



· 综述 ·

# CDK4/6抑制剂治疗三阴性乳腺癌的研究进展

朱秀之, 陈力, 纪磊, 高雨, 王中华

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 上海市乳腺肿瘤重点实验室, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 细胞周期的调控机制在肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用。多项研究表明, 在雌激素受体阳性、人类表皮生长因子受体阴性的乳腺癌患者中, 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂具有较好的疗效, 然而其在三阴性乳腺癌患者中的疗效仍需进一步探讨。Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb-E2F信号通路因具有调控细胞周期检查点的作用, 被认为是乳腺癌潜在的治疗靶点。寻找三阴性乳腺癌与CDK4/6抑制剂关联的生物标志物, 探究合理的药物配伍, 筛选能从中获益的靶向人群, 对临床工作具有重要意义。对CDK4/6抑制剂在三阴性乳腺癌的研究进展进行综述, 探讨其应用前景及优化手段。

**[关键词]** 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6; 细胞周期蛋白D和E; 三阴性乳腺癌; 视网膜母细胞瘤蛋白质; 雄激素受体

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.11.009

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)11-0899-07

**Advances in the treatment of triple-negative breast cancer with CDK4/6 inhibitors** ZHU Xiuzhi, CHEN Li, JI Lei, GAO Yu, WANG Zhonghua (Department of Breast Surgery, Key Laboratory of Breast Cancer in Shanghai, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Zhonghua E-mail: zhonghuawang95@hotmail.com

**[Abstract]** The regulatory mechanism of cell cycle plays an important role in the occurrence and development of tumors. In recent years, a number of studies have shown that cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors have good efficacy in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative breast cancer, but their efficacy in patients with triple-negative breast cancer is still controversial. Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb-E2F signaling pathway is considered as a potential therapeutic target for breast cancer due to its role in regulating cell cycle check points. It is of great significance to explore the molecular markers related to CDK4/6 inhibitors for triple-negative breast cancer, guide rational drug combination, and screen the population of triple-negative breast cancer patient who can benefit from this drug. In this article, we reviewed the research progress of CDK4/6 inhibitors in triple-negative breast cancer, and discussed their application prospects and optimization methods.

**[Key words]** Cyclin-dependent kinase 4/6; Cyclin D/E; Triple-negative breast cancer; Retinoblastoma protein; Androgen receptor

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 是一类雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 均阴性的乳腺癌亚型。目前TNBC缺乏特异性的治疗靶点,

相较于其他亚型, 其远处复发风险较高, 预后较差<sup>[1-2]</sup>。国内外针对TNBC基因表达谱差异已鉴定出不同的亚群<sup>[3-4]</sup>。在中国, Liu等<sup>[5]</sup>采用人转录组芯片技术, 将TNBC分为免疫调节亚型 (immunomodulatory subtype, IM)、腔内雄激素受体亚型 (luminal androgen receptor sub-

基金项目: 北京乳腺病防治学会乳腺癌预防与诊治科研基金 (2016); 上海市抗癌协会青年医生“雏鹰”项目 (2018) (SACA-CY1B02)。

通信作者: 王中华 E-mail: zhonghuawang95@hotmail.com

type, LAR)、间充质样亚型(mesenchymal-like subtype, MES)和基底样及免疫抑制亚型(basal-like and immune suppressed subtype, BLIS)4个分型。分子谱研究揭示了TNBC的分子异质性,强调寻找靶向治疗生物标志物的重要性。

哺乳动物中细胞周期分G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub>、M期共4期。细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)在细胞周期进程中发挥重要作用。其中,CDK4/6活化调控G<sub>1</sub>期到S期的转变<sup>[6]</sup>。CDK作为细胞周期调控机制的核心部分,是各种恶性肿瘤在发生、发展过程中所必需的,以其为作用靶点的CDK抑制剂是近年来研究抗肿瘤药物的热点。

靶向细胞周期治疗的CDK4/6抑制剂对ER阳性的晚期乳腺癌患者疗效显著<sup>[7]</sup>,有望为TNBC患者提供新的治疗方向。但是由于缺乏统一的靶向患者筛选标准和疗效评价因子,迄今为止,CDK4/6抑制剂在TNBC患者中的疗效并不确切。本文总结TNBC中CDK4/6抑制剂的作用机制及可能相关的联系通路,在基础实验水平和临床试验水平,对药物联合治疗及疗效评价分子进行综述,旨在探讨CDK4/6抑制剂在TNBC治疗中的应用前景及优化手段。

## 1 CDK4/6抑制剂

### 1.1 CDK4/6在细胞周期调节中的信号通路

细胞有丝分裂周期是一个高度协调的过程,关键取决于细胞周期检查点控制<sup>[8]</sup>。CDK4/6是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,调控着G<sub>1</sub>期关键检查点,在乳腺癌细胞中磷酸化结合相应的细胞周期蛋白,形成的cyclin D-CDK4/6复合体介导视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)蛋白磷酸化,引发Rb蛋白结构改变,继而释放转录因子E2F。E2F结合于DNA并促进G<sub>1</sub>期到S期进程的关键基因的转录和增殖蛋白的合成释放,启动DNA复制<sup>[9]</sup>。

Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb-E2F信号通路受多方面联合调控。根据细胞类型的不同, cyclin D可以是cyclin D1、D2或D3。Cyclin D的正确合成和定位影响CDK4/6的活性<sup>[10]</sup>。此外, CDK抑制因子2(CDK inhibitor 2, CDKN2)基因家

族(如CDKN2A、CDKN2B)编码产生CDK4/6抑制因子INK4家族(如p16INK4a、p15INK4b、p18INK4c、p19INK4d),竞争性结合CDK并抑制cyclin D-CDK4/6复合物的形成<sup>[11]</sup>。Rb蛋白被CDK4/6在多个位点磷酸化,可联合其他Rb家族成员p107和p130共同抑制细胞在G<sub>1</sub>早期的扩增。该通路持续激活的原因主要包括CDK4/6的富集、cyclin D1编码基因CCND1的扩增及p16INK4A基因的缺失等。

### 1.2 CDK4/6抑制剂在乳腺癌中的应用

目前数据显示,乳腺癌中cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb-E2F轴异常调节广泛存在,并且可能是乳腺癌发生的早期步骤<sup>[12]</sup>,包括cyclin D1的富集、抑制剂p16的缺失、Rb蛋白磷酸化水平的提高等。有研究显示,在激素受体(hormone receptor, HR)阳性的乳腺癌中,29%~58%存在cyclin D1过表达或扩增,14%~25%存在CDK4过表达;在BLIS中发现CDKN2A的高表达和细胞周期蛋白E1的富集。另外,Rb的低表达、丢失和突变也更常见于BLIS<sup>[13]</sup>。在乳腺癌、非小细胞肺癌等<sup>[14]</sup>多种恶性肿瘤中均观察到了p16INK4A基因的缺失以及CCND1、CDK4、CDK6基因的扩增。此外,CDK4/6抑制剂还可能会激发免疫及阻断TNBC细胞的远处转移(肝、肺)<sup>[15]</sup>。

第一代CDK抑制剂flavopiridol(alvociclib)由于缺乏特异性,呈现出大剂量限制性毒性。对于进展性TNBC患者的UCN-01 II期临床试验,疗效依旧令人失望而未能成功应用于临床<sup>[16]</sup>。新一代的CDK4/6抑制剂经过改造以后,具有一定的特异性和可以耐受的不良反应,典型代表有palbociclib、ribociclib、abemaciclib等,目前多种CDK4/6抑制剂临床试验正在进行。2015年2月美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)根据PALOMA1<sup>[17]</sup> II期研究批准palbociclib联合来曲唑一线治疗绝经后HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>的晚期乳腺癌;此后又根据PALOMA3研究<sup>[18]</sup>批准palbociclib联合氟维司群治疗绝经后既往内分泌治疗失败的ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>晚期乳腺癌。Abemaciclib于2017年9月正式获得美国FDA批准上市<sup>[19]</sup>。

## 2 CDK4/6抑制剂治疗TNBC的基础研究

TNBC作为一种异质性的疾病,其内在丰富的生物学特性决定了对CDK4/6抑制剂的不同疗效。研究发现部分TNBC细胞株对palbociclib表现出一定程度的敏感性,甚至表现为明显的生长抑制,更有研究表明palbociclib疗效与ER或HER2的状态无直接相关<sup>[20]</sup>。

### 2.1 CDK4/6抑制剂对TNBC的选择性作用

以往研究发现,Rb基因高表达的TNBC细胞株对CDK4/6抑制剂palbociclib敏感并阻滞于G<sub>1</sub>期,Rb基因突变或低表达的TNBC细胞株则观察不到细胞周期阻滞现象<sup>[21]</sup>。Liu等<sup>[22]</sup>在TNBC研究中也证明在palbociclib治疗中,Rb与雄激素受体( androgen receptor, AR)表达状态都是不可或缺的。随后的临床回顾性研究也发现TNBC患者AR/Rb双强表达与总生存率显著相关,提出AR/Rb双阳性的TNBC患者适合palbociclib治疗。然而现有研究缺乏完整的临床数据来支持Rb和AR之间可能的相关性,关于AR和Rb在TNBC中的具体作用机制还不清楚,需要更深入研究来探讨两者的生物学联系。

Asghar等<sup>[23]</sup>用palbociclib作用于12个Rb基因野生型的TNBC细胞系,发现TNBC中LAR对CDK4/6抑制剂表现出高度敏感性。Palbociclib敏感的LAR癌细胞通常在有丝分裂后进入CDK2低表达的静止状态,需要CDK4/6磷酸化Rb才可以通过细胞周期限制点<sup>[6]</sup>;相反,部分基底样TNBC细胞经常进入CDK2高表达的增殖状态,不需要CDK4/6绕过该限制点,分裂时间更短,因此对palbociclib治疗具有耐药性。以往研究已经证明细胞周期蛋白E在促进CDK2高表达的同时,结合并激活CDK2,形成的复合物对CDK4/6抑制剂抵抗<sup>[24]</sup>,这在一定程度上解释了基底样和潜在的许多其他TNBC类型对CDK4/6抑制具有的耐药性,也表明细胞周期蛋白E在RNA或蛋白水平上的表达有可能作为乳腺癌中CDK4/6耐药的预测生物标志物。

### 2.2 CDK4/6抑制剂联合抗雄激素治疗TNBC

恩杂鲁胺(enzalutamide)是第二代AR拮抗剂,相较第一代,对AR亲和力更高<sup>[25]</sup>,已被

美国FDA批准用于治疗晚期耐去势或耐化疗前列腺癌患者<sup>[26]</sup>。除了前列腺癌,近年来的证据表明,enzalutamide对TNBC也有抗癌作用,这意味着靶向AR可能是TNBC的一种良好策略<sup>[27]</sup>。在TNBC中,palbociclib联合enzalutamide可增强AR/Rb双阳性TNBC细胞的抑制作用,诱导细胞G<sub>1</sub>期阻滞,而对其阴性的TNBC细胞抑制作用不明显<sup>[22]</sup>。

越来越多的研究发现,enzalutamide联合palbociclib可有效阻滞AR/Rb双阳性TNBC的生长,提示AR和Rb的共表达可能是palbociclib联合enzalutamide联合治疗TNBC的生物标志物,为选择CDK4/6抑制剂联合AR拮抗剂治疗提供了依据。

### 2.3 CDK4/6抑制剂联合PI3Ka抑制剂治疗TNBC

在LAR和间充质干细胞亚型(mesenchymal stem-like, MSL)等非基底亚型TNBC中,富含PI3K催化亚基PIK3CA基因的激活突变<sup>[28]</sup>。研究发现,PI3K抑制剂、mTOR抑制剂与palbociclib在PIK3CA突变的细胞系中都存在协同作用<sup>[23, 29]</sup>。与单一治疗相比,PI3Ka和CDK4/6双重阻断对多种Rb基因野生型TNBC模型的协同效应表现在抑制TNBC细胞糖代谢<sup>[30]</sup>,显著增加TNBC细胞系的凋亡、周期阻滞、肿瘤免疫原性和产生免疫原性细胞死亡。在同源TNBC小鼠模型中,PI3Ka和CDK4/6联合抑制显著增加了肿瘤浸润T淋巴细胞的活化和细胞毒性<sup>[31]</sup>。

进一步研究发现,PI3K抑制剂降低了有丝分裂后CDK2的活性,造成依赖CDK4/6活性来启动细胞周期的细胞内微环境。同时,药物抑制CDK4/6导致cyclin D1聚积并引发AKT信号上调,cyclin D1可以通过非经典途径激活CDK2<sup>[32-33]</sup>。联合抑制CDK4/6活性和PI3K-AKT-mTOR轴可以防止有丝分裂上游信号上调导致的细胞反馈性增殖,为TNBC提供一种新的治疗思路,此类药物组合有可能进一步扩大对CDK4/6抑制敏感的亚型。

### 2.4 CDK4/6抑制剂联合免疫检查点抑制剂治疗TNBC

Goel等<sup>[34]</sup>通过乳腺癌小鼠模型研究发现,CDK4/6抑制剂在诱导肿瘤细胞周期阻滞的同

时,很大程度上促进了机体抗肿瘤免疫,表现为增强肿瘤抗原的呈现、细胞毒性T细胞识别和抑制负性免疫调节的T细胞增殖。在一项最新研究中,CDK4/6抑制剂体内可通过阻止cyclin D-CDK4介导的斑点型POZ蛋白磷酸化,提高PD-L1蛋白水平,揭示细胞周期激酶调控PD-L1蛋白稳定性的新分子机制,提出CDK4/6抑制剂联合PD-1/PD-L1免疫检查点阻断在提高人类癌症疗效的潜力<sup>[35]</sup>,为CDK4/6抑制剂与免疫疗法作为抗癌治疗的新组合方案提供了理论依据。进一步研究发现,联合治疗组(PI3Ka抑制剂、CDK4/6抑制剂、抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体)在小鼠体内诱导建立的TNBC肿瘤中,显著增加肿瘤的免疫原性和T细胞毒性,使肿瘤消退有效且持久(>1年),总生存期明显优于其他治疗组<sup>[31]</sup>。

### 2.5 CDK4/6抑制剂联合其他药物治疗TNBC

Foidart等<sup>[36]</sup>研究发现,在膜4型基质金属蛋白酶、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)与Rb三者共表达的TNBC中,对CDK4/6抑制剂palbociclib与抗EGFR的erlotinib联合作用具有很强的敏感性,并提出三者生物标志物可以作为筛选CDK4/6抑制剂敏感的标志物。

现阶段, TNBC患者的主要治疗手段为DNA化疗,包含蒽环类、紫杉类和铂类药物等。Dean等<sup>[37]</sup>研究表明,在Rb高表达的TNBC中,紫杉烷类和蒽环类药物的细胞毒性作用常与CDK4/6抑制剂的细胞周期抑制作用相拮抗,阻止DNA损伤和细胞死亡诱导;在Rb突变的TNBC中, palbociclib单药无明显作用,且联合化疗药物并不改善预后<sup>[38]</sup>。CDK4/6抑制剂联合化疗在拮抗细胞毒性的同时,增加易出错的DNA修复机制,这可能有助于疾病的进展。

### 2.6 CDK4/6抑制剂在TNBC中的耐药机制

Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb-E2F信号通路功能的失调将直接影响CDK4/6抑制剂的疗效。结合CDK4/6抑制剂的作用机制和上文相关的基础实验,可以将TNBC的耐药机制归纳为:①细胞内cyclin E-CDK2的富集<sup>[23]</sup>,

使细胞周期绕过依赖cyclin D-CDK4/6的限制点,而出现依赖于cyclin E-CDK2的增殖分裂, TNBC富含cyclin E1, CDK4/6抑制剂单药治疗的固有耐药性已被报道<sup>[39-40]</sup>,而TNBC中的LAR存在分裂后cyclin E-CDK2低浓度而对CDK4/6抑制剂敏感。②Rb基因突变,30%的TNBC表现出Rb肿瘤抑制因子的功能丧失<sup>[41]</sup>,导致下游E2F转录因子释放失控而耐药,此外,Rb mRNA低转录的细胞往往对CDK4/6抑制剂较不敏感<sup>[40]</sup>。③细胞自身高表达抑制因子INK4家族,内源性抑制CDK4/6,在P16INK4a修饰后的乳腺癌模型中, palbociclib治疗对其无明显疗效<sup>[33]</sup>,Rb和P16INK4a表达水平可联合预测乳腺癌患者对于CDK4/6的治疗反应。④CDK6基因的扩增及细胞内高表达CCND1,使其信号通路高度活化而难以抑制。⑤其他基因的突变,包括异常的MYC癌基因、TP53<sup>[42]</sup>、PDK1<sup>[43]</sup>、FGFR1<sup>[44]</sup>等,这些基因的变异均可导致对CDK4/6抑制剂敏感性降低。

### 3 CDK4/6抑制剂治疗TNBC的临床研究

CDK4/6抑制剂palbociclib(PD0332991)和ribociclib(LEE011)联合内分泌治疗在晚期ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>乳腺癌临床试验的突出疗效,已被美国FDA批准用于治疗此类患者<sup>[10]</sup>。安全性分析结果显示<sup>[45]</sup>, palbociclib试验组中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血及乏力等不良反应发生率高。Abemaciclib常见的不良反应为消化道症状,如恶心、腹泻,另外还包括中性粒细胞减少、静脉血栓栓塞和肝损害<sup>[19]</sup>。同时,基于CDK4/6抑制剂在TNBC相关的众多基础实验中取得的重大发现,近年来CDK4/6抑制剂在TNBC的临床试验也正在进行中(表1)。

目前,CDK4/6抑制剂在TNBC的临床试验,已经完成的仅有一项(NCT01037790),共入组4例Rb阳性的TNBC患者,经palbociclib单药治疗后,其中3例疾病进展(progressive disease, PD),1例疾病稳定(stable disease, SD)<sup>[39]</sup>。在一项由Ruth O'Rega团队负责的I/II期非随机多中心研究(NCT03090165, 2017年3月2日—2019年9月)中,CDK4/6抑制剂

表1 CDK4/6抑制剂治疗TNBC的临床试验

Tab. 1 Clinical trial of CDK4/6 inhibitor in TNBC

Clinical trials	Phase	Period	Treatment	Trial status
NCT01037790	II	2010.04—2013.03	Palbociclib	3 cases PD, 1 case SD
NCT03090165	I / II	2017.03—2019.09	Ribociclib+bicalutamide	Ongoing
NCT03805399	I / II	2018.07—2022.06	SHR6390+SHR3680	Ongoing
NCT02978716	II	2017.02—2020.02	Trilaciclib+gemcitabine/carbo-platin	Ongoing
NCT02605486	I / II	2015.11—2020.11	Palbociclib+bicalutamide	Ongoing
NCT03519178	II	2018.07—2021.12	PF-06873600	Ongoing

SHR6390, PF-06873600: Cyclin-dependent kinase inhibitor; SHR3680: Androgen receptor inhibitor

ribociclib (LEE011) 与AR抑制剂比卡鲁胺 (bicalutamide) 联合治疗晚期AR阳性的TNBC。邵志敏教授团队下一项 I b/II 期开放标签的综合性研究 (NCT03805399, 2018年7月17日—2022年6月1日), 对CDK4/6抑制剂联合AR抑制剂治疗的患者, 进行了更为精准的筛选, 此类患者入组标准为*Rb*基因野生型、*CCND1*扩增或*CDKN2A*拷贝数丢失的LAR。类似的临床试验还有, CDK4/6抑制剂trilaciclib (G1T28) 治疗接受吉西他滨和卡铂化疗后转移性TNBC患者II期研究 (NCT02978716, 2017年2月7日—2020年2月) 以及palbociclib联合bicalutamide治疗AR阳性的转移性乳腺癌的I/II期临床试验 (NCT02605486, 2015年11月11日—2020年11月) 和有关TNBC的II期临床试验 (NCT03519178, 2018年7月—2021年12月)。这些临床试验的药代动力学结果、PFS、ORR、OS、CBR等值得我们期待。

#### 4 总结和展望

从现有的研究来看, CDK4/6抑制剂对肿瘤细胞的抑制作用, 不仅局限于细胞周期的阻滞, 还包括细胞凋亡的诱导、肿瘤细胞激酶信号的改变、免疫调节的变化及众多信号转导通路的改变, 这使得CDK4/6抑制剂的应用和药物配伍也不断扩大。在TNBC中, CDK4/6抑制剂单用疗效十分有限, 但其联合用药在增强药物疗效的同时, 也扩大了受益人群, 更彰显优势<sup>[46]</sup>。在众多联合治疗方案中, CDK4/6抑制剂联合雄激素受体阻断可能成为TNBC中LAR的一种有效的选择性治疗, 但仍需等待临床试验的验证。尽

管目前palbociclib、ribociclib、abemaciclib这三种CDK4/6抑制剂在临床试验中疗效可观, 但是现有的CDK6、CCND1、cyclin E-CDK2、INK4家族、Rb、激素受体等评估条件, 除广泛认可的激素受体ER<sup>+</sup>外, 与三者疗效相关的其他生物标志物尚无统一论。因此, 寻找CDK4/6抑制剂的疗效预测分子, 指导合理的联合用药方案, 挖掘潜在的TNBC患者, 进一步实现个体精准化治疗, 是未来努力的方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] BIANCHINI G, BALKO J M, MAYER I A, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(11): 674-690.
- [2] GELMON K, DENT R, MACKEY J R, et al. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(9): 2223-2234.
- [3] LEHMANN B D, BAUER J A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [4] BURSTEIN M D, TSIMELZON A, POAGE G M, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1688-1698.
- [5] LIU Y R, JIANG Y Z, XU X E, et al. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 33.
- [6] O'LEARY B, FINN R S, TURNER N C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(7): 417-430.
- [7] DE GROOT A F, KUIJPERS C J, KROEP J R. CDK4/6 inhibition in early and metastatic breast cancer: a review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 130-138.
- [8] VANARSDALE T, BOSHOF 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.
- [ 9 ] DUKELOW T, KISHAN D, KHASRAW M, et al. CDK4/6 inhibitors in breast cancer [ J ] . Anticancer Drugs, 2015, 26(8): 797-806.
- [ 10 ] INGHAM M, SCHWARTZ G K. Cell-cycle therapeutics come of age [ J ] . J Clin Oncol, 2017, 35(25): 2949-2959.
- [ 11 ] GREEN J L, OKERBERG E S, SEJD J, et al. Direct CDKN2 modulation of CDK4 alters target engagement of CDK4 inhibitor drugs [ J ] . Mol Cancer Ther, 2019, 18(4):771-779.
- [ 12 ] 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.
- [ 13 ] KOBOLDT D C, FULTON R S, MCLELLAN M D, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [ J ] . Nature, 2012, 490(7418): 61-70.
- [ 14 ] HAMILTON E, INFANTE J R. Targeting CDK4/6 in patients with cancer [ J ] . Cancer Treat Rev, 2016, 45: 129-138.
- [ 15 ] LIU T, YU J, DENG M, et al. CDK4/6-dependent activation of DUB3 regulates cancer metastasis through SNAIL1 [ J ] . Nat Commun, 2017, 8: 13923.
- [ 16 ] PITTS T M, DAVIS S L, ECKHARDT S G, et al. Targeting nuclear kinases in cancer: development of cell cycle kinase inhibitors [ J ] . Pharmacol Ther, 2014, 142(2): 258-269.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] 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.
- [ 19 ] KIM E S. Abemaciclib: first global approval [ J ] . Drugs, 2017, 77(18): 2063-2070.
- [ 20 ] DEAN J L, MCCLENDON A K, HICKEY T E, et al. Therapeutic response to CDK4/6 inhibition in breast cancer defined by *ex vivo* analyses of human tumors [ J ] . Cell Cycle, 2012, 11(14): 2756-2761.
- [ 21 ] MCCLENDON A K, DEAN J L, RIVADENEIRA D B, et al. CDK4/6 inhibition antagonizes the cytotoxic response to anthracycline therapy [ J ] . Cell Cycle, 2012, 11(14): 2747-2755.
- [ 22 ] LIU C Y, LAU K Y, HSU C C, et al. Combination of palbociclib with enzalutamide shows *in vitro* activity in RB proficient and androgen receptor positive triple negative breast cancer cells [ J ] . PLoS One, 2017, 12(12): e189007.
- [ 23 ] ASGHAR U S, BARR A R, CUTTS R, et al. Single-cell dynamics determines response to CDK4/6 inhibition in triple-negative breast cancer [ J ] . Clin Cancer Res, 2017, 23(18): 5561-5572.
- [ 24 ] TAYLOR-HARDING B, ASPURIA P J, AGADJANIAN H, et al. Cyclin E1 and RTK/RAS signaling drive CDK inhibitor resistance via activation of E2F and ETS [ J ] . Oncotarget, 2015, 6(2): 696-714.
- [ 25 ] FARROW J M, YANG J C, EVANS C P. Autophagy as a modulator and target in prostate cancer [ J ] . Nat Rev Urol, 2014, 11(9): 508-516.
- [ 26 ] SCHER H I, FIZAZI K, SAAD F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy [ J ] . N Engl J Med, 2012, 367(13): 1187-1197.
- [ 27 ] CAIAZZA F, MURRAY A, MADDEN S F, et al. Preclinical evaluation of the AR inhibitor enzalutamide in triple-negative breast cancer cells [ J ] . Endocr Relat Cancer, 2016, 23(4): 323-334.
- [ 28 ] LEHMANN B D, BAUER J A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [ J ] . J Clin Invest, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [ 29 ] VORA S R, JURIC D, KIM N, et al. CDK 4/6 inhibitors sensitize *PIK3CA* mutant breast cancer to PI3K inhibitors [ J ] . Cancer Cell, 2014, 26(1): 136-149.
- [ 30 ] CRETELLA D, RAVELLI A, FUMAROLA C, et al. The anti-tumor efficacy of CDK4/6 inhibition is enhanced by the combination with PI3K/AKT/mTOR inhibitors through impairment of glucose metabolism in TNBC cells [ J ] . J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 72.
- [ 31 ] TEO Z L, VERSACI S, DUSHYANTHEN S, et al. Combined CDK4/6 and PI3K  $\alpha$  inhibition is synergistic and immunogenic in triple-negative breast cancer [ J ] . Cancer Res, 2017, 77(22): 6340-6352.
- [ 32 ] HERRERA-ABREU M T, PALAFOX M, ASGHAR U, et al. Early adaptation and acquired resistance to CDK4/6 inhibition in estrogen receptor-positive breast cancer [ J ] . Cancer Res, 2016, 76(8): 2301-2313.
- [ 33 ] DEAN J L, THANGAVEL C, MCCLENDON A K, et al. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure [ J ] . Oncogene, 2010, 29(28): 4018-4032.
- [ 34 ] GOEL S, DECRISTO M J, WATT A C, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity [ J ] . Nature, 2017, 548(7668): 471-475.
- [ 35 ] ZHANG J, BU X, WANG H, et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance [ J ] . Nature, 2018, 553(7686): 91-95.
- [ 36 ] FOIDART P, YIP C, RADERMACHER J, et al. Expression of MT4-MMP, EGFR, and RB in triple-negative breast cancer strongly sensitizes tumors to erlotinib and palbociclib combination therapy [ J ] . Clin Cancer Res, 2019, 25(6): 1838-1850.
- [ 37 ] DEAN J L, MCCLENDON A K, KNUDSEN E S. Modification of the DNA damage response by therapeutic CDK4/6 inhibition [ J ] . J Biol Chem, 2012, 287(34): 29075-29087.
- [ 38 ] ROBERTS P J, BISI J E, STRUM J C, et al. Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy [ J ] . J Natl Cancer Inst, 2012, 104(6): 476-487.

- [ 39 ] 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.
- [ 40 ] 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.
- [ 41 ] WITKIEWICZ A K, CHUNG S, BROUGH R, et al. Targeting the vulnerability of RB tumor suppressor loss in triple-negative breast cancer [ J ] . Cell Rep, 2018, 22(5): 1185-1199.
- [ 42 ] 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.
- [ 43 ] JANSEN V M, BHOLA N E, BAUER J A, et al. Kinome-wide RNA interference screen reveals a role for PDK1 in acquired resistance to CDK4/6 inhibition in ER-positive breast cancer [ J ] . Cancer Res, 2017, 77(9): 2488-2499.
- [ 44 ] FORMISANO L, LU Y, SERVETTO A, et al. Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer [ J ] . Nat Commun, 2019, 10(1): 1373.
- [ 45 ] 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.
- [ 46 ] 朱 颖. CDK4/6抑制剂抗肿瘤作用研究进展 [ J ] . 现代肿瘤医学, 2018, 26(4): 637-640.

(收稿日期: 2019-06-01 修回日期: 2019-09-20)

## 活动简报

由《中国癌症杂志》杂志社主办“汇聚力量·经典之选——第四届抗肿瘤药安全管理病例分享赛”总决赛于2019年9月19日在厦门圆满落下帷幕。大赛由中国医学科学院肿瘤医院石远凯教授担任大会主席, 中国科学技术大学附属第一医院潘跃银教授、郑州大学第一附属医院张明智教授、中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)王晓稼教授等国内著名专家担任大会执行主席及点评嘉宾。大赛由《中国癌症杂志》杂志社主任倪明教授致辞。大赛同时也邀请了来自美国MD安德森癌症专家上野教授进行《乳腺癌化疗导致的中性粒细胞减少症管理》的专题演讲。经过全国区域赛脱颖而出的选手们, 通过理论与实践相结合的病例, 展示了个人扎实的专业水平和演讲风采, 更为大家带来了肿瘤治疗相关不良反应管理的诊治策略与深度思考。

经过评委的专业点评, 本次总决赛获奖名单如下:

### 冠 军:

郑州大学第一附属医院

王新华

### 亚 军:

北京大学肿瘤医院

吴 梦

浙江省肿瘤医院

王文娟

### 季 军:

南方医科大学第三附属医院

吴 星

贵州省人民医院

方春菊

电子科技大学医学院附属肿瘤医院

吕家华

新疆医科大学附属肿瘤医院

艾小叶

《中国癌症杂志》杂志社