

2020 年美国临床肿瘤学会年会乳腺癌 内分泌治疗重要内容解读

黄元夕



〔作者简介〕 黄元夕,肿瘤学博士、主任医师、硕士生导师、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科三病区主任。1983 年就读于哈尔滨医科大学临床医学专业,现主要从事乳腺恶性肿瘤的综合治疗,包括乳腺癌的早期诊断,乳腺癌的保乳手术、改良根治手术及其他术式治疗,局部晚期乳腺癌新辅助化疗、乳腺癌术后辅助化疗、内分泌治疗及靶向治疗,注重乳腺外科诊疗新技术的应用及推广。目前担任中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员、中国肿瘤临床学会乳腺癌专家委员会委员、中国医师协会肿瘤分会乳腺学组常委、北京市癌症防治学会乳腺专业委员会副主任委员、黑龙江省医学会乳腺疾病分会副主任委员。

中图分类号 R737

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.003

2020 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会于 5 月末隆重召开,对于激素受体 (hormonal receptor, HR) 阳性乳腺癌内分泌治疗方案在早期和晚期患者治疗的进展均有重磅报道。其中早期 HR + 乳腺癌内分泌治疗进展主要集中于内分泌治疗在新辅助治疗中的探索,包括氟维司群单药以及氟维司群联合阿那曲唑在新辅助内分泌治疗疗效的研究。晚期 HR + 乳腺癌内分泌治疗进展集中于靶向治疗联合内分泌治疗的疗效研究和精细化管理,包括磷脂酰肌醇 3 - 激酶 (phosphatidylinositol 3 - kinase, PI₃K) 抑制剂联合内分泌治疗、细胞周期依赖激酶 (cyclin D - dependent kinase, CDK) 4/6 抑制剂联合内分泌治疗的深入探索,涉及对内分泌耐药、内脏转移等人群的疗效和安全性分析。本研究分别对早期及晚期 HR + 乳腺癌内分泌治疗的重要进展进行报道和解读。

一、早期 HR + 乳腺癌

ALTERNATE 研究是一项评估氟维司群或氟维司群联合阿那曲唑治疗早期 HR + 乳腺癌的 III 期临床研究^[1]。新辅助内分泌治疗已被证实可以达到乳腺癌降期和降低保乳率的目的。新辅助内分泌治疗后病理肿瘤直径、淋巴结状态、ki67 水平和雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 状态是影响无复发生存 (re-

lapse - free survival, RFS) 的独立预后因素。在晚期乳腺癌中 FALCON 研究证实在 HR + 晚期乳腺癌患者一线内分泌治疗中,氟维司群组的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 优于阿那曲唑组^[2]。SWOG0226 研究发现,HR + 晚期乳腺癌一线治疗中氟维司群联合阿那曲唑组较阿那曲唑单药组生存率更好^[3]。本研究旨在证实氟维司群或者氟维司群联合阿那曲唑在 II / III 期 HR + 、HER - 2 - 绝经后乳腺癌新辅助内分泌治疗中是否优于阿那曲唑。研究共入组了 1299 例绝经后 cT2 ~ cT4, 不论淋巴结是否阳性,无远处转移、HR 阳性 (Allred 评分 6 ~ 8)、HER - 2 阴性乳腺癌患者,共分 3 组,分别是阿那曲唑组 ($n = 434$)、氟维司群组 ($n = 431$)、氟维司群联合阿那曲唑组 ($n = 434$),新辅助治疗时长 24 周。通过调整的术前内分泌治疗预后指数 (modified preoperative endocrine prognostic index, mPEPI) 是否为 0 分决定后续辅助治疗方案。若 mPEPI 为 0 分,则无需辅助化疗且选择不同的辅助内分泌治疗共 4.5 年,包括阿那曲唑、氟维司群序贯阿那曲唑、阿那曲唑联合氟维司群序贯阿那曲唑,若 mPEPI 不为 0 分,后续辅助化疗和内分泌方案由医生选择。其中 mPEPI 的定义为 pT_1/T_2 , pN_0 , $ki67 \leq 2.7\%$, 不考虑 ER 因素。新辅助治疗主要终点是内分泌治疗敏感率 (endocrine - sensitive disease rate, ESDR), 定义为 6 个月新辅助内分泌治疗后,病理完全缓解 (pathologic complete re-

sponse, pCR)患者或者 mPEPI 评分 0 分的患者比例。辅助治疗主要终点是无乳腺癌间期 (breast cancer free interval, BCFI), 本次 ASCO 公布了新辅助治疗主要终点——ESDR。

研究发现, ESDR 在阿那曲唑组为 18.6% (97.5% CI: 14.6% ~ 23.2%), 氟维司群组为 22.7% (97.5% CI: 18.4% ~ 27.6%), 与阿那曲唑组比较, $P=0.15$), 阿那曲唑联合氟维司群组为 20.5% (97.5% CI: 16.3% ~ 25.2%), 与阿那曲唑组比较, $P=0.55$)。第 4 周后 $ki67 \leq 10\%$ 且完成新辅助内分泌治疗和手术治疗患者中的 ESDR 在阿那曲唑组为 28.0% (95% CI: 22.9% ~ 33.6%)、氟维司群组为 31.7% (95% CI: 26.6% ~ 37.2%)、氟维司群联合阿那曲唑组为 26.3% (95% CI: 21.7% ~ 31.4%)。仅有不足 2% 的患者在新辅助内分泌治疗的 6 个月期间出现进展, 3 组治疗方案在第 4 周 $ki67$ 降低水平上的疗效相当, 几乎所有基线时 $ki67 \leq 10\%$ 的患者, 在第 4 周时 $ki67$ 仍 $\leq 10\%$ 。基线时 $ki67 > 10\%$ 的患者, 第 4 周约有 2/3 患者降至 $\leq 10\%$ 的水平。常见不良反应如关节痛、肌痛、潮热和高血压方面 3 组间比较, 差异无统计学意义。

本研究得出结论如下, 对于绝经后 II/III 期 HR 阳性、HER-2 阴性的乳腺癌患者, 氟维司群或者氟维司群联合阿那曲唑与单药阿那曲唑比较, 均未显著提升 ESDR, 而且 3 组治疗方案对 $ki67$ 抑制程度相当。另外基于治疗前 $ki67 \leq 10\%$ 的患者, 新辅助内分泌治疗的第 4 周罕见 $ki67 > 10\%$, 提示对于此类患者第 4 周行病理活检评估应答的意义不大。该项研究中辅助治疗疗效终点和关键的基因组学及生物学标志物的关联度结果仍需要继续观察。

二、晚期 HR + 乳腺癌

1. PI3K 抑制剂联合内分泌治疗新进展: BYLieve 研究是一项 II 期、开放标签、3 队列的非对照研究, 旨在探索 PI3K 抑制剂 Alpelisib 联合内分泌治疗 (氟维司群或者来曲唑) 既往接受 CDK4/6 抑制剂治疗的携带磷脂酰肌醇-3-激酶催化 α 亚基 (phosphatidylinositol-3 kinase catalytic α , PIK3CA) 基因突变的 HR +、HER-2 - 的晚期乳腺癌的有效性和安全性^[4]。目前 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群或者芳香化酶抑制剂 (aromataseinhibitor, AI) 由于在 PFS 和总生存期 (overall survival, OS) 的绝对优势已经成为了 HR +、HER-2 - 晚期乳腺癌的一线标准治疗方案, 但是几乎所有的患者随着时间的推移都会发生耐药。

其中 PIK3CA 突变是乳腺癌最常见的突变基因之一, 约发生于 40% 的 HR +、HER-2 - 晚期乳腺癌患者中, 而且 PIK3CA 突变是不良预后因子。Alpelisib 是一种选择性 PI₃K α 抑制剂, III 期 SOLAR-1 研究结果显示了 Alpelisib 联合氟维司群用于既往 AI 治疗中或者治疗后进展的 HR +、HER-2 -、PIK3CA 突变的晚期乳腺癌的有效性^[5]。其中 PIK3CA 突变队列中有 5.9% 的患者为 CDK4/6 抑制剂经治的患者, Alpelisib 联合氟维司群较安慰剂组的 PFS 延长 (5.5 个月 vs 1.8 个月)。

本研究共入组了 127 例既往末次治疗为 CDK4/6 抑制剂联合内分泌、系统化疗或者内分泌治疗的患者, 共分为 3 个队列: 队列 A 为既往末次治疗方案为 CDK4/6 抑制剂联合 AI 的患者, 研究用药方案为 Alpelisib 联合氟维司群 ($n=112$), 队列 B 为既往末次治疗方案为 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群的患者, 研究用药方案为 Alpelisib 联合来曲唑 ($n=112$), 队列 C 为既往末次治疗为内分泌或化疗方案的患者, 研究用药方案为 Alpelisib 联合氟维司群 ($n=112$)。主要研究终点是 6 个月无进展生存率, 次要终点包括 PFS 等以及安全性数据, 本次 ASCO 报道了 BYLieve 研究中队列 A 的数据。

结果发现对于既往接受 CDK4/6 抑制剂联合 AI 治疗的患者, Alpelisib 联合氟维司群在 6 个月无进展生存率为 50.4% ($n=61$, 95% CI: 41.2% ~ 59.6%), 次要研究终点 PFS 为 7.3 个月 (95% CI: 5.6 ~ 8.3 个月)。基于统计学预设的如果主要研究终点的 95% 下限 $> 30\%$ 则达到临床有意义的疗效, 本研究达到了主要研究终点, 且 Alpelisib 联合氟维司群的 PFS 优于真实世界中的标准治疗方案 (PFS 仅为 3.5 个月), 肿瘤直径较基线缩小的最大百分比是 70.1%, 较基线增加/无变化的最大百分比是 26.4%, 该数据与 SOLAR-1 研究中相似。常见的不良反应包括腹泻、高血糖、恶心、疲劳、食欲下降、皮疹、口腔炎等, 其中若预防性使用抗组胺药物患者无皮疹率明显提高, 且 3/4 级皮疹率明显下降, Alpelisib 联合氟维司群治疗的中位相对剂量密度为 89.9%。

本研究得出结论如下, BYLieve 是第一个探索 Alpelisib 联合内分泌治疗用于既往 CDK4/6 抑制剂经治的 PIK3CA 突变的 HR +、HER-2 - 晚期乳腺癌的前瞻性研究, 证实了其临床意义的疗效且不良反应可控。对于 CDK4/6 抑制剂联合用药进展的患者提供了新的治疗选择, 未来期待该研究队列 B 和 C 的

数据,来更全面回答 Alpelisib 联合 AI 或者氟维司群的疗效。

2. CDK4/6 抑制剂联合氟维司群和 AI 的头对头比较:在 PALOMA-1 和 PALOMA-2 研究中 CDK4/6 抑制剂哌柏西利联合来曲唑组较来曲唑单药组显著延长 PFS^[6,7]。在 PALOMA-3、MONALEESA-3 和 MONARCH-2 研究中证实了对于内分泌耐药或者敏感的患者 CDK4/6 抑制剂(哌柏西利、Ribociclib 或者 Abemaciclib)联合氟维司群获得了一致的生存获益^[8-10]。FALCON 研究中对于未接受内分泌治疗的晚期 HR+、HER-2-晚期乳腺癌患者,氟维司群较阿那曲唑可获得更长的 PFS,PARSIFAL 研究旨在探索合适的内分泌药物联合哌柏西利,作为内分泌敏感患者的一线治疗方案^[2,11]。

PARSIFAL 是一项 II 期临床研究,入组了 486 例晚期未接受过治疗、内分泌敏感的绝经后或绝经前 HR+、HER-2-转移性乳腺癌患者,其中内分泌敏感的定义是内分泌治疗结束后 12 个月以上复发或未接受过内分泌治疗(De novo),研究共分两组,即氟维司群联合哌柏西利组($n=243$)和来曲唑联合哌柏西利组($n=243$)。主要研究终点是研究者评估的 PFS,次要研究终点是预设亚组的 PFS、OS 等以及安全性数据。预设分层因素为是否内脏转移、De novo 或者复发。该研究优效性设计(氟维司群联合组优于来曲唑联合组)HR=0.7,若研究未达到优效性目标,则转为非劣性分析,其中非劣性界值定义为 HR=1.21。

中位随访 32 个月结果发现,氟维司群联合哌柏西利组、来曲唑联合哌柏西利组的 PFS 分别是 27.9 个月和 32.8 个月(HR=1.13,95% CI: 0.89~1.45)。本研究未达到优效性假设,由于非劣效性边界值 1.21 处于 95% CI: 0.89~1.45,故非劣效性假设的研究结果具有不确定性。预设亚组分析发现,有/无内脏转移、De novo/复发患者中两种治疗方案比较,差异均无统计学意义。截至数据公布共有 102 例 OS 事件,氟维司群联合哌柏西利组、来曲唑联合哌柏西利组的 3 年 OS 率分别为 79.4% 和 77.1%(HR=1,95% CI: 0.68~1.48, $P=0.986$)、相对剂量强度分别为 99.2% 和 98.8%。两组方案不良反应发生比例相似,主要不良反应均为中性粒细胞计数减少。因为疾病进展、撤回知情同意、不良事件、死亡等导致停药分别为 73.7% (氟维司群联合哌柏西利)和 67.1% (来曲唑联合哌柏西利)。

本研究得出结论如下,在内分泌敏感的转移性乳

腺癌患者的一线治疗中,PARSIFAL 研究未证明氟维司群+哌柏西利与来曲唑+哌柏西利比较,差异有统计学意义的优效 PFS,非劣效性假设研究亦为阴性结果,未发生预料之外的不良反应。该研究并未回答氟维司群和来曲唑分别联合哌柏西利的优效性,因此两种方案均可作为内分泌敏感的 HR+、HER-2-晚期乳腺癌一线治疗方案选择,最终的临床方案需要平衡患者的临床病理情况及后续的治疗策略决定。

3. CDK4/6 联合用药的精细化探索——对内脏转移患者的疗效分析:III 期研究 MONALEESA-3 和 MONALEESA-7 均证实,HR+、HER-2-晚期乳腺癌患者接受 CDK4/6 抑制剂 Ribociclib 联合内分泌治疗方案较内分泌单药方案可显著延长 OS^[8,12]。其中在 MONALEESA-3 研究中,Ribociclib 联合氟维司群组中位 OS 未达到,氟维司群单药组 OS 为 40.0 个月(HR=0.72,95% CI: 0.57~0.92, $P=0.005$)。MONALEESA-7 研究中,Ribociclib 联合非甾体类 AI 组中位 OS 未达到,非甾体类 AI 单药组中位 OS 为 40.7 个月(HR=0.70,95% CI: 0.50~0.98)。众所周知,HR+、HER-2-转移性乳腺癌伴内脏转移通常提示预后较差,其中伴有中枢神经系统转移和肝脏转移患者预后更差。本次 ASCO 报道了 MONALEESA-3 和 MONALEESA-7 研究的综合分析,进一步探寻 CDK4/6 抑制剂 Ribociclib 联合氟维司群/非甾体 AI 对于有内脏或肝转移患者的疗效^[13]。其中 MONALEESA-3 研究和 MONALEESA-7 研究中内脏转移患者分别为 440 例和 292 例,均以多处转移为主且常见肝脏或者肺转移。

对于伴有内脏亚组的分析中,疗效方面报道了 OS 和 PFS 的数据。OS 数据分析发现,MONALEESA-3 研究中 Ribociclib 联合氟维司群组和氟维司群单药组的 OS 分别为 41.9 个月和 39.4 个月(HR=0.804,95% CI: 0.596~1.083),MONALEESA-7 研究中 Ribociclib 联合非甾体类 AI 组和非甾体类 AI 单药组的 OS 分别为未达到和 39.9 个月(HR=0.698,95% CI: 0.462~1.054),即在伴有内脏转移亚组中,Ribociclib 联合内分泌治疗依然有 OS 获益,其结果与总人群一致。PFS 数据分析发现,伴有内脏转移亚组中 Ribociclib 联合内分泌治疗有明显的 PFS 延长,且疗效最常见为部分缓解(partial response, PR)。其中 MONALEESA-3 研究中联合组和单药组的 PR 率分别为 37.9% 和 24.5%,MONALEESA-7 研究中联合组和单药组的 PR 率分别为 49.3% 和 33.8%。安全

性方面,伴内脏转移亚组中 Ribociclib 联合内分泌治疗发生 3/4 级不良反应的比例与总人群一致。Ribociclib 联合氟维司群组最常见的 3/4 级不良反应是中性粒细胞减少、恶心、腹泻、乏力等, Ribociclib 联合非甾体 AI 组组常见的 3/4 级不良反应中性粒细胞减少、关节痛、潮热、恶心等,不良反应的差异与氟维司群和非甾体 AI 的不良反应差别有关。

对于伴肝转移亚组分析中,得到了和内脏转移亚组相似的结果,即 Ribociclib 联合内分泌治疗较内分泌单药治疗同样可以显著延长 PFS 和 OS 的获益。其中 MONALEESA - 7 研究中纳入了入组前未使用过激素或者酶诱导类抗癫痫药且中枢神经系统转移灶稳定的患者共计 6 例,其中 3 例达 PR, 2 例疾病进展 (progression disease, PD), 1 例不详,即 Ribociclib 联合氟维司群对于中枢神经系统转移的患者依然有效。

本研究得出结论如下, MONALEESA - 3 和 MONALEESA - 7 研究中伴有内脏转移与伴有肝转移患者接受 Ribociclib 联合内分泌治疗均有 PFS 和 OS 获益,与总人群一致,且两项研究均显示其安全性与总人群一致。此研究结果的公布,对于伴有内脏转移、肝转移提示预后差的患者,提供了强有力的治疗证据。

4. CDK4/6 联合用药的精细化探索——对于一线和二线患者的疗效: MONARCH - 2 研究已经证实,不论绝经状态的 HR +、HER - 2 - 晚期乳腺癌患者, CDK4/6 抑制剂 Abemaciclib 联合氟维司群较氟维司群单药均有 PFS 和 OS 的显著获益^[9]。该研究纳入的都是内分泌治疗耐药的患者,本次 ASCO 报道了该研究中一线和二线治疗的亚组分析结果。该研究一线的定义为患者接受的研究方案为转移性疾病一线治疗,二线的定义为患者接受的研究方案作为转移性疾病的二线治疗。一线亚组 ($n = 398$) 和二线亚组 ($n = 256$) 中内分泌继发耐药占多数,分别为 73.2% 和 77.1%,其中原发耐药比例在一线亚组中较二线亚组高 (26.8% 和 22.9%)。

本研究中对原发耐药的定义为辅助内分泌治疗 2 年内复发、局部晚期或转移阶段一线内分泌治疗开始后 6 个月内进展。对继发耐药的定义为既往接受过内分泌治疗未达到原发耐药标准的患者。其中一线亚组 and 二线亚组中均发现联合用药较单药有 PFS 获益。其中一线亚组中联合用药 PFS 延长 4.21 个月 (15.45 个月 vs 11.24 个月, HR = 0.573, 95% CI:

0.451 ~ 0.727), 二线亚组中联合用药 PFS 延长 9.94 个月 (17.30 个月 vs 7.36 个月, HR = 0.478, 95% CI: 0.357 ~ 0.639)。从 PFS 绝对差值和 HR 值表现来看,二线患者在联合用药组获益更大,可能与二线患者预后差,对于内分泌单药疗效不佳有关。进一步分析发现,一线亚组中原发耐药 (HR = 0.40, 95% CI: 0.26 ~ 0.63) 和伴有内脏转移 (HR = 0.54, 95% CI: 0.38 ~ 0.70) 使用联合用药方案获益更大,二线亚组中继发耐药 (HR = 0.43, 95% CI: 0.31 ~ 0.80) 和伴有内脏转移 (HR = 0.39, 95% CI: 0.21 ~ 0.57) 使用联合用药方案获益更大。此外在一线和二线亚组中均发现了联合用药对于 OS、PFS 等均有获益。

MONARCH - 2 研究的探索性分析发现,不论一线还是二线患者均可从 CDK4/6 抑制剂 Abemaciclib 联合氟维司群中有 PFS 和 OS 获益,与总人群分析结果一致。另外对于原发耐药以及伴有肝转移的患者依然有获益。

2020 年 ASCO 会议对于 HR +、HER - 2 - 乳腺癌的探索回答了目前亟待解决的临床问题,新辅助内分泌联合治疗未达到预期的疗效,未来可期待靶向药物联合内分泌方案如 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群或者 AI 的新辅助内分泌疗效探索。另外 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗已然成为目前 HR + 晚期乳腺癌的标准方案,本次 ASCO 会议对于人群的细分比如是否内分泌耐药、是否内脏/肝转移、一线或二线的人群选择给出了更加明确的选择,为临床的精细化患者管理提供了方向。此外,CDK4/6 联合用药耐药后如何治疗也是临床十分关注的,PI₃K 抑制剂联合氟维司群体现了很好的临床疗效,未来期待对耐药机制进行深入探索,从而发现更有效的治疗方案。

参考文献

- 1 Cynthia X, Vera J, A Marilyn, *et al.* ALTERNATE: neoadjuvant endocrine treatment (NET) approaches for clinical stage II or III estrogen receptor - positive HER2 - negative breast cancer (ER + HER2 - BC) in postmenopausal (PM) women; Alliance A011106 [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl): 504
- 2 John F, Igor M, Ekaterina T, *et al.* Fulvestrant 500mg versus anastrozole 1mg for hormone receptor - positive advanced breast cancer (falcon): an international, randomised, double - blind, phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 388(10063): 2997 - 3005
- 3 Rita S, William E, Kathy S, *et al.* Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(13): 1226 - 1234
- 4 Hope S, Florence L, Eva C, *et al.* Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA - mutated (mut) hormone re-

ceptor – positive (HR +), human epidermal growth factor receptor 2 – negative (HER2 –) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin – dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl): 1006

5 Fabrice A, Eva C, Gabor R, *et al.* Alpelisib for PIK3CA – mutated, hormone receptor – positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(20): 1929 – 1940

6 Richard S, John P, Istvan L, *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

7 Richard S, Miguel M, Hope S, *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(20): 1925 – 1936

8 Nicholas C, Dennis J, Jungsil R, *et al.* Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(20): 1926 – 1936

9 Dennis J, Patrick N, Stephen C, *et al.* Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor – positive, human epi-

dermal growth factor receptor 2 – negative advanced breast cancer: MONALEESA – 3 [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(24): 2465 – 2472

10 George W, Masakazu T, Patrick N, *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

11 Antonio L, Jose M, Meritxell B, *et al.* PARSIFAL: a randomized, multicenter, open – label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrinesensitivepatients with estrogen receptor (ER) [+]/HER2 [–] metastatic breastcancer [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl): 1007

12 Seock A, Yen S, Aditya B, *et al.* Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 381(4): 307 – 316

13 Denise A, Arnd N, Yoon S, *et al.* Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) – 3 and – 7 trials [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl): 1054

(收稿日期: 2020 – 06 – 08)

(修回日期: 2020 – 06 – 09)

(上接第 6 页)

13 Wiesinger A, Peters W, Chappell D, *et al.* Nanomechanics of the endothelial glycocalyx in experimental sepsis [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80905

14 Gavard J. Endothelial permeability and VE – cadherin: a wacky comradeship [J]. Cell Adh Migr, 2013, 7(6): 455 – 461

15 Rho SS, Ando K, Fukuhara S. Dynamic regulation of vascular permeability by vascular endothelial cadherin – mediated endothelial cell – cell junctions [J]. J Nippon Med School, 2017, 84(4): 148 – 159

16 Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1778(3): 660 – 669

17 Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, *et al.* The endothelium in sepsis [J]. Shock, 2016, 45(3): 259 – 270

18 McCole DF. Phosphatase regulation of intercellular junctions [J]. Tissue Barr, 2013, 1(5): e26713

19 Pauly D, Hamed S, Behnes M, *et al.* Endothelial cell – specific molecule – 1/endocan: diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock [J]. J Crit Care, 2016, 31(1): 68 – 75

20 Anand D, Ray S, Srivastava LM, *et al.* Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients [J]. Clin Biochem, 2016, 49(10): 768 – 776

21 Ikeda M, Matsumoto H, Ogura H, *et al.* Circulating syndecan – 1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis [J]. J Crit Care, 2018, 43: 48 – 53

22 Schmidt EP, Overdier KH, Sun X, *et al.* Urinary glycosaminoglycans predict outcomes in septic shock and acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(4):

439 – 449

23 Pan R, Yu K, Weatherwax T, *et al.* Blood occludin level as a potential biomarker for early blood brain barrier damage following ischemic stroke [J]. Sci Rep, 2017, 7: 40331

24 Zhao GJ, Li D, Zhao Q, *et al.* Prognostic value of plasma tight – junction proteins for sepsis in emergency department: an observational study [J]. Shock (Augusta, Ga), 2016, 45(3): 326 – 332

25 Giannotta M, Trani M, Dejana E. VE – cadherin and endothelial adherens junctions: active guardians of vascular integrity [J]. Dev Cell, 2013, 26(5): 441 – 454

26 Schulz B, Pruessmeyer J, Maretzky T, *et al.* ADAM10 regulates endothelial permeability and T – Cell transmigration by proteolysis of vascular endothelial cadherin [J]. Circ Res, 2008, 102(10): 1192 – 1201

27 Zhang RY, Liu YY, Li L, *et al.* Increased levels of soluble vascular endothelial cadherin are associated with poor outcome in severe sepsis [J]. J Int Med Res, 2010, 38(4): 1497 – 1506

28 Flemming S, Burkard N, Renschler M, *et al.* Soluble VE – cadherin is involved in endothelial barrier breakdown in systemic inflammation and sepsis [J]. Cardio Res, 2015, 107(1): 32 – 44

29 Yu WK, McNeil JB, Wickersham NE, *et al.* Vascular endothelial cadherin shedding is more severe in sepsis patients with severe acute kidney injury [J]. Crit Care (London, England), 2019, 23(1): 18

30 Blaise S, Polena H, Vilgrain I. Soluble vascular endothelial – cadherin and auto – antibodies to human vascular endothelial – cadherin in human diseases: two new biomarkers of endothelial dysfunction [J]. Vasc Med (London, England), 2015, 20(6): 557 – 565

(收稿日期: 2020 – 05 – 11)

(修回日期: 2020 – 05 – 11)