K., *et al.* (2020) Endocrine Therapy-Based Treatments in Hormone Recep-

- tor-Positive/HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *ESMO Open*, **5**, E000842. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000842>
- [25] Ditsch, N., Wöcke, A., Untch, M., *et al.* (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care*, **17**, 403-420. <https://doi.org/10.1159/000524879>
- [26] 易宗毕. 《HR+/HER2-转移性乳腺癌患者内分泌治疗和靶向治疗: ASCO 更新版指南》解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(4): 37-42.
- [27] Sledge Jr., G.W., Toi, M., Neven, P., *et al.* (2020) 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. *JAMA Oncology*, **6**, 116-124. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
- [28] Zhang, Q.Y., Sun, T., Yin, Y.M., *et al.* (2020) MONARCH plus: Abemaciclib plus Endocrine Therapy in Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: The Multinational Randomized Phase III Study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1758835920963925>
- [29] Johnston, S.R.D., Harbeck, N., Hegg, R., *et al.* (2020) Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3987-3998. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>
- [30] Rugo, H.S., O'Shaughnessy, J., Boyle, F., *et al.* (2022) Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer: Safety and Patient-Reported Outcomes from the monarchE Study. *Annals of Oncology*, **33**, 616-627. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.006>
- [31] Sledge Jr., G.W., Toi, M., Neven, P., *et al.* (2017) MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2875-2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>
- [32] Rugo, H.S., Lerebours, F., Ciruelos, E., *et al.* (2021) Alpelisib plus Fulvestrant in PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer after a CDK4/6 Inhibitor (BYLieve): One Cohort of a Phase 2, Multicentre, Open-Label, Non-Comparative Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 489-498. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00034-6)
- [33] Turner, N.C., Oliveira, M., Howell, S.J., *et al.* (2023) Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **388**, 2058-2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>
- [34] Beaver, J.A. and Park, B.H. (2012) The BOLERO-2 Trial: The Addition of Everolimus to Exemestane in the Treatment of Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Future Oncology*, **8**, 651-657. <https://doi.org/10.2217/fon.12.49>
- [35] Shao, Z., Cai, L., Wang, S., *et al.* (2021) 238P BOLERO-5: A Phase II Study of Everolimus and Exemestane Combination in Chinese Post-Menopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **32**, S463. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.521>
- [36] Connolly, R.M., Zhao, F., Miller, K.D., *et al.* (2021) E2112: Randomized Phase III Trial of Endocrine Therapy plus Entinostat or Placebo in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3171-3181. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00944>
- [37] Jiang, Z., Li, W., Hu, X., *et al.* (2019) Tucidinostat plus Exemestane for Postmenopausal Patients with Advanced, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer (ACE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 806-815. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30164-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30164-0)
- [38] Biello, F., Platini, F., D'Avanzo, F., *et al.* (2021) Insulin/IGF Axis in Breast Cancer: Clinical Evidence and Translational Insights. *Biomolecules*, **11**, Article No. 125. <https://doi.org/10.3390/biom11010125>
- [39] Schmid, P., Cortes, J., Joaquim, A., *et al.* (2023) XENERA-1: A Randomised Double-Blind Phase II Trial of Xentuzumab in Combination with Everolimus and Exemestane versus Everolimus and Exemestane in Patients with Hormone Receptor-Positive/her2-Negative Metastatic Breast Cancer and Non-Visceral Disease. *Breast Cancer Research*, **25**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01649-w>