

## 最新 CDK4/6 抑制剂治疗 HR 阳性 HER- 2 阴性乳腺癌临床应用专家共识

### 摘要

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 ( CDK4/6)抑制剂为激素受体 (HR)阳性 人表皮生长因子受体 2(HER- 2)阴性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 阳性 HER- 2 阴性局部晚期和转移性乳腺癌 , 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。在早期乳腺癌辅助治疗阶段 ,也已有 CDK4/6 抑制剂取得阳性结果并获批适应证。目前 , CDK4/6 抑制剂广泛进入中国临床实践 , 为进一步提高 CDK4/6 抑制剂在中国的规范化应用 , 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会和中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会在 20 21 版《CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的临床应用共识》基础上 ,组织相关领域专家 ,对该共识进行更新 ,系统性介绍 CDK4/6 抑制剂的药理学特征、在晚期及早期乳腺癌中的适应证、患者用药监测以及不良事件管理等 ,以期推进临床决策的精准性 ,达到延长患者生存时间和提高生活质量的最终目标。

【关键词】 乳腺肿瘤; 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂; 雌激素受体; 孕激素受体; 人表皮生长因子受体 2

乳腺癌已经成为全球女性最常见的恶性肿瘤 , 治疗方法的不断革新很大程

度改善了患者的总体生存和预后。约 70%的乳腺癌患者为激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阴性。细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin dependent kinase, CDK4/6)抑制剂获批及应用改变了 HR+/HER-2 - 晚期乳腺癌的临床治疗模式，患者生存也获得突破性改善。自 2015—2021 年，美国真实世界临床实践中接受 CDK4/6 抑制剂联合内分泌一线治疗的患者比例已从 20%增至 53%，<60 岁的乳腺癌患者使用比例达到 80%以上。随着药物的不断研发与上市，在中国 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗临床应用较之前也有明显增加，为了加深临床医师对此类药物的认知，国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会和中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会在 2021 版《CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的临床应用共识》基础上，基于临床研究证据，结合我国目前 CDK4/6 抑制剂药物的可及性，组织相关领域专家，对该共识进行更新，旨在对 CDK4/6 抑制剂药物进行系统性概述，从而为临床医师更好地了解和应用 CDK4/6 抑制剂药物提供建议和参考。

## 一、CDK4/6 抑制剂作用机制及疗效

CDK 是细胞分裂的重要调节剂，CDK4 和 CDK6 控制着细胞从 G1 期到 S 期的转变，且活性主要受 D 家族细胞周期蛋白调节。CDK4/6 抑制剂会抑制肿瘤细胞的增殖，直接诱导肿瘤细胞凋亡。血液系统肿瘤对 CDK6 的依

赖性更强，而乳腺癌细胞对细胞周期蛋白 D1-CDK4 的依赖性更强。CDK4/ 6 抑制剂历经三代变革，从广泛抑制 CDK 激酶到不断聚焦 CDK4/ 6 选择性，疗效和不良反应进一步改善。目前上市治疗乳腺癌的 4 种 CDK4/ 6 抑制剂，均抑制 CDK4 和 CDK6 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，与内分泌治疗之间存在协同增效的作用，达到延缓和逆转内分泌耐药。也有相关研究表明，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。

### (一)CDK4/ 6 抑制剂在绝经后HR+/ HER-2- 晚期乳腺癌中的疗效

晚期乳腺癌的治疗目标包括缓解症状、延长生存及提高生活质量。总生存时间(overall survival, OS) 是抗肿瘤药物临床试验首选终点指标，是指南推荐治疗方案的重要考量标准。

#### 1. 晚期一线研究：

CDK4/ 6抑制剂联合芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI) 的临床研究中(MONALEESA-2 研究、PALOMA-2 研究、MONARCH-3 研究和 DAWNA-2) 均入组绝经后一线治疗的 HR+/HER-2 - 晚期乳腺癌患者(表 1)。尽管每个研究的无进展生存时间(progression-free survival, 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。截至目前，仅 MONALEESA-2 研究报告有统计学意义的长期 OS 获益，其他研究的 OS 结果尚未达到或差异无统计学意义。基于 OS 的获益，美国国立综合癌症网络指南在晚期一线治疗中将瑞波西利列为 I 级证据进行推荐。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及安全性。MONALEESA-3 研究探索了瑞波西利联合氟维司群的疗效，其中约 50% 为接受一线治疗的患者，一线亚组 OS 达到 67.6 个月。

## 2. 晚期二线研究：

MONALEESA-3、PALOMA-3、MONARCH-2 和 DAWNA-1 研究是关于 CDK4/6 抑制剂联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(表 2)。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。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%；PALOMA-3 研究的 OS 差异未达到统计学意义。

## (二)CDK4/6 抑制剂在绝经前 HR+/HER-2 - 晚期乳腺癌中的疗效

虽然我国人口正处于老龄化的进程中，但乳腺癌的发病正呈现年轻化趋势。我国乳腺癌患者，确诊时 2/3 处于绝经前或围绝经期。10 年(1999—2008 年)多中心回顾性临床流行病学研究显示，中国整体乳腺癌中绝经前比例高达 62.9%。中国国家癌症中心(2004—2015 年)数据显示，HR+/HER-2 - 晚期乳腺癌中绝经前患者占 53%。与绝经后患者相比，绝经前乳腺癌患者 HR 阳性比例更高。另一方面，绝经前乳腺癌患者也具有特殊的疾病特征，肿瘤异质性以及恶性程度更高，侵袭性更强，可能导致更差的预后。绝经前人群应在设计临床研究时单独考虑这部分患者特殊的临床需求，临床亟需兼顾疗效与生活质量的优效方案，需要循证医学最为充足的药物延长患者生存，提高生活质量。

CDK4/6 抑制剂对于晚期绝经前人群的探索如表 3 所示。MONALEESA-7 研究是 CDK4/6 抑制剂中唯一完全针对绝经前 HR+/HER-2 - 晚期乳腺癌患者做出探索的大型 III 期临床研究，显著延长中位 OS 至 58.7 个月，并可显著改善患者生活质量，欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)临床获益幅度量表(magnitude of clinical benefit scale, MCBS)评分达到满分 5 分。其他 CDK4/6 抑制剂的 III 期临床研究仅纳入部分绝经前患者，绝经前亚组的 PFS 获益如表 3 所示，无疾病进展风险下降 49%~53%，HR 为 0.47~0.51。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+/HER-2 - 晚期乳腺癌患者的生存，中位 PFS 为 27.6 个月，为中国绝经前 HR+/HER-2 - 晚期乳腺癌患

者一线治疗提供了临床获益证据。另有一项Ⅱ期 RIGHT Choice 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 获益约 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患者的治疗选择。其他 CDK4/6 抑制剂(阿贝西利、达尔西利、哌柏西利)均在临床研究中纳入部分绝经前/围绝经期乳腺癌患者。

### (三)CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER-2 - 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 = 0.57，P = 0.006)。另外一项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司群与氟维司群单用相比，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)，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。

### (四)CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER-2 - 早期乳腺癌中的疗效

PENELOPE- B 研究、PALLAS 研究、monarc hE 研究以及 NATALEE 研究均对比 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗与单纯内分泌治疗用于 HR+/HER-2 - 早期乳腺癌辅助治疗的有效性(表 4)。目前 monarc hE 和 NATALEE 研究取得阳性结果,而 PENELOPE- B 及 PALLAS 研究结果均未显示统计学差异。monarc hE 研究纳入淋巴结阳性的 HR+/HER- 2 - 早期高危乳腺癌患者,与内分泌治疗相比,2 年阿贝西利(150 mg, 每天 2 次)联合内分泌辅助治疗取得无浸润性肿瘤复发生存(invasive tumor disease- free survival IDFS)率显著获益,在中位随访 42 个月时,4 年 IDFS 率研究组和对照组分别为 85.8%和 79.4%,组间差异 6.4%;复发风险降低 33.6%(HR = 0.664, P<0.001)。Ki-67 仍然具有预后意义,但无论 Ki- 67 指数如何,阿贝西利的治疗获益都是相似的。基于 monarc hE 研究的 4 年数据,国家药品监督管理局已批准阿贝西利联合内分泌治疗扩大适应证,适用于 HR+HER- 2 - 淋巴结阳性 高复发风险( $\geq 4$  枚阳性淋巴结,或 1~3 枚阳性淋巴结合并至少以下 1 项:肿瘤大小 $\geq 5$  cm 组织学分级 3 级或 Ki- 67 $\geq 20\%$ )的早期乳腺癌成年患者的辅助治疗。这一扩大的辅助治疗适应证取消了患者的 Ki- 67 评分要求。无论 Ki- 67 评分如何,符合阿贝西利治疗条件的高风险患者可以仅根据淋巴结状态、肿瘤大小和肿瘤分级来确定。目前,阿贝西利是唯一获批用于辅助治疗的 CDK4/6 抑制剂。NATALEE 研究纳入了具有复发风险的 II 期和 III 期乳腺癌患者,与对照组内分泌单药相比,研究组采用 3 年瑞波西利联合内分泌治疗,显著提升 iDFS,中位随访 27.7 个月,研究组和对照组 3 年 iDFS 率为 90.4%和 87.1%,降低复发风险 25%(HR = 0.748, 95% CI: 0.618~0.906, P = 0.0014)。

## 二、临床应用指导

### (一)适用人群

#### 1. 适应证

CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可用于绝经后 HR+/HER-2 - 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适应证,按照患者类型和疾病阶段分为晚期绝经前 HR+/HER-2 - 乳腺癌患者一线治疗、晚期绝经后 HR+/HER-2 - 乳腺癌患者一线/二线治疗以及早期高危 HR+/HER-2 - 乳腺癌患者的辅助治疗。

#### 2. 特殊人群

##### (1)内脏危象

内脏危象是通过症状和体征、实验室检查和疾病快速进展评估的器官功能障碍。基于既往的临床实践,化疗仍然是具有侵袭性疾病特征的晚期乳腺癌的标准治疗方法。随着 RIGHT Choice 研究数据的公布,提示对于侵袭性较强包括内脏危象的绝经前患者(伴有症状性内脏转移、疾病快速进展或即将发生内脏损害、伴有明显的症状性非内脏转移),CDK4/6 抑制剂瑞波西利联合内分泌治疗是具有临床获益的治疗选择。

## (2)老年人群

用于老年人群时，哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利均无需调整剂量，达尔西利数据应用有限，建议在医师指导下使用

## (3)肾功能损伤患者

各 CDK4/6 抑制剂在肾功能损伤人群应用原则如下。

①哌柏西利：轻度、中度或重度肾损伤患者(肌酐清除率 $\geq 15$  ml/min)无需调整哌柏西利的剂量。需要血液透析患者的数据不充分，无法对该人群提供任何剂量调整建议。

②阿贝西利：轻度或中度肾功能损伤患者使用阿贝西利无需整剂量。尚无在重度肾功能损伤、终末期肾脏疾病或接受透析的患者中阿贝西利的用药数据。重度肾功能损伤患者应慎用阿贝西利，并密切监测不良反应体征。

③瑞波西利：轻度或中度肾损害患者无需调整剂量。对于重度肾损害患者，推荐的起始剂量为本品 200 mg。尚未在重度肾损害乳腺癌患者中研究本品。

④达尔西利：鉴于中度或重度肾功能不全患者使用达尔西利的安全性和优

效性尚不明确，不建议中度或重度肾功能不全患者使用达尔西利。

#### (4)肝功能损伤患者

各 CDK4/6 抑制剂在肝功能损伤人群应用原则如下。

①哌柏西利：轻度或中度肝损伤患者(Child-Pugh A 级和 B 级)无需调整哌柏西利的剂量。重度肝损伤(Child-Pugh C 级)患者的推荐剂量为 75 mg，每天 1 次，采用 3/1 给药方案。

②阿贝西利：轻度(Child-Pugh A 级)或中度(Child-Pugh B 级)肝功能损伤患者使用阿贝西利无需整剂量。在重度(Child-Pugh C 级)肝功能损伤患者中，建议降低给药频率至每日 1 次。

③瑞波西利：轻度肝损害(Child-Pugh A 级)患者无需调整剂量。本品在中度(Child-Pugh B 类)和重度肝损害(Child-Pugh C 级)患者中的暴露量可能增加(低于 2 倍)，本品推荐起始剂量为 400 mg 每日 1 次。

④达尔西利：鉴于中度或重度肝功能不全患者使用达尔西利的安全性和有效性尚不明确，不建议中度或重度肝功能不全患者使用达尔西利。

### 3 . CDK4/6 抑制剂耐药进展

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/996104042204010051>