

CDK4/6 抑制剂联合内分泌药物治疗 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌疗效与安全性的 Meta 分析^Δ

黄聪聪*, 彭 靖, 肖勋立#, 何学珍(井冈山大学附属医院药剂科, 江西 吉安 343000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)22-2787-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.22.18



摘要 目的 评价4种周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)抑制剂(达尔西利、阿贝西利、瑞波西利、哌柏西利)联合内分泌药物治疗激素受体(HR)阳性/人表皮生长因子受体2(HER2)阴性乳腺癌的疗效和安全性。方法 计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据、维普网,收集CDK4/6抑制剂联合内分泌药物(试验组)对比单用内分泌药物或联用安慰剂(对照组)的随机对照试验(RCT),检索时限为建库至2023年4月。筛选文献、数据提取和质量评价后,采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。结果 共纳入22篇文献,涉及15项RCT,合计18 574例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的无进展生存期[HR=0.77, 95%CI(0.74, 0.79), $P<0.000\ 01$]、总生存期[HR=0.91, 95%CI(0.87, 0.94), $P<0.000\ 01$]、客观缓解率[OR=1.71, 95%CI(1.51, 1.93), $P<0.000\ 01$]、临床获益率[OR=1.73, 95%CI(1.52, 1.95), $P<0.000\ 01$]均显著优于对照组。试验组患者的 ≥ 3 级不良反应[OR=10.28, 95%CI(6.97, 15.17), $P<0.000\ 01$]、中性粒细胞减少[OR=65.09, 95%CI(36.43, 116.31), $P<0.000\ 01$]、白细胞减少[OR=22.90, 95%CI(15.40, 34.04), $P<0.000\ 01$]、贫血[OR=5.71, 95%CI(4.51, 7.22), $P<0.000\ 01$]、腹泻[OR=3.00, 95%CI(1.19, 7.51), $P<0.05$]、恶心[OR=1.99, 95%CI(1.52, 2.60), $P<0.000\ 01$]发生率均显著高于对照组。结论 CDK4/6抑制剂联合内分泌药物治疗HR阳性/HER2阴性乳腺癌的疗效显著,不良反应发生率较高,尤其是血液毒性反应。

关键词 周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂;内分泌药物;激素受体阳性/人表皮生长因子受体2阴性乳腺癌;疗效;安全性

Meta-analysis of efficacy and safety of CDK4/6 inhibitor combined with endocrine in the treatment of HR⁺/HER2⁻ breast cancer

HUANG Congcong, PENG Jing, XIAO Xunli, HE Xuezheng (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Jingtangshan University, Jiangxi Ji'an 343000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of four cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors (dalpicilib, abemaciclib, ribociclib, palbociclib) combined with endocrine drugs in the treatment of hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR⁺/HER2⁻) breast cancer. **METHODS** Computer searches were conducted on PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI, Wanfang data and VIP to collect randomized controlled trials (RCTs) about CDK4/6 inhibitors combined with endocrine drugs (trial group) versus endocrine drugs alone or combined with placebo (control group). The search period was from the establishment of the database to April 2023. After literature screening, data extraction and quality evaluation, a meta-analysis was conducted by using RevMan 5.4.1 software. **RESULTS** A total of 22 articles were included, involving 15 RCTs with a total of 18 574 patients. The meta-analysis results showed that the progression free survival [HR=0.77, 95%CI (0.74, 0.79), $P<0.000\ 1$], overall survival [HR=0.91, 95%CI (0.87, 0.94), $P<0.000\ 01$], objective response rate [OR=1.71, 95%CI (1.51, 1.93), $P<0.000\ 01$] and clinical benefit rate [OR=1.73, 95%CI (1.52, 1.95), $P<0.000\ 01$] of the trial group were significantly better than control group. The incidence of adverse drug reactions ≥ 3 levels [OR=10.28, 95%CI (6.97, 15.17), $P<0.000\ 01$], neutropenia [OR=65.09, 95%CI (36.43, 116.31), $P<0.000\ 01$], leukopenia [OR=22.90, 95%CI (15.40, 34.04), $P<0.000\ 01$], anemia [OR=5.71, 95%CI (4.51, 7.22), $P<0.000\ 01$], diarrhea [OR=3.00, 95%CI (1.19, 7.51), $P<0.05$] and nausea [OR=1.99, 95%CI (1.52, 2.60), $P<0.000\ 01$] in the trial group was significantly higher than control group. **CONCLUSIONS** The combination of CDK4/6 inhibitors and endocrine drugs has a significant effect on HR⁺/HER2⁻ breast cancer, with a high incidence of adverse reactions, especially hematotoxicity.

KEYWORDS cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors; endocrine drugs; hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer; efficacy; safety

^Δ 基金项目 江西省卫生健康委科技计划项目(No.20203788);江西省中医药科研基金基础类研究项目(No.2019A332);吉安市指导性科技计划项目(No.20233-043599)

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:肿瘤临床药学及相关基础研究。E-mail:946059792@qq.com

通信作者 副主任中药师。研究方向:中药抗肿瘤、护肝等相关基础研究。E-mail:13707067639@163.com

全球统计数据显示,2020年新增乳腺癌患者约230万例,乳腺癌已成为女性最常见的肿瘤^[1]。乳腺癌是一种异质性疾病,以激素受体(hormone receptor, HR)阳性、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性为常见亚型,其中HR阳性患

者占乳腺癌患者的70%以上^[2-3]。对于HR阳性乳腺癌患者,临床常用的治疗手段为内分泌药物治疗,包括芳香化酶抑制剂等。虽然该疗法可明显延长患者生存期^[4-5],但几乎所有患者均会出现耐受能力下降^[6],使得内分泌药物治疗的效果受到很大限制,因此寻找解决内分泌药物耐药的方法就显得尤为重要。

周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂可通过抑制视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)蛋白磷酸化来阻止细胞周期从G₁期过渡到S期,从而促进肿瘤细胞衰老、凋亡^[6]。已有研究表明,与单用内分泌药物比较,CDK4/6抑制剂联合内分泌药物能够提高HR阳性/HER2阴性乳腺癌患者的疗效,显著延长患者的生存期^[7]。近年来,不断有关于CDK4/6抑制剂的新的研究数据公布和新的CDK4/6抑制剂上市,目前已上市的CDK4/6抑制剂包括达尔西利、阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利。为此,本研究系统性评价了上述4种CDK4/6抑制剂联合内分泌药物治疗HR阳性/HER2阴性乳腺癌的疗效和安全性,旨在为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种限定为中文或英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为HR阳性/HER2阴性乳腺癌患者。

1.1.3 干预措施

试验组患者给予CDK4/6抑制剂联合内分泌药物;对照组患者单用内分泌药物或联用安慰剂。CDK4/6抑制剂包括达尔西利、阿贝西利、瑞波西利、哌柏西利;内分泌药物包括来曲唑、阿那曲唑、氟维司群等。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标为:(1)无进展生存期(progression free survival, PFS);(2)总生存期(overall survival, OS);(3)客观缓解率(objective response rate, ORR);(4)临床获益率(clinical benefit rate, CBR);(5)不良反应发生率。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)个案报道、综述和Meta分析;(2)动物或细胞的基础研究;(3)缺乏数据的临床研究、会议摘要和重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据、维普网。中文检索词为“乳腺癌”“乳腺肿瘤”“乳腺癌症”“达尔西利”“阿贝西利”“瑞波西利”“哌柏西利”;英文检索词为“breast

neoplasms”“breast cancer”“darpiciclib”“abemaciclib”“ribociclib”“palbociclib”。检索时限均为建库至2023年4月。采用主题词与自由词相结合的方式检索。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立筛选文献,如遇分歧,双方协商或由第3位研究者解决。如果多篇文献来自同一个RCT,则选取最新公布的数据。提取资料包括:第一作者、发表年份、例数、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册推荐的5.1.0偏倚风险评估工具对文献质量进行评价,具体包括:随机序列产生、分配隐藏、对实施者和参与者采用盲法、研究结果评估、结果数据完整性、选择性报告结果、其他偏倚,每项均分为“高风险”“低风险”“不清楚”^[8]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。PFS、OS使用风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示,ORR、CBR及不良反应发生率采用比值比(odds ratio, OR)及其95%CI表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性。若 $P>0.05$ 且 $I^2<50%$,表示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析;若各组间异质性明显,则进行敏感性分析和描述性分析。采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检共获得文献10 450篇,经阅读标题、摘要及全文后,最终纳入文献22篇^[9-30];涉及15项RCT,合计18 574例患者。所有研究均为随机对照、双盲、II或III期试验,其中试验组9 932例、对照组8 642例。文献筛选流程图1,纳入研究基本信息见表1。

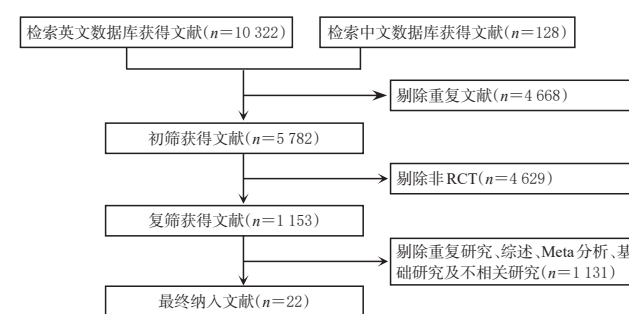


图1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的质量评价

所有研究均为RCT^[9-30],均描述了随机分配方法和分配隐藏方法,结果数据均完整,均未选择性报道结果,均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 PFS

12项研究报道了PFS^[9-11,13,15,17,19,21,24-25,27,30]。各研究

表1 纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	RCT注册号	绝经状态	例数		干预措施		结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	
Xu 2021 ^[9]	NCT03927456	任何绝经状态	241	120	达尔西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①③④⑤
Xu 2022 ^[10]	NCT03966898	任何绝经状态	303	153	达尔西利+来曲唑/阿那曲唑	安慰剂+来曲唑/阿那曲唑	①
Sledge 2017 ^[11]	NCT02107703	任何绝经状态	446	223	阿贝西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①③④⑤
Sledge 2020 ^[12]	NCT02107703	任何绝经状态	446	223	阿贝西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	②⑤
Johnston 2019 ^[13]	NCT02246621	绝经后	328	165	阿贝西利+来曲唑/阿那曲唑	安慰剂+来曲唑/阿那曲唑	①③④⑤
Johnston 2023 ^[14]	NCT03155997	任何绝经状态	2 808	2 829	阿贝西利+内分泌药物	内分泌药物	②⑤
Hortobagyi 2016 ^[15]	NCT01958021	绝经后	334	334	瑞波西利+来曲唑	安慰剂+来曲唑	①③④⑤
Hortobagyi 2022 ^[16]	NCT01958021	绝经后	334	334	瑞波西利+来曲唑	安慰剂+来曲唑	②⑤
Slamon 2018 ^[17]	NCT02422615	绝经后	484	242	瑞波西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①③④⑤
Slamon 2021 ^[18]	NCT02422615	绝经后	484	242	瑞波西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	②⑤
Tripathy 2018 ^[19]	NCT02278120	绝经前	335	337	瑞波西利+内分泌药物	安慰剂+内分泌药物	①③④⑤
Lu 2022 ^[20]	NCT02278120	绝经前	335	337	瑞波西利+内分泌药物	安慰剂+内分泌药物	②⑤
Finn 2015 ^[21]	NCT00721409	绝经后	84	81	哌柏西利+来曲唑	来曲唑	①③④⑤
Finn 2020 ^[22]	NCT00721409	绝经后	84	81	哌柏西利+来曲唑	来曲唑	②⑤
Finn 2016 ^[23]	NCT01740427	绝经后	444	222	哌柏西利+来曲唑	安慰剂+来曲唑	③④⑤
Rugo 2019 ^[24]	NCT01740427	绝经后	444	222	哌柏西利+来曲唑	安慰剂+来曲唑	①⑤
Turner 2015 ^[25]	NCT01942135	任何绝经状态	347	174	哌柏西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①③④⑤
Cristofanilli 2022 ^[26]	NCT01942135	任何绝经状态	347	174	哌柏西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	②⑤
Xu 2022 ^[27]	NCT02297438	绝经后	169	171	哌柏西利+来曲唑	安慰剂+来曲唑	①③④⑤
Loibl 2021 ^[28]	NCT01864746	任何绝经状态	631	619	哌柏西利+内分泌药物	安慰剂+内分泌药物	②⑤
Gnant 2022 ^[29]	NCT02513394	任何绝经状态	2 884	2 877	哌柏西利+内分泌药物	内分泌药物	⑤
Albanell 2022 ^[30]	NCT02690480	绝经后	94	95	哌柏西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①③④⑤

①:PFS;②:OS;③:ORR;④:CBR;⑤:不良反应发生率。

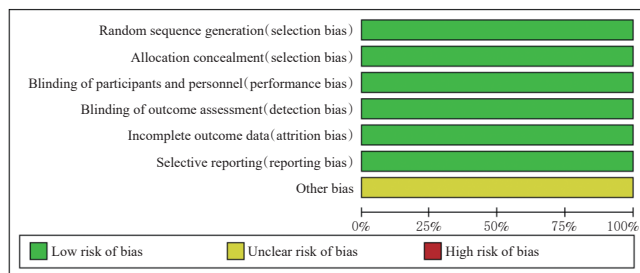


图2 偏倚风险条形图

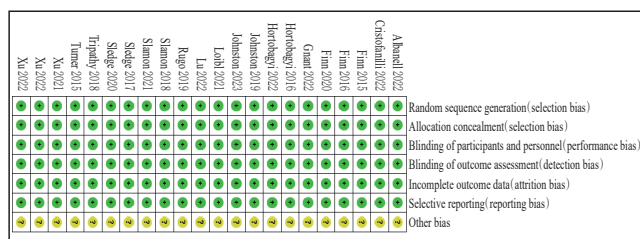


图3 偏倚风险总图

间无统计学异质性($P=0.50, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者的PFS显著长于对照组 [HR=0.77, 95%CI (0.74, 0.79) , $P<0.000 01$], 详见图4。

2.3.2 OS

8项研究报道了OS^[12, 14, 16, 18, 20, 22, 26, 28]。各研究间无统计学异质性($P=0.79, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者的OS显著长于对照组 [HR=0.91, 95%CI (0.87, 0.94) , $P<0.000 01$], 详见图5。

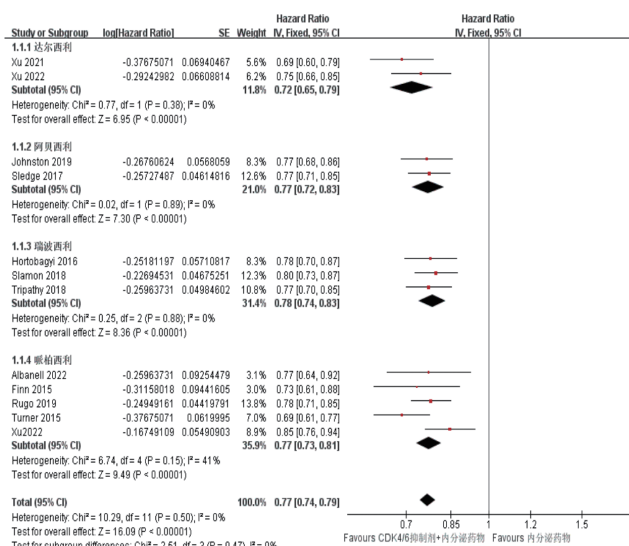


图4 PFS的Meta分析森林图

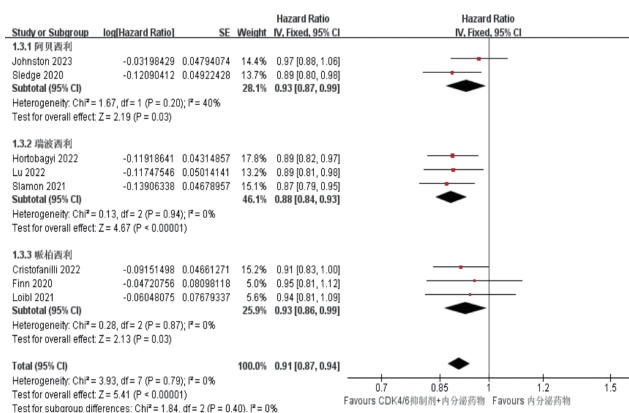


图5 OS的Meta分析森林图

2.3.3 ORR

11项研究报道了ORR^[9,11,13,15,17,19,21,23,25,27,30]。各研究间无统计学异质性($P=0.42, I^2=2%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者的ORR显著高于对照组[OR=1.71,95%CI(1.51,1.93), $P<0.00001$],详见图6。

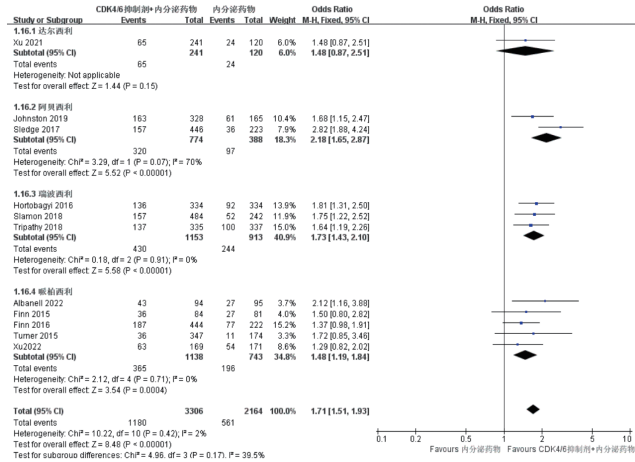


图6 ORR的Meta分析森林图

2.3.4 CBR

11项研究报道了CBR^[9,11,13,15,17,19,21,23,25,27,30]。各研究间无统计学异质性($P=0.09, I^2=38%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者的CBR显著高于对照组[OR=1.73,95%CI(1.52,1.95), $P<0.00001$],详见图7。

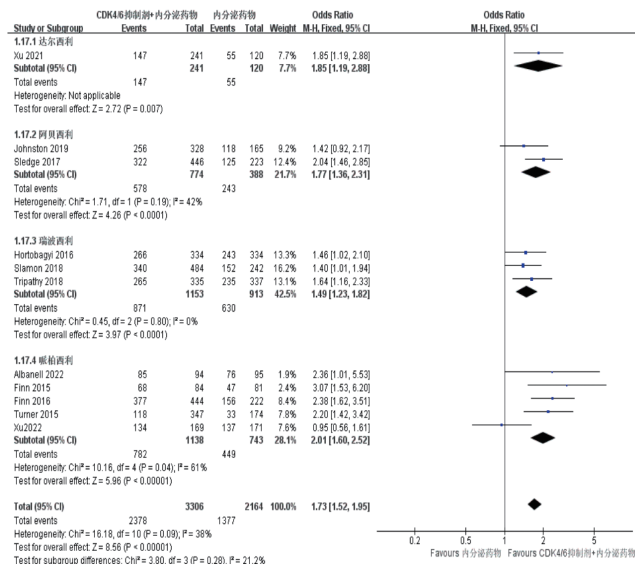


图7 CBR的Meta分析森林图

2.3.5 不良反应发生率

试验组患者 ≥ 3 级不良反应发生率、中性粒细胞减少发生率、白细胞减少发生率、贫血发生率、腹泻发生率、恶心发生率均显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表2。

表2 不良反应发生率的Meta分析结果

指标	纳入研究数	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
		P	I ² %			
≥ 3 级不良反应发生率	18 ^[9,11-16,19-27,29-30]	<0.0001	95	随机效应模型	10.28(6.97,15.17)	<0.0001
中性粒细胞减少发生率	21 ^[9,11-30]	<0.0001	95	随机效应模型	65.09(36.43,116.31)	<0.0001
白细胞减少发生率	21 ^[9,11-30]	<0.0001	88	随机效应模型	22.90(15.40,34.04)	<0.0001
贫血发生率	21 ^[9,11-30]	<0.0001	76	随机效应模型	5.71(4.51,7.22)	<0.0001
腹泻发生率	20 ^[11-30]	<0.0001	99	随机效应模型	3.00(1.19,7.51)	<0.05
恶心发生率	20 ^[9,11-26,28-30]	<0.0001	89	随机效应模型	1.99(1.52,2.60)	<0.0001

2.4 敏感性分析

以中性粒细胞减少发生率为指标,当剔除 Johnston 等^[14]研究后,各研究间的异质性改变较明显($P<0.0001, I^2=73%$),但Meta分析结果显示,试验组患者的中性粒细胞减少发生率仍显著高于对照组[OR=71.66,95%CI(51.02,100.64), $P<0.00001$],与剔除前比较未发生明显改变,表明结果较稳健。

分别以 ≥ 3 级不良反应发生率、白细胞减少发生率、贫血发生率、腹泻发生率、恶心发生率为指标,逐一剔除各项研究后,各研究间的异质性均无较大改变,Meta分析结果亦未发生明显改变,表明结果较稳健。

2.5 发表偏倚分析

分别以PFS、OS、ORR、CBR为指标绘制倒漏斗图,结果显示,各研究散点基本在倒漏斗范围内,表明本研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见图8。

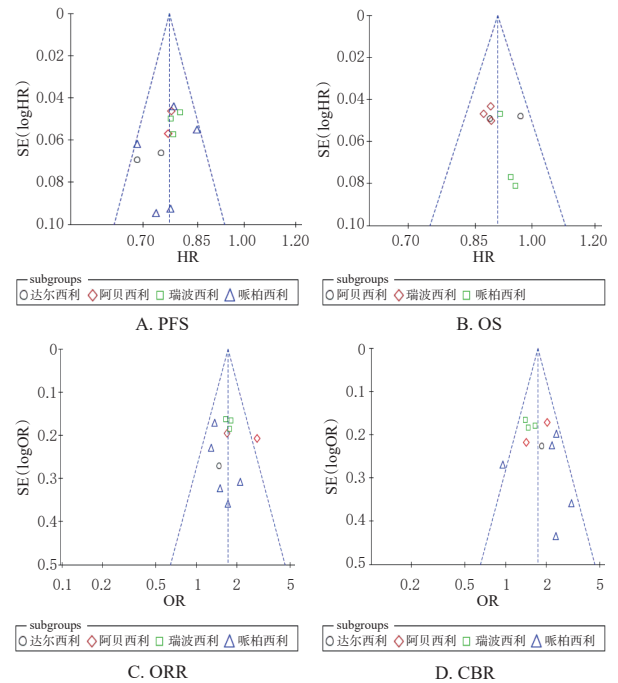


图8 PFS等指标的发表偏倚分析图

3 讨论

有研究报道,CDK4/6是细胞增殖过程中重要的调控因子,可通过与细胞周期蛋白D结合形成细胞周期蛋白D-CDK4/6复合物,而使得Rb蛋白磷酸化,继而释放转录因子E2F,促使DNA开始复制,使细胞从G₁期发展至S期^[31]。另有研究发现,许多HR阳性晚期乳腺癌患者

表现出细胞周期蛋白 D-CDK4/6-Rb 通路紊乱, 这为 CDK4/6 抑制剂治疗乳腺癌提供了理论依据^[32]。早期的 PALOMA-1 研究显示, 与单用来曲唑相比, 哌柏西利联合来曲唑可将 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌患者的 PFS 从 10.2 个月延长至 20.2 个月, 中位 OS 从 33.3 个月延长至 37.5 个月^[21]。这证明了 CDK4/6 抑制剂联合内分泌药物用于 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌患者的疗效更好。本研究结果显示, 试验组患者的 PFS、OS、ORR、CBR 均显著优于对照组。

本研究结果还显示, 试验组患者 ≥ 3 级不良反应发生率和中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血等血液毒性反应发生率以及腹泻、恶心等非血液学不良反应发生率均显著高于对照组。Onesti 等^[33]研究表明, CDK4/6 抑制剂与高血液毒性反应有关, 尤其是中性粒细胞减少。CDK4/6 抑制剂的不良反应以血液毒性反应最为常见, 其原因可能是该类制剂抑制了 CDK4/6, 而 CDK4/6 是造血前体增殖的关键调节剂^[34]。CDK4/6 抑制剂引起的骨髓抑制与化疗诱导的骨髓抑制有所不同, 化疗诱导骨髓抑制的机制是引起细胞 DNA 损伤和导致造血干细胞凋亡; 而 CDK4/6 抑制剂则是通过抑制造血干细胞从 G₁ 期发展至 S 期, 导致细胞周期停滞, 从而引起骨髓抑制, 如果停用 CDK4/6 抑制剂, 骨髓移植可迅速逆转^[35]。除了血液毒性反应外, CDK4/6 抑制剂还可能引起腹泻、恶心等非血液学不良反应。虽然 CDK4/6 抑制剂的不良反应明显, 尤其是血液毒性反应, 但目前尚未有因 CDK4/6 抑制剂不良反应而死亡的病例报道, 可见 CDK4/6 抑制剂仍然可作为乳腺癌患者治疗的一个重要选择。

综上所述, CDK4/6 抑制剂联合内分泌药物治疗 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌的疗效显著, 不良反应发生率较高, 尤其是血液毒性反应。本研究的局限性为: (1) 纳入研究的干预措施、纳入患者的状态、治疗药物不尽相同; (2) 部分临床试验还在进行中, 相关数据暂未公布。故本研究所得结论仍需要更多大样本、高质量 RCT 进行验证。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] CARDOSO F, COSTA A, SENKUS E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer(ABC 3)[J]. *Breast*, 2017, 31:244-259.

[3] HOWLADER N, ALTEKRUSE S F, LI C I, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(5):dju055.

[4] MILANI A, GEUNA E, MITTICA G, et al. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: current

evidence and future directions[J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(5):990-1001.

[5] ALFAKEEH A, BREZDEN-MASLEY C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(Suppl 1):S18-S27.

[6] BILGIN B, SENDUR MAN, ŞENER DEDE D, et al. A current and comprehensive review of cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of metastatic breast cancer[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(9):1559-1569.

[7] LI J, FU F M, YU L W, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 180(1):21-32.

[8] 秦泽敏, 易凡, 刘满想, 等. CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗晚期乳腺癌有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(4):333-339.

QIN Z M, YI F, LIU M X, et al. Efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy for advanced breast cancer: a meta-analysis[J]. *Chin J Evid Based Med*, 2018, 18(4):333-339.

[9] 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.

[10] XU B, ZHANG Q Y, ZHANG P, et al. LBA16 Dapiciclib plus letrozole or anastrozole as first-line treatment for HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer (DAWNA-2): a phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S1384-S1385.

[11] 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.

[12] 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.

[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, 5:5.

[14] 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.

[15] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A,

- et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1738-1748.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] FINN R S, BOER K, BONDARENKO I, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER⁺/HER2⁻ advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18) [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 183(2): 419-428.
- [23] 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.
- [24] RUGO H S, FINN R S, DIÉRAS V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(3): 719-729.
- [25] TURNER N C, RO J, ANDRÉ F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 209-219.
- [26] CRISTOFANILLI M, RUGO H S, IM S A, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in women with HR⁺/HER2⁻ ABC: updated exploratory analysis of PALOMA-3, a double-blind, phase III randomized study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(16): 3433-3442.
- [27] XU B H, HU X C, 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.
- [28] LOIBL S, MARMÉ F, MARTIN M, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the penelope-B trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14): 1518-1530.
- [29] GNANT M, DUECK A C, FRANTAL S, et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: the PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(3): 282-293.
- [30] ALBANELL J, MARTÍNEZ M T, RAMOS M, et al. Randomized phase II study of fulvestrant plus palbociclib or placebo in endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-advanced breast cancer: GEICAM/2014-12 (FLIPPER) [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 161: 26-37.
- [31] DUKELOW T, KISHAN D, KHASRAW M, et al. CDK4/6 inhibitors in breast cancer[J]. *Anti Cancer Drugs*, 2015, 26(8): 797-806.
- [32] FINN R S, 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* [J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(5): R77.
- [33] ONESTI C E, JERUSALEM G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(3): 283-298.
- [34] LAURENTI E, FRELIN C, XIE S, et al. CDK6 levels regulate quiescence exit in human hematopoietic stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3): 302-313.
- [35] SPRING L M, WANDER S A, ANDRE F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future[J]. *Lancet*, 2020, 395(10226): 817-827.

(收稿日期:2023-05-05 修回日期:2023-10-25)

(编辑:陈宏)