

# 乳腺癌相关治疗中细胞周期蛋白依赖性激酶4和6抑制剂机制相关的研究进展

乌尔肯·别克拉米斯, 甫拉提·吾瓦力汗\*

<sup>1</sup>新疆医科大学第三临床学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区肿瘤医院乳腺外科二病区, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月25日; 录用日期: 2023年11月19日; 发布日期: 2023年11月27日

## 摘要

乳腺恶性肿瘤是世界上女性当中很常见的一类癌症, 同时它的发病率和致死率每年都在上升。激素受体阳性(Hormone receptor positive type, HR+)乳腺癌及人表皮生长因子受体2阴性(human epidermal growth factor receptor 2-negative, HER2-)乳腺癌是最为常见的类型, 内分泌治疗是它的主要治疗手段, 同时药物出现耐药, 影响疗效的情况也常发生。细胞周期蛋白依赖性激酶4和6 (cyclin-dependent kinase 4 and 6, CDK4/6)抑制剂是一种细胞靶向药物, 它与内分泌治疗药物的联合应用为HR+/HER2-乳腺癌患者提供了新的治疗方案, 并且具有疗效好、副作用小等优点。尽管CDK4/6抑制剂在乳腺恶性肿瘤的治疗方面得到了很好的应用, 但是它的分子生物学以及相关药理学方面的研究依然不断地在进行。现就CDK4/6抑制剂相关作用机制、耐药机制方面予以综述。

## 关键词

乳腺癌, CDK4/6抑制剂, 耐药机制

# Research Progress in the Related Mechanisms of Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer

Wuerken·Biekelamisi, Fulati·Wuwalihan\*

<sup>1</sup>The Third Clinical School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>The Second Ward, Department of Breast Surgery, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Tumor, Urumqi Xinjiang

\*通讯作者。

文章引用: 乌尔肯·别克拉米斯, 甫拉提·吾瓦力汗. 乳腺癌相关治疗中细胞周期蛋白依赖性激酶4和6抑制剂机制相关的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 18374-18381. DOI: 10.12677/acm.2023.13112580

Received: Oct. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Breast malignancy is a very common type of cancer among women in the world, and its incidence and mortality are increasing every year. Hormone receptor positive type (HR+), Human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) breast cancer are the most common type, endocrine therapy is its main treatment, while drug resistance, the situation of affecting the efficacy also often occur. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors are cell-targeted agents, and their combination with endocrine therapy agents offers a new treatment option for HR+/HER2- breast cancer patients. It has the advantages of good curative effect and little side effect. Although CDK4/6 inhibitors have been well used in the treatment of breast malignant tumors, its molecular biology and related pharmacological studies are still ongoing. This article reviews the mechanism of action and drug resistance of CDK4/6 inhibitors.

## Keywords

Breast Cancer, CDK4/6 Inhibitor, Resistance Mechanism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乳腺癌是在世界上女性人群中癌症相关死亡的主要原因, 更不幸的是, 乳腺癌的全球负担在发达国家和发展中国家中都在增加, 它的发病率并没有降低的趋势[1]。癌症复杂的分子机制决定了它的异质性, 因此肿瘤内部的异质性强化了它适应不断变化的约束条件的能力[2]。那么对于乳腺癌而言, 它的进展与激素受体(Hormone receptor, HR)和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor, HER2) 的表达有着密切的关系, 这种类型乳腺癌的主要治疗手段为内分泌治疗, 然而治疗过程中出现的药物耐药和癌症的复发是个重要挑战[3]。近几年来, 靶向细胞周期药物细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (cyclin-dependent kinase 4 and 6, CDK4/6)抑制剂联合相关的内分泌药物在临床上的应用给激素受体阳性乳腺癌患者看到了新的希望。尤其是国外 PALOMA、MONALEESA 和 MONARCH 三个系列的 II 期 III 期临床试验的结果提示, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗组的无进展生存期(PFS)显著改善, 相关分子机制的深入研究发现 CDK4/6 抑制剂具有可调控乳腺恶性肿瘤细胞周期, 从而起到阻断肿瘤细胞增殖的作用, 此外, 2021 年 ASCO 会议上报道的新 CDK4/6 抑制剂 *dalpiciclib* 联合氟维司群在 DAWNA-1 III 期临床试验中的 PFS 为 15.7 个月, 相比安慰组+氟维司群(7.2 个月)明显提高[4] [5]。这些试验研究结果证实, 在长期治疗和随访观察中发现, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗会显著改善患者 PFS, 从而改善患者生存和生活质量, 因此这些研究的结果进一步证实 CDK4/6 抑制剂联合内分泌疗法比单用内分泌药物治疗 HR+/HER2-乳腺癌的作用更明显, 疗效更好, 药物耐药性可控等优点。但是药物所引起的耐药机制还在不断地研究当中[6] [7]。现就以乳腺癌相关治疗中 CDK4/6 抑制剂作用机制及相关耐药机制方面予以综述。

## 2. CDK4/6 抑制剂的概述

在正常的细胞周期中, 细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)发挥着关键的作用, 为了确保细胞的分裂成功, 它们的活性在细胞分裂过程中受到严格的控制。特别是, 所有细胞分裂都要在细胞周期的 DNA 合成期(S 期)发生 DNA 的复制, 并且此过程中有序的分裂染色体的必要机制, 从而导致细胞的产生。在乳腺恶性肿瘤中, CDK4 和 6 的作用更为关键, 它们可以控制细胞从 DNA 合成前期(G1 期)至 DNA 合成期(S 期)的转变, 它们的活性主要受细胞周期蛋白 D (cyclinD)的调节, D 家族细胞周期蛋白中有多种细胞周期蛋白能够促进 CDK4 和 6 的活性, 最具有代表性的是细胞周期蛋白 D1 (cyclinD1), 它们通常在乳腺癌中出现失调。细胞周期蛋白 D1 与 CDK4 和 6 结合形成 cyclinD1-CDK4/6 复合物, 这种复合物释放 ATP, 从而提供能量可导致视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)蛋白的磷酸化。RB 是一种肿瘤抑制蛋白, 它与腺病毒 2 区早期结合因子(adenoviral early region 2 binding factor, E2F)相结合, 可抑制细胞分裂的进程。当被激活时, 磷酸化的 RB 就会从 BR-E2F 复合物中解离, 解离后 E2F 可以协助靶基因的转录, 从而允许细胞从 G1 期到 S 期的转变[7]。因此 CDK 对细胞有丝分裂过程至关重要, 通常被恶性肿瘤用来促进不受控制的肿瘤细胞增值和生长。此外, 在 HR+乳腺恶性肿瘤患者中, cyclinD1 通路和雌激素受体(estrogen receptor, ER)相互之间存在关联[7]。通常 ER 以 cyclinD1 为突破点, 加速形成 cyclinD1-CDK4/6 复合物, 从而加速乳腺恶性肿瘤进程, 因此对 CDK4/6 抑制剂具有较高的敏感性[8]。

## 3. CDK4/6 抑制剂治疗 HR+/HER2-乳腺癌的作用机制

### 3.1. CDK4/6 抑制剂对细胞周期的作用

细胞周期通常被细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)严格控制, 研究表明, 细胞周期蛋白 Ds-CDKs 轴通过调控细胞生长、转移、凋亡和血管形成等多种方面在乳腺恶性肿瘤中起着重要作用, 因此细胞周期异常失调是乳腺恶性肿瘤的标志之一[9]。而 CDK4/6 抑制剂作用于 cyclinD1-CDK4/6 复合物, 阻断 CDK4/6 介导的视网膜母细胞瘤蛋白(RB)磷酸化, 使腺病毒 2 区早期结合因子(E2F)无法释放和激活相关基因的表达, 从而阻止癌细胞从 G1 期向 S 期的转变, 达到阻止癌细胞增殖和生长的目的[9]。

### 3.2. 改变肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)

肿瘤微环境(TME)可直接影响肿瘤细胞繁殖、转移、扩散和凋亡。而 CDK4/6 抑制剂在以下几个方面改变肿瘤微环境。第一, CDK4/6 抑制剂(Abemaciclib)降低 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)的表达, 导致随后的 DNA 低甲基化。进而介导癌细胞中内源性逆转录病毒成分, 推动干扰素(IL-29, IL28a 和 IL28b)形成, 从而诱导肿瘤微环境并提高抗肿瘤免疫力[10]。第二, CDK6 是活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)的上游调控元件, CDK4/6 抑制剂抑制 NFAT 磷酸化, 提高 T 细胞活性并诱导炎症微环境, 进而增强抗肿瘤的作用[11]。第三, 通过抑制调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的增殖和 Treg 细胞中 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)的表达, 导致肿瘤细胞内 E2F 的释放, 提高肿瘤微环境中 T 细胞的数量, 增强对癌细胞的杀伤能力[12]。第四, CDK4/6 抑制剂可以增加肿瘤程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1)的表达, 从而诱导肿瘤 MTE 并提高肿瘤免疫原性。在有关研究中, CDK4/6 抑制剂联合程序化死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1)显著降低了肿瘤细胞的增殖, 提高了致癌小鼠的存活率[11]。

### 3.3. CDK4/6 抑制下诱导细胞衰老

有关研究表明, CDK4/6 抑制剂阻止癌细胞生长、扩散外, 抑制 CDK4/6 还可以触发癌细胞衰老[13]。这个过程取决于 RB 和转录因子叉头框蛋白质 M1 (forkhead box protein M1, FOXM1) [14]。目前还不清楚

CDK4/6 抑制剂治疗癌细胞衰老程度的决定因素, 有关研究发现, CDK4/6 抑制剂(palbociclib)用剂量法阻止 cyclinD1-CDK4/6 复合物时, palbociclib 从小剂量开始增加时发现细胞中 RB 依赖性活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平会逐渐提高, cyclinD1 失活, 同时发现自噬体表面蛋白(LC3B-II)显著增加、MDC 自噬染色剂增多, 当用抗氧化剂处理 palbociclib 处理的细胞中的 ROS 时, 发现 MDC 和 LC3B-II 表达显著降低, 这现象说明 CDK4/6 抑制剂通过使 cyclinD1 失活来诱导 ROS, 导致自噬机制激活, 从而减轻乳腺癌细胞的衰老[15] [16]。

### 3.4. 提高肿瘤免疫原性

相关研究揭示了 CDK4/6 抑制剂如何作用于抗肿瘤免疫反应, 不光影响癌细胞, 也影响炎症微环境[17]。用 Abemaciclib 治疗乳腺癌的相关研究中发现, Abemaciclib 诱导乳腺癌细胞停滞, 但不会直接引起癌细胞凋亡, 反而刺激细胞毒性 T 细胞的能力, 增强肿瘤免疫原性。这种情况是由于 Abemaciclib 治疗过程中刺激干扰素(IL-29, IL28a 和 IL28b)的基因表达和蛋白质分泌, 由此加强了抗原呈递能力。研究中还发现, Abemaciclib 显著降低了小鼠脾脏和淋巴结中调节性 T 细胞(Tregs)的数目, 这可能与 P21 过表达引起的细胞周期抑制增强有关, 同时还与 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)的能力降低有关[17]。

### 3.5. 调节细胞代谢

目前很多研究中发现了 CDK4/6 在细胞周期当中的很多作用, 但这两种激酶在乳腺癌细胞代谢方面的作用尚不完全清楚, 还在处于研究阶段[13]。相关研究表明, CDK4/6 抑制剂使癌细胞中溶酶体和线粒体的数目增加, 从而影响细胞代谢过程, 进而诱导癌细胞凋亡[18]。

## 4. CDK4/6 抑制剂的耐药机制

近几年 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的应用很普遍, 国内国外指南上已被推荐为 HR+/HER2-晚期乳腺癌一线治疗方案, 但有关研究表明, CDK4/6 抑制剂联合内分泌药物治疗一段时间后患者出现肿瘤复发现象, 这表明 CDK4/6 抑制剂联合内分泌药物治疗后可能会影响 CDK4/6 抑制剂敏感性并允许肿瘤细胞恢复增殖, 生长[19]。迄今为止, 已经确定了耐药性发生的许多机制[20]。因此本文中以下几个方面总结了 CDK4/6 抑制剂耐药的分子机制。

### 4.1. 细胞周期特异性机制

#### 4.1.1. 细胞周期蛋白 D1-CDK4/6-RB 途径

细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)是调控细胞周期的重要因子, 此过程中 CDK4 和 CDK6 与 D 型细胞周期蛋白(cyclinD1)形成 cyclinD1-CDK4/6 复合物, 进而磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白(RB)。RB 蛋白磷酸化导致腺病毒 2 区早期结合因子(E2F)的释放, 其激活细胞周期从 G1 期到 S 期的转化。有关研究表明, 在激素受体阳性乳腺癌患者中, 内分泌治疗后耐药性的发生和发展与 RB 的功能和完整性有关。Dean 等人的研究中表明, 当 RB 表达阴性时, 乳腺癌治疗效果对 CDK4/6 抑制剂不敏感[21]。此外, RB 的功能也可以由 E2F 转录因子调节。在 Malorni 等人的研究中表明, E2F1 和 E2F2 的表达都可能导致 RB 的缺失, 并且有效的识别帕博西尼耐药和敏感的乳腺癌细胞[22]。

#### 4.1.2. P16 扩增

INK4 (inhibitors of CDK4)家族蛋白是 CDK 激酶的抑制子(CDKI), 能够结合并抑制 CDK 的活性。P16 属于 INK4 家族, 同时 P16 是 CDK4 的抑制因子, 在细胞周期的调节中起着重要作用[23]。一般而言, P16 通过抑制 CDK4/6 进而抑制 RB 从而阻滞细胞周期从 G1 到 S 期的进程, 抑制细胞进行 DNA 合成来抑制

细胞增殖。在乳腺癌中, P16 可发生突变, 从而失去其抑制功能, 从而异常高表达。然而, P16 扩增和 RB 的缺失是否在 CDK4/6 抑制剂发生耐药的机制中共同起作用尚不清楚[24]。

#### 4.1.3. 细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)过表达

细胞周期蛋白 D1 (cyclinD1)是一组细胞周期调节蛋白, 其控制细胞周期从 G1 期进入 S 期。因此细胞周期蛋白 D1 过度表达会造成细胞的异常增殖和分化, 最终导致细胞的癌变。相关研究中揭示了在乳腺恶性肿瘤中发现了 cyclinD1 的过表达和基因扩增[25]。但是, 目前还没有证实 cyclinD1 过表达是否与 CDK4/6 抑制剂耐药性相关的研究[26]。

#### 4.1.4. 细胞周期蛋白 E1 (CyclinE1)过表达

细胞周期蛋白 E1 (cyclinE1)是细胞分裂过程中关键调节因子之一, 它能够激活细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2), 形成 cyclinE1-CDK2 复合物, 进而磷酸化 RB, 磷酸化的 RB 释放 E2F 转录因子, 使细胞周期从 G1 期进入 S 期, 促进 DNA 复制。此过程的效率紧随 cyclinD1-CDK4/6 复合物之后, 因此细胞周期蛋白 E1-CDK2-RB 途径的过度表达诱导对 CDK4/6 抑制剂的耐药性[27]。Turner 等人的研究表明, 较低的细胞周期蛋白 E1 的表达通常与改善帕博西尼在激素受体阳性乳腺癌中的疗效有关[28]。

### 4.2. 细胞周期蛋白 D1-CDK4/6-RB 旁路机制

#### 4.2.1. 3-磷酸腺苷激酶 $\alpha$ (Pik3ca)突变

PIK3CA 基因是一种细胞内发挥重要作用的蛋白质, 它是 PI3K-AKT-mTOR 信号通路中的关键组成部分, 该通路在细胞增殖、分化和凋亡等过程中有关键作用。而 PIK3CA 基因主要作用是限制体细胞分裂, 一旦发生突变, PIK3CA 被异常的激活, 导致相关蛋白过度表达, 极大地影响相关酶的活性以及下游的信号通路, 从而促使细胞发生癌变。在乳腺癌中, PIK3CA 突变极为常见, 仅次于 TP53 突变。目前, 仅获批一款针对乳腺癌的 PIK3CA 药物(Alpelisib), 是一款 PI3K 抑制剂, 能够抑制 PIK3CA 活性。有关研究表明, 在 HR+/HER2-晚期乳腺癌 PIK3CA 突变患者中使用 PI3K 抑制剂(Alpelisib)联合氟维司群会显著延长患者 PFS, 但由于 PIK3CA 突变、晚期、转移性乳腺癌等原因, 该人群预后不良[29]。在肿瘤细胞没有获得耐药的情况下, PI3K 抑制剂可以有效防止对 CDK4/6 抑制剂的耐药性。因此, CDK4/6 抑制剂和 PI3K 抑制剂的组合会有效防止药物治疗的耐药性, 同时加速肿瘤细胞凋亡、导致肿瘤消退并改善患者病情[30]。

#### 4.2.2. Hippo 通路的改变

Hippo 信号通路, 又称“河马通路”, Gujral 等人研究发现, Hippo 信号通路与乳腺癌的发展和进展密切相关, 已成为乳腺癌治疗耐药性的关键[31]。重要的是, Li 等人的研究发现, Hippo 信号通路改变与 CDK4/6 抑制剂耐药性有关, FAT1 的缺失导致 CDK6 的显著升高, 其抑制恢复了对 CDK4/6 抑制剂的敏感性, 有 FAT1 突变患者 PFS 为 2.4 个月, 无 FAT1 突变患者 PFS 为 10.1 个月[31]。CDK6 的诱导是由 FAT1 通过 Hippo 信号通路介导, 并在 CDK6 启动子上累积 YAP 和 TAZ 转录因子[31]。这些发现揭示了 Hippo 信号通路在乳腺癌的抑制作用, 并证实了 FAT1 缺失和 CDK4/6 抑制剂的耐药性相关。

#### 4.2.3. 成纤维细胞生长因子受体(Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR)通路的激活

在乳腺癌中, 成纤维细胞生长因子受体(FGFR)分子改变可导致异常的 FGF/FGFR 信号, 并与几种致癌行为有关, 主要包括加快癌细胞增殖、分化、转移。Turner 等人研究发现, 在四种 FGFR 受体中, FGFR1 扩增和过表达可能是导致激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗(他莫昔芬)产生耐药的原因[28]。最近研究表明, FGFR1 过表达诱导肿瘤细胞干性和 ER 介导的转录上调, 这有助于解决内分泌治疗联合 CDK4/6 抑

制剂(帕博西尼)治疗乳腺癌耐药产生的有关问题[32]。

### 4.3. 其他细胞周期蛋白和 CDK 相关的耐药机制

#### 4.3.1. 雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)表达丧失

乳腺癌中, 雌激素受体(estrogen receptor, ER)的激活是 Cyclin-CDK4/6 的主要驱动因素。选择性 ER 相关内分泌治疗有多种, 例如, 氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂、他莫昔芬联合 CDK4/6 抑制剂以及芳香化酶抑制剂联合 CDK4/6 抑制剂等治疗方案已广泛应用于 HR+/HER-晚期乳腺癌的治疗。相关研究中, 细胞周期蛋白 D1 的表达水平可以通过 ER 来提高。因此 CDK4/6 抑制剂耐药性可能与由于 ER 表达丧失而导致的细胞周期蛋白 D1 降低有关[33]。例如, Gong 等人的研究中, 在 CDK4/6 抑制剂(Abemaciclib)耐药的临床前试验中, 已观察到 ER 的表达丧失[33]。

#### 4.3.2. 细胞质胸苷激酶 1 (TK1)高表达

细胞质胸苷激酶 1 (TK1)是一种细胞周期 S 期依赖酶, 主要存在于细胞质中, 参与 DNA 合成。乳腺癌中, TK1 水平异常升高, 因此, 血清 TK1 水平高低的检测可用于乳腺恶性肿瘤的筛查及治疗后的疗效和预后价值[34]。Bonechi M 等人研究表明, 在 CDK4/6 抑制剂(帕博西尼)治疗 HR+/HER-晚期乳腺癌的相关研究中, 帕博西尼可以调节 TK1 的表达和活性, 结果提示 TK1 可能是帕博西尼治疗有反应的早期反应物。因此, TK1 活性的高表达所表明的肿瘤细胞增殖也是 CDK4/6 抑制剂早期耐药的标志[34]。

#### 4.3.3. 自噬抑制(Autophagy Inhibition)

自噬一般看来是某种细胞存活的机制。自噬的激活诱导细胞周期 G1 期细胞停滞和衰老。相关研究表明, 自噬与 CDK4/6 抑制剂耐药性之间存在相关性。例如, Vijayaraghavan S 等人研究表明, CDK4/6 抑制剂可以通过抑制细胞周期蛋白 D1 来激活自噬, 从而抑制乳腺肿瘤细胞的增殖[15] [35]。

## 5. 结语

综上所述, CDK4/6 抑制剂的开发为 HR+/HER2-乳腺癌的精准治疗方面取得了突破性进展。但是治疗后出现耐药也是不可忽视的问题。尽管 CDK4/6 抑制剂耐药性相关的研究取得了一定的成果, 但多种耐药机制需要通过系统的、全面的临床试验来解决, 同时需要积极探索应对 CDK4/6 抑制剂耐药的新策略。因此, 我相信未来有更多的临床研究及相关的临床试验会证实 CDK4/6 抑制剂出现的耐药机制, 并做出更多应对的新策略, 从而乳腺癌患者从最好的个性化治疗中获益。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., et al. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Lüönd, F., Tiede, S. and Christofori, G. (2021) Breast Cancer as an Example of Tumour Heterogeneity and Tumour Cell Plasticity during Malignant Progression. *British Journal of Cancer*, **125**, 164-175. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01328-7>
- [3] Lim, E., Metzger-Filho, O. and Winer, E.P. (2012) The Natural History of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Oncology*, **26**, 688-694, 696.
- [4] Huang, J., et al. (2022) CDK4/6 Inhibitor Resistance Mechanisms and Treatment Strategies (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **50**, Article No. 128. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5184>
- [5] Huang, T., et al. (2023) The Effect and Safety of CDK4/6 Inhibitors Combined Endocrine Therapy on HR+, HER2- Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endokrynologia Polska*, **74**, 89-105. <https://doi.org/10.5603/EP.a2023.0007>
- [6] Stanciu, I.M., et al. (2023) Mechanisms of Resistance to CDK4/6 Inhibitors and Predictive Biomarkers of Response in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer—A Review of the Literature. *Diagnostics*, **13**, Article 987.

- <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050987>
- [7] Cetin, B., Wabl, C.A. and Gumusay, O. (2022) CDK4/6 Inhibitors: Mechanisms of Resistance and Potential Biomarkers of Responsiveness in Breast Cancer. *Future Oncology*, **18**, 1143-1157. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0842>
  - [8] Nabieva, N. and Fasching, P.A. (2023) CDK4/6 Inhibitors-Overcoming Endocrine Resistance Is the Standard in Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancers*, **15**, Article 1763. <https://doi.org/10.3390/cancers15061763>
  - [9] Asghar, U., et al. (2015) The History and Future of Targeting Cyclin-Dependent Kinases in Cancer Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **14**, 130-146. <https://doi.org/10.1038/nrd4504>
  - [10] Chaikovsky, A.C. and Sage, J. (2018) Beyond the Cell Cycle: Enhancing the Immune Surveillance of Tumors via CDK4/6 Inhibition. *Molecular Cancer Research*, **16**, 1454-1457. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0201>
  - [11] Deng, J., et al. (2018) CDK4/6 Inhibition Augments Antitumor Immunity by Enhancing T-Cell Activation. *Cancer Discovery*, **8**, 216-233. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0915>
  - [12] De Simone, M., et al. (2016) Transcriptional Landscape of Human Tissue Lymphocytes Unveils Uniqueness of Tumor-Infiltrating T Regulatory Cells. *Immunity*, **45**, 1135-1147. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.021>
  - [13] Fassl, A., Geng, Y. and Sicinski, P. (2022) CDK4 and CDK6 Kinases: From Basic Science to Cancer Therapy. *Science*, **375**, eabc1495. <https://doi.org/10.1126/science.abc1495>
  - [14] Smirnov, A., et al. (2016) FOXM1 Regulates Proliferation, Senescence and Oxidative Stress in Keratinocytes and Cancer Cells. *Aging*, **8**, 1384-1397. <https://doi.org/10.18632/aging.100988>
  - [15] Vijayaraghavan, S., et al. (2017) CDK4/6 and Autophagy Inhibitors Synergistically Induce Senescence in Rb Positive Cytoplasmic Cyclin E Negative Cancers. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15916. <https://doi.org/10.1038/ncomms15916>
  - [16] Wu, Q. and Sharma, D. (2023) Autophagy and Breast Cancer: Connected in Growth, Progression, and Therapy. *Cells*, **12**, Article 1156. <https://doi.org/10.3390/cells12081156>
  - [17] Goel, S., et al. (2017) CDK4/6 Inhibition Triggers Anti-Tumour Immunity. *Nature*, **548**, 471-475. <https://doi.org/10.1038/nature23465>
  - [18] Wang, H., et al. (2017) The Metabolic Function of Cyclin D3-CDK6 Kinase in Cancer Cell Survival. *Nature*, **546**, 426-430. <https://doi.org/10.1038/nature22797>
  - [19] Xi, J. and Ma, C.X. (2020) Sequencing Endocrine Therapy for Metastatic Breast Cancer: What Do We Do after Disease Progression on a CDK4/6 Inhibitor? *Current Oncology Reports*, **22**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00917-8>
  - [20] Scheidemann, E.R. and Shajahan-Haq, A.N. (2021) Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 12292. <https://doi.org/10.3390/ijms222212292>
  - [21] Dean, J.L., et al. (2012) Therapeutic Response to CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer Defined by *ex Vivo* Analyses of Human Tumors. *Cell Cycle*, **11**, 2756-2761. <https://doi.org/10.4161/cc.21195>
  - [22] Malorni, L., et al. (2016) A Gene Expression Signature of Retinoblastoma Loss-of-Function Is a Predictive Biomarker of Resistance to Palbociclib in Breast Cancer Cell Lines and Is Prognostic in Patients with ER Positive Early Breast Cancer. *Oncotarget*, **7**, 68012-68022. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12010>
  - [23] Gomatou, G., et al. (2021) Mechanisms of Resistance to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. *Molecular Biology Reports*, **48**, 915-925. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06100-3>
  - [24] Sobhani, N., et al. (2019) Updates on the CDK4/6 Inhibitory Strategy and Combinations in Breast Cancer. *Cells*, **8**, 321. <https://doi.org/10.20944/preprints201902.0245.v1>
  - [25] Casimiro, M.C., et al. (2012) ChIP Sequencing of Cyclin D1 Reveals a Transcriptional Role in Chromosomal Instability in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 833-843. <https://doi.org/10.1172/JCI60256>
  - [26] Abdelmalak, M., et al. (2022) The Renaissance of CDK Inhibitors in Breast Cancer Therapy: An Update on Clinical Trials and Therapy Resistance. *Cancers*, **14**, Article 5388. <https://doi.org/10.3390/cancers14215388>
  - [27] Franco, J., Witkiewicz, A.K. and Knudsen, E.S. (2014) CDK4/6 Inhibitors Have Potent Activity in Combination with Pathway Selective Therapeutic Agents in Models of Pancreatic Cancer. *Oncotarget*, **5**, 6512-6525. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2270>
  - [28] Turner, N., et al. (2010) FGFR1 Amplification Drives Endocrine Therapy Resistance and Is a Therapeutic Target in Breast Cancer. *Cancer Research*, **70**, 2085-2094. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3746>
  - [29] André, F., et al. (2021) Alpelisib plus Fulvestrant for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results from SOLAR-1. *Annals of Oncology*, **32**, 208-217. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>

- 
- [30] Herrera-Abreu, M.T., *et al.* (2016) Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Research*, **76**, 2301-2313. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0728>
- [31] Li, Z., *et al.* (2018) Loss of the FAT1 Tumor Suppressor Promotes Resistance to CDK4/6 Inhibitors via the Hippo Pathway. *Cancer Cell*, **34**, 893-905.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.11.006>
- [32] Formisano, L., *et al.* (2019) Aberrant FGFR Signaling Mediates Resistance to CDK4/6 Inhibitors in ER+ Breast Cancer. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1373. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09068-2>
- [33] Gong, X., *et al.* (2017) Genomic Aberrations that Activate D-Type Cyclins Are Associated with Enhanced Sensitivity to the CDK4 and CDK6 Inhibitor Abemaciclib. *Cancer Cell*, **32**, 761-776.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.11.006>
- [34] McCartney, A., *et al.* (2019) Prognostic Role of Serum Thymidine Kinase 1 Activity in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Analysis of the Randomised Phase III Evaluation of Faslodex versus Exemestane Clinical Trial (EFFECT). *European Journal of Cancer*, **114**, 55-66. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.002>
- [35] Cocco, S., *et al.* (2020) Targeting Autophagy in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7836. <https://doi.org/10.3390/ijms21217836>