

激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗选择

李开春¹, 王雅杰²

(1. 同济大学附属上海市第四人民医院, 上海 200081;

2. 海军军医大学附属长海医院, 上海 200433)

摘要: 激素受体阳性乳腺癌占有所有乳腺癌的 70%。内分泌治疗是这个亚型乳腺癌的主要治疗手段, 最常见药物有他莫昔芬和芳香酶抑制剂如阿拉曲唑、来曲唑和依西美坦。全文重点总结新型内分泌治疗药物, 如雌激素受体降解剂 (Fulvestrant), 以及新的靶向药物如 mTOR 抑制剂 (Everolimus)、CDK4/6 抑制剂 (Palbociclib、Ribociclib 和 Abemaciclib) 和 PI3K 抑制剂 (Alpelisib、Buparlisib 和 Pictilisib) 等。新的靶向药物联合内分泌治疗已经改变了临床实践, 延长激素受体阳性晚期乳腺癌患者的生存期。

主题词: 乳腺肿瘤; 肿瘤转移; 激素类; 受体; 药物疗法

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)01-0007-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.01.B002

Choice of Endocrine Therapy for Advanced Breast Cancer with Hormone Receptor Positive

LI Kai-chun¹, WANG Ya-jie²

(1. Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200081, China;

2. Changhai Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Hormone receptor-positive breast cancer accounts for 70% of all breast cancer. Endocrine therapy is the main treatment for this type of breast cancer, and the most common drugs are tamoxifen and aromatase inhibitors such as letrozole, letrozole and exemestane. This review focuses on new endocrine therapy drugs, such as estrogen receptor degradants (Fulvestrant), and new targeted drugs such as mTOR inhibitors (Everolimus), CDK4/6 inhibitors (Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib) and PI3K inhibitors (Alpelisib, Buparlisib and Pictilisib). New targeted drugs combined with endocrine therapy have changed clinical practice and significantly prolonged the survival of hormone receptor-positive advanced breast cancer patients.

Subject words: breast neoplasms; neoplasm metastasis; hormones; receptors; drug therapy

激素受体阳性(hormone receptor, HR)晚期乳腺癌通常优先选择内分泌治疗。无论绝经状态, 都可以选择雌激素受体调节剂他莫昔芬。第三代芳香酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)抑制雌激素合成, 越来越多地被用于绝经后 HR+乳腺癌的辅助和晚期一线治疗。近年来, 新型雌激素受体降解剂以及靶向药物如 mTOR 抑制剂、CDK4/6 抑制剂和 PI3K 抑制剂等联合内分泌治疗, 极大地改善了患者生存期。本文综述激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗选择。

通信作者: 李开春, 肿瘤科行政主任, 副主任医师, 博士; 同济大学附属上海市第四人民医院肿瘤科, 上海市虹口区四川北路 1878 号(200081); E-mail: shtumor@163.com

收稿日期: 2019-09-20; **修回日期:** 2019-10-21

1 雌激素受体降解剂

雌激素受体降解剂 Fulvestrant 选择性结合并加速雌激素受体的降解, 且无受体激动作用。基于 III 期 0020/0021 注册研究, 2002 年 4 月美国 FDA 批准 Fulvestrant 用于治疗在抗雌激素治疗后疾病进展的绝经后 HR+晚期乳腺癌。2011 年 3 月中国 cFDA 批准 Fulvestrant (氟维司群, 芙仕得®) 用于在抗雌激素辅助治疗后或治疗过程中复发的, 或是在抗雌激素治疗中进展的绝经后(包括自然绝经和人工绝经)雌激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌治疗。

III 期 EFACT 研究^[1]表明, 对于非甾体 AI 失败

的绝经后 HR+晚期乳腺癌, 氟维司群(250mg)与依西美坦疗效相当, TTP 都为 3.7 个月($P=0.6531$)。Ⅲ期 CONFIRM 研究^[2-3]表明, 对于先前内分泌治疗失败的绝经后 ER+晚期乳腺癌, 氟维司群(500mg)优于氟维司群(250mg), 两者 PFS 分别为 6.5 个月和 5.5 个月($HR=0.80, P=0.006$), OS 分别为 26.4 个月和 22.3 个月($HR=0.81, P=0.02$)。一项Ⅲ期研究表明, 一线治疗绝经后 HR+晚期乳腺癌, 阿那曲唑+氟维司群(250mg)优于阿那曲唑单药, PFS 分别为 15 个月和 13.5 个月($HR=0.80, P=0.007$)^[4], OS 分别为 49.8 个月和 42 个月($HR=0.82, P=0.03$)^[5]。Ⅲ期 FACT 研究^[6]表明, 阿那曲唑+氟维司群(250mg)并不优于阿那曲唑(TTP 分别为 10.8 个月和 10.2 个月), 可能与先前辅助抗雌激素暴露的比例相对较高有关。Ⅲ期 SoFEA 研究^[7]发现, 绝经后 HR+晚期乳腺癌对非甾体 AI 失去反应后, 阿那曲唑+氟维司群(250mg)并不比单独使用氟维司群或依西美坦更好。

在Ⅱ期 FIRST 研究^[8]基础上, Ⅲ期 FALCON 研究^[9]证实一线治疗绝经后 HR+晚期乳腺癌, 氟维司群(500mg)优于阿那曲唑, PFS 分别为 16.6 个月和 13.8 个月($HR=0.797, P=0.0486$)。亚组分析显示无内脏转移患者接受氟维司群 PFS 受益更加明显(22.3 个月 vs 13.8 个月)。最常见不良事件是关节痛(17% vs 10%)和热潮红(11% vs 10%)。基于 FALCON 研究, 2017 年 8 月美国 FDA 批准氟维司群一线治疗既往未接受内分泌治疗的绝经后 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌。2019 年中国 CSCO 乳腺癌诊疗指南, 推荐氟维司群一线治疗绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌(I 级推荐, 1A 类证据), 二线治疗 TAM 治疗失败的绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌(I 级推荐, 1A 类证据), 二线治疗 AI 治疗失败的绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌(I 级推荐, 2A 类证据)。

2 内分泌治疗联合 mTOR 抑制剂

乳腺癌对内分泌治疗抵抗与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)细胞内信号通路激活有关。依维莫司(Everolimus)是 mTOR 抑制剂。Ⅲ期 BOLERO-2 研究^[10]发现, 对于非甾体类 AI 治疗失败的绝经后 HR+晚期乳腺癌, 依西美坦(Exemestane)联合依维莫司可以延长无进展

生存期。联合组 PFS 为 10.6 个月, 依西美坦组为 4.1 个月($HR=0.36, P<0.001$); 次要研究终点 OS 分别为 31 个月和 26.6 个月($P=0.14$)^[11]; 最常见 3~4 级不良事件包括口腔炎(8% vs 1%)、贫血(6% vs <1%)、呼吸困难(4% vs 1%)、高血糖(4% vs <1%)、疲劳(4% vs 1%)和肺炎(3% vs 0%)。一项Ⅱ期单臂研究^[12]发现预防性使用地塞米松漱口水可显著性降低接受依维莫司和依西美坦治疗患者口腔炎的发生率和严重程度。基于 BOLERO-2 研究, 2012 年 6 月美国 FDA 批准依维莫司联合依西美坦治疗阿那曲唑或来曲唑治疗失败的绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌。

Ⅱ期 PrE0102 研究^[13]探索氟维司群加入依维莫司治疗 AI 失败的绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌的疗效和安全性。氟维司群联合依维莫司组 PFS 为 10.3 个月, 氟维司群组为 5.1 个月($HR=0.61, P=0.02$)。两组客观有效率相当(18.2% vs 12.3%, $P=0.47$), 疾病控制率分别为 63.6%和 41.5%($P=0.01$)。

2013 年 6 月 cFDA 批准依维莫司(Afinitor, 飞尼妥®)在中国上市, 用于治疗既往接受舒尼替尼或索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌患者。2019 年 CSCO 乳腺癌诊疗指南, 推荐依维莫司联合甾体类 AI 二线治疗非甾体 AI 治疗失败的绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌(Ⅲ级推荐, 1B 类证据)。

3 内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂

HR+乳腺癌生长依赖于细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6(cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK4/6), 促进细胞周期从 G1 期到 S 期。CDK4/6 抑制剂将细胞周期阻滞于 G1 期, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 可能克服或延缓晚期乳腺癌对内分泌治疗耐药。美国 FDA 已经批准上市的 CDK4/6 抑制剂有 Palbociclib、Ribociclib 和 Abemaciclib。

3.1 Palbociclib

Ⅱ期 PALOMA-1 研究^[14]发现, 一线治疗雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性 HER2-晚期绝经后乳腺癌, Palbociclib+来曲唑组 PFS 为 20.2 个月, 来曲唑组为 10.2 个月($P=0.0004$)。基于 PALOMA-1 研究, 2015 年 2 月美国 FDA 加速批准 Palbociclib 联合来曲唑用于绝经后 ER+/HER2-晚期乳腺癌的初始治疗^[15]。2018 年 7 月国家药品监督管理局(NM-

PA)批准 Palbociclib(哌柏西利,爱博新®)联合 AI 一线治疗绝经后 HR+/HER2-的局部晚期或转移性乳腺癌。Ⅲ期 PALOMA-2 研究^[16]进一步证实 Palbociclib 联合来曲唑一线治疗绝经后 ER+/HER2-晚期乳腺癌的生存优势。联合组 PFS 为 24.8 个月,来曲唑组为 14.5 个月($P<0.001$);最常见 3~4 级不良反应是中性粒细胞减少(联合组 66.4% vs 单药组 1.4%)、白细胞下降(24.8% vs 0)、贫血(5.4% vs 1.8%)和疲乏(1.8% vs 0.5%)。

Ⅲ期 PALOMA-3 研究^[17]探索 Palbociclib 联合氟维司群用于既往内分泌治疗耐药的晚期乳腺癌的疗效和安全性,Palbociclib+氟维司群组中位 PFS 为 9.2 个月,而氟维司群单药组仅为 3.8 个月($P<0.001$)。PALOMA-3 研究最终随访结果^[18],Palbociclib+氟维司群组 PFS 为 9.5 个月,氟维司群单药组为 4.6 个月($P<0.0001$)。在既往内分泌治疗敏感的 HR+/HER2-晚期乳腺癌中,Palbociclib+氟维司群组 OS 为 39.7 个月,而氟维司群单药组为 29.7 个月($HR=0.72$)^[19]。基于 PALOMA-3 研究,2016 年 2 月美国 FDA 批准 Palbociclib 联合氟维司群用于既往内分泌治疗失败的 HR+/HER2-晚期乳腺癌^[20]。

2019 年 CSCO 乳腺癌诊疗指南,推荐 AI 联合 CDK4/6 抑制剂一线治疗绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌(Ⅱ级推荐,1A 类证据),推荐 AI 或者氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂二线治疗绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌(Ⅱ级推荐,1A 类证据)。

3.2 Ribociclib

Ⅲ期 MONALEESA-2 研究^[21]评估 Ribociclib 联合来曲唑一线治疗绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌的疗效和安全性。随访 18 个月时,Ribociclib+来曲唑组 PFS 率为 63%,而来曲唑单药组 PFS 为 42.2%($P<0.001$);总有效率分别为 52.7%和 37.1%($P<0.001$)。3~4 级不良反应主要是中性粒细胞减少(59.3% vs 0.9%)和白细胞下降(21% vs 0.6%)。基于 MONALEESA-2 研究,2017 年 3 月美国 FDA 批准 Ribociclib 联合芳香酶抑制剂,一线治疗绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌^[22]。

Ⅲ期 MONALEESA-7 研究^[23],评估 Ribociclib 联合内分泌治疗对绝经前 HR+/HER2-晚期乳腺癌的疗效和安全性。内分泌治疗选择戈舍瑞林联合他莫昔芬或者非甾体类 AI(来曲唑或阿那曲唑)。Ribociclib 联合内分泌治疗组的 PFS 为 23.8 个月,而单

纯内分泌治疗组 PFS 为 13 个月($P<0.0001$)。MONALEESA-7 研究随访 42 个月时,Ribociclib 联合内分泌治疗组总生存率为 70.2%,而单纯内分泌治疗组为 46%($P<0.01$)^[24]。目前 Ribociclib 仍未在中国上市。

3.3 Abemaciclib

Ⅱ期 MONARCH-1 研究^[25]发现,在既往内分泌治疗和化疗失败的 HR+/HER2-晚期乳腺癌(中位三线治疗后),Abemaciclib 单药有效率为 19.7%,大于 6 个月的临床获益率(CR+PR+SD)为 42.4%,PFS 为 6 个月,OS 为 17.7 个月。Ⅲ期 MONARCH-2 研究^[26]表明,Abemaciclib 联合氟维司群用于内分泌治疗进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌,PFS 为 16.4 个月,而单药氟维司群 PFS 为 9.3 个月($P<0.001$);有效率分别为 48.1%和 21.3%;最常见不良反应是腹泻(86.4% vs 24.7%)、中性粒细胞下降(46% vs 4%)、恶心(45.1% vs 22.9%)和疲乏(39.9% vs 26.9%)。基于 MONARCH-1 和 MONARCH-2 研究,2017 年 9 月美国 FDA 批准 Abemaciclib 单药或者联合氟维司群用于既往内分泌治疗失败的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的二线治疗^[27]。

Ⅲ期 MONARCH-3 研究^[28-29]探索 Abemaciclib 联合非甾体类 AI 初始治疗绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌的疗效和安全性。结果表明,Abemaciclib 联合阿那曲唑或来曲唑组的 PFS 明显长于单用阿那曲唑或来曲唑组(28.18 个月 vs 14.76 个月, $HR=0.54$, $P<0.001$);客观有效率分别为 61.0%和 45.5%($P=0.003$)。目前 Abemaciclib 仍未在中国上市。

既往研究数据显示,无论是一线或二线、绝经前或绝经后,3 个 CDK4/6 抑制剂均可显著性提高 HR+/HER2-晚期乳腺癌的客观有效率和延长无进展生存期,尤其是在一线治疗中,3 个 CDK4/6 抑制剂均可延长 PFS 10 个月以上;而在二线治疗中,3 个 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群的疗效更是惊人一致,危险比均在 0.5~0.6 之间,即能够降低约 40%~50%疾病进展风险。

4 内分泌治疗联合 PI3K 抑制剂

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)途径在内分泌治疗抵抗乳腺癌中经常被激活。约 40% HR+/HER2-乳腺癌发生 PIK3CA 基因

突变。PI3K 抑制剂有可能克服内分泌治疗耐药。文献报道比较多的 PI3K 抑制剂有 Alpelisib、Buparlisib 和 Pictilisib,三者均未在中国上市,中国 CSCO 乳腺癌诊疗指南未做推荐。

4.1 Alpelisib

Alpelisib 是选择性 PI3K 催化亚单位 p110 α (PI3K α)口服抑制剂。Alpelisib 在 PIK3CA 基因改变的实体瘤中显示了抗肿瘤活性^[30]。一项 Ib 研究发现,Alpelisib 联合来曲唑在 ER+/HER2-晚期乳腺癌中安全有效^[31]。另一项 Ib 研究^[32]发现,与 PIK3CA 野生型肿瘤相比,Alpelisib 联合氟维司群在 PIK3CA 基因改变的 ER+晚期乳腺癌中可能具有更大的临床活性。III 期 SOLAR-1 研究^[33]探索 Alpelisib 联合氟维司群用于内分泌治疗进展后 PIK3CA 突变的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的疗效和安全性。在 PIK3CA 基因突变人群中,Alpelisib 联合氟维司群的 PFS 为 11 个月,而氟维司群单药组为 5.7 个月 (HR=0.65, $P<0.001$);有效率分别为 26.6%和 12.8%。3~4 级常见不良反应是高血糖(36.6% vs 0.7%)和皮疹(9.9% vs 0.3%);3 级腹泻比例分别为 6.7%和 0.3%。基于 SOLAR-1 研究,2019 年 5 月美国 FDA 批准 Alpelisib 联合氟维司群,用于携带 PIK3CA 基因突变、绝经后 HR+/HER2-、接受内分泌治疗方案期间或之后进展的晚期或转移性乳腺癌。Alpelisib 是第一个获批治疗乳腺癌的 PI3K 抑制剂。

4.2 Buparlisib

Buparlisib 是可逆的泛 I 类磷酸肌醇-3-激酶 (pan-phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 口服抑制剂。Ib 期研究^[34]发现,Buparlisib 联合来曲唑治疗 ER+/HER2-晚期乳腺癌安全有效。另一项 I 期研究^[35]发现,Buparlisib 联合氟维司群治疗绝经后 ER+晚期乳腺癌同样安全可控且有效。III 期 BELLE-2 研究^[36]进一步探索 Buparlisib 联合氟维司群治疗绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌 (既往接受 AI 治疗和至多一线化疗)的疗效和安全性。Buparlisib 联合氟维司群组的 PFS 为 6.9 个月,氟维司群单药为 5 个月 ($P=0.0002$)。在 PI3K 通路激活的患者中,PFS 分别为 6.8 个月和 4 个月 ($P=0.014$);3~4 级不良反应主要是丙氨酸转氨酶升高(联合组 25% vs 单药组 1%)、天冬氨酸转氨酶升高(18% vs 3%)、高血糖(15% vs <1%)和皮疹(8% vs 0)。遗憾的是,BELLE-2 研究最终结果^[37],Buparlisib 联合氟维司群组的 OS 为 33.2 个

月,氟维司群单药为 30.4 个月 ($P=0.045$)。在 PIK3CA 基因突变患者中,OS 分别为 26 个月和 24.8 个月,两组均无统计学差异。III 期 BELLE-3 研究^[38]表明,在既往内分泌治疗和 mTOR 抑制剂失败后的绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌,Buparlisib 联合氟维司群组 PFS 为 3.9 个月,氟维司群单药组为 1.8 个月 ($P=0.0003$)。值得注意的是,Buparlisib+氟维司群组中有 64 例(22%)发生严重不良事件(转氨酶升高、呼吸困难和胸腔积液等)。

4.3 Pictilisib

Pictilisib 是多种 PI3K 亚型的口服抑制剂。II 期 FERG 研究^[39]发现,氟维司群加入 Pictilisib 治疗绝经后 ER+内分泌治疗抵抗的晚期乳腺癌,并没有显著性改善无进展生存,可能因为 Pictilisib 是泛 PI3K 抑制剂,给药剂量受到毒性限制,进而影响其疗效。II 期 PEGGY 研究^[40]发现,紫杉醇加入 Pictilisib 同样没有提高 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌的无进展生存期。

随着 mTOR 抑制剂、CDK4/6 抑制剂和 PI3K 抑制剂等靶向药物逐步进入临床,其与芳香酶抑制剂和新型雌激素受体降解剂的联合应用改变了临床实践,使得激素受体阳性晚期乳腺癌的中位无进展生存期超过 2 年。我们期待新的药物、新的组合和新的临床研究进一步延长患者生存期。

参考文献:

- [1] Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from E-FECT[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(10): 1664-1670.
- [2] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250mg with fulvestrant 500mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4594-4600.
- [3] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500mg vs 250mg in the randomized CONFIRM trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(1): djt337.
- [4] 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.

- [5] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(13): 1226–1234.
- [6] Bergh J, Jönsson 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.
- [7] Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 989–998.
- [8] Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500mg versus anastrozole 1mg 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.
- [9] Robertson JFR, 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.
- [10] 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.
- [11] Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(12): 2357–2362.
- [12] Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 654–662.
- [13] Kornblum N, Zhao F, Manola J, et al. Randomized phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy: results of PrE0102[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16): 1556–1563.
- [14] Finn RS, Crown JP, Lang I, 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.
- [15] Beaver JA, Amiri-Kordestani L, Charlab R, et al. FDA approval: palbociclib for the treatment of postmenopausal patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(21): 4760–4766.
- [16] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925–1936.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1926–1936.
- [20] 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.
- [21] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1738–1748.
- [22] Shah A, Bloomquist E, Tang S, et al. FDA approval: ribociclib for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 2999–3004.
- [23] Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904–915.
- [24] Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer[J]. *N Engl J*

- Med, 2019, 381(4):307–316.
- [25] Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2– metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(17):5218–5224.
- [26] 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.
- [27] No authors listed. FDA OKs abemaciclib for ER+, HER2– breast cancer [J]. Cancer Discov, 2017, 7(11):OF1.
- [28] Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(32):3638–3646.
- [29] Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. NPJ Breast Cancer, 2019, 5:5.
- [30] Juric D, Rodon J, Tabernero J, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase α -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(13):1291–1299.
- [31] Mayer IA, Abramson VG, Formisano L, et al. A phase I b study of alpelisib (BYL719), a PI3K α -specific inhibitor, with letrozole in ER+/HER2– metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(1):26–34.
- [32] Juric D, Janku F, Rodón J, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-altered and PIK3CA-wild-type estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a phase 1b clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(2):e184475.
- [33] André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(20):1929–1940.
- [34] Mayer IA, Abramson VG, Isakoff SJ, et al. Stand up to cancer phase I b study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(12):1202–1209.
- [35] Ma CX, Luo J, Naughton M, et al. A phase I trial of BKM120 (Buparlisib) in combination with fulvestrant in postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(7):1583–1591.
- [36] 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.
- [37] Campone M, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant for postmenopausal, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Overall survival results from BELLE-2 [J]. Eur J Cancer, 2018, 103:147–154.
- [38] Di Leo A, Johnston S, Lee KS, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1):87–100.
- [39] Krop IE, Mayer IA, Ganju V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6):811–821.
- [40] Vuylsteke P, Huizing M, Petrakova K, et al. Pictilisib PI3K inhibitor (a phosphatidylinositol 3-kinase [PI3K] inhibitor) plus paclitaxel for the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, locally recurrent, or metastatic breast cancer: interim analysis of the multicentre, placebo-controlled, phase II randomised PEGGY study [J]. Ann Oncol, 2016, 27(11):2059–2066.