

氟维司群治疗绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌的临床研究进展

王丹宁,赵金波

(辽宁省大连市大连医科大学附属第二医院,辽宁 大连 116021)

摘要:乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤,针对激素受体阳性的晚期乳腺癌,通过阻断雌激素作用通路的内分泌治疗已成为其主要的治疗方式之一。氟维司群作为一种新的雌激素受体阻断剂,由于可以选择性下调雌激素受体水平,同时具备亲和力高、无他莫昔芬的雌激素部分激动剂活性、不良反应发生率等特点,因此受到了广泛关注。近年来针对氟维司群的临床研究主要集中在绝经后激素受体阳性乳腺癌的一线治疗,及与其它药物如 AI 类内分泌药物、CDK 抑制剂及靶向药物等联合用药方面。本文就目前国内外关于氟维司群治疗绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌的临床研究进展综述如下。

关键词:氟维司群;绝经后妇女;激素受体阳性;晚期乳腺癌

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.13.002

文章编号:1006-1959(2018)13-0004-05

Progress in the Clinical Study of Fulvestrant in the Treatment of Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer

WANG Dan-ning,ZHAO Jin-bo

(The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University,Dalian 116021,Liaoning,China)

Abstract:Breast cancer is a hormone-dependent tumor.Endocrine therapy that blocks the estrogen pathway has become one of the main treatments for hormone receptor-positive advanced breast cancer.As a new estrogen receptor blocker,fulvestrant can selectively down-regulate estrogen receptor levels,and has high affinity,tamoxifen-free estrogen partial agonist activity,and incidence of adverse reactions.It has received a lot of attention because of its low profile.In recent years,clinical studies on fulvestrant have focused on first-line treatment of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer,and in combination with other drugs such as AI endocrine drugs,CDK inhibitors and targeted drugs.In this paper,the current research progress on the clinical research of fulvestrant in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer is summarized as follows.

Key words:Fulvestrant;Postmenopausal women;Hormone receptor positive;Advanced breast cancer

乳腺癌是具有高度激素依赖性的肿瘤,自上世纪七十年代末,其发病率一直呈上升趋势,位居女性恶性肿瘤的首位。其中约 70% 的乳腺癌为激素受体阳性乳腺癌,是乳腺癌中最常见的亚型,内分泌治疗是其主要的治疗方式^[1-4]。早期乳腺癌患者中约 30%~40% 最终局部复发或转移。针对激素受体阳性的晚期乳腺癌患者,国内外指南均推荐,在肿瘤进展缓慢、无内脏危象、未出现内分泌治疗耐药的情况下,应优先选择内分泌治疗。

乳腺癌内分泌治疗真正进入临床始于二十世纪七十年代他莫昔芬的应用。随后,第一代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor,AI)(如氨鲁米特)、第二代 AI(如法曲唑、福美司坦等)直至目前被广泛应用的疗效和选择性更好、毒性作用更低的第三代 AI(如来曲唑、阿那曲唑及依西美坦)依次被研发及应

用于临床。氟维司群作为一种新的雌激素受体(estrogen receptor,ER)下调剂,可竞争性结合 ER,阻止内源性雌激素与 ER 的结合,从而阻断雌激素调节的基因转录通路。氟维司群的亲和力较他莫昔芬高,且与他莫昔芬不同,氟维司群与 ER 结合后可迅速激发受体发生形态改变,降低雌激素受体浓度而损害肿瘤细胞^[5]。更重要的一点,他莫昔芬可使子宫内膜增厚,有增加子宫内膜癌发生率的危险,氟维司群没有他莫昔芬这一雌激素受体激动活性,不良反应发生率较小。经临床试验证实疗效后,分别于 2002 年、2004 年及 2011 年在美国、欧洲及我国上市^[6-7]。

近年来,关于晚期乳腺癌内分泌治疗的相关研究进展飞快,针对氟维司群的 III 期临床研究也不断涌现。随着各项研究结果的公布,氟维司群在临床中的应用受到了越来越多的关注和认可。本文就目前国内外关于氟维司群临床治疗进展作一综述。

1 氟维司群剂量相关研究

氟维司群最初批准上市的剂量为 250 mg,后有相关研究认为氟维司群存在剂量依赖性。2011 年 10

作者简介:王丹宁(1991.8-),女,河北邢台人,硕士,研究方向:乳腺癌的综合治疗

通讯作者:赵金波(1966.6-),女,辽宁葫芦岛人,硕士,教授,主任医师,研究方向:肿瘤的综合治疗

月 26 日一项关于氟维司群用量的国际随机、双盲、平行对照、多中心、Ⅲ期临床研究 CONFIRM^[9]公布了研究结果。该研究将 736 例患者随机分为氟维司群 500 mg 组及氟维司群 250 mg 组, 给药方案分别为氟维司群 5 ml×2 及氟维司群 5 ml×1+外观完全相同的安慰剂 5 ml×1, 第 1 个月的第 0、14、28 天, 以后每 28 d 1 次, 肌肉注射。分析结果显示 500 mg 组患者较 250 mg 组 PFS 显著延长, 分别为 6.5 个月和 5.5 个月 ($HR=0.8$; $95\%CI:0.68\sim0.94$; $P=0.006$), 中位 OS 分别为 26.4 和 22.3 个月($HR=0.81$; $95\%CI:0.69\sim0.96$; $P=0.02$), 疾病进展风险降低近 20%, 中位缓解持续时间分别为 16.6 个月和 13.9 个月, 安全事件两组无明显差别。该研究证实在一线内分泌治疗后疾病进展的绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌患者, 氟维司群 500 mg 与 250 mg 相比可降低 19% 的死亡风险, 并提高了 4.1 个月的中位 OS, 整体疗效优于 250 mg, 且耐受性良好。也是基于此项研究结果, 氟维司群 500 mg 应用剂量在欧洲和北美被批准上市。

随后我国学者进行了一项随机、双盲的 CHINA CONFIRM 研究^[10], 结果显示 500 mg 组与 250 mg 组 PFS 分别为 8.0 个月及 4.0 个月 ($HR = 0.75$; $95\%CI: 0.54\sim1.03$; $P=0.078$), 且 500 mg 剂量组较 250 mg 剂量组在客观有效率 (ORR) 和临床获益率 (CBR) 上均有所改善, 且不增加不良事件的发生。亚组分析中, 经 AI 类治疗后复发转移组, 氟维司群 500 mg 组较 250 mg 组的 PFS 差异更为显著, 分别为 5.8 个月何 2.9 个月, HR 为 0.65。总的研究结果与国际 CONFIRM 研究一致, 均证实应用氟维司群 500 mg 比 250 mg 取得的效果更好, 并且相较其他抗雌激素药物, 在经 AI 类治疗后的复发转移患者效果可能更明显。

2 氟维司群用于一线内分泌治疗研究

早期的 FIRST^[11] II 期临床研究对比了氟维司群 500 mg 和阿那曲唑 1 mg 作为绝经后 ER 阳性晚期乳腺癌一线内分泌治疗的疗效, 结果显示, 两组患者死亡率分别为 61.8% (氟维司群 500 mg, $n=63$) 和 71.8% (阿那曲唑, $n=74$), OS 风险比为 0.70 ($P=0.04$), 中位 OS 分别为 54.1 个月和 48.4 个月, 组间治疗效果分析大致一致, 未观察到新的安全问题。

FALCON 研究^[12]为基于 FIRST 的一项随机、双盲、国际, III 期临床研究, 该研究入组了 462 例患者 (氟维司群 500 mg, $n=230$, 阿那曲唑, $n=232$), 主要

研究终点为 PFS。结果显示氟维司群组与阿那曲唑组中位 PFS 分别为 16.6 个月 ($95\%CI:13.83\sim20.99$) 及 13.8 个月 ($95\%CI:11.99\sim16.59$)。前者 PFS 显著延长 ($HR=0.797$; $95\%CI:0.637\sim0.999$; $P=0.0486$)。氟维司群组最常见的不良反应为关节痛[(氟维司群组 vs 阿那曲唑组: 17%(38)vs10%(24)]、潮热[(氟维司群组 vs 阿那曲唑组: 11%(26)vs 10%(24)]。7% 的氟维司群组患者及 5% 的阿那曲唑组患者因不良事件停止用药。该研究说明, 对于既往未接受过内分泌治疗的绝经后 ER 阳性局部复发或转移的乳腺癌患者, 氟维司群 500 mg 可作为内分泌治疗的一线选择方案。

3 氟维司群与其他药物联用研究

3.1 氟维司群与 AI 联用 由于芳香化酶抑制剂可抑制雌激素的生成, 而氟维司群可阻断并下调雌激素受体, 两者联用或可在雌激素作用通路中产生协同作用。Mehta RS^[13]等比较了氟维司群 250 mg 和阿那曲唑联用与阿那曲唑单药作为一线内分泌治疗用于绝经后激素受体阳性转移性乳腺癌的疗效 (SWOG 0226)。该研究的主要研究终点为 PFS 及 OS, 结果显示, 联合用药组较单药组显著延长了患者的中位 PFS (15.0 个月 vs 13.5 个月, $HR=0.80$; $95\%CI:0.68\sim0.94$; $P=0.007$)。最新 OS 分析中, 联合用药组较单药组显著改善了患者的总生存 (50 个月 vs 42 个月, $HR=0.82$; $95\%CI:0.69\sim0.98$; $P=0.028$)。两组毒性反应无统计学差异。该研究结果表明, 尽管氟维司群用量低于标准用量, 但氟维司群联合阿那曲唑疗效仍优于阿那曲唑单药。

Bergh J 等^[14]同样针对氟维司群联合阿那曲唑的临床疗效开展了一项 III 期临床研究 (FACT), 实验设计与 SWOG 0226 相似, 分析结果显示联合用药组与单药组的 PFS 分别为 10.8 个月与 10.2 个月 ($P=0.91$), OS 分别为 38.2 个月及 37.8 个月 ($P=1.00$), 可见氟维司群 250 mg 与阿那曲唑联用相较阿那曲唑单药治疗并没有提高临床疗效。

Hertz DL 等^[15]通过药代动力学分析, 研究了氟维司群与阿那曲唑联用时可能存在的药物相互作用。分析结果显示, 联合用药组阿那曲唑浓度显著低于单药组。说明氟维司群与阿那曲唑联用时存在一个显著的药物相互作用, 即联合用药时氟维司群显著降低了阿那曲唑的药物浓度。这种相互作用是否影响两者联用时的治疗效果仍需进一步实验证实。

3.2 氟维司群与靶向药物联用 大多数激素受体阳

性乳腺癌患者可从一线内分泌治疗中获益,但不乏一些患者经过一段时间内分泌治疗后因疾病进展出现耐药。耐药的因素很多,部分可能与促进乳腺癌肿瘤细胞增殖的某些基因和活跃因子有关,如 PIK3CA、CDK4/6、ERS1 等。因此,氟维司群与相关靶向药物联合应用可能给患者带来更好的获益。

2016 年 2 月 19 日, FDA 批准了 CDK4/6 抑制剂帕博西尼与氟维司群联合应用于内分泌治疗进展后的激素受体阳性 HER-2 阴性转移性乳腺癌患者。该决定基于一项对 521 名绝经前和绝经后妇女进行的随机、双盲、安慰剂对照的临床研究(PALOMA-3)。主要研究终点为 PFS,中位随访时间为 8.9 个月,结果显示帕博西尼组较安慰剂组显著延长了 PFS (9.5 个月及 4.6 个月, HR=0.46; 95%CI: 0.36~0.59; $P<0.0001$)。该研究证实氟维司群与帕博西尼联用在绝经前和绝经后妇女中均是一个有效且安全性良好的治疗方案^[16-18]。Harbeck N 等^[19]在 PALOMA-3 的基础上进一步通过问卷调查的方式对两组患者的生活质量进行了评估,结果表明应用氟维司群联合帕博西尼相较应用氟维司群单药进一步提高了患者的生活质量。

另一项关于 CDK4/6 抑制剂 Abemaciclib 与氟维司群联用治疗既往内分泌治疗耐药的激素受体阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌的 III 期全球多中心双盲随机对照临床研究 MONARCH2^[20]也于今年公布了研究结果。该研究共纳入了 669 例符合条件的患者入组,并随机分为氟维司群+Abemaciclib 组($n=446$)与氟维司群+安慰剂组($n=223$),主要研究终点为 PFS,次要研究终点有 OS、ORR、CBR、生活质量以及安全性。结果显示靶向联合治疗组相较氟维司群单药组显著延长了 PFS (中位 PFS: 16.4 个月 vs 9.3 个月, HR=0.553; 95%CI: 0.449~0.681; $P<0.001$), 客观缓解率也在联合治疗组获得显著提高 (总体 ORR: 35.2% vs 16.1%; 可测量病灶 ORR: 48.1% vs 21.3%)。联合用药组与单药组的不良反应发生率比较为: 腹泻 (86.4% vs 24.7%)、中性粒细胞减少 (46.0% vs 4.0%)、恶心 (45.1% vs 22.9%) 以及疲劳 (39.9% vs 26.9%)。从该研究结果看出,靶向联合治疗显著延长了患者的 PFS,提高了客观缓解率。另一方面也可看出,对于一线内分泌治疗耐药的患者,即使应用氟维司群单药治疗,也可使患者的中位 PFS 达到 9.3 个月。需要注意的是,氟维司群与靶向联合治疗给患者带来临床获益的同时也显著增加了不良反

应发生率,临床应用中应权衡利弊综合考虑。基于此, Abemaciclib 于今年获得美国 FDA 批准上市,可单独也可与氟维司群联合应用治疗激素受体阳性 HER-2 阴性晚期复发转移性乳腺癌患者。

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号通路的激活是发生内分泌治疗耐药的一个因素, BELL2-2^[21]是一项全球随机双盲安慰剂对照的 III 临床研究,评估了 PI3K 激酶抑制剂 Buparlisib 联合氟维司群对比氟维司群单药的疗效及安全性。最终有 1147 名患者被随机分为氟维司群+Buparlisib ($n=576$)及氟维司群+安慰剂($n=571$)两组。主要研究终点为 PFS,联合用药组与单药组分别为 6.9 个月和 5.0 个月 (HR=0.78; 95%CI: 0.67~0.89; 一侧 $P=0.00021$)。在已知 PI3K 状态的患者($n=851$)中,联合用药组 VS 单药组的中位 PFS 为 6.8 个月 VS 4.5 个月 (HR=0.80; 95%CI: 0.68~0.94; 一侧 $P=0.0033$)。在 PI3K 通路激活组($n=372$),两组中位 PFS 为 6.8 个月 VS 4.0 个月 (HR=0.76; 95%CI: 0.60~0.97; 一侧 $P=0.014$),无统计学差异。联合用药组与单药组最常见的 3~4 级不良反应比较: 丙氨酸转氨酶水平升高 (25% vs 1%), 天冬氨酸转氨酶水平增高 (18% vs 3%), 高血糖症 (25% vs <1%) 以及皮疹 (8% vs 0)。Buparlisib 组的严重不良事件发生率与安慰剂组相比为 23% vs 16%。氟维司群与 PI3K 抑制剂联合用药确实能延长患者的 PFS,但药物联用时不可忽略的毒性作用也显著增加,仍需进一步研究来改善患者对该治疗方案的耐受性。

Martin M 等^[22]评估了内分泌治疗与贝伐单抗靶向治疗联合应用作为绝经后激素受体阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的一线内分泌治疗的疗效 (LEA)。入组氟维司群或来曲唑单药组($n=184$)及氟维司群或来曲唑+贝伐单抗组 ($n=190$)中位 PFS 为 14.4 个月 vs 19.3 个月 (HR=0.83; 95%CI: 0.65~1.06; $P=0.126$)。ORR、CBR、RD 分别为 22%与 41% ($P<0.001$), 67%与 77% ($P=0.041$), 13.3 个月与 17.6 个月 ($P=0.434$)。结果显示内分泌药物与贝伐单抗联合应用并未显著延长患者的 PFS。联合用药组显著升高的 3~4 级不良反应有高血压、转氨酶升高和蛋白尿。

另外有关氟维司群与其他靶向药物联用,如 Musolino A 等^[23]对氟维司群与多韦替尼联用、Addison CL^[24]对氟维司群与凡德替尼联用(OCOG ZAM-BONEY)以及 SAKK 21/08^[25]中 Zaman K 等对氟维司群与司美替尼联用的临床研究中,联合用药组与氟

维司群单药组的 PFS 及 OS 等均无显著差异,联合用药未给患者带来更多的获益。

4 影响氟维司群疗效的相关因素研究

JBCRG-C06 Safari^[26]是一项回顾性分析影响氟维司群治疗晚期乳腺癌患者的 TTF(肿瘤治疗失败时间)相关因素的研究。共有 1031 例符合条件可评价疗效的患者,其中氟维司群 500 mg 作为一线治疗的占 2.0%、二线治疗占 22.7%、三线治疗占 26.7%、四线及以上治疗的占 48.6%。中位 TTF 为 5.4 个月。多变量分析显示,氟维司群 500 mg 治疗线数(一线和二线治疗 vs 三线治疗 vs 四线及以上治疗;HR=0.80,95%CI:0.74~0.86, $P<0.001$)、从确诊到氟维司群开始使用时间越长(≥ 3 年 vs <3 年;HR=0.60,95%CI:0.51~0.70, $P<0.001$)、晚期或转移性乳腺癌患者未接受姑息化疗(无 vs 有;HR=0.69,95%CI:0.60~0.80, $P<0.001$)均与 TTF 明显延长相关。研究显示,越早线数应用氟维司群 500 mg、未接受姑息化疗以及从确诊到使用氟维司群时间越长,TTP 越长。

5 总结与展望

氟维司群用于治疗绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌具有良好的疗效,氟维司群 500 mg 相较于 250 mg 更具优势,且不增加安全问题,故临床上更推荐应用 500 mg 剂量氟维司群。相较于其他抗雌激素药物,在经 AI 类治疗后的复发转移患者接受氟维司群治疗后疗效可能更明显。国际及国内 CONFIRM 研究均证实对于既往未接受过内分泌治疗的绝经后激素受体阳性局部复发或转移的乳腺癌患者,氟维司群 500 mg 可作为内分泌治疗的一线选择方案。而氟维司群与阿那曲唑联用作为一线治疗方案的疗效仍存在争议,有待进一步临床研究证实。氟维司群与靶向药物帕博西尼、Abemaciclib 及 PI3K 抑制剂联合用药均观察到了临床疗效,但联合用药时存在不可忽略的安全问题,仍需大量实验研究改善患者对联合用药的耐受性。

氟维司群正在奠定其在激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗中的地位,随着越来越多一线治疗、联合用药及疗效安全问题等相关临床研究的开展,其临床适应症也在不断扩大。未来氟维司群在乳腺癌内分泌治疗中的地位或将不可取代。

参考文献:

[1]Cardoso F,Costa A,Norton L,et al.ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC2)[J].

Ann Oncol,2014,25(10):1871-1888.

[2]D Koboldt,R Fulton,M Mclellan,et al.Cancer Genome Atlas Network.Comprehensive molecular portraits of human breast tumors [J].Nature,2012,490(7418):61-70.

[3]Baselga J,Campone M,Piccart M,et al.Everolimus in postmenopausal hormonereceptorpositive advanced breast cancer[J].N Engl J Med,2012,366(6):520-529.

[4]Turner NC,Ro J,André F,et al.Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer [J].N Engl J Med,2015,373(3):209-219.

[5]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.

[6]Howell A,Robertson JF,Quaresma AJ,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.

[7]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.

[8]Boér K.Fulvestrant in advanced breast cancer:evidence to date and place in therapy [J].Ther Adv Med Oncol,2017,9(7):465-479.

[9]Di LA,Jerusalem G,Petruzelka 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):337.

[10]Zhang Q,Shao Z,Shen K,et al.Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer:a randomized,double-blind registrational trial in China[J].Oncotarget,2016,7(35):57301-57309.

[11]Ellis MJ,Llombart-Cussac A,Felt 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]JFR R,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]Mehta RS,Barlow WE,Albain KS,et al.Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer [J].N Engl J Med,2012,367(5):435-444.

[14]Bergh J,Jonsson PE,Lidbrink EK,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): 1919-1925.

[15] Hertz DL, Barlow WE, Kidwell KM, et al. Fulvestrant decreases anastrozole drug concentrations when taken concurrently by patients with metastatic breast cancer treated on SWOG study S0226[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(6): 1134-1141.

[16] Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results[J]. *Oncologist*, 2017, 22(9): 1028-1038.

[17] Verma S, Bartlett C H, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3)[J]. *Oncologist*, 2016, 21(10): 1165-1175.

[18] Walker AJ, Wedam S, Amiri-Kordestani L, et al. FDA Approval of Palbociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 4968-4972.

[19] Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6): 1047-1054.

[20] Jr S G, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(25):

2875.

[21] Baselga J, Im SA, 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.

[22] Martin M, Loibl S, von MG, et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole fulvestrant and avastin (LEA) study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 1045-1052.

[23] Musolino A, Campone M, Neven P, et al. Phase II, randomized, placebo-controlled study of dovitinib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients with H(+), HER(-) breast cancer that had progressed during or after prior endocrine therapy[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 18.

[24] Addison CL, Pond GR, Cochrane B, et al. Correlation of baseline biomarkers with clinical outcomes and response to fulvestrant with vandetanib or placebo in patients with bone predominant metastatic breast cancer: An OCOG ZAMBONEY sub-study[J]. *Journal of Bone Oncology*, 2015, 4(2): 47-53.

[25] Zaman K, Winterhalder R, Mamot C, et al. Fulvestrant with or without selumetinib, a MEK 1/2 inhibitor, in breast cancer progressing after aromatase inhibitor therapy: a multicentre randomised placebo-controlled double-blind phase II trial, SAKK 21/08[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(10): 1212-1220.

[26] 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.

收稿日期: 2018-5-19; 修回日期: 2018-6-5

编辑/李桦