

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ CÓ FULVESTRANT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT VÀ TIẾN TRIỂN SAU ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT

Phan Thị Đỗ Quyên¹, Nguyễn Việt Cường¹

¹Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả những đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính tiến triển và tái phát; Đánh giá hiệu quả của Fulvestrant thông qua thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS - Progression - free survival) và các yếu tố liên quan đến PFS. Đánh giá tác dụng phụ của Fulvestrant.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu, mô tả lâm sàng 41 bệnh nhân tại Trung tâm ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế, trong thời gian từ 06/2020 đến ngày 06/2023. Điều kiện chọn mẫu là những đối tượng được chẩn đoán xác định ung thư vú có thụ thể nội tiết (+), tiến triển sau điều trị nội tiết bước 1. Dữ liệu được thu nhập bằng bảng câu hỏi, tham khảo thông tin hồ sơ bệnh án. Nhập số liệu và phân tích thống kê thực hiện trên phần mềm SPSS 16.0 và Excel 2016.

Kết quả: Độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là $51,24 \pm 1,77$ tuổi, giai đoạn bệnh ban đầu I - II (56,1%) và III - IV (43,9%). Về đặc điểm phân tử, grade 2 - 3 chiếm 80,6% và chỉ số Ki67 trung bình là $22,3 \pm 3,7\%$, tỷ lệ ER+/PR+; ER+/PR-; ER-/PR+ và ER-/PR- lần lượt là 61%; 26,8%; 9,8% và 2,4%. Hầu hết bệnh nhân tiến triển di căn xa sau điều trị trước đó (97,6%) với các vị trí thường gặp như xương, phổi, gan, hạch. Về hiệu quả điều trị, thời gian sống trung vị bệnh không tiến triển là $13,05 \pm 4,27$ tháng và tỷ lệ PFS - 2 năm là 39%. Các yếu tố tiên lượng xấu cho bệnh nhân như di căn tạng và chỉ số Ki67 > 15%. Đáng chú ý, chỉ số Ki67 thấp là 1 yếu tố tiên lượng độc lập tốt, HR = 0,155 95% - CI 0,044 - 0,55, với p = 0,004. Không ghi nhận tác dụng phụ độ 2 đến 4 nào trong quá trình theo dõi.

Kết luận: Fulvestrant là phương pháp điều trị hiệu quả ở những bệnh nhân ung thư vú thụ thể nội tiết (+) tiến triển sau điều trị nội tiết bậc 1.

Từ khóa: Ung thư vú, giai đoạn tiến triển, thụ thể nội tiết dương tính, Fulvestrant, thời gian sống bệnh không tiến triển, tác dụng phụ.

ABSTRACT

ASSESSMENT EFFECT OF FULVESTRANTBASED THERAPY IN RECURRENT ON PROGRESSED BREAST CANCER PREVIOUSLY TREATED ENDOCRINE THERAPY

Phan Thi Do Quyen¹, Nguyen Viet Cuong¹

Objectives: To explore the effect of fulvestrantbased therapy in recurrent on progressed breast cancer previously treated endocrine therapy.

Methods: A descriptive retrospective cohort study on 41 breast cancer patients at Oncology center - Hue Central Hospital, from June 2020 to June 2023. Inclusionary criteria consist breast cancers have progressed with first-line endocrine therapy. Statistics were collected by questionnaire survey, interview, and medical report. Statistical analysis was performed in SPSS 16.0 and Excel 2016.

Results: The mean age of patients was 51.24 ± 1.77 years and while the rate of local stages was 56.1%, the rate

Ngày nhận bài: 04/7/2023. Ngày chỉnh sửa: 03/8/2023. Chấp thuận đăng: 10/8/2023

Tác giả liên hệ: Nguyễn Việt Cường. Email: nguyencuong858572@gmail.com. SĐT: 0972710603

Đánh giá hiệu quả phác đồ điều trị có Fulvestrant...

of advanced stage was 43.9%. As for the molecular classification, the high-grade tumor was 80.6% and the mean Ki67 index was $22.3 \pm 3.7\%$. The number of ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR+ and ER-/PR- were 61%; 26.8%; 9.8%; and 2.4%, respectively. Almost these patients (97.6%) with previous treatments had distant metastatic sites such as bone, lung, liver, and lymph nodes. Regarding the effect of Fulvestrant, the median progression - free survival (PFS) was 13.05 ± 4.27 months and the 2 - year DFS rates were 39%. Following this, risk factors that reduced PFS like non - bone metastatic sites and high Ki67 index (above 15%). Remarkably, the low Ki67 index was an independent prognostic factor on PFS ($p = 0.004$, $HR = 0.155$, 95% CI: 0.044 - 0.55). There were not side effects that graded from 2 - 4.

Conclusion: Fulvestrant is an effective therapy in recurrent or progressed breast cancers that were previously treated with first - line endocrine therapy. Their effectiveness is increased in cancer patients who have bone - only metastatic sites and/or low Ki67 Index (Below 15%). Moreover, fulvestrant is safe for these breast patients.

Keywords: Breast cancer, Advanced stages, Hormone receptor positive, Fulvestrant, Progression - free survival, Side effects.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, ung thư vú chiếm tỷ lệ cao nhất 24,5% trong các loại ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới và chiếm 25,8% tại Việt Nam. Mặc dù đã có nhiều phương pháp điều trị mới nhưng tỷ lệ ung thư vú tiến triển sau điều trị vẫn chiếm số lượng đáng kể, theo nghiên cứu của nhóm tác giả Danish thực hiện trên 1847 đối tượng, tỷ lệ tiến triển tại chỗ là 15% và di căn xa là 21% [1].

Đáng chú ý, phân nhóm ung thư vú có thụ thể nội tiết (+) (HR+) chiếm số lượng lớn nhất, với 76% [2] và 60-70% bệnh nhân ung thư vú nhóm phân tử này vẫn có tiềm năng đáp ứng với liệu pháp nội tiết ở giai đoạn di căn [3]. Chính vì vậy, ngày càng có nhiều liệu pháp điều trị nhắm đến nhóm ung thư vú HR (+) như liệu pháp nội tiết bậc 2 (Vd: Anastrozole, Letrozole), nội tiết bậc 3 (Fulvestrant) hay phối hợp cùng với các liệu pháp nhắm đích phân tử như mTOR (mammalian target of rapamycin), ức chế CDK4/6 (Palbociclib, Ribociclib, và Abemaciclib) để gia tăng đáp ứng điều trị.

Khác với Tamoxifen, được biết đến là loại thuốc ức chế thụ thể estrogen lâu đời nhất được sử dụng trong lâm sàng [4], Fulvestrant là chất ức chế thụ thể Estrogen (ER) không đồng vận theo cơ chế hoàn toàn khác. Vậy nên, ái lực liên kết với ER của Fulvestrant để cạnh tranh với Estradiol khoảng bằng 100 lần so với Tamoxifen [5]. Ngoài ra, với tác dụng không đồng vận nên Fulvestrant không làm gia tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung [6].

Hiệu quả điều trị và hồ sơ an toàn của fulvestrant đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm như FALCON, FIRST, EFFECT, hay có phối hợp như PALOMA 3,

MONARCH 2, MONALEESA 3. Dựa trên những bằng chứng lâm sàng trên, fulvestrant đã được FDA và EMA chấp thuận điều trị bệnh nhân ung thư vú tái phát và tiến triển sau điều trị nội tiết [7, 8]. Vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm: (1) Mô tả những đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính tiến triển và tái phát. (2) Đánh giá hiệu quả của Fulvestrant thông qua thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS - Progression - free survival) và các yếu tố liên quan đến PFS. Đánh giá tác dụng phụ của Fulvestrant.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành tại Trung tâm ung bướu - Bệnh viện Trung Ương Huế, được thực hiện từ ngày: 1/6/2020 đến ngày 1/6/2023.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân với chẩn đoán xác định ung thư vú tiến triển và tái phát sau điều trị nội tiết, có chỉ định điều trị Fulvestrant. Tiêu chuẩn loại trừ: Nguy cơ suy đa tạng, hồ sơ bệnh án không đầy đủ hoặc từ chối tham gia.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Là nghiên cứu thuần tập, mô tả lâm sàng. Cỡ mẫu được tiến hành theo chọn mẫu thuận tiện ($n = 41$).

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Phân tích tỷ lệ, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, liên quan giữa các yếu tố bệnh học bằng phần mềm SPSS 16.0. Phương pháp: Kiểm định tỷ lệ, trung bình, chi - bình phương hoặc Fisher, Kaplan - meier, phân tích Log - Rank và hồi quy Cox, với mức ý nghĩa thống kê xác lập khi $p \leq 0,05$.

Đánh giá hiệu quả phác đồ điều trị có Fulvestrant...

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Tất cả những người tham gia nghiên cứu đều được giải thích rõ ràng về mục tiêu nghiên cứu và sự tham gia hoàn toàn tự nguyện, đối tượng có quyền từ chối, dừng tham gia phỏng vấn bất kỳ lúc

nào hoặc không trả lời những câu hỏi không thích đảm bảo tính bí mật, không xâm phạm quyền tự do cá nhân. Tính an toàn dữ liệu: Nếu công trình này được công bố thì sẽ không nêu đích danh tên bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1: Đặc điểm nhóm nghiên cứu (n = 41)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi			Đặc điểm nội tiết		
[< 0]	4	9,8	ER+/PR+	25	61
(40 - 50]	15	36,6	ER+/PR-	11	26,8
(50 - 60]	13	31,7	ER-/PR+	4	9,8
[> 60]	9	22	ER-/PR-	1	2,4
Nơi sinh sống			Đặc điểm Her-2		
Thành phố	21	51,2	0 - 1+	32	78
Nông thôn	20	48,8	2+	2	4,9
			3+	7	17,1
Tình trạng kinh tế			Đặc điểm Ki67		
Thu nhập trung bình	39	95,1	> 30%	7	17,1
Hộ cận nghèo	1	2,4	15 - 30%	6	14,6
Hộ nghèo	1	2,4	< 15%	16	39
Phân loại BMI			Không đánh giá	12	29,3
< 18,5	9	22			
18,5 - 24,9	24	58,5	ĐIỀU TRỊ BAN ĐẦU		
25 - 29,9	2	4,9	Điều trị phẫu thuật		
30 - 34,9	2	4,9	Không bảo tồn	39	95,1
Không đánh giá	4	9,8	Bảo tồn	1	2,4
Tình trạng kinh huyết			Không	1	2,4
Có	23	56,1	Điều trị hóa trị		
Không	18	43,9	Có	33	80,5
Vị trí ung thư vú			Không	8	19,5
Trái	27	65,9	Điều trị xạ trị		
Phải	14	34,1	Có	18	43,9
Giai đoạn bệnh			Không	23	56,1
IA	4	9,8	Điều trị nội tiết		
IIA	8	19,5	Tamoxifen	22	55
IIB	11	26,8	AI	18	45
IIIA	6	14,6	Điều trị kháng Her-2		
IIIB	2	4,9	Có	3	7,3
IIIC	2	4,9	Không	38	92,7
IV	8	19,5	Uớc chế buồng trứng		
Độ mô học			Thuốc	6	14,7
Độ 1	8	19,5	Phẫu thuật	2	4,9
Độ 2	31	75,6	Xạ trị	1	2,4
Độ 3	2	4,9	Không	32	78

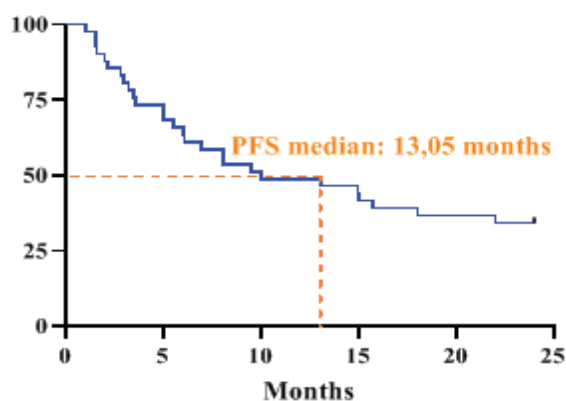
Đánh giá hiệu quả phác đồ điều trị có Fulvestrant...

Độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là $51,24 \pm 1,77$ tuổi. Chỉ số Ki67 trung bình là $22,3 \pm 3,7\%$. Hầu hết bệnh nhân (85,4%) tiến triển di căn xa sau điều trị ban đầu. Xương là vị trí di căn chiếm tỷ lệ nhiều nhất, với 58,5%. Tỷ lệ bệnh nhân đơn trị Fulvestrant chiếm chủ yếu, với 82,9%.

3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị Fulvestrant

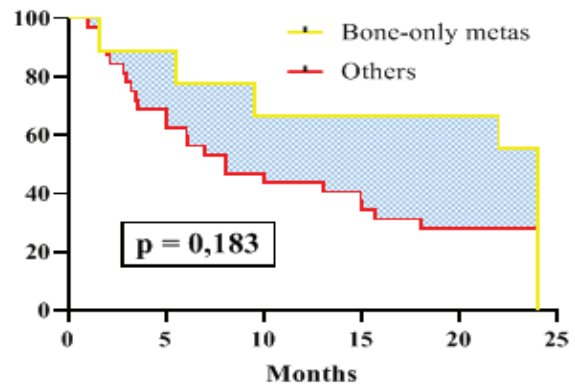
Thời gian sống trung vị bệnh không tiến triển (PFS-median): $13,05 \pm 4,27$ tháng.

Tỷ lệ bệnh không tiến triển trong 2 năm (PFS-2 năm): 34,1%.



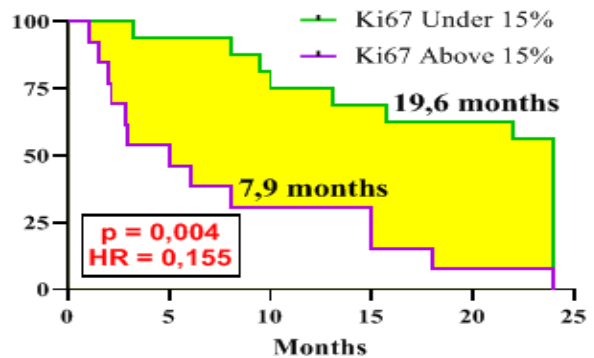
Hình 1: Thời gian bệnh không tiến triển (PFS) khi dùng Fulvestrant

Thời gian PFS trung vị khi điều trị Fulvestrant là 13,05 tháng.



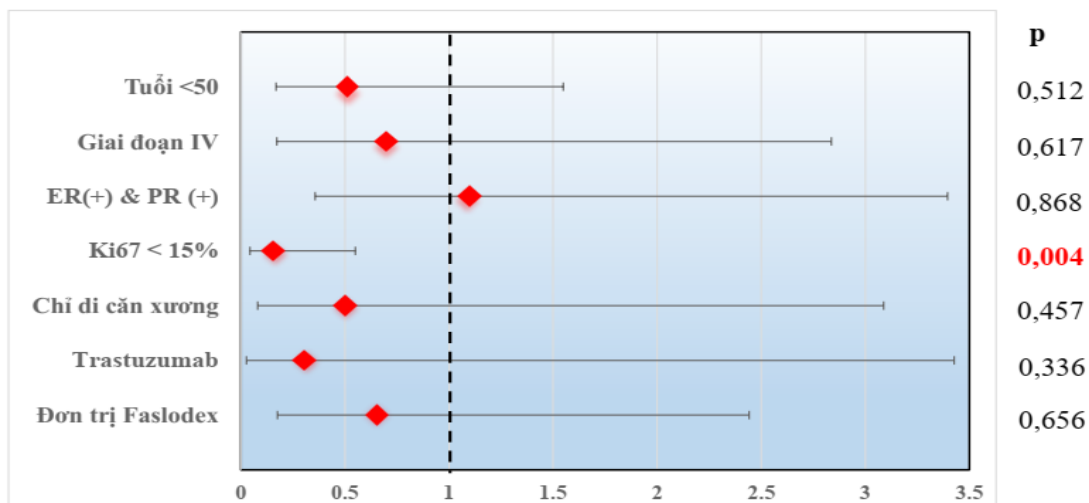
Hình 2: So sánh PFS giữa 2 nhóm chỉ di căn xương và có di căn tạng

Thời gian PFS trung bình của nhóm chỉ di căn xương lớn hơn nhóm có di căn tạng (17,62 tháng với 12,39 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0.183$.



Hình 3: So sánh PFS giữa 2 nhóm có chỉ số Ki67 < 15% và nhóm Ki67 > 15%

Nhóm chỉ số Ki67 < 15% có thời PFS lớn hơn nhóm Ki67 > 15% có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$, $HR = 0,155$ 95% CI 0,044 - 0,55



Hình 4: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống bệnh không tiến triển

3.3 Đánh giá tác dụng phụ của Fulvestrant

Bảng 2: Tác dụng phụ của Fulvestrant

Tác dụng phụ	Độ 1	Độ 2 - 4
Mệt mỏi	2	0
Đau khớp	1	0
Đau xương	1	0
Da niêm mạc	1	0

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh học

Độ mô học cao 2 - 3 chiếm chủ yếu, với 80,5% và chỉ số Ki67 trung bình là $22,3 \pm 3,7\%$. Mặc dù một số nghiên cứu đã chỉ ra vai trò của chỉ số Ki67 như là một yếu tố tiên lượng cho cả DFS và OS sau điều trị ban đầu [9]. Thêm vào đó, chỉ số Ki67 tại u nguyên phát còn có ý nghĩa quan trọng để chọn lựa điều trị ở những bệnh nhân tái phát [10].

Đặc điểm thụ thể nội tiết, nhóm nội tiết 2 thụ thể dương tính chiếm số lượng lớn nhất là 61%, theo sau đó là ER+/PR- (26,8%), tiếp theo là ER-/PR+ (9,8%), điều này tương tự với nghiên cứu của tác giả Soo Youn Bae [11]. Trong cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh thể giải phẫu bệnh ban đầu là bộ ba âm tính, nhưng sau tiến triển tại thành ngực, hạch (Đã làm lại giải phẫu bệnh) đã đổi thành thể nội tiết dương tính: (ER 3+, 80% PR-, Her-2 (-), Ki67 15%). Tỷ lệ nhóm HR+/Her-2 âm tính chiếm chủ yếu, với 78%, lớn hơn so với phân nhóm phân tử HR+/Her-2 (+) là 17,1%, điều này tương tự với phân bố đặc điểm nhóm phân tử của các nghiên cứu trong nước [12] và nghiên cứu ngoài nước SEER-22 [13].

Về đặc điểm bệnh lý tiến triển, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ di căn xa chiếm hầu hết với 40/41 bệnh nhân, điều này phù hợp với đặc tính cơ bản của bệnh lý ung thư tiến triển là di căn xa. Tương tự với nhóm tác giả C. D. Lyngholm, đánh giá mô hình tiến triển/tái phát trên 1847 bệnh nhân ung thư vú sau điều trị ban đầu với tỷ lệ tái phát tại

chỗ chỉ chiếm 15,3% [1]. Hay nhóm tác giả Phan Thị Đỗ Quyên, đánh giá tình trạng chuyển đổi nhóm phân tử của 75 bệnh nhân ung thư vú tiến triển/tái phát, có tỷ lệ tái phát tại chỗ chiếm 46,7% [14].

4.2. Hiệu quả điều trị Fulvestrant và các yếu tố liên quan

Thời gian trung vị bệnh không tiến triển (PFS-median) của nghiên cứu chúng tôi là $13,05 \pm 4,27$ tháng và tỷ lệ thời gian sống bệnh không tiến triển trong 2 năm (PFS-2 năm) là 39%. So sánh với nghiên cứu của nhóm tác giả Angelo Di Leo [15] đánh giá 362 bệnh nhân trong 48 tháng, có thời gian tiến triển trung bình là 6,5 tháng và tỷ lệ PFS-2 năm là 10,2%, hay ở nhóm tác giả Min He với dữ liệu lâm sàng đời thực trên 398 bệnh nhân ung thư vú di căn điều trị với Fulvestrant, thời gian PFS-trung vị là 6,8 tháng [16]. Thì cả PFS-trung vị của nhóm nghiên cứu đều lớn hơn so với nhóm tác giả Angelo Di Leo và nhóm tác giả Min He có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên, kết quả của nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm tác giả Balancas [17] nghiên cứu dữ liệu lâm sàng đời thực của 128 đối tượng ung thư vú điều trị Fulvestrant thì PFS - trung vị là 14,6 tháng và tỷ lệ PFS-2 năm là 23,4%, $p = 0,018$.

Điều này có thể giải thích do sự khác nhau về cỡ mẫu, cũng như đặc điểm cỡ mẫu giữa các nghiên cứu. Để hiểu rõ hơn cơ chế đề kháng điều trị Fulvestrant, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành trên đặc điểm lâm sàng và phân tích gen đã nhận ra các yếu tố nguy cơ như là di căn tạng [18], đột biến PIK3CA, đột biến ESR1 và con đường chéo ER/Her-2 [19].

Phân tích các yếu tố liên quan đến điều trị Fulvestrant, vị trí chỉ di căn xương là yếu tố thuận lợi cho điều trị fulvestrant, với PFS trung vị nhóm chỉ di căn xương 17,62 tháng, dài hơn so với nhóm di căn tạng là 12,39 tháng, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,183$. Điều này cũng tương tự khi đánh giá trên nhiều nghiên cứu khác nhau dưới đây.

Bảng 3: Tổng hợp các nghiên cứu liên quan đến hiệu quả điều trị Fulvestrant

STT	Nghiên cứu	Di căn tạng	Không di căn tạng	p
1	FALCON III [20]	15,9 tháng	22,3 tháng	$< 0,05$
2	JBCRG - C06 [18]	Không có sự khác biệt		0,37
3	Meta - analysis của nhóm tác giả Graham [21]	Tốt hơn khi điều trị fulvestrant, với HR = 0,85 (0,77 - 0,95)	Không có sự khác biệt khi sử dụng fulvestrant, $p = 0,76$	

Đánh giá hiệu quả phác đồ điều trị có Fulvestrant...

Đánh giá đến yếu tố Ki67, Nhóm bệnh nhân có chỉ số Ki67 thấp ($< 15\%$) có thời gian bệnh lý không tiến triển lớn hơn so với nhóm Ki67 cao ($\geq 15\%$), với $p < 0,05$ (Phân tích Log Rank), điều này tương tự với nghiên cứu của nhóm tác giả Blancas [17] khi chỉ số Ki67 thấp có PFS trung vị cao hơn so với Ki67 cao (14,6 tháng vs 14,3 tháng, $p = 0,748$). Chỉ số Ki67 càng cao thì tiên lượng cho bệnh nhân càng xấu, điều này đã được chứng minh qua 46 nghiên cứu (với hơn 12.000 bệnh nhân) đã cho thấy rằng tỉ lệ bộc lộ Ki67 cao liên quan với nguy cơ tái phát cao và thời gian sống thêm thấp [22, 23]. Điều này càng được chứng minh khi phân tích đa yếu tố dựa trên đặc điểm nhân chủng học, bệnh học thì chỉ số Ki67 vẫn là yếu tố tiên lượng độc lập cho bệnh nhân ung thư vú trong nghiên cứu của chúng tôi, với HR = 0,155 (95% CI 0,044 - 0,55) và $p = 0,04$ (Phân tích hồi quy Cox).

Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân ung thư vú trong cỡ mẫu không đánh giá được chỉ số Ki67 chiếm 12/45 bệnh nhân, đây cũng là nhược điểm của nhóm nghiên cứu khi số lượng bệnh nhân phân tích dưới nhóm chưa đủ lớn. Với 12 bệnh nhân này, nhóm nghiên cứu đã cố gắng đánh giá lại chỉ số Ki67 ở những vị trí tái phát có thể sinh thiết và có 5 bệnh nhân với chỉ số Ki67 lần lượt là: 10%, 18%, 15%, 25%, 30%.

Về tác dụng phụ của Fulvestrant, nhóm nghiên cứu chỉ ghi nhận tác dụng phụ độ 1 (Như mệt mỏi, đau khớp, phản ứng da). Từ đó thấy được bệnh nhân dung nạp tốt với Fulvestrant.

V. KẾT LUẬN.

Fulvestrant là phương pháp điều trị hiệu quả ở những bệnh nhân ung thư vú thụ thể nội tiết (+) tiến triển sau điều trị ban đầu. Hiệu quả này được gia tăng thêm ở những bệnh nhân chỉ có di căn xương và/hoặc chỉ số Ki67 thấp ($< 15\%$). Bệnh nhân dung nạp tốt với liệu pháp nội tiết Fulvestrant.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. Lyngholm CD, Laurberg T, Alsner J, Damsgaard TE, Overgaard J, Failure pattern and survival after breast conserving therapy: Long-term results of the Danish Breast Cancer Group (DBCG) 89 TM cohort. Acta Oncol Stockh Oncol. 2016. 55(8): 983–992.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W et al, SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. Bethesda, MD Natl. Cancer Inst. 2011.
3. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. p. Am. J. Epidemiol. 2009. 169:1251-1259.
4. Cole MP, Jones CT, Todd ID, A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. Br J Cancer. 1971 Jun. 25(2):270-5.
5. Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant, Expert Opin Investig Drugs. 2002 Feb. 11(2):303-8.
6. Addo S, Yates RA, Laight A, A phase I trial to assess the pharmacology of the new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers. Br J Cancer. 2002 Dec 2. 87(12):1354-9.
7. AstraZeneca AB, Human medicine European public assessment report (EPAR): Faslodex. EPAR Product information. 2022. Annex I pages 2.
8. Walker AJ, Wedam S, Amiri-Kordestani L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Chen W et al, FDA Approval of Palbociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016 Oct 15. 22(20):4968-4972.
9. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N, Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. Exp Ther Med. 2010 Sep. 1(5):747-754.
10. Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Tashima R, Nakano M, Fujisue M, et al, Prognostic significance of Ki-67 index value at the primary breast tumor in recurrent breast cancer. Mol Clin Oncol. 2014 Nov. 2(6):1062-1068.
11. Bae, S.Y., Kim, S., Lee, J.H. et al. Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. BMC Cancer. 2015. Volumes 15, No 138.
12. Bs CKI Phan Thị Đỗ Quyên, Bs Nguyễn Việt Cường, Nguyễn Thị Thanh Huyền and Anh Thư, Nguyễn Sinh Nhật, Đánh giá mối liên quan giữa thang điểm tiên lượng Nottingham và phân loại nhóm phân tử của ung thư vú. Tạp chí Y học Lâm sàng. 5/2023. Trang 390.
13. Surveillance Research Program (SRP) in NCI's Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS), SEER 22: Percent of Female Breast Cases by Cancer Subtype 2016-2020. Nation Cancer Institute. 2020.
14. Bs CKI Phan Thị Đỗ Quyên và cs, Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tình trạng chuyển đổi thụ thể ER, PR và Her-2 ở bệnh nhân ung thư vú tiến triển, tái phát và các yếu tố liên quan. Hội nghị Khoa học công nghệ Tp Hồ Chí Minh, 5/2022.

Đánh giá hiệu quả phác đồ điều trị có Fulvestrant...

15. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R et al, Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20. 28(30):4594-600.
16. He M, Li JJ, Zuo WJ, Ji L, Jiang YZ, Hu XC, Wang ZH, Shao ZM, Metastatic breast cancer patients with lung or liver metastases should be distinguished before being treated with fulvestrant. *Cancer Med*. 2019 Oct. 8(14):6212-6220.
17. Blancas I, Olier C, Conde V, Bayo JL, Herrero C, Zarcos-Pedrinaci I, et al, Real-world data of fulvestrant as first-line treatment of postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Sci Rep*. 2021 Feb 19. 11(1):4274.
18. Kawaguchi H, Masuda N, Nakayama T, Aogi K, Anan K, Ito Y et al, Outcomes of fulvestrant therapy among japanese women with advanced breast cancer: a retrospective multicenter cohort study (JBCRG-C06; Safari). *p. Breast Cancer Res Treat*. 2017. 163:545–54.
19. Tsuboi K, Kaneko Y, Nagatomo T, Fujii R, Hanamura T, Gohno T et al, Different epigenetic mechanisms of ER α implicated in the fate of fulvestrant-resistant breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Mar. 167:115-125.
20. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y et al, FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole 1mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer: an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Dec 17. 388(10063):2997-3005.
21. Graham J, Pitz M, Gordon V, Grenier D, Amir E, Niraula S. Clinical predictors of benefit from fulvestrant in advanced breast cancer: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2016 Apr. 45:1-6.
22. E de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al, Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007 May 2. 96(10):1504-13.
23. Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG et al, International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Dec 18. 105(24):1897-906.