

文章编号 1006-8147(2021)05-0549-05

综述

## CDK4/6 抑制剂治疗晚期乳腺癌的研究进展

姚荟斌 综述,赵伟鹏,史业辉 审校

(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津 300060)

**摘要** 乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤,其中激素受体阳性乳腺癌占所有乳腺癌的70%,内分泌治疗是该类患者的标准治疗方案,而细胞周期依赖性激酶(CDK)4/6抑制剂联合内分泌治疗明显延长了晚期激素受体阳性乳腺癌患者的无进展生存时间。然而,该联合治疗方案的耐药问题仍不可避免。目前关于CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗的耐药机制的研究主要是围绕细胞外信号通路异常以及细胞周期通路异常开展的,根据耐药机制,一些小样本临床试验正在探索后CDK4/6抑制剂时代,这可能为今后CDK4/6抑制剂耐药后治疗提供新思路。

**关键词** 激素受体阳性乳腺癌;CDK4/6抑制剂;耐药机制

**中图分类号** R737.9

**文献标志码** A

乳腺癌是乳腺腺上皮组织异常分化的恶性病变,是具有多种异质性亚型的疾病,其中激素受体阳性(hormone receptors positive,HR<sup>+</sup>)及人表皮生长因子受体2阴性(human epidermal growth factor receptor 2-negative,HER2<sup>-</sup>)乳腺癌(即luminal型,管腔型乳腺癌)占75%左右,内分泌治疗凭借其用药方便、不良反应、疗效肯定已成为该亚型乳腺癌最有效的治疗方式之一<sup>[1]</sup>。但随着临床上的长期使用,部分HR<sup>+</sup>乳腺癌患者在内分泌治疗过程中出现了原发耐药或继发耐药。随着对逆转内分泌治疗耐药的不断探索,细胞周期依赖性激酶(cyclin dependent kinase,CDK)4/6抑制剂[哌柏西利(palbociclib)、Ribociclib、Abemaciclib]的出现给晚期HR<sup>+</sup>乳腺癌带来了新的希望。对于晚期HR<sup>+</sup>乳腺癌患者,PALOMA-2临床试验表明,哌柏西利联合芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor,AI)作为一线内分泌治疗,使患者的无进展生存时间(progression-free survival,PFS)较对照组延长了10.3个月( $HR=0.6,95\%CI:0.5\sim0.7,P<0.01$ )<sup>[2]</sup>。另外,PALOMA-3临床试验表明,哌柏西利联合氟维司群(fulvestrant)作为二线内分泌治疗使患者的PFS较对照组延长了4.9个月( $HR=0.5,95\%CI:0.4\sim0.6,P<0.01$ ),总生存时间(overall survival,OS)延长了6.9个月( $P=0.09$ )<sup>[3]</sup>。然而,在PALOMA-3研究中,CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗晚期HR<sup>+</sup>乳腺癌的临床获益率分别为65%<sup>[3]</sup>,说明CDK4/6抑制剂可能对小部分内分泌耐药患者无效,并且随着CDK4/6抑制剂的广泛使用,有关CDK4/6抑制剂的耐药报道逐渐增多,但目前对于CDK4/6抑制剂联

合内分泌治疗的耐药机制尚未完全明确,CDK4/6抑制剂耐药后的治疗选择仍缺乏足够证据。因此,研究CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗晚期HR<sup>+</sup>乳腺癌的耐药机制,探索耐药后治疗方案的选择已成为国内外研究的热点。本文旨在综述晚期HR<sup>+</sup>乳腺癌对CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗的主要耐药机制,并为耐药后选择可能有效的治疗方案提供新思路。

### 1 CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗方案的耐药机制

CDK4、CDK6分子是细胞外信号通路与细胞周期之间的桥梁,用以调控细胞周期<sup>[4]</sup>。在正常的细胞增殖过程中,细胞周期素(Cyclin)D与CDK4/6形成复合物,进而磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein,pRB),使之释放腺病毒2区早期结合因子(adenoviral early region 2 binding factor,E2F),推动细胞周期从G1期(DNA合成前期)进入S期(DNA合成期);同时磷酸化的RB蛋白可促进Cyclin E和CDK2的合成,形成Cyclin E-CDK2复合物,而Cyclin E-CDK2能进一步磷酸化RB蛋白<sup>[5]</sup>。另外,在持续抑制CDK4/6的情况下,CDK2可替代CDK4/6,发挥释放E2F、启动细胞周期的作用<sup>[6]</sup>。CDK4/6的上游信号通路主要包括成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor,FGFR)通路、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B,PKB/Akt)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)通路及雌激素受体(estrogen receptor-positive,ER)通路等<sup>[4]</sup>。研究发现,激活FGFR1后能通过进一步激活PI3K-PKB/Akt信号通路导致CDK4/6抑制剂耐药<sup>[7]</sup>;而ER通路激活后主要通过促进CyclinD1-CDK4/6复合物合成导致CDK4/6抑制剂耐药<sup>[8]</sup>。此外,在对

**作者简介** 姚荟斌(1993-),硕士在读,研究方向:乳腺肿瘤;通信作者:史业辉,E-mail: shiyehui@tjmuch.com。

哌柏西利耐药的晚期 HR<sup>+</sup>乳腺癌细胞中发现了异常的免疫相关通路富集<sup>[9]</sup>。因此,细胞周期通路异常、细胞外信号通路异常、免疫相关通路异常等机制都可能与 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的耐药性有关。

**1.1 细胞周期通路异常** 对细胞周期相关通路的研究发现,CDK4 扩增、CDK6 扩增、RB 突变、Cyclin E 过表达或突变等<sup>[9]</sup>可能都会促进细胞周期由 G1 期向 S 期转变,导致细胞增殖失控,进而促进肿瘤细胞的发生、发展。因此,细胞周期通路中任何一个环节出现异常,都可能与 CDK4/6 抑制剂耐药有关。

## 1.2 细胞外信号通路异常

**1.2.1 FGFR 信号通路异常** FGFR 信号通路主要参与细胞增殖、分化等过程。研究表明,在 luminal B 型乳腺癌中,FGFR1 扩增可高达 16%~27%,并且 FGFR1 能通过激活 PI3K-Akt 信号通路,使 Cyclin D 与 CDK4/6 形成复合物,进而启动细胞周期,引起 CDK4/6 抑制剂耐药,抑制 FGFR1 表达可逆转此耐药<sup>[7]</sup>。另外,也有研究表明,当 FGFR2M538I 和 N550K(两种突变的基因)在 ER<sup>+</sup> T47D 乳腺癌细胞中表达时,可引起 T47D 乳腺癌细胞对哌柏西利耐药,因此,FGFR 信号通路异常可能与 CDK4/6 抑制剂的耐药有关<sup>[10]</sup>。

**1.2.2 PI3K/Akt/mTOR 通路改变** 在 HR<sup>+</sup>乳腺癌中,约 30%~40%的患者存在 PI3K-Akt-mTOR 信号通路被激活的现象。体外及体内实验表明,Akt 途径激活可促进 CDK2 的合成,CDK2 可通过非典型途径与 cyclin D1 形成复合物,促进 RB 磷酸化,释放 E2F,进而促进细胞周期由 G1 期向 S 期转变,介导 CDK4/6 抑制剂的早期适应<sup>[11]</sup>;在另一项体外及体内实验中发现,mTOR 途径通过重新激活 CDK-RB-E2F 通路,导致 RB 磷酸化和 E2F 再活化,进而启动细胞周期,使 CDK4/6 抑制剂耐药<sup>[12]</sup>;PI3K 激活 3-磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶 1(3-phosphoinositide dependent protein kinase 1,PK1),进而激活 Akt/mTOR 通路,启动细胞周期引起 CDK4/6 抑制剂耐药<sup>[13]</sup>。因此,PI3K-Akt-mTOR 通路激活可能与 CDK4/6 抑制剂的耐药有关。

**1.2.3 雌激素相关受体突变** 雌激素相关受体(estrogen receptor,ESR)1 主要编码 ER,约 20%~40%对 CDK4/6 抑制剂耐药的患者存在 ESR1 突变及 ER 通路的独立激活<sup>[14]</sup>。PALOMA-3 研究发现哌柏西利+氟维司群组的 ESR1 突变率为 19.2%,安慰剂组为 14.7%<sup>[15]</sup>。此外,在哌柏西利联合来曲唑治疗转移性乳腺癌患者的游离循环肿瘤 RNA(circulating tumor RNA,ctRNA)中也发现了 ESR1 突变<sup>[16]</sup>。因此,ESR1 突变可能与 CDK4/6 抑制剂的耐药有关。

**1.2.4 免疫相关通路异常** 研究表明,CDK4/6 抑制剂可抑制 Cyclin D-CDK4/6 提高程序性死亡受体配体 1(programmed death ligand1,PD-L1)蛋白的水平,PD-L1 能与 T 细胞膜上的程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1,PD-1)结合抑制 T 细胞免疫<sup>[17]</sup>。并且,在 CDK4/6 抑制剂耐药的细胞中发现了 G2(DNA 合成后期)/M(有丝分裂期)检查点的下调<sup>[9]</sup>。因此,免疫相关通路异常可能与 CDK4/6 抑制剂的耐药有关。

**1.3 其他** 在体外研究中还发现了一系列其他的潜在耐药机制。相关研究发现,ESR1 突变和 CDK4/6 抑制剂耐药之间并无关联,并且 PALOMA-3 成对(基线和治疗后)的 ctDNA 分析发现,治疗后的 ESR1 和磷脂酰肌醇-3-激酶催化  $\sigma$  亚基(phosphatidylinositol-3 kinase catalytic alpha,PIK3CA)突变<sup>[18]</sup>很可能是由于内分泌耐药引起。另外,相关研究还发现,3种 CDK4/6 抑制剂之间可能存在复杂的交叉耐药<sup>[18]</sup>。因此,CDK4/6 抑制剂的耐药机制仍需进一步研究。

## 2 CDK4/6 抑制剂联合内分泌方案耐药后治疗方案的探索

**2.1 细胞周期通路相关抑制剂** 哌柏西利、Ribociclib、Abemaciclib 是目前临床上正在使用的 CDK4/6 抑制剂,其中,相比于哌柏西利和 Ribociclib,Abemaciclib 除了能抑制 CDK4/6,还能抑制 CDK2-Cyclin E 复合物的合成,进一步阻断细胞周期由 G1 期向 S 期的转变<sup>[19]</sup>。一项纳入了 58 个在既往接受哌柏西利治疗后进展的 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>晚期乳腺癌患者的回顾性研究表明,后续仅接受 Abemaciclib 单药治疗的 PFS 仍可达 5.8 个月<sup>[20]</sup>。为了进一步评估 Abemaciclib 单药治疗的疗效,对于既往 Ribociclib/哌柏西利联合内分泌治疗后进展的晚期乳腺癌患者,仅将 Ribociclib/哌柏西利更换为 Abemaciclib,即继续 Abemaciclib 联合内分泌治疗方案,此 Ib 期临床试验目前正在进行中(NCT02057133)。同时,用于评估 Ribociclib(NCT02632045)和哌柏西利(NCT03147287)单药疗效的临床试验也正在进行中。然而,Yang 等<sup>[11]</sup>发现,长期使用 Abemaciclib 可以诱导 HR<sup>+</sup>晚期乳腺癌患者的 CDK6 基因扩增,进而导致对 CDK4/6 抑制剂耐药,但抑制 CDK6 又可恢复乳腺癌细胞对 Abemaciclib 敏感性。此外,有研究发现,对于由细胞周期蛋白 E1(Cyclin E1,CCNE1)基因扩增导致对 CDK4/6 抑制剂耐药的乳腺癌细胞,可以通过靶向抑制 CDK2 实现再敏化<sup>[11]</sup>。因此,CDK2/4/6 抑制剂(PF-06873600)治疗 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>转移性乳腺癌的 I 期临床试验目前正在进行中(NCT03519178)。



## 2.2 细胞外信号通路相关抑制剂

**2.2.1 FGFR 抑制剂** MONALEESA-2 试验对 ctDNA 的分析显示,对于既往接受 Ribociclib+来曲唑治疗的患者,FGFR1 扩增型患者的 PFS 为 10.61 个月,而 FGFR1 野生型患者的 PFS 为 24.84 个月,Formisano 等<sup>[21]</sup>建议有 ER<sup>+</sup>/FGFR 扩增的乳腺癌患者使用 FGFR 抑制剂+ER 拮抗剂+CDK4/6 抑制剂三药联合方案。因此,一项用于评估哌柏西利+氟维司群+Erdafitinib 三药联合治疗 HR<sup>+</sup>/HER2-伴有 FGFR 扩增(包括在一线中使用过哌柏西利)的转移性乳腺癌患者临床疗效的 Ib 期试验正在进行中(NCT03238196)。

**2.2.2 PI3K/Akt/mTOR 抑制剂** 研究表明,PI3K 抑制剂对有 PI3K 突变型肿瘤有效,并可与内分泌治疗协同延缓肿瘤进展<sup>[22]</sup>。另一项研究表明,PI3K 抑制剂可减少 cyclin D1,阻止肿瘤细胞对 CDK4/6 抑制剂的早期适应,从而延缓耐药<sup>[23]</sup>。SOLAR-1(NCT02437318)研究表明,在有 PIK3CA 基因突变的乳腺癌患者中,Alpelisib(一种 PI3K 抑制剂)+氟维司群相较于单独使用氟维司群,中位 PFS 延长了 3.7 个月;而在无 PIK3CA 突变的患者中,两组 PFS 并无明显差异。但可能因为既往接受过 CDK4/6 抑制剂治疗的患者太少( $n=20$ ),因此在这些患者中进行的亚组分析并未发现 Alpelisib+氟维司群组有明显的 PFS 延长<sup>[23]</sup>。初步转化研究表明,CDK4/6 抑制剂导致的张力蛋白同源物蛋白(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten,PTEN)缺失,可能介导了乳腺癌细胞对 CDK4/6 和 PI3K 抑制剂发生交叉耐药,这可能会影响患者对后续治疗的反映<sup>[24]</sup>。为了探究一线使用 CDK4/6 抑制剂是否对二线使用 Alpelisib 治疗产生交叉耐药,BYLieve 研究发现,在既往接受 CDK4/6 抑制剂+AI 治疗(A 组)和既往接受系统化疗或内分泌治疗(C 组)的 PIK3CA 突变的 HR<sup>+</sup>/HER2-晚期乳腺癌患者中,A 组患者 Alpelisib+氟维司群在 6 个月无进展生存率为 50.4%,PFS 为 7.3 个月(95%CI: 5.6~8.3),目前 C 组试验仍正在进行中<sup>[25]</sup>。另外,一项 Ribociclib+Alpelisib+来曲唑的 I b/II 期临床试验也显示出了可接受的安全性和初步的临床获益,并且据通路分析发现,同时抑制细胞周期(Cyclin D-CDK4/6-RB)、PI3K-Akt-mTOR、ER 这 3 个通路可持续下调 Ki67,潜在地阻止反馈机制,进而可延缓疾病进展<sup>[26]</sup>。

Michaloglou 等<sup>[12]</sup>发现,mTOR 复合物 1/2(mammalian target of rapamycin complex1/2,mTORC1/2)抑制剂能恢复癌细胞对 CDK4/6 抑制剂的敏感性,并且联合 CDK4/6 和 ER 能产生更持久的肿瘤细胞

生长停滞效应,延迟治疗耐药性。TRINITY-1 试验的中期分析发现,在既往接受 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后疾病进展的乳腺癌患者中,使用依维莫司+依西美坦+Ribociclib 三药联合方案的总中位 PFS 为 5.7 个月,1 年 PFS 率为 33%(NCT02732119)。

Capivasertib 是一种选择性 Akt1-3 抑制剂,II 期 FAKTION 试验表明,在对既往内分泌耐药的 HR<sup>+</sup>/HER2-晚期乳腺癌患者中,Capivasertib+氟维司群较氟维司群单药的中位 PFS 提高了 5.5 个月( $HR=0.58$ , 95%CI:0.4~0.8; $P=0.04$ )<sup>[27]</sup>。TAKTIC 试验(NCT03959891)正在探索 Akt1 抑制剂 Ipatasertib 联合内分泌应用于既往 CDK4/6 抑制剂治疗进展的 HR<sup>+</sup>/HER2-转移性乳腺癌患者的治疗效果以及是否应该继续使用 CDK4/6 抑制剂。

**2.2.3 雌激素相关受体抑制剂** SoFEA 试验发现,ESR1 突变患者使用氟维司群可延长 PFS,但接受过多线内分泌治疗的 ER<sup>+</sup>晚期乳腺癌患者使用氟维司群的客观应缓解率(objective response rate,ORR)一般 $\leq 10\%$ ,同时考虑到氟维司群肌肉注射的局限性,目前口服的选择性雌激素受体下调剂(selective estrogen receptor degrading,SERD)已成为研究热点。Elacestrant 是一种口服 SERD,其体外及体内实验表明,在既往接受 CDK4/6 抑制剂治疗进展的癌细胞中,无论有无 ESR1 突变,Elacestrant 都显示出了抗肿瘤活性并可下调细胞周期蛋白 RB<sup>[28]</sup>。一项在 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗耐药后的 HR<sup>+</sup>/HER2-患者中比较 Elacestrant 与内分泌单药治疗疗效的 III 期临床试验正在进行中(NCT03778931)。

**2.2.4 免疫检查点抑制剂** Deng 等<sup>[29]</sup>发现,一些接受检查点抑制剂治疗的患者保持了持久的肿瘤消退,而 CDK4/6 抑制剂可增强 PD-1 阻滞,从而为 CDK4/6 抑制剂联合免疫检查点抑制剂方案提供了理论依据。为了研究 CDK4/6 抑制剂联合 PD-L1 抑制剂用于 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗进展的患者是否有效,PACE 试验将患者随机分为氟维司群单药、氟维司群联合哌柏西利、氟维司群联合哌柏西利联合 Avelumab 3 组进行研究,目前此实验正在进行中(NCT03147287)。MORPHEUS(NCT03280563)试验在既往接受 CDK4/6 抑制剂治疗期间进展或治疗后复发的 HR<sup>+</sup>/HER2-晚期乳腺癌患者中,评估几个以免疫治疗为基础的联合治疗方案的疗效、安全性和药物动力学,以 ORR 为主要终点,目前此研究也在进行中。

## 3 展望

晚期乳腺癌已经严重威胁了女性的健康,乳腺

肿瘤细胞对 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗耐药的发生,将直接影响患者的预后。据目前研究来看,在临床上对 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的原发耐药和获得性耐药有可能是由内分泌耐药、CDK4/6 抑制剂耐药或联合驱动的。虽然对 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗出现耐药的机制尚未完全研究清楚,但随着 ctDNA 检测及基因测序的应用,将有助于进一步揭示耐药机制,并指导后续治疗方案的选择。因此,目前关于 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗耐药后继续应用 CDK4/6 抑制剂(如单药 Abemaciclib,联合其他靶向药物),或者换用其他靶向药联合内分泌的临床试验均正在进行中,其结果将进一步指导 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗耐药后的治疗。此外,对于生物标志物分析进一步研究来筛选潜在可获益患者也是目前急需解决的问题。

#### 参考文献:

- [1] KIM E S, SCOTT L J. Palbociclib: a review in HR-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(3):373
- [2] 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
- [3] 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
- [4] SPRING L M, WANDER S A, ANDRE F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future[J]. *Lancet*, 2020, 395(10226):817
- [5] 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
- [6] CALDON C E, SERGIO C M, SCHÜTTE J, et al. Estrogen regulation of cyclin E2 requires cyclin D1 but not c-Myc[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(17):4623
- [7] PANDEY K, AN H J, KIM S K, et al. Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: a review[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(5):1179
- [8] BUTT A J, MCNEIL C M, MUSGROVE E A, et al. Downstream targets of growth factor and oestrogen signalling and endocrine resistance: the potential roles of c-Myc, cyclin D1 and cyclin E[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(1 Suppl):S47
- [9] VIJAYARAGHAVAN S, DOOSTAN I, CAREY JPW, et al. Abstract 2060: Characterizing acquired resistance to palbociclib in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (13 Suppl):DIO:10.1158/1538-7445.AM2017-2060
- [10] MAO P, KUSIEL J, COHEN O, et al. Abstract PD4-01: The role of FGF/FGFR axis in resistance to SERDs and CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (4 Suppl):DOI:10.1158/1538-7445.SABCS17-PD4-01
- [11] 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
- [12] MICHALOGLOU C, CRAFTER C, SIERSBAEK R, et al. Combined inhibition of mTOR and CDK4/6 is required for optimal blockade of E2F function and long-term growth inhibition in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(5):908
- [13] 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
- [14] MERENBAKH-LAMIN K, BEN-BARUCH N, YEHESEKEL A, et al. D538G mutation in estrogen receptor- $\alpha$ : a novel mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23):6856
- [15] BARDIA A, HURVITZ S. Targeted therapy for premenopausal women with HR (+), HER2 (-) advanced breast cancer: focus on special considerations and latest advances [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21):5206
- [16] GYANCHANDANI R, KOTA K J, JONNALAGADDA A R, et al. Detection of ESR1 mutations in circulating cell-free DNA from patients with metastatic breast cancer treated with palbociclib and letrozole[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40):66901
- [17] SCHAEER D A, BECKMANN R P, DEMPSEY J A, et al. The CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces a T cell inflamed tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-L1 checkpoint blockade[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(11):2978
- [18] O'LEARY B, CUTTS R J, LIU Y, et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 trial[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11):1390
- [19] HAFNER M, MILLS C E, SUBRAMANIAN K, et al. Multiomics profiling establishes the polypharmacology of FDA-approved CDK4/6 inhibitors and the potential for differential clinical activity[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(8):1067
- [20] WANDER S A, ZANGARDI M, NIEMIERKO A, et al. A multicenter analysis of abemaciclib after progression on palbociclib in patients(pts) with hormone receptor-positive(HR+)/HER2- metastatic breast cancer (MBC)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 suppl):1057
- [21] 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
- [22] MILLER T W, HENNESSY B T, González-Angulo A M, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7):2406
- [23] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20):1929
- [24] COSTA C, WANG Y, LY A, et al. PTEN loss mediates clinical cross-resistance to CDK4/6 and PI3K $\alpha$  inhibitors in breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1):72

- [25] 黄元夕. 2020 年美国临床肿瘤学会年会乳腺癌内分泌治疗重要内容解读[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(10): 7
- [26] JURIC D, ISMAIL-KHAN R, CAMPONE M, et al. Abstract P3-14-01: Phase Ib/II study of ribociclib and alpelisib and letrozole in ER+, HER2-breast cancer; safety, preliminary efficacy and molecular analysis [J]. Cancer Res, 2016, 76 (4 Suppl): DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS15-P3-14-01
- [27] JONES R H, CASBARD A, CARUCCI M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): 345
- [28] PATEL H K, TAO N, LEE K M, et al. Elacestrant (RAD1901) exhibits anti-tumor activity in multiple ER+ breast cancer models resistant to CDK4/6 inhibitors [J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1): 146
- [29] DENG J, WANG E S, JENKINS R W, et al. CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation [J]. Cancer Discov, 2018, 8(2): 216
- (2020-12-22 收稿)

(上接第 510 页)

- macrophages in bladder cancer: a system review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2018, 9(38): 25294
- [16] BARNARD M E, HECHT J L, RICE M S, et al. Anti-Inflammatory drug use and ovarian cancer risk by COX1/COX2 expression and infiltration of tumor-associated macrophages [J]. Cancer Epid Biom Prev, 2018, 27(12): 1509
- [17] ZHANG B, WANG Z, WU L, et al. Circulating and tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells in patients with colorectal carcinoma [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57114
- [18] WALDUM H L, REHFELD J F. Gastric cancer and gastrin; on the interaction of Helicobacter pylori gastritis and acid inhibitory induced hypergastrinemia [J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(9): 1118
- [19] XIA M, CHEN H, LIU S. The synergy of resveratrol and alcohol against Helicobacter pylori and underlying anti-Helicobacter pylori mechanism of resveratrol [J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(4): 1179
- [20] ZHANG H, LIU H, SHEN Z, et al. Tumor-infiltrating neutrophils is prognostic and predictive for postoperative adjuvant chemotherapy benefit in patients with gastric cancer [J]. Ann Surg, 2018, 267(2): 311
- (2021-01-23 收稿)

(上接第 544 页)

- [41] CHEN Y, FU L L, WEN X, et al. Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer [J]. Cell Death Dis, 2014, 5(2): e1047
- [42] ZENG R, WANG X, ZHOU Q, et al. Icaritin protects rotenone-induced neurotoxicity through induction of SIRT3 [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 379: 114639
- [43] GERTZ M, FISCHER F, NGUYEN G T, et al. Ex-527 inhibits Sirtuins by exploiting their unique NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylation mechanism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(30): E2772
- [44] ALHAZZAZI T Y, KAMARAJAN P, XU Y, et al. A novel sirtuin-3 inhibitor, LC-0296, inhibits cell survival and proliferation, and promotes apoptosis of head and neck cancer cells [J]. Anticancer Res, 2016, 36(1): 49
- [45] CHEN M L, ZHU X H, RAN L, et al. Trimethylamine-N-Oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(11): e002238
- [46] WANG L J, YC L, HUANG C H, et al. Non-mitotic effect of albendazole triggers apoptosis of human leukemia cells via SIRT3/ROS/p38 MAPK/TTP axis-mediated TNF- $\alpha$  upregulation [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 162: 154
- [47] GORSKA-PONIKOWSKA M, KUBAN-JANKOWSKA A, Eisler S, et al. 2-Methoxyestradiol affects mitochondrial biogenesis pathway and succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit a in osteosarcoma cancer cells [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2018, 15(1): 73
- (2020-11-14 收稿)