

• 肿瘤专栏 •

# CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗 晚期乳腺癌有效性和安全性的 Meta 分析

弓伟华<sup>1</sup>, 石 瑛<sup>2\*</sup>, 任静静<sup>2</sup>

(1. 郑州大学附属儿童医院检验科, 郑州市儿童感染与免疫重点实验室, 河南 郑州 450000;

2. 郑州大学第三附属医院检验科, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** 目的 系统评价细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗晚期乳腺癌的有效性与安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、EMbase、中国知网、万方数据库和维普数据库, 以收集 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗晚期乳腺癌的相关文献, 检索时限均从建库至 2023 年 02 月 01 日。由 2 位研究者背对背筛选文献、提取数据并进行偏倚风险评估后, 使用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 Meta 分析的文献有 8 篇, 共 2 706 例患者。Meta 分析结果显示, 与安慰剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗相比, CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗可延长晚期乳腺癌患者无进展生存期(RR=0.58, 95%CI: 0.51~0.64,  $P<0.001$ )、提高客观缓解率(RR=1.34, 95%CI: 1.20~1.48,  $P<0.001$ )和临床获益率(RR=1.11, 95%CI: 1.06~1.16,  $P<0.001$ )。在安全性方面, CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗患者的 3~4 级不良反应发生率较高(RR=2.63, 95%CI: 2.17~3.19,  $P<0.001$ )。其中, 试验组白细胞减少、嗜中性粒细胞减少、贫血、乏力、呕吐及腹泻等不良反应发生率高于对照组( $P<0.05$ ); 2 组便秘和头疼的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗可延长晚期乳腺癌患者的无进展生存期、提高客观缓解率和临床获益率, 但该方案可能导致 3~4 级不良反应发生率升高。

**[关键词]** 乳腺肿瘤; CDK4/6 抑制剂; 非甾体芳香化酶抑制剂 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.06.009

**[中图分类号]** R737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)06-0672-09

## Meta-analysis of the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with nonsteroidal aromatase inhibitors for advanced breast cancer

GONG Wei-hua<sup>1</sup>, SHI Ying<sup>2\*</sup>, REN Jing-jing<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou  
Key Laboratory of Children's Infection and Immunity, Henan Province, Zhengzhou 450000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University,  
Henan Province, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of cyclin dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors combined with nonsteroidal aromatase inhibitors for advanced breast cancer. **Methods** Pubmed, The Cochrane Library, EMbase, CNKI, WanFang Data, and VIP databases were electronically searched to collect relevant literature of CDK4/6 inhibitors combined with nonsteroidal aromatase inhibitors for advanced breast cancer from inception to February 1st, 2023. After back-to-back screening of the literature, data extraction, and evaluation of the risk of bias in the included studies, meta-analysis was performed using Rev Man

[收稿日期] 2023-04-28

[基金项目] 河南省医学科技攻关联合共建项目  
(LHGJ20220729)

[作者简介] 弓伟华(1995-), 女, 河南郑州人, 郑州大学附属儿童医院技师, 医学硕士, 从事疾病免疫学检验研究。

\* 通信作者。E-mail: syybr@126.com

5.3 software. **Results** There were 8 articles included in the meta-analysis, with a total of 2 706 patients. Meta-analysis results showed that compared with placebo combined with nonsteroidal aromatase inhibitor, CDK4/6 inhibitor combined with nonsteroidal aromatase inhibitor could prolong progression-free survival (PFS) of patients with advanced breast cancer (RR=0.58, 95% CI: 0.51-0.64,  $P<0.001$ ), improve objective response rate (ORR) (RR=1.34, 95% CI: 1.20-1.48,  $P<0.001$ ) and clinical benefit rate (RR=1.11, 95% CI: 1.06-1.16,  $P<0.001$ ). In terms of safety, the incidence of grade 3-4 adverse reactions in patients treated with CDK4/6 inhibitors combined with nonsteroidal aromatase inhibitors was higher (RR=2.63, 95% CI: 2.17-3.19,  $P<0.001$ ). Among them, the incidence of adverse reactions such as leukopenia, neutropenia, anemia, fatigue, vomiting, and diarrhea in the experimental group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of constipation and headache between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** CDK4/6 inhibitors combined with nonsteroidal aromatase inhibitors for the patients with advanced breast cancer could prolong PFS, improve ORR and clinical benefit rate, while increasing the incidence of grade 3 to 4 adverse reactions.

[Key words] breast neoplasms; CDK4/6 inhibitor; nonsteroidal aromatase inhibitors

乳腺癌是全球第一大癌症<sup>[1]</sup>,晚期乳腺癌患者中,激素受体(hormone receptor, HR)阳性、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性的转移性乳腺癌约占60%,内分泌治疗是首选一线治疗<sup>[2]</sup>。非甾体芳香化酶抑制剂广泛用于内分泌治疗<sup>[3]</sup>。乳腺癌的发生与细胞周期密切相关<sup>[4-5]</sup>。细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)4/6是细胞周期的关键调节因子<sup>[6]</sup>,在晚期乳腺癌治疗中有重要价值<sup>[7]</sup>。CDK4/6抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂可明显改善治疗效果,但不良反应发生率高<sup>[8-9]</sup>。本研究就CDK4/6抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗晚期乳腺癌的有效性和安全性进行Meta分析,为临床应用提供证据。

## 1 资料与方法

1.1 文献纳入标准与排除标准 ①纳入的研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。②纳入的研究对象:无法手术切除的经细胞学或病理学确诊的HR阳性、HER2阴性,且之前没有接受过全身治疗的转移性乳腺癌患者。③干预措施:试验组应用CDK4/6抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂一线治疗,对照组应用安慰剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗。④结局指标:主要结局指标为无进展生存期(progression-free survival, PFS);次要结局指标为总生存期(overall survival, OS)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、临床获益率(clinical benefit rate, CBR)、3~4级不

良反应发生率。⑤疗效评价指标:纳入研究的疗效评价指标至少要包含本研究结局指标中的3项。

排除标准:研究类型非RCT;研究对象合并其他基础疾病;试验组为非CDK4/6抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗的文献或对照组采用其他药物治疗的文献;数据不全或不可用的文献;重复发表的文献;结局指标描述不清或未明确治疗结果的文献。

1.2 文献检索策略 计算机检索Pubmed、Cochrane图书馆、EMbase、中国知网、万方数据库和维普数据库,收集关于CDK4/6抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂(试验组)或安慰剂联合非甾体芳香化酶抑制剂(对照组)治疗晚期乳腺癌的RCT,检索时限均从建库至2023年02月01日。英文检索词包括:breast neoplasm、breast tumors、breast cancer、Abemaciclib、abemaciclib、LY2835210、LY2385219、LY2835219、Palbociclib、Ibrance、PD0332991、PD0332991、PD-0332991、Ribociclib、LEE011、Dalpiciclib、Letrozole、CGS 20267、CGS-20267、CGS20267、Femara、Anastrozole、Anastrozole、Arimidex、ICI D1033、ZD-1033、ZD1033、ZD1033。中文检索词包括:乳腺肿瘤、乳腺癌、CDK4/6抑制剂、达尔西利、非甾体芳香化酶抑制剂、来曲唑、阿那曲唑。

1.3 文献筛选与资料提取 由2位研究者根据纳入标准和排除标准背对背筛选文献,并根据Cochrane手册设计的数据提取表格提取数据,随后将结果相互核对,如遇2位研究者意见不同需通过

交流讨论解决,或与第3位研究者协商裁决。文献筛选时首先剔除重复发表的文献,其次通过阅读标题和摘要,排除明显不相关的文献。最后检阅全文进行筛查,以确定是否纳入。资料提取的具体内容为:①研究基本信息包括题目,第一作者及联系方式、年份、国家等;②研究对象包括样本量、年龄;③干预措施包括所用药物名称和合并用药情况;④结局指标包括PFS、OS、ORR、CBR、3~4级不良反应发生率。

1.4 纳入研究的偏倚风险评估 采用Cochrane手册推荐的偏倚风险评估工具对以下内容进行风险评估:①随机方案的产生;②分配方案的隐藏;③对受试者和研究者是否采用盲法;④是否存在结果数据的不完整;⑤是否存在选择性报告研究结果;⑥是否存在其他偏倚。由2位研究者对纳入的RCT独立进行评估,并相互核对,如遇意见不一可通过协商解决。

1.5 统计学方法 使用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。采用风险比(risk ratio, RR)描绘二分类资料的结局指标,各效应量均用95%可信区间

(95%CI)表示。对纳入研究的异质性分析采用2检验和P值,并通过 $I^2$ 定量评价异质性大小。若各研究间具有同质性即 $P > 0.10, I^2 < 50\%$ ,则采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究间存在异质性即 $P \leq 0.10, I^2 \geq 50\%$ ,需进一步分析异质性的来源,排除方法学异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析。文献发表是否存在偏倚则通过漏斗图左右是否对称进行评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 文献筛选流程及结果 根据文献检索策略初检共获得文献1426篇,阅读文题和摘要后排除不符合纳入标准的文献,阅读全文后,最终纳入8篇RCT<sup>[10-17]</sup>,包括患者2706例,其中试验组1559例,对照组1147例。文献筛选流程及结果见图1。8篇RCT中3篇为瑞博西尼(Ribociclib)方案<sup>[11-12,15]</sup>,3篇为帕博西尼(Palbociclib)方案<sup>[10,14,17]</sup>,2篇为阿贝西利(Abemaciclib)方案<sup>[13,16]</sup>。

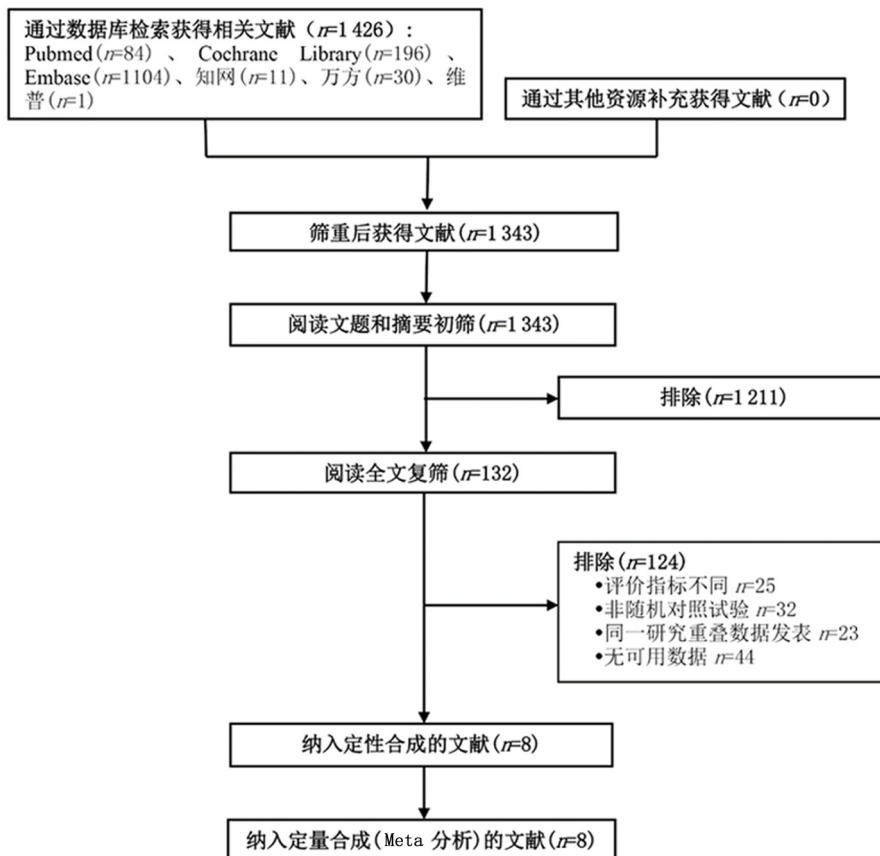


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature selection

### 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评估结果

纳入的8项研究基本特征见表1,偏倚风险评估结

果见图2及图3。从中可以看出,大多数研究在随机性、选择性报告研究结果等方面存在偏倚风险。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of studies included

作者	平均年龄		例数		干预措施		中位随访时间 (月)	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Finn <sup>[10]</sup>	62	61	444	222	帕博西尼+来曲唑	安慰剂+来曲唑	23	PFS/OS/ORR/GBR
Hortobagyi <sup>[11]</sup>	62	63	334	334	瑞博西尼+来曲唑	安慰剂+来曲唑	15.3	PFS/OS/ORR/GBR
O'Shaughnessy <sup>[12]</sup>	62.5	63	114	113	瑞博西尼+来曲唑	安慰剂+来曲唑	14.1	PFS/OS/ORR/GBR
Johnston <sup>[13]</sup>	-	-	328	165	阿贝西利+非甾体芳香化酶抑制剂	安慰剂+非甾体芳香化酶抑制剂	26.73	PFS/OS/ORR/GBR
Mukai <sup>[14]</sup>	67	61	32	14	帕博西尼+来曲唑	安慰剂+来曲唑	21.6	PFS/ORR/GBR
Yardley <sup>[15]</sup>	60	61	100	113	r瑞博西尼+来曲唑	安慰剂+来曲唑	27	PFS/OS/ORR/GBR
Takahashi <sup>[16]</sup>	63	64	38	15	阿贝西利+非甾体芳香化酶抑制剂	安慰剂+非甾体芳香化酶抑制剂	17.8	PFS/ORR/GBR
Xu <sup>[17]</sup>	54	54	169	171	帕博西尼+来曲唑	安慰剂+来曲唑	52.8	PFS/OS/ORR/GBR

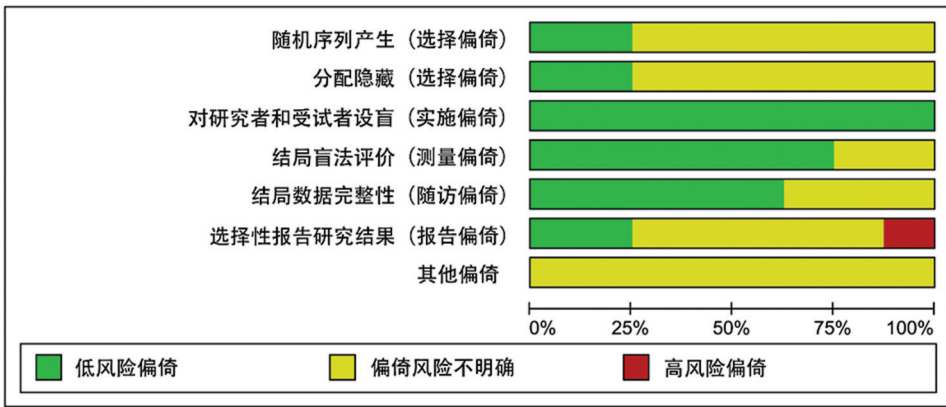


图2 纳入研究的偏倚风险评估百分比图

Figure 2 Percentage chart of evaluation of bias risk for studies included

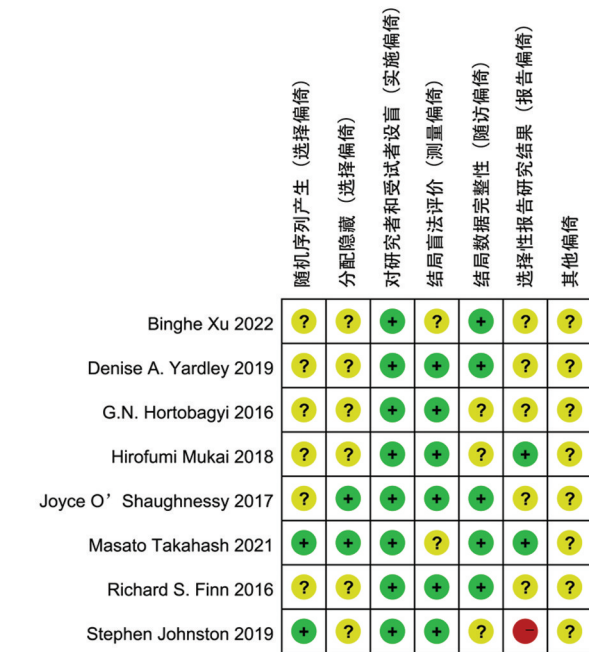


图3 纳入研究的偏倚风险评估组成图

Figure 3 Composition chart of evaluation of bias risk for studies included

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 无进展生存期 共纳入 8 篇 RCT<sup>[10-17]</sup>。各

研究间具有同质性( $P > 0.10, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗较安慰剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗,患者的 PFS 更高( $RR = 0.58, 95\%CI: 0.51 \sim 0.64, P < 0.001$ )(图 4)。

2.3.2 客观缓解率 共纳入 8 篇 RCT<sup>[10-17]</sup>。各研究间具有同质性( $P > 0.10, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗较安慰剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗,患者的 ORR 更高( $RR = 1.34, 95\%CI: 1.20 \sim 1.48, P < 0.001$ )(图 5)。

2.3.3 临床获益率 共纳入 8 篇 RCT<sup>[10-17]</sup>。各研究间具有同质性( $P > 0.10, I^2 = 37\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗较安慰剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗,患者的 CBR 更高( $RR = 1.11, 95\%CI: 1.06 \sim 1.16, P < 0.001$ )(图 6)。

2.3.4 亚组分析 纳入 8 篇 RCT<sup>[10-17]</sup>,按照不同的治疗方案进行无进展生存期的亚组分析。各研究间具有同质性( $P > 0.10, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,使用不同 CDK4/6

抑制剂患者的中位 PFS 结果无变化(图 7)。

2.3.5 安全性分析 共纳入 8 篇 RCT<sup>[10-17]</sup>。各研究间存在异质性( $P < 0.10, I^2 = 70\%$ ),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗较安慰剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗,患者的 3~4 级不良反应发生率更高( $RR = 2.63, 95\% CI: 2.17 \sim 3.19, P < 0.001$ )(图 8)。由于研究间存在异质性,进行异质性检验,分析异质性来源。由于亚组分析异质性检验有意义( $P < 0.10, I^2 = 70\%$ ),采用随机效应模型进行亚组分析,结果显示:文献 Xu<sup>[17]</sup>、Yardley<sup>[15]</sup>和 Finn<sup>[10]</sup>具有高度异质性( $P < 0.10, I^2 = 91\%$ )(图

9)。提示 Xu<sup>[17]</sup>、Yardley<sup>[15]</sup>和 Finn<sup>[10]</sup>的 RCT 是导致本 Meta 分析异质性的主要来源。根据纳入研究中各种不良反应进行 Meta 分析,结果显示,试验组白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、乏力、呕吐及腹泻等不良反应发生率高于对照组( $P < 0.05$ ),而便秘和头疼的发生率在 2 组之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

2.3.6 发表偏倚评价 将 8 篇 RCT 应用 Rev Man5.3 分析软件检测文章的发表偏倚,以患者的 PFS 为基准,绘制漏斗图(图 10)。结果显示,8 篇 RCT 的漏斗图形状规则,散点对称分布,提示纳入研究的发表偏倚较小,结果可靠。

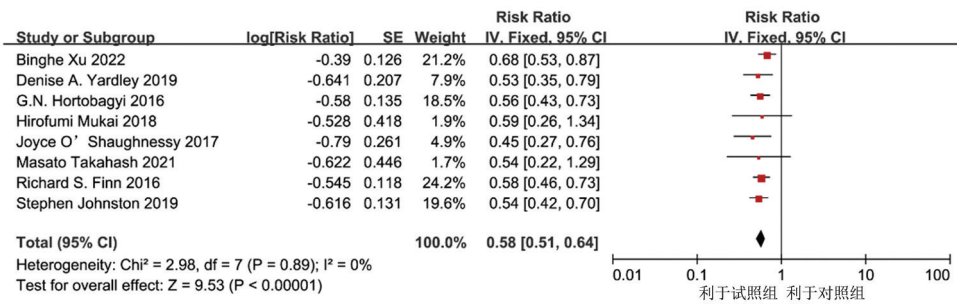


图 4 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌患者无进展生存期

Figure 4 PFS of CDK4/6 inhibitor combined with nonsteroidal aromatase inhibitor in breast cancer patients

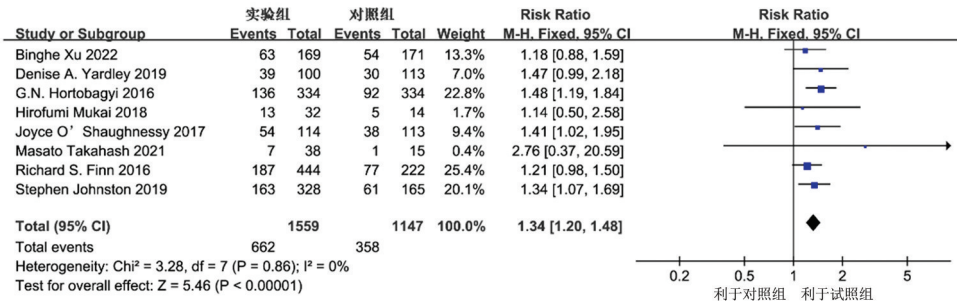


图 5 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌患者客观缓解率

Figure 5 ORR of CDK4/6 inhibitor combined with nonsteroidal aromatase inhibitor in breast cancer patients



图 6 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌患者临床获益率

Figure 6 CBR of CDK4/6 inhibitor combined with nonsteroidal aromatase inhibitor in breast cancer patients

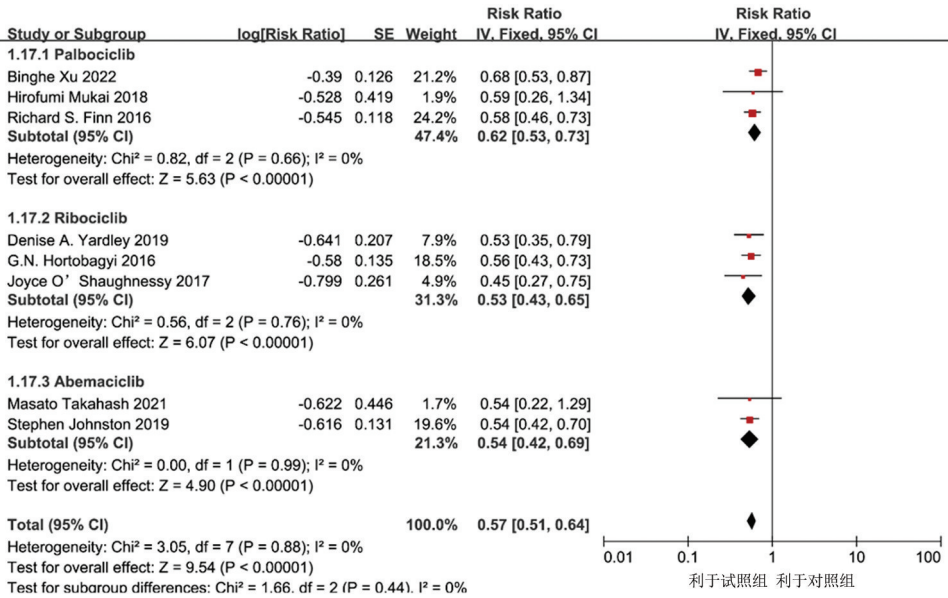


图 7 不同治疗方案乳腺癌患者无进展生存期的亚组分析

Figure 7 Subgroup analysis of PFS in breast cancer patients with different treatment schemes

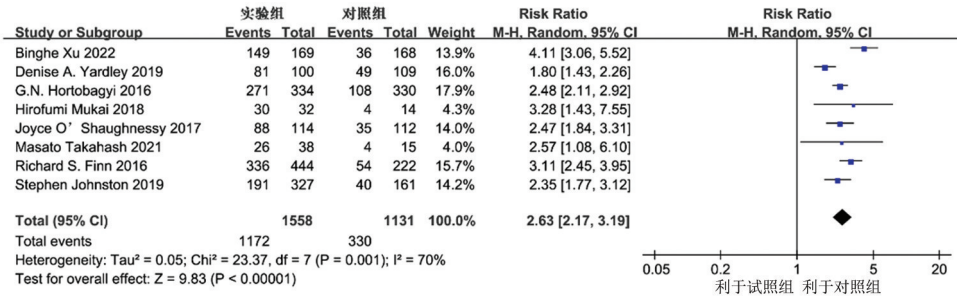


图 8 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌患者 3~4 级不良反应发生率

Figure 8 Incidence of grade 3-4 adverse reactions in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitor and nonsteroidal aromatase inhibitor

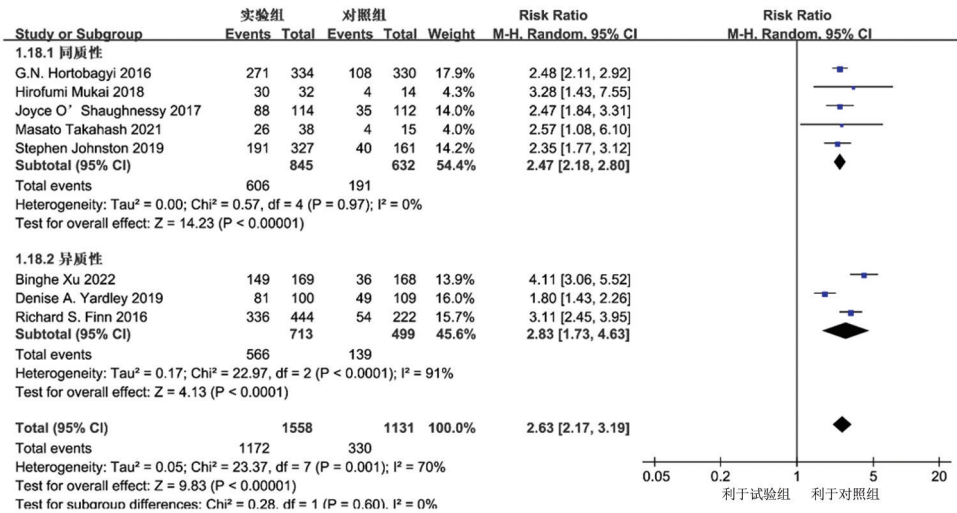


图 9 根据同质性来源进行亚组分析结果

Figure 9 Subgroup analysis based on heterogeneous sources

表2 试验组与对照组不良反应发生率

Table 2 The incidence of adverse reactions in the experimental and control groups

不良反应	总例数		不良反应例数		发生率(%)		合并分析模型	RR 值(95%CI)	P 值
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
中性粒细胞减少	1 558	1 131	868	11	55.71	0.97	固定效应模型	50.08(29.11~86.17)	<0.001
白细胞减少	1 558	1 131	331	5	21.25	0.44	固定效应模型	34.18(16.40~71.23)	<0.001
贫血	1 558	1 131	73	19	4.69	1.68	固定效应模型	2.48(1.48~4.15)	<0.001
头疼	1 357	949	7	6	0.52	0.63	固定效应模型	0.77(0.29~2.06)	0.600
呕吐	1 357	949	36	13	2.65	1.37	随机效应模型	2.17(1.21~3.88)	0.009
乏力	1 558	1 131	30	5	1.93	0.44	固定效应模型	3.83(1.63~9.01)	0.002
便秘	1 319	934	11	1	0.83	0.11	固定效应模型	3.31(0.99~11.05)	0.050
腹泻	1 526	1 117	50	11	3.28	0.98	固定效应模型	2.60(1.36~4.95)	0.004

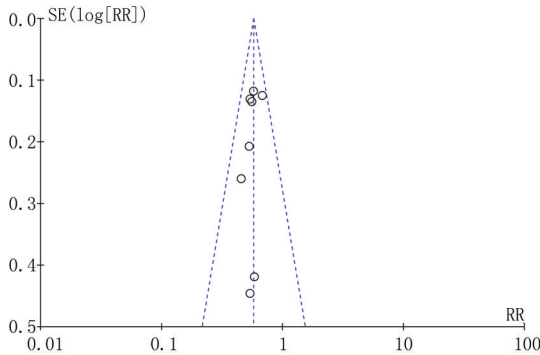


图10 发表偏倚漏斗图

Figure 10 Funnel plot of publication bias

### 3 讨 论

近年来,乳腺癌严重威胁女性的身心健康,传统的内分泌治疗有一定的效果,但耐药的发生使临床治疗再次陷入困境,给患者和医师带来了很大困扰,如何逆转内分泌治疗耐药已成为近年来研究的热点。随着新型分子靶向药物-CDK4/6 抑制剂的出现,给乳腺癌患者精准治疗带来了契机,大大改善了治疗效果<sup>[18-19]</sup>。CDK4/6 抑制剂在 HR 阳性,HER2 阴性转移性乳腺癌中的开发和批准是肿瘤治疗的一个重要里程碑,通过抑制 CDK4/6 与 Cyclin D 的结合,阻止 Rb 蛋白磷酸化,抑制转录因子释放,使细胞周期阻滞在 G1 期,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[20-21]</sup>。3 种不同的口服 CDK4/6 抑制剂(帕博西尼,瑞博西尼和阿贝西利)已被批准在一线与非甾体芳香化酶抑制剂联合使用,用于治疗转移性 HR 阳性,HER2 阴性的乳腺癌妇女<sup>[22-24]</sup>。这为 CDK 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗晚期乳腺癌提供了理论依据,为此类患者提供了一个新的治疗选择。本研究旨在评价 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗晚期乳腺癌的有效性与安全性,以为临床应用、医生决策提供最佳方案。

本研究共纳入了 8 篇 RCT<sup>[10-17]</sup>,分别对 2 组 PFS、ORR、CBR 和 3~4 级不良反应发生率进行比

较。本 Meta 分析结果显示,CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗可延长患者 PFS(RR = 0.58,95%CI:0.51~0.64,P<0.001),并提高患者 ORR(RR=1.34,95%CI:1.20~1.48,P<0.001)和 CBR(RR = 1.11,95%CI:1.06~1.16,P<0.001),提示 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗对患者的疗效显著,延缓了疾病的进展。以往的研究<sup>[25-26]</sup>表明 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂较单用非甾体芳香化酶抑制剂治疗降低了乳腺癌复发和转移的风险。本研究的结论与以往的研究结论相一致。

安全性分析结果显示,CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗较安慰剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗患者的 3~4 级不良反应发生率更高,试验组白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、乏力、呕吐及腹泻等不良反应发生率高于对照组,2 组便秘和头疼的发生率差异无统计学意义,提示 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗可能增加血液系统不良反应的发生。有研究<sup>[27-29]</sup>表明,CDK4/6 抑制剂联合来曲唑增加了血液系统不良反应的发生,本研究结果与其基本一致。尽管与单用组比较,联合组不良反应的发生率较高,但并没有伴随严重的临床结果,说明虽然 CDK4/6 抑制剂可增加血液系统不良反应的发生,但风险可控和可逆,不良事件易于通过剂量调整和支持性护理措施进行管理,该方案仍可考虑作为治疗晚期乳腺癌患者的一个选择。安全性评价结果警示,CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗后需密切监测患者的不良反应,如有必要应通过减少 CDK4/6 抑制剂的剂量或暂停使用缓解或消退。

本 Meta 分析存在一些局限性:①未纳入灰色文献,可能导致发表偏倚;②纳入研究的数量较少,可能影响本研究结论的准确性;③相关研究未报道总生存期,降低了本研究的临床应用价值。因此未

来关于 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗的有效性与安全性的系统评价,还需要更多大规模、高质量临床研究对本次结果加以验证。

综上所述,CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂治疗晚期乳腺癌可延长患者 PFS、提高 ORR 和 CBR,虽然该方案同时可能增加 3~4 级不良反应的发生率,但大多数都属可预测和可控制的,可以通过减少 CDK4/6 抑制剂的剂量或暂停使用缓解或消退。因此,临床医生应权衡疗效和不良反应,做好防范措施,根据患者的具体情况精确实施个性化用药,使广大乳腺癌患者获益。CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂可能是目前治疗晚期乳腺癌的最佳方法,是乳腺癌未来分子靶向治疗的研究方向之一。

#### [参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Ziobro M, Grela-wojewoda A. Shifting treatment paradigms: improvements in HR-Positive, HER-2-negative breast cancer care in poland from a clinical perspective[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 510.
- [3] Elfgen C, Bjelic-radisic V. Targeted Therapy in HR<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> metastatic breast cancer: current clinical trials and their implications for CDK4/6 inhibitor therapy and beyond treatment options[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(23): 5994.
- [4] Huang J, Zheng L, Sun Z, et al. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies(Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 50(4): 128.
- [5] Mughal MJ, Bhadresha K, Kwok HF. CDK inhibitors from past to present: A new wave of cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 88: 106–122.
- [6] Ding L, Cao J, Lin W, et al. The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1960.
- [7] Huang H, Zhou J, Chen H, et al. The immunomodulatory effects of endocrine therapy in breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 19.
- [8] De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al. Updated results from the phase III b complement-1 study of ribociclib (RIB) plus letrozole (LET) in the treatment of HR<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer (ABC) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 54–56.
- [9] Hu X, Broughton E, Li W, et al. Patient-reported quality of life in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative(HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>) advanced breast cancer(ABC) treated with palbociclib(PAL plus letrozole (LET): results from PALOMA-4 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: 1719–1728.
- [10] 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.
- [11] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer[J]. *NEJ Med*, 2016, 375(18): 1738–1748.
- [12] O'shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 168(1): 127–134.
- [13] 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(1): 5.
- [14] Mukai H, Shimizu C, Masuda N, et al. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(3): 274–287.
- [15] Yardley DA, Hart L, Favret A, et al. Efficacy and safety of ribociclib with letrozole in us patients enrolled in the MONALEESA-2 study[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(4): 268–277. e261.
- [16] Takahashi M, Tokunaga E, Mori J, et al. Japanese subgroup analysis of the phase 3 MONARCH 3 study of abemaciclib as initial therapy for patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2022, 29(1): 174–184.
- [17] Xu B, Hu X, Li W, et al. Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: primary results from PALOMA-4[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 175: 236–245.
- [18] Arndt C, Tunger A, Wehner R, et al. Palbociclib impairs the proliferative capacity of activated T cells while retaining their cytotoxic efficacy[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 970457.
- [19] Kubezko M, Gabrys D, Gawkowska M, et al. Safety and feasibility of radiation therapy combined with CDK 4/6 inhibitors in the management of advanced breast cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(3): 690.
- [20] Chong QY, Kok ZH, Bui NL, et al. A unique CDK4/6 inhibitor: Current and future therapeutic strategies of abemaciclib[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104686.
- [21] Gao X, Leone GW, Wang H. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 148: 147–169.
- [22] Borstnar S, Palacova M, Lacko A, et al. Ribociclib plus letrozole in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer with no prior endocrine therapy: subgroup safety analysis from the phase 3b

- ComPLEEment-1 trial[J]. *Radiol Oncol*, 2022, 56(2): 238—247.
- [23] Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al. Health-related quality of life in MONARCH 3: abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in HR<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer[J]. *Oncologist*, 2020, 25(9): e1346—e1354.
- [24] 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<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>) advanced breast cancer(ABC) [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 88(1): 131—141.
- [25] Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarcHER): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 763—775.
- [26] Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 250—260.
- [27] Niu N, Qiu F, Xu Q, et al. A multicentre single arm phase 2 trial of neoadjuvant pyrotinib and letrozole plus dalpiciclib for triple-positive breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7043.
- [28] Salvador Bofill J, Moreno Anton F, Rodriguez Sanchez CA, et al. Safety and efficacy of ribociclib plus letrozole in patients with HR<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer: Results from the Spanish sub-population of the phase 3b ComPLEEment-1 trial [J]. *Breast*, 2022, 66: 77—84.
- [29] Yuan Y, Lee JS, Yost SE, et al. Phase I/II trial of palbociclib, pembrolizumab and letrozole in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 154: 11—20.

(本文编辑:何祯)