

· 临床医学 ·

真实世界艾立布林治疗HER2阴性转移性乳腺癌的疗效及安全性分析

吴昕煜, 黄 香*

南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨以艾立布林为基础的治疗方案在真实世界治疗HER2阴性转移性乳腺癌的临床疗效及安全性。方法:本研究回顾性分析2020年1月—2021年11月南京医科大学附属医院肿瘤内科收治的接受艾立布林单药或联合方案治疗的60例HER2阴性转移性乳腺癌患者的临床资料。结果:本研究纳入的人群中,18例(30.00%)患者接受艾立布林单药治疗,42例(70.00%)患者接受艾立布林联合方案治疗。中位随访5个月时,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为4.30个月(95%CI:3.86~5.69个月),中位总生存期尚未成熟,客观缓解率为25.00%,疾病控制率为76.67%。Log-rank单因素分析显示艾立布林单药对比联合方案的疗效有显著差异(中位PFS 2.93个月 vs. 4.70个月, $P=0.042$)。COX多因素分析提示年龄和化疗线数是艾立布林治疗HER2阴性转移性乳腺癌患者PFS的独立危险因素($P=0.022, 0.048$)。艾立布林治疗相关的Ⅲ~Ⅳ级不良事件主要为血液学毒性,包括中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血以及淋巴细胞减少,未出现治疗相关性严重不良事件及死亡。结论:以艾立布林为基础的方案能有效治疗HER2阴性转移性乳腺癌,安全性良好。

[关键词] 艾立布林;转移性乳腺癌;真实世界研究**[中图分类号]** R737.9**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)02-236-07**doi:** 10.7655/NYDXBNS20230213

Efficiency and safety of Eribulin in patients with HER2 negative metastatic breast cancer: a real world study

WU Xinyu, HUANG Xiang*

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy and safety of Eribulin-based regimen in patients with HER2 negative metastatic breast cancer in the real world. **Methods:** We retrospectively analyzed clinical data of 60 patients with HER2-negative metastatic breast cancer who received Eribulin-based therapy in Jiangsu Province Hospital between January 2020 and November 2021. **Results:** 30% of patients received Eribulin monotherapy while 70% of patients received Eribulin-based combination therapy. After a median follow-up of 5 months, the median progression-free survival (PFS) was 4.30 months (95%CI: 3.86-5.69 months), Median overall survival (OS) was not reached. The overall response rate (ORR) was 25.00%, and disease control rate (DCR) was 76.67%. Log-rank univariate analysis showed that there was a statistically significant difference between Eribulin monotherapy versus Eribulin-based combination regimen (2.93 months vs. 4.7 months, $P=0.042$). Multivariate analysis indicated that age and chemotherapy lines were independent risk factors for PFS in patients with HER2-negative metastatic breast cancer treated with Eribulin ($P=0.022, 0.048$). The most common grade III-IV adverse events (AE) associated with Eribulin include neutropenia, leukopenia, anemia, and lymphopenia, and no treatment-related severe adverse event (SAE) or deaths were observed. **Conclusion:** Our research indicated that Eribulin-based regimen can effectively treat HER2-negative metastatic breast cancer with controllable side effects.

[Key words] Eribulin; metastatic breast cancer; real-world study

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(02):236-242]

[基金项目] 国家自然科学基金(81201597);中国临床肿瘤学科学基金(Y-HS2017-088)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lorelai@njmu.edu.cn

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,近年来我国的乳腺癌发病率一直居高不下^[1]。在所有乳腺癌患者中,3%~8%的患者在首次诊断时即已出现转移,而约30%的初诊早期乳腺癌患者亦终将经历疾病进程而出现复发及转移。近年来尽管晚期乳腺癌的治疗取得了一些进展,但转移性乳腺癌仍然是难以治愈的,其5年生存率仅为27%^[2-3]。

对于晚期乳腺癌患者,我们的治疗目的是延长患者的生存时间,改善患者的生活质量。化疗是转移性乳腺癌患者的主要治疗手段,尤其对于人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性乳腺癌,包括晚期三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)、内分泌治疗耐药的激素受体(hormone receptor, HR)阳性乳腺癌^[4],化疗仍然起着中流砥柱的作用^[3,5]。蒽环类和紫杉类药物是乳腺癌化疗的两大基石药物,但对于蒽环及紫杉类药物治疗失败的晚期乳腺癌患者,目前并无标准治疗方案。传统的化疗药物长春瑞滨、吉西他滨、卡培他滨均为可选策略,但疗效有限,且通常伴随严重的骨髓抑制、手足综合征等不良反应,亟需更有效、更安全新型化疗药物用于转移性乳腺癌的后续治疗,为晚期患者带来生存获益^[5]。

艾立布林是一种新型微管动力抑制剂,其为软海绵素B的合成类似物,通过与微管末端的高亲和力结合,引起不可逆的有丝分裂堵塞,导致细胞死亡^[6]。艾立布林虽为微管抑制剂,但其作用机制与传统的微管抑制剂紫杉烷类不同,这使得艾立布林对于紫杉类药物耐药的患者依然有效^[7]。此外艾立布林还具有非细胞毒效应,包括血管重塑,增加其他药物在肿瘤微环境中的灌注;同时还可逆转肿瘤细胞的表皮间质转化,抑制肿瘤的浸润和转移^[8-9]。

艾立布林对于HER2阴性晚期乳腺癌患者的治疗作用已在多项临床研究中得到证实。EMBRACE研究(305研究)显示,艾立布林单药相较于医生选择的治疗方案(treatment of physician's choice, TPC)能够显著延长转移性乳腺癌患者的总生存期(overall survival, OS)(13.1个月 vs. 10.6个月, HR 0.81, $P=0.014$)^[10]。随后一系列艾立布林对比传统化疗药物治疗晚期乳腺癌患者的临床研究显示,与卡培他滨对照组相比,艾立布林显著延长TNBC患者的中位OS达5个月(14.4个月 vs. 9.4个月, HR 0.702, $P=0.006$),延长HER2阴性人群的中位OS达2.6个月(16.1个月 vs. 13.5个月, HR 0.77, $P=0.026$)^[11-12]。一项纳入了530例来自我国35家中心既往接受过2~5

种化疗方案的局部复发或转移性乳腺癌患者的研究显示,艾立布林相较于长春瑞滨显著改善中位无进展生存期(progression-free survival, PFS),且因不良事件导致治疗终止、剂量调整和剂量延迟的患者比例更低^[13]。根据此项研究结果,2019年中国国家药品监督管理局已批准艾立布林用于治疗既往接受过至少2种化疗方案(包括蒽环类和紫杉类)治疗的局部复发或转移性乳腺癌患者。

由于艾立布林在中国上市时间较短,且初始价格昂贵未纳入医保,国内仅少部分乳腺癌患者使用过艾立布林,因此艾立布林在中国复发转移性乳腺癌患者中的疗效与安全性数据仍有待进一步完善。本回顾性研究旨在观察艾立布林对中国HER2阴性复发转移性乳腺癌患者的疗效和安全性,并探索影响艾立布林临床疗效的因素。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究患者的纳入标准为:①知情并签署知情同意书;②年龄 ≥ 18 岁;③经组织病理学证实的术后复发转移或初诊IV期乳腺癌患者;④免疫组织化学和/或荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测HER2阴性;⑤按照实体肿瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1),至少有1个可测量病灶;⑥美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分 ≤ 2 分;⑦预计生存期 ≥ 3 个月;⑧重要脏器功能基本正常,化疗前血常规以及肝肾功能检查基本正常,无治疗禁忌证。

回顾性收集来自南京医科大学第一附属医院2020年1—2021年11月经艾立布林治疗的60例转移性乳腺癌患者的临床资料。肿瘤分期根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)制定的第8版TNM分期确定。HER2阴性乳腺癌的定义为原发灶或转移灶组织标本免疫组织化学HER2为0/1+或HER2为2+且FISH检测为阴性。HR阳性定义为雌激素受体和/或孕激素受体阳性。HR阴性定义为ER阴性且PR阴性。分子亚型由以上标准分为Luminal型乳腺癌(HR阳性HER2阴性)和TNBC(HR阴性HER2阴性)以精确评估生物标志物的作用。

1.2 方法

1.2.1 治疗

患者接受以艾立布林为基础的全身抗肿瘤治

疗方案,每周期的第1天和第8天,以 1.4 mg/m^2 的剂量在60 min内静脉滴注艾立布林,21 d为1个周期,治疗持续到疾病进展(disease progression, PD)、不良反应无法耐受或患者拒绝继续治疗。每个治疗周期后,进行血常规及生化检查。根据医生的判断预防性应用粒细胞集落刺激因子。

1.2.2 疗效评估及不良反应

本研究的评估终点包括PFS,定义为开始艾立布林治疗至第1次发生疾病进展或任何原因死亡的时间间隔;OS,定义为开始艾立布林治疗至患者死亡或末次随诊的时间。中位PFS定义为50%的患者达到的无进展生存时间,中位OS定义为50%的患者达到的生存时间。

所有可测量病灶均有治疗前的基线测量,定期进行影像学检查和测量^[14]。按照RECIST 1.1标准:完全缓解(complete response, CR)为所有目标病灶完全消失。部分缓解(partial response, PR)为与基线相比,所有目标病灶的直径之和缩小 $\geq 30\%$ 。PD为所有目标病灶直径之和,较研究中的最小值增加 $\geq 20\%$,且直径之和的绝对值至少增加5 mm,或出现1个或多个新发病灶。疾病稳定(stable disease, SD)为靶病灶减小的程度未达PR,或增加未达PD。客观缓解率(objective response rate, ORR)为疗效评估达CR或PR的患者百分比;疾病控制率(disease control rate, DCR)为疗效评估为CR、PR或SD的患者百分比。

不良反应根据美国国立癌症研究所不良反应事件通用术语标准(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE 5.0)进行记录。

1.3 统计学方法

应用Stata 13.1分析软件,患者临床特征采用描述性分析进行评价,具体分类用构成比表示,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并计算中位生存时间的95%CI。单因素分析采用Log-rank检验,多因素分析采用COX多因素回归模型。所有P值及置信区间均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本人口学及疾病特征

患者年龄为28~78岁,中位年龄为50.5岁(95%CI 48.36~53.81岁),ECOG评分0分3例,1分56例,2分1例。初诊IV期乳腺癌患者7例占入组患者的11.67%。在发生远处转移的患者中,多发淋巴结转

移最常见(56.06%),其次为肺转移(53.03%)和肝转移(46.97%);40.91%的患者有3个以上转移部位。分子亚型为Luminal型、TNBC的患者分别为33例(55.00%)和27例(45.00%)。Ki67 $\leq 14\%$ 的患者7例(11.67%),15%~30%的患者8例(13.33%), $\geq 30\%$ 的43例(71.67%)。既往针对复发转移性疾病的中位化疗线数为2(95%CI: 1.94~3.02)。在所有曾应用过紫杉类药物进行治疗的患者中,20例患者仅在辅助/新辅助阶段应用过紫杉类化疗(33.33%),10例仅晚期应用(16.67%),有28例(46.67%)在辅助/新辅助阶段及晚期阶段均接受紫杉类药物化疗;大部分患者仅在新辅助/辅助治疗阶段接受了蒽环类治疗(46/60, 69.70%)。艾立布林作为1~3线、 ≥ 4 线化疗的患者分别占56.67%和43.33%;18例(30.00%)患者接受艾立布林单药治疗,42例(70.00%)患者接受艾立布林联合方案治疗。在以艾立布林为基础的联合治疗方案中,抗血管生成药物最常用(31/60, 51.67%),共有5例患者接受联合化疗,分别为环磷酰胺(2/45, 4.44%),卡培他滨(3/45, 6.67%)。

2.2 临床疗效

中位随访时间为5个月,全组患者的中位PFS为4.30个月(95%CI: 3.86~5.69个月)(图1),中位OS数据尚未成熟。60例患者均可评价疗效,其中CR 1例(1.67%),PR 14例(23.33%),SD 31例(51.67%),PD 14例(23.33%)。ORR为25.00%,DCR为76.67%。Luminal型乳腺癌患者的中位PFS为3.53个月,TNBC患者的中位PFS为4.87个月($P=0.119$)。是否为初诊IV期、分子分型、Ki67指数、转移部位数、是否内脏受累、是否肝/脑/肺转移均与艾立布林疗效不相关(图2A~J)。艾立布林单药应用对比联合用药方案疗效有统计学差异(2.93个月 vs. 4.70个月, $P=0.042$)(图2L)。艾立布林1~3线应用的患者中位PFS较4线以上治疗的患者更长,但未达统计学差异(4.70个月 vs. 3.07个月, $P=0.056$)(图2K)。Log-rank检验单因素分析见表1。

将单因素分析中 $P < 0.15$ 的临床特征纳入多因素分析,校正年龄后,提示化疗线数是艾立布林治疗HER2阴性晚期乳腺癌患者PFS的独立危险因素(HR: 2.153, 95%CI: 1.01~4.60, $P=0.048$),艾立布林4线以上治疗对比1~3线的患者,发生终点事件的风险显著增加。检验模型满足风险比例(proportional hazards, PH)假定。多因素Cox回归分析见表2。

2.3 安全性

艾立布林治疗相关的最常见不良事件(adverse

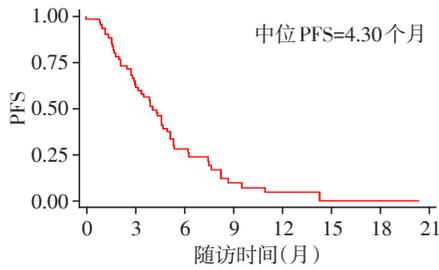


图1 应用艾立布林总人群PFS的Kaplan-Meier曲线

Figure 1 Kaplan-Meier plot for PFS in patients treated with eribulin

event, AE)为血液学不良反应,包括:中性粒细胞减少(63.33%),其中Ⅲ~Ⅳ级AE占20.00%;贫血(41.67%),其中Ⅲ~Ⅳ级AE占1.67%;白细胞减少(23.33%),其中Ⅲ~Ⅳ级AE占3.33%;淋巴细胞减少(13.33%),其中Ⅲ~Ⅳ级AE占1.67%;无治疗相关性

严重不良事件(severe adverse event, SAE)及死亡。非血液学AE包括肝酶增高、脱发、高胆固醇血症、恶心、腹泻、皮疹、虚弱、高血糖、蛋白尿、便秘、血尿、口腔黏膜炎、手足综合征、呕吐等,大多为Ⅰ~Ⅱ级不良反应。60例初始剂量为1.4 mg/m²的患者中,4例(6.67%)因AE无法耐受下调艾立布林用药剂量为1.1 mg/m²,2例(3.33%)因AE出现治疗的延迟(表3)。

3 讨论

在HER2阴性复发转移性乳腺癌的治疗中,化疗是内分泌治疗失败的Luminal型(HR阳性HER2阴性)乳腺癌以及TNBC患者的重要治疗手段。晚期乳腺癌患者的一线化疗标准方案包括单药和联合用药方案,单药方案包括常用药物如紫杉醇、多西他赛,白蛋白紫杉醇等,联合方案可考虑紫杉类

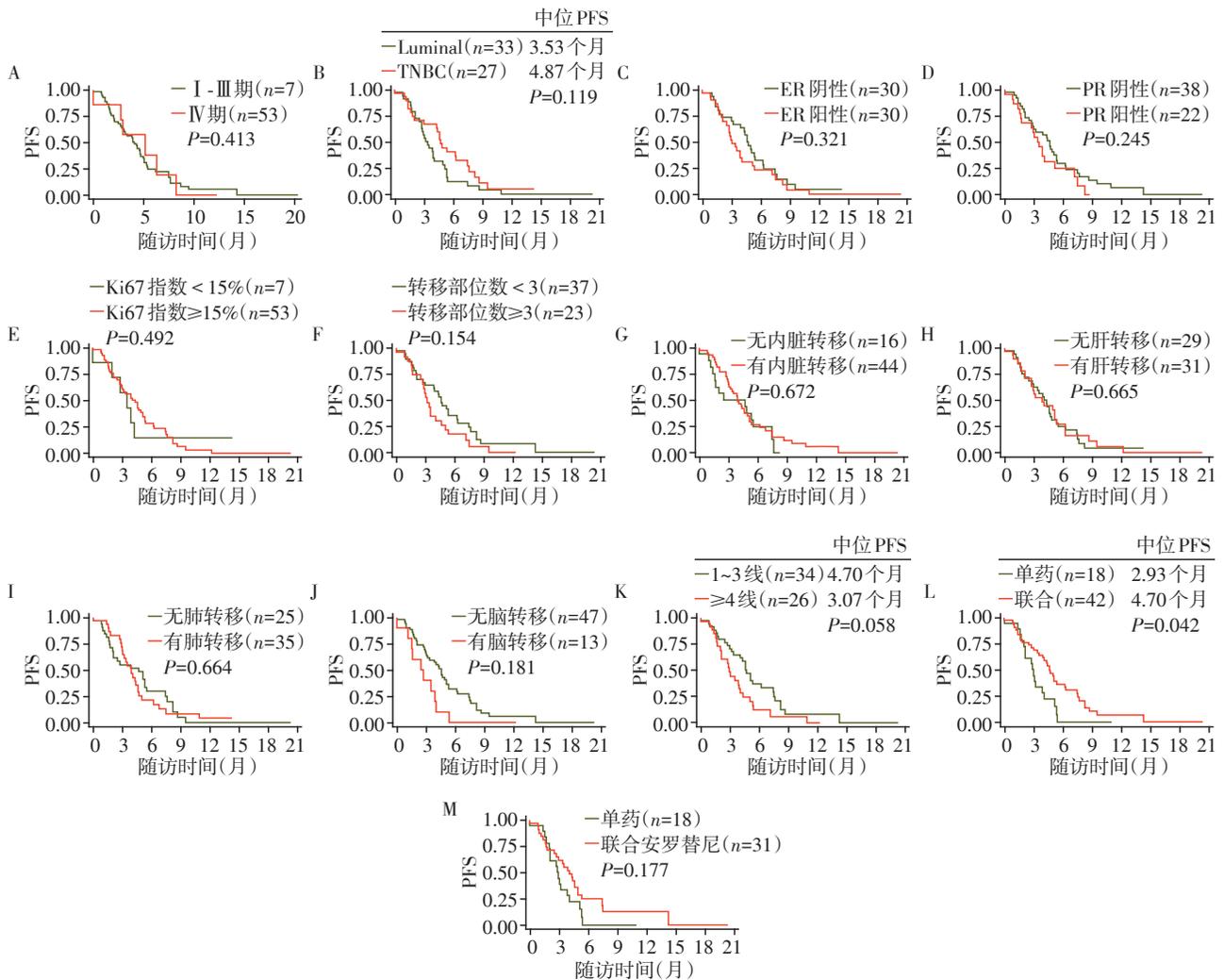


图2 根据潜在预测因素分组的无进展生存期的Kaplan-Meier曲线

Figure 2 Kaplan-Meier curves for PFS according to potential predictive factors

表1 单因素分析:Log-rank 检验

Table 1 Univariate analyses of factors predicting progression-free survival in patients treated with eribulin

临床特征	P值	临床特征	P值
年龄	0.181	肝转移	
初诊分期		是 vs. 否	0.665
I-III期 vs. IV期	0.413	肺转移	
分子分型		是 vs. 否	0.664
luminal vs. 三阴	0.120	脑转移	
ER 阳性 vs. 阴性	0.322	是 vs. 否	0.182
PR 阳性 vs. 阴性	0.245	治疗线数	
Ki67 指数		1~3线 vs. ≥4线	0.056
<15% vs. ≥15%	0.493	治疗方案	
转移部位数		单药 vs. 联合	0.042
<3 vs. ≥3	0.155	单药 vs. 联合抗血管生成药物	0.177
内脏转移			
是 vs. 否	0.672 4		

表2 多因素分析:Cox 回归

Table 2 Multivariate analyses of factors predicting progression-free survival in patients treated with eribulin

临床特征	HR 值	95%CI	P 值
年龄	0.963	0.93~0.99	0.022
化疗线数			
1~3线 vs. ≥4线	2.153	1.01~4.60	0.048
治疗方案			
单药 vs. 联合	0.891	0.39~2.04	0.784
分子分型			
Luminal vs. TNBC	0.844	0.57~1.26	0.406

药物与蒽环类药物、卡培他滨或顺铂等的联合。对于紫杉类及蒽环类药物治疗失败后的HER2阴性复发转移性乳腺癌,目前并无标准治疗方案^[5]。艾立布林作为新型化疗药物的代表,近年来在HER2阴性晚期乳腺癌的治疗中积累了颇多良好数据。

多项大型随机对照临床研究证实了艾立布林在晚期乳腺癌患者中的疗效,EMBRACE研究入组了既往接受了2~5线治疗的晚期乳腺癌患者,结果显示艾立布林对比TPC可显著改善晚期乳腺癌患者的OS(13.1个月 vs. 10.6个月),艾立布林组的中位PFS为3.7个月,ORR为12%^[10]。随后的301研究显示,在1~3线治疗后进展的晚期乳腺癌患者中,艾立布林与卡培他滨对照组的疗效相当,应用艾立布林总人群的中位PFS为4.1个月,ORR为11.0%^[11]。304研究则是艾立布林在中国复发及转移性乳腺癌患者中的III期随机对照研究,入组患者既往接受过

2~5线治疗,相比长春瑞滨,艾立布林可显著延长患者PFS,中位PFS为2.8个月,ORR为30.7%^[13]。

本研究试图在真实世界中探究艾立布林治疗HER2阴性晚期乳腺癌患者的临床疗效与安全性。回顾性地收集了2020年1月—2021年11月本院肿瘤科艾立布林经治的HER2阴性晚期乳腺癌患者的临床资料,入组患者的中位年龄为51.08岁,Luminal型以及TNBC约各占一半,针对复发转移性疾病既往的中位化疗线数为2线,艾立布林作为1~3线、≥4线化疗的患者分别占56.67%和43.33%;30%的患者接受艾立布林单药治疗,70%的患者接受以艾立布林为基础的联合治疗。

中位随访5个月时,全组患者的中位PFS为4.30个月(95%CI:3.86~5.69个月),由于随访时间尚短,OS数据尚未成熟。艾立布林治疗全组患者的ORR为25.00%,DCR为76.67%。Luminal型乳腺癌患者的中位PFS为3.53个月,TNBC患者的中位PFS为4.87个月。尽管两组患者的中位PFS呈现一定的绝对差值,但控制相关变量后并未表现出统计学差异,这可能是由于:①相较于TNBC患者,Luminal型乳腺癌患者,既往经过多线化疗的患者更多,受化疗线数的影响,表现出更短的PFS;②本研究的样本量较小,随访时间尚短,数据不够成熟。与此同时,单因素分析显示,艾立布林单药对比联合用药是PFS的影响因素(2.93个月 vs. 4.70个月, $P=0.042$),控制其他可能临床特征后统计学未提示显著差异,但仍然提示对比单独应用艾立布林,联合其他治疗(如抗血管生成)可能推迟终点事件的发生。

表3 不良反应
Table 3 Adverse events [n(%)]

药物毒性	不良反应级别				所有级别		3/4级, n(%)	
	1	2	3	4	n	%	n	%
中性粒细胞减少	19	7	10	2	38	63.33	12	20.00
贫血	16	8	1	0	25	41.67	1	1.67
白细胞减少	6	6	2	0	14	23.33	2	3.33
血小板减少	12	0	0	0	12	20.00	0	0
乳酸脱氢酶升高	10	1	0	0	11	18.33	0	0
低白蛋白血症	9	0	0	0	9	15.00	0	0
淋巴细胞减少	5	2	1	0	8	13.33	1	1.67
碱性磷酸酶升高	8	1	0	0	9	15.00	0	0
谷氨酰转肽酶增高	4	1	2	0	7	11.67	2	3.33
高尿酸血症	4	0	0	0	4	6.67	0	0
高甘油三酯血症	3	1	0	0	4	6.67	0	0
谷草转氨酶升高	2	1	0	0	3	5.00	0	0
脱发	1	2	0	0	3	5.00	0	0
高胆固醇血症	3	0	0	0	3	5.00	0	0
谷丙转氨酶升高	2	0	0	0	2	3.33	0	0
恶心	2	0	0	0	2	3.33	0	0
低钙血症	2	0	0	0	2	3.33	0	0
皮疹	2	0	0	0	2	3.33	0	0
腹泻	1	0	1	0	2	3.33	1	1.67
虚弱	0	2	0	0	2	3.33	0	0
高血糖	1	1	0	0	2	3.33	0	0
蛋白尿	1	0	0	0	1	1.67	0	0
便秘	1	0	0	0	1	1.67	0	0
血尿	1	0	0	0	1	1.67	0	0
手足综合征	1	0	0	0	1	1.67	0	0
口腔黏膜炎	1	0	0	0	1	1.67	0	0
嗅觉障碍	1	0	0	0	1	1.67	0	0
鼻出血	1	0	0	0	1	1.67	0	0
血红蛋白升高	1	0	0	0	1	1.67	0	0
羟基丁二酸脱氢酶增加	1	0	0	0	1	1.67	0	0
发热	1	0	0	0	1	1.67	0	0
呕吐	1	0	0	0	1	1.67	0	0

生时间^[9]。

在随访和数据的收集过程中,发现随着艾立布林临床应用经验的增加,医生的观念和患者的接受程度也随之转变,艾立布林应用的线数前移,越来越多的患者得以在1~3线用药,使得PFS大大延长。尽管在单因素分析中,不同化疗线数并未表现出与艾立布林疗效的相关性,但控制相关临床特征后,发现化疗线数是艾立布林疗效的独立影响因素,更前线(1~3线)的治疗与更长的中位PFS相关。

安全性方面,艾立布林最常见的AE为中性粒细胞减少,发生率为63.33%,其中Ⅲ级以上占

20.00%,其次为贫血(41.67%)和白细胞数减少(23.33%),Ⅲ级以上白细胞数减少占3.33%,余AE发生率均较低,且多为I~Ⅱ级,未出现治疗相关性SAE及死亡,耐受性良好。

本研究为一项回顾性分析,收集临床资料时受到回忆性偏倚的影响^[15],主要涉及主观评价的不良反应,如神经毒性、疲劳、肌痛等,上述不良反应的发生率低于既往前瞻性临床研究结果。同时,由于艾立布林较低的不良反应发生率,本研究中包含大量日间化疗用药患者,其中有部分患者未能详细记录应用艾立布林后产生的不适,造成部分资料的缺

失。但这也从侧面佐证,艾立布林引起的神经毒性、疲劳等不良反应对患者生活质量的影响较轻微。此外,现有的前瞻性研究表明长程治疗(>3个月)与艾立布林诱导的较重神经病变显著相关。此研究的中位随访时间尚短(5个月),可能影响了艾立布林神经毒性实际发生率的统计^[16-17]。此外,艾立布林在大部分前瞻性研究中均表现出OS的获益^[10-11,13],而本研究由于随访时长的限制,未能获得成熟的OS数据,后续随访的延长将进一步扩充与完善艾立布林在中国HER2阴性晚期乳腺癌患者中的疗效与安全性数据。

综上,对于紫杉类及蒽环类药物经治的HER2阴性晚期乳腺癌患者,艾立布林是一种安全有效的新型化疗药物。在前线使用时,艾立布林治疗HER2阴性晚期乳腺癌患者展现出更好的治疗获益,同时,以艾立布林为基础的联合方案安全性良好,且较艾立布林单药更能延长患者的PFS,为HER2阴性晚期乳腺癌患者提供了一种新型联合方案。

[参考文献]

- [1] 邱海波,曹素梅,徐瑞华. 基于2020年全球流行病学数据分析中国癌症发病率、死亡率和负担的时间趋势及与美国和英国数据的比较[J]. 癌症,2022,41(4):165-177
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics,2021[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(1):7-33
- [3] ARCIERO C A, GUO Y, JIANG R, et al. ER(+)/HER2(+) breast cancer has different metastatic patterns and better survival than ER(-)/HER2(+) breast cancer[J]. Clin Breast Cancer,2019,19(4):236-45
- [4] OGIYA R, SAGARA Y, NIKURA N, et al. Impact of subtype on survival of young patients with stage IV breast cancer[J]. Clin Breast Cancer,2019,19(3):200-207.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, version 2.2022[Z]. 2022
- [6] PEREIRA R B, EVDOKIMOV N M, LEFRANC F, et al. Marine-derived anticancer agents: clinical benefits, innovative mechanisms, and new targets[J]. Mar Drugs,2019,17(6):329
- [7] WAN M C, QIN W, LEI C, et al. Biomaterials from the sea: future building blocks for biomedical applications[J]. Bioact Mater,2021,6(12):4255-4285
- [8] FUNAHASHI Y, OKAMOTO K, ADACHI Y, et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models[J]. Cancer Sci,2014,105(10):1334-1342
- [9] SACHDEV P, RONEN R, DUTKOWSKI J, et al. Systematic analysis of genetic and pathway determinants of eribulin sensitivity across 100 human cancer cell lines from the cancer cell line encyclopedia (CCLE) [J]. Cancers,2022,14(18):4532
- [10] CORTES J, O'SHAUGHNESSY J, LOESCH D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study [J]. Lancet,2011,377(9769):914-923
- [11] KAUFMAN P A, AWADA A, TWELVES C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane[J]. J Clin Oncol,2015,33(6):594-601
- [12] TWELVES C, AWADA A, CORTES J, et al. Subgroup analyses from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in pretreated patients with advanced or metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer-Basic,2016,10:77-84
- [13] WU Y, WANG Q, ZHANG J, et al. Incidence of peripheral neuropathy associated with eribulin mesylate versus vinorelbine in patients with metastatic breast cancer: subgroup analysis of a randomized phase III study [J]. Support Care Cancer,2020,28(8):3819-3829
- [14] 楼伊慧,孙晋,李天女. 正电子显像剂在乳腺癌诊疗中的应用进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(9):1411-1415
- [15] 柏柳安宁,夏结来,王陵,等. 真实世界研究中的常见偏倚及其控制[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(12):1422-1428
- [16] ZHAO B, ZHAO H, ZHAO J. Incidence and clinical parameters associated with eribulin mesylate-induced peripheral neuropathy [J]. Crit Rev Oncol Hemat,2018,128:110-117
- [17] TSURUTANI J, SAKATA Y, MATSUOKA T. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients treated with eribulin: interim data from a post-marketing observational study [J]. Breast Cancer,2019,26(2):235-243

[收稿日期] 2022-09-27

(本文编辑:唐震)