

晚期雌激素受體陽性乳癌患者治療進展之綜論

張嘉哲

國軍高雄總醫院左營分院 內科部血液腫瘤科

摘要

荷爾蒙治療對於此亞型的乳癌具有重要性，然而在晚期乳癌中，仍不可避免會產生抗藥性。近期對治療雌激素受體陽性的乳癌患者有巨大的進展，特別是對荷爾蒙治療中所造成的抗藥性機轉。對於晚期乳癌患者，這巨大的進展提供了多種不同的標靶治療方式，進一步提升荷爾蒙治療的效果。特別是抑制 mTOR 及 Cyclin-dependent kinase CDK4 和 CDK6 具體提升了無進展生存期 (progression-free survival)。新的標靶治療方式仍在研發中，其中包 PI3K、AKT 及 HER2 和新一代雌激素受體降解劑 (ER degraders)。雖然已有巨大的進展，可是對於晚期雌激素受體陽性乳癌患的治療，其選取何種病患、治療藥物的先後順序以及相互間的抗藥性，仍是一大挑戰。因此，文獻回顧目前此晚期乳癌的進展。

關鍵詞： 雌激素受體陽性乳癌 (Estrogen-receptor positive breast cancer)
晚期乳癌 (Advanced breast cancer)

前言

腔內雌激素受體陽性 (Luminal estrogen-receptor-positive) 及 Her2 (ERBB2-negative) 乳癌患者約佔整體乳癌病患的 70%，此類患者期癌細胞上表現 ER (Estrogen-receptor)，但無 HER2 (ERBB2) 過度表現 (overexpression)。而荷爾蒙治療為此類患者主要治療的方式且術後輔助荷爾蒙治療可相對降低約 40% 復發風險¹。

20 年來研究 Tamoxifen 的抗藥性機轉，與 ER 和酪氨酸激酶信號 (Tyrosine kinase signal) 受體的上游調控有關²。首先，這是在環黴芳香族抑制劑 (aromatase inhibitor) 荷爾蒙治療抗藥性分子機轉的發現，其 ESR1 基因的變異，約佔荷爾蒙治療抗藥性中的 15% 至 40%³⁻⁶。

因為對 ER 陽性 HER2 陰性乳癌患者的致

癌機轉越清楚，其中 CDK4 (Cyclin-dependent kinase CDK4) 及 CDK6 為癌細胞增生機轉中重要的機制⁷。而其他的體突變 (Somatic mutation) 也是另一項治療新標的，而這些突變，如：PIK3CA (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha)、AKT1 (AKT serine-threonine kinase 1)、HER2 及 FGFR1 (fibroblast growth factor 1) 的高度表現，其原發腫瘤的突變頻率依序為 30%、4%、2% 及 10% 不等⁸。因為大部分分子流行病學主要來自對原發性的乳癌研究而非針對轉移性乳癌。所以，我們主要討論近期文獻，對晚期乳癌患的荷爾蒙治療及其抗藥性機轉和治療。

荷爾蒙治療的進展

近 20 年的晚期乳癌荷爾蒙治療改變不多，

主要以停經前婦女使 tamoxifen 及停經後婦女使用 aromatase inhibitors (抑制雌激素生產)，卵巢抑制劑常給予停經前婦女與其他療法合併使用及有必要時使用芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitors)。而當疾病惡化時，主要有療效的荷爾蒙治療，以 Selective estrogen receptor downregulators (SERDs) 為主，如：在 CONFIRM 試驗中，證實使用 500 毫克 fulvestrant 療效優於 250 毫克及 FIRST 試驗中，療效優於使用芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitors) 和 FALCON 試驗中，有改善其無進展生存期 (PFS)⁹⁻¹²。

CDK4 及 CDK6 的抑制劑的近期進展

一、CDK4/6 的機轉

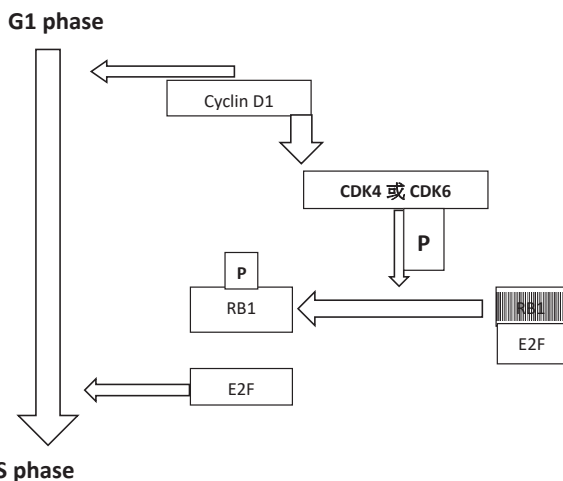
造成癌症其中重要的因素之一是細胞週期的失調，進而導致抑制細胞增生的控制喪失。細胞週期的失調是常見於乳癌患者，而癌細胞的增生及失調是透過 Cyclin D1、CDK4、CDK6 及 Rb1 之間的調控路徑 (圖一)。約 15% 的 ER 陽性的管腔癌症患者，其 CCND1 增生 (amplification)，導致其 Cyclin D1 常過分表現。過分的表現會活化 CDK4 及 CDK6，所以抑制 CDK4 及 CDK6 會減少 ER 陽性的管腔癌細胞¹⁵⁻¹⁶。在體外的實驗中發現，荷爾蒙治療後產生抗藥性的癌細胞其 CDK4 及 CDK6 會持續維

持癌細胞的增生，因此抑制 CDK4 及 CDK6，可能是對抗藥性患者一種新的治療方式¹⁷⁻¹⁹。

CDK4 及 CDK6 抑制作用

PALOMA-1/TRIO-18 試驗是第二期隨機對照試驗，主要研究第一線使用 Palbociclib 在 ER+HER2- 的晚期乳癌患者，一組接受 Letrozole 而另一組接受 Letrozole 和 Palbociclib，無進展生存期 (PFS) 在接受 Letrozole 組為 10.2 個月而接受合併使用 Palbociclib 組為 20.2 個月 ($p=0.0004$)，其無進展生存期 (PFS) 延長約 10 個月左右²⁰。因此，美國 FDA 加速通過此藥在臨床的用途且目前的適應症為與 Letrozole 併用於雌激素陽性、HER2 受體陰性，晚期或轉移性乳癌的「起始荷爾蒙治療」。在第 3 期的 PALOMA-2 試驗中，其收集 666 位 ER 陽性 HER2 陰性停經後且未接受荷爾蒙治療的晚期乳癌患者，一組接受 Letrozole 而另一組接受 Letrozole 和 Palbociclib，無進展生存期 (PFS) 在接受 Letrozole 組為 14.5 個月而接受合併使用 Palbociclib 組為 24.8 個月 ($p<0.00001$)²¹。而在第 3 期的臨床試驗 PALOMA-3，其收集 521 位 ER 陽性 HER2 陰性停經後且曾接受荷爾蒙治療失敗或復發的晚期乳癌患者，一組接受 Fulvestrant 而另一組接受 Fulvestrant 和 Palbociclib，無進展生存期 (PFS) 在接受 Fulvestrant 組為 3.8 個月而接受合併使用 Palbociclib 組為 9.2 個月 ($p<0.001$)⁷ 而其療效在停經前後的婦女身上並無差別。

Abemaciclib 在第三期的 MONARCH-3 試驗中，其收集 493 位，ER 陽性 HER2 陰性停經後且接受過荷爾蒙治療的晚期乳癌患者，一組接受非類固醇類芳香環酶抑制劑 Nonsteroidal AI (Aromatase inhibitor：每日 1 mg anastrozole 或 2.5 mg letrozole) 而另一組接受 Nonsteroidal AI 和 Abemaciclib，無進展生存期 (PFS) 在接受 Nonsteroidal AI 組為 14.7 個月而接受合併使用 Abemaciclib 組並未達標 ($P = 0.000021$)⁸³，Ribociclib 在第 1B 期試驗與 letrozole 合併使用，約 79% 患者有臨床上的益處 (clinical benefit) (客觀反應 (緩解率) 或持續 > 24 週的疾病穩定)⁸⁴ 而



圖一：P：表磷酸化，正常情況下 RB1 會與 E2F 結合，因為磷酸化 RB1 之後，會使其分離，而分離的 E2F 會作用在 G1 至 S phase，使細胞不斷增生。

表一：ER 陽性轉移性乳癌中，測試 CDK4 和 CDK6 抑制劑的隨機試驗

	Phase	N	Patient sample	Treatment	Effect on primary endpoint	Improvement
PALOMA-1	2	165	Endocrine sensitive	Letrozole+/-Palbociclib	PFS:20.2months vs 10.2months(HR 0.49,95% CI 0.32-0.75; p=0.0004)	≈10months
PALOMA-2	3	666	Endocrine sensitive	Letrozole+/-Palbociclib	PFS: 24.8 months vs 14.5 months (HR 0.58,95% CI 0.46-0.72); p<0.000001)	≈10months
PALOMA-3	3	521	Resistant to AI	Fulvestrant+/-Palbociclib	PFS: 9.2 months vs 3.8 months (HR 0.42,95% CI 0.32-0.56; p<0.001)	≈5months
MONALEESA2	3	668	Endocrine sensitive	Letrozole+/-Ribociclib	PFS:25.3 months vs 16months(HR 0.568; 95% CI 0.457-0.704; log-rank P = 9.63 × 10 ⁻⁸)	≈9months
MONARCH-3	3	493	Endocrine sensitive	Als+/-Abemaciclib	PFS:Not reached vs 14.7months(HR 0.54; 95% CI, 0.41 to 0.72; P = .000021)	

MONARCH-3:Als(anastrozole and letrozole)

CDK=cyclin-dependent kinase. PFS=progression-free survival. HR=hazard ratio. ER: estrogen receptor.

第三期的試驗 MONALEESA2，收集 668 位 ER 陽性 HER2 陰性停經後且未接受荷爾蒙治療的晚期乳癌患者，一組接受 Letrozole 而另一組接受 Letrozole 和 Ribociclib，無進展生存期 (PFS) 在接受 Letrozole 組為 16 個月而接受合併使用 Ribociclib 組為 25.3 個月 (log-rank P=9.63x10⁻⁸)⁸⁵ (表一)。

一、安全性

Palbociclib 及 Ribociclib 的主要副作用為無症狀的中性球低下，在 PALOMA-3 試驗約有 62% 患者出現第三級或第四級的中性球低下，但並無合併感染出現且嗜中性球低下發燒無明顯增加⁷。除此之外，Abemaciclib 試驗中，第三級或第四級的中性球低下約 21.1% 而腹瀉比較常見約 81.3%⁸³。目前並無三者藥物的安全性比較試驗。

CDK4 及 CDK6 抑制劑的療效評估及生物標誌 (Biomarkers)

目前並無任何大規模研究的標誌可用於評估治療的效果，僅有 2 個試驗證明 Rb 磷酸化的早期改變，可能可當預後的標誌⁷⁶⁻⁷⁷。

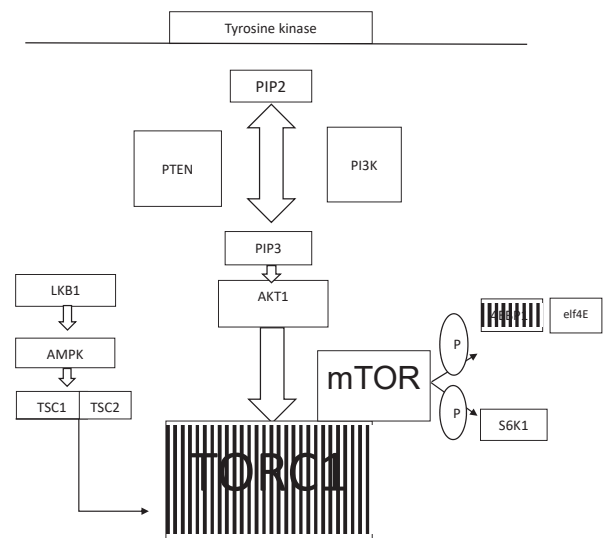
一、展望

對於晚期 ER+HER2- 的乳癌患者，合併使用 CDK4 及 CDK6 抑制劑和荷爾蒙治療是新的標準治療方式，而目前的適應症是轉移性乳癌的第一線且間接比較各項試驗，越早使用可延長 PFS，如：PALOMA-2 增加約 10 個月而 PALOMA-3 增加約 5 個月^{7,78}。目前，正在進

行術後輔助治療的臨床試驗 PENELOPE-B 及 PALLAS，藉由這兩個試驗去證實是否 CDK4/6 抑制劑，可當作輔助的治療。

二、mTOR 抑制劑

mTOR 是絲氨酸 - 蘇氨酸激酶 (serine-threonine kinase) 參與 RNA 的轉譯、代謝、自噬和功能⁷⁹。包含兩種不同的蛋白質複合物，稱為 TOR 複合體 1 (TORC1) 和 TORC2。TORC1 的下游標的，包括核糖體蛋白 S6 激酶 1 (ribosomal protein S6 kinase 1: S6K1) 和真核轉譯起始因子 4E 結合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1:4EBP1)，其中 S6K1 會調控 ER 的磷酸化 (圖二)。至少有兩條路徑可以調控 mTOR 在乳腺癌中的活化，即 PI3K-AKT1 途徑和涉及肝臟激酶 B1 (liver kinase B1:



圖二：P：表磷酸化。

LKB1；也稱為 STK11），AMP 激活的蛋白激酶（AMP-activated protein kinase: AMPK）和結節性硬化症（tuberous sclerosis）TSC1（hamartin）和 TSC2（Tuberin）的途徑。一些研究證實，mTOR 信號傳導可以調控荷爾蒙治療的抗藥性，在一些體外示試驗中，其 mTOR 活性增加可能與對雌激素剝奪而產生抗藥性有關⁸⁰，另外 AKT1 的活化造成在荷爾蒙敏感的癌細胞株，對荷爾蒙治療產生抗藥性⁸¹。此外，乳癌的生物標記研究顯示 mTOR 活化，可在荷爾蒙治療產生抗藥性期間，通過對 4EBP1 磷酸化的評估，而臨床前研究顯示 mTOR 抑制劑和荷爾蒙治療其間有協同作用⁸²。

mTOR 抑制劑的臨床試驗

兩項隨機試驗研究了 temsirolimus 的療效。一項第 2 期隨機試驗（n = 90），temsirolimus（每日 10 mg 或間斷 30 mg）合併 letrozole 可改善 1 年的疾病控制率。（接受 letrozole 和 10 mg temsirolimus 的患者中 69% 病情控制，62% 的患者接受 letrozole 和 30 mg temsirolimus 治療，48% 的患者僅接受 letrozole 治療）²²。隨後的第 3 期隨機試驗（n = 1112）研究 temsirolimus 的療效（每兩週給五 30 mg）與 letrozole 合併治療先前未接受過芳香環酶抑制劑（aromatase inhibitor）且荷爾蒙敏感的晚期乳腺癌患者²³。儘管有臨床前證據，但是 letrozole 與 temsirolimus 合併使用後仍無改善 PFS。在合併 everolimus 的荷爾蒙治療效果，有三項隨機試驗研究指出^{24,25}。一項第 2 期隨機試驗（n = 270）指出，在新輔助治療中合併使用 everolimus 及 letrozole 可改善原發性乳腺癌患者的臨床緩解率²⁴。第 2 期隨機 TAMRAD 試驗（n = 111）對芳香環酶抑制劑產

生抗藥性的乳腺癌患者報告，將 everolimus 及 tamoxifen 合併使用，可將疾病進展時間從 4.5 個月提升至 8.6 個月和總生存期²⁵。最後一項，第 3 期註冊試驗（BOLERO-2）研究，everolimus 合併 exemestane 治療晚期乳癌和先前使用非類固醇類芳香環酶抑制劑（non-steroidal aromatase inhibitor）後疾病惡化的停經後婦女乳癌患者，其中位 PFS 從 2.8 個月提升至 6.9 個月²⁶。BOLERO-2 試驗中，everolimus 未能顯著改善總生存期（everolimus 合併 exemestane 的總生存期為 30 個月，僅接受 everolimus 患者的總生存期為 26 個月；HR = 0.89, 95% CI 0.73-1.10; p = 0.14）²⁷。BOLERO-2 試驗的結果，使得許多國家批准 everolimus，使用在停經後的晚期乳癌患者及先前接受芳香環酶抑制劑治療後病情惡化的患者身上且該藥物得到許多指引的支持（表二）。

一、安全性

Mucositis 是使用 Everolimus 常見的副作用期約佔 67% 的患者而 Grade 3 Mucositis 約有 8% 的病患，而這副作用常在治療的前 2 個月內發生。除此之外，疲勞、皮疹、腹瀉、厭食、血脂異常、骨髓抑制及感染都有增加的趨勢，而非感染性的肺炎（non-infectious pneumonitis）約 20%，其中 Grade 3 約佔 4%²⁸。如病患出現肺部症狀需要排除是藥物性肺炎，細菌性肺炎或是肺囊蟲肺炎。目前並無副作用的預測因子，因此如有嚴重副作用產生需停藥或是藥物劑量減低。有些專家報導使用漱口劑可預防 Mucositis 的產生且提升藥物的服從性及維持高劑量的治療²⁹。

表二：Everolimus 在雌激素受體陽性乳癌中的隨機試驗

Phase	N	Patient sample	Treatment	Effect on primary endpoint	Setting
TAMRAD	2	111 · Resistant to aromatase inhibitor	Tamoxifen +/- everolimus	Clinical benefit rate: 61% (95% CI 47–74) vs 42% (29–56)	Metastatic
BOLERO-2	3	724 · Resistant to non-steroidal aromatase inhibitor	Exemestane +/- everolimus	Median PFS: 6.9 months vs 2.8 months (HR 0.43, 95% CI 0.35–0.54; p<0.001)	Metastatic
NCT00107016	2	270 · Endocrine naïve	Letrozole +/- everolimus	Clinical response: 68% vs 59% (p=0.06; prespecified significance <0.1)	Neoadjuvant

HR=hazard ratio. PFS=progression-free survival.

預測治療效果的生化標誌 (Biomarkers)

目前並無可預測治療效果的 Biomarkers。在 BOLERO-2 研究當中，可見少部分的病患在高基因不穩定 (genomic instability) 和編碼 ER 之 Tyr537Ser 受體的 ESR1 突變 (ESR1 mutations encoding the Tyr537Ser variant of ER) 時會降低療效，但仍需要進一步的研究來證實。一些零星報告指出，使用 Everolimus 在罕見 mTOR 突變、TSC1 及 TSC2 突變和 AKT1 突變，會有客觀緩解³⁰⁻³²。在進行中的 SAFIR-TOR 研究，將證實磷酸化的 4EBP1 程度，會與 everolimus 的敏感性有關³³。抑制 mTOR 路徑可能抑制反饋環中的活性，造成 PI3K 信號傳導的活化進而造成抗藥性。因此，目前有一些研究合併使用類胰島素生長因子 1 受體的抑制劑 (IGF1R) 及 PI3K 抑制劑嘗試去克服抗藥性的問題³⁴。

一、展望

Everolimus 已被批准用於治療對非類固醇芳香環酶抑制劑有抗性性病患，目前藥物使用的安全性已清楚及找尋藥物療效的預測因子。

二、PI3K 抑制

磷酸肌醇 (Phosphoinositides) 佔 10-15% 膜的磷脂 (membrane Phospholipids) 和這些脂質的磷酸化作為致癌性受體酪氨酸激酶 (oncogenic receptor tyrosine kinases) 的關鍵信號傳導機制²⁰。PI3K 是異二聚體，其包含由四種基因之一編碼的 110kDa 催化亞基 (catalytic subunit) (PIK3CA [α], PIK3CB [β], PIK3CD [δ] 或 PIK3CG [γ]) 和 85kDa 調節亞基 (regulatory subunit)，由三個基因 (PIK3R1, PIK3R2 或 PIK3R3)^{21, 22}。

PI3K 磷酸化磷酸肌醇 (phosphorylate phosphoinositides) 活化幾種 PI3K-AKT1-mTOR 途徑中的蛋白激酶，其調節諸如代謝增殖、遷移、存活和血管生成²³⁻²⁶。負調控 PI3K-AKT1-mTOR 途徑部分由磷酸酶 (phosphatase) 和張力蛋白同系物 (tensin homologue: PTEN) 調控，是

一種重要的腫瘤抑制機轉²⁷ (圖三)。

PIK3CA 突變在乳癌中經常發生，約 30% 的晚期 ER + HER2- 乳癌具有活化的 PIK3CA 突變⁸，但 PIK3CA 在 ER 陰性乳癌中，突變的頻率較低，除了 ER 受體陽性三陰性乳癌²⁸。PIK3CA 突變導致下游信號傳導和腫瘤形成增加²⁹⁻³¹，這一效應部分通過調節 ER 的轉錄和表達³²。合併使用 PI3K 抑制劑和荷爾蒙治療有協同作用，不管是在體外和體內，並且可能有助於克服因荷爾蒙治療產生的抗藥性³³。

三、PI3K 抑制劑

多種不同的 PI3K 抑制劑正在臨床開發中，它們可以分類為雙重 panPI3K-mTOR 抑制劑，pan-PI3K 抑制劑或異構體特異性抑制劑 (isoform specific inhibitors)，其被設計為對 PI3K 催化亞基 (catalytic subunit) 的四種同種型 (isoforms) 中的一種或多種具有選擇性。大多數非選擇性雙重 panPI3K-mTOR 抑制劑由於毒性而停止開發，因此這裡不討論這類抑制劑。

四、Pan-PI3K 抑制劑

pan-isoform PI3K 抑制劑 buparlisib (也稱為 BKM120) 目前正與化學治療或荷爾蒙治療合併使用並進行相關的研究³⁵。第 3 期臨床隨機研究 (BELLE2)，研究 buparlisib 合併 fulvestrant 與安慰劑 fulvestrant，在 1147 名停經後婦女先前使用芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 後疾病復發的晚期乳癌患者之療效。加入 Buparlisib 顯著改善了 PFS，從 5 個月延長至 6.9 個月 (HR 0.78, 95% CI 0.67-0.89; $p < 0.001$)。BELLE2 研究中最常見的毒性反應，包括高血糖，皮疹，疲勞，轉氨酶升高，口腔炎和胃腸道副作用，如：噁心，嘔吐和腹瀉。接受 buparlisib 治療的患者常常出現焦慮，易怒和抑鬱等情緒障礙，因為該藥能夠穿過血腦屏障³⁶⁻³⁹。

總體而言，雖然 BELLE2 研究的結果，在 ER + HER2- 乳腺癌中有小幅度的改善無病存活期，但藥物毒性副作用高，故無法支持患者使用 buparlisib 於此族群。

其他 pan-PI3K 抑制劑試驗，皆為陰性結

果。Pictilisib (也被稱為 GDC-0941), 在隨機第 2 期研究, 調查約 168 例對芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 產生抗藥性的晚期 ER + HER2- 乳腺癌患者中, 其有無合併使用 pictilisib 並未改善其 PFS⁴⁰。

異構體特異性 PI3K 抑制劑 (Isoform-specific PI3K inhibitors)

已開發了異構體特異性 PI3K 抑制劑, 其選擇性抑制催化亞基 (catalytic subunit) 的特定亞型 (isoform)⁴¹。這些抑制劑旨在更選擇性地抑制驅動致癌基因 (driver oncogene), 從而減少毒性並更有效地抑制標靶致癌基因 (targeted oncogene)。具有 PIK3CA 突變的癌症中, α 選擇性 PI3K 抑制劑 (α -selective PI3K inhibitors) 是特別有意義的, 有兩種藥物處於後期試驗階段。在一項合併 fulvestrant 和 taselisib (也稱為 GDC-0032) 的第 1 期臨床試驗中, 12 例 PIK3CA 突變患者中, 有 6 例顯示客觀緩解⁴²。目前正在進行研究 taselisib 與 fulvestrant 的第 3 期 SANDPIPER 試驗 (NCT02340221)⁴³。在另一項, 對 50 例 PIK3CA 突變轉移性乳腺癌患者的研究中, alpelisib (也被稱為 BYL179) 合併 fulvestrant 約有 24% 的客觀緩解率。第 3 期 SOLAR-1 試驗 (NCT02437318) 正在研究這種組合。

一、生物標誌物

PIK3CA 突變是 ER + HER2- 乳腺癌中最常見的遺傳事件之一, 且 PI3K 抑制劑在 PIK3CA 突變型癌症中最有效。

第 3 期 BELLE-2 研究一項探索性分析報導, 在血漿 DNA 中攜帶 PIK3CA 突變的患者使用 buparlisib 其受益最大 ($P < 0.05$)⁴⁴。第一期的研究還顯示, PIK3CA 突變可能是 α 選擇性 PI3K 抑制劑強有力的預測因子, 接受 PI3K 抑制劑的 PIK3CA 突變患者其 PFS 顯著延長。已經有幾種機轉, 可以解釋 PI3K 抑制劑對抗藥性重新活化其下游途徑, 這些機制包括活化 mTOR 信號傳導 (signaling), CDK4

和 CDK6 信號傳導 (signaling)⁴⁵、MYC 擴增 (Amplification)⁴⁶、PTEN 喪失 (loss)⁴⁷ 和 S6K 家族成員的表達 (Expression)⁴⁸。

ER+ 乳癌的研究新進展

一、罕見的基因組片段突變

目前在許多大規模研究之下, 對於乳腺癌的體細胞遺傳已經有更進一步的了解, 許多突變僅發生在少部分乳腺癌中。然而, 對於這些遺傳事件, 有證據指出其標靶治療具有其療效。例如, 4% 的乳腺癌發生 AKT1 突變, AKT1 抑制劑治療 (AZD5363) 導致 18 個 AKT1 突變癌症患者中有 3 個出現客觀緩解, 其中 18 例患者中有 14 例觀察到腫瘤縮小⁴⁹。在約 2% 的乳腺癌有 HER2 突變, 其原發性和晚期乳癌發生率相同⁵⁰, 這些突變與臨床前研究中酪氨酸激酶抑制劑 neratinib 有高度相關的敏感性⁵¹。在第 2 期臨床試驗中, 接受 neratinib 治療的 14 例 HER2 突變患者中, 有明顯的臨床益處 (客觀緩解或持續大於 24 週的疾病穩定)⁵²。葉狀乳癌 (lobular carcinoma) 可能比管狀乳癌 (ductal carcinoma) 具有更高的 HER2 突變率⁵³。約 4% 的管狀乳癌有 BRCA1 和 BRCA2 的突變。在第 2 期臨床試驗中, 發現這種基因組改變與對聚 (ADP- 核糖) 聚合酶 (PARP) 抑制劑有高度的敏感性⁵⁴。最後, FGFR1 amplification 發生在約 10% 的管狀乳癌中。目前, 在多重激酶抑制劑 (multikinase inhibitor) lucitanib 敏感性的第 1 期試驗中, 發現與 FGFR1 amplification 這種基因組改變有關⁵⁵。

因為突變基因的低發生率, 確定符合試驗條件的患者, 面臨到對這些治療方案的臨床挑戰, 似乎大規模的腫瘤標靶測序是解決的方法之一。

腫瘤會將 DNA 釋放到血液中, 高度敏感的測定可用於分析腫瘤突變, 提供對當前腫瘤遺傳的評估, 並確定先前治療期間中發生的變化。因此, 循環腫瘤 DNA(ctDNA) 的篩選越來越被視為篩檢晚期癌症重要的方法 (圖三)。

SERD (Selective Estrogen Receptor Downregulators) 的藥物進展

ESR1 突變罕見於原發性乳癌，但在未治療的晚期雌激素受體陽性乳癌患者身上約佔 15% 至 40%^{3,13}。大部分 ESR1 突變其中 3 個胺基酸編碼配體結合域 (ligand-binding domain) 出問題，導致受體非依賴性的活化 (ligand-independent activation of the receptor)¹⁴。ESR1 突變的癌症患者其使 SERD 的藥物可對 ER 進行降解⁴。新一代口服 SERD 藥物，目前仍在研發中，其中口服 GDC-0810 (ARN-810)，在第一期試驗中有客觀緩解。

新一代口服 SERD 藥物，將與 fulvestrant 或 aromatase inhibitors 合併使用在有無 ESR1 突變的患者身上，進一步了解其效果。口服 SERD 也能使用在未接受過荷爾蒙治療的患者，其早期的預後可得到改善，但對於新一代 SERD 的藥物，其安全性以及能否使用在第一線或輔助治療，仍須進一步的研究。

一、未來展望

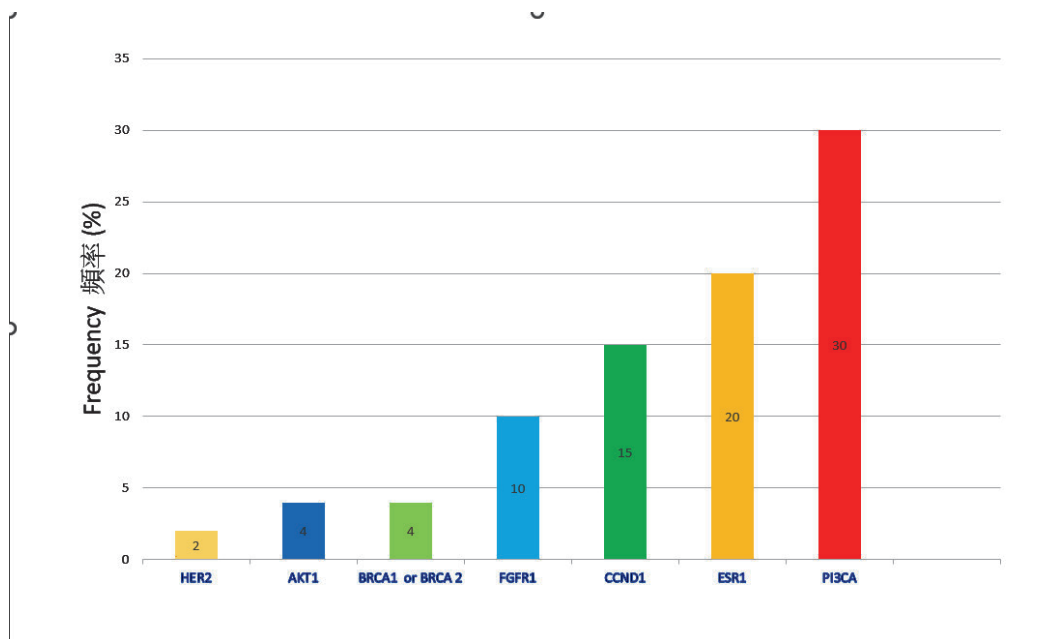
在治療晚期 ER + HER2- 乳腺癌方面的主要進展，已經導致一系列新的挑戰和新的臨床問題出現，以下將進行討論。

鑑別單獨使用荷爾蒙治療後長期有反應之病患

單獨使用荷爾蒙治療的患者中，有一部分患者有長期的疾病持續控制。在治療之前，鑑別這些患者可以更好地區分，誰應該接受 CDK4/6 抑制劑，誰可以單獨接受荷爾蒙治療。基因表達分析 (gene expression assay) 已被開發用於確定早期乳腺癌的預後，也可能有助於預測晚期癌症荷爾蒙治療的結果，但仍需要進一步的研究⁵⁷。

定義基因組片段的自然病史

如前所述，晚期 ER + HER2- 乳腺癌的特徵，在於大量基因組區段的突變，而這些都是新藥開發的目標。除 ESR1 突變外，我們不知道基因組改變是否與特定表型有關及具有特定突變的癌症？是否對標準治療如：荷爾蒙治療的



圖三：轉移性 ER + HER2- 乳腺癌的 mutation 及 amplification。

AKT1=AKT serine-threonine kinase 1 gene. CCND1=cyclin D1 gene. ER+=estrogen receptor positive. ESR1=estrogen receptor gene. FGFR1=fibroblast growth factor receptor 1 gene. HER2-=HER2 negative. PIK3CA=phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α gene.

反應有不同之處和與特定突變相關的預後之間變化？更深入地了解 ER + HER2- 乳腺癌的多樣性，可以更好地選擇合併治療患者，並可以更好地定位新藥。

為所有患者提供最佳的分子圖譜

晚期乳腺癌患者其標準治療的生物標誌物 (biomarkers)，是通過免疫組織化學 (immunohistochemistry) 評估 ER，HER2 與 BRCA1 和 BRCA2 的突變。考慮到癌症可能會隨著時間推移而發生變化，建議在復發時重新評估分子標記物⁵⁸。測序診斷 (sequencing diagnostics) 可能在不久將來可以用來鑑定這些如 :ESR1，PIK3CA，AKT1 和 HER2 突變，因其標靶治療的效果與其突變有關。評估 ctDNA 突變的非侵入性檢測方法也可能進入臨床應用，它們有可能提供更加準確和即時的腫瘤遺傳評估且用於疾病監測。有些研究顯示，ctDNA 分析對於評估 ESR1 和 AKT1 突變具有良好的分析效率，除了提供非侵入性方式之外，與組織切片 (tissue biopsies) 相比，ctDNA 分析可以更省錢。一些臨床研究，開始研究突變頻率小於 1% 的罕見乳癌基因，進而確定標靶治療對這些疾病的可能性 (SAFIR02; NCT02299999)。在這些試驗完成之前，仍無證據證實需大量使用這些基因檢測來做治療決策⁵⁹。

決定哪種治療和何時

已批准或正在批准的幾種標靶治療的可用

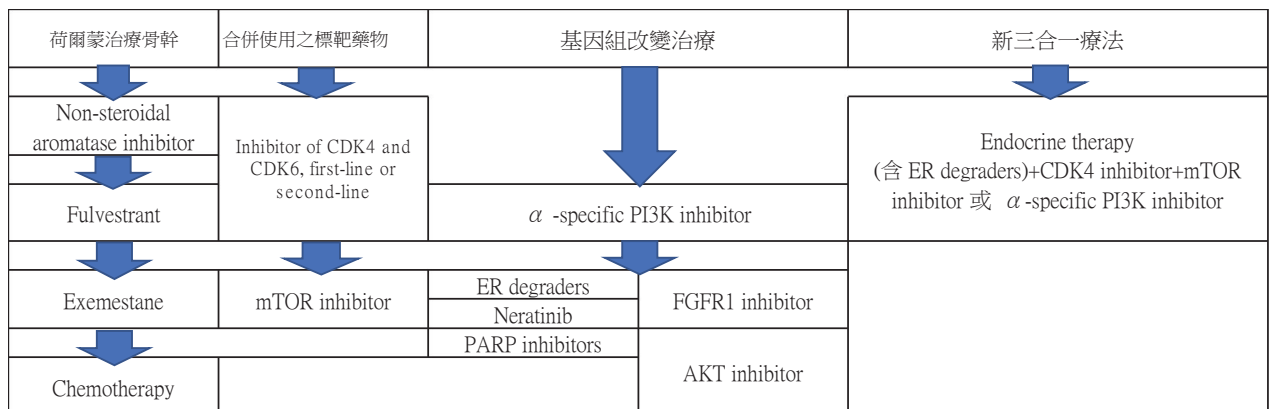
性出現臨床挑戰，如：應該使用哪種治療以及使用的順序？CDK4/6 抑製劑以及 mTOR 抑製劑的預測性生物標誌物開發，或許可以幫助解決這個問題。臨床共識指出，基於 CDK4/6 抑製劑治療效果好且相對良好的耐受性和強大的生物合理性，CDK4/6 抑製劑應於初次使用時合併其他標靶藥物²¹。對於術後輔助荷爾蒙治療復發的患者，這種共識提出了一個相對簡單的選擇，如：合併使用 CDK4/6 抑製劑及法洛德 (Fulvestrant) 的治療。

研究的重點在於確定哪些患者需要接受第一線 CDK4/6 抑製劑的治療？哪些可單獨給予荷爾蒙治療？以及避免增加其毒性和費用考慮 (圖四)？

一些臨床前數據顯示，CDK4/6 抑製劑與 mTOR 抑製劑或 PI3K 抑製劑一起合併使用有其具體的療效。療效部分是因合併使用其會作用在癌細胞抗藥性的代償路徑上。目前，有幾項早期臨床試驗正在研究，包括荷爾蒙治療，CDK4/6 抑製劑以及 PI3K 或 mTOR 抑製劑等三種藥物合併使用的安全性和耐受性且進一步的確定這種組合的耐受性以及是否應將三種藥物合併使用或是疾病惡化後依序使用⁶⁰。

結 論

對晚期 ER + HER2- 乳腺癌治療的演進，在過去幾十年間有具體的進展。一些研究顯示，轉移性 ER + HER2- 乳腺癌患者的總生存期可增加至 4 到 5 年^{9,61}。



圖四：藥物治療流程未來可能的方向。

第一次治療的改善是由於開發新的荷爾蒙治療，包括芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitors) 和第一代 ER 降解藥物 (degraders)，如：法洛德 (fulvestrant)。第二次的改善，是開發針對 ER + 乳腺癌的細胞生長因子訊號及細胞週期調控的重要激酶之治療方法所推動的，目前已批准了抑制 mTOR 及 CDK4 和 CDK6 的藥物。第三次的改善，將包括針對致癌基因組改變的治療，包含但不限於：抑制 PIK3CA，AKT1，ERBB2，ESR1 和 BRCA1 或 BRCA2 突變的藥物來改善預後。第四次的改善，可能涉及增強免疫系統來治療 ER + HER2- 乳腺癌，雖然非目前乳腺癌免疫治療的重點。此外，在臨床上探討目前這些藥物合併或是依序使用的治療策略也值得期待。

贊助與利益衝突

作者聲明本著作無接受任何贊助，亦無任何利益衝突。

參考文獻

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341-52.
2. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 926-35.
3. Chandarlapaty S, Sung P, He W, et al. cfDNA analysis from BOLERO-2 plasma samples identifies a high rate of ESR1 mutations: exploratory analysis for prognostic and predictive correlation of mutations reveals different efficacy outcomes of endocrine therapy-based regimens. San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 8-12, 2015. Abstract S2-07.
4. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2961-8.
5. Robinson DR, Wu YM, Vats P, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet* 2013; 45: 1446-51.
6. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-9.
7. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in hormone-receptor positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209-19.
8. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490: 61-70.
9. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, 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; 28: 4594-600.
10. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3781-7.
11. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4530-5.
12. Ellis MJ, Bondarenko I, Trishkina E, et al. FALCON: a phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone-receptor-positive advanced breast cancer. European Society of Medical Oncology 2016 Congress; Copenhagen, Denmark; Oct 7-11, 2016. Abstract LBA14.
13. Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet* 2013; 45: 1439-45.
14. Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, et al. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Transl Med* 2015; 7: 313.
15. Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: from discovery to therapy. *Cancer Discov* 2016; 6: 353-67.
16. Santamaria D, Ortega S. Cyclins and CDKS in development and cancer: lessons from genetically modified mice. *Front Biosci* 2006; 11: 1164-88.
17. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009; 11: R77.
18. Warenus HM, Kilburn JD, Essex JW, et al. Selective anticancer activity of a hexapeptide with sequence homology to a non-kinase domain of cyclin dependent kinase 4. *Mol Cancer* 2011; 10: 72.
19. Miller TW, Balko JM, Fox EM, et al. ER α -dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. *Cancer Discov* 2011; 1: 338-51.
20. Whitman M, Downes CP, Keeler M, Keller T, Cantley L. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature* 1988; 332: 644-6.
21. Yamamoto K, Graziani A, Carpenter C, Cantley LC, Lapetina EG. A novel pathway for the formation of phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate. Phosphorylation of phosphatidylinositol 3-monophosphate by phosphatidylinositol-3-monophosphate 4-kinase. *J Biol Chem* 1990; 265: 22086-9.
22. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 606-19.

23. Vanhaesebroeck B, Leevers SJ, Ahmadi K, et al. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annu Rev Biochem* 2001; 70: 535-602.
24. Beagle B, Fruman DA. A lipid kinase cousin cooperates to promote cancer. *Cancer Cell* 2011; 19: 693-5.
25. Soler A, Serra H, Pearce W, et al. Inhibition of the p110 α isoform of PI 3-kinase stimulates nonfunctional tumor angiogenesis. *J Exp Med* 2013; 210: 1937-45.
26. Hirsch E, Ciraolo E, Franco I, Ghigo A, Martini M. PI3K in cancer-stroma interactions: bad in seed and ugly in soil. *Oncogene* 2014; 33: 3083-90.
27. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J Biol Chem* 1998; 273: 13375-8.
28. Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 406.
29. Samuels Y, Velculescu VE. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. *Cell Cycle* 2004; 3: 1221-4.
30. Van Keymeulen A, Lee MY, Ousset M, et al. Reactivation of multipotency by oncogenic PIK3CA induces breast tumour heterogeneity. *Nature* 2015; 525: 119-23.
31. Lawson DA, Bhakta NR, Kessenbrock K, et al. Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells. *Nature* 2015; 526: 131-5.
32. 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. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25-35.
33. Bosch A, Li Z, Bergamaschi A, et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. *Sci Transl Med* 2015; 7: 283.
34. Crowder RJ, Phommaly C, Tao Y, et al. PIK3CA and PIK3CB inhibition produce synthetic lethality when combined with estrogen deprivation in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 3955-62.
35. Finn R, Martin M, Rugo H, et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): 507 (abstr).
36. Carpenter JC, Roche H, Capone M, et al. Randomized 3-arm, phase 2 study of temsirolimus (CCI-779) in combination with letrozole in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (suppl): 564.
37. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 195-202.
38. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2630-7.
39. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2718-24.
40. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-9.
41. 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. *Ann Oncol* 2014; 25: 2357-62.
42. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, et al. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; 25: 808-15.
43. Rugo HS, Chambers MS, Keating Litton J, et al. Prevention of stomatitis in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane: a phase II study of a steroid-based mouthwash. *J Clin Oncol* 2014; 32 (suppl): 5s (abstr TPS661).
44. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, et al. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. *Cancer Discov* 2014; 4: 546-53.
45. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science* 2012; 338: 221.
46. Andre F, Bachelot T, Commo F, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol* 2014; 15: 267-74.
47. deGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH, et al. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt activity. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8059-67.
48. Di Cosimo S, Sathyanarayanan S, Bendell JC, et al. Combination of the mTOR inhibitor ridaforolimus and the anti-IGF1R monoclonal antibody dalotuzumab: preclinical characterization and phase I clinical trial. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 49-59.
49. Maira SM, Pecchi S, Huang A, et al. Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 317-28.
50. Bendell JC, Rodon J, Burris HA, et al. Phase I, dose-escalation study of BKM120, an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 282-90.

51. Hong DS, Bowles DW, Falchook GS, et al. A multicenter phase I trial of PX-866, an oral irreversible phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4173-82.
52. Markman B, Tabernero J, Krop I, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of the oral phosphatidylinositol-3-kinase and mTOR inhibitor BGT226 in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2012; 23: 2399-408.
53. Bowles DW, Ma WW, Senzer N, et al. A multicenter phase I study of PX-866 in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2013; 109: 1085-92.
54. Krop I, Johnston S, Mayer IA, Dickler M, et al. The FERGI phase II study of the PI3K inhibitor pictilisib (GDC-0941) plus fulvestrant vs fulvestrant plus placebo in patients with ER+, aromatase inhibitor (AI)-resistant advanced or metastatic breast cancer—part I results. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; San Antonio, TX, USA; Dec 8-12, 2015. Abstract S2-02.
55. Akinleye A, Avvaru P, Furqan M, Song YP, Liu DL. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 88.
56. Juric D, Saura C, Cervantes A, Baselga J. Ph1b study of the PI3K inhibitor GDC-0032 in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73 (suppl): PD1-3 (abstr).
57. Janku F, Juric D, Cortes J, Baselga J. Phase I study of the PI3K α inhibitor BYL719 plus fulvestrant in patients with PIK3CA-altered and wild type ER+/HER2-locally advanced or metastatic breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; San Antonio, TX, USA; Dec 9-13, 2014. Abstract PD5-05.
58. Baselga J, Im S-A, Iwata H, et al. PIK3CA status in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/ HER2- advanced breast cancer (BC): first results from the randomized, phase III BELLE-2 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; San Antonio, TX, USA; Dec 8-12, 2015. Abstract S6-01.
59. Elkabets M, Vora S, Juric D, et al. mTORC1 inhibition is required for sensitivity to PI3K p110 α inhibitors in PIK3CA-mutant breast cancer. *Sci Transl Med* 2013; 5: 196-9.
60. Ilic N, Utermark T, Widlund HR, Roberts TM. PI3K-targeted therapy can be evaded by gene amplification along the MYC-eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) axis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: E699-708.
61. Murañan T, Selfors LM, Worster DT, et al. Inhibition of PI3K/ mTOR leads to adaptive resistance in matrix-attached cancer cells. *Cancer Cell* 2012; 21: 227-39.
62. Serra V, Eichhorn PJ, Garcia-Garcia C, et al. RSK3/4 mediate resistance to PI3K pathway inhibitors in breast cancer. *J Clin Invest* 2013; 123: 2551-63.
63. Hyman D, Smyth L, Bedard P, et al. AZD5363, a catalytic pan-Akt inhibitor, in Akt1 E17K mutation positive advanced solid tumors. *AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics*; Boston, MA, USA; Nov 5-9, 2015. Abstract B109.
64. Ross JS, Gay LM, Wang K, et al. Nonamplification ERBB2 genomic alterations in 5605 cases of recurrent and metastatic breast cancer: an emerging opportunity for anti-HER2 targeted therapies. *Cancer* 2016; 22: 2654-62.
65. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov* 2013; 3: 224-37.
66. Ma C, Bose R, Gao F, et al. Phase II trial of neratinib for HER2 mutated, non-amplified metastatic breast cancer (HER2mut MBC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): 516 (abstr).
67. Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G, et al. Genomic characterization of primary invasive lobular breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1872-81.
68. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376: 235-44.
69. Soria JC, DeBraud F, Bahleda R, et al. Phase I/IIa study evaluating the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lucitanib in advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2014; 25: 2244-51.
70. Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2128-35.
71. King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic impact of 21-gene recurrence score in patients with stage IV breast cancer: TBCRC 013. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2359-65.
72. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014; 25: 1871-88.
73. Swanton C, Soria JC, Bardelli A, et al. Consensus on precision medicine for metastatic cancers: a report from the MAP conference. *Ann Oncol* 2016; 27: 1443-8.
74. Vora SR, Juric D, Kim N, et al. CDK 4/6 inhibitors sensitize PIK3CA mutant breast cancer to PI3K inhibitors. *Cancer Cell* 2014; 26: 136-49.
75. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 435-44.
76. Arnedos M, Cheaib B, Bayar AM, et al. Anti-proliferative response and predictive biomarkers to palbociclib in early breast cancer: the Preoperative Palbociclib (POP) randomized trial. *AACR107th Annual Meeting*; New Orleans, LA, USA; April 16-20, 2016. Abstract CT041.
77. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov* 2016; 6: 740-53.
78. Finn R, Martin M, Rugo H, et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal

- women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): 507 (abstr).
79. Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 729-34.
80. deGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH, et al. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt activity. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8059-67.
81. Akcakanat A, Sahin A, Shaye AN, Velasco MA, Meric-Bernstam F. Comparison of Akt/mTOR signaling in primary breast tumors and matched distant metastases. *Cancer* 2008; 112: 2352-8.
82. Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5319-28.
83. Matthew P. Goetz, Masakazu Toi, Mario Campone, Joohyuk Sohn. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 32 Nov 10: 3638-46
84. Juric D, Munster P, Campone M. Ribociclib (LEE011) and letrozole in estrogen receptor-positive (ER+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC): phase Ib safety, preliminary efficacy and molecular analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): 568 (abstr).
85. 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. *Ann Oncol* 2018; 29: 1541-7.

Review of Advances in the Treatment of Advanced Estrogen-receptor-positive Breast Cancer

Chia-Che Chang

*Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,
Zuoying Branch of National Army Kaohsiung General Hospital*

Estrogen-receptor-positive breast cancer is the most common subtype of breast cancer. Endocrine therapies that target the dependence of this subtype on the estrogen receptor have substantial activity and the development of resistance to therapy is inevitable in advanced cancer. Major progress has been made in identifying the drivers of estrogen-receptor-positive breast cancer and the mechanisms of resistance to endocrine therapy. Inhibitors of mTOR and inhibitors of the cyclin-dependent kinases CDK4 and CDK6 substantially improve progression-free survival. New targeted therapies are being developed, including inhibitors of PI3K, AKT, and HER2, and a new generation of estrogen-receptor degraders. The challenges remain in patient selection, deciding on the most appropriate order in which to administer therapies, and establishing whether cross-resistance occurs between therapies. Thus, we review the current advanced treatment of breast cancer. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 381-392)