本文引用:王小维,张清媛. 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂治疗乳腺癌研究进展[J]. 新乡医学院学报,2018,35(8):746-750. DOI:10.7683/xxyxyxb.2018.08.025.

【综述】

细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂治疗乳腺癌研究进展

王小维, 张清媛
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内三科,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 生长信号过表达和细胞周期调控点缺失是肿瘤细胞生长的重要特征。在肿瘤治疗方面,通过细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)抑制剂重建细胞周期调控极具吸引力。目前,已有3种选择性靶向CDK4/6抑制剂被研发。本文总结了CDK4/6抑制剂治疗乳腺癌的研究进展,以期进一步认识和应用CDK4/6抑制剂。

关键词: 乳腺癌;细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂;视网膜母细胞瘤蛋白;安全性
中图分类号: R737.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)08-0746-05

乳腺癌是严重威胁女性健康的疾病之一,是当今中国女性最常见的癌症[1],其发病率和病死率分别占女性恶性肿瘤的25%和15%[2]。我国女性每年乳腺癌发病率仅次于美国,居全球第2位[3]。尽管乳腺癌患者的总体5 a生存率已经上升到90%,但发生转移后仍无法治愈,转移后5 a生存率仅为25%[4]。在所有类型的乳腺癌中,激素受体阳性(hormone-receptor positive, HR^+)乳腺癌约占75%[5]。内分泌治疗为HR^+乳腺癌的主要治疗方法之一,但大部分转移性HR^+乳腺癌患者在治疗后会出现内分泌治疗耐药,因此,探索肿瘤耐药机制以及更有效的治疗手段是目前的主要任务之一。细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4/6抑制剂是一种新型的选择性药物,其在G_1期诱导细胞周期阻滞以阻止肿瘤进展,对包括乳腺癌在内的多种肿瘤治疗有效。本文结合目前有关CDK4/6抑制剂的临床研究,就其在乳腺癌治疗中的研究进展进行综述。

1 CDK及其对细胞周期的调控作用

CDK是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶[6-7],共有13个成员,包括CDK1~CDK13[8],其与细胞周期蛋白(cyclin)协同,成为调控细胞周期的重要因子[9]。典型的细胞周期分为4个阶段:G_1期(DNA合成前期)、S期(DNA合成期)、G_2期(分类前期)和M期(细胞分裂期)。视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)蛋白是一种细胞周期检查点调节器,其在去磷酸化状态下可以抑制细胞周期向S期进展[10],而cyclin和CDK复合物能使RB蛋白磷酸化,从而使细胞进入S期[11]。因此,cyclin和CDK复合物可促进细胞周期进展,促使癌细胞生长。通过生物药物抑制细胞周期控制系统已成为很有吸引力的研究方向。

2 CDK4/6抑制剂的抑癌机制及研究进展

Cyclin分为A~L等12个亚型,不同的CDK分别与不同的cyclin相结合。其中,cyclin D家族(cyclin D1、D2、D3)在G_1期开始表达,结合并激活CDK4和CDK6,形成cyclin D-CDK4/6复合物[12-14],进而使RB蛋白磷酸化,并掩盖了RB对细胞周期进程的抑制作用[9,15-16]。因此CDK4/6抑制剂通过阻止RB磷酸化而使G_1期的细胞周期阻滞,阻止包括乳腺癌在内的多种癌症的进展。第1代CDK抑制剂不具有针对性,广泛抑制所有类型的CDK,并具有化学治疗药物类似毒性及不可接受的安全性威胁[17-18]。目前,乳腺癌临床试验中已经测试了3种CDK4/6抑制剂:帕博西尼(palbociclib)、瑞博西林(ribociclib)和玻马西林(abemaciclib)。

2.1 CDK4/6抑制剂在晚期或转移性HR^+/人表皮生长因子受体-2阴性(human epidermal growth factor receptor 2 negative, $HER2^-$)乳腺癌中的临床试验

2.1.1 帕博西尼 帕博西尼是一种高度选择性的、

DOI:10.7683/xxyxyxb.2018.08.025
收稿日期:2017-12-17
作者简介:王小维(1992-),女,辽宁丹东人,硕士研究生在读,住院医师,研究方向:恶性肿瘤耐药机制与肿瘤微环境。
通信作者:张清媛(1965-),女,黑龙江哈尔滨人,博士,主任医师,研究方向:恶性肿瘤耐药机制与肿瘤微环境;E-mail:zqywsci@163.com。

可逆的 CDK4/6 抑制剂。FINN 等[19]研究了在体外不同分子特性的人类乳腺癌细胞对帕博西尼的反应敏感性，结果显示，雌激素受体阳性（estrogen receptor positive，ER^+）$HER2^-$ 细胞株对帕博西尼最为敏感，ER^-HER2^- 细胞对其敏感性最差；此外还观察到，他莫西芬与帕博西尼对乳腺癌细胞系的生长抑制具有协同作用。

Ⅱ期临床研究 PALOMA-1 比较了来曲唑联合或不联合帕博西尼作为 ER^+HER2^- 绝经后不适于手术治疗的转移或局部复发乳腺癌患者的一线治疗效果，研究纳入 165 例患者，结果显示，来曲唑联合帕博西尼治疗使无进展生存时间（progress free survival，PFS）从 10.2 个月提高至 20.2 个月，且观察到的不良反应也是可控的[20]。基于此项研究结果，2015 年 2 月美国食品及药物管理局批准帕博西尼联合来曲唑用于绝经后 ER^+HER2^- 转移性乳腺癌患者的治疗。PALOMA-2 的最新结果验证了 PALOMA-1 的结论，在此项双盲临床Ⅲ期试验中，将 666 例先前未对转移性疾病进行过治疗的 ER^+HER2^- 绝经后乳腺癌女性患者按照 2∶1 的比例随机分为 2 组，分别接受帕博西尼联合来曲唑和安慰剂联合来曲唑治疗，结果显示，帕博西尼联合来曲唑组患者的中位 PFS 较安慰剂联合来曲唑组明显提高（24.8 个月 *vs* 14.5 个月），但其总生存率数据目前尚未公布[21]。

另一项Ⅲ期试验 PALOMA-3 评估了帕博西尼联合氟维司群与安慰剂联合氟维司群治疗乳腺癌的效果，将 521 例内分泌治疗后复发或进展的 HR^+HER2^- 乳腺癌患者按照 2∶1 的比例随机分为 2 组[22]；与 PALOMA-1 和 PALOMA-2 试验不同的是，此项试验纳入了未绝经和围绝经期妇女。在此项研究中，与安慰剂联合氟维司群组相比，帕博西尼联合氟维司群组患者的中位 PFS 从 3.8 个月提高至 9.2 个月；2 组患者发热性中性粒细胞减少症发生率均为 0.6%；在帕博西尼联合氟维司群组和安慰剂联合氟维司群组患者中因不良事件而中断治疗者分别占 2.6% 和 1.7%[22]。该研究确定了帕博西尼联合氟维司群可作为既往内分泌治疗失败的绝经后 ER^+HER2^- 晚期乳腺癌中的二线治疗方案。

PALOMA 试验的结果推动了许多正在进行的研究的发展。PEARL 试验目前正在招募对非甾体芳香化酶抑制剂治疗抵抗的 HR^+HER2^- 晚期乳腺癌患者，预计招募 600 例患者，将所有受试者以 1∶1 的比例随机分为帕博西尼联合依西美坦/氟维司群与卡培他滨组进行治疗效果比较，主要观察 PFS，研究结果预计于 2019 年公布[23]。

2.1.2　瑞博西林　一项旨在研究患者改变激素治疗时是否应继续使用 CDK4/6 抑制剂的随机双盲试验（NCT02632045）正在进行，该试验纳入了 132 例曾经接受一种芳香化酶抑制剂联合一种 CDK4/6 抑制剂（帕博西尼或瑞博西林）治疗失败的 HR^+HER2^- 乳腺癌患者，每日给予瑞博西林 500 mg，3 周给药、1 周停药，对其与氟维司群联合和氟维司群单药治疗的 PFS 进行比较[23]，其结果有待报道。此外，有 3 项Ⅰ期/Ⅱ期研究在晚期乳腺癌患者群体中展开，用以探索瑞博西林与不同药物联合的治疗效果，其中 TRINITI-1 试验（NCT02732119）确定了瑞博西林联合依维莫司和依西美坦的最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）和临床获益率（clinical benefit rate，CBR）；试验 NCT02657343 确定了瑞博西林联合妥珠单抗或 T-DM1 的 MTD 和 CBR；试验 NCT02088684 比较了以下 3 种治疗方案的毒性和患者的 PFS[23]：（1）瑞博西林联合 BKM120（磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂）同时联合氟维司群；（2）瑞博西林联合 BYL719（磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂）同时联合氟维司群；（3）瑞博西林联合氟维司群。

MONALEESA-2 试验纳入 668 例先前未接受过治疗的绝经后 HR^+HER2^- 乳腺癌患者，随机接受瑞博西林联合来曲唑与安慰剂联合来曲唑治疗，结果显示，与安慰剂联合来曲唑组相比，瑞博西林联合来曲唑组患者的 PFS 有 44% 的改善率，瑞博西林联合来曲唑组和安慰剂联合来曲唑组的客观缓解率（objective response rate，ORR）分别为 53% 和 36%，CBR 分别为 80% 和 72%[24]。由于死亡病例有限，目前还无法对总体生存状况进行分析。基于这一中期分析的结果，瑞博西林已经得到了美国食品及药物管理局的批准，并且试验已经提前终止。

MONALEESA-7 试验（NCT02278120）是首个针对绝经前 ER^+HER2^- 晚期乳腺癌患者的大型试验，其对比瑞博西林联合内分泌治疗 + 戈舍瑞林与安慰剂联合内分泌治疗 + 戈舍瑞林患者的 PFS[23]，结果显示，瑞博西林组患者的中位 PFS 较安慰剂组明显升高（23.8 个月 *vs* 13.0 个月）。MONALEESA-3 试验是针对转移后接受内分泌治疗不超过一线的

HR^+ $HER2^-$ 男性和绝经后女性患者而设定的临床试验,725 例患者以 2∶1 比例随机接受瑞博西林联合氟维司群与安慰剂联合氟维司群治疗,并进行比较,结果显示,瑞博西林组患者的中位 PFS 为 20.5 个月,安慰剂组仅为 12.8 个月[23]。此外,COMPLEEMENT-1 试验收集了瑞博西林联合来曲唑治疗的安全性和有效性数据,3 000 例先前未接受过激素治疗的 HR^+HER2^- 男性和绝经前女性晚期乳腺癌患者入组该试验,3 级或 4 级不良事件的数量结果有待报道[23]。

2.1.3 玻马西林 在 MONARCH 1 试验(NCT02102490)中,132 例既往接受过治疗的 HR^+ $HER2^-$ 患者接受玻马西林治疗 28 d[25]。2016 年 ASCO 会议上对其研究结果进行报告,结果显示 ORR 为 19.7%,CBR 为 42.4%,中位 PFS 为 6 个月,7.6% 的患者因药物毒性作用而停止治疗[26]。

NCT01394016 是 1 项涵盖多种肿瘤类型的 I 期临床研究[27]。这项研究的延伸试验评估了玻马西林联合氟维司群在 HR^+ 晚期乳腺癌中的疗效,13 例先前平均接受过 4 次初始系统治疗的患者入组,没有因不良反应中断治疗的病例报道,观察到的不良事件表明,玻马西林的不良事件与其他 2 种 CDK4/6 抑制剂不同,这可能与玻马西林对 CDK4 的选择性更大有关[28]。这项研究为进一步临床试验提供了基础。此外,与帕博西尼和瑞博西林相比,玻马西林在单药治疗乳腺癌中表现出较高的 ORR[26,29-30]。

双盲试验 MONARCH 2(NCT02107703)同样在绝经后 HR^+HER2^- 乳腺癌患者中开展,研究玻马西林联合氟维司群的治疗效果,入组 630 例患者,并以 2∶1 分配比例进行随机分组,分别给予玻马西林联合氟维司群与单药氟维司群,研究结果显示,中位 PFS 在联合治疗组中为 16.4 个月,在单药治疗组中为 9.3 个月;在具有可测量病灶的患者中,联合治疗组患者的 ORR 为 48.1%,完全缓解(complete response,CR)为 3.5%,单药治疗组患者的 ORR 为 21.3%,CR 为 0%[31]。

MonarcHER 试验则是评估玻马西林联合曲妥珠单抗治疗的有效性,225 例至少经过 2 种 HER2 靶向治疗的 HR^+HER2^+ 局部转移或复发的女性乳腺癌患者入组试验,患者随机分为 3 组:(1)玻马西林 + 曲妥珠单抗 + 氟维司群;(2)玻马西林 + 曲妥珠单抗;或(3)曲妥珠单抗 + 标准化学治疗。试验结果有待报道。

MONARCH 3 是用于评估非甾体类芳香化酶抑制剂联合玻马西林治疗的有效性的Ⅲ期临床试验,450 例先前未接受过系统治疗的 HR^+HER2^- 局部复发或转移的绝经后晚期乳腺癌患者按 2∶1 的比例随机分为联合组和安慰剂组,分别接受玻马西林联合阿那曲唑或来曲唑与安慰剂联合阿那曲唑或来曲唑治疗,PFS 为主要研究终点,其在联合组患者中(中位 PFS:未达到)较安慰剂组(中位 PFS 14.7 个月)有显著改善,在联合治疗组患者中 ORR 也有显著改善(59% *vs* 44%)[32]。

2.2 CDK4/6 抑制剂在(新)辅助治疗中的相关临床试验

2.2.1 帕博西尼 有 2 项新辅助治疗试验已经完成,其中 1 项Ⅱ期临床研究 NeoPalAna 中对 45 例 ER^+ $HER2^-$ 乳腺癌患者术前给予帕博西尼联合阿那曲唑(未绝经者同时给予戈舍瑞林)治疗,在第 15 天达到细胞周期阻滞的患者为 39 例(占 87%),41 例至少完成了 3 个疗程治疗的患者中有 31 例(67%)达到临床缓解,包括 24% 的 CR,43% 的部分缓解(partial response,PR),15% 的疾病稳定(stable disease,SD),无中性粒细胞减少性发热患者,7 例患者因药物毒性而减少剂量[33]。另 1 项Ⅱ期新辅助治疗试验招募了 11 例乳腺癌术前患者接受帕博西尼联合来曲唑治疗 4 个月,其 ORR 为 89%,明显高于既往研究数据中来曲唑单药治疗乳腺癌 55% 的 ORR[23];其中 1 例患者达到完全病理缓解,44% 的患者观察到可控的中性粒细胞减少症,5 例患者出现低级别黏膜炎[34]。PALLAS 试验则比较了帕博西尼在不同肿瘤亚群中的疗效,研究纳入的 4 600 例Ⅱ、Ⅲ期早期浸润性 HR^+HER2^- 乳腺癌患者随机分组,分别接受标准辅助内分泌治疗联合或不联合帕博西尼治疗[35],旨在评估其对无侵袭性疾病生存期(invasive disease-free survival,iDFS)的影响,这对于从 CDK4/6 抑制剂中获益的患者的未来选择可能很重要,该研究的结果预计在 2020 年公布。

此外,PENELOPE-B 试验研究了接受新辅助化学治疗后存在高复发风险的 HR^+HER2^- 乳腺癌患者接受帕博西尼联合内分泌治疗的效果,预计有 1 100 例患者随机接受 2 a 的帕博西尼或安慰剂治疗,研究结果主要观察 iDFS,第 1 批结果预计在

2020 年公布[35]。

2.2.2　瑞博西林　Ⅱ期临床试验 MONALEESA-1 比较了 14 例绝经后的初治 HR^+HER2^- 早期乳腺癌患者在术前 2 周接受瑞博西林联合来曲唑或来曲唑单药治疗的效果，主要终点是通过 Ki67 表达评估的细胞周期应答率[35]，由于患者入组率低，此项研究提前终止[36]。FELINE 试验则是研究来曲唑联合瑞博西林作为 ER^+HER2^- 早期乳腺癌患者新辅助治疗的疗效。预计有 120 例患者按 1∶1∶1 分配比例随机分为 3 组：来曲唑 + 安慰剂组、来曲唑 + 连续剂量（每日 400 mg）的瑞博西林与来曲唑 + 间段剂量（每日 600 mg，3 周给药，1 周停药）的瑞博西林组。其主要观察 2 组患者接受手术治疗时术前内分泌治疗预后指数评分达 0 分的比率[35]。

2.2.3　玻马西林　2 项新辅助治疗的相关研究正在进行中。在Ⅱ期临床试验 NCT02441946 中，224 例绝经后的 HR^+HER2^- 女性乳腺癌患者分为 3 组，分别接受 2 周的玻马西林单药治疗、阿那曲唑单药治疗或玻马西林联合阿那曲唑治疗，中期分析数据结果显示，玻马西林单药治疗组或玻马西林联合阿那曲唑组较阿那曲唑单药组均明显降低了细胞增殖生物标志物 Ki67 水平[37]。另有Ⅱ期临床试验 NCT02831530 在 HR^+ 早期乳腺癌患者术前 14 d 开始给予玻马西林（150 mg）每日 2 次治疗，其与没有进行新辅助治疗患者对比，主要终点是抗增生性应答（Ki67）水平，估计入组人数为 115 例[23]。以上研究正在进行中，其结果有待报道。

3　CDK4/6 抑制剂的安全性

总体来说，CDK4/6 抑制剂的毒性效应在可控范围内。帕博西尼、瑞博西林和玻马西林这 3 种 CDK4/6 抑制剂的主要血液学毒性都是有限程度的中性粒细胞减少症。对于帕博西尼来说，血液学毒性总体上来说是无毒性累积效应且可逆转。这 3 种药物不良事件中尽管中性粒细胞减少症的发生率很高，但中性粒细胞减少性发热却很少发生；其他常见的不良反应有感染、疲劳和胃肠道反应；对于瑞博西林，有相对较高比例的 3 级高血糖症发生。

4　结语

CDK4/6 抑制剂作为一种新型的分子靶向药物，在乳腺癌中的研究极具前景。CDK4/6 特效抑制剂帕博西尼、瑞博西林和玻马西林通过抑制 RB 磷酸化抑制细胞循环的进行。对于晚期乳腺癌患者来说，内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂可能会带来生存获益。药物的主要毒性是有限的中性粒细胞减少，其他常见的不良反应是感染、疲劳和胃肠道毒性，毒性是可以控制的。CDK4/6 抑制剂能否在未来为乳腺癌患者的治疗带来福音须等待Ⅲ期临床试验结果的确认。此外，还需通过更多的临床研究来确定能够预测 CDK4/6 抑制剂疗效的分子标志物，以便筛选能够从治疗中获取最大利益的患者群体。

参考文献：

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.

[2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.

[3] 郑莹，吴春晓，张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志，2013，23(8)：561-563.

[4] GONG Y, LIU Y R, JI P, *et al*. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45411.

[5] NADJI M, GOMEZ-FERNANDEZ C, GANJEI-AZAR P, *et al*. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5993 breast cancers[J]. *Am J Clin Path*, 2005, 123(1): 21-27.

[6] MANNING G, WHYTE D B, MARTINEZ R, *et al*. The protein kinase complement of the human genome[J]. *Science*, 2002, 298(5600): 1912-1934.

[7] ROSKOSKI R J R. Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 249-275.

[8] 崔艳丽，金玉洁，田苗. 周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 palbociclib[J]. 现代药物与临床，2014，29(10)：1178-1182.

[9] FINN R S, ALESHIN A, SLAMON D J. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 17.

[10] LANGE C A, YEE D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(4): C19-C24.

[11] DICKSON M A. Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13): 3379-3383.

[12] MATSUSHIME H, EWEN M E, STROM D K, *et al*. Identification and properties of an atypical catalytic subunit (p34PSK-J3/cdk4) for mammalian D type G_1 cyclins[J]. *Cell*, 1992, 71(2): 323-334.

[13] MEYERSON M, HARLOW E. Identification of G_1 kinase activity for CDK6, a novel cyclin D partner[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(3): 2077-2086.

[14] BATES S, BONETTA L, MACALLAN D, *et al*. CDK6 (PLSTIRE) and CDK4 (PSK-J3) are a distinct subset of the cyclin-dependent kinases that associate with cyclin D1[J]. *Oncogene*, 1994, 9(1): 71-79.

[15] SATYANARAYANA A, KALDIS P. Mammalian cell-cycle regulation: several CDKs, numerous cyclins and diverse compensatory mechanisms[J]. *Oncogene*, 2009, 28(33): 2925-2939.

[16] SHERR C J. D-type cyclins[J]. *Trends Biochem Sci*, 1995, 20(5): 187-190.

[17] DICKSON M A, SCHWARTZ G K. Development of cell-cycle inhibitors for cancer therapy[J]. *Curr Oncol*, 2009, 16(2): 36-43.

[18] VANARSDALE T, BOSHOFF C, ARNDT K T, *et al*. Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13): 2905-2910.

[19] FINN R S, DENING 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.

[20] FINN R S, CROWN J P, LANG I, *et al*. The cyclin-dependent kinase 4/6inhibitor 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 randomized phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 25-35.

[21] 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.

[22] TURNER N C, RO J, ANDRE F, *et al*. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 209-219.

[23] DE GROOT A F, KJIJPERS C J, KROEP J R. CDK4/6 inhibition in early and metastatic breast cancer: a review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 130-138.

[24] 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.

[25] PATNAIK A, ROSEN L S, TOLANEY S M, *et al*. Abstract CT232: Clinical activity of LY2835219, a novel cell cycle inhibitor selective for CDK4 and CDK6, in patients with metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19 Suppl): CT232-CT232.

[26] DICKLER M N, TOLANEY S, RUGO H S, *et al*. MONARCH 1, a phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR$^+$/HER2$^-$ metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5218-5224.

[27] PATNAIK A, ROSEN L S, TOLANEY S M, *et al*. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(7): 740-753.

[28] GELBERT L M, CAI S, LIN X, *et al*. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: *in-vivo* cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine[J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(5): 825-837.

[29] INFANTE J R, CASSIER P A, GERECITANO J F, *et al*. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas[J]. *Clini Cancer Res*, 2016, 22(23): 5696-5705.

[30] DEMICHELE A, CLARK A S, TAN K S, *et al*. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb$^+$ advanced breast cancer: phase Ⅱ activity, safety, and predictive biomarker assessment[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 995-1001.

[31] SLEDGE G W J R, 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.

[32] LEO A D, TOI M, CAMPONE M, *et al*. 236O_PRMONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for patients with HR$^+$/HER2$^-$ advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl 5): 5556-5564.

[33] MA C X, GAO F, LUO J, *et al*. NeoPalAna: neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, and anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor positive breast cancer[J]. *Clini Cancer Res*, 2017, 23(15): 4055-4065.

[34] CHOW L W, LAM C K, LOO W T. Abstract P6-11-04: OOTR-N007: a phase Ⅱ neoadjuvant study of letrozole plus palbociclib in postmenopausal patients with ER positive, HER2 negative breast cancer[J]. *Cancer Research*, 2015, 75(9 Suppl): P6.

[35] KWAPISZ D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 166(1): 41-45.

[36] CURIGLIANO G, GOMEZ P P, MERICBERNSTAM F, *et al*. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: a presurgical, window-of-opportunity study[J]. *Breast*, 2016, 28: 191-198.

[37] HURVITZ S, ABAD M F, ROSTORFER R, *et al*. Breast cancer, early stage Interim results from neo MONARCH: a neoadjuvant phase Ⅱ study of abemaciclib in postmenopausal women with HR$^+$/HER2$^-$ breast cancer (BC)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 6): Vi552-Vi587.

(本文编辑:李胜利)