Pharmacy Information 药物资讯, 2026, 15(6), 530-537
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/pi
https://doi.org/10.12677/pi.2026.156056

Hans汉斯

HR+/HER2-乳腺癌新型靶向药物的有效性研究进展

张歆睿

首都医科大学公共卫生学院，北京

收稿日期：2026年9月30日；录用日期：2026年10月24日；发布日期：2026年11月2日

摘　要

HR+/HER2-乳腺癌占全部乳腺癌约70%，内分泌治疗是其系统性治疗的基石，但原发或继发耐药长期制约患者预后。近年来，以CDK4/6抑制剂、PI3K/AKT/mTOR通路抑制剂及口服选择性雌激素受体降解剂(SERD)为代表的新型靶向药物相继完成关键性随机对照试验并获批应用，深刻改变了该亚型的治疗格局。本文按作用机制分类，系统综述上述药物在晚期一线与后线解救治疗及早期辅助强化治疗中的有效性证据，同时纳入PALLAS、PENELOPE-B、IPATunity130等阴性结果研究以完整呈现证据全貌。现有证据表明，CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗已在晚期一线和二线治疗中确立总生存获益，其中瑞波西利辅助强化治疗在高危早期患者中亦取得突破；基于PIK3CA、AKT通路变异及ESR1突变等分子标志物检测的精准靶向治疗进一步克服了内分泌耐药；循环肿瘤DNA动态监测指导下的早期换药策略为治疗决策提供了新范式。未来仍需围绕耐药机制深入解析、优势人群精准筛选、药物使用时机优化及本土创新药物持续研发等方向开展研究，以进一步延长患者生存并改善生活质量。

关键词

乳腺癌，HR阳性/HER2阴性，靶向药物

Advances in the Efficacy of Novel Targeted Therapeutics for HR+/HER2- Breast Cancer

Xinrui Zhang

School of Public Health, Capital Medical University, Beijing

Received: September 30, 2026; accepted: October 24, 2026; published: November 2, 2026

Abstract

HR+/HER2- breast cancer accounts for approximately 70% of all breast cancer cases, with endocrine

文章引用: 张歆睿. HR+/HER2-乳腺癌新型靶向药物的有效性研究进展[J]. 药物资讯, 2026, 15(6): 530-537.
DOI: 10.12677/pi.2026.156056

therapy serving as the cornerstone of systemic treatment; however, primary or acquired endocrine resistance remains a major limitation on patient prognosis. In recent years, novel targeted agents—represented by CDK4/6 inhibitors, PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors, and oral selective estrogen receptor degraders (SERDs)—have completed pivotal randomized controlled trials and received regulatory approval, profoundly reshaping the therapeutic landscape of this subtype. This review systematically summarizes the efficacy evidence for these agents, classified by mechanism of action, in first-line and subsequent-line advanced disease as well as early adjuvant intensification, while incorporating negative trials including PALLAS, PENELOPE-B, and IPATunity130 to present a complete picture. Current evidence demonstrates that CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy have established overall survival benefits in advanced first-line and second-line settings, with ribociclib also achieving a breakthrough in adjuvant intensification for high-risk early-stage patients. Precision-targeted therapies guided by molecular biomarkers such as PIK3CA, AKT pathway alterations, and ESR1 mutations have further overcome endocrine resistance. Furthermore, early treatment-switch strategies guided by dynamic circulating tumor DNA monitoring offer a novel paradigm for clinical decision-making. Future research should focus on in-depth elucidation of resistance mechanisms, precise identification of optimal beneficiary populations, optimization of drug timing and sequencing, and continued development of domestically innovated agents, so as to further prolong patient survival and improve quality of life.

Keywords

Breast Cancer, HR-Positive/HER2-Negative (HR+/HER2−), Targeted Therapeutics

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤。据 GLOBOCAN 2022 估计，2022 年全球新发乳腺癌约 230 万例，居女性恶性肿瘤发病首位[1]；同年我国乳腺癌新发病例约 35.72 万例，居女性恶性肿瘤发病第 2 位[2]。在全部乳腺癌中，HR+/HER2-亚型约占 70%，是患者数量最多的分子亚型[3]。该亚型肿瘤的生长依赖雌激素受体信号通路，以芳香化酶抑制剂、氟维司群等为代表的内分泌治疗是其系统性治疗的基石。然而，相当比例的患者在内分泌治疗过程中出现原发或继发耐药，如何克服耐药、延长内分泌治疗的获益时间，是该领域长期面临的核心问题。

针对 HR+/HER2-乳腺癌内分泌耐药的关键机制，包括细胞周期调控异常、PI3K/AKT/mTOR 通路激活、ESR1 基因突变以及表观遗传调控紊乱等，多个靶向治疗新药已完成随机对照试验并获批临床应用。本文按作用机制分类，对代表性药物的有效性与安全性证据进行系统综述，既纳入取得阳性结果的注册研究，也纳入具有重要参考价值的阴性结果研究，以期完整呈现证据全貌。

2. CDK4/6 抑制剂

2.1. 细胞周期阻滞及其与内分泌治疗的协同作用

细胞周期蛋白 D 与 CDK4/6 结合后磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)，驱动细胞由 G1 期进入 S 期。HR+乳腺癌中该通路常因雌激素受体信号持续激活而过度活化。CDK4/6 抑制剂通过阻断 Rb 磷酸化，将肿瘤细胞周期阻滞于 G1 期，与内分泌治疗联用可产生协同抗肿瘤作用[3]。目前进入临床应用的代表药

物包括哌柏西利(palbociclib)、瑞波西利(ribociclib)、阿贝西利(abemaciclib)以及我国自主研发的 I 类新药达尔西利(dalpiciclib)。

2.2. 晚期治疗的有效性

一线治疗方面，PALOMA-2 研究纳入 666 例未经晚期系统性治疗的绝经后患者，哌柏西利联合来曲唑的中位无进展生存期(PFS)为 24.8 个月，显著长于安慰剂联合来曲唑的 14.5 个月(HR = 0.58) [4]。MONALEESA-2 研究中，瑞波西利联合来曲唑一线治疗的中位 PFS 同样显著延长[5]，其总生存期(OS)分析显示中位 OS 达 63.9 个月，较对照组的 51.4 个月延长 12.5 个月(HR = 0.76)，是首个在一线治疗中确证 OS 获益的 CDK4/6 抑制剂研究[6]。MONARCH 3 研究中，阿贝西利联合非甾体芳香化酶抑制剂较单纯内分泌治疗显著延长 PFS (HR = 0.54) [7]；中位随访 8.1 年的最终 OS 分析显示，阿贝西利组中位 OS 为 66.8 个月，对照组为 53.7 个月(HR = 0.804, P = 0.0664)，虽未达统计学显著性界值，但 13.1 个月的差值具有重要临床意义[8]。

二线及后线治疗方面，PALOMA-3 研究证实哌柏西利联合氟维司群较氟维司群单药显著延长 PFS(中位 9.2 个月对 3.8 个月，HR = 0.42) [9]；超过 6 年随访的更新分析显示，两组中位 OS 分别为 34.8 个月和 28.0 个月(HR = 0.81)，6 年 OS 率分别为 19.1%和 12.9% [10]。MONALEESA-3 研究证实瑞波西利联合氟维司群较氟维司群单药显著改善 OS (HR = 0.72) [11]。MONARCH 2 研究纳入内分泌治疗后进展的患者，阿贝西利联合氟维司群的中位 OS 为 46.7 个月，对照组为 37.3 个月(HR = 0.757)，同时至化疗时间由 22.1 个月延长至 50.2 个月[12] [13]。针对绝经前和围绝经期患者的 MONALEESA-7 研究显示，瑞波西利联合内分泌治疗的中位 OS 达 58.7 个月，较对照组的 48.0 个月显著延长(HR = 0.76)，且获益在 40 岁以下患者中保持一致[14]。

对于疾病侵袭性较强的患者，RIGHT Choice 研究直接比较了瑞波西利联合内分泌治疗与联合化疗在伴有症状性内脏转移或内脏危象的绝经前患者中的疗效，中位 PFS 分别为 21.8 个月和 12.8 个月(HR = 0.61)，且内分泌联合方案的症状性不良事件发生率更低[15]，提示即使在高肿瘤负荷人群中，靶向联合内分泌治疗也可作为化疗的替代选择。在治疗策略层面，荷兰 SONIA 研究比较了 CDK4/6 抑制剂一线使用与二线使用的总体获益，中位 OS 分别为 47.9 个月和 48.1 个月(HR = 0.91)，差异无统计学意义，但一线使用伴随更多 3 级以上不良事件[16]，该结果为药物使用时机的个体化决策提供了重要参考，其后设亚组分析提示绝经前患者可能更受益于一线使用。

达尔西利是我国首个获批上市的自主研发 CDK4/6 抑制剂。DAWNA-1 研究中，达尔西利联合氟维司群治疗内分泌治疗后进展的患者，中位 PFS 为 15.7 个月，对照组为 7.2 个月(HR = 0.42) [17]；DAWNA-2 研究进一步证实达尔西利联合来曲唑或阿那曲唑一线治疗的中位 PFS 达 30.6 个月，对照组为 18.2 个月(HR = 0.51) [18]，为中国患者提供了高质量的本土循证依据。

CDK4/6 抑制剂治疗后进展亦有前瞻性证据。postMONARCH 研究显示，既往 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗进展后，继续阿贝西利并换用氟维司群较氟维司群单药仍可改善 PFS(中位 6.0 个月对 5.3 个月，HR = 0.73)，且该获益在伴或不伴 ESR1、PIK3CA 突变的亚组中保持一致[19]。

2.3. 早期辅助治疗

monarchE 研究针对淋巴结阳性、高复发风险的早期患者，为期 2 年的阿贝西利联合内分泌治疗较单纯内分泌治疗显著改善无浸润性疾病生存期(iDFS) [20]；5 年随访显示 iDFS 绝对获益扩大至 7.6% (HR = 0.680)，呈现治疗结束后的延续效应[21]。NATALEE 研究覆盖更广泛的 II 至 III 期人群，瑞波西利(400 mg 起始剂量，疗程 3 年)联合非甾体芳香化酶抑制剂使 3 年 iDFS 由 87.1%提高至 90.4% (HR = 0.75) [22]，

最终分析进一步确认了其 iDFS 获益[23]。

值得注意的是，并非所有 CDK4/6 抑制剂的辅助治疗研究均取得阳性结果。PALLAS 研究纳入 5761 例 II 至 III 期患者，哌柏西利辅助治疗 2 年未能改善 iDFS (4 年 iDFS 率 84.2%对 84.5%，HR = 0.96) [24]；PENELOPE-B 研究针对新辅助化疗后残留高复发风险病灶的患者，哌柏西利辅助治疗 1 年同样未显示 iDFS 获益(HR = 0.93) [25]。上述差异可能与药物剂量强度、疗程长短、暴露时间及分子特性有关。

3. PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂

3.1. PI3K/AKT/mTOR 通路异常激活与内分泌耐药

PI3K/AKT/mTOR 通路是内分泌耐药最重要的旁路激活机制之一。约 40%的 HR+/HER2-晚期乳腺癌存在 PIK3CA 激活突变，另有部分患者携带 AKT1 突变或 PTEN 功能缺失[26]。PI3K 由 p85 调节亚基和 p110 催化亚基构成，PIK3CA 基因编码 p110α。该通路的异常激活可促进肿瘤细胞增殖、存活和代谢重编程，并削弱内分泌治疗的敏感性，因此成为逆转耐药的重要干预靶点。

3.2. PI3Kα 抑制剂

阿培利司(alpelisib)是首个获批用于乳腺癌的选择性 PI3Kα 抑制剂。SOLAR-1 研究显示，在 PIK3CA 突变患者中，阿培利司联合氟维司群的中位 PFS 为 11.0 个月，对照组为 5.7 个月(HR = 0.65)；而无 PIK3CA 突变的患者未观察到明确获益，由此确立了 PIK3CA 突变检测的伴随诊断地位。该研究的 OS 分析显示，阿培利司组中位 OS 为 39.3 个月，对照组为 31.4 个月(HR = 0.86, P = 0.15)。在伴肺或肝转移的患者中 OS 差异更为突出(HR = 0.68) [27]。针对 CDK4/6 抑制剂进展后人群的 II 期 BYLieve 研究证实，阿培利司联合氟维司群在 CDK4/6 抑制剂联合芳香化酶抑制剂进展后仍具活性，6 个月无进展生存率为 53.8% [28]。

伊那利塞(inavolisib)为新一代突变选择性 PI3Kα 抑制剂，兼具降解突变型 p110α 的作用。INAVO120 研究将伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合，用于辅助内分泌治疗期间或结束后 12 个月内复发的 PIK3CA 突变患者的一线治疗，中位 PFS 达 15.0 个月，对照组为 7.3 个月(HR = 0.43)，客观缓解率由 25.0%提高至 58.4% [29]。

3.3. AKT 抑制剂

卡匹色替(capivasertib)是选择性泛 AKT 抑制剂。II 期 FAKTION 研究率先显示卡匹色替联合氟维司群较氟维司群单药显著延长 PFS (中位 10.3 个月对 4.8 个月，HR = 0.56)和 OS (中位 29.3 个月对 23.4 个月，HR = 0.66)。III 期 CAPItello-291 研究纳入芳香化酶抑制剂治疗后进展的晚期患者，其中 69.1%既往接受过 CDK4/6 抑制剂。结果显示，卡匹色替联合氟维司群在总人群中的中位 PFS 为 7.2 个月，对照组为 3.6 个月(HR = 0.60)；在存在 AKT 通路变异(PIK3CA、AKT1 或 PTEN)的人群中获益更为显著，中位 PFS 为 7.3 个月对 3.1 个月(HR = 0.50) [30]。该研究提示 AKT 通路变异检测有助于筛选优势人群。

同时，该通路亦有阴性结果研究。IPATunity130 研究中，AKT 抑制剂伊帕色替(ipatasertib)联合紫杉醇未能改善 PIK3CA/AKT1/PTEN 变异的 HR+/HER2-晚期患者疗效，两组中位 PFS 均为 9.3 个月(HR = 1.00) [31]，表明联合化疗背景下通路抑制的获益模式与联合内分泌治疗不同，药物研发和临床应用应重视具体联合场景。

3.4. mTOR 抑制剂

依维莫司(everolimus)是最早获批用于乳腺癌的 mTOR 抑制剂。BOLERO-2 研究证实，对于既往非甾体芳香化酶抑制剂治疗后复发或进展的绝经后患者，依维莫司联合依西美坦较依西美坦单药显著延长

PFS，中位 PFS 为 6.9 个月对 2.8 个月(HR = 0.43) [32]。

4. 选择性雌激素受体降解剂

4.1. 雌激素受体拮抗与降解的分子机制

雌激素受体 α(ERα)是 HR+/HER2-乳腺癌发生发展的核心驱动因子。选择性雌激素受体降解剂(SERD)兼具拮抗与降解双重作用。与 ERα 竞争性结合后，一方面诱导受体构象改变，阻碍共激活因子募集，抑制受体转录活性。另一方面使受体构象不稳定，经泛素–蛋白酶体途径降解，从源头上降低细胞内 ERα 水平。由于该作用不依赖配体结合，SERD 对携带 ESR1 激活突变的受体仍具抑制活性，理论上可克服芳香化酶抑制剂耐药。口服 SERD(如艾拉司群、伊鲁司群、卡米司群等)相继研发并进入临床[33]。

4.2. 艾拉司群

EMERALD 研究纳入既往接受过 1 至 2 线内分泌治疗且必须使用过 CDK4/6 抑制剂的晚期患者，艾拉司群(elacestrant)较研究者选择的标准内分泌单药显著延长 PFS，总人群 HR 为 0.70，ESR1 突变人群 HR 为 0.55，成为首个在 III 期研究中确证疗效的口服 SERD。该药安全性良好，治疗相关 3 至 4 级不良事件发生率仅 7.2%，最常见的不良反应为恶心，任意级别恶心发生率为 35.0% [34]。

4.3 伊鲁司群与卡米司群

EMBER-3 研究显示，伊鲁司群(imlunestrant)单药在 ESR1 突变人群中较标准内分泌治疗显著延长 PFS (中位 5.5 个月对 3.8 个月)，但在总人群中未显示优势；伊鲁司群联合阿贝西利较单药进一步将中位 PFS 由 5.5 个月延长至 9.4 个月(HR = 0.57)，且获益不依赖 ESR1 突变状态，3 级及以上不良事件发生率为 48.6% [35]。

卡米司群(camizestrant)的 II 期 SERENA-2 研究显示，75 mg 和 150 mg 剂量组较氟维司群均显著延长 PFS (中位 7.2 个月和 7.7 个月对 3.7 个月，HR 分别为 0.59 和 0.64) [36]。在此基础上，III 期 SERENA-6 研究创新性地采用循环肿瘤 DNA 动态监测策略，对一线芳香化酶抑制剂联合 CDK4/6 抑制剂治疗期间新出现 ESR1 突变而影像学尚未进展的患者，提前换用卡米司群并继续 CDK4/6 抑制剂，中位 PFS 由 9.2 个月延长至 16.0 个月(HR = 0.44)，同时显著推迟生活质量恶化时间[37]，为分子监测指导下的早期换药策略提供了高级别证据。

5. 小结与展望

在晚期一线治疗领域，基于分子标志物状态的分层治疗路径已日趋明确。对于无特殊驱动突变者，CDK4/6 抑制剂联合芳香化酶抑制剂仍是标准方案；PIK3CA 突变且辅助内分泌治疗结束后 12 个月内复发者，可考虑伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群的三联方案(INAVO120)。在 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗进展后的后线治疗中，应根据分子标志物分层选择后续方案——PIK3CA 突变者选用阿培利司联合氟维司群(SOLAR-1/BYLieve)，AKT 通路变异者选用卡匹色替联合氟维司群(CAPItello-291)，ESR1 突变者可选用艾拉司群(EMERALD)或卡米司群(SERENA-2)。特别地，若患者在一线 CDK4/6 抑制剂联合芳香化酶抑制剂治疗期间经 ctDNA 监测新出现 ESR1 突变而影像学尚未进展，可提前换用卡米司群并继续 CDK4/6 抑制剂(SERENA-6)，该策略较传统影像学进展后再换药显著延长无进展生存期。对于伴症状性内脏转移或内脏危象的高肿瘤负荷患者，瑞波西利联合内分泌治疗可作为联合化疗的替代选择(RIGHT Choice)。在早期治疗领域，阿贝西利(monarchE)和瑞波西利(NATALEE)的辅助强化治疗已证实可改善高危患者的无浸润性疾病生存期，但哌柏西利在 PALLAS 和 PENELOPE-B 中的阴性结果提示，不同 CDK4/6

抑制剂的辅助获益可能存在药物特异性差异，剂量强度、疗程持续时间及分子特征均可能影响结局。阴性结果研究亦提供了重要的反向启示。IPATunity130 研究中 AKT 抑制剂伊帕色替联合化疗未能改善 PIK3CA/AKT1/PTEN 变异患者的疗效，而 CAPItello-291 中卡匹色替联合氟维司群却取得阳性结果，提示同一通路的靶向药物在不同联合用药模式中的获益模式存在本质差异，临床转化必须重视具体的治疗背景与联合策略。

当前仍存在若干亟待通过前瞻性临床研究解决的关键问题。其一，CDK4/6 抑制剂辅助强化治疗的最佳获益人群与生物学基础尚未完全阐明。阿贝西利和瑞波西利取得阳性结果而哌柏西利阴性的内在原因需进一步探究。是否存在可预测辅助强化获益的分子标志物或临床病理特征亦需深入研究。建立精准筛选模型以避免对低危患者的过度治疗，是优化早期治疗决策的当务之急。其二，CDK4/6 抑制剂经治进展后的最佳序贯策略缺乏比较证据。当 PIK3CA 突变、AKT 通路变异与 ESR1 突变在同一患者中重叠出现或序贯发生时，阿培利司、卡匹色替与口服 SERD 的最佳排序或联合方案尚无定论。伊那利塞三联方案在一线的成功是否可推广至后线，以及多靶点联合能否克服多重耐药，均需要设计良好的随机对照试验予以回答。其三，ctDNA 动态监测指导下的早期干预策略尚需标准化与大规模验证。SERENA-6 研究确立了 ESR1 突变早期换药的临床价值，但 ctDNA 检测的突变丰度阈值、最佳监测时间节点与频率、其他驱动突变的动态监测指导意义，以及影像学无进展而仅 ctDNA 阳性时提前干预能否最终转化为总生存获益，均需要在更广泛人群中开展前瞻性研究予以验证。展望未来，围绕耐药机制的深入解析、优势人群的精准筛选、药物使用时机的优化及本土创新药物的持续研发，将是进一步延长 HR+/HER2-乳腺癌患者生存并改善生活质量的核心方向。

参考文献

[1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al*. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA*: *A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. https://doi.org/10.3322/caac.21834

[2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.

[3] O'Sullivan, C.C., Clarke, R., Goetz, M.P. and Robertson, J. (2023) Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for Treatment of Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncology*, **9**, 1273-1282. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2000

[4] Finn, R.S., Martin, M., Rugo, H.S., Jones, S., Im, S., Gelmon, K., *et al*. (2016) Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1925-1936. https://doi.org/10.1056/nejmoa1607303

[5] Hortobagyi, G.N., Stemmer, S.M., Burris, H.A., Yap, Y., Sonke, G.S., Paluch-Shimon, S., *et al*. (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1738-1748. https://doi.org/10.1056/nejmoa1609709

[6] Hortobagyi, G.N., Stemmer, S.M., Burris, H.A., Yap, Y., Sonke, G.S., Hart, L., *et al*. (2022) Overall Survival with Ribociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 942-950. https://doi.org/10.1056/nejmoa2114663

[7] Goetz, M.P., Toi, M., Campone, M., Sohn, J., Paluch-Shimon, S., Huober, J., *et al*. (2017) MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3638-3646. https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.6155

[8] Goetz, M.P., Toi, M., Huober, J., Sohn, J., Trédan, O., Park, I.H., *et al*. (2024) Abemaciclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor as Initial Therapy for HR+, HER2− Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results of MONARCH 3. *Annals of Oncology*, **35**, 718-727. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.013

[9] Turner, N.C., Ro, J., André, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., *et al*. (2015) Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **373**, 209-219. https://doi.org/10.1056/nejmoa1505270

[10] Cristofanilli, M., Rugo, H.S., Im, S., Slamon, D.J., Harbeck, N., Bondarenko, I., *et al*. (2022) Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2− ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-Blind, Phase III Randomized Study. *Clinical Cancer Research*, **28**, 3433-3442. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0305

[11] Slamon, D.J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P.A., De Laurentiis, M., Im, S., *et al*. (2020) Overall Survival with Ribociclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **382**, 514-524. https://doi.org/10.1056/nejmoa1911149

[12] Sledge, G.W., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., *et al*. (2017) MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women with HR+/HER2− Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2875-2884. https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.7585

[13] Sledge, G.W., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., *et al*. (2020) The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2. *JAMA Oncology*, **6**, 116-124. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782

[14] Lu, Y., Im, S., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Cardoso, F., *et al*. (2021) Updated Overall Survival of Ribociclib Plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2− Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clinical Cancer Research*, **28**, 851-859. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-3032

[15] Lu, Y., Mahidin, E.I.B.M., Azim, H., Eralp, Y., Yap, Y.S., Im, S., *et al*. (2024) Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women with Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 2812-2821. https://doi.org/10.1200/jco.24.00144

[16] Wortelboer, N., van Ommen-Nijhof, A., Konings, I.R., van der Noort, V., van den Pol, E., Guerrero Páez, C., *et al*. (2026) Overall Survival with First-Line vs Second-Line CDK4/6 Inhibitor Use in Advanced Breast Cancer. *JAMA Oncology*, **12**, 375-383. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.6585

[17] Xu, B., Zhang, Q., Zhang, P., Hu, X., Li, W., Tong, Z., *et al*. (2021) Dalpiciclib or Placebo Plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized, Phase 3 Trial. *Nature Medicine*, **27**, 1904-1909. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01562-9

[18] Zhang, P., Zhang, Q., Tong, Z., Sun, T., Li, W., Ouyang, Q., *et al*. (2023) Dalpiciclib Plus Letrozole or Anastrozole versus Placebo Plus Letrozole or Anastrozole as First-Line Treatment in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer (DAWNA-2): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **24**, 646-657. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00172-9

[19] Kalinsky, K., Bianchini, G., Hamilton, E., Graff, S.L., Park, K.H., Jeselsohn, R., *et al*. (2025) Abemaciclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer after Progression on CDK4/6 Inhibition: Results from the Phase III Postmonarch Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 1101-1112. https://doi.org/10.1200/jco-24-02086

[20] Johnston, S.R.D., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z.M., *et al*. (2020) Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2−, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (Monarche). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3987-3998. https://doi.org/10.1200/jco.20.02514

[21] Rastogi, P., O'Shaughnessy, J., Martin, M., Boyle, F., Cortes, J., Rugo, H.S., *et al*. (2024) Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results from a Preplanned Monarche Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 987-993. https://doi.org/10.1200/jco.23.01994

[22] Slamon, D., Lipatov, O., Nowecki, Z., McAndrew, N., Kukielka-Budny, B., Stroyakovskiy, D., *et al*. (2024) Ribociclib Plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **390**, 1080-1091. https://doi.org/10.1056/nejmoa2305488

[23] Hortobagyi, G.N., Lacko, A., Sohn, J., Cruz, F., Ruiz Borrego, M., Manikhas, A., *et al*. (2025) A Phase III Trial of Adjuvant Ribociclib Plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Patients with HR-Positive/HER2-Negative Early Breast Cancer: Final Invasive Disease-Free Survival Results from the NATALEE Trial. *Annals of Oncology*, **36**, 149-157. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015

[24] Gnant, M., Dueck, A.C., Frantal, S., Martin, M., Burstein, H.J., Greil, R., *et al*. (2022) Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 282-293. https://doi.org/10.1200/jco.21.02554

[25] Loibl, S., Marmé, F., Martin, M., Untch, M., Bonnefoi, H., Kim, S., *et al*. (2021) Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer—The Penelope-B Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1518-1530. https://doi.org/10.1200/jco.20.03639

[26] André, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H.S., *et al*. (2019) Alpelisib for *PIK*3*CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1929-1940. https://doi.org/10.1056/nejmoa1813904

[27] André, F., Ciruelos, E.M., Juric, D., Loibl, S., Campone, M., Mayer, I.A., *et al*. (2021) Alpelisib Plus Fulvestrant for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results from Solar-1. *Annals of Oncology*, **32**, 208-217.

https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011

[28] Rugo, H.S., Lerebours, F., Ciruelos, E., Drullinsky, P., Ruiz-Borrego, M., Neven, P., *et al*. (2024) Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer after a CDK4/6 Inhibitor (BYLieve): One Cohort of a Phase 2, Multicentre, Open-Label, Non-Comparative Study. *The Lancet Oncology*, **25**, e629-e638. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00673-9

[29] Turner, N.C., Im, S., Saura, C., Juric, D., Loibl, S., Kalinsky, K., *et al*. (2024) Inavolisib-Based Therapy in *PIK*3*CA*-Mutated Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1584-1596. https://doi.org/10.1056/nejmoa2404625

[30] Turner, N.C., Oliveira, M., Howell, S.J., Dalenc, F., Cortes, J., Gomez Moreno, H.L., *et al*. (2023) Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **388**, 2058-2070. https://doi.org/10.1056/nejmoa2214131

[31] Turner, N., Dent, R.A., O'Shaughnessy, J., Kim, S., Isakoff, S.J., Barrios, C., *et al*. (2021) Ipatasertib Plus Paclitaxel for PIK3CA/AKT1/PTEN-Altered Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Primary Results from Cohort B of the Ipatunity130 Randomized Phase 3 Trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, **191**, 565-576. https://doi.org/10.1007/s10549-021-06450-x

[32] Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris, H.A., Rugo, H.S., Sahmoud, T., *et al*. (2012) Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **366**, 520-529. https://doi.org/10.1056/nejmoa1109653

[33] Scafetta, R., Zagami, P., Del Re, M., Criscitiello, C., Marra, A. and Curigliano, G. (2025) Oral Selective Estrogen Receptor Degraders for Breast Cancer Treatment: Focus on Pharmacological Differences. *Breast Cancer Research and Treatment*, **209**, 455-465. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07595-1

[34] Bidard, F., Kaklamani, V.G., Neven, P., Streich, G., Montero, A.J., Forget, F., *et al*. (2022) Elacestrant (Oral Selective Estrogen Receptor Degrader) versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results from the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3246-3256. https://doi.org/10.1200/jco.22.00338

[35] Jhaveri, K.L., Neven, P., Casalnuovo, M.L., Kim, S., Tokunaga, E., Aftimos, P., *et al*. (2025) Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **392**, 1189-1202. https://doi.org/10.1056/nejmoa2410858

[36] Oliveira, M., Pominchuk, D., Nowecki, Z., Hamilton, E., Kulyaba, Y., Andabekov, T., *et al*. (2024) Camizestrant, a Next-Generation Oral SERD, versus Fulvestrant in Post-Menopausal Women with Oestrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer (SERENA-2): A Multi-Dose, Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **25**, 1424-1439. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00387-5

[37] Bidard, F., Mayer, E.L., Park, Y.H., Janni, W., Ma, C., Cristofanilli, M., *et al*. (2025) First-Line Camizestrant for Emerging *ESR*1-Mutated Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **393**, 569-580. https://doi.org/10.1056/nejmoa2502929