



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.15

文章编号: 2095-1264(2024)04-0479-10

4 种 CDK4/6 抑制剂用于晚期乳腺癌的安全性 网状 Meta 分析^{*}

孙彩红^{1,2}, 赵俊¹, 韩冰¹, 王心怡¹, 崔萌纳¹, 都彩莹^{1,2}, 全香花^{1*}

(¹青岛大学附属医院 药学部, 山东 青岛, 266003; ²延边大学药学院, 吉林 延吉, 133002)

摘要: **目的** 利用网状 Meta 分析方法对周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6)抑制剂在晚期乳腺癌中的安全性进行分析。**方法** 在中英文数据库中检索阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利、达尔西利治疗晚期或转移性乳腺癌的临床研究,检索时间截至 2023 年 6 月 12 日。使用 ADDIS 软件进行网状 Meta 分析,探索阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利、达尔西利联合内分泌治疗之间的安全性差异,并对该类药物的血液毒性进行对比分析。**结果** 共纳入 14 项研究,共 5 种干预措施,6 513 例患者。对严重不良事件(SAE)进行分析,SAE 发生率从高到低依次为阿贝西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、达尔西利+内分泌治疗、哌柏西利+内分泌治疗、内分泌治疗。血液学毒性方面,中性粒细胞减少发生率从高到低依次为达尔西利+内分泌治疗、哌柏西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、阿贝西利+内分泌治疗、内分泌治疗;白细胞减少发生率从高到低依次为达尔西利+内分泌治疗、哌柏西利+内分泌治疗、阿贝西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、内分泌治疗;贫血发生率从高到低依次为达尔西利+内分泌治疗、阿贝西利+内分泌治疗、哌柏西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、内分泌治疗;血小板减少发生率从高到低依次为哌柏西利+内分泌治疗、达尔西利+内分泌治疗、阿贝西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、内分泌治疗。**结论** 阿贝西利+内分泌治疗的 SAE 发生率高于其他 CDK4/6 抑制剂,达尔西利+内分泌治疗的中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血发生率高于其他 CDK4/6 抑制剂,哌柏西利+内分泌治疗的血小板减少发生率高于其他 CDK4/6 抑制剂,单纯内分泌治疗的 SAE 和血液毒性发生率最低,但上述结果还需更多高质量的头对头随机对照试验验证。临床医生和药师应更有针对性地使用 CDK4/6 抑制剂,并及时对患者的不良反应做出积极、有效的应对,以最大限度提高药物疗效,降低患者用药风险。

关键词: 晚期乳腺癌;阿贝西利;哌柏西利;瑞波西利;达尔西利;网状 Meta 分析;安全性

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

Safety of four CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a network Meta-analysis^{*}

SUN Caihong^{1,2}, ZHAO Jun¹, HAN Bing¹, WANG Xinyi¹, CUI Mengna¹, DU Caiying^{1,2}, QUAN Xianghua^{1*}

(¹Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, 266003, Shandong, China; ²School of Pharmacy, Yanbian University, Yanji, 133002, Jilin, China)

Abstract: Objective To compare and analyze the safety of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer by using network Meta-analysis. **Methods** Abemaciclib, palbociclib, ribociclib and dalpiciclib were searched in Chinese and English databases for clinical research on advanced or metastatic breast cancer until June 12, 2023. Network Meta-analysis was carried out with ADDIS software to explore the safety differences among the combined endocrine therapy of abemaciclib, palbociclib, ribociclib and dalpiciclib, and the blood toxicity of these drugs was compared and analyzed.

^{*}基金项目:青岛大学附属医院“临床医学+X”科研项目(QDFY+X2023127)。

作者简介:孙彩红,女,硕士研究生,研究方向:临床药学。

^{*}通信作者:全香花,女,博士,主任药师,硕士生导师,研究方向:肿瘤药学研究。

Results A total of 14 studies, 5 interventions and 6 513 patients were included. The serious adverse events index was analyzed, and the ranking chart showed that the sequence of SAE occurrence probability of each intervention measure from high to low was abemaciclib+endocrine therapy (ET), ribociclib+ET, dalpiciclib+ET, palbociclib+ET, and ET. The order of neutropenia occurrence probability of each intervention measure from high to low was dalpiciclib+ET, palbociclib+ET, ribociclib+ET, abemaciclib+ET, and ET. The order of the occurrence probability of leukopenia of each intervention measure from high to low was dalpiciclib+ET, palbociclib+ET, abemaciclib+ET, ribociclib+ET, and ET. The order of the incidence probability of anemia in each intervention measure from high to low was dalpiciclib+ET, abemaciclib+ET, palbociclib+ET, ribociclib+ET, and ET. The order of the incidence probability of thrombocytopenia of each intervention measure from high to low was palbociclib+ET, dalpiciclib+ET, abemaciclib+ET, ribociclib+ET, and ET. **Conclusion** The incidence probability of SAE and thrombocytopenia in abemaciclib+ET was higher than that in other CDK4/6 inhibitors. The incidence probability of neutropenia, leukopenia and anemia of dalpiciclib+ET was higher than that of other CDK4/6 inhibitors. The incidence probability of thrombocytopenia of palbociclib+ET was higher than that of other CDK4/6 inhibitors. ET alone had the lowest incidence probability of SAE and blood toxicity. The results need to be verified by more high-quality randomized controlled trials of head-to-head comparison. Clinicians and pharmacists should use CDK4/6 inhibitors more specifically, and respond positively and effectively to the adverse reactions in time, so as to maximize the efficacy of drugs and reduce the risk of patients' medication.

Keywords: Advanced breast cancer; Abemaciclib; Palbociclib; Ribociclib; Dalpiciclib; Network Meta-analysis; Security

0 前言

2024 年世界卫生组织发布的最新数据显示,乳腺癌是女性群体中发病率、死亡率第一的癌症,严重危及女性身心健康^[1]。不仅如此,乳腺癌患病率、死亡率逐年上升且趋于年轻化,使公共卫生受到猛烈冲击。内分泌治疗(endocrine therapy, ET)是激素受体(hormone receptor, HR)阳性和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阴性乳腺癌患者常用的治疗方法,但部分患者会因 HR 通路旁路激活出现原发或继发耐药,导致治疗失败^[2]。周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂能精准抑制乳腺癌细胞中 CDK4/6 的活性,阻断细胞周期从 G₁ 期到 S 期的转化,从而抑制肿瘤细胞增殖。此外,CDK4/6 抑制剂还可通过抑制上游雌激素受体(estrogen receptor, ER)信号通路,延缓和逆转内分泌耐药,与 ET 协同增效^[3]。目前,内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂治疗 HR+/HER2- 转移性或晚期乳腺癌已获得国内外指南推荐^[4-5],用于治疗晚期或转移性乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂有阿贝西利(abemaciclib)、哌柏西利(palbociclib)、瑞波西利(ribociclib)、达尔西利(dalpiciclib)。不同 CDK4/6 抑制剂的安全性有所差异,血液毒性是最常见的不良反应。临床医生和药师需重点关注药物的血液毒性,以减少药物减量、停药、器官损伤的发生,提高患者用药依从性和治疗效果。既往研究中,针对 4 种 CDK4/6 抑制剂的

安全性尚无头对头比较分析,无法为患者提供个性化精准治疗。本研究通过网状 Meta 分析方法比较不同 CDK4/6 抑制剂的安全性,旨在为临床用药提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的 CDK4/6 抑制剂相关随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),不限语言类别,不区分双盲、单盲和开放标签试验。

1.1.2 研究对象 明确诊断为 HR+、HER2- 的晚期或转移性乳腺癌患者。

1.1.3 干预措施 试验组采用 CDK4/6 抑制剂(阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利、达尔西利)联合内分泌治疗,对照组采用内分泌治疗。

1.1.4 结局指标 (1)严重不良事件(serious adverse events, SAE):根据药物临床试验质量管理规范^[6],SAE 是指患者在接受试验药物后出现死亡、威胁生命、永久或严重的残疾或者功能丧失、需要住院治疗或额外的入院治疗等的非预期事件。(2)血液毒性:包括中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、贫血。

1.1.5 排除标准 (1)回顾性研究、队列研究、观察性研究、临床前试验;(2)CDK4/6 抑制剂用于早期乳腺癌的临床试验;(3)重复发表、数据不全的文献。

1.2 文献检索策略

检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据,并人工检索相关会议,收集有关 CDK4/6 抑制剂安全性相关临床研究,检索时间截至 2023 年 6 月 12 日。中文检索词为“阿贝西利”“哌柏西利”“瑞波西利”“达尔西利”“细胞周期依赖性激酶”“乳腺肿瘤”“晚期/转移性乳腺癌”“唯择”“爱博新”“凯丽隆”“艾瑞康”“PD-0332991”“PD-0205606”“LEE-011”“LY-2835219”“SHR-6390”“内分泌治疗”“随机”,英文数据库检索策略见图 1,检索条件限制为 RCT。

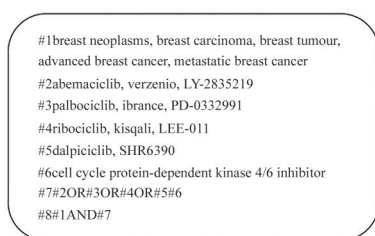


图 1 PubMed 检索策略

Fig. 1 PubMed retrieval strategy

1.3 文献筛选与资料提取

使用 Endnote 软件,由 2 名研究人员独立按照纳入标准和排除标准对文献进行筛选,如果遇到分歧,2 人先行讨论,若无法达成一致,则交由第 3 位研究人员决定。从筛选后的文献中提取相关信息:(1)基线数据,包括研究名称、发表年份、第一作者、临床试验分期、样本量、干预措施、结局指标;(2)结局数据,包括各组发生 SAE 的例数及中性粒细胞、白细胞、贫血、血小板减少例数。

1.4 研究质量评价

利用 Cochrane^[7]协作网提供的风险偏倚评估工具,从选择偏倚、报告偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚和其他偏倚 6 个方面对纳入的临床研究进行质量评价。2 名研究者独立进行方法学质量评价,若有分歧,听取第 3 位研究者的意见,最后达成一致。

1.5 统计学方法

使用 ADDIS v1.16.8 软件对纳入的研究进行网状 Meta 分析。潜在尺度减少因子(potential scale reduction factors, PSRF)值越接近 1.00,证明研究模型收敛性越好,若 PSRF 值在 1~1.05 之间,表示数据收敛性良好。采用节点分析方法检验研究直接比较和间接比较是否一致。在进行网状 Meta 分析时,若结局指标在一致和不一致效应模型检验中的随机

效应结果偏差接近,表明数据一致性好,应采用一致性模型分析;反之,则采用不一致性模型分析^[8-9]。

2 结果

2.1 文献检索结果

经检索,共获得 2 712 篇文献,使用 Endnote 软件进行筛选,筛除重复文献 376 篇;通过阅读文章标题和摘要进一步剔除不相关内容、回顾性研究、综述等文献,共得到 124 篇;阅读全文信息后,得到符合纳入和排除标准的文献/研究 14 篇(图 2)。

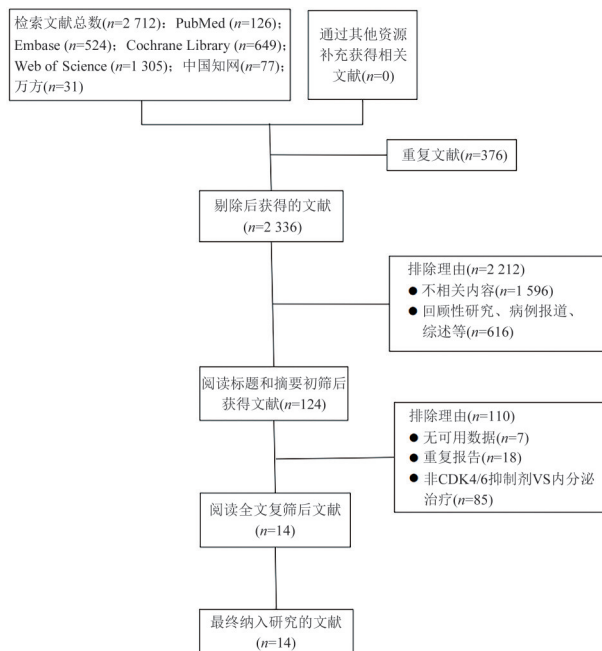


图 2 文献筛选流程图

Fig. 2 Flow chart of document screening

2.2 纳入研究的风险偏倚评估

在一致性模型下,PSRF 值均接近 1.00,说明各研究间收敛性良好,SAE、中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血和血小板减少的发生率均稳定收敛。由于 4 种 CDK4/6 抑制剂之间未进行头对头比较,未能形成闭环,故未进行节点分析。采用一致性模型进行比较,并使用固定效应模型进行分析,计算各个干预措施之间的合并比值比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)。由于本研究的结局指标为二分类变量,因此无效线为 1。若 95% CI 不包含 1,则说明干预措施之间的差异具有统计学意义。本研究共纳入 14 篇文献^[10-23]进行网状 Meta 分析,其中 6 项为哌柏西利联合内分泌治疗与单纯内分泌治疗的比较;3 项为阿贝西利联合内分泌治

疗与单纯内分泌治疗的比较;3 项为瑞波西利联合内分泌治疗与单纯内分泌治疗的比较;2 项为达尔西利联合内分泌治疗与安慰剂+内分泌治疗的比较。共涉及 6 573 例患者,其中试验组 4 011 例,对

照组 2 562 例。试验组与对照组的性别比例、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1 纳入文献基本信息

Tab. 1 Basic information of the included literature

参考文献	试验名称	入组例数		干预措施		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	
Finn, 2015 ^[10]	PALOMA-1	84	81	哌柏西利+来曲唑	来曲唑	①②③④⑤
Finn, 2016 ^[11]	PALOMA-2	444	222	哌柏西利+来曲唑	安慰剂+来曲唑	①②③④⑤
Cristofanilli, 2016 ^[12]	PALOMA-3	347	174	哌柏西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①②③④⑤
Xu, 2022 ^[13]	PALOMA-4	169	171	哌柏西利+来曲唑	安慰剂+来曲唑	①②③④⑤
Kogawa, 2023 ^[14]	PATHWAY	91	93	哌柏西利+他莫昔芬	安慰剂+他莫昔芬	②③④⑤
Albanell, 2022 ^[15]	FLIPPER	94	95	哌柏西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①②③④⑤
Hortobagyi, 2016 ^[16]	MONALEESA-2	334	334	瑞波西利+来曲唑	安慰剂+来曲唑	①②③④
Slamon, 2018 ^[17]	MONALEESA-3	484	242	瑞波西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①②③④
Tripathy, 2018 ^[18]	MONALEESA-7	335	337	瑞波西利+他莫昔芬/阿那曲唑/来曲唑+戈舍瑞林	安慰剂+他莫昔芬/阿那曲唑/来曲唑+戈舍瑞林	①②③④⑤
Sledge, 2017 ^[19]	MONARCH-2	446	223	阿贝西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①②③④⑤
Goetz, 2017 ^[20]	MONARCH-3	328	165	阿贝西利+阿那曲唑/来曲唑	安慰剂+阿那曲唑/来曲唑	①②③④
Zhang, 2020 ^[21]	MONARCHplus	207	99	阿贝西利+阿那曲唑/来曲唑	阿那曲唑/来曲唑	①②③④⑤
		104	53	阿贝西利+氟维司群	氟维司群	
Xu, 2021 ^[22]	DAWNA-1	241	120	达尔西利+氟维司群	安慰剂+氟维司群	①②③④⑤
Zhang, 2023 ^[23]	DAWNA-2	303	153	达尔西利+阿那曲唑/来曲唑	安慰剂+阿那曲唑/来曲唑	①②③④⑤

注:①严重不良事件;②中性粒细胞减少;③白细胞减少;④贫血;⑤血小板减少。

Note: ① Serious adverse events; ② Neutropenia; ③ Leukopenia; ④ Anemia; ⑤ Thrombocytopenia.

纳入的 14 项研究均为随机、对照、双盲试验。其中,7 篇^[10, 12, 18-21, 23]采用交互式网络响应系统进行随机分配隐藏,其余 7 篇^[11, 13-17, 21]仅提及随机分配,未明确具体的随机对照方法,均列为“低风险”。所有研究的数据完整性较好。使用 RevMan 5.4.1 软件绘制质量评价结果条图(图 3)和汇总点图(图 4)。“高风险”标注为红色,“未知风险”标注为黄色,“低

风险”标注为绿色,方法学质量整体较好。纳入研究共包含 5 种干预措施,包括内分泌治疗、阿贝西利+内分泌治疗、哌柏西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗和达尔西利+内分泌治疗(图 5)。

2.2 网状 Meta 分析结果

2.2.1 SAE 结果 使用一致性模型对 SAE 结局进

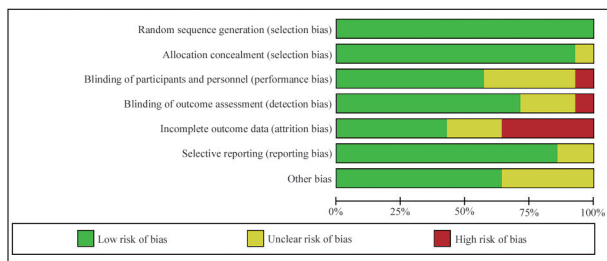


图 3 纳入文献偏倚风险比例图

Fig. 3 Proportion chart of risk bias of included literature

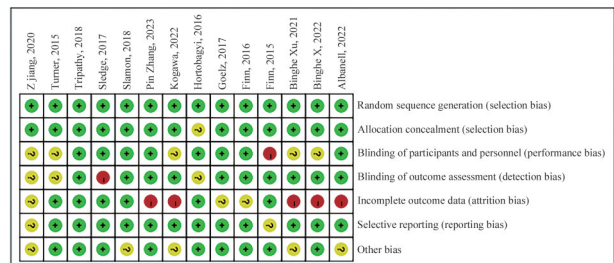
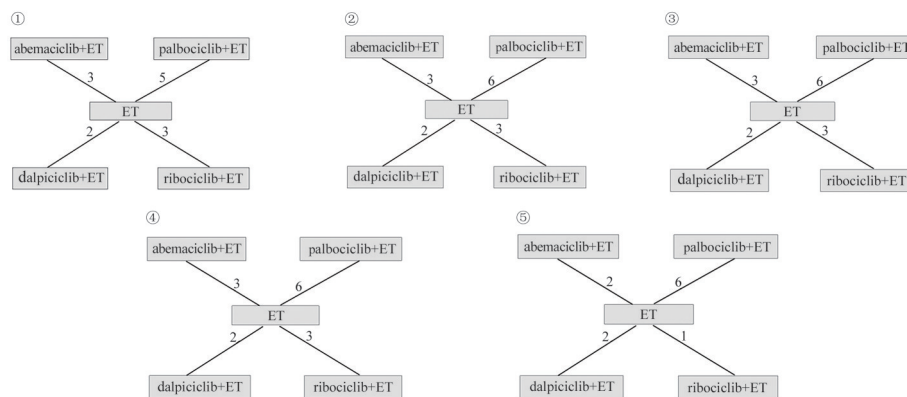


图 4 纳入文献方法学质量评价图

Fig. 4 Methodology quality evaluation chart of inclusion literature



注:框内为干预措施,线上数字表示进行直接比较的研究数量。①SAE;②中性粒细胞减少;③白细胞减少;④贫血;⑤血小板减少。

Note: The intervention measures were in the box, and the online figures indicated the number of studies for direct comparison. ① SAE; ② Neutropenia; ③ Leukopenia; ④ Anemia; ⑤ Thrombocytopenia.

图 5 干预措施网状关系图

Fig. 5 The intervention network diagram

行网状 Meta 分析,阿贝西利+内分泌治疗和瑞波西利+内分泌治疗的 SAE 发生率高于单纯内分泌治疗,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 2)。对各种干预措施中发生 SAE 的概率进行排序,排序结果以等级 1(Rank 1)概率最高表示安全性最差;若等级 1 概率相同,则比较等级 2(Rank 2)的概率,概率高表示

安全性较差;依此类推,等级 5(Rank 5)概率最高表示安全性最好。各干预措施的 SAE 发生率从高到低依次为阿贝西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、达尔西利+内分泌治疗、哌柏西利+内分泌治疗、内分泌治疗(图 6)。

表 2 各干预措施的 SAE 发生率两两比较

Tab. 2 Comparison results of SAE interventions

干预措施	OR (95% CI)			
	abemaciclib+ET	dalpiciclib+ET	palbociclib+ET	ribociclib+ET
dalpiciclib+ET	1.55 (0.54, 3.83)			
palbociclib+ET	1.66 (0.77, 3.08)	1.07 (0.41, 2.88)		
ribociclib+ET	1.26 (0.62, 2.48)	0.83 (0.33, 2.26)	0.75 (0.42, 1.52)	
ET	2.40 (1.42, 3.92)*	1.56 (0.72, 3.81)	1.44 (0.96, 2.39)	1.90 (1.18, 3.03)*

注:*代表差异有统计学意义。

Note: * represents the difference with statistical significance.

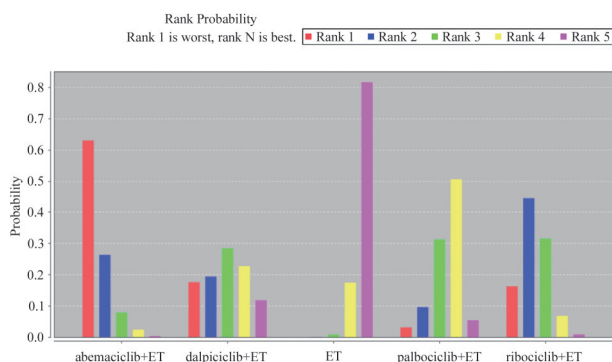


图 6 各干预措施的 SAE 发生率比较

Fig. 6 Sorting diagram of SAE occurrence probability

2.2.2 血液毒性 对中性粒细胞减少结局进行网状 Meta 分析,中性粒细胞减少发生率从高到低依次为达尔西利+内分泌治疗、哌柏西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、阿贝西利+内分泌治疗、内分泌治疗,组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表 3、图 7)。

对白细胞减少结局进行网状 Meta 分析,白细胞减少发生率从高到低依次为达尔西利+内分泌治疗、哌柏西利+内分泌治疗、阿贝西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、内分泌治疗,组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表 4、图 8)。

表 3 中性粒细胞减少发生率两两比较
 Tab. 3 Comparison results of neutropenia in pairs

干预措施	OR (95% CI)			
	abemaciclib+ET	dalpiciclib+ET	palbociclib+ET	ribociclib+ET
dalpiciclib+ET	0.04 (0.01, 0.15)*			
palbociclib+ET	0.16 (0.06, 0.44)*	4.18 (1.13, 15.53)*		
ribociclib+ET	0.38 (0.13, 1.10)	9.64 (2.59, 37.73)*	2.28 (0.92, 6.06)	
ET	21.80 (10.89, 48.85)*	553.55 (188.45, 1 868.20)*	131.60 (75.91, 252.70)*	57.93 (28.81, 124.54)*

注:*代表差异有统计学意义。

Note: * represents the difference with statistical significance.

表 4 白细胞减少发生率两两比较
 Tab. 4 Comparison results of leukopenia in pairs

干预措施	OR (95% CI)			
	abemaciclib+ET	dalpiciclib+ET	palbociclib+ET	ribociclib+ET
dalpiciclib+ET	0.03 (0.01, 0.09)*			
palbociclib+ET	0.38 (0.20, 0.76)*	11.73 (4.61, 30.01)*		
ribociclib+ET	1.17 (0.58, 2.23)	34.99 (13.30, 99.65)*	3.05 (1.50, 5.65)*	
ET	12.56 (7.71, 21.04)*	374.26 (168.61, 944.80)*	32.67 (21.18, 51.57)*	10.68 (7.00, 18.44)*

注:*代表差异有统计学意义。

Note: * represents the difference with statistical significance.

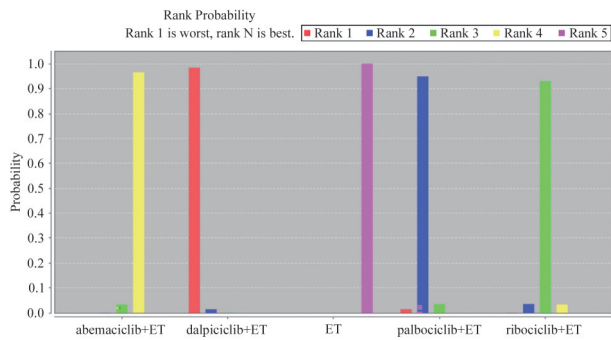


图 7 中性粒细胞减少发生率比较

Fig. 7 Sorting diagram of neutropenia occurrence probability

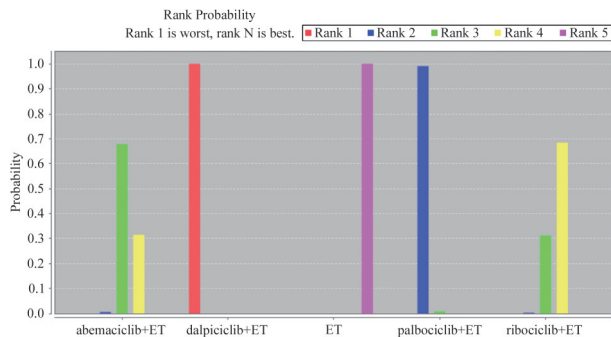


图 8 白细胞减少发生率比较

Fig. 8 Sorting diagram of leukopenia occurrence probability

对贫血结局进行网状 Meta 分析,贫血发生率从高到低依次为达尔西利+内分泌治疗、阿贝西利+内

分泌治疗、哌柏西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、内分泌治疗,组间两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 5、图 9)。

对血小板减少结局进行网状 Meta 分析,血小板减少发生率从高到低依次为哌柏西利+内分泌治疗、达尔西利+内分泌治疗、阿贝西利+内分泌治疗、瑞波西利+内分泌治疗、内分泌治疗,组间两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 6、图 10)。

2.3 发表偏倚分析

以每个指标的效应量作为横坐标,效应量的均数差作为纵坐标,绘制比较-校正漏斗图,圆点表示直接比较结果,同一颜色圆点的个数表示研究中两两比较的个数。以 SAE、血小板减少为结局指标的漏斗图分布基本对称,提示发表偏倚的可能性较小。然而,以中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血为结局指标的漏斗图左右分布不对称,提示存在一定的发表偏倚和小样本效应(图 11)。

3 讨论

CDK4/6 抑制剂能靶向雌激素通路中的多个关键节点,还可与内分泌治疗协调增效,联合内分泌药物包括阻止雄激素转化为雌激素的芳香化酶抑制剂、雌激素受体下调剂氟维司群和阻断雌激素与

表5 贫血发生率两两比较

Tab. 5 Comparison results of anemia in pairs

干预措施	OR (95% CI)			
	abemaciclib+ET	dalpicielib+ET	palbociclib+ET	ribociclib+ET
dalpicielib+ET	0.56 (0.22, 1.51)			
palbociclib+ET	1.59 (0.73, 3.27)*	2.86 (1.15, 6.70)*		
ribociclib+ET	2.66 (1.16, 6.23)*	4.78 (1.82, 12.28)*	1.67 (0.84, 3.57)	
ET	8.89 (4.86, 16.58)*	16.02 (7.61, 33.44)*	5.60 (3.70, 9.08)*	3.35 (1.86, 5.98)*

注:*代表差异有统计学意义。

Note: * represents the difference with statistical significance.

表6 血小板减少发生率两两比较

Tab. 6 Comparison results of thrombocytopenia in pairs

干预措施	OR (95% CI)			
	abemaciclib+ET	dalpicielib+ET	palbociclib+ET	ribociclib+ET
dalpicielib+ET	0.60 (0.13, 2.80)			
palbociclib+ET	0.51 (0.12, 1.81)	0.86 (0.20, 2.90)		
ribociclib+ET	2.04 (0.25, 15.40)	3.37 (0.44, 24.91)	4.01 (0.67, 27.80)	
ET	8.11 (2.62, 25.61)*	13.49 (4.64, 41.10)*	15.90 (8.26, 38.04)*	4.00 (0.77, 23.08)

注:*代表差异有统计学意义。

Note: * represents the difference with statistical significance.

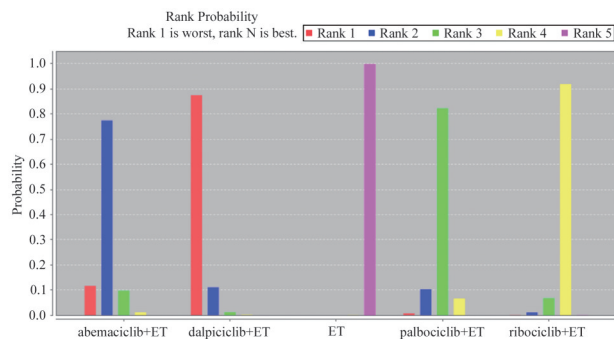


图9 贫血发生率比较

Fig. 9 Comparison of anemia occurrence probability

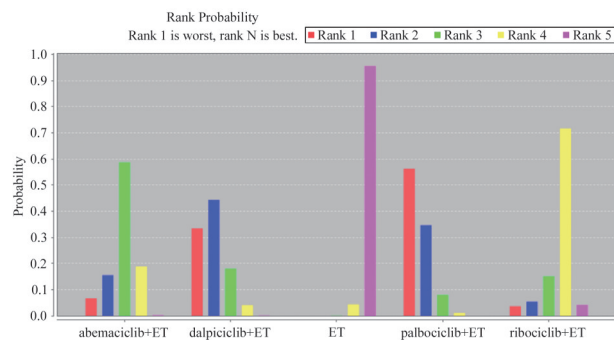


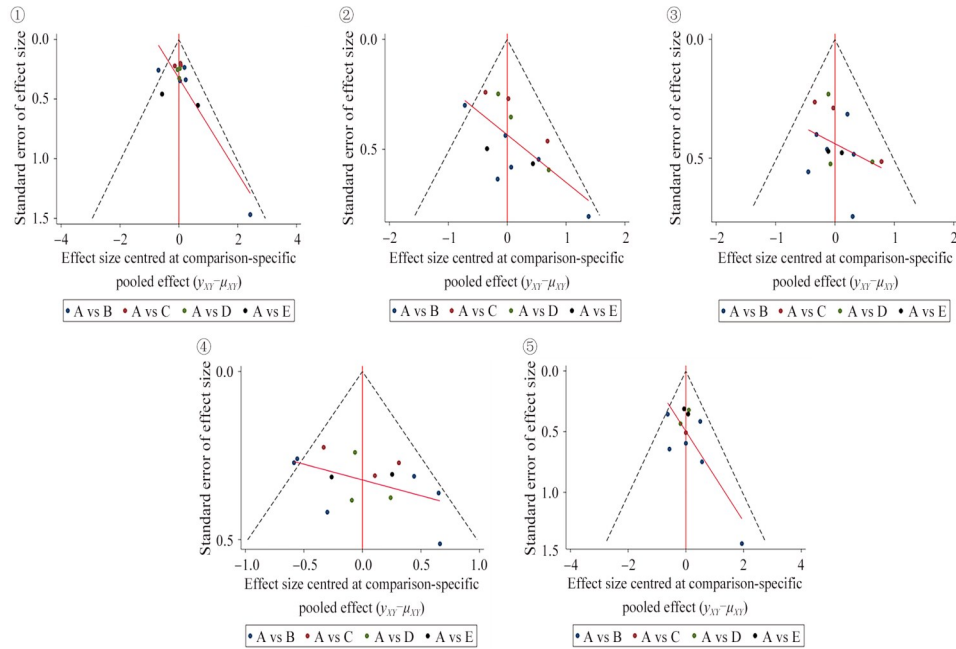
图10 血小板减少发生率比较

Fig. 10 Comparison of thrombocytopenia occurrence probability

其受体结合的药物他莫昔芬等。CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗在晚期或转移性HR+/HER2-乳腺癌

中的临床应用日趋成熟,疗效显著^[24],然而,关注疗效的同时也需要注意其不可忽视的血液毒性。目前,国内外尚未对4种CDK4/6抑制剂的血液安全性进行系统评价,给临床医生和药师在药物选择上造成困扰。由于缺乏头对头的临床研究,本研究通过间接比较的方式,借助贝叶斯等级模型进行网状Meta分析,比较了4种CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗用于晚期或转移性乳腺癌的安全性。

MONARCH plus 研究显示^[21],阿贝西利因不良事件导致的停药发生率达19.6%,明显高于其他CDK4/6抑制剂,本研究结果也显示,阿贝西利的SAE发生率最高。CDK4、CDK6是细胞周期进程的关键调节因子,可与细胞周期蛋白D (CyclinD)结合形成CyclinD-CDK4/6复合物,使Rb磷酸化,从而激活E2F,驱动细胞周期进程,抑制细胞周期从G₁期向S期转化^[25]。相对于传统化疗对肿瘤细胞DNA复制和增殖各个阶段的影响,CDK4/6抑制剂特异性更强。然而,其在杀伤肿瘤细胞的同时也会抑制自然代谢速度快的细胞。外周血细胞是人体内代谢较快的细胞,如中性粒细胞、白细胞等,故血液毒性是CDK4/6抑制剂最常见的不良反应,也是其限制毒性之一^[26],若不及时处理,会影响患者的耐受性,降低疗效,并可能造成严重感染,甚至威胁患者生命安全。相比



注: (A) ET; (B) 哌柏西利+内分泌治疗; (C) 瑞波西利+内分泌治疗; (D) 阿贝西利+内分泌治疗; (E) 达尔西利+内分泌治疗。①SAE; ②中性粒细胞减少; ③白细胞减少; ④贫血; ⑤血小板减少。
 Note: (A) ET; (B) Palbociclib+ET; (C) Ribociclib+ET; (D) Abemaciclib+ET; (E) Dalcipiclib+ET. ① SAE; ② Neutropenia; ③ Leukopenia; ④ Anemia; ⑤ Thrombocytopenia.

图 11 各结局指标的比较—校正漏斗图

Fig. 11 Comparison-correction funnel chart of various outcome indicators

于 CDK4-CyclinD 复合物对于维系乳腺癌细胞生长的重要作用, CDK6-CyclinD 复合物在骨髓造血干细胞成熟中发挥着重要作用^[27]。哌柏西利是第一个上市的 CDK4/6 抑制剂, 其对 CDK4 和 CDK6 的抑制活性比为 1.31。阿贝西利是第一个进入中国医保的 CDK4/6 抑制剂, 临床应用广泛, 其对 CDK4 和 CDK6 的抑制活性比为 5.5。瑞波西利是目前唯一可使绝经前和绝经后患者总生存期获益, 且欧洲肿瘤内科学会临床获益量表 (European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS) 评分为 5 分的 CDK4/6 抑制剂, 结构中含二甲基酰胺, 使其只进入 CDK4/6 的激酶结构域, 对其他激酶的选择性明显降低, 其对 CDK4 和 CDK6 的抑制活性比为 8^[28]。达尔西利是首个中国原研 CDK4/6 抑制剂, 对 CDK4 和 CDK6 的抑制活性比为 2^[21]。药物对 CDK4 和 CDK6 的抑制活性比越大, 对 CDK6-CyclinD 复合物的影响就越小, 因此, 4 种 CDK4/6 抑制剂相比, 瑞波西利的血液毒性最低。本研究结果与此一致, 瑞波西利的白细胞减少、贫血和血小板减少发生率最低。一项 Meta 分析显示, 阿贝西利的中性粒细胞减少发生率低于哌柏西利和瑞波西利^[29]。董俊丽等^[30]通过 FAERS 数据库对 CDK4/6 抑制剂的

血液毒性进行挖掘发现, 截至 2022 年第一季度, 哌柏西利和瑞波西利致中性粒细胞减少的报告占比高于阿贝西利, 与本研究结果一致。另外, 本研究结果显示, 达尔西利中性粒细胞减少、白细胞减少和贫血发生率高于其他 CDK4/6 抑制剂。一方面是由于其对 CDK4 和 CDK6 的抑制活性比相对较小; 另一方面可能是由于入组人群差异, 达尔西利研究纳入的人群均为中国人, 而其他 CDK4/6 抑制剂相关研究纳入的人群大部分为非亚裔^[12, 17, 20]。一项 Meta 分析结果显示, 亚裔人群血液毒性发生率高于非亚裔人群^[31]。由于 CDK4/6 抑制剂对骨髓细胞的抑制作用, 曲拉西利 (trilaciclib) 的研究选择逆向而行, 将以往的被动防御转向主动防御。在化疗前使用曲拉西利, 使其提前进入血液循环, 减缓骨髓干细胞的分化速度。当化疗药物进入体内后, 可以更加明确地杀灭肿瘤细胞, 而不伤害骨髓干细胞, 从而有效保护骨髓干细胞^[32]。目前, 曲拉西利已获批上市, 用于既往未接受过系统性化疗的广泛期小细胞肺癌, 在接受含依托泊苷方案治疗前预防性给药。因此, CDK4/6 抑制剂对骨髓细胞的抑制具有两面性, 应辩证看待。

近年来, 乳腺癌的发生率激增并趋于年轻化,

内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂已广泛应用于 HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌。然而,由于 4 种 CDK4/6 抑制剂之间尚无直接比较研究,其临床治疗的侧重点和差异较为模糊,无法为患者提供更精确的个体化治疗。为保证更为安全、合理和个性化的临床用药,本文对这类药物的安全性进行了评估和比较。根据目前 RCT 的间接比较结果,使用 CDK4/6 抑制剂治疗晚期或转移性乳腺癌时,阿贝西利的 SAE 发生率最高,而达尔西利的血液毒性更强。因此,临床用药过程中应密切监测这些药物的副作用。临床医生和药师应针对性使用 CDK4/6 抑制剂,并及时对患者的不良反应做出积极、有效的应对,以求最大限度提高药物疗效、降低用药风险。

本研究存在以下局限性:(1)干预措施之间缺乏头对头直接比较,结局指标缺少闭环,导致不同 CDK4/6 抑制剂之间的间接比较存在一定的不确定性;(2)部分研究未进行适宜的随机化及盲法处理,可能导致结果存在偏倚,影响结论的可靠性;(3)因纳入文献量较少,未进行进一步亚组分析,导致无法细化分析药物在不同患者人群中的差异,限制了结果的全面性和应用价值。

参考文献

[1] WHO. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [J]. Saudi Med J, 2024, 45(3): 326-327.

[2] 田甜, 李尚子, 庞慧. 乳腺癌内分泌耐药机制及治疗对策的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3436-3440. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.18.040.

[3] 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 阴性晚期乳腺癌的临床应用共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4): 405-413. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210113-00045.

[4] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1262-1287. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20221007-00680.

[5] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(6): 691-722. DOI: 10.6004/jncn.2022.0030.

[6] SINGH J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2015, 6(3): 185-187. DOI: 10.4103/0976-500X.162004.

[7] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.

[8] 张超, 鄢金柱, 孙凤, 等. 网状 Meta 分析一致性的鉴别与处

理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(7): 884-888. DOI: 10.7507/1672-2531.20140146.

[9] 曾宪涛, 张超, 杜亮. 应用 ADDIS 软件实现网状 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1508-1515. DOI: 10.7507/1672-2531.20130257.

[10] 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. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)71159-3.

[11] 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. DOI: 10.1056/nejmoa1607303.

[12] CRISTOFANILLI M, TURNER NC, BONDARENKO I, et al. 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 [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(4): 425-439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.

[13] XU B, HU X, LI W, et al. Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: primary results from PALOMA-4[J]. Eur J Cancer, 2022, 175: 236-245. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.08.012.

[14] KOGAWA T, NOGUCHI E, YAMANAKA T, et al. Palbociclib (P) plus tamoxifen (TAM)±goserelin in women with hormone receptor-positive (HR+) /HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): primary results of NCCH1607/PATHWAY, an Asian international double-blind randomized phase 3 trial [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(17_suppl): LBA1068. DOI: 10.1200/jco.2023.41.17_suppl.lba1068.

[15] ALBANELL J, MARTÍNEZ M T, RAMOS M, et al. Randomized phase II study of fulvestrant plus palbociclib or placebo in endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-advanced breast cancer: GEICAM/2014-12 (FLIPPER) [J]. Eur J Cancer, 2022, 161: 26-37. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.010.

[16] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.

[17] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3 [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(24): 2465-2472. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909.

[18] TRIPATHY D, IM S A, COLLEONI M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(7): 904-915. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30292-4.

[19] SLEDGE G W Jr, 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.

- [20] GOETZ M P, TOI M, CAMPONE M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(32): 3638–3646. DOI: 10.1200/jco.2017.75.6155.
- [21] ZHANG Q Y, SUN T, YIN Y M, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2– advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920963925. DOI: 10.1177/1758835920963925.
- [22] XU B H, ZHANG Q Y, ZHANG P, et al. Dalpiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor–positive and HER2–negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11): 1904–1909. DOI: 10.1038/s41591-021-01562-9.
- [23] ZHANG P, ZHANG Q Y, TONG Z S, et al. Dalpiciclib plus letrozole or anastrozole versus placebo plus letrozole or anastrozole as first–line treatment in patients with hormone receptor–positive, HER2–negative advanced breast cancer (DAWNA–2): a multicentre, randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6): 646–657. DOI: 10.1016/s1470-2045(23)00172-9.
- [24] 柳叶, 陈雪松. CDK4/6 抑制剂在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(7): 1315–1321. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.07.035.
- [25] DUKELOW T, KISHAN D, KHASRAW M, et al. CDK4/6 inhibitors in breast cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(8): 797–806. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000249.
- [26] BRAAL C L, JONGBLOED E M, WILTING S M, et al. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: similarities and differences [J]. *Drugs*, 2021, 81(3): 317–331. DOI: 10.1007/s40265-020-01461-2.
- [27] HU M G, DESHPANDE A, ENOS M, et al. A requirement for cyclin–dependent kinase 6 in thymocyte development and tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3): 810–818. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2473.
- [28] YOUSUF M, ALAM M, SHAMSI A, et al. Structure–guided design and development of cyclin–dependent kinase 4/6 inhibitors: a review on therapeutic implications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 218: 394–408. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.156.
- [29] ONESTI C E, JERUSALEM G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta–analysis [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(3): 283–298. DOI: 10.1080/14737140.2021.1852934.
- [30] 董俊丽, 宋海斌, 张韶辉, 等. 基于 FAERS 数据库的周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂血液毒性真实世界研究[J]. *医药导报*, 2024, 43(1): 137–142. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.01.022.
- [31] LEE K W C, LORD S, FINN R S, et al. The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta–analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(1): 271–278. DOI: 10.1007/s10549-018-5054-x.
- [32] 李庚, 白秋江, 朱慧东. 首个骨髓保护药: 曲拉西利[J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42(4): 225–228. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2023.04.04.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 孙彩红, 赵俊, 韩冰, 等. 4 种 CDK4/6 抑制剂用于晚期乳腺癌的安全性网状 Meta 分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(4): 479–488. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.15.

Cite this article as: SUN Caihong, ZHAO Jun, HAN Bing, et al. Safety of four CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a network Meta–analysis[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(4): 479–488. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.15.