

# 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



秦泽敏<sup>1</sup>, 易凡<sup>1</sup>, 刘满想<sup>2</sup>, 关泉林<sup>2</sup>, 袁文臻<sup>2</sup>

1. 兰州大学第一临床医学院(兰州 730000)  
2. 兰州大学第一医院肿瘤外科(兰州 730000)

**【摘要】** 目的 系统评价 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗晚期乳腺癌的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集有关 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗晚期乳腺癌的随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至 2017 年 10 月 13 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 4 个 RCT, 共计 2 524 例患者。Meta 分析结果显示: 与安慰剂联合内分泌治疗相比, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可延长晚期乳腺癌患者中位无进展生存率[RR=0.53, 95%CI (0.47, 0.60),  $P<0.000\ 01$ ], 提高客观缓解率[RR=1.67, 95%CI (1.47, 1.91),  $P<0.000\ 01$ ]。但两组在临床获益率[RR=0.59, 95%CI (0.75, 1.19),  $P=0.64$ ]方面差异无统计学意义。在不良反应方面, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的嗜中性粒细胞减少[RR=49.76, 95%CI (26.85, 92.21),  $P<0.000\ 01$ ]、白细胞减少[RR=48.69, 95%CI (17.74, 133.61),  $P<0.000\ 01$ ]、贫血[RR=2.96, 95%CI (1.61, 5.42),  $P=0.000\ 5$ ]和乏力[RR=3.11, 95%CI (1.37, 7.08),  $P=0.007$ ]等不良反应发生率较高; 而在恶心、腹泻及食欲降低发生率等方面, 两组差异均无统计学意义。结论 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗晚期乳腺癌患者可提高治疗客观缓解率和延长中位无进展生存期, 但该方案可能导致嗜中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血和乏力等不良反应的发生率升高。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

**【关键词】** 晚期乳腺癌; CDK4/6 抑制剂; 内分泌治疗; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

## Efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy for advanced breast cancer: a meta-analysis

QIN Zemin<sup>1</sup>, YI Fan<sup>1</sup>, LIU Manxiang<sup>2</sup>, GUAN Quanlin<sup>2</sup>, YUAN Wenzhen<sup>2</sup>

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China  
2. Department of Oncological Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China  
Corresponding author: GUAN Quanlin, Email: guanquanlin@163.com

**【Abstract】 Objective** To systematically review the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy for advanced breast cancer. **Methods** PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and VIP databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy for advanced breast cancer from inception to Oct 13<sup>th</sup>, 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then, meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 4 RCTs involving 2 524 patients were included. The results of meta-analysis showed that: compared with placebo combined with endocrine therapy, CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy could improve the median progression free survival rate (RR=0.53, 95%CI 0.47 to 0.60,  $P<0.000\ 01$ ) and the objective response rate (RR=1.67, 95%CI 1.47 to 1.91,  $P<0.000\ 01$ ). While there was no statistical difference in clinical benefit rate (RR=0.59, 95%CI 0.75 to 1.19,  $P=0.64$ ). In terms of adverse reactions, CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy had higher rates of neutropenia (RR=49.76, 95%CI 26.85 to 90.21,  $P<0.000\ 01$ ), leukopenia (RR=48.69, 95%CI 18.74 to 133.61,  $P<0.000\ 01$ ), fatigue (RR=3.11, 95%CI 1.37 to 7.08,  $P=0.007$ ) and anemia (RR=2.96,

DOI: 10.7507/1672-2531.201710030

基金项目: 甘肃省科技支撑计划项目(编号: 1504FKCA084); 甘肃省卫生行业科研计划项目(编号: GSWST2013-16)  
通信作者: 关泉林, Email: guanquanlin@163.com

95%CI 1.61 to 5.42,  $P=0.0003$ ). There was no significant difference between two groups in nausea, diarrhea and decreased appetite. **Conclusion** CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy for the patients with advanced breast cancer can improve median progression free survival and objective response rate, while increasing the incidence of adverse events such as neutropenia, leukopenia, fatigue and anemia. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

**【Key words】** Advanced breast cancer; CDK4/6 inhibitor; Endocrine therapy; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

乳腺癌是威胁女性生命健康及生活质量的主要恶性肿瘤之一,也是45岁以下女性肿瘤死亡的首要原因。据报道,2015年中国有429.2万例乳腺癌新发病例,居女性恶性肿瘤发病率首位,约占全年新发病例的15%<sup>[1]</sup>。尽管目前乳腺癌的死亡率呈下降趋势,但对于晚期乳腺癌患者,常伴随预后不良及难以管理的并发症,严重影响患者生活质量及生存率<sup>[2]</sup>。超过70%的乳腺癌患者雌激素受体(HR)和/或孕激素受体阳性,故内分泌治疗是基础,特别是在人表皮生长因子受体2(Her2)阴性合并脏器功能衰竭的患者中<sup>[3,4]</sup>。但是,内分泌治疗药物应用2~3年后,患者发生药物抵抗的几率会大大增加<sup>[5]</sup>。为此,需要在内分泌治疗基础上探索新的治疗方案。

近年来,随着对信号转导通路及基因的进一步研究,细胞周期蛋白质依赖激酶(cyclin dependent kinase, CDK)4/6抑制剂在晚期乳腺癌中展现出巨大潜力<sup>[6,7]</sup>。在正常细胞中,CDK是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,磷酸化后会同相应的细胞周期蛋白结合,对于细胞周期G1期向S期的转化具有重要作用<sup>[8]</sup>。在恶性肿瘤中,往往存在CDK基因通路失调,促进癌细胞的增殖及转化。因此,对于晚期乳腺癌患者,可以通过联合应用CDK4/6抑制剂和内分泌治疗提高治疗乳腺癌的疗效。目前,CDK4/6抑制剂主要包括Palbociclib、Ribociclib和Abemaciclib,其临床研究正在开展,已经展现出较好的疗效,但其具体疗效大小不明,且增加的不良反应令人担忧<sup>[9]</sup>。因此本研究系统评价CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗晚期乳腺癌的有效性和安全性,以期为临床应用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

**1.1.2 研究对象** 经病理学或细胞学确诊的无法手术切除的HR阳性、Her2阴性的局部或远处转移的

乳腺癌患者, ECOG评分0~2分。

**1.1.3 干预措施** 试验组: CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗; 对照组: 安慰剂联合内分泌治疗。

**1.1.4 结局指标** ①中位无进展生存率(median PFS); ②客观缓解率(ORR); ③临床获益率(CBR), ④3~5级治疗相关性不良反应发生率。

**1.1.5 排除标准** ①非中、英文文献; ②对重复发表或数据有重叠的研究, 仅纳入最新、最全数据的研究; ③数据不可提取且联系作者无果。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data和VIP数据库, 搜集有关CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗晚期乳腺癌的RCT, 检索时限均从建库至2017年10月13日。同时追溯已纳入文献的参考文献, 以扩大检索范围。如遇资料缺乏或临床试验报告不详, 则通过邮件与作者取得联系以获取相关信息。中文检索词包括: 乳腺癌、乳腺肿瘤、内分泌治疗、CDK4/6抑制剂等; 英文检索词包括: breast neoplasm、breast cancer、breast tumor、Abemaciclib、abemaciclib、LY2835210、LY2385219、Ribociclib、LEE011、Palbociclib、Ibrance、PD0332991、PD0332991、PD0332991、endocrine therapy、Letrozole、fulvestrant。以PubMed为例, 其具体检索策略见框1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉

#### 框1 PubMed检索策略

```
#1 breast neoplasm OR breast cancer OR breast tumor
#2 Abemaciclib OR abemaciclib OR LY2835210 OR
LY2385219
#3 Ribociclib OR LEE011
#4 Palbociclib OR Ibrance OR PD 0332991 OR
PD0332991 OR PD-0332991
#5 endocrine therapy OR Letrozole OR fulvestrant
#6 #2 OR #3 OR #4
#7 #1 AND #5 AND #6
```

核对。如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要,通过邮件、电话联系原始研究作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括:①纳入研究的基本信息:研究题目、第一作者、发表杂志等;②研究对象的基线特征和干预措施;③偏倚风险评价的关键要素;④所关注的结局指标和结果测量数据。

#### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由2位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果。RCT偏倚风险评价采用Cochrane手册5.1.0推荐的RCT偏倚风险评价工具。

#### 1.5 统计分析

采用RevMan 5.3软件进行统计分析。二分类变量采用风险比(risk ratio, RR)为效应分析统计量,各效应量均提供其95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$ ),同时结合 $I^2$ 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析的水准设为 $\alpha=0.05$ 。明显的临床异质性

采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献959篇,经过逐层筛选,最终纳入4个RCT<sup>[10-13]</sup>,包括2524例患者。文献筛选流程及结果见图1。

### 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表1,偏倚风险评价结果见表2。

### 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 中位无进展生存率** 共纳入4个RCT<sup>[10-13]</sup>。固定效应模型Meta分析结果显示:CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗较安慰剂联合内分泌治疗,患者的中位无进展生存率更高[RR=0.53, 95%CI(0.47, 0.60),  $P<0.000\ 01$ ] (图2)。

**2.3.2 ORR** 共纳入4个RCT<sup>[10-13]</sup>。固定效应模型Meta分析结果显示:CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗较安慰剂联合内分泌治疗,患者的ORR更高[RR=1.67, 95%CI(1.47, 1.91),  $P<0.000\ 01$ ] (图3)。

**2.3.3 CBR** 共纳入4个RCT<sup>[10-13]</sup>。随机效应模型Meta分析结果显示:CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗与安慰剂联合内分泌治疗,患者的CBR差异无

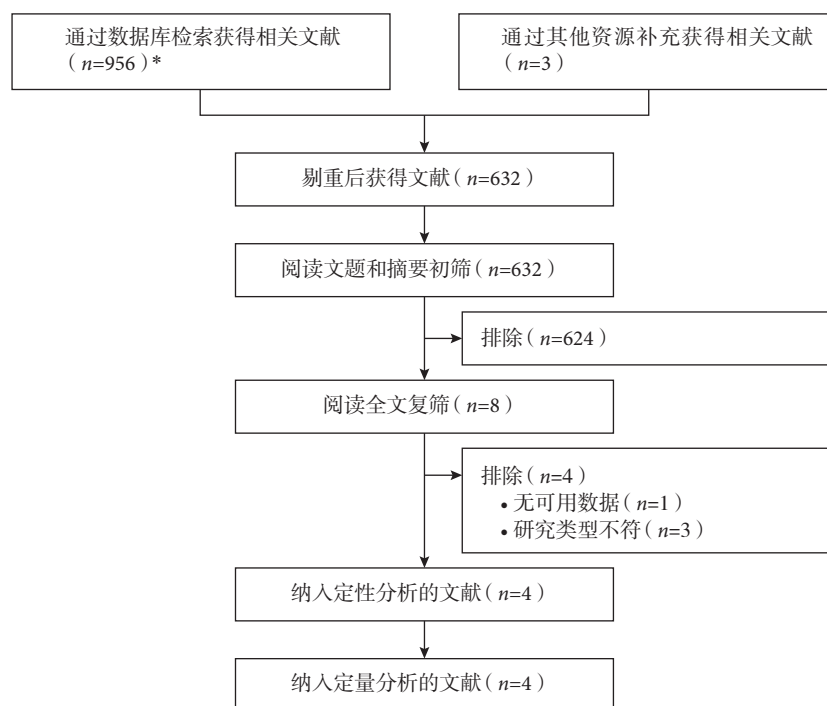


图1 文献筛选流程及结果

\*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=136)、EMbase (n=382)、The Cochrane Library (n=324)、CNKI (n=39)、VIP (n=32)、WanFang Data (n=43)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究类型	例数 (T/C)	平均年龄 (T/C, 岁)	ECOG 评分 (T/C, 例)		干预措施		结局指标	中位随访时间 (月)
				0~1 分	≥2 分	T	C		
Finn 2016 <sup>[10]</sup>	III 期 RCT	444/222	62/ 61	425/219	9/3	Palbociclib 联合来曲唑	Palbociclib 联合来曲唑	①②③④	-
Turner 2015 <sup>[11]</sup>	III 期 RCT	347/174	57/56	435/227	9/3	Palbociclib 联合氟维司琼	Palbociclib 联合氟维司琼	①②③④	5.6
Hortobagyi 2016 <sup>[12]</sup>	III 期 RCT	334/334	62/63	334/334	0/0	Ribociclib 联合来曲唑	Ribociclib 联合来曲唑	①②③④	15.3
Sledge 2017 <sup>[13]</sup>	III 期 RCT	446/223	59/62	446/223	0/0	Abemaciclib 联合氟维司琼	Abemaciclib 联合氟维司琼	①②③④	19.5

T: 试验组; C: 对照组; -: 未报道; ① 中位无进展生存期 (Median PFS); ② 客观缓解率 (ORR); ③ 临床获益率 (CBR); ④ 3~5 级不良反应发生率。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	盲法	分配隐藏	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Finn 2016 <sup>[10]</sup>	不清楚	双盲	不清楚	有失访, ITT 分析	未报道总生存期	不清楚
Turner 2015 <sup>[11]</sup>	不清楚	双盲	不清楚	有失访, ITT 分析	未报道总生存期	不清楚
Hortobagyi 2016 <sup>[12]</sup>	不清楚	双盲	不清楚	有失访, ITT 分析	未报道总生存期	不清楚
Sledge 2017 <sup>[13]</sup>	计算机随机	双盲	不清楚	有失访, ITT 分析	未报道总生存期	不清楚

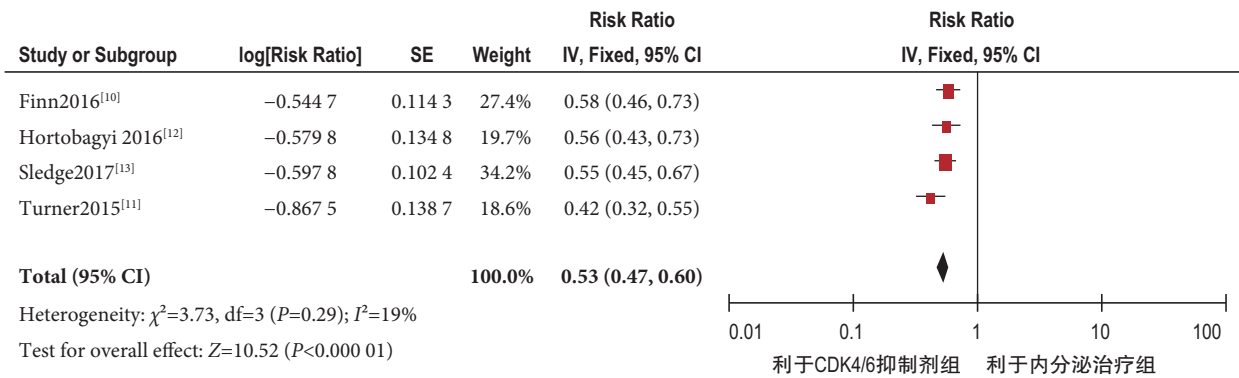


图 2 联合 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗乳腺癌患者无进展生存率比较的 Meta 分析

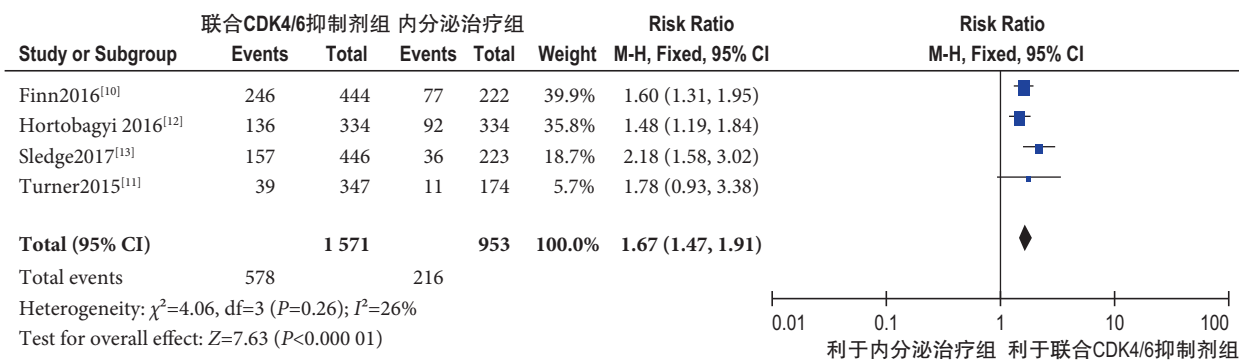


图 3 联合 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗乳腺癌患者客观缓解率比较的 Meta 分析

统计学意义 [RR=0.59, 95%CI (0.75, 1.19), P=0.64] (图 4)。

**2.3.4 亚组分析** 纳入 4 个 RCT<sup>[10-13]</sup>按照患者年龄 (<65 岁及 ≥65 岁) 进行中位无进展生存率的亚组分析。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 不同年龄患者的中位无进展生存率结果无变化 (图 5)。

**2.3.5 3~5 级不良反应** 共纳入 4 个 RCT<sup>[10-13]</sup>。Meta 分析结果显示: CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗较安慰剂联合内分泌治疗的嗜中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血及乏力发生率更高, 差异均有统计学意义。而两组在恶心、腹泻及食欲降低发生率方面的差异均无统计学意义 (表 3)。



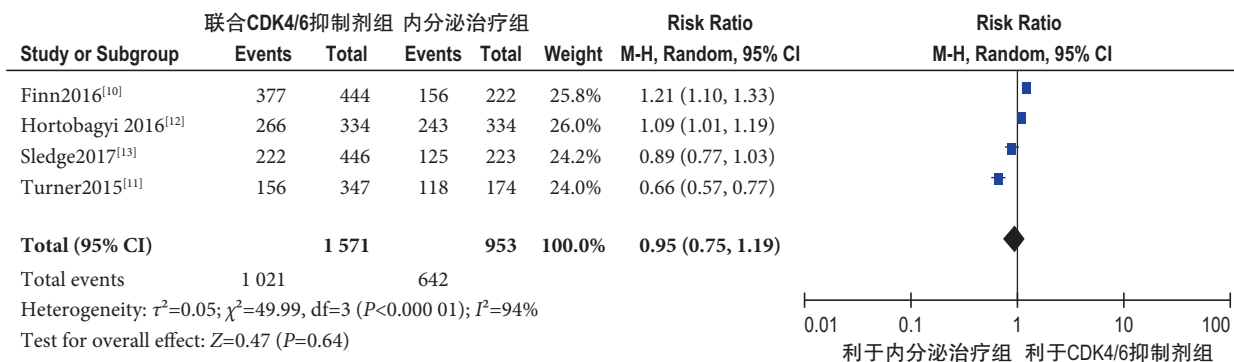


图 4 联合 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗乳腺癌患者临床获益率比较的 Meta 分析

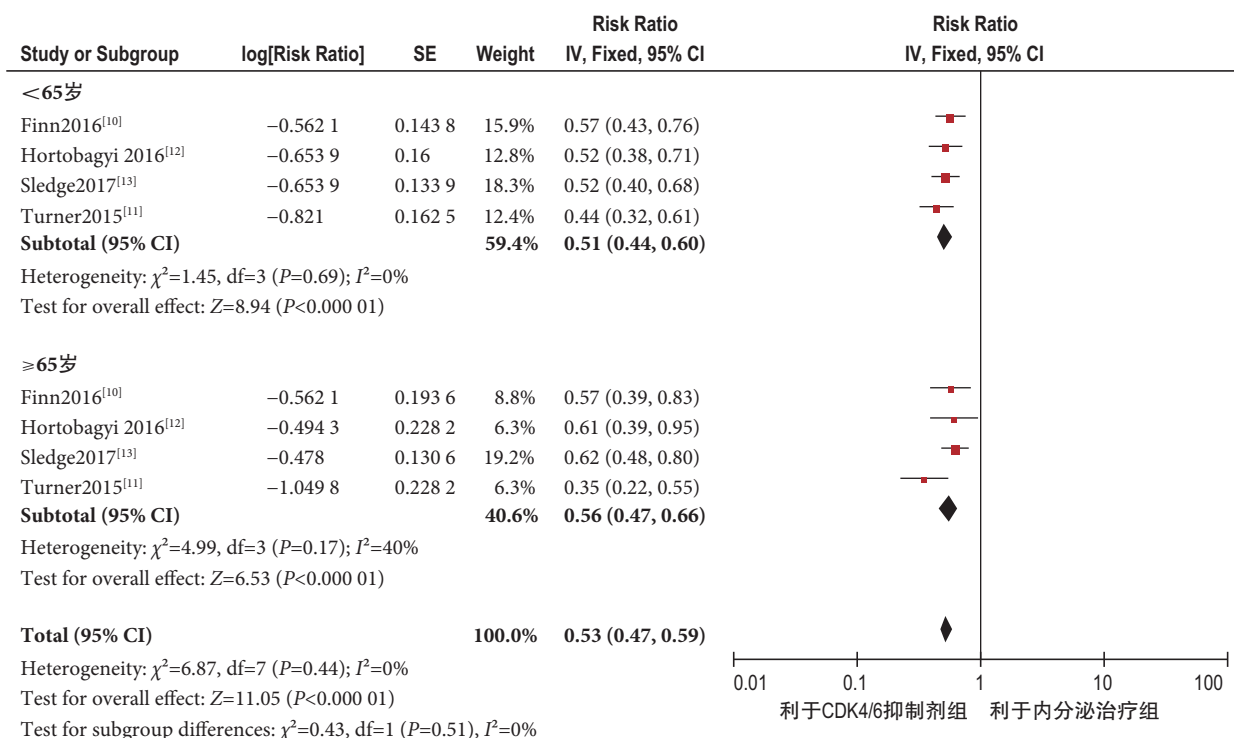


图 5 不同年龄乳腺癌患者中位无进展生存率的亚组分析

表 3 联合 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗乳腺癌患者 3~5 级不良反应比较的 Meta 分析

不良反应	纳入研究数	发生例数(例)		异质性		效应模型	Meta 分析结果	
		T	C	P 值	$I^2$		RR (95%CI)	P 值
嗜中性粒细胞减少	4 <sup>[10-13]</sup>	824/1 564	10/946	0.34	11	固定	49.76 (26.85, 92.21)	<0.000 01
恶心	4 <sup>[10-13]</sup>	21/1 564	9/946	0.03	67	随机	0.95 (0.17, 5.28)	0.95
乏力	4 <sup>[10-13]</sup>	35/1 564	7/946	0.79	0	固定	3.11 (1.37, 7.08)	0.007
贫血	4 <sup>[10-13]</sup>	69/1 564	13/946	0.14	45	固定	2.96 (1.61, 5.42)	0.000 5
白细胞减少	4 <sup>[10-13]</sup>	306/1 564	3/946	0.90	0	固定	48.69 (17.74, 133.61)	<0.000 01
腹泻	4 <sup>[10-13]</sup>	69/1 564	8/946	0.002	80	随机	1.83 (0.23, 14.50)	0.57
食欲减低	4 <sup>[10-13]</sup>	16/1 564	32/946	0.02	69	随机	1.18 (0.14, 9.63)	0.88

### 3 讨论

大量研究发现,在细胞周期运转调控中,细胞周期蛋白和 CDK 发挥了非常重要的作用,细胞周期是由细胞周期蛋白和 CDK 之间的相互作用所驱

动<sup>[14]</sup>。在细胞周期中, G<sub>1</sub> 期到 S 期 (G<sub>1</sub>-S 期) 是细胞正常复制的关键时期,细胞周期蛋白 D-CDK4/6-Rb 通路起着重要的作用。细胞周期蛋白 D 与 CDK4/6 结合形成细胞周期蛋白 D-CDK4/6 复合物,使 Rb 蛋白磷酸化,继而释放转录因子 E2F, E2F 是有丝

分裂中 S 期细胞周期中重要的基因,可促进细胞周期相关基因的转录和增殖蛋白的释放,促进 G<sub>1</sub>-S 期进程关键基因的表达,从而开始 DNA 复制<sup>[15]</sup>。许多晚期乳腺癌表现出细胞周期蛋白 D-CDK4/6-Rb 失调,尤其常见于 HR 阳性乳腺癌。Rb 功能缺失、内源性 CDK4/6 抑制剂高表达、细胞周期蛋白 E-CDK2 轴过度激活在其中扮演着重要的作用<sup>[16-18]</sup>。这就为 CDK 抑制剂联合内分泌治疗晚期 HR 阳性的乳腺癌提供了理论依据<sup>[19,20]</sup>。目前,Palbociclib 及 Ribociclib 已被美国食品药品监督管理局批准用于乳腺癌治疗<sup>[21]</sup>。Finn 等<sup>[10]</sup>的一项采用 Palbociclib 联合来曲唑治疗 HR 阳性乳腺癌的试验结果显示,总有效率达 55.3%,中位无进展生存期为 9.2 个月,其结果令人鼓舞。但在不良反应方面,也存在较高风险。

本研究纳入的 4 个 RCT 均采用了盲法,并对失访数据进行了 ITT 分析,在选择性偏倚风险方面偏倚可能性较小。本次 Meta 分析结果显示,CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗较安慰剂联合内分泌治疗,患者的中位无进展生存率和 ORR 更高,但 CBR 差异无统计学意义,表明 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗对患者的近期疗效显著,但对远期疗效是否有效,需进一步研究证实。按年龄是否大于 65 岁进行亚组分析,结果显示 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗能提高不同年龄患者中位无进展生存率,表明 CDK4/6 抑制剂可能同样适合于年龄较大的女性。值得注意的是,在乳腺癌的内分泌治疗中,雌孕激素受体是一个决定性因素,而本研究纳入人群均为 HR 阳性、Her2 阴性患者,故 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗对 HR 阴性,Her2 阳性及三阴性乳腺癌患者是否有效仍需进一步研究。在患者的临床获益率方面,两组差异无统计学意义,可能是因为晚期乳腺癌患者的远期疗效主要取决于远处脏器转移、分型及分期等方面<sup>[22,23]</sup>,随着患者身体机能的不断下降以及肿瘤转移的日趋频繁,即使治疗效果依然较差。

安全性分析结果显示,试验组嗜中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血及乏力等不良反应发生率更高,而恶心、腹泻及食欲降低发生率方面,两组差异均无统计学意义,提示 CDK 抑制剂联合内分泌治疗可能增加血液系统方面不良反应的发生率。Costa 等<sup>[24]</sup>关于 Palbociclib 和 Ribociclib 治疗实体瘤不良反应的 Meta 分析结果提示,所有严重不良事件和治疗相关死亡的绝对风险分别为 16%和 0%;3~4 级中性粒细胞减少症的绝对风险为 61%;中性粒细胞减少引起的发烧和感染、3~4 级恶心、呕

吐和皮疹罕见;患者年龄与 3~4 级风险无显著相关性,同本 Meta 分析结果一致。Hu 等<sup>[25]</sup>的研究结果提示 CDK4/6 抑制剂引起的中性粒细胞减少是通过停滞细胞周期导致的,比化疗药物引起的中性粒细胞减少(损伤 DNA 和凋亡)更易控制,在 CDK4/6 抑制剂撤药后可恢复。说明 CDK4/6 抑制剂虽然可引起血液系统不良反应,但风险可控、可逆,仍可考虑作为晚期乳腺癌患者的一个选择。

本次 Meta 分析存在一些局限性:①由于 CDK4/6 抑制剂为较新的药物,相关研究数量较少,可能影响结果的准确性;②未纳入灰色文献和非中英文文献,可能导致发表偏倚;③纳入研究使用的干预药物并不完全相同,由于纳入研究数量少不能进行亚组分析,研究间具有临床异质性;④由于研究时间短,许多结局指标仍未报道,未能对其进行分析,其远期疗效有待进一步评价。

综上所述,CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗晚期乳腺癌患者可提高治疗有效率及中位无进展生存期,但该方案可能增加嗜中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血和乏力等不良反应的发生率。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

#### 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al*. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- 3 Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, *et al*. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141(3): 507-514.
- 4 Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, *et al*. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 3069-3103.
- 5 Chlebowski RT. Changing concepts of hormone receptor-positive advanced breast cancer therapy. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13(3): 159-166.
- 6 Thangavel C, Dean JL, Ertel A, *et al*. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(3): 333-345.
- 7 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(1): 25-35.
- 8 Ekholm SV, Reed SI. Regulation of G(1) cyclin-dependent kinases in the mammalian cell cycle. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, 12(6): 676-684.
- 9 Dukelow T, Kishan D, Khasraw M, *et al*. CDK4/6 inhibitors in

- breast cancer. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(8): 797-806.
- 10 Finn RS, Martin M, Rugo HS, *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925-1936.
  - 11 Turner NC, Ro J, Andre F, *et al.* Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 209-219.
  - 12 Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, *et al.* Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1738-1748.
  - 13 Sledge GW 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 Clin Oncol*, 2017, 35(25): 2875-2884.
  - 14 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
  - 15 Dukelow T, Kishan D, Khasraw M, *et al.* CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(8): 797-806.
  - 16 王浩, 田超. CDK4/6 抑制剂在乳腺癌治疗中的研究进展. *药品评价*, 2017, 14(12): 12-19.
  - 17 姜秀, 赵文辉. CDK4/6 抑制剂在乳腺癌中的研究进展. *中国肿瘤*, 2017, 26(2): 125-129.
  - 18 Finn RS, Dering J, Conklin D, *et al.* PD0332991, 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(5): R77.
  - 19 O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(7): 417-430.
  - 20 Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 17.
  - 21 Mullard A. FDA approves Novartis's CDK4/6 inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(4): 229.
  - 22 Cortazar P, Zhang L, Untch M, *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-172.
  - 23 Prat A, Fan C, Fernández A, *et al.* Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. *BMC Med*, 2015, 13: 303.
  - 24 Costa R, Costa RB, Talamantes SM, *et al.* Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *Breast*, 2017, 35: 1-7.
  - 25 Hu W, Sung T, Jessen BA, *et al.* Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 2000-2008.

收稿日期: 2017-10-13 修回日期: 2018-02-07

本文编辑: 熊鹰