

CDK4/6抑制剂治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌的临床研究进展

李周娟¹, 赵久达^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院乳腺疾病诊疗中心, 青海 西宁

收稿日期: 2024年2月14日; 录用日期: 2024年3月9日; 发布日期: 2024年3月15日

摘要

激素受体(HR)阳性, 人表皮生长因子受体2 (HER-2)阴性乳腺癌在所有乳腺癌中占比>70%。内分泌治疗是HR+/HER2-乳腺癌的主要治疗方式, 但不可避免的会产生耐药。细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK) 4/6抑制剂是逆转内分泌治疗耐药的有效药物。这类分子靶向药物为HR+/HER2-乳腺癌患者的临床治疗模式带来变革性的突破。中国已上市的CDK4/6抑制剂包括瑞波西利、哌柏西利、阿贝西利和达尔西利。对于HR+/HER2-晚期乳腺癌, CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗已经成为标准方案, 能够延长患者的生存。本综述主要阐述四种CDK4/6抑制剂在HR+/HER2-晚期乳腺癌中的疗效、适应症、药物介绍及不良反应的管理, 为临床决策提供参考, 延长患者生存和提高生活质量。

关键词

乳腺癌, 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂, 激素受体, 疗效, 安全性

Advances in Clinical Research on the CDK4/6 Inhibitors for HR+/HER2-Advanced Breast Cancer

Zhoujuan Li¹, Jiuda Zhao^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Breast Disease Diagnosis and Treatment Center, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 14th, 2024; accepted: Mar. 9th, 2024; published: Mar. 15th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 李周娟, 赵久达. CDK4/6 抑制剂治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 458-466. DOI: 10.12677/acm.2024.143724

Abstract

Hormone receptor (HR)-positive and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-negative breast cancer accounts for >70% of all breast cancers. Endocrine therapy is the mainstay of treatment for HR+/HER2- breast cancer, but inevitably results in drug resistance. Cell cycle protein-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors are effective agents for reversing resistance to endocrine therapy. These molecularly targeted drugs have brought about a transformative breakthrough in the clinical treatment paradigm for HR+/HER2- breast cancer patients. CDK4/6 inhibitors that have been marketed in China include Ribociclib, Palbociclib, Abemaciclib and Dalpiciclib. For HR+/HER2- advanced breast cancer, CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy have become a standard regimen that can prolong patient survival. This review focuses on the efficacy, indications, safety and drug-drug interactions of four CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- advanced breast cancer, informing clinical decision-making, prolonging patient survival and improving quality of life.

Keywords

Breast Cancer, Cell Cycle Protein-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor, Hormone Receptor, Efficacy, Safety

Copyright © 2024 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. 背景

乳腺癌已经成为全球女性最常见的恶性肿瘤,我国乳腺癌发病率也在逐年升高。目前临床乳腺癌分为三种主要亚型,分别为激素受体(HR)/人表皮生长因子受体2(HER-2)阴性、HER-2基因扩增/受体过度表达(HER-2阳性)以及HR阴性/HER-2阴性或三阴性。HR阳性/HER-2阴性乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型,占有乳腺癌的65%~70% [1]。其定义是存在雌激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR),但不存在HER-2基因扩增。

在HR阳性/HER-2阴性乳腺癌中,雌激素结合到ER促进受体调控的转录,促进肿瘤细胞的生长和增殖,因此降低雌激素刺激的癌细胞生长和促进癌细胞存活的能力至关重要。内分泌治疗包括降低雌激素产生,调控ER介导信号传导,以及拮抗和降解ER本身[2]。根据所有国际指南,序贯内分泌治疗是HR阳性/HER-2阴性晚期乳腺癌的主要治疗方法[3][4]。然而,内分泌治疗的有效性受到预先存在的内分泌抵抗和治疗过程中获得的抵抗的限制。细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6抑制剂的研发和批准显著改变了HR+/HER-2阴性晚期乳腺癌的诊疗模式。

CDK4/6抑制剂是CDK4/6的小分子抑制剂。CDK是丝氨酸-苏氨酸激酶的大家族,是细胞分裂的重要调节剂,受细胞周期蛋白(Cyclin)的激活,与Cyclin结合是CDK激活的先决条件。Cyclin和CDK在细胞周期调控中起着核心作用[5]。Cyclin D与CDK4和CDK6相互作用促进视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)基因产物的过度磷酸化,继而推动细胞周期通过G1检查点进入S期,因此,Cyclin D-CDK4/6-RB信号通路异常可以导致肿瘤细胞复制失控,与多种恶性肿瘤的发生发展有关[1][6]。CDK4/6抑制剂靶向阻断Cyclin D-CDK4/6-RB信号通路,让肿瘤细胞停滞在G1期,无法进行增殖,

起到抗肿瘤作用。

内分泌治疗是联合 CDK4/6 抑制剂当前 HR+/HER-2 阴性晚期乳腺癌的一线治疗首选[7]。目前我国上市的 CDK4/6 抑制剂有瑞波西利、哌柏西利、阿贝西利、达尔西利。这些分子靶向药物均抑制 CD4 和 CD6 激酶的活性, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 同时可抑制上游雌激素受体信号通路的表达, 与内分泌治疗治疗之间存在协同增效的作用, 达到延缓和逆转内分泌耐药[6]。相关研究表明, CDK4/6 抑制剂同样具有免疫调节以及诱导细胞衰老等作用, 该作用机制可能与总生存获益相关[6]。

2. CDK4/6 抑制剂疗效

2.1. CDK4/6 抑制剂在绝经前 HR+/HER-2 阴性晚期乳腺癌中的疗效

近年来, 绝经前乳腺癌患者在我国的占比逐渐升高, 60 岁以下的女性患者约占 50% [8]。同时, 绝经前乳腺癌患者往往比绝经后患者的恶性程度更高, 基因特征具有独特性, 不良预后因素更多, 死亡风险更高。目前 CDK4/6 抑制剂对于晚期绝经前人群的探索研究有 MONALEESA-7、MONARCH-2、PALOMA-3、DAWNA-1、DAWNA-2、RIGHT Choice (II 期)、A2206 研究(中国人群)。

MONALEESA-7 是唯一完全针对绝经前 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者做出探索的大型 III 期临床研究。其结果显示, 对于绝经前/围绝经期乳腺癌患者, 相比安慰剂组, 瑞波西利联合 NSAID/他莫昔芬 + 戈舍瑞林可以显著延长患者中位总生存(OS)至 58.7 个月, 死亡风险降低了 23.7%。同时, 瑞波西利可以有效提高入组患者的健康相关生活质量(HRQOL) [9]。此外, 以中国人群为主的 LEE011A2206 桥接研究纳入绝经前队列, 结果显示, 瑞波西利联合非甾体类芳香化酶抑制剂改善中国绝经前 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的生存, 中位 PFS 为 27.6 个月[1]。另一项 II 期 RIGHTChoice 研究纳入既往未接受过晚期系统治疗, 具有侵袭性疾病特征(如症状性内脏转移、快速疾病进展或内脏危象、明显的症状性非内脏疾病)的绝经前/围绝经期患者, 结果显示, 瑞波西利联合内分泌治疗与化疗相比, PFS 获益 1 年, 差异有统计学意义(中位 PFS 分别为 24.0 和 12.3 个月; HR = 0.54, 95% CI: 0.36~0.79, $P = 0.0007$), 提示瑞波西利联合内分泌治疗或可作为该类型患者的治疗选择[10]。其他 CDK4/6 抑制剂(阿贝西利、达尔西利、哌柏西利)的 III 期临床研究仅纳入部分绝经前患者, 其绝经前亚组的无进展生存(PFS)也得到了明显的获益, 无疾病风险下降 49%~53%, HR 为 0.47~0.51 [11] [12] [13] [14]。

2.2. CDK4/6 抑制剂在绝经后 HR+/HER-2 阴性晚期乳腺癌中的疗效

CD4/6 抑制剂联合芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的一线临床研究有 MONALEESA-2、PALOMA-2、MONARCH-3 和 DAWNA-2, 这些研究均入组绝经后一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者[12] [15]-[22]。尽管每个研究的 PFS 略有差异, 但与 AI 单药相比, CDK4/6 抑制剂联合方案均显著降低疾病进展风险近 50%, HR 为 0.51~0.56 [14] [17] [18] [20] [21] [23]。以中国人群为主的 LEE011A2206、PALOMA-4 及 MONARCH plus 研究充分验证了 CDK4/6 抑制剂在中国人群的有效性 & 安全性。

MONALEESA-3、PALOMA-3、MONARCH-2 和 DAWNA-1 研究是关于 CDK4/6 抑制剂来拟合氟维司群用于既往内分泌治疗失败人群的重要 III 期研究。PALOMA-3 和 MONARCH-2 入组的患者大部分为接受二线及后线治疗的患者。与 CDK4/6 抑制剂联合 AI 研究结果类似, 尽管入组人群不同, 但 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群减少疾病进展的风险类似, 疾病进展风险下降 40%~50%, HR 为 0.42~0.59, 死亡风险下降 20%~30%, HR 为 0.73~0.76 [12] [13] [14] [21]。MONALEESA-3 和 MONARCH-2 研究意向治疗人群(intention-to-treat population, ITT)达到显著的 OS 获益, 死亡风险下降 23%~27% [13] [21], PALOMA-3 研究的 OS 差异未达到统计学意义[12]。

2.3. CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌进展后的再使用

随着 CDK4/6 抑制剂药物的陆续上市和可及性提高, 进展后再使用的跨线治疗成为研究热点。II 期 MAINTAIN 研究显示, 对于在晚期阶段经哌柏西利或其他 CDK4/6 抑制剂治疗后进展的患者, 继续使用瑞波西利联合内分泌治疗相比内分泌单药可以改善患者的 PFS (分别为 5.29 和 2.76 个月, HR 为 0.57, $P = 0.006$) [24]。II 期 PACE 研究显示, 在既往 CDK4/6 抑制剂联合 AI 进展后使用哌柏西利联合氟维斯群与氟维斯群单用相比, 未改善 PFS (分别为 4.6 和 4.8 个月, HR = 1.11, 双侧 $P = 0.62$) 及 OS (分别为 24.6 和 27.5 个月, HR = 1.02) [25]。但其中 90% 患者既往使用的 CDK4/6 抑制剂为哌柏西利, 因此最佳的跨线模式仍待探索。

3. 适应症及药物介绍

3.1. 适应症

CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可用于绝经后 HR+/HER2-局部晚期和(或)转移性乳腺癌患者。目前 CDK4/6 抑制剂在中国获批的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的适应症, 按照患者类型分为绝经前患者的一线治疗、绝经后患者的一线/二线治疗, 具体适应症如表 1。

Table 1. Indications for HR+/HER2- advanced breast cancer approved by CDK4/6 inhibitors in China

表 1. CDK4/6 抑制剂在中国获批的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的适应症

药物名称	适应症
哌柏西利	适用于 HR、HER2-局部晚期或转移性乳腺癌, 应与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗
阿贝西利	适用于 HR、HER2-局部晚期或转移性乳腺癌: (1) 与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗; (2) 与氟维斯群联合用于既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者
达尔西利	联合氟维斯群, 适用于既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的 HR+、HER2-的复发或转移性乳腺癌患者; 联合芳香化酶抑制剂作为初始治疗, 适用于 HR、HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者
瑞波西利	适用于 HR+、HER2-局部晚期或转移性乳腺癌, 与芳香化酶抑制剂联合用药作为女性患者的初始内分泌治疗; 使用内分泌疗法治疗绝经前或围绝经期女性患者时应联用黄体生成素释放激动剂

注: CDK4/6: 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6; HR: 激素受体; HER2: 人表皮生长因子受体 2。

3.2. 药物介绍

根据 FDA 及国家药品监督管理局药品说明书, 药品介绍如表 2。

4. 不良反应

随着 CDK4/6 抑制剂的广泛应用, 药物的副作用越来越受到重视, 其中常见的副作用主要包括骨髓抑制、腹泻、肝功能损害等。一些罕见的副作用虽然发生率不高, 但由于其潜在的严重后果也不容忽视, 如静脉血栓、QT 间期延长等。积极有效地处理副作用有助于减少因副作用导致的减量和停药, 有助于提高患者的依从性和疗效。

4.1. CDK4/6 抑制剂相关性血液学不良反应

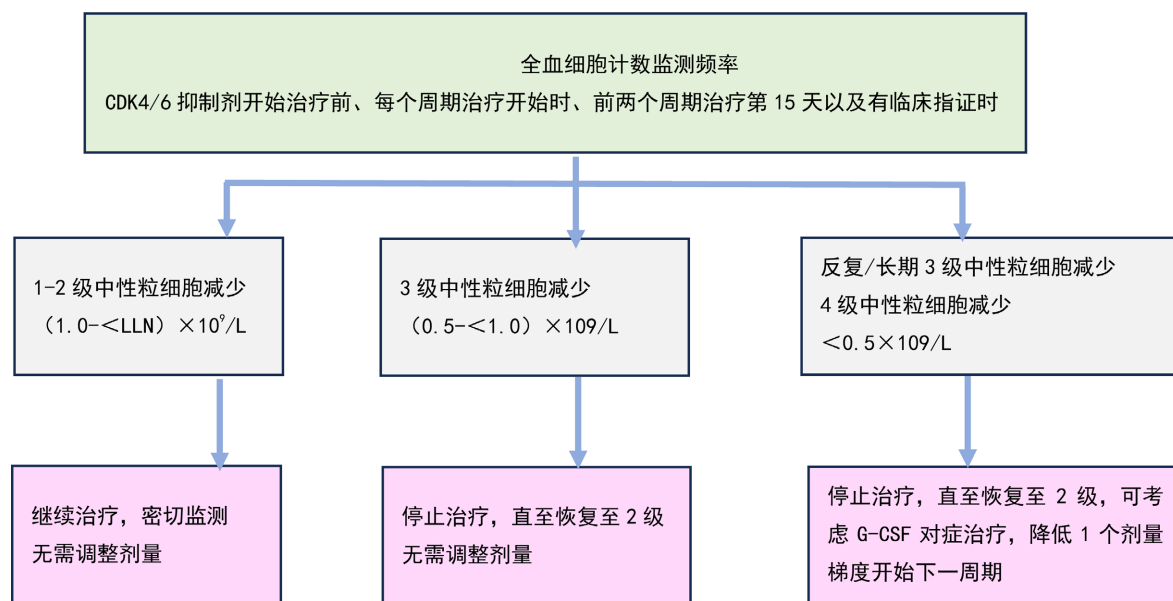
中性粒细胞减少是 CDK4/6 抑制剂最常见的不良反应。由于 CDK4/6 抑制剂通过阻滞细胞周期抑制增殖发挥作用, 而中性粒细胞又是机体中代谢更新较快的一类细胞, 故 CDK4/6 抑制剂均可导致一定程度的中性粒细胞减少。其中哌柏西利、瑞波西利和达尔西利 3~4 级中性粒细胞减少的比例分别为 65%~69%

[22] [23]、53%~61% [21] [26]和 65%~84% [11] [14]; 阿贝西利 3~4 级中性粒细胞减少的比例为 24%~27% [18] [27]。尽管临床研究数据显示, CDK4/6 抑制剂引起中性粒细胞减少的发生率较高[28]。CDK4/6 抑制剂治疗期间需根据患者个体安全性和耐受性, 及时停药、调整剂量或对症治疗, 具体见图 1。

Table 2. CDK4/6 inhibitors drug names and pharmacokinetics and precautions

表 2. CDK4/6 抑制剂药物名称及药代动力学和注意事项

药物名称	商品名	血药浓		用法和起始剂量	剂量调整	服用方法	注意事项
		度达峰	半衰期				
哌柏西利	爱博新	4~12	29 + 5	正粒吞服, 125 mg/次, 1 次/天, 服用 3 周后停 1 周	根据个人安全性和耐受性调整, 可中断和(或)减少剂量	应与十五同福, 最好随餐服药以确保药物暴露量一致	1) 整粒(片)吞服, 吞服前不得咀嚼、压碎和掰开; 2) 若包装破损、药物裂纹或其他不完整的情况, 则不得服用; 3) 若患者呕吐, 当天不得补服; 4) 若漏服, 不允许第 2 天加倍服药, 应照常进行下次服药; 5) 避免合并使用强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂, 与中效抑制剂或诱导剂联用时建议密切监测可能增加的相关不良反应
阿贝西利	唯择	8	18.3	整片吞服, 150 mg/次, 2 次/天连续使用(联合内分泌治疗)	同上	随食物或空腹口服	
达尔西利	艾瑞康	3.5~4	51.4	整片吞服, 150 mg/次, 1 次/天, 服用 3 周后停 1 周	同上	服用前、后 1 h 禁食	
瑞波西利	凯丽隆	1-4	32	整片吞服, 600 mg/次, 1 次/天, 服用 3 周后停 1 周	同上	随食物或空腹口服	



注: CDK4/6: 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6; LLN: 正常值下限; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子。

Figure 1. CDK4/6 inhibitors-associated neutropenia management

图 1. CDK4/6 抑制剂相关性中性粒细胞减少管理

除中性粒细胞降低外, CDK4/6 抑制剂相关的常见血液学不良反应还包括白细胞降低、血小板降低和淋巴细胞降低, 其管理原则和中性粒细胞减少症相似, 多数血液学不良反应可以通过中止给药的方式得

到康复。

4.2. CDK4/6 抑制剂相关性胃肠道不良反应

在 CDK4/6 抑制剂中, 腹泻是胃肠道不良反应最多见的一种, 哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利和达尔西利 ≥ 3 级腹泻发生率分别为 0.0%~1.4%、0.6%~2.4%、1.9%~20.0%和 0.0% [29]。四种 CDK4/6 抑制剂(哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利、达尔西利)均可引起腹泻。阿贝西利腹泻是最常见的腹泻类型, 其中 ≥ 3 级腹泻占 1.9%~20.0%。阿贝西利用药后第一次腹泻中位时间 6~8 天, 3 级腹泻中位时间 5~8 天[20]。其原因可能是阿贝西利对肠道运动所涉钙钙调蛋白依赖性激酶 II 有抑制作用, 并对 CDK9 有抑制作用, 继而改造了糖原合成激酶 3 所介导的级联反应。腹泻会给患者生活质量带来不利影响, 但是可通过止泻药物治疗及剂量调整等措施来加以治理。一级或二级(较基线比: <4 次日; 4~6 次日)腹泻: 不需剂量调整; 如果再次出现 ≥ 2 级腹泻(较基线比: 4~6 次日), 则中断治疗直至恢复到 ≤ 1 级腹泻(较基线比: <4 次日), 降低 1 个剂量水平后继续治疗; 三级或四级腹泻(较基线比: >6 第二天; 危急的生命)拉肚子或需住院治疗: 终端治疗至恢复 ≤ 1 级拉肚子为止, 减少一个剂量水平后继续治疗。同时对病人进行足够的宣教, 有利于腹泻的处理, 引导病人记录排便频率, 大便性状的变化, 早期发现腹泻症状, 及时就诊。

CDK4/6 抑制剂不仅会导致腹泻, 还可能触发恶心、呕吐和口腔黏膜炎登胃肠道的反应, 但大多数情况下, 这些反应是 1~2 级的, 而 3 级的不良反应发生的概率相对较低[11] [21]。对于 1~2 级的不良反应, 无需中断用药; 而对于 ≥ 3 级的不良反应, 需要暂时停止用药, 直到其恢复到 ≤ 1 级或没有其他并发症的 2 级, 并减少一个剂量以继续治疗。

4.3. CDK4/6 抑制剂少见不良反应

4.3.1. 静脉血栓栓塞(Venous Thromboembolism, VTE)

VTE 事件涵盖了深静脉血栓生成、肺栓塞、脑静脉窦血栓生成、锁骨下或腋静脉血栓生成、下腔静脉深静脉血栓以及盆腔静脉血栓的形成。值得注意的是, VTE 是 CDK4/6 抑制剂引发的严重不良反应之一。在阿贝西利, VTE 的发病率最高, 达到 5.3%, 而安慰剂组的发生率仅为 0.8% [30]。相较于哌柏西利、瑞波西利和达尔西利, 阿贝西利展现出更为显著的 CDK4 抑制能力, 因此。它与内脏静脉血栓以及罕见位置的栓塞之间的关联性更为显著。某些研究表明, CDK4/6 抑制剂在实际环境中的 VTE 发生率明显高于之前的研究报告, 这是临床医生需要高度关注的问题[31]。VTE 的出现对患者的生活品质和长远的预后产生了直接的负面影响, 导致患者面临更高的死亡和并发症风险。因此, 在 CDK4/6 抑制剂治疗的全过程中, 有必要密切关注和预防 VTE 的发生, 持续监测患者深静脉血栓和肺栓塞的相关症状和体征, 并在发现异常情况时, 立即请求相关科室进行会诊和药物治疗。在血栓未对生命构成威胁的情况下, 一般可以持续进行抗癌治疗, 并依据相关指南及共识的建议来执行抗血栓疗法。

4.3.2. QT 间期延长

CDK4/6 抑制剂导致的 QT 间期延长的发生率在 1.0%~8.5%之间, 其中瑞波西利的发生率最高, ≥ 3 级 QT 间期延长的发生率在 1.0%~3.1%之间[32]。临床上常见到持续性房性早搏或窦性心动过缓等心律失常表现, 其主要原因是由于心肌损伤后产生了大量自由基而导致细胞内钙离子浓度增加所致。QT 间期的延长可能导致头晕和晕厥的症状, 严重的情况下可能会出现尖端扭转型室性心动过速, 甚至可能引发室颤和猝死。对此类不良反应的诊断主要依据临床病史和体格检查结果, 必要时行心脏彩超检查和其他辅助检查。对于那些正在接受 CDK4/6 抑制剂治疗的病人, 他们应当进行心电图的检测, 并在开始药物治疗之前、第一个治疗周期的第 15 天以及第二个治疗周期的第 1 天进行进一步的检查。对所有患者都要定期复查心电图, 观察是否有心律失常发生或加重。在治疗期间, 如果出现疑似 QTc 延长的迹象、新的心血

管相关疾病或与潜在 QTc 延长药物的联合使用, 都应该再次进行心电图的监测。在治疗过程中, 应尽量避免同时使用可能导致 QTc 延长风险的药物。

4.3.3. 间质性肺疾病(Interstitial Lung Disease, ILD)

使用 CDK4/6 抑制剂进行治疗时, 与 ILD 相关的发病率非常低。大多数患者表现为进行性慢性阻塞性肺病, 并有明显的胸部影像学改变, 包括胸腔积液和气肿。虽然 CDK4/6 抑制剂极为罕见, 但它也有可能触发与药物有关的间质性肺疾病或肺炎。因此在临床工作中应警惕这种情况发生。间质性肺疾病或肺炎主要表现为弥漫性肺实质、肺泡炎症和间质纤维化等基础病理变化, 其临床症状主要包括活动性呼吸困难、X 线胸片显示的弥漫性浸润阴影、限制性通气障碍以及低氧血症。目前尚无特异性诊断方法, 主要依靠临床特征及影像学改变来确定有无肺部感染以及严重程度。在使用 CDK4/6 抑制剂进行治疗时, 对于那些出现新的或恶化的呼吸系统症状, 并且怀疑患有肺炎的病人, 应当立刻进行全面评估。如果确诊有肺外感染及严重并发症时, 应及时停用抗微生物药, 使用免疫抑制剂, 必要时加用抗生素。

4.3.4. 肝功能损伤

CDK4/6 抑制剂间的 ≥ 3 级肝不良反应发生率类似, ≥ 3 级谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高发生率为 0~9%; ≥ 3 级天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate alanine aminotransferase, AST)升高发生率为 1%~6% [33]。瑞波西利级阿贝西利略高。因此建议, 在瑞波西利及阿贝西利治疗的前 2 个周期的第 1 天河第 15 天以及后续治疗周期的第 1 天监测肝功能。哌柏西利和达尔西利导致的肝功能不良反应出现较少, 通常不需要监测肝功能。

5. 小结

晚期乳腺癌的治疗强调缓解症状、延长生存和提高生活质量, 总生存获益是重要的评价指标。CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗已经成为 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的一线标准治疗方案并逐步推进到早期阶段应用。随着 CDK4/6 抑制剂在国内临床可及性的提高, 各种 CDK4/6 抑制剂对晚期乳腺癌的疗效已得到充分证明, 但副作用的高变异性仍然要求在考虑患者的基本情况和既往病史的基础上, 采用更加个体化的给药方案。

参考文献

- [1] Serra, F., Lapidari, P., Qua Quarini, E., Tagliaferri, B., Sottotetti, F. and Palumbo, R. (2019) Palbociclib in Metastatic Breast Cancer: Current Evidence and Real-Life Data. *Drugs in Context*, **8**, Article ID: 212579. <https://doi.org/10.7573/dic.212579>
- [2] Huppert, L.A., Gumusay, O., Idossa, D. and Rugo, H.S. (2023) Systemic Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Stage and Metastatic Breast Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 480-515. <https://doi.org/10.3322/caac.21777>
- [3] Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M.S., André, F., et al. (2020) 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, **31**, 1623-1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- [4] Bevers, T.B., Helvie, M., Bonaccio, E., Calhoun, K.E., Daly, M.B., Farrar, W.B., et al. (2018) Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 1362-1389. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0083>
- [5] Suski, J.M. (2021) Targeting Cell-Cycle Machinery in Cancer. *Cancer Cell*, **39**, 759-778.
- [6] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性乳腺癌临床应用专家共识(2023 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(12): 1003-1017.
- [7] Gradishar, W.J., et al. (2021) NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 484-493. <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/5/article-p484.xml>

- [8] Lei, S., Zheng, R., Zhang, S., Chen, R., Wang, S., Sun, K., *et al.* (2021) Breast Cancer Incidence and Mortality in Women in China: Temporal Trends and Projections to 2030. *Cancer Biology & Medicine*, **18**, 900-909. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0523>
- [9] Lu, Y.-S., Im, S.-A., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Cardoso, F., *et al.* (2022) 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. *Clinical Cancer Research*, **28**, 851-859. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032>
- [10] Lu, Y.-S., Mahidin, E.I.B.M., Azim, H., Eralp, Y., Yap, Y.-S., Im, S.-A., *et al.* (2023) Abstract GS1-10, Primary Results from the Randomized Phase II RIGHT Choice Trial of Premenopausal Patients with Aggressive HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treated with Ribociclib+ Endocrine Therapy vs Physician's Choice Combination Chemotherapy. *Cancer Research*, **83**, GS1-10-GS1-10. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-10>
- [11] Goetz, M.P., Toi, M., Huober, J., Sohn, J., Tredan, O., Park, I.H., *et al.* (2022) LBA15 MONARCH 3, Interim Overall Survival (OS) Results of Abemaciclib plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) in Patients (Pts) with HR+, HER2- Advanced Breast Cancer (ABC). *Annals of Oncology*, **33**, S1384. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.009>
- [12] Turner, N.C., Slamon, D.J., Ro, J., Bondarenko, I., Im, S.-A., Masuda, N., *et al.* (2018) Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 1926-1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
- [13] Sledge, G.W., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., *et al.* (2020) 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. *JAMA Oncology*, **6**, 116-124. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
- [14] Xu, B., Zhang, Q., Zhang, P., Hu, X., Li, W., Tong, Z., *et al.* (2021) Dalpiciclib or Placebo plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized, Phase 3 Trial. *Nature Medicine*, **27**, 1904-1909. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01562-9>
- [15] Slamon, D.J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P.A., De, Laurentiis, M., Im, S.-A., *et al.* (2020) Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 514-524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>
- [16] Im, S.-A., Mukai, H., Park, I.H., Masuda, N., Shimizu, C., Kim, S.-B., *et al.* (2019) Palbociclib plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women with Metastatic Breast Cancer: Results from the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *Journal of Global Oncology*, **5**, 1-19. <https://doi.org/10.1200/JGO.18.00173>
- [17] Finn, R.S., Rugo, H.S., Dieras, V.C., Harbeck, N., Im, S.-A., Gelmon, K.A., *et al.* (2019) Overall Survival (OS) with First-Line Palbociclib plus Letrozole (PAL + LET) versus Placebo plus Letrozole (PBO + LET) in Women with Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer (ER+/HER2-ABC): Analyses from PALOMA-2. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, LBA1003.
- [18] Johnston, S., Martin, M., Di Leo, A., Im, S.-A., Awada, A., Forrester, T., *et al.* (2019) MONARCH 3 Final PFS: A Randomized Study of Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *NPJ Breast Cancer*, **5**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>
- [19] Shao, Z., Liu, Q., Tong, Z., Li, W., Cai, L., Bai, Y., *et al.* (2022) 21MO Primary Results of a China Bridging, Phase II Randomized Study of Initial Endocrine Therapy (ET) ± Ribociclib (RIB) in Pre- & Postmenopausal Chinese Women with HR+/HER2- ABC. *Annals of Oncology*, **33**, S1438. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.030>
- [20] Zhang, Q.Y., Sun, T., Yin, Y.M., Li, H.P., Yan, M., Tong, Z.S., *et al.* (2020) MONARCH plus: Abemaciclib plus Endocrine Therapy in Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: The Multinational Randomized Phase III Study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **12**, 1-14. <https://doi.org/10.1177/1758835920963925>
- [21] Slamon, D.J., Neven, P., Chia, S., Jerusalem, G., De Laurentiis, M., Im, S., *et al.* (2021) 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. *Annals of Oncology*, **32**, 1015-1024. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353>
- [22] Rugo, H.S., Finn, R.S., Diéras, V., Ettl, J., Lipatov, O., Joy, A.A., *et al.* (2019) 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. *Breast Cancer Research and Treatment*, **174**, 719-729. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>
- [23] Duan, F., Song, C., Ma, Y., Jiang, K., Xu, F., Bi, X., *et al.* (2021) Establishment of Prognostic Nomograms for Predicting the Survival of HR-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Everolimus. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 3463-3473. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S314723>
- [24] Kalinsky, K., Accordino, M.K., Chiu, C., Mundi, P.S., Trivedi, M.S., Novik, Y., *et al.* (2022) A Randomized, Phase II Trial of Fulvestrant or Exemestane with or without Ribociclib after Progression on Anti-Estrogen Therapy plus Cyc-

- lin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition (CDK 4/6i) in Patients (Pts) with Unresectable or Hormone Receptor-Positive (HR+), HER2-Negative Metastatic Breast Cancer (MBC): MAINTAIN Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, LBA1004.
- [25] Abstract GS3-06, GS3-06 Palbociclib after CDK4/6i and Endocrine Therapy (PACE): A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab for Endocrine Pre-Treated ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*, **83**, GS3-06. https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_supplement/gs3-06/717530
<https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-GS3-06>
- [26] Hortobagyi, G.N., Stemmer, S.M., Burris, H.A., Yap, Y.S., Sonke, G.S., Paluch-Shimon, S., *et al.* (2018) Updated Results from MONALEESA-2, a Phase III Trial of First-Line Ribociclib plus Letrozole versus Placebo plus Letrozole in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **29**, 1541-1547.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>
- [27] Sledge, G.W., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., *et al.* (2017) MONARCH 2, Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2875-2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>
- [28] Ettl, J. (2019) Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. *Breast Care*, **14**, 86-92.
- [29] 葛睿, 王碧芸, 江泽飞, 等. 乳腺癌 CDK4/6 抑制剂相关性不良反应管理共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1296-1304.
- [30] Rugo, H.S., Huober, J., García-Sáenz, J.A., Masuda, N., Sohn, J.H., Andre, V.A.M., *et al.* (2021) Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *The Oncologist*, **26**, E53-E65. <https://doi.org/10.1002/onco.13531>
- [31] Watson, N.W., Wander, S.A., Shatzel, J.J. and Al-Samkari, H. (2022) Venous and Arterial Thrombosis Associated with Abemaciclib Therapy for Metastatic Breast Cancer. *Cancer*, **128**, 3224-3232. <https://doi.org/10.1002/cncr.34367>
- [32] Cristofanilli, M., Turner, N.C., Bondarenko, I., Ro, J., Im, S.-A., Masuda, N., *et al.* (2016) 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. *The Lancet Oncology*, **17**, 425-439.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
- [33] Thill, M. and Schmidt, M. (2018) Management of Adverse Events during Cyclin-Dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitor-Based Treatment in Breast Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **10**, 1-12.
<https://doi.org/10.1177/1758835918793326>