·综 述·

肿瘤内分泌治疗药物的研究进展

阮 聪[1]，李 焕[2]，翟 青[1,2,3]*，徐 蕊[1]，杜 琼[1,2,3]，钱佳佳[1]
（1. 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院药剂科，上海 200240；2. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科，上海 200032；
3. 复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032）

摘要：内分泌药物被广泛用于治疗激素依赖性肿瘤，其中包括乳腺癌、前列腺癌和神经内分泌肿瘤等。其与普通化疗相比，避免了毒性反应，同时减少了不良反应的发生。使用内分泌药物治疗，在延长患者生存期的同时，还提高了患者的依从性和生活质量，这在肿瘤治疗中是不可忽视的。现就目前已上市并批注用于治疗肿瘤内分泌药物的作用机制，以及其适应证和不良反应作一综述以期为内分泌药物的临床应用提供参考。

关键词：内分泌药物；激素；乳腺癌；前列腺癌；神经内分泌肿瘤
中图分类号：R730.59 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）01-0080-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.01.015

Research progress of tumor endocrine therapy drugs

RUAN Cong[1], LI Huan[2], ZHAI Qing[1,2,3]*, XU Rui[1], DU Qiong[1,2,3], QIAN Jiajia[1]
（*1. Pharmacy Department, Minhang Branch of Fudan University Cancer Hospital, Shanghai 200240, China;*
2. Pharmacy Department, Fudan University Cancer Hospital, Shanghai 200032, China;
3. Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China）

Abstract: Endocrine drug is widely used to treat hormone-dependent tumors, including breast cancer, prostate cancer and neuroendocrine tumors. Compared with conventional chemotherapy, it not only avoids toxic reactions, but also reduces the occurrence of adverse reactions. Use of endocrine drug treatment to prolong the survival time of patients can also improve the compliance and quality of life of patients, which can not be ignored in the tumor treatment. This article reviewed the pharmacological mechanism, indications and adverse reaction of endocrine drugs currently on the market and approved for the treatment of tumor, in order to provide reference for clinical application of endoocrine drugs.

Key words: endocrine drugs; estrogen; breast cancer; prostate cancer; neuroendocrine tumor

内分泌药物治疗是目前肿瘤药物疗法的主要方式之一，其方法包括单独用于肿瘤维持治疗，与手术、放疗、化疗联合治疗，以及在根治性手术之前缩小肿瘤的新辅助治疗。

内分泌药物是通过与激素受体结合或下调激素相关通路来减缓癌细胞增殖率，进而控制肿瘤进展，而激素包括雄激素、雌激素及孕酮在内的类固醇激素，均是乳腺癌和前列腺癌细胞增殖的主要驱动力。使用内分泌药物治疗的肿瘤其中包括乳腺癌、前列腺癌和神经内分泌肿瘤等。本研究按照不同的肿瘤类型，总结了目前已上市并批准用于治疗肿瘤的内分泌药物的作用机制、适应证和不良反应，以期为内分泌药物的临床应用提供参考。

1 乳腺癌

根据2020年世界卫生组织（world health organization，WHO）国际癌症研究机构发布的全球最新癌症负担数据[1]，乳腺癌作为最常见的妇科癌

收稿日期：2021-05-17；**修回日期：**2021-12-01
作者简介：阮聪，硕士，药师，研究方向：肿瘤内分泌药物治疗管理。
通信作者：翟青，博士生导师，主任药师，研究方向：肿瘤临床药学。
基金项目：上海市闵行区卫健委科研课题（2021MW28）

症，已超越肺癌成为新发人数第一位的癌症，同时也是全球女性癌症致死的主要原因之一。乳腺癌是一种异质性极强的疾病，具有广泛的分子亚型，仅在激素受体（hormone receptor，HR）阳性中就可分为 3 类，分别为雌激素受体（estrogen receptor，ER）阳性、孕激素受体（progesterone receptor，PR）阳性和 ER 阳性 /PR 阳性乳腺癌。其中超过 75% 的绝经后浸润性乳腺癌和超过 50% 的绝经前乳腺癌都为 HR 阳性 [2]。

内分泌药物研究主要分为两个方向：①阻断雌激素对肿瘤细胞的作用。②阻断雌激素的产生。前者主要包括选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulators，SERMs）和选择性雌激素受体下调剂（selective estrogen receptor downregulation，SERD），后者主要包括促黄体生成素释放激素（luteinizing hormone releasing hormone，LH-RH）类似物和芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitors，AIs）。截至 2021 年 4 月，美国 FDA 已批准的乳腺癌内分泌药物主要分为 4 类，下面分别进行详细介绍。

1.1 SERMs

绝经后妇女由于雌激素分泌降低，骨质疏松症和心血管疾病风险增高，激素替代疗法曾一度作为首选治疗方案用于绝经后综合征。但其长期应用易导致子宫内膜增生以及乳腺癌风险，这也催生了作用于不同靶组织并发挥不同雌激素效应（类雌激素作用或抗雌激素作用）的药物发现。由于 SERMs 可在不同的细胞和激素条件下发挥雌激素抑制或激动作用而被视作抗肿瘤的潜力药物 [3]。

1.1.1 他莫昔芬（tamoxifene）

第一代 SERMs—— 三苯乙烯类 ER 调节剂他莫昔芬，其通过与 ER 的活性位点竞争性结合而产生拮抗作用，并于 1978 年获得 FDA 批准用于治疗绝经前后的各期乳腺癌。目前 FDA 批准的他莫昔芬适应证包括：①男性及女性乳腺癌治疗 [4]。②乳腺癌患者在完成首次手术或者放疗之后的辅助治疗 [5]。③女性导管原位癌（非浸润性乳腺癌）患者手术和放疗后的治疗，以降低浸润性乳腺癌的风险 [6]。④降低高危患者的乳腺癌风险 [7]。虽然适应证未标注具体分型，但 ER 阳性的患者可能更受益于他莫昔芬治疗 [8]。

有研究显示，他莫昔芬仅在血栓性疾病发生中有显著区别。且 FDA 黑框警告对于癌症高风险或导管原位癌患者，服用他莫昔芬存在患子宫恶性肿瘤、肺栓塞与卒中的风险 [9]。但对于已被诊断为乳腺癌的患者，他莫昔芬的益处是大于风险的 [9]。

1.1.2 托瑞米芬（toremifene）

托瑞米芬是另一种三苯乙烯类 ER 调节剂，于 1997 年获得 FDA 批准，适合用于治疗绝经后妇女 ER 阳性或不详的转移性乳腺癌。

在使用托瑞米芬治疗初期，可出现骨痛、肿瘤疼痛一过性加重，继续治疗后可逐渐减轻，常见的不良反应包括潮热、出汗、恶心以及阴道溢液。FDA 黑框警告显示，托瑞米芬有导致 QT 间期延长的风险，故不应对于未纠正低血钾、低血镁以及先天性或获得性 QT 间期延长的患者使用托瑞米芬 [10]。

在北美人群中研究显示，托瑞米芬相较于他莫昔芬，天冬氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶异常增高 [11]。

1.1.3 雷洛昔芬（raloxifene）

雷洛昔芬为苯并噻吩类 ER 调节剂，是 1997 年获得 FDA 批准上市。之后其适应证逐渐扩展为：①绝经后妇女骨质疏松症的治疗与预防。②降低绝经后骨质疏松妇女患浸润性乳腺癌的风险。

雷洛昔芬在骨骼上表现为雌激素激动作用，而在乳房和子宫上表现为雌激素拮抗作用。相较于他莫昔芬，雷洛昔芬减少了绝经后妇女使用 SERMs 带来的子宫内膜癌风险 [12]，但雷洛昔芬的药理作用相对较弱，故绝经前的乳腺癌患者在治疗时首选的 SERMs 仍为他莫昔芬 [13]。雷洛昔芬最严重的的不良反应是静脉血栓栓塞，通常都是发生在使用最初的几个月 [14]。

1.1.4 拉索昔芬（lasofoxifene）

拉索昔芬是第 3 代 SERMs，于 2009 年获得欧洲药品管理局批准，用于绝经后骨折风险增加的妇女的骨质疏松 [15]。有一项研究对口服拉索昔芬与肌肉注射氟维司群（fulvestrant）治疗局部晚期或转移性 ER 阳性 /HER2 阴性且 ESR1 突变的绝经后乳腺癌

患者的疗效进行评估，结果拉索昔芬最为常见的不良反应为肌肉痉挛（＞10%），实验室检查常见的异常指标主要为门冬氨酸转氨酶的增高[16]。

1.2 SERD

SERMs 药物在 HR 阳性的乳腺癌患者中表现出良好疗效，但鉴于其存在患子宫内膜癌、肺栓塞以及卒中等风险，开发选择性更强的 ER 信号通路抑制剂尤为重要。同时在患者持续性治疗过程中，他莫昔芬易出现耐药的情况，这与 ER 表达量的增加有关。故开发了以 ER 为靶点，能克服耐药并降低 ER 水平的药物—氟维司群。其主要通过与 ESR1 结合以降低其稳定性，促使其被胞内蛋白酶体降解而显著降低 ER 水平，同时氟维司群也可通过拮抗雌激素与 ER 的结合，从而调节 ER 功能的作用[17]。

2002 年 FDA 批准用于 ER 阳性乳腺癌，其给药剂量为 250 mg。但后期研究发现，双倍剂量 500 mg 给药在客观缓解率和临床获益率方面均能显著提高，并且耐受良好[18]。故在 2010 年 FDA 对氟维司群的给药剂量上调至 500 mg，原先的 250 mg 剂量仅作为中度肝损伤患者的调整剂量。

目前 FDA 批准的适应证为：①未经内分泌治疗的 HR 阳性、HER2 阴性的绝经后晚期乳腺癌患者的治疗[19]。②内分泌治疗后，疾病进展的 HR 阳性绝经后晚期乳腺癌患者的治疗[20]。③联合 CDK4/6 抑制剂瑞博西利（ribociclib），在用于 HR 阳性 /HER2 阴性的绝经后晚期乳腺癌患者的初始治疗或内分泌治疗后，所进行后续治疗[21]。④联合 CDK4/6 抑制剂哌柏西利（palbociclib）或阿贝西利（abemaciclib），用于内分泌治疗后进展的 HR 阳性，HER2 阴性的绝经后晚期乳腺癌患者的后续治疗[21]。

在对比 500 mg 与 250 mg 的氟维司群治疗研究中，发现 500 mg 剂量下常见的不良反应依次包括注射部位疼痛（12%）、恶心（10%）、骨痛（9%）、关节痛（8%）等，同时超过 15% 的患者会非剂量依赖性肝药酶水平的升高[22]。

1.3 LH-RH 类似物

LH-RH 是下丘脑分泌的一种肽类物质，作用于垂体产生促黄体生成素，其类似物戈舍瑞林（goserelin）被批准用于绝经前或围绝经期的晚期乳腺癌患者的姑息治疗。一项使用戈舍瑞林治疗绝经前和围绝经期晚期乳腺癌患者的研究中，75.9% 的患者出现潮热，47.7% 出现性欲下降等不良反应[23]。

1.4 AIs

芳香化酶可以催化雄烯二酮转化为雌酮，接着被 I 型 17β- 羟甾脱氢酶转化为雌二醇，这是绝经后妇女体内雌激素生成的主要途径[24]。而芳香化酶抑制剂可通过抑制芳香酶降低体内循环和肿瘤内的雌激素水平[25]。现常见的 AIs 是 1990 年之后研制出的第三代 AIs，分为与芳香化酶不可逆结合的甾体类和可逆结合的非甾体类，甾体类 AIs 主要为依西美坦（exemestane），非甾体类 AIs 包括阿那曲唑（anastrozole）和来曲唑（letrozole）。

1.4.1 甾体类 AIs

依西美坦于 1997 年获 FDA 批准用于乳腺癌治疗，其适应证为：①已经接受 2 ～ 3 年他莫昔芬治疗后，换用 AIs 以完成 5 年辅助内分泌治疗的 ER 阳性的绝经后早期乳腺癌妇女的辅助治疗[26]。②使用他莫昔芬治疗进展的晚期绝经后乳腺癌妇女的辅助内分泌治疗[27]。依西美坦在早期乳腺癌治疗中常见的不良反应与他莫昔芬类似，而在晚期乳腺癌治疗中其不良反应还有食欲增加[27]。

研究显示依西美坦相较于他莫昔芬肌肉骨骼疾病以及神经系统疾病的发生率更高，胃肠道紊乱也更为常见，而在他莫昔芬组中肌肉痉挛、血栓栓塞、子宫内膜增生以及子宫息肉的发生率则更高[28]。

1.4.2 非甾体类 AIs

阿那曲唑于 1995 年获 FDA 批准用于乳腺癌内分泌治疗，其适应证包括：① HR 阳性的绝经后早期乳腺癌妇女的辅助治疗[29]。②绝经后 HR 阳性或未知的局部晚期或转移性乳腺癌的一线治疗[30]。③他莫昔芬治疗后进展的绝经后晚期乳腺癌的治疗[31]。阿那曲唑的不良反应主要是骨折风险、心血管风险以及关节痛[32-34]。

来曲唑于 1997 年获 FDA 批准用于乳腺癌患者

的内分泌治疗，之后陆续批准的适应证为：① HR 阳性的绝经后早期乳腺癌妇女的辅助治疗 [35-36]。② 之前接受过标准他莫昔芬辅助治疗后的绝经后早期乳腺癌妇女的延长辅助治疗 [35-36]。③绝经后 HR 阳性或未知的局部晚期或转移性乳腺癌的一线或二线治疗 [37]。其主要不良反应有骨折、心肌梗死、关节痛等 [38]。

2 前列腺癌

前列腺癌是全球第四大常见癌症，也是男性癌症致死的主要原因之一 [1]。在中国前列腺癌的患病率逐年增高，其中老年男性患者占比最大，已成为威胁中国老年男性健康的主要疾病之一。前列腺癌是一种激素依赖性疾病，内分泌治疗占到很大比重，其通过减少或去除体内雄激素，产生或抑制体内雄激素活性而达到治疗前列腺癌的目的。经典的雄激素受体（androgen receptor，AR）拮抗药物包括氟他胺（flutamide）和比卡鲁胺（bicalutamide），近年来新型前列腺癌内分泌药物也不断增多，主要包括醋酸阿比特龙（abiraterone）、恩杂鲁胺（enzalutamide）、阿帕鲁胺（apalumide）以及瑞卢戈利（relugolix）。

2.1 经典 AR 拮抗剂

氟他胺为非甾体类抗雄激素药物，在 1989 年被 FDA 批准用于治疗男性前列腺癌。1995 年比卡鲁胺先在英国获首批，同年 10 月获美国 FDA 批准上市，主要用于治疗局部晚期、无远处转移的前列腺癌患者。两者同属于第一代 AR 拮抗剂。

2.2 新型 AR 拮抗剂

2.2.1 恩杂鲁胺

恩杂鲁胺是第二代 AR 拮抗剂，于 2012 年获 FDA 首批，适用于去势抵抗性和转移性去势敏感性前列腺癌的治疗。恩杂鲁胺被证明能够竞争性地抑制雄激素和 AR 结合，从而抑制 AR 的核易位以及其与 DNA 的相互作用。有研究显示，在初始化疗的晚期前列腺癌患者中，恩杂鲁胺相较于比卡鲁胺的中位无进展生存期显著提高［19.5 个月 *vs* 13.5 个月，风险比（hazard ratio，HR）= 0.6］[39]。其不良反应包括癫痫、可逆性后部脑病综合征、超敏反应、局部缺血性心脏病以及摔倒和骨折。

2.2.2 阿帕鲁胺

阿帕鲁胺也是第二代 AR 拮抗剂，于 2018 年获 FDA 批准用于转移性去势敏感性前列腺癌和去势抵抗性前列腺癌的治疗。其作用机制与恩杂鲁胺类似。目前只有阿帕鲁胺对比安慰剂在转移性去势敏感性前列腺癌和非转移性去势抵抗性前列腺癌的研究数据，前者以无进展生存期为研究终点，阿帕鲁胺组未达终点，安慰剂组中位无进展生存期为 22.1 个月 [40]；后者以无转移生存期为研究终点，阿帕鲁胺组对比安慰剂组中位无转移生存期明显较高（40.5 个月 *vs* 16.2 个月，HR = 0.27）[41]。其主要不良反应为关节痛、皮疹、食欲减退、跌倒、高血压、腹泻以及骨折等。

2.2.3 醋酸阿比特龙

CYP17 是一种微粒体代谢酶，可催化孕烯醇酮和孕酮的 17- 羟化，再接着催化 17- 羟孕酮转化为雄烯二酮和 17- 羟孕烯醇酮转化为去氢表雄酮，这是体内雄激素合成的重要途径。醋酸阿比特龙可在体内转化为阿比特龙，而后者可以通过抑制 CYP17 起到抑制雄激素生物合成的作用。醋酸阿比特龙于 2011 年获 FDA 批准用于与强的松联合治疗转移性去势抵抗性前列腺癌高风险转移性去势敏感性前列腺癌。一项研究显示，相较于安慰剂联合去势治疗组，阿比特龙联合泼尼松联合去势治疗有显著较高的中位总生存期（53.3 个月 *vs* 34.7 个月，HR = 0.62），并可显著降低 38% 的死亡风险。醋酸阿比特龙常见的不良反应包括高血压和肝毒性，同时其可能会导致肾上腺皮质功能不全，应监测肾上腺皮质功能状况，并在应激情况下考虑加用糖皮质激素 [42]。

2.3 新型去势治疗药物

药物去势是指在不切除睾丸的前提下，使用雌激素或者 LH-RH 类似物使得血清睾酮浓度达到去势水平（血清睾酮＜ 50 ng/dl 并维持），包括己烯雌酚在内的雌激素药物。由于其存在明显的心血管风险，故已不作为去势治疗的一线手段。目前常用的去势药物主要为 LH-RH 类似物戈舍瑞林、促性腺激素释

放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）类似物亮丙瑞林（leuprorelin）和曲普瑞林（triptorelin）。戈舍瑞林目前获批的前列腺癌适应证为联合氟他胺用于局部局限性前列腺癌的治疗和晚期前列腺癌的姑息治疗。由于这三种药物均为注射剂，使得患者依从性较差，故研发口服的去势治疗药物成为热点。

2020 年 FDA 批准瑞卢戈利用于治疗晚期成年前列腺癌患者。其是第一个口服的 GnRH 受体拮抗剂，临床研究以瑞卢戈利 D1 负荷剂量 360 mg，后维持剂量每日 120 mg，治疗时间为 48 周，主要疗效指标是治疗开始后第 5 周至第 48 周的药物去势率，结果发现其去势率为 96.7%[43]。瑞卢戈利最常见的不良反应有潮热、肌肉骨骼疼痛、腹泻以及便秘等；实验室检查最常见的异常指标有血糖、甘油三酯、谷丙转氨酶和门冬氨酸转氨酶升高以及血红蛋白减少。然而其也可能会导致 QT 间期延长，使用时应密切监测心功能[43]。

3 神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm，NEN）

NEN 是一组起源于神经内分泌细胞且分布广泛的复杂异质性肿瘤。其可根据分化程度，分为分化好的神经内分泌瘤（neuroendocrine tumor，NET）、分化差的神经内分泌癌（neuroendocrine carcinoma，NEC）以及混合性神经内分泌非神经内分泌肿瘤（mixed neuroendocrine non neuroendocrine tumor，MiNEN）。根据核分裂象和 Ki67 增殖指数进一步将 NET 分为 G1/G2/G3 级。目前针对 NEN 的治疗可分为两个方面，包括控制肿瘤生长和控制功能性肿瘤激素分泌过量导致的相关症状或者综合征[44]。其中针对分化较好的 G1/G2 期 NET，NCCN 指南推荐一线使用包括长效奥曲肽、兰瑞肽水凝胶在内的生长抑素类似物，这亦是控制类癌综合征或功能性神经内分泌瘤的首选推荐用药。

3.1 注射用醋酸奥曲肽微球

注射用醋酸奥曲肽微球于 1998 年获 FDA 首次批准上市，是一种储库式注射用醋酸奥曲肽微球，其适应证有肢端肥大症、与转移性类癌相关的严重腹泻或潮红发作以及与血管活性肠肽分泌肿瘤相关的大量水样腹泻。其主要不良反应包括头背部痛、疲劳、腹痛等。但目前 FDA 对醋酸奥曲肽微球的批准仅为伴随类癌综合征的治疗方案。

有研究显示，每 28 天使用一次注射用醋酸奥曲肽微球的效果和每日注射醋酸奥曲肽注射液相当，均能有效控制类癌综合征[45]。

3.2 注射用醋酸兰瑞肽

注射用醋酸兰瑞肽也是一类缓释制剂，于 2007 年获 FDA 批准用于：①肢端肥大症患者对手术和（或）放疗反应不充分或不能接受治疗的长期治疗。②对不可切除、分化良好或中分化、局部晚期或转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤（gastrointestinal pancreatic neuroendocrine tumor，GEP-NETs）的成年患者进行治疗，以提高无进展生存率。③成人类癌综合征的治疗。其常见不良反应包括头痛、肌肉骨骼痛、肌肉痉挛等。GEP-NETs 适应证来自于一项研究，其结果为使用醋酸兰瑞肽的无进展生存期相对于安慰剂组显著延长[46]。

4 结语

内分泌治疗在不同癌种中的发展不尽相同。针对乳腺癌的精细分型与联合靶向药物临床研究的进行，大大提高了内分泌治疗在乳腺癌治疗中的作用。对于前列腺癌，如何减少耐药将成为新型 AR 拮抗药物研发的重要方向。在 NEN 中，类生长抑素类药物的研发方向主要集中于剂型改造，在减少用药频率的同时提高了患者的依从性，但是 NEN 发生部位存在多样性，功能性腺体中 NEN 的药物治疗仍有待后续进一步的研究。

激素在体内的传递方式以远距方式为主，这就决定了内分泌药物治疗的复杂性。故多癌种的内分泌治疗，将会有助于临床针对内分泌药物的患者风险获益评估，从而制定更为精准的个体化治疗方案。

参考文献：

[1] WHO. World cancer report: cancer research for cancer prevention[EB/OL]. [2020-04-10]. https://www.iarc.who.int/featured-news/new-world-cancer-report/.

[2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. Ca

Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.

[3] Piasecka D, Braun M, Kitowska K, *et al*. FGFs/FGFRs-dependent signalling in regulation of steroid hormone receptors - implications for therapy of luminal breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 230.

[4] Eggemann H, Altmann U, Costa SD, *et al*. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(2): 337-341.

[5] Gradishar W, Salerno KE. NCCN guidelines update: breast cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(5 Suppl): 641-644.

[6] Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma *in situ*: cochrane systematic review and meta-analysis[J]. Breast, 2014, 23(5): 546-551.

[7] Sauter ER. Breast cancer prevention: current approaches and future directions[J]. Eur J Breast Health, 2018, 14(2): 64-71.

[8] Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen receptor-positive breast cancer: exploiting signaling pathways implicated in endocrine resistance[J]. Oncologist, 2018, 23(5): 528-539.

[9] Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, *et al*. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a danish population-based cohort study[J]. Cancer, 2009, 115(19): 4442-4449.

[10] Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Glazer AM, *et al*. Increased long QT and torsade de pointes reporting on tamoxifen compared with aromatase inhibitors[J]. Heart, 2018, 104(22): 1859-1863.

[11] Zhou WB, Ding Q, Chen L, *et al*. Toremifene is an effective and safe alternative to tamoxifen in adjuvant endocrine therapy for breast cancer: results of four randomized trials[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 128(3): 625-631.

[12] Ko SS, Jordan VC. Treatment of osteoporosis and reduction in risk of invasive breast cancer in postmenopausal women with raloxifene[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(4): 657-674.

[13] Katzeff BS. Lasofoxifene for postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(23): 2227-2229.

[14] Itabashi, A. MORE study (raloxifene) [J]. Nihon Rinsho, 2004, 62(Suppl 2): 442-449.

[15] Laine M, Fanning SW, Greene M, *et al*. Lasofoxifene as a potential treatment for ER+ metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15 suppl): 1056.

[16] Yeh WL, Shioda K, Coser KR, *et al*. Fulvestrant-induced cell death and proteasomal degradation of estrogen receptor α protein in MCF-7 cells require the CSK c-Src tyrosine kinase[J]. PloS one, 2013, 8(4): e60889.

[17] Croxtall JD, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women[J]. Drugs, 2011, 71(3): 363-380.

[18] Roche H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond[J]. Ann Oncol, 2011, 22(5): 1000-1010.

[19] Slamon DJ, Neven P, Chia S, *et al*. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(24): 2465-2472.

[20] Sledge GW Jr, 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]. J Clin Oncol, 2017, 35(25): 2875-2884.

[21] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, *et al*. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(4): 425-439.

[22] Fennell DA, Kirkpatrick E, Cozens K, *et al*. CONFIRM: a double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial investigating the effect of nivolumab in patients with relapsed mesothelioma: study protocol for a randomised controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1):233.

[23] Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, *et al*. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer[J]. Eur J Cancer, 1992, 28(4-5): 810.

[24] Chumsri S, Howes T, Bao T, *et al*. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 125(1-2): 13-22.

[25] Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(24): 2431-2442.

[26] Dank M. The role of aromasin in the hormonal therapy of breast cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2002, 8(2): 87-92.

[27] Lake DE, Hudis C. Aromatase inhibitors in breast cancer: an

update[J]. Cancer Control, 2002, 9(6): 490-498.

[28] Paridaens R, Therasse P, Dirix L, *et al*. First line hormonal treatment(HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane(E) or tamoxifen(T) in postmenopausal patients(pts) - a randomized phase III trial of the EORTC breast group[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 515.

[29] Arimidex, Tamoxifen. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(1): 45-53.

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

[31] Jakesz R, Jonat W, Gnant M, *et al*. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial[J]. Lancet, 2005, 366(9484): 455-462.

[32] Eastell R, Adams JE, Coleman RE, *et al*. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(7): 1051-1057.

[33] Arimidex, Tamoxifen, Buzdar A, *et al*. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(8): 633-643.

[34] Morales L, Pans S, Verschueren K, *et al*. Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(19): 3147-3152.

[35] Breast international group(BIG) 1-98 collaborative group, Therlimann B, Keshaviah A, *et al*. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(26): 2747-2757.

[36] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, *et al*. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 486-492.

[37] Mouridsen HT. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105(1): 19-29.

[38] Rossi E, Perrone F, Esposito G, *et al*. 2050 POSTER Endocrine effects of adjuvant letrozole plus triptoreline versus tamoxifen plus triptoreline in premenopausal patients with early breast cancer[J]. EJC Suppl, 2007, 5(4): 199.

[39] Altavilla A, Iacovelli R, Procopio G, *et al*. Medical strategies for treatment of castration resistant prostate cancer(CRPC) docetaxel resistant[J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(11): 1001-1008.

[40] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, *et al*. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(1): 13-24.

[41] Smith MR, Mehra M, Nair S, *et al*. Relationship between metastasis-free survival and overall survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2019, 18(2): e180-e189.

[42] Fizazi K, Tran NP, Fein L, *et al*. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer(LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 686-700.

[43] Shore ND, Saad F, Cookson MS, *et al*. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(23): 2187-2196.

[44] 陈洁, 刘曼. 胃肠胰神经内分泌肿瘤药物治疗进展[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(8): 508-512.

[45] Wolin EM. Benson Iii AB. Systemic treatment options for carcinoid syndrome: a systematic review[J]. Oncology, 2019, 96(6): 273-289.

[46] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, *et al*. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(3): 191-199.

（编辑：沈佳婕）