

CDK4/6 抑制剂在 HR 阳性乳腺癌治疗中的研究进展评述*

龙泉伊^{1,2} 范园³ 李宏江^{1,2}

(1. 四川大学华西医院普外科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院乳腺疾病中心, 四川 成都 610041;
3. 西安交通大学第一附属医院肿瘤内科, 陕西 西安 710061)

【摘要】 近年来, 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂的出现为激素受体 (HR) 阳性乳腺癌的治疗带来了重大变革。目前, CDK4/6 抑制剂 (如 Palbociclib、Ribociclib、Abemaciclib 及 Dalpiciclib) 联合内分泌治疗已成为 HR 阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性晚期乳腺癌的重要治疗策略。研究表明, 它们可显著延长患者的无进展生存期 (PFS), 并在部分试验中展现出总生存期 (OS) 的改善潜力。尽管其总体耐受性良好, 但中性粒细胞减少等不良事件仍需临床密切监测, 个体化剂量调整及管理策略的优化仍是未来研究重点。本文基于现有临床试验及文献数据, 系统评述了此类药物的疗效与安全性, 以期为临床医师提供参考和借鉴。

【关键词】 CDK4/6 抑制剂; HR 阳性乳腺癌; 内分泌治疗; 疗效; 安全性

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 07. 001

Research progress of CDK4/6 inhibitors in the treatment of hormone receptor-positive breast cancer

LONG Quanyi^{1,2}, FAN Yuan³, LI Hongjiang^{1,2}

(1. Department of General Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
2. Breast Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
3. Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Xian Jiaotong University, Xian 710061, China)

【Abstract】 In recent years, the advent of CDK4/6 inhibitors has markedly transformed the therapeutic landscape of hormone receptor (HR)-positive breast cancer. Currently, the combination of CDK4/6 inhibitors—such as palbociclib, ribociclib, abemaciclib, and dalpiciclib—with endocrine therapy represents a cornerstone strategy for the management of advanced HR-positive, HER2-negative disease. Clinical trials have consistently demonstrated significant improvements in progression-free survival (PFS), with emerging evidence suggesting potential overall survival (OS) benefits. Although these agents are generally well-tolerated, adverse events such as neutropenia require vigilant clinical monitoring. Future research efforts are warranted to optimize individualized dosing strategies and refine toxicity management. This expert review synthesizes current clinical evidence on the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors, providing clinicians with an updated perspective to inform therapeutic decision-making.

【Key words】 Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors; Hormone receptor-positive breast cancer; Endocrine therapy; Efficacy; Safety

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (2022YFS0138)

执行编委简介: 李宏江, 四川大学华西医院乳腺疾病中心主任, 一级专家, 硕士生导师。中国医药教育协会乳腺疾病专业委员会, 中华医学会四川分会乳腺疾病专业委员会, 中华医学会四川分会乳腺疾病预防与控制专业组委员, 中国抗癌协会四川分会乳腺专业组委员, 四川省国际医学交流促进会乳腺肿瘤专业委员会常委。长期从事乳腺外科的临床研究治疗工作, 对乳腺癌、乳腺肉瘤、乳腺良性肿瘤以及各种乳腺炎性疾病和乳腺增生的诊断治疗有丰富的临床经验, 并首先在西南地区开展乳腺微创外科技术。负责省科技厅项目一项, 并作为主研人员参与多项国家自然科学基金及省级科研项目, 主持多项横向课题。在国内外医学核心期刊以第一作者和通信作者身份公开发表论文 60 余篇, 并参与编写医学专著多部。E-mail: lihongjiang@sohu.com。

引用本文: 龙泉伊, 范园, 李宏江. CDK4/6 抑制剂在 HR 阳性乳腺癌治疗中的研究进展评述[J]. 西部医学, 2025, 37(7): 937-942. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 07. 001

激素受体(Hormone receptor, HR)阳性乳腺癌,作为乳腺癌的主要亚型,约占所有乳腺癌病例的70%^[1]。其肿瘤细胞的增殖和存活显著依赖于雌激素受体(Estrogen receptor, ER)和孕激素受体(Progesterone receptor, PR)的活性。这些受体作为转录因子,调节着细胞增殖、分化和存活的基因表达。内分泌治疗作为其重要的治疗手段,通过阻断激素信号通路有效抑制了依赖激素的肿瘤生长。术后辅助治疗在乳腺癌管理中扮演着至关重要的角色。它不仅有助于清除手术过程中可能残留的微小转移灶,还能够针对全身范围内可能存在的微转移进行干预。通过化疗、放疗、内分泌治疗和靶向治疗等综合治疗手段,术后辅助治疗显著降低了复发风险,提高了患者的生存率和生活质量。尽管如此,但对于HR阳性、人类表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性的乳腺癌患者而言,仍需要密切关注其近期/远期复发风险,探索更好的治疗策略。有研究显示,HR阳性HER2阴性乳腺癌患者在诊断后2~3年出现第一个复发高峰,后续复发风险持续存在^[2]。多项回顾性研究显示,即便是中低危的HR阳性的乳腺癌患者,诊断后20年长期复发风险高达20%~30%^[3]。对于肿瘤体积较小(如直径<2 cm)、没有淋巴结转移的HR阳性乳腺癌患者(T1N0),在接受手术及标准辅助内分泌治疗后,20年的复发风险仍可以达到13%。对于淋巴结转移较多的(如淋巴结4~9枚转移)患者,20年的复发风险高达52%^[4-5]。近年来,随着对HR阳性乳腺癌分子机制的深入理解,细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(Cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂作为一类新兴的靶向治疗药物,已经改变了这一领域的治疗格局。多项研究已经证实CDK4/6抑制剂等多个靶向药物联合内分泌治疗在晚期HR阳性HER2阴性乳腺癌中可以明显改善无进展生存期(Progression-free survival, PFS),甚至总生存期(Overall survival, OS)。CDK4/6在细胞周期的调控中发挥关键作用,它们的过度活化与肿瘤细胞的快速增殖密切相关。CDK4/6抑制剂通过抑制这一关键节点,阻断了肿瘤细胞的细胞周期进程,从而有效抑制了肿瘤的生长。CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗所显示出的显著疗效,为HR阳性乳腺癌患者提供了新的治疗选择和希望。

1 CDK4/6 抑制剂的作用机制

CDK4/6抑制剂是一类针对细胞周期关键调控蛋白的小分子药物。在肿瘤细胞中,尤其是HR阳性乳腺癌细胞,细胞周期的失控是促进肿瘤增殖和生长的关键因素。细胞周期蛋白依赖性激酶4(Cyclin-de-

pendent kinase 4, CDK4)和细胞周期蛋白依赖性激酶6(Cyclin-dependent kinase 6, CDK6)作为周期依赖性激酶,在细胞周期的G1期至S期过程发挥着至关重要的作用。它们通过磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白(Retinoblastoma protein, Rb),促进Rb从活性形式转变为非活性形式,从而允许细胞进入S期进行DNA复制和细胞分裂。

CDK4/6抑制剂通过与CDK4和CDK6的活性位点结合,阻断了它们的激酶活性,从而抑制了Rb的磷酸化。这一过程导致细胞周期停滞在G1期,阻止了肿瘤细胞的增殖和肿瘤质量的增加。由于HR阳性乳腺癌细胞往往依赖于快速的细胞周期进程来维持其生长优势,CDK4/6抑制剂的这种阻断作用对于这类肿瘤细胞具有特别的疗效。

此外,内分泌治疗抵抗的HR阳性乳腺癌细胞可能通过激活CDK4/6来促进细胞周期的进程,从而绕过内分泌治疗的抑制作用。因此,CDK4/6抑制剂在这些患者中显示出了显著的治疗效果。临床研究已经证明,CDK4/6抑制剂如帕博西利(Palbociclib)、瑞博西利(Ribociclib)、阿贝西利(Abemaciclib)和达尔西利(Dalpiciclib)能够显著延长内分泌治疗抵抗患者的PFS,并有可能改善OS。

2 CDK4/6 抑制剂的临床研究进展

CDK4/6抑制剂作为新兴的靶向治疗药物,已在HR阳性乳腺癌的治疗中展现出显著的疗效。Palbociclib、Ribociclib、Abemaciclib、达尔西利,是目前国内临床上广泛应用的几种CDK4/6抑制剂。它们通过选择性抑制CDK4和CDK6的活性,阻止细胞周期从G1期进入S期,从而抑制肿瘤细胞增殖。但每一个CDK4/6抑制剂及其临床研究又各有特色。

2.1 在晚期乳腺癌中的临床试验结果分析

2.1.1 Palbociclib 作为首个获得美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的CDK4/6抑制剂,其主要作用机制是抑制CDK4和CDK6,从而阻断细胞周期进程。在多项试验中,Palbociclib表现出较好的PFS延长效果,尤其是与来曲唑(Letrozole)联合使用时。然而,某些患者使用中可能存在较高的血液学毒性,需要在治疗过程中密切监测患者的血液学指标。其主要的临床试验结果为:①PALOMA-1试验:这是Palbociclib的第一个关键临床试验,主要评估其与Letrozole联合用于ER+/HER2-晚期乳腺癌的疗效。在该试验中,Palbociclib组的中位PFS显著长于对照组(20.2个月 vs 10.2个月, $HR=0.488$; $95\%CI:0.319\sim0.748$; $P=0.0004$)^[6]。表明Palbociclib显著延长了PFS。②PALOMA-2试

验: PALOMA-2 是一个关键的 III 期临床试验, 评估了 Palbociclib 联合来曲唑用于既往未经治疗晚期乳腺癌方面的有效性。在此试验中, Palbociclib 组的中位 PFS 显著长于对照组 (24.8 个月 *vs* 14.5 个月, $HR=0.58, P<0.001$)^[7], 证明了 Palbociclib 的有效性。此外, PALOMA-2 试验也提供了长期生存数据, 中位随访 90.1 个月, Palbociclib 组中位 OS 的数值更长, 但遗憾的是无统计学差异 (Palbociclib 组 53.9 个月 *vs* 安慰剂组 51.2 个月, $HR=0.96, P=0.3378$)^[8]。③ PALOMA-3 试验: PALOMA-3 试验评估了 Palbociclib 与氟维司群 (Fulvestrant) 联合使用的效果。在该试验中, Palbociclib 组的 PFS 显著长于对照组 (9.5 个月 *vs* 4.6 个月, $HR=0.46, P<0.0001$)^[9-10]。中位随访时间为 73.3 个月, 虽然 Palbociclib 组 OS 的改善差异无统计学意义 (34.8 个月 *vs* 28 个月, $HR=0.81, P=0.0221$), 但亚组分析显示, 在内分泌敏感疾病患者中, Palbociclib 联合治疗组的中位 OS 为 39.7 个月, 而对照组为 29.5 个月 ($HR=0.76, P=0.011$), 显示出显著的 OS 获益; 在既往未接受过化疗的患者 Palbociclib 组的中位 OS 长于对照组 (39.3 个月 *vs* 29.7 个月, $HR=0.72, P=0.008$)^[11-12], 显示了 Palbociclib 与 Fulvestrant 联合治疗的强大效果。

2.1.2 Ribociclib Ribociclib 在多项临床试验中显示了强劲的疗效, 优势在于其相对较高的选择性和较好的安全性数据。特别是在与 Fulvestrant 或 Letrozole 联合使用时, Ribociclib 显示了显著的疗效, 并且在联合卵巢功能抑制 (Ovarian function suppression, OFS) 绝经前女性患者中的治疗也表现出良好的效果。其主要的临床试验结果为: ① MONALEESA-2 试验: 这是 Ribociclib 的关键 III 期临床试验, 评估了 Ribociclib 联合 Letrozole 用于晚期 HR 阳性乳腺癌的疗效。试验结果表明, Ribociclib 组的中位 PFS 显著长于对照组 (20.2 个月 *vs* 12.8 个月, $HR=0.59, P<0.001$), 显示了 Ribociclib 在延长 PFS 方面的显著作用。中位随访 6.6 年, 进一步公布了关键次要研究终点 OS 的结果, Ribociclib 组的中位 OS 较对照组显著延长 12.5 个月 (63.9 个月 *vs* 51.4 个月, $HR=0.76$, 双侧 $P=0.008$)^[13]。② MONALEESA-7 试验: 这项试验主要针对绝经前或围绝经期 HR 阳性晚期乳腺癌患者, 比较 Ribociclib 联合内分泌治疗和单独使用内分泌治疗的疗效。结果显示, Ribociclib 组的中位 PFS 为 23.8 个月, 而对照组为 13.0 个月 ($HR=0.55, P<0.001$)^[14], 中位 OS Ribociclib 组 58.7 个月 *vs* 对照组 48.0 个月 ($HR=0.71, 95\%CI 0.54\sim 0.95$)。证明了 Ribociclib 在联合 OFS 的绝经前女性患者中的

获益和安全性^[15]。③ MONALEESA-3 试验: 该试验评估了 Ribociclib 联合 Fulvestrant 一线或二线治疗晚期 HR 阳性乳腺癌的疗效。结果表明, Ribociclib 组的中位 PFS 显著长于对照组 (20.5 个月 *vs* 12.8 个月, $HR=0.593, P<0.001$)^[16], 其中一线治疗亚组 Ribociclib 组中位 PFS 达 33.6 个月, 而对照组仅为 19.2 个月。中位随访 70.8 个月, 关键次要终点 OS 分析显示: Ribociclib 组中位 OS 52.2 个月 *vs* 对照组 41.5 个月 ($HR=0.75, 95\%CI 0.62\sim 0.92$), 其中一线治疗亚组 Ribociclib 中位 OS 高达 67.6 个月, 而对照组仅为 51.8 个月, 相比延长 OS 15.8 个月^[17]。进一步证实了 Ribociclib 的有效性和耐受性。

2.1.3 Abemaciclib Abemaciclib 与以上两种药物不同, 它具有更广泛的 CDK 抑制谱, 包括 CDK4、CDK6 及 CDK9。其主要的临床试验结果为: ① MONARCH-2 试验: 该试验评估了 Abemaciclib 联合 Fulvestrant 用于晚期 HR 阳性乳腺癌的疗效。结果显示, Abemaciclib 组的中位 PFS 显著长于对照组 (16.4 个月 *vs* 9.3 个月, $HR=0.55, P<0.001$)^[18], 表明 Abemaciclib 联合 Fulvestrant 在延长 PFS 方面的显著效果。OS 方面也可以看到明显的优势, 中位 OS 改善 9.4 个月 (Abemaciclib 组 46.7 个月 *vs* 对照组 37.3 个月, $HR=0.757; P=0.0137$)^[19]。② MONARCH-3 试验: 该试验评估了 Abemaciclib 与非甾体芳香化酶抑制剂 (Nonsteroidal aromatase inhibitor, NSAI) 联合用于治疗 HR 阳性晚期乳腺癌患者的有效性。试验结果显示, Abemaciclib 组的中位 PFS 显著长于对照组 (28.2 个月 *vs* 14.8 个月, $HR=0.54, P<0.001$)^[20], 证明了 Abemaciclib 的有效性。在最终的 OS 分析方面, 经过大约 8.1 年的中位随访, Abemaciclib 联合 NSAI 治疗组与对照组相比, 显示出治疗组 OS 的数值更长, 但没有统计学意义 (中位 OS: 66.8 个月 *vs* 53.7 个月, $HR=0.804$; 双侧 $P=0.0664$)。但 PFS 的益处最终 OS 分析中仍然持续存在^[21]。

2.1.4 达尔西利 首个中国原研 CDK4/6 抑制剂。引入了哌啶结构, 消除了谷胱甘肽捕获风险, 降低了潜在的肝脏毒性, 长期服药可能更安全。不良反应以中性粒细胞减少为主, 3/4 级肝脏毒性在同类最低。100% 中国人群研究, 并同时入组绝经前或围绝经期、绝经后患者, 可能更贴近中国乳腺癌诊疗现状。其主要的临床试验结果为: ① DAWNA-1 试验: 该试验评估了达尔西利联合 Fulvestrant 用于晚期 HR 阳性乳腺癌的疗效。结果显示, 达尔西利组中位 PFS 显著长于对照组 (16.6 个月 *vs* 7.2 个月, $HR=0.50, P<$

0.000 1), PFS 获益在绝经后妇女 ($HR=0.44$, 95% $CI:0.31\sim0.62$) 和绝经前或围绝经期妇女 ($HR=0.55$, 95% $CI:0.37\sim0.82$) 中一致^[22-23]。表明达尔西利联合 Fulvestrant 在延长 PFS 方面的显著效果。② DAWNA-2 试验: 评估达尔西利联合来曲唑或阿那曲唑一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的疗效和安全性, 结果显示, 与安慰剂 + 来曲唑/阿那曲唑相比, 达尔西利 + 来曲唑/阿那曲唑显著改善 PFS (30.6 个月 vs 18.2 个月, $HR=0.51$, $P<0.001$)^[24], 证明了达尔西利的有效性。

2.2 在早期乳腺癌的临床试验结果分析 关于 CDK4/6 抑制剂在早期 HR 阳性乳腺癌的辅助治疗中, 既往的 PALLAS 试验结果显示, 在无侵袭性疾病生存期 (Invasive disease-free survival, iDFS)、无乳腺癌复发生存期 (Invasive breast cancer-free survival, iBCFS)、无远处复发生存期 (Distant recurrence-free survival, DRFS)、无局部复发生存率 (Local recurrence-free survival, LRFS) 和 OS 次要终点方面, Palbociclib 与对照组之间也均无显著差异。而 MonarchE 和 NATALEE 的研究却为 HR 阳性乳腺癌的术后辅助治提供了新的证据。

MonarchE 研究, 纳入了淋巴结阳性数 ≥ 4 个或淋巴结阳性数 1~3 个但有高危因素 (组织学 3 级或 $T\geq 5$ cm 或 $Ki-67\geq 20\%$) 的患者。研究表明, 在至少 5 年的标准内分泌基础上加用 2 年的阿贝西利可以进一步降低患者的复发风险, 特别是对高风险患者。研究的早期结果证实, 阿贝西利联合内分泌辅助治疗显著改善高危早期乳腺癌患者的 2 年 iDFS (阿贝西利组 92.2% vs 对照组 88.7%, $HR=0.75$, $P=0.01$), 并且绝经前女性患者获益更显著 ($HR=0.63$)^[25]。而在 2023 年圣安东尼奥乳腺癌会议 (San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS) 上更新了 MonarchE 随访 54 个月的结果, 进一步证实了阿贝西利 + 内分泌辅助治疗的 iDFS 获益。5 年 iDFS 阿贝西利组 83.6% vs 对照组 76.0% (获益 7.6%), iDFS 事件风险显著降低 32% ($HR=0.680$, $P<0.001$)。此外, 5 年 DRFS 率绝对获益达到 6.7%, DRFS 事件的风险降低 32.5% ($HR=0.675$, 95% $CI:0.588\sim0.774$)^[26]。显示了阿贝西利 + 内分泌治疗继续降低治疗完成后发生侵袭性和远处疾病复发的风险。但在对列 2 中 (N1 且 $T<5$ cm、非 G3, 仅 $Ki67\geq 20\%$) 尚未观察到 iDFS、DRFS 的获益, 因此, 对于 N1 仅伴有 $Ki67\geq 20\%$ 一个风险因素的患者, 是否能够从阿贝西利辅助治疗中获益仍然值得思考。

NATALEE 研究, 纳入了包含淋巴结阴性在内的

II 期及 III 期患者 (T2N0 患者需为组织学 3 级或组织学 2 级伴 $Ki-67\geq 20\%$ 或基因检测高危)。研究表明, 在标准辅助 NSAI 治疗至少 5 年的内分泌基础上加用 3 年的 Ribociclib 治疗可以显著降低复发风险。2023 年 SABCS 公布了中位随访 33.3 个月后的结果, 显示 Ribociclib + NSAI 组的 3 年 iDFS 率优于对照组 (90.7% vs 87.6%, $HR=0.749$, 95% $CI:0.628\sim0.892$, $P=0.000 6$)^[27]。2024 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 会议上 N0 亚组的数据分析表明, RIB+NSAI 可以改善 N0 且伴有高危因素患者的 3 年 iDFS (93.2% vs 90.6%; $HR=0.72$; 95% $CI:0.41\sim1.27$)、3 年的无远处疾病生存率 (Distant disease-free survival, DDFS) (94.3% vs 91.5%; $HR=0.70$; 95% $CI:0.38\sim1.29$) 和 3 年的 DRFS (96.3% vs 92.5%; $HR=0.58$; 95% $CI:0.29\sim1.17$)^[28]。2024 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会会议上, NATALEE 研究进一步披露了中位随访 44.2 个月的研究结果。结果证实在整体人群中, Ribociclib + NSAI 组的 4 年 iDFS 绝对获益为 4.9% (88.5% vs 83.6%, $HR=0.715$, $P<0.000 1$)。亚组分析显示, 临床比较关注的 II 期亚组患者的 4 年 iDFS 绝对获益可提高 4.3%, 伴有高危因素的 N0 亚组患者可提高 5.1%^[29]。相较于 NATALEE 研究既往报道的结果, 此次 4 年随访结果 Ribociclib + NSAI 组与 NSAI 组之间的 iDFS 绝对获益进一步扩大, 再次证实了 Ribociclib 辅助强化治疗方案能够为 II~III 期患者带来持续的 iDFS 获益, 为临床实践再次增添了用药信心。基于 NATALEE 研究阳性成果, 目前 FDA 正式批准 Ribociclib 联合芳香酶抑制剂 (AI), 作为高复发风险的 HR+/HER2- II 期和 III 期早期乳腺癌患者的辅助治疗, 包括无淋巴结转移 (N0) 的患者, 这意味着 CDK4/6 抑制剂辅助强化治疗覆盖人群将扩大近一倍, 将为更多 HR+/HER2-早期乳腺癌患者带来治愈希望。

相较于 MonarchE 研究, NATALEE 研究在设计上存在以下不同之处: ① 入组更广泛的 II 期和 III 期 HR+/HER2-早期乳腺癌患者, 包括 N0 患者。② Ribociclib 使用比晚期乳腺癌治疗剂量 (600 mg) 更低的起始剂量 (400 mg), 目的是在不影响疗效的情况下最大限度地减少对患者生活质量的影响。③ Ribociclib 的治疗时长为 3 年, 较长的治疗时间可能会更好的延长细胞周期停滞, 促使更多的肿瘤细胞衰老和死亡, 以降低复发风险。

这些研究为将 CDK4/6 抑制剂整合到早期乳腺

癌治疗中提供了强有力的支持。另外一项关于达尔西利的辅助研究试验,该试验评估了受研究者选择的标准辅助内分泌治疗至少 5 年±2 年达尔西利治疗,目前该研究还在随访阶段,试验结果未公布。我们也期待首个中国原研 CDK4/6 抑制剂,为中国乳腺癌患者带来新的治疗选择。

3 CDK4/6 抑制剂的安全性与耐受性

CDK4/6 抑制剂,如哌柏西利、阿贝西利、达尔西利、瑞波西利均已在中国获得批准用于 HR 阳性晚期乳腺癌的治疗。但 CDK4/6 抑制剂在临床应用中也表现出了一定的安全性问题,不同 CDK4/6 抑制剂在选择性和副作用方面略有差异。尤其是在长期治疗过程中,需要对患者进行定期的监测和评估。

骨髓抑制是 CDK4/6 抑制剂常见的不良反应之一,主要表现为血细胞计数的下降,尤其是中性粒细胞和血小板计数。这些不良反应可以通过充分的血液学监测和适当的剂量调整得到管理。

胃肠道副作用也是这些治疗药物的一个显著特点,包括恶心、呕吐、腹泻等。这些不良反应可能会影响患者的生活质量,但在大多数情况下都是可管理的。例如,阿贝西利对 CDK4 的选择性较高,因此相对于其他 CDK4/6 抑制剂,血液学毒性较低。然而,阿贝西利对细胞周期蛋白依赖性激酶 9 (Cyclin-dependent kinase 9, CDK9) 的抑制作用,抑制 CDK9 可潜在改变糖原合酶激酶 3 (Glycogen synthase kinase 3, GSK3) 介导的级联效应,可能导致特定类型的胃肠道毒性,这是治疗时需要注意的。

此外,肝功能异常和皮肤及皮下组织不良反应也是临床上需要注意的问题。在治疗期间,应定期检查患者的肝功能,并在出现皮肤反应时及时使用适当的药物进行治疗。

为了确保患者的治疗效果和最小化不良反应,医疗团队需要仔细监测患者的临床表现和生化指标,并在必要时进行剂量调整或采取其他干预措施。通过有效的干预措施,可以为患者提供安全有效的治疗体验。

4 CDK4/6 抑制剂的未来发展

随着对 CDK4/6 抑制剂作用机制的深入了解,未来的研究可能会揭示新的生物标志物,以帮助预测患者对这些抑制剂的响应,从而实现更精准的个体化的治疗选择。这种能力的增强将进一步优化乳腺癌的治疗方案,提高治疗效果,降低不良反应。

此外,进一步研究还可能发现 CDK4/6 抑制剂与其他治疗方式的组合(如内分泌治疗、靶向治疗或免疫治疗的联合),可能会进一步提高治疗效果,克服治

疗抵抗。随着对这些药物作用机制的更深入了解,未来有望开发出更有效、副作用更小的新型 CDK4/6 抑制剂,实现更高级别的个性化治疗。

5 小结及展望

CDK4/6 抑制剂在 HR 阳性乳腺癌治疗中表现出显著的疗效。通过不同药物的比较和临床数据的综合分析,可以更好地理解这些药物在不同患者群体中的应用价值。另外,随着不同的 CDK4/6 抑制剂的医保落地和适应症获批,将会看到 CDK4/6 抑制剂会更加广泛应用于 HR 阳性乳腺癌的术后辅助治疗。这一趋势为 HR 阳性乳腺癌的术后辅助治疗提供了新的治疗选择。甚至,CDK4/6 抑制剂用于可手术乳腺癌新辅助治疗的探索也可能会再次改变临床实践。尽管还存在一些挑战,但长远来看,CDK4/6 抑制剂的潜力和临床数据的不断积累为患者带来了更多治疗选择,对提高乳腺癌治疗效果具有重要意义。随着研究的深入和治疗方法的不断优化,相信 CDK4/6 抑制剂将在未来乳腺癌的综合治疗中发挥更大的作用。

【参考文献】

- [1] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review [J]. JAMA, 2019, 321(3): 288-300.
- [2] GOMIS R R, GAWRZAK S. Tumor cell dormancy [J]. Mol Oncol, 2017, 11(1): 62-78.
- [3] PAN H C, GRAY R, BRAYBROOKE J, *et al.* 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years [J]. N Engl J Med, 2017, 377(19): 1836-1846.
- [4] BRIA E, CARLINI P, CUPPONE F, *et al.* Early recurrence risk: aromatase inhibitors versus tamoxifen [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2010, 10(8): 1239-1253.
- [5] WANGCHINDA P, ITHIMAKIN S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer [J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 223.
- [6] FINN R S, CROWN J P, LANG I, *et al.* The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 25-35.
- [7] FINN R S, MARTIN M, RUGO H S, *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(20): 1925-1936.
- [8] SLAMON D J, DIÉRAS V, RUGO H S, *et al.* Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(9): 994-1000.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] CRISTOFANILLI M, RUGO H S, IM S A, *et al*. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): updated analyses from PALOMA-3[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 1000.
- [12] CRISTOFANILLI M, RUGO H S, IM S A, *et al*. 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[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(16): 3433-3442.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] LU Y S, IM S A, COLLEONI M, *et al*. 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[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 851-859.
- [16] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, *et al*. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 1015-1024.
- [17] NEVEN P, FASCHING P A, CHIA S, *et al*. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant[J]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1): 103.
- [18] SLEDGE G W Jr, TOI M, NEVEN P, *et al*. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25): 2875-2884.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] GOETZ M P, TOI M, HUOBER J, *et al*. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(8): 718-727.
- [22] ZHANG P, ZHANG Q Y, HU X, *et al*. 229P Dapiciclib plus fulvestrant in HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC): updated analysis from the phase III DAWNA-1 trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S642-S643.
- [23] 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.
- [24] ZHANG P, ZHANG Q Y, TONG Z S, *et al*. Dapiciclib 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[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6): 646-657.
- [25] JOHNSTON S R D, HARBECK N, HEGG R, *et al*. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(34): 3987-3998.
- [26] RASTOGI P, OSHAUGHNESSY J, MARTIN M, *et al*. 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[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(9): 987-993.
- [27] HORTOBAGYI G, STROYAKOVSKY D, YARDLEY D, *et al*. Abstract GS03-03: ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2-early breast cancer: final invasive disease-free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(9_Supplement): GS03-3-GS03-03.
- [28] YARDLEY D A, UNTCH M, BARRIOS C H Sr, *et al*. Baseline (BL) characteristics and efficacy endpoints for patients (pts) with node-negative (N0) HR+/HER2-early breast cancer (EBC): natalee trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 512.
- [29] FASCHING P A, STROYAKOVSKIY D, YARDLEY D, *et al*. LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2-early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1207.

(收稿日期:2024-12-29;修回日期:2025-04-28;编辑:刘灵敏)