



· 专家述评 ·



李曼, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 现任大连医科大学附属第二医院肿瘤学科兼乳腺肿瘤科主任、肿瘤教研室主任、I期临床试验病房主任。担任中国临床肿瘤学会常务理事、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常务委员、中国抗癌协会乳腺肿瘤整合康复专业委员会副主任委员等多项学术职务。入选辽宁省科技创新领军人才、辽宁省百千万人才百人层次等人才计划。荣获国之名医-优秀风范名医、辽宁青年名医、大连市政府特殊津贴专家、大连好人等荣誉称号。牵头建设辽宁省乳腺肿瘤转化研究重点实验室、辽宁省乳腺癌蛋白质稳态多维研究与干预技术创新中心等6个省市级肿瘤科研创新平台, 率先构建辽宁省首个乳腺癌类器官模型库。主持国家自然科学基金3项、省市级重点项目8项、横向课题10余项, 荣获中国抗癌协会科技奖二等奖1项、辽宁省科技进步奖二等奖3项、辽宁省医学科技奖二等奖1项、大连市科技进步奖一等奖1项、二等奖1项。以第一作者及

通信作者身份在 *Signal Transduction and Targeted Therapy*、*Cell Death and Differentiation*、*Theranostics* 等SCI收录期刊上发表学术论文合计65篇, 其中2篇入选ESI被高引文章, 累计影响因子358.47分。主编《肿瘤临床诊疗新进展》《乳腺癌MDT病例精粹》, 参与编著《乳腺癌外科学》, 编译《乳腺癌的辅助治疗》等专著, 为《恶性肿瘤类器官标准化建设与应用》编写专家。

2025年HR⁺/HER2⁻乳腺癌内分泌治疗研究热点及展望

张蓝心¹, 高子慧², 李宁², 韩佳鹏¹, 赵作伟³, 李曼¹

1. 大连医科大学附属第二医院乳腺肿瘤科, 辽宁大连 116023;
2. 大连医科大学, 辽宁大连 116044;
3. 大连大学, 辽宁大连 116622

[摘要] 激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性 (HR⁺) /人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性 (HER2⁻) 乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型, 内分泌治疗为其核心治疗手段, 近年来治疗格局已转向“内分泌为基础、靶向联合为增益”的综合管理模式。本文结合2025年重要研究进展, 围绕10个关键热点问题, 系统综述该亚型乳腺癌不同治疗阶段的循证医学证据及临床决策。在早期新辅助治疗中, 内分泌治疗与化疗在特定人群中疗效相近, 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂联合内分泌治疗展现出生物学抑制效应, 新型药物如 lasofoxifene、giredestrant、抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 和免疫治疗等丰富了术前治疗选择, 但尚未重塑治疗格局。早期辅助治疗强调基于复发风险分层的个体化策略, SOFT/TEXT 研究15年随访结果巩固了卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂在绝经前中高危患者中的长期获益; 阿贝西利、瑞波西利、达尔西利等CDK4/6抑制剂的长期随访数据确立了其中高危患者辅助强化治疗中的核心地位, lidERA 研究则证实口服选择性雌激素受体降解剂 (selective estrogen receptor degrader, SERD) giredestrant 优于传统内分泌治疗, 成为中高危患者新的选择。晚期患者一线治疗中, 3种CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗效果相当, 磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI3K) α 抑制剂联合方案为

基金项目: 国家自然科学基金 (82473449, 82503885, 82274296); 辽宁省自然科学基金博士启动项目 (2025-BS-0689); 中国HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌优化诊治研究基金 (EBC-L005); 北京希思科肿瘤研究项目 (Y-Gilead2024-ZD-0049); 大连医科大学附属第二医院“1+X”大型队列研究 (2022DXDL03)。

利益冲突: 所有作者均声明无利益冲突。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 张蓝心, 高子慧, 李宁, 等. 2025年HR⁺/HER2⁻乳腺癌内分泌治疗研究热点及展望 [J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(2): 131-140.

CC协议: CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: National Natural Science Foundation of China (82473449, 82503885, 82274296); Liaoning Provincial Natural Science Foundation for Doctoral Start-up Projects (2025-BS-0689); China Research Fund for Optimal Diagnosis and Treatment of HR⁺/HER2⁻ Early Breast Cancer (Grant No. EBC-L005); Beijing CSCO Cancer Research Project (Y-Gilead2024-ZD-0049); The "1+X" Large Cohort Study of The Second

*PIK3CA*突变的内分泌耐药人群带来获益; 循环肿瘤DNA监测 *ESR1*突变实现“早识别、早换药”, 推动治疗向动态精准管理转变。后CDK4/6抑制剂时代二线治疗, 基于分子分层的通路导向策略成为主流, PI3K/蛋白激酶B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 轴抑制剂联合方案为PAM通路异常患者提供有效的选择, 口服SERD及其联合策略是 *ESR1*突变患者的关键治疗方向, PI3K/mTOR双靶点抑制剂为 *PIK3CA*野生型患者带来新的希望。综上, 过去一年的研究进展逐步推动HR⁺/HER2⁻乳腺癌治疗向精准化、动态化转型, 未来随着更多靶点的发现与新型药物的研发, 个体化治疗体系将不断完善, 可望为患者带来更持久的疾病控制效果与长期生存获益。

[关键词] 激素受体阳性; 乳腺癌; CDK4/6抑制剂; 循环肿瘤DNA; *ESR1*突变; *PIK3CA*突变; 口服SERD

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.02.005

Affiliated Hospital of Dalian Medical University (2022 DXDL03).

Conflicts of interest: authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: ZHANG L X, GAO Z H, LI N, et al. 2025 research hotspots and prospects of endocrine therapy for HR⁺/HER2⁻ breast cancer [J]. *Chin Oncol*, 2026, 36(2): 131-140.

CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

2025 research hotspots and prospects of endocrine therapy for HR⁺/HER2⁻ breast cancer ZHANG Lanxin¹, GAO Zihui², LI Ning², HAN Jiapeng¹, ZHAO Zuwei³, LI Man¹ (1. Department of Breast Oncology, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, Liaoning Province, China; 2. Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; 3. Dalian University, Dalian 116622, Liaoning Province, China)

Correspondence to: LI Man E-mail: man_li@dmu.edu.cn; ZHAO Zuwei E-mail: dlzhaow@163.com

[Abstract] Hormone receptor-positive(HR⁺)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2⁻) breast cancer is the most common breast cancer subtype, with endocrine therapy as its core treatment modality. In recent years, the treatment paradigm has shifted toward a comprehensive management model characterized by "endocrine therapy as the foundation plus targeted combination therapy for enhanced efficacy". Based on the important research advances in 2025, this paper systematically reviews the evidence-based evidence and clinical decision-making for this breast cancer subtype across different treatment phases by focusing on 10 key hot issues. In the neoadjuvant setting for early-stage disease, endocrine therapy demonstrates comparable efficacy to chemotherapy in specific patient populations. Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors combined with endocrine therapy have exhibited notable biological inhibitory effects. Novel agents such as lasofoxifene, giredestrant, antibody-drug conjugates (ADC), and immunotherapies have expanded the preoperative treatment options, though they have not yet reshaped the current treatment landscape. Adjuvant therapy for early-stage disease emphasizes an individualized strategy stratified by recurrence risk. The 15-year follow-up results of the SOFT/TEXT trials have confirmed the long-term benefits of ovarian function suppression (OFS) combined with aromatase inhibitors (AI) in premenopausal patients with intermediate-high risk. Long-term follow-up data of CDK4/6 inhibitors including abemaciclib, ribociclib, and dalpiciclib have established their core role in adjuvant intensification therapy for intermediate-high risk patients. Additionally, the lidERA trial verified that giredestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), is superior to conventional endocrine therapy, thus emerging as a novel option for intermediate-high risk patients. In the first-line treatment of advanced disease, the three major CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy yield comparable efficacy. Combination regimens containing phosphatidylinositol 3-kinase alpha (PI3K α) inhibitors bring clinical benefits to patients with *PIK3CA* mutations who develop endocrine resistance. Circulating tumor DNA (ctDNA)-guided monitoring of *ESR1* mutations enables "early identification and timely switching of therapies", facilitating the transition toward dynamic and precision treatment management. In the post-CDK4/6 inhibitor era for second-line treatment of advanced disease, pathway-oriented strategies based on molecular stratification have become the mainstream. Combination regimens with inhibitors targeting the PI3K/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) axis provide effective options for patients with aberrant PAM pathway activation. Oral SERD and their combination strategies represent the key therapeutic direction for patients with *ESR1* mutations, while dual PI3K/mTOR inhibitors have achieved new breakthroughs for patients with wild-type *PIK3CA*. In summary, research advances over the past year have gradually driven the transformation of HR⁺/HER2⁻ breast cancer treatment toward precision and dynamism. With the discovery of more therapeutic targets and the development of novel agents in the future, the individualized treatment system will be continuously refined, bringing more durable disease control and long-term survival benefits to patients.

[Key words] Hormone receptor-positive; Breast cancer; CDK4/6 inhibitor; Circulating tumor DNA; *ESR1* mutation; *PIK3CA* mutation; Oral SERD

激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性 (HR⁺) /人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性 (HER2⁻) 乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型, 内分泌治疗贯穿其早期与晚期治疗全过程^[1]。近年来, 整体治疗格局已从“单纯内分泌”转向为以“内分泌为基础、靶向联合为增益”的综合管理模式。在早期乳腺癌中, 治疗核心目标在于提高治愈率, 临床决策愈发强调基于临床病理学特征及分子工具的复发风险分层^[2]。对于低风险人群, 逐步探索治疗降阶梯以避免过度干预, 而中高患者则通过卵巢功能抑制 (ovarian function suppression, OFS)^[3] 强化内分泌治疗, 并在部分人群中引入细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂以进一步降低复发风险^[4-5]。在晚期乳腺癌中, 内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂已成为一线治疗基石^[6], 不仅显著延长无病生存期 (disease-free survival, DFS), 更推迟化疗时点并改善生活质量^[7]。随着耐药机制研究的深入, 后 CDK4/6 时代的治疗策略逐步由经验性序贯转向基于 *ESR1*、*PIK3CA* 等关键分子改变的靶向抑制, 使晚期 HR⁺ 乳腺癌的治疗更加精准^[8]。

在既有治疗框架基础上, 2025 年的研究进展更多体现为对既有策略的进一步校准与完善。多项临床试验长期随访结果的公布进一步巩固了绝经前中高患者中 OFS 联合芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 的长期获益。同时, 辅助 CDK4/6 抑制剂在高危早期乳腺癌中的循证医学证据日趋成熟。更为重要的是, 以循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 为代表的分子监测手段显示, 在影像学进展前识别获得性耐药信号 (如新发 *ESR1* 突变) 并及时调整内分泌治疗方案, 有望在晚期治疗中显著延长疾病控制时间, 推动晚期治疗由被动换线向前瞻性动态管理转变。基于上述背景, 本文围绕 HR⁺/HER2 乳腺癌治疗中的 10 个关键热点问题, 结合 2025 年重要研究进展, 对不同治疗阶段的循证医学证据及临床决策进行系统综述。

1 早期乳腺癌新辅助治疗: 治疗定位的再评估与新型方案探索

1.1 热点问题 1: 新辅助内分泌治疗与新辅助化疗对 HR⁺ 早期乳腺癌孰优孰劣?

在 HR⁺/HER2 早期乳腺癌中, 新辅助内分泌治疗近年来发展迅速, 其与新辅助化疗的疗效对比始终是临床研究的热点话题。化疗在肿瘤缩小

及病理学缓解方面具有明确优势, 而 HR⁺ 肿瘤对内分泌治疗高度依赖。既往荟萃分析显示, 两者在病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率与影像学缓解率方面差异无统计学意义^[9]。2025 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会上, MD 安德森癌症中心发布了一项纳入 611 例患者的大型回顾性研究^[10], 该研究专门针对 II~III 期浸润性小叶癌, 对比新辅助内分泌治疗与新辅助化疗的疗效差异。结果显示, 两组 pCR 率均低于 5%, 保乳手术率相近; 在 10 年无远处复发生存率方面, 新辅助内分泌治疗组 (65%) 略优于新辅助化疗组 (55%), 但差异并无统计学上的显著性意义, 仍需未来开展更深入的探索。

关于 CDK4/6 抑制剂在新辅助治疗阶段的应用, 现有研究显示, 其联合新辅助内分泌治疗与单纯新辅助内分泌治疗比较总体呈现 2~4 周 Ki-67 增殖指数控制方面的优势, 体现出明确的生物学抑制效应, 但尚未转化成客观缓解率的同步提升, 疗效指标均是阴性结果。目前, CDK4/6 抑制剂联合新辅助内分泌治疗与新辅助化疗相比, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗在 2 周后实现了完全细胞周期停滞, 可能成为高危 HR⁺ 患者的新辅助治疗替代方案。然而, 相关研究在人群选择、治疗时长及终点设定方面尚未形成统一标准, 其在 HR⁺/HER2 早期乳腺癌新辅助治疗中的临床获益仍有待进一步研究验证^[11]。

1.2 热点问题 2: 新型治疗方案是否会改变早期乳腺癌新辅助治疗的结局?

除治疗模式选择外, 2025 年新辅助内分泌治疗领域的另一显著更新在于可用治疗手段的持续拓展。一系列新型药物在新辅助治疗或术前探索性研究中陆续披露数据, 为未来治疗策略优化提供了初步依据。2025 年 ASCO 年会首先报道了新型选择性雌激素受体调节剂 lasofoxifene 在 HR⁺ 早期乳腺癌新辅助治疗中的探索性结果, 该研究显示, lasofoxifene 不仅在绝经后患者中, 在少量绝经前患者亦可基于早期 Ki-67 增殖指数降低观察到明确的生物学活性, 且整体耐受性良好^[12]。随后, 欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 公布的口服选择性雌激素受体降解剂 (selective estrogen receptor degraders, SERD) 相关研究显示, giredestrant 可显著下调雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 与孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 表

达, 体现出较传统内分泌治疗更强的ER通路抑制效应^[13]。在雌激素受体降解策略方面, ESMO报道的TACTIVE-N II期临床研究显示, 靶向蛋白降解嵌合体 (PROteolysis TArgeting Chimera, PROTAC) 类ER降解剂vepedgestrant在初治绝经后ER⁺/HER2⁻乳腺癌新辅助治疗中展现出明确的生物学活性^[14]。除内分泌轴外, 抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 亦开始进入新辅助治疗探索阶段, ASCO年会公布的HELEN-015 II期临床研究结果显示, HER2-ADC药物SHA-1811在HR⁺早期乳腺癌新辅助治疗中可获得较高的客观缓解率, 但pCR率仍然有限^[15]。与此同时, KEYNOTE-756与CheckMate-7FL的亚组及生物标志物分析结果显示, 免疫治疗的潜在获益更可能集中于PD-L1阳性、高肿瘤浸润淋巴细胞及ER/PR表达较低的特定人群^[16-17]。总体来看, 2025年的新型治疗方案尚不足以重塑HR⁺早期乳腺癌新辅助治疗格局, 但通过不断丰富术前可选干预手段, 为未来基于生物标志物与治疗反应的个体化新辅助治疗策略奠定了基础。

1.3 早期新辅助治疗总体策略

早期HR⁺乳腺癌新辅助内分泌治疗不同于新辅助化疗依赖pCR作为主要终点, 其获益更多体现在肿瘤降期、缓解率及长期生存, 而肿瘤对内分泌治疗的敏感性则由多重生物学指标共同决定。新辅助内分泌治疗的核心突破, 在于打破治疗方案标准化的局限, 转向基于肿瘤生物学特征、患者个体差异、治疗动态反应的三维精准决策体系, 其本质是通过“筛选获益人群-动态评估治疗反应-调整个体化方案”的治疗模式, 精准筛选潜在获益人群、动态监测治疗过程中的生物学变化, 成为早期HR⁺乳腺癌新辅助内分泌治疗个体化策略的关键核心。

2 早期乳腺癌辅助治疗: 基于风险分层的治疗策略优化

2.1 热点问题3: 如何制定中高危绝经前HR⁺早期乳腺癌患者的辅助内分泌治疗策略?

近年来, HR⁺早期乳腺癌辅助治疗策略正逐步趋于风险分层导向: 在低危人群中强调治疗降阶, 而在中高危患者中则通过强化内分泌治疗以降低远处复发风险^[18]。对于绝经前患者而言, 由于卵巢功能持续活跃, 单纯他莫昔芬在部分中高危患者中对远处复发的长期控制并不充分, 因此OFS是否“加持”, 以及与AI还是与他莫昔芬联合, 成为影响长期结局的关键变量。为系统回

答这一问题, 国际乳腺癌研究协作组于2003年启动SOFT与TEXT两项大规模、多中心、随机对照III期临床研究, 评估OFS联合他莫昔芬或AI在绝经前HR⁺早期乳腺癌辅助治疗中的长期疗效^[19-21]。2025年ASCO年会上公布其15.0~16.6年最终随访结果, OFS联合内分泌治疗可在绝经前HR⁺早期乳腺癌患者中带来持续的复发风险降低, 其中依西美坦联合OFS的长期获益最为明确。SOFT研究显示, 15年DFS率在他莫昔芬单药、他莫昔芬+OFS及依西美坦+OFS组中分别为67.0%、70.5%和73.5%, 依西美坦+OFS相较他莫昔芬单药显著降低DFS事件风险 (HR=0.73, 95% CI: 0.61~0.86)。联合分析进一步显示, 依西美坦+OFS相较他莫昔芬+OFS在持续改善15年DFS (74.9% vs 71.3%, HR=0.82, 95% CI: 0.73~0.92), 提示更强雌激素抑制策略在需强化人群中具有稳定而持久的临床价值。亚组分析显示, 该获益主要集中于临床高危人群, 包括需接受(新)辅助化疗者、年龄<35岁的绝经前患者及组织学分级3级患者。在这些亚组中, OFS联合AI不仅显著改善DFS和无远处复发间期, 部分人群中亦呈现出OS的有利长期趋势^[22]。

2.2 热点问题4: 中高危HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌的强化辅助内分泌治疗中, CDK4/6抑制剂如何定位?

在中高危HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌的辅助治疗中, CDK4/6抑制剂的引入标志着治疗策略从单纯强化内分泌抑制, 进一步迈向针对肿瘤增殖通路的精准干预。既往III期monarchE研究^[23]和NATALEE研究^[24]已证实, 辅助CDK4/6抑制剂可显著改善HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌患者的无浸润性疾病生存期 (invasive disease-free survival, iDFS)。在2025年ESMO大会上公布的更长随访结果进一步巩固了其辅助强化治疗的地位。monarchE研究^[25]主要OS分析显示, 在中位随访76个月时, 与单纯内分泌治疗相比, 阿贝西利联合内分泌治疗降低了15.8%的死亡风险 (HR=0.842, 95% CI: 0.722~0.981), 提示其在显著改善iDFS的基础上已转化为OS的获益。NATALEE研究公布的5年随访结果显示, 辅助瑞波西利联合非甾体类AI使5年iDFS风险降低了28.4% (P<0.001), 并分别降低29.1%的远处转移风险和30.1%的远处复发风险^[26-27]。NATALEE的研究纳入了部分中危复发风险 (N0合并高危因素) 的患者, 进一步拓展了CDK4/6抑制剂早期强化辅助治疗获益人群的边界。同

时, 2025年ASCO公布的DAWNA-A研究为国产CDK4/6抑制剂达尔西利在中高危HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌辅助治疗中应用提供了直接证据。该研究中期分析结果显示, 在中位随访约3年时, 达尔西利联合内分泌治疗显著改善iDFS, 2年iDFS率达94.7%, 高于对照组的90.2%, 浸润性复发风险降低约44% (HR=0.56, 95% CI: 0.43~0.71)^[28]。综上, 基于以阿贝西利、瑞波西利及达尔西利为代表的系列研究结果, 奠定了其在中高危HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌辅助强化治疗中的核心地位。

2.3 热点问题5: 内分泌治疗是HR⁺早期乳腺癌辅助治疗的主要选择, 新型口服SERD药物能否替代标准内分泌治疗改变HR⁺早期乳腺癌临床实践?

内分泌治疗作为HR⁺早期乳腺癌辅助治疗的基石, 已沿用数十年, 但其长期面临的复发风险残留、部分患者耐受性不佳等问题, 仍为临床未满足需求。在此背景下, 新型口服SERD能否突破传统内分泌治疗瓶颈, 重塑HR⁺早期乳腺癌辅助治疗格局, 成为全球临床关注的核心问题^[29-30]。2025年圣·安东尼奥乳腺癌研讨会(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS)公布的lidERA研究, 以里程碑式的结果给出了明确答案。这是一项全球多中心Ⅲ期随机开放标签临床试验, 聚焦于中高危HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌患者的辅助治疗优化, 共纳入4 170例I~Ⅲ期患者, 涵盖淋巴结阳性、淋巴结阴性伴高危因素(如肿瘤直径>1 cm且组织学3级、Ki-67增殖指数≥20%等)人群, 给予口服giredestrant, 对照组为医师选择的标准内分泌治疗, 包括他莫昔芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦等药物, 中位随访32.3个月后, giredestrant组3年iDFS率达92.4%, 显著高于对照组的89.6%, 实现2.8%的绝对获益, 同时将疾病复发或死亡风险降低30% (HR=0.70, 95% CI: 0.57~0.87, $P<0.01$), 总生存数据虽尚未成熟, 但已呈现明确正向趋势。作为近20年来首个在早期乳腺癌辅助治疗中证实优于传统内分泌治疗的Ⅲ期临床研究, 首次确立了口服SERD在辅助治疗中的核心地位, 为HR⁺/HER2⁻具有高危复发风险早期乳腺癌提供了兼具强效与安全的新标准选择, 覆盖从I期到Ⅲ期的中高危患者。但该研究仍存在一定局限性, 目前32.3个月的中位随访时间较短, 总生存等长期终点的最终获益需更长时间随访验证; 研究未设置与CDK4/6抑制剂联合方案的头对头对比, 对于

极高危患者, giredestrant单药与联合治疗的优劣仍不明确。总体而言, lidERA研究的阳性结果, 标志着HR⁺早期乳腺癌辅助内分泌治疗从“标准化”向“精准化、强效化、安全化”转型的关键突破, 有望改变临床实践, 成为中高危HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌患者的新治疗选择, 推动早期乳腺癌“最大化治愈”目标的实现^[31]。

2.4 早期辅助治疗总体策略

在HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌的辅助治疗中, 应首先对复发风险进行分层评估, 不同风险层级患者在内分泌治疗强度及是否需要进一步强化治疗方面存在本质差异。对于中危患者, 治疗重点仍在于内分泌轴的优化, 通过是否联合OFS以及内分泌治疗药物的合理选择, 在保证耐受性的同时进一步降低远处复发风险。而在高危人群中, 单纯内分泌治疗往往难以覆盖其长期复发风险。多项随机研究已证实, 在内分泌治疗基础上加用CDK4/6抑制剂, 可在辅助治疗阶段显著改善无侵袭性疾病生存, 为该人群带来更持久的获益。此外, 口服SERD凭借独特的作用机制, 在HR⁺早期乳腺癌辅助治疗中亦占据重要地位, 为内分泌治疗方案提供了更多优化方向。因此, 在复发风险分层指导下, 采用“逐步强化”的治疗策略——根据风险层级动态调整内分泌治疗强度, 在疗效上实现叠加, 在复发风险上持续下降, 已成为当前HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌辅助治疗的重要发展方向。

3 晚期乳腺癌一线治疗: 从静态方案选择到动态精准管理

3.1 热点问题6: 晚期一线治疗中, 如何基于内分泌治疗敏感性分层制订治疗方案, 并在标准联合基础上实现精准加成?

基于PALOMA^[32]、MONALEESA^[33]及MONARCH^[34-36]系列随机研究的结果, CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗已确立为HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌一线治疗的标准基石^[37-39], 并在内分泌治疗敏感人群中形成以AI为主要内分泌治疗药物的实践共识。然而, 3种CDK4/6抑制剂之间是否存在疗效差异, 迄今尚无前瞻性头对头随机研究直接比较。2025年ESMO报道并发表于ESMO Open的P-verify真实世界研究基于多国数据库纳入9 146例接受CDK4/6抑制剂联合AI作为一线治疗的患者, 经稳定化逆概率加权校正后, 3组患者的真实世界无进展生存期(progression-free survival, PFS)高度一致, 分别为22.7(哌柏西利)、22.9(瑞波西利)和22.9个月(阿贝西

利)^[40-41]。综合来看,对于内分泌治疗敏感人群一线治疗中3种CDK4/6抑制剂均显示出明确且相近的疗效,目前尚无充分证据支持其间存在显著差异,具体药物选择仍需结合患者耐受性、合并用药及长期管理需求进行个体化决策。

对于以内分泌治疗耐药为主要特征的HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者,一线治疗的内分泌治疗药物通常以氟维司群为主^[42-47],但仍存在部分患者疾病控制时间有限的问题,PIK3CA突变逐渐成为颇具可操作性的治疗靶点之一。INAVO120研究在既往内分泌治疗耐药且携带PIK3CA突变的HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者中证实,在CDK4/6抑制剂联合氟维司群的基础上,加用磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)α抑制剂inavolisib可将中位PFS由7.3个月显著延长至17.2个月,疾病进展风险降低58%(HR=0.42, 95% CI: 0.32~0.55, P<0.001)^[48],并在2025年ASCO更新中显示总体OS获益,中位OS由27.0个月延长至约34.0个月^[49]。上述结果提示,在明确存在PIK3CA突变的内分泌治疗耐药人群中,在CDK4/6抑制剂联合氟维司群基础上加用PI3K抑制剂实现靶向加成,可显著延长疾病控制时间,并进一步改善患者的长期生存结局。

3.2 热点问题7: ctDNA监测ESR1突变能否实现“早识别、早换药”?

ESR1突变是AI治疗过程中最常见的获得性耐药机制,其分子层面的出现常早于影像学进展。随着ctDNA检测技术的应用,基于分子监测提前识别耐药并主动调整内分泌治疗方案逐渐成为可能。PADA-1研究首先证实在影像学进展之前基于ctDNA识别ESR1突变并提前更换内分泌治疗,同时维持CDK4/6抑制剂不变,可显著延长疾病控制时间,为“早识别、早换药”的治疗理念提供了直接的循证医学依据^[50-51]。在此基础上,2025年ASCO公布的SERENA-6研究进一步将这一策略拓展至口服SERD治疗体系。对于一线接受CDK4/6抑制剂联合AI、影像学未进展但ctDNA检测到ESR1突变的患者,提前将AI转换为camizestrant可将中位PFS延长至16.0个月,疾病进展风险降低56%(HR=0.44, 95% CI: 0.31~0.60),显著优于继续原方案并同步改善PFS2及生活质量结局。上述结果表明,基于ctDNA动态监测ESR1突变并在影像学进展前主动调整内分泌策略,已从探索性概念发展为具有随机研究支持的可执行方案^[52]。

3.3 晚期一线治疗总体策略

HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌的一线治疗正经历从“方案固定、进展后换线”向“持续监测、前瞻调整”的治疗理念转变。在CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗作为标准基石的背景下,一线治疗的核心已从初始方案选择,延伸至治疗过程中的动态管理。真实世界研究提示不同CDK4/6抑制剂疗效总体相当,而治疗持续性与耐受性日益成为影响长期结局的重要因素。与此同时,以ctDNA为代表的分子监测手段,使得获得性耐药得以早识别,从而推动治疗决策由“影像学出发的被动换线”向“分子驱动的动态精准管理”转变。该模式为最大化内分泌治疗获益窗口,并为后续治疗策略的合理衔接奠定了基础。

4 后CDK4/6抑制剂时代的二线治疗:基于分子分层的通路导向精准策略

4.1 热点问题8: 后CDK4/6抑制剂时代, PAM通路突变患者如何进行精准治疗?

在HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌进入后CDK4/6抑制剂治疗阶段后,肿瘤分子异质性及耐药通路差异逐渐成为决定后续疗效的关键因素。因此,治疗决策的首要前提在于系统评估是否存在可干预的分子靶点,并围绕关键耐药通路实施个体化的靶向治疗。BYLieve研究已证实在CDK4/6抑制剂耐药后存在PIK3CA突变的患者中,PI3Kα抑制剂联合内分泌治疗仍可获得持续的疾病控制,为后续治疗提供了可行选择^[53]。不仅如此,更广义的PAM通路异常,特别是蛋白激酶B(protein kinase, AKT)相关异常,也逐渐成为二线治疗中具有可操作性的靶点。CAPItello-291研究显示,capivasertib联合氟维司群相较于安慰剂联合氟维司群可显著改善PFS^[54]。2025 ESMO更新的结果进一步在携带PIK3CA/AKT1/PTEN改变的患者中进行了按内分泌治疗线数的亚组分析,结果显示在一线及二线内分泌治疗亚组中,capivasertib+氟维司群的中位PFS均明显优于安慰剂组(一线:14.3个月 vs 3.7个月, HR=0.43, 95% CI: 0.17~1.01; 二线:7.2个月 vs 3.1个月, HR=0.56, 95% CI: 0.40~0.77),且在既往接受过CDK4/6抑制剂治疗的人群中仍保持稳健疗效(中位PFS 7.0个月 vs 2.6个月, HR=0.50, 95% CI: 0.35~0.71)^[55]。2025年ASCO公布的CCTG/BCT MA.40 (FINER)研究亦证实,AKT抑制剂ipatasertib联合氟维司群在该人群中可显著延长PFS(5.32个月 vs 1.94个月, HR=0.61, 95% CI: 0.46~0.81, P=0.0007),且在AKT通路异常患者

中获益进一步放大^[56]。上述证据提示，在后CDK4/6抑制剂时代，围绕PAM通路实施靶向治疗已具备明确的循证医学依据，并逐渐确立为重要的二线治疗策略。

4.2 热点问题9：后CDK4/6抑制剂时代，*ESR1*突变患者如何实现精准治疗？

除PAM通路异常外，*ESR1*突变是后CDK4/6抑制剂阶段常见且具内分泌治疗指向性的获得性耐药机制之一。该突变可导致雌激素受体持续激活，从而削弱AI的抑制效果，使传统内分泌序贯治疗明显受限。围绕*ESR1*突变本身进行干预，逐渐成为后CDK4/6抑制剂时代的重要治疗方向。EMERALD研究已确立口服SERD药物elacestrant在*ESR1*突变人群中的单药治疗价值，而EMBER-3研究进一步提示，新一代口服SERD作为内分泌治疗替代方案亦具有进一步联合治疗的潜力^[57-58]。在此基础上，2025年ESMO公布的evERA BC研究显示，在*ESR1*突变患者中，giredestrant联合依维莫司可将中位PFS由5.45个月延长至9.99个月，疾病进展或死亡风险降低约62%。相比之下，*ESR1*野生型患者的获益相对有限^[59]。上述结果表明，在后CDK4/6抑制剂时代，*ESR1*突变已由单纯耐药标志物转变为可直接指导治疗选择的关键分子靶点。口服SERD单药构成基础方案，而SERD联合通路抑制剂策略为进一步延长疾病控制时间指明了新的方向。未来，如何在*ESR1*突变背景下优化联合对象与治疗时序，仍有待更多前瞻性研究进一步明确。

4.3 热点问题10：后CDK4/6抑制剂时代*PIK3CA*野生型，如何选择治疗？

在HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌进入二线治疗阶段后，系统评估肿瘤的分子特征仍是制定治疗策略的起点。对于存在明确可干预靶点的患者，靶向抑制剂联合内分泌治疗已逐步形成较为清晰的循证医学路径。而对于*PIK3CA*野生型等缺乏明确靶点的人群，既往可选策略包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）抑制剂、组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）抑制剂或跨线使用CDK4/6抑制剂，但整体获益有限。在后CDK4/6抑制剂时代，如何为该人群寻找新的可操作靶点成为二线治疗中的重要挑战。2025年ESMO公布的VIKTORIA-1研究为这一人群提供了新的治疗思路。该研究在既往接受CDK4/6抑制剂联合AI治疗后进展的*PIK3CA*野生型患者中显示，PI3K/mTOR双靶点抑制剂gedatolisib联合氟维司群可

将中位PFS由2.0个月显著延长至7.4个月（HR=0.33，95% CI: 0.24~0.48）。在此基础上继续联合CDK4/6抑制剂的三联方案进一步将中位PFS延长至9.3个月（HR=0.24，95% CI: 0.17~0.35），这一获益在既往均接受过CDK4/6抑制剂治疗的背景下获得，提示即使在*PIK3CA*野生型患者中，通过更广义地阻断PAM信号转导通路，仍可获得显著的临床获益，为后线治疗策略的选择提供了重要的循证医学依据^[60]。

4.4 后CDK4/6抑制剂时代的二线治疗总体策略

总体而言，在HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌进入后CDK4/6抑制剂时代后，二线治疗正在由经验性用药逐步过渡为以分子特征为核心、以通路阻断为导向的精准治疗模式。对于存在可干预分子改变的患者，应优先选择相应通路的靶向治疗策略，包括PI3K/AKT/mTOR轴抑制方案。在*ESR1*突变人群中，口服SERD及其联合策略已成为关键选择。而对于未检测到明确靶点的患者，仍需在现有治疗框架内优化方案，包括mTOR、HDAC抑制剂或跨线使用CDK4/6抑制剂等。与此同时，PI3K/mTOR双靶点抑制剂等新策略的出现，也为这部分人群提供了新的潜在方向。未来，期待更多靶点治疗方案进入临床实践，后CDK4/6抑制剂时代有望为不同分子亚型患者提供更加多样化的精准治疗选择。

5 总结与展望

综上，2025年HR⁺/HER2⁻乳腺癌内分泌治疗领域的研究进展，进一步推动了治疗策略向精准化、动态化管理转变。在早期治疗中，治疗决策日益强调基于复发风险的精细分层，低危患者通过合理实施降阶梯治疗以避免过度干预，而在中高危人群中，则通过强化内分泌治疗并在适宜人群中引入辅助CDK4/6抑制剂，以进一步降低远处复发风险。随着新型口服SERD类药物的问世，已经在HR⁺/HER2⁻中高危复发风险早期乳腺癌辅助治疗中进行临床布局，CAMBRIA-2研究、lidERA子研究都在探索“CDK4/6i+SERD”能否成为中高危复发风险早期乳腺癌新标准，以进一步提高早期乳腺癌治愈可能。在晚期乳腺癌的一线治疗中，随着耐药机制研究的深入及分子检测手段的广泛应用，治疗决策正由以CDK4/6抑制剂为核心的方案逐步转向基于疾病演化的动态调整，根据分子变化及时优化治疗策略。进入后CDK4/6抑制剂时代的二线治疗阶段后，治疗重心进一步转向耐药靶点检测指导下的联合治疗模式，通过内分泌治疗与通路靶向药物的协同应

用, 不断拓展精准治疗的边界。展望未来, 随着更多关键耐药通路及可干预分子靶点的不断发现, 新型靶向药物和联合策略的持续涌现, 多项随机对照临床研究 SERENA-2、VERITAC-3 和 OPERA-1 正在进行, 将进一步完善 HR⁺/HER2⁻乳腺癌的个体化治疗体系, 为更多患者争取更持久的疾病控制和长期生存获益。

第一作者:

张蓝心 (ORCID: 0000-0002-3547-9256), 博士, 医师, 大连医科大学附属第二医院乳腺肿瘤科医师。高子慧 (ORCID: 0009-0009-1439-7639), 大连医科大学肿瘤学研究生。

通信作者:

李曼 (ORCID: 0000-0003-1672-2190), 博士, 主任医师/教授, 大连医科大学附属第二医院肿瘤学科主任兼乳腺肿瘤科主任、I 期临床试验病房主任, E-mail: man_li@dmu.edu.cn。

赵作伟 (ORCID: 0000-0002-2569-3822), 博士, 主任医师/教授, 大连大学党委书记, E-mail: dlzhaozw@163.com。

作者贡献声明:

张蓝心: 综述文献调研与整理、初稿撰写、格式校对、经费支持; 高子慧: 综述文献调研与整理、初稿撰写、格式校对; 李宁: 综述文献内容及格式校对; 韩佳鹏: 综述文献内容及格式校对; 赵作伟、李曼: 综述框架设计、初稿审校与修改指导、审阅定稿。

[参 考 文 献]

- [1] HUPPERT L A, GUMUSAY O, IDOSSA D, et al. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(5): 480-515.
- [2] FENNELLY S, SHAH B, ISSAC M, et al. Patient outcomes and clinician perspectives following one year of ad hoc implementation of neoadjuvant endocrine therapy in early breast cancer[J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2025, 6: 34.
- [3] LEE M J, JUNG J J, CHEUN J H, et al. Comparison of oncological outcomes of premenopausal with ovarian function suppression versus postmenopausal women in ER⁺/HER2⁻ breast cancer[J]. *Breast*, 2025, 81: 104449.
- [4] SUN M Y, DONG L, WANG Y, et al. The role of targeting CDK4/6 in cancer immunotherapy [J]. *Holist Integr Oncol*, 2024, 3(1): 32.
- [5] LUO T, ZHU K R, ZHONG X R, et al. CDK4/6 inhibitors for primary endocrine resistant HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: a case report[J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2023, 4: 33.
- [6] PEREZ E A. Treatment strategies for advanced hormone receptor-positive and human epidermal growth factor 2-negative breast cancer: the role of treatment order[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 24: 13-22.

- [7] MCANDREW N P, FINN R S. Management of ER positive metastatic breast cancer[J]. *Semin Oncol*, 2020, 47(5): 270-277.
- [8] TURNER N, OLIVEIRA M, HOWELL S J, et al. Abstract GS3-04: GS3-04 Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the phase III CAPItello-291 trial [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(5_Supplement): GS3-4-GS3-04.
- [9] KORDE L A, SOMERFIELD M R, CAREY L A, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(13): 1485-1505.
- [10] MOUABBI J A, SAKR Y, SINGAREEKA RAGHAVENDRA A, et al. Outcomes of neoadjuvant endocrine therapy (NAET) versus neoadjuvant chemotherapy (NAC) in stage II - III invasive lobular carcinoma (ILC) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl): 603.
- [11] ZHANG Z H, ZHAO X, CHEN J. Adjuvant and neoadjuvant therapy with or without CDK4/6 inhibitors in HR⁺/HER2⁻ early breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1438288.
- [12] WEI M, ELIAS A D, GIRIDHAR K, et al. I-SPY2 endocrine optimization pilot (EOP): neoadjuvant lasofoxifene (Laso) in molecularly selected patients with hormone receptor positive (HR⁺)/HER2 negative (HER2⁻) stage 2/3 breast cancer (BC)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl): 612.
- [13] LLOMBART CUSSAC A, VIALE G, RUIZ BORREGO M, et al. Preoperative window-of-opportunity study with giredestrant or tamoxifen (tam) in premenopausal women with estrogen receptor-positive (ER⁺)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2⁻) and Ki-67≥10% early breast cancer (EBC): the EMPRESS study[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S305.
- [14] FASCHING P A, BERMEJO B, ARKANIA E, et al. 293MO TACTIVE-N: phase 2 study of neoadjuvant vepeggestrant, a PROteolysis TArgeting chimera (PROTAC) estrogen receptor (ER) degrader, or anastrozole in postmenopausal ER⁺/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)⁻ localized breast cancer (BC)[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S304-S305.
- [15] LIU Z Z, JIAO D C, ZHU J J, et al. SHR-A1811 as neoadjuvant therapy for HR-positive, HER2-low breast cancer: a single-arm, phase II clinical study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl): 594.
- [16] CARDOSO F, O' SHAUGHNESSY J, LIU Z Z, et al. Pembrolizumab and chemotherapy in high-risk, early-stage, ER (+)/HER2 (-) breast cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(2): 442-448.
- [17] LOI S, SALGADO R, CURIGLIANO G, et al. Neoadjuvant nivolumab and chemotherapy in early estrogen receptor-positive breast cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(2): 433-441.
- [18] AL-BATSH T, ABDEL-RAZEQ N, AL-MASRI Y, et al. Escalation and de-escalation strategies for endocrine therapy in early-stage breast cancer[J]. *Biologics*, 2025, 19: 97-111.
- [19] PAGANI O, WALLEY B A, FLEMING G F, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1376-1382.

- [20] FRANCIS P A, PAGANI O, FLEMING G F, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 122–137.
- [21] REGAN M M, FRANCIS P A, PAGANI O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(19): 2221–2231.
- [22] FRANCIS P A, FLEMING G F, PAGANI O, et al. 15-year outcomes for women with premenopausal hormone receptor-positive early breast cancer (BC) in the SOFT and TEXT trials assessing benefits from adjuvant exemestane (E) + ovarian function suppression (OFS) or tamoxifen (T)+OFS [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl): 505.
- [23] JOHNSTON S R D, TOI M, O' SHAUGHNESSY J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(1): 77–90.
- [24] SLAMON D, LIPATOV O, NOWECKI Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(12): 1080–1091.
- [25] JOHNSTON S, MARTIN M, O' SHAUGHNESSY J, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Ann Oncol*, 2025: S0923–7534(25)04948–8 [pii].
- [26] CROWN J, STROYAKOVSKII D, YARDLEY D A, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival [J]. *ESMO Open*, 2025, 10(11): 105858.
- [27] KALINSKY K, REINISCH M, LU Y S, et al. Efficacy and safety of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in NATALEE: analysis across menopausal status and age [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl): 516.
- [28] SHAO Z M, HAO J H, WANG S, et al. Dalpiciclib (Dalp) plus endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment for HR⁺/HER2⁻ early breast cancer (BC): the randomized, phase 3, DAWNA—a trial [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl): 515.
- [29] MARTÍN M, LIM E, CHAVEZ-MACGREGOR M, et al. Giredestrant for estrogen receptor-positive, HER2-negative, previously treated advanced breast cancer: results from the randomized, phase II acelERA breast cancer study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(18): 2149–2160.
- [30] HURVITZ S A, BARDIA A, QUIROGA V, et al. Neoadjuvant palbociclib plus either giredestrant or anastrozole in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (coopERA Breast Cancer): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(9): 1029–1041.
- [31] ADITYA LB, PETER S, MIGUEL M, et al. Giredestrant vs standard-of-care endocrine therapy as adjuvant treatment for patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: results from the global phase III lidERA breast cancer trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, SABCs GSI–10.
- [32] XU B, HU X, LI W, et al. 228MO PALOMA–4: primary results from a phase III trial of palbociclib (PAL) + letrozole (LET) vs placebo (PBO) + LET in Asian postmenopausal women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER⁺/HER2⁻) advanced breast cancer (ABC) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S457.
- [33] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, et al. Updated results from MONALEESA–2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7): 1541–1547.
- [34] 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.
- [35] NEVEN P, JOHNSTON SR D, TOI M, et al. MONARCH 2: Subgroup analysis of patients receiving abemaciclib plus fulvestrant as first-line and second-line therapy for HR(+), HER2(-)-advanced breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21): 5801–5809.
- [36] ZHANG Q Y, SUN T, YIN Y M, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920963925.
- [37] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(10): 942–950.
- [38] TRIPATHY D, IM S A, 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.
- [39] IM S A, LU Y S, BARDIA A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 307–316.
- [40] RUGO H S, LAYMAN R M, LYNCE F, et al. Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors plus an aromatase inhibitor in HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer in the US real-world setting [J]. *ESMO Open*, 2025, 10(1): 104103.
- [41] RUGO H S, LAYMAN R M, LYNCE F, et al. Real-world progression-free survival of CDK4/6 inhibitors plus an aromatase inhibitor in HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer in United States routine clinical practice [J]. *ESMO Open*, 2025, 10(9): 105570.
- [42] SLEDGE G W Jr, TOI M, NEVEN P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy—MONARCH 2: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(1): 116–124.
- [43] CRISTOFANILLI M, TURNER N C, 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.
- [44] TURNER N C, SLAMON D J, RO J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1926–1936.
- [45] SLAMON D J, 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.
- [46] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 514-524.
- [47] XU B H, ZHANG Q Y, ZHANG P, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(11): 1904-1909.
- [48] TURNER N C, IM S A, SAURA C, et al. Inavolisib-based therapy in *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(17): 1584-1596.
- [49] JHAVERI K L, IM S A, SAURA C, et al. Overall survival with inavolisib in *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(2): 151-161.
- [50] BERGER F, MARCE M, DELALOGE S, et al. Randomised, open-label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with endocrine therapy, guided by *ESR1* mutation monitoring in oestrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients: study design of PADA-1[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(3): e055821.
- [51] CABEL L, DELALOGE S, HARDY-BESSARD A C, et al. Dynamics and type of *ESR1* mutations under aromatase inhibitor or fulvestrant combined with palbociclib after randomization in the PADA-1 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 1002.
- [52] TURNER N C, MAYER E L, PARK Y H, et al. Camizestran + CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) for the treatment of emergent *ESR1* mutations during first-line (1L) endocrine-based therapy (ET) and ahead of disease progression in patients (pts) with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer (ABC): phase 3, double-blind ctDNA-guided SERENA-6 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17_suppl).
- [53] RUGO H S, LEREBOURS F, CIRUELOS E, et al. 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[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 489-498.
- [54] TURNER N C, OLIVEIRA M, HOWELL S J, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(22): 2058-2070.
- [55] RUGO H S, LOIBL S, OLIVEIRA M, et al. 526P Capivasertib plus fulvestrant as first and second-line endocrine-based therapy in *PIK3CA/AKT1/PTEN*-altered hormone receptor-positive advanced breast cancer: subgroup analysis from the phase 3 CAPItello-291 trial[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S398.
- [56] CHIA S K L, REDFERN A D, AYOUB J M, et al. A double-blind placebo controlled randomized phase III trial of fulvestrant and ipatasertib as treatment for advanced HER2-negative and estrogen receptor positive (ER⁺) breast cancer following progression on first line CDK 4/6 inhibitor and aromatase inhibitor: the CCTG/BCT MA.40/FINER study (NCT04650581)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17_suppl).
- [57] BIDARD F C, KAKLAMANI V G, NEVEN P, et al. 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 [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28): 3246-3256.
- [58] JHAVERI K, NEVEN P, CASALNUOVO M L, et al. Abstract GS1-01: imlunestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), as monotherapy and combined with abemaciclib, for patients with ER⁺, HER2⁻ advanced breast cancer (ABC), pretreated with endocrine therapy (ET): results of the phase 3 EMBER-3 trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(12_Suppl): GS1-1-GS1-01.
- [59] MAYER E, TOLANEY S, MARTIN M, et al. LBA16 Giredestrant (GIRE), an oral selective oestrogen receptor (ER) antagonist and degrader, + everolimus (E) in patients (pts) with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer (ER⁺, HER2⁻ aBC) previously treated with a CDK4/6 inhibitor (i): primary results of the phase III evERA BC trial[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1561-S1562.
- [60] HURVITZ S A, LAYMAN R M, CURIGLIANO G, et al. LBA17 Gedatolisib (geda) + fulvestrant ± palbociclib (palbo) vs fulvestrant in patients (pts) with HR⁺/HER2⁻/*PIK3CA* wild-type (WT) advanced breast cancer (ABC): first results from VIKTORIA-1[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1562-S1563.

(收稿日期: 2026-01-23 修回日期: 2026-02-06)

(责任编辑: 王琳辉)