

CDK4/6i 治疗 HR+/HER2-乳腺癌致血液学毒性的发生率及影响因素分析^Δ

邓杰^{1*}, 杨育新², 吕东津³, 杨柱梅¹, 李娜¹, 朱颖^{4#} (1. 昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院/北京大学肿瘤医院云南医院药学部, 昆明 650118; 2. 云南省师宗县人民医院肿瘤科血管外科, 云南曲靖 530323; 3. 昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院/北京大学肿瘤医院云南医院国家药物临床试验机构临床研究部, 昆明 650118; 4. 昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院/北京大学肿瘤医院云南医院 I 期临床试验病房, 昆明 650118)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)12-1522-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.12.022



摘要 目的:探究局部晚期或转移性激素受体阳性(HR+)/人表皮生长因子受体2阴性(HER2-)乳腺癌患者使用细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂(CDK4/6i)致血液学毒性的发生率、发生中位时间和影响因素。方法:回顾性收集2022—2023年云南省肿瘤医院使用CDK4/6i(阿贝西利/达尔西利/哌柏西利)的患者资料,采用多因素二分类Logistic回归探讨HR+/HER2-乳腺癌患者使用CDK4/6i致血液学毒性的影响因素。结果:纳入95例患者,其中使用阿贝西利的患者81例,哌柏西利、达尔西利各7例。血液学毒性发生率最高的为达尔西利(100%,7/7),其次为阿贝西利(95.1%,77/81)、哌柏西利(85.7%,6/7)。其中最常见的是白细胞减少及中性粒细胞减少,白细胞减少发生率由高至低排序依次为达尔西利(100%,7/7)、阿贝西利(90.1%,73/81)、哌柏西利(85.7%,6/7);中性粒细胞减少发生率由高至低排序依次为阿贝西利(86.4%,70/81)、达尔西利(85.7%,6/7)、哌柏西利(71.4%,5/7)。CDK4/6i首次出现血液学毒性的中位时间为46.50 d;各项血液学毒性的中位发生时间,血红蛋白减少为63.00 d,中性粒细胞减少为54.00 d,白细胞减少为47.50 d,血小板减少为34.50 d。既往有放疗史是发生中性粒细胞减少的独立危险因素($OR=13.325, 95\%CI=1.665\sim106.667, P=0.015$),既往有手术史是发生血红蛋白减少的独立危险因素($OR=3.592, 95\%CI=1.084\sim11.898, P=0.036$)。结论:CDK4/6i所致血液学毒性的发生率较高,且不同CDK4/6i的血液学毒性发生谱存在差异,达尔西利为首个国产CDK4/6i,其血液学毒性发生率最高。用药前,应对患者进行早期充分的临床评估,结合危险因素,个体化选择药物,并根据血液学毒性发生中位时间有目的地监测,及时有效应对,以最大限度提高药物疗效,降低患者用药风险。

关键词 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂;阿贝西利/达尔西利/哌柏西利;局部晚期或转移性乳腺癌;血液学毒性;影响因素

Incidence and Influencing Factors of Hematological Toxicity Induced by CDK4/6i in the Treatment of HR+/HER2- Breast Cancer^Δ

DENG Jie¹, YANG Yuxin², LYU Dongjin³, YANG Zhumei¹, LI Na¹, ZHU Ying⁴ (1. Dept. of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital/Peking University Cancer Hospital Yunnan, Kunming 650118, China; 2. Dept. of Oncology and Vascular Surgery, Shizong County People's Hospital, Yunnan Qujing 530323, China; 3. Dept. of Clinical Research National Institute for Drug Clinical Trails, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital/Peking University Cancer Hospital Yunnan, Kunming 650118, China; 4. Phase I Clinical Trial Ward, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital/Peking University Cancer Hospital Yunnan, Kunming 650118, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the incidence, median time of occurrence and influencing factors of hematological toxicity in patients with locally advanced or metastatic hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (CDK4/6i). **METHODS:** Clinical data of breast cancer patients treated with CDK4/6i (abemaciclib, dalticiclib, and palbociclib) admitted into the Yunnan Cancer Hospital from 2022 to 2023 were retrospectively analyzed.

Δ 基金项目:云南省科技厅科技计划项目(No. 202401AY070001-331)

* 主管药师,硕士。研究方向:肿瘤临床药学。E-mail:muxucaolucky@163.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂的开发与应用。E-mail:76034940@qq.com

Multivariate binary Logistic regression was used to explore the influencing factors of hematological toxicity in HR+/HER2- breast cancer patients treated with CDK4/6i. RESULTS: A total of 95 patients were enrolled, and 81 patients received abemaciclib, while 7 patients each received palbociclib and dalticiclib. The highest incidence of hematological toxicity was observed with dalticiclib (100%, 7/7), followed by abemaciclib (95.1%, 77/81) and palbociclib (85.7%, 6/7). The most common hematological toxicity were leukopenia and neutropenia, the incidences of leukopenia, from high to low, were as follows dalticiclib (100%, 7/7), abemaciclib (90.1%, 73/81), and palbociclib (85.7%, 6/7); the incidences of neutropenia, from high to low, were as follows abemaciclib (86.4%, 70/81), dalticiclib (85.7%, 6/7), and palbociclib (71.4%, 5/7). The median time from initiation to first hematological toxicity was 46.50 d, and the median occurrence time of various hematological toxicities was 63.00 d for hemoglobinopenia, 54.00 d for neutropenia, 47.50 d for leukopenia, and 34.50 d for thrombocytopenia. The history of radiotherapy was a risk factor for the development of neutropenia ($OR = 13.325, 95\%CI = 1.665-106.667, P = 0.015$), and the history of surgery was a risk factor of hematological toxicity ($OR = 3.592, 95\%CI = 1.084-11.898, P = 0.036$). CONCLUSIONS: The incidence of hematological toxicity induced by CDK4/6i is high, and the occurrence spectrum of hematological toxicity induced by different CDK4/6i is different. Dalticiclib is the first domestic CDK4/6i, and its hematological toxicity rate is the highest among the three. It is crucial to perform early and comprehensive assessment before therapy, select appropriate CDK4/6i, and monitor the median time of hematologic toxicity, and respond positively and effectively to the adverse drug reactions in time, so as to maximize the efficacy and reduce the risk of patients' medication.

KEYWORDS Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors; Abemaciclib/dalticiclib/palbociclib; Locally advanced or metastatic breast cancer; Hematologic toxicity; Influencing factors.

世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的全球最新癌症负担数据显示,乳腺癌是全球女性生命健康的主要威胁,乳腺癌在我国的发病率和死亡率均居前列^[1]。激素受体阳性(HR+)/人表皮生长因子受体2阴性(HER2-)在乳腺癌中占比超过70%^[2]。细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂(cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, CDK4/6i)是一类细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,该类药物的出现使HR+乳腺癌的治疗出现了重大变革,患者获得了更长的生存期^[3-5]。权威指南均推荐CDK4/6i联合内分泌治疗作为HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者的首选方案^[6-7]。目前,国内批准上市的CDK4/6i有哌柏西利、阿贝西利、达尔西利。既往研究报告,CDK4/6i常见不良反应有血液学毒性、胃肠道反应、肝功能异常、头痛、疲劳等,其中血液学毒性发生率最高,严重(3—4级)中性粒细胞减少的比例高达65%~84%^[8-12]。CDK4/6i各品种的疗效相似,但上市时间不同、毒性特征差异、真实世界患者自身条件及治疗情况复杂,直接影响用药选择^[13-14]。目前,针对不同CDK4/6i血液学毒性发生率尚无头对头比较分析,缺乏毒性相关影响因素的研究,无法为患者提供个性化精准治疗依据。本研究通过对目前云南省肿瘤医院(以下简称“我院”)在用的3种CDK4/6i治疗HR+/HER2-乳腺癌患者的血液学毒性发生率及影响因素进行分析,为临床精准决策、积极有效管理CDK4/6i的血液学毒性提供参考,以期避免因血液学毒性造成的治疗中断,最终达到保障治疗效果、提高患者治疗体验和改善患者生活质量的目的。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2022—2023年我院使用CDK4/6i(阿贝西利/达尔西利/哌柏西利)治疗的局晚或转移性HR+/HER2-乳腺癌患者资料。纳入标准:年龄>18岁;美国东部肿瘤协作组

(ECOG)评分≤2分;HR+/HER2-。排除标准:合并其他原发性恶性肿瘤;合并血液系统疾病;合并其他严重基础疾病(免疫性疾病、肝肾功能衰竭);治疗期间使用过≥2种CDK4/6i;病历资料不完整。

1.2 方法

本研究数据指标包括性别、年龄、血液学相关指标(白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、血红蛋白水平)、合并疾病(高血压、糖尿病、心脏病、高脂血症、肝脏疾病)、既往治疗情况(手术、化疗、放疗)、是否存在骨转移及使用何种CDK4/6i。血液学毒性评价方法参照不良事件通用术语标准(CTCAE)5.0, 1—2级为一般不良反应,3—4级为严重不良反应。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行统计分析。对于计量资料,应用柯尔莫可洛夫-斯米尔洛夫(K-S)方法检验是否符合正态分布,正态分布的用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料用频数或率或百分比(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。通过单因素及多因素二元Logistic回归分析探讨影响血液学毒性发生的危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

共纳入95例患者,其中女性94例,男性1例;平均年龄为(54.9±10.3)岁。患者的基线特征见表1。

2.2 血液学毒性发生情况

2.2.1 总体血液学毒性发生率:95例患者发生的血液学毒性表现为骨髓抑制,包括白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少,其中白细胞减少发生率最高(90.5%),其次为中性粒细胞减少(85.3%);3—4级血液学毒性发生率低于1—2级,见表2。

2.2.2 总体血液学毒性发生时间:CDK4/6i致首次血液学毒

表 1 95 例患者的基线特征

项目	特征	病例数	占总病例数的比例/%
性别	女性	94	98.9
	男性	1	1.1
年龄/岁	<60	61	64.2
	≥60	34	35.8
是否骨转移	是	44	46.3
	否	51	53.7
合并疾病	高血压	10	10.5
	糖尿病	5	5.3
	心脏病	3	3.2
	高脂血症	1	1.1
	肝脏疾病	3	3.2
既往是否手术	是	77	81.1
	否	18	18.9
既往是否化疗	是	89	93.7
	否	6	6.3
既往是否放疗	是	42	44.2
	否	53	55.8
使用的 CDK4/6i	阿贝西利	81	85.3
	哌柏西利	7	7.4
	达尔西利	7	7.4

表 2 95 例患者的血液学毒性发生情况[例(%)]

血液学毒性	未发生	发生				
		1 级	2 级	3 级	4 级	合计
白细胞减少	9 (9.5)	28 (29.5)	29 (30.5)	27 (28.4)	2 (2.1)	86 (90.5)
中性粒细胞减少	14 (14.7)	16 (16.8)	30 (31.6)	28 (29.5)	7 (7.4)	81 (85.3)
血小板减少	75 (78.9)	9 (9.5)	4 (4.2)	5 (5.3)	2 (2.1)	20 (21.1)
血红蛋白减少	52 (54.7)	22 (23.2)	14 (14.7)	5 (5.3)	2 (2.1)	43 (45.3)

性的中位发生时间为 46.50 d,见表 3。

表 3 95 例乳腺癌患者的血液学毒性发生时间

血液学毒性	病例数	中位发生时间/[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),d]
骨髓抑制	86	46.50(24.25,91.25)
白细胞减少	86	47.50(26.50,101.25)
中性粒细胞减少	81	54.00(27.50,104.00)
血小板减少	20	34.50(21.75,124.75)
血红蛋白减少	43	63.00(28.00,99.00)

2.2.3 3 种 CDK4/6i 的血液学毒性发生率:血液学毒性发生率最高的为达尔西利(100%),其次为阿贝西利(95.1%),哌柏西利的血液学毒性发生率为 85.7%;白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少发生率最高的均为达尔西利(分别为 100%、

28.6%、57.1%);中性粒细胞减少发生率最高的为阿贝西利(86.4%),见表 4。

表 4 95 例乳腺癌患者使用 3 种 CDK4/6i 的血液学毒性发生情况[例(%)]

血液学毒性	未发生	发生					
		1级	2级	3级	4级	合计	
阿贝西利(<i>n</i> =81)							
骨髓抑制	4 (4.9)	17 (21.0)	25 (30.9)	26 (32.1)	9 (11.1)	77 (95.1)	
白细胞减少	8 (9.9)	24 (29.6)	24 (29.6)	23 (28.4)	2 (2.5)	73 (90.1)	
中性粒细胞减少	11 (13.6)	15 (18.5)	26 (32.1)	23 (28.4)	6 (7.4)	70 (86.4)	
血小板减少	63 (77.8)	9 (11.1)	3 (3.7)	4 (4.9)	2 (2.5)	18 (22.2)	
血红蛋白减少	44 (54.3)	20 (24.7)	12 (14.8)	3 (3.7)	2 (2.5)	37 (45.7)	
哌柏西利(<i>n</i> =7)							
骨髓抑制	1 (14.3)	0 (0)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	6 (85.7)	
白细胞减少	1 (14.3)	4 (57.1)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)	6 (85.7)	
中性粒细胞减少	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	
血小板减少	7 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
血红蛋白减少	5 (71.4)	0 (0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)	2 (28.6)	
达尔西利(<i>n</i> =7)							
骨髓抑制	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	4 (57.1)	0 (0)	7 (100.0)	
白细胞减少	0 (0)	0 (0)	4 (57.1)	3 (42.9)	0 (0)	7 (100.0)	
中性粒细胞减少	1 (14.3)	0 (0)	2 (28.6)	4 (57.1)	0 (0)	6 (85.7)	
血小板减少	5 (71.4)	0 (0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)	2 (28.6)	
血红蛋白减少	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)	4 (57.1)	

2.3 CDK4/6i 致血液学毒性发生风险的影响因素分析

单因素分析结果显示,合并与不合并糖尿病、有化疗史与无化疗史患者的白细胞减少发生情况比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),提示合并糖尿病、有化疗史与发生白细胞减少有相关性;有放疗史与无放疗史患者的中性粒细胞减少发生情况比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),提示有放疗史与发生中性粒细胞减少有相关性;既往手术与未手术患者的血红蛋白减少发生情况比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),提示既往手术与发生血红蛋白减少有相关性,见表 5。

采用二元 Logistic 回归进行风险模型预测,将单因素分析中差异有统计学意义的血液学毒性影响因素纳入 Logistic 回归分析。结果显示,既往有放疗史是发生中性粒细胞减少的独立危险因素(*P*<0.05),其风险是未放疗患者的 13.325 倍;既往有手术史是发生血红蛋白减少的独立危险因素(*P*<0.05),其风险是未手术患者的 3.592 倍,见表 6。

表 5 CDK4/6i 致血液学毒性相关影响因素的单因素分析

影响因素	病例数	白细胞减少/例(%)				中性粒细胞减少/例(%)				血小板减少/例(%)				血红蛋白减少/例(%)			
		是	否	χ^2/Z	<i>P</i>	是	否	χ^2/Z	<i>P</i>	是	否	χ^2/Z	<i>P</i>	是	否	χ^2/Z	<i>P</i>
年龄/[例(%)]				1.690	0.194			3.258	0.071								
<60 岁	61	57	4			55	6			13	48	0.007	0.934	30	31	1.056	0.304
≥60 岁	34	29	5			26	8			7	27			13	21		
是/否骨转移	44/51	41/45	3/6	0.674	0.412	40/41	4/10	2.079	0.149	11/9	33/42	0.768	0.381	23/20	21/31	1.625	0.202
合并疾病																	
有/无高血压	10/85	8/78	2/7	1.444	0.229	7/74	3/11	2.072	0.150	2/18	8/67	0.007	0.931	5/38	5/47	0.101	0.750
有/无糖尿病	5/90	3/83	2/7	5.735	0.017	3/78	2/12	2.681	0.102	1/19	4/71	0.004	0.953	1/42	4/48	1.360	0.244
有/无心脏病	3/92	2/84	1/8	2.056	0.152	2/79	1/13	0.853	0.356	1/19	2/73	0.281	0.596	2/41	1/51	0.573	0.449
有/无高脂脂	1/94	1/85	0/9	0.106	0.745	1/80	0/14	0.175	0.676	0/20	1/74	0.270	0.604	1/42	0/52	1.222	0.269
有/无肝病	3/92	3/83	0/9	0.324	0.569	3/78	0/14	0.535	0.464	0/20	3/72	0.826	0.363	0/43	3/49	2.562	0.109
既往治疗情况																	
既往手术/未手术	77/18	71/15	6/3	1.340	0.247	67/14	10/4	0.990	0.320	19/1	58/17	3.209	0.073	39/4	38/14	4.759	0.029
既往化疗/未化疗	89/6	82/4	7/2	4.251	0.039	77/4	12/2	1.763	0.184	20/0	69/6	1.708	0.191	40/3	49/3	0.058	0.810
既往放疗/未放疗	42/53	40/46	2/7	1.949	0.163	41/40	1/13	9.147	0.002	10/10	32/43	0.344	0.557	18/25	24/28	0.176	0.675
所用 CDK4/6i				0.937	0.626			1.154	0.562			2.171	0.338			1.192	0.551
阿贝西利	81	73	8			70	11			18	63			37	44		
哌柏西利	7	6	1			5	2			0	7			2	5		
达尔西利	7	7	0			6	1			2	5			4	3		

表 6 CDK4/6i 致血液学毒性影响因素的二元 Logistic 回归分析结果

血液学毒性	影响因素	特征	回归系数	标准误差	Wald/ χ^2	P	OR	95%CI
白细胞减少	是否合并糖尿病	是	-1.900	1.040	3.340	0.068	0.150	0.019~1.148
		否					1.000	
	既往是否化疗	是	1.585	1.008	2.471	0.116	4.881	0.676~35.227
中性粒细胞减少	既往是否放疗	是	2.590	1.061	5.954	0.015	13.325	1.665~106.667
		否					1.000	
	既往是否手术	是	1.279	0.611	4.379	0.036	3.592	1.084~11.898
血红蛋白减少		否					1.000	

3 讨论

截至 2023 年 3 月,哌柏西利、阿贝西利、达尔西利均已进入国家医保目录,将有更多患者获益,但其高发的血液学毒性应引起重视。CDK4/6i 通过抑制细胞周期中关键的 CDK4/6-周期蛋白 D 通路,阻断 Rb 蛋白磷酸化,从而抑制肿瘤细胞由 G₁ 期向 S 期过渡。CDK4/6i 诱导血液学毒性的机制与化疗不同,其主要通过抑制造血前体细胞增殖的关键调节剂 CDK4/6,独特之处在于毒性快速可逆。由于 CDK4/6i 通过阻滞细胞周期抑制细胞增殖发挥作用,而中性粒细胞又是机体中代谢更新较快的一类细胞,故血液学毒性发生率较高。

3.1 CDK4/6i 致血液学毒性的发生率、发生时间

本研究结果显示,使用 CDK4/6i 的患者中,白细胞减少(90.5%)及中性粒细胞减少(85.3%)的发生率较高;严重血液学毒性中,发生率最高的为中性粒细胞减少(36.9%),其次为白细胞减少(30.5%),与顾媛媛等^[15]的研究结果一致。而在穆玉晶等^[5]的 Meta 分析中,中性粒细胞减少更常见。大型临床研究 monarchE 中,阿贝西利所致中性粒细胞减少的发生率为 46%,白细胞减少发生率为 37.7%,贫血发生率为 24.3%,血小板减少发生率为 13.4%^[16]。PALOMA-2 研究结果显示,哌柏西利致中性粒细胞减少的发生率为 95.3%,贫血发生率为 23.2%^[17],与 PALOMA-1 和 PALOMA-3 研究结果一致^[18-19]。DAWNA-1 研究中,达尔西利致中性粒细胞减少的发生率为 97.9%,白细胞减少发生率为 97.1%,贫血发生率为 61.3%,血小板减少发生率为 51.3%^[20]。

本研究中,阿贝西利的总体血液学毒性发生率相对 monarchE 研究较高。monarchE 研究的受试对象来自全球 38 个国家的 600 多个研究中心,该研究中阿贝西利在中国人群中的白细胞减少、中性粒细胞减少的发生率分别为 76.8%、76.4%^[21],与本研究相符。本研究中,由于达尔西利进院时间较晚,仅入组了 7 例患者,血液学毒性发生率为 100%。在达尔西利的Ⅲ期临床研究(DAWNA-1)中,其中性粒细胞减少发生率高达 97.9%^[20],该结果也与孙彩红等^[22]的 Meta 分析结果一致。达尔西利作为首个我国原研 CDK4/6i,相关研究纳入的人群均为中国人群,而其他 CDK4/6i 相关研究纳入的人群大部分为非亚裔人群。大型临床研究结果显示,CDK4/6i 引起的中性粒细胞减少在亚洲患者中更常见^[23];也有 Meta 分析结果显示,亚裔人群的血液学毒性发生率高于非亚裔人群^[24]。而人群间差异的原因尚不清楚,可能与影响代谢的遗传易感性或 CDK 受体数量较多和(或)受体的敏感性有关^[25]。

本研究中,不同 CDK4/6i 所引起的血液学毒性谱有所差异,可能与药物选择性、药物结构、药动学参数等相关^[26-28]。

哌柏西利对 CDK4/6 表现出高度专一性,对其他蛋白激酶几乎无作用;而阿贝西利除 CDK4/6 外,还对 CDK9 及双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶(DYRK)、莫洛尼小鼠白血病病毒的前病毒整合激酶(PIM)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMK)等多个激酶具有一定的抑制活性,药理靶点较为复杂。且不同 CDK4/6i 对 CDK4/6 的亲合力不一致,如哌柏西利对 CDK4 和 CDK6 的亲合力基本一致,但阿贝西利对 CDK4 的亲合力约为 CDK6 的 9 倍。

本研究中,CDK4/6i 致血液学毒性的中位发生时间为 46.50 d,各项血液学毒性的中位发生时间由长至短依次为血红蛋白减少 63.00 d、中性粒细胞减少 54.00 d、白细胞减少 47.50 d、血小板减少 34.50 d,相对大型临床研究(PALOMA、monarchE、MONARCH、SHR6390-I b/II-201/III-301)中的 15~33 d 略长。究其原因,基于肿瘤治疗周期的特殊性,CDK4/6i 一般以 28 d 为 1 个周期,大多患者会在每个治疗周期末返院取药,由于地域限制的原因,出于便捷性考虑,部分患者会于当地医院进行日常血常规监测,该不可控性会造成数据缺失,导致通过我院系统收集的血液学毒性出现时间晚于首次毒性出现时间,存在一定偏差。

3.2 CDK4/6i 致血液学毒性的影响因素及个体化给药策略

目前,对于 CDK4/6i 所致血液学毒性的影响因素的相关研究较少。本研究发现,既往有放疗史是发生中性粒细胞减少的独立危险因素,与 Kutic 等^[29]研究中放疗是发生血液学毒性的潜在危险因素的结论一致;既往有手术史是发生血红蛋白减少的危险因素。有学者提出,制定关于 CDK4/6i 与放疗联合治疗乳腺癌的安全性问题的国际共识指南很必要^[30]。

CDK4/6i 治疗期间的个体化给药策略原则是根据患者的安全性和耐受性,及时停药、调整剂量或对症治疗。针对血液学毒性,药品说明书中明确指出,治疗基线为中性粒细胞计数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 即可。用药过程中,全血细胞监测频率为每个周期治疗开始时(前 2 个周期治疗开始时和治疗的第 15 日)以及有临床指征时,多重化疗后骨髓抑制恢复欠佳的患者,建议每周监测全血细胞计数。临床实践中,由于患者病情复杂多变,大多数患者需采取多种治疗措施,如手术、放疗、药物治疗等。基于本研究,对于既往有放疗史、手术史的患者,更应密切关注其血液学毒性。治疗前,可根据患者全血细胞计数情况,评估各项指标风险,个体化选择针对指标风险较低的药物,从而降低血液学毒性的发生率及严重程度。治疗期间出现的血液学毒性,大多可通过暂停用药恢复骨髓功能^[8];1—2 级不良反应,可继续治疗,无需调整剂量,并密切监测;3 级不良反应,需暂停治疗,待不良反应恢复至 ≤ 2 级,

使用原剂量或下调 1 个剂量重启治疗;4 级不良反应,需暂停治疗,待不良反应恢复至≤2 级,下调 1 个剂量重启治疗。

本研究为单中心回顾性研究,受限于总体样本量小、纳入患者既往治疗方案不一、主要研究药物上市时间及进院时间不同、不同药物组间患者数量差异(阿贝西利为首个进入医保目录的药品,故用药人群偏多)等多方面因素,分析结果可能存在偏倚,影响药物间差异分析的可靠性,对了解不同 CDK4/6i 的血液学毒性发生情况的参考意义有限,有待后续有更多大样本、高质量的研究予以验证。

综上所述,CDK4/6i 所致血液学毒性的发生率较高,且不同 CDK4/6i 的血液学毒性发生谱存在一定的差异,且对于亚洲人群,CDK4/6i 的血液学毒性更应引起关注。但总体而言,CDK4/6i 所致 3—4 级血液学毒性的发生率低于 1—2 级;用药前,需对患者进行早期、充分的临床评估,尤其是有独立危险因素的患者,如既往有放疗史及手术史的患者更应个体化选择药物,后续可根据血液学毒性中位发生时间有目的地进行监测,及时做出有效应对,以期平衡治疗效果,提高患者的耐受性,保障治疗的可持续性。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] 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,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. HR+/HER2-早期乳腺癌复发风险与临床管理专家共识(2025 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(7): 599-616.

[3] 黄聪聪,彭靖,肖勋立,等. CDK4/6 抑制剂联合内分泌药物治疗 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2023, 34(22): 2787-2792.

[4] 孙慧娟,张菊红,王丽丽,等. 首个 CDK4/6 抑制剂帕博西尼的药理和临床综述[J]. 中国药物评价, 2016, 33(5): 426-430.

[5] 穆玉晶,冯雪,孔健达,等. CDK4/6 抑制剂联合内分泌疗法治疗 HR+/HER2-乳腺癌疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(3): 280-287.

[6] 国家卫生健康委员会医政医管局. 乳腺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(10): 803-833.

[7] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. NCCN guidelines® insights: breast cancer, version 4.2023[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(6): 594-608.

[8] 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.

[9] 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]. Clin Cancer Res, 2016, 22(23): 5696-5705.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] WEKKING D, LAMBERTINI M, DESSÌ M, et al. CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer: Focus on toxicity and safety[J]. Semin Oncol, 2023, 50(6): 131-139.

[14] 余友俊,郭子寒,张忠伟,等. CDK4/6 抑制剂不良反应评估: 基于 FAERS 数据库的真实世界研究[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(10): 908-919.

[15] 顾媛媛,张晓静,杨磊,等. 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 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效果及安全性[J]. 中国医药, 2022, 17(6): 867-870.

[16] JOHNSTON S R D, TOI M, O' SHAUGHNESSY J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(1): 77-90.

[17] DIÉRAS V, HARBECK N, JOY A A, et al. Palbociclib with letrozole in postmenopausal women with ER +/-HER2- advanced breast cancer: hematologic safety analysis of the randomized PALOMA-2 trial[J]. Oncologist, 2019, 24(12): 1514-1525.

[18] 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.

[19] CRISTOFANILLI M, TURNER N C, 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.

[20] XU B H, ZHANG Q Y, ZHANG P, et al. Dapiciclib 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.

[21] SHAO Z M, ZHANG Q Y, SONG C G, et al. Efficacy and safety analysis of Chinese patients in monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk HR+, HER2- early breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15 suppl): 522.

[22] 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.

[23] VERMA S, BARTLETT C H, SCHNELL P, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-Negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3)[J]. Oncologist, 2016, 21(10): 1165-1175.

(下转第 1531 页)