doi：10.16118/j.1008－0392.2020.02.021

·综　　述·

CDK4/6 抑制剂帕博西尼的研究进展

周雅洁[1]　综述，李新明[2]　审校

(1. 贵州医科大学临床医学院，贵阳　550004；2. 上海健康医学院附属周浦医院，上海　200120)

【摘要】细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases，CDKs)在细胞周期的调控中起着至关重要的作用，是干扰肿瘤细胞分裂和增殖的特异治疗靶点。帕博西尼是全球首个 CDK4/6 特异性抑制剂，临床疗效显著，毒性可控，被批准联合来曲唑治疗绝经后 ER^+、$HER2^-$的晚期乳腺癌患者，作为转移性疾病的初始内分泌治疗。目前已经开始研究这种抑制剂对其他恶性肿瘤的疗效。本文综述了帕博西尼的作用机制及其在不同肿瘤治疗中的研究进展，并对帕博西尼的发展前景进行了展望。

【关键词】帕博西尼；细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6；肿瘤；心脏毒性

【中图分类号】R73　【文献标志码】A　【文章编号】1008－0392(2020)02－0259－05

Advances of CDK4/6 inhibitor palbociclib in cancer treatment

ZHOU Ya-jie[1], *LI Xin-ming*[2]

(1. Clinical Medical College, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;
2. Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China)

【**Abstract**】Cyclin-dependent kinases(CDKs) play a pivotal role in cell cycle regulation, which makes them a distinct therapeutic target to interfere with cell division and proliferation in cancer patients. Palbociclib is the first and specific inhibitor of CDK4/6 with excellent clinical efficacy and limited toxicity. It has been approved in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with ER^+ and $HER2^-$ advanced metastatic breast cancer as initial endocrine-based therapy. Extensive studies have also shown that this inhibitor may be used as a potential targeting drug for treatment of other cancers. This review describes the action and mechanism of palbociclib in breast cancer treatment and preclinical studies in other cancers, as well as prospects in the development of palbociclib.

【**Key words**】palbociclib; CDK4/6; neoplasm; cardiotoxicity

帕博西尼(Palbociclib)是全球首个 CDK4/6 抑制剂，由辉瑞(Pfizer)公司研制并开发，商品名为 Ibrance[1]。2015 年 2 月，美国食品药品监督管理局审批并通过了帕博西尼和来曲唑联合应用治疗绝经后妇女 ER^+、$HER2^-$的晚期乳腺癌患者，作为转移性疾病的初始内分泌治疗[2-3]。因其在乳腺癌治疗方面具有靶向性强的优势，帕博西尼一经上市便作为一线治疗药物，在临床上得到了广泛的应用。目前，帕博西尼对其他恶性肿瘤疗效的研究已经广泛展开，相关工作也在有条不紊的进行。本文就帕博西尼当前的研究进展进行综述。

1　帕博西尼的作用机制

正常细胞周期的阶段包括休眠期(G_0)、DNA 合

收稿日期：2019-03-27
基金项目：上海浦东新区卫健委重点学科群项目(PWZxq2017-01)；上海健康医学院协同创新项目(SPCI-17-17-001)
作者简介：周雅洁(1993—)，女，硕士研究生.E-mail：704868975@qq.com
通信作者：李新明.E-mail：xinmingli19@163.com

成前期(G_1)、DNA 合成期(S)、DNA 合成后期(G_2)和有丝分裂期(M),在阻止细胞进行异常复制方面有 3 个主要的检查点,分别是 G_1/S 检查点、G_2/M 检查点和有丝分裂中-后期检查点。G_1/S 检查点又称起始点或者限制点,细胞内外的各种信号在此整合,决定细胞开始第一轮增殖、分化、死亡或者退出细胞周期进入 G_0 期[4]。细胞周期蛋白与 CDK 的相互作用控制着 G_1/S 检查点。当肿瘤细胞周期控制异常、生长因子表达异常或生长因子受体异常时,会刺激细胞产生高水平的细胞周期蛋白 D。细胞周期蛋白 D 与 CDK4/6 的相互作用导致 Rb(抑癌基因)过度磷酸化,介导细胞通过 G_1/S 检查点并顺利进入 S 期[5],从而促进了细胞的增殖。在 15%~20%的乳腺癌组织中,细胞周期蛋白 D 表达水平显著升高[6-7],G_1/S 检查点机制被破坏,从而促进了乳腺癌细胞的增殖。帕博西尼作为 CDK4/6 抑制剂,通过抑制 CDK4/6 的活性,阻断细胞从 G_1 期到 S 期的进程,降低乳腺癌细胞系的细胞增殖,抑制细胞异常复制[7](图 1)。

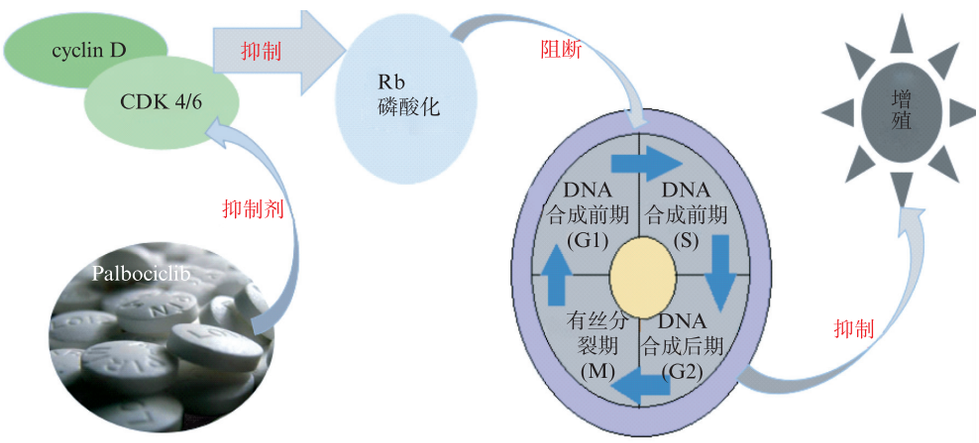

图 1　帕博西尼的作用机制[7]

Fig.1　Action mechanism of Palbociclib[7]

2　帕博西尼治疗乳腺癌的进展

前三期临床试验中已经确立了帕博西尼联合内分泌治疗对晚期乳腺癌的疗效。该药Ⅰ、Ⅱ期临床试验的研究对象为绝经后妇女且是未接受过系统治疗的晚期患者,而Ⅲ期临床试验的研究对象则覆盖了绝经前、围绝经期和绝经后妇女,且在疾病转移情况下接受过内分泌治疗并对内分泌治疗有效的患者[8-11]。Ⅰ期和Ⅱ期研究结果显示,接受标准帕博西尼联合来曲唑治疗患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)的中位数比单独接受来曲唑治疗患者的中位 PFS 显著提高(Ⅰ期:分别为 20.2、10.2 个月,HR 为 0.49,95%CI 为 0.32~0.75;Ⅱ期:分别为 24.8、14.5 个月,HR 为 0.58,95%CI 为 0.46~0.72)[8,10]。Ⅲ期研究结果显示,帕博西尼加氟维司群组的中位 PFS 明显长于安慰剂加氟维司群组(分别为 9.5、4.6 个月,HR 为 0.46,95%CI 为 0.36~0.59)[9]。

随后,通过对患者的长期随访,各期的数据有所更新,更新后的Ⅱ期研究数据显示,经过约 37 个月的随访(数据截至 2017 年 5 月 31 日),与安慰剂加来曲唑相比,帕博西尼加来曲唑的治疗方案在总体人群中的中位 PFS 有持续改善的趋势(分别为 27.6、14.5 个月)[12]。同样,Ⅲ期研究更新后的数据显示,帕博西尼加氟维司群治疗与安慰剂加氟维司群治疗的中位 PFS 分别是 11.2、4.6 个月(HR 为 0.50,95%CI 为 0.40~0.62,单侧 $P<0.0001$)[13]。

Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期研究结果均表明了帕博西尼联合内分泌治疗方案的有效性,无论年龄、组织学亚型、辅助治疗、转移部位如何,与单纯来曲唑相比,帕博西尼加来曲唑治疗能提高中位 PFS 和临床效益。且在被评估的亚组中观察到的受益程度与在整个研究人群中所显示的受益程度是一致的[14]。这三期临床试验都证明了在内分泌治疗中加入帕博西尼对晚期乳腺癌患者各亚组有较明显的临床益处。

3　帕博西尼治疗其他肿瘤的进展

3.1　胃癌

与幽门螺杆菌相关的胃癌常涉及细胞周期调节因子的早期调控异常[15]。例如,细胞周期蛋白 D1

在70%的胃癌组织和 50%的邻近非肿瘤性黏膜中(包括萎缩区、异型增生区、肠上皮化生区和胃炎区)都有高表达[16-18]。Valenzuela 等[19]的研究描述了 CDK4/6 抑制剂对胃癌细胞的影响。他们分别用 DMSO 和 0.5 μmol/L 帕博西尼处理 AGS 和 MKN-45 胃癌细胞后,对衰老相关-β-半乳糖苷酶进行染色和定量分析发现,随着细胞增殖的减少,衰老细胞的比例随之增加,证明帕博西尼能够诱导胃癌细胞的衰老。之后,他们又检测了 p62/SQSTM1(一种通过自噬降解的蛋白质)在 AGS 细胞中的表达水平,结果显示:与对照组相比,在帕博西尼处理后的细胞中 p62/SQSTM1 的表达水平降低,表明自噬活性增加。与乳腺癌细胞一样,胃癌细胞同样对帕博西尼很敏感,帕博西尼能够诱导胃癌细胞的衰老和自噬。

3.2　肺癌

细胞周期蛋白 D/CDK4/Rb 信号通路在肺癌中常常被破坏。CDK4 蛋白在肺癌中的表达与患者的总生存期呈负相关[20]。Tao 等[21]研究了CDK4 抑制剂对肺癌耐药细胞株细胞周期的影响。通过用 CDK 抑制剂(帕博西尼)和 MEK 抑制剂(曲美替尼)联合应用处理原耐药细胞株,对 2 株耐药细胞株进行细胞周期分析,结果显示:与单独应用 CDK 抑制剂或是 MEK 抑制剂相比,联合应用可致细胞 G_1 期阻滞率增加,S 期显著减少;单用 MEK 抑制剂可使 G_1 期阻滞增加 10%~15%,而两种抑制剂联合治疗则增加了 30%($P<0.05$)。意味着两种抑制剂协同给药可导致细胞周期阻滞,并通过协同作用降低细胞增殖。同样,Zhou 等[22]也证明了 CDK4/6 抑制剂(帕博西尼)和 MEK 抑制剂(司美替尼)联合应用可增强细胞周期中 G_1 期阻滞,同时观察到这两种药物联合应用可增强 CDKN2A 突变的非小细胞肺癌患者体内外抗肿瘤活性。

3.3　胶质母细胞瘤

CDK4/6-RB1 信号通路在胶质母细胞瘤的发展中起着至关重要的作用,是其化疗的靶点[23]。据报道,78%以上的胶质母细胞瘤都有 CDK4/6 蛋白和 RB1 基因的改变,在胶质母细胞瘤经典亚型和间充质亚型中尤为突出[24]。之前也有研究报道帕博西尼可以抑制颅内胶质母细胞瘤异种移植的生长[25-26]。Hashizume 等[27]通过体外研究发现帕博西尼联合放射线照射治疗可延长肿瘤细胞受放射线照射引起的 DNA 双链断裂的时间,联合治疗所致的这一时间的延长可有助于增加颅内肿瘤细胞的死亡。在肿瘤细胞受放射线照射期间或照射之后使用帕博西尼,肿瘤细胞对双链断裂修复的抑制作用最为明显,且在放疗后给予帕博西尼治疗的效果要优于放疗期间使用帕博西尼治疗。而仅在照射前使用帕博西尼,但在照射期间不使用,对肿瘤细胞双链断裂修复作用不大。Whittaker 等[28]用帕博西尼处理 4 株患者源性细胞系后用,流式细胞仪检测细胞增殖凋亡情况,结果显示药物处理后 G_0/G_1 期细胞数显著增加,G_1 期细胞的比例从 53%上升到 81%;细胞凋亡的比例从 4%上升到 83%。随后的动物实验也表明帕博西尼联合放射疗法可明显延长胶质母细胞瘤模型小鼠的中位生存期。

3.4　其他

鉴于帕博西尼靶向性强的优势,这种抑制剂对其他恶性肿瘤的潜在应用价值也都取得了积极的研究进展。在肝细胞癌方面,Bollard 等[29]发现,帕博西尼在肝癌细胞中具有较强的抗增殖活性;在对基因工程小鼠肝癌模型和人肝癌异种移植体的研究中发现,单用帕博西尼或联合使用索拉非尼(肝癌治疗靶向药)治疗肝癌均能延缓肿瘤的生长,并显著提高生存率。在子宫内膜癌方面,Tanaka 等[30]通过用帕博西尼处理过后的人子宫内膜癌细胞系的功能进行评价,并对人子宫内膜癌标本进行免疫组化分析,结果提示帕博西尼对表达 Rb 蛋白的子宫内膜癌细胞具有治疗作用。在其他肿瘤方面,如胰腺癌[31]、大肠癌[32]等方面,帕博西尼均显示出强大的抗肿瘤活性。

4　帕博西尼的临床安全性

在一个全面长期的安全分析报告中,通过对研究中获取的数据进行分析,来阐述帕博西尼联合内分泌治疗的安全性,结果显示,最常见的副作用是中性粒细胞减少,占比约为 75.7%,其他常见的不良反应依次为感染(36.7%)、疲劳(32.2%)、恶心(28.1%)和口腔炎(23.2%)[13]。不良反应的发生率一般在治疗的前 6 个月中最高,随着时间的推移,中性粒细胞减少症仍保持稳定,而其他不良反应的发生率大幅度下降。虽然在治疗过程中,中性粒细胞减少不像其他不良事件那样,发生率会随着时间的推移大幅下降,但在宏观上是保持稳定的,说明长期使用帕博西尼不会造成毒性的积累。而且,帕博西尼诱导的中性粒细胞减少与清髓及细胞毒性化疗

药物引起的粒细胞减少不同,后者主要引起 DNA 的损伤和细胞的凋亡,这类药物造成的粒细胞减少恢复速度极慢,而帕博西尼主要是由于髓样祖细胞的暂时生长停滞而引起的,是可以很快恢复的[33]。

5 展 望

帕博西尼作为首个 CDK4/6 抑制剂,是晚期乳腺癌患者延缓疾病进展和提高生活质量的有效科学方法,其在治疗乳腺癌方面具有靶向性强的优势,近年来对其他肿瘤的研究也均显示出其强大的治疗作用,然而目前它对心肌细胞的潜在副作用尚不十分明确。而心脏毒性是临床药物的主要安全问题之一。有调查结果显示,随着新药物的研发,肿瘤患者生存期明显延长,抗肿瘤药物所致的心脏毒性也逐渐增加,癌症长期存活者由于心脏疾病所致的死亡率明显增高,心脏毒副作用严重影响肿瘤患者的生存质量。心脏是胚胎发育和发挥功能的第一个器官,也是人体最重要的器官之一,心脏是循环系统的中心,通常受到各种有害因素的影响。然而,由于心脏缺乏适当的再生能力,长期服用对心脏有害的药物造成的损害会长期积累并对心脏造成不可逆的损伤。故心脏副作用常常是处方药召回的重要原因。因此,确定药物对心脏和心肌细胞的安全性,以及其有效性和毒性之间的平衡,是药物评价和临床应用的关键。而目前关于帕博西尼对心脏以及心肌细胞方面的研究未见报道,它可以作为未来研究方向的一个重点以及突破点。

【参考文献】

[1] MCCAIN J. First-in-class CDK4/6 inhibitor palbociclib could usher in a new wave of combination therapies for HR^+, $HER2^-$ breast cancer[J]. P T, 2015,40(8): 511-520.

[2] DHILLON S. Palbociclib: first global approval[J]. Drugs, 2015,75(5): 543-551.

[3] MORIKAWA A, HENRY N L. Palbociclib for the treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015,21(16): 3591-3596.

[4] EKHOLM S V, ZICKERT P, REED S I, et al. Accumulation of cyclin E is not a prerequisite for passage through the restriction point[J]. Mol Cell Biol, 2001, 21(9): 3256-3265.

[5] DICKSON M A. Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(13): 3379-3383.

[6] MAYER E L. Targeting breast cancer with CDK inhibitors[J]. Curr Oncol Rep, 2015,17(5): 443.

[7] ROCCA A, FAROLFI A, BRAVACCINI S, et al. Palbociclib(PD 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014,15(3): 407-420.

[8] 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.

[9] 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.

[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] TURNER N C, HUANG BARTLETT C, CRISTOFANILLI M. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2015,373(17): 1672-1673.

[12] RUGO H S, FINN R S, DIERAS V, et al. Abstract P5-21-03: Palbociclib(PAL)+letrozole(LET) as first-line therapy in estrogen receptor-positive(ER^+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative($HER2^-$) advanced breast cancer(ABC): Efficacy and safety updates with longer follow-up across patient subgroups[C]//Poster Session Abstracts, American Association for Cancer Research, 2018.

[13] TURNER N C, ANDRÉ F, CRISTOFANILLI M, et al. Abstract P4-22-06: Treatment postprogression in women with endocrine-resistant $HR^+/HER2^-$ advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3[C]//Poster Session Abstracts, American Association for Cancer Research, 2017.

[14] FINN R S, CROWN J P, ETTL J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as

first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18 [J]. Breast Cancer Res, 2016,18(1): 67.

[15] POLK D B, PEEK R M Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond[J]. Nat Rev Cancer, 2010,10(6): 403 - 414.

[16] ARICI D S, TUNCER E, OZER H, et al. Expression of retinoblastoma and cyclin D1 in gastric carcinoma [J]. Neoplasma, 2009,56(1): 63 - 67.

[17] FEAKINS R M, NICKOLS C D, BIDD H, et al. Abnormal expression of pRb, p16, and cyclin D1 in gastric adenocarcinoma and its lymph node metastases: relationship with pathological features and survival[J]. Hum Pathol, 2003, 34(12): 1276 - 1282.

[18] SEPULVEDA A R, TAO H, CARLONI E, et al. Screening of gene expression profiles in gastric epithelial cells induced by *Helicobacter pylori* using microarray analysis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002,16(Suppl 2): 145 - 157.

[19] VALENZUELA C A, VARGAS L, MARTINEZ V, et al. Palbociclib-induced autophagy and senescence in gastric cancer cells[J]. Exp Cell Res, 2017,360(2): 390 - 396.

[20] WU A B, WU B, GUO J S, et al. Elevated expression of CDK4 in lung cancer[J]. J Transl Med, 2011,9: 38.

[21] TAO Z, LE BLANC J M, WANG C G, et al. Coadministration of trametinib and palbociclib radiosensitizes KRAS-mutant non-small cell lung cancers *in vitro* and *in vivo*[J]. Clin Cancer Res, 2016,22(1): 122 - 133.

[22] ZHOU J Y, ZHANG S M, CHEN X, et al. Palbociclib, a selective CDK4/6 inhibitor, enhances the effect of selumetinib in RAS-driven non-small cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2017,408: 130 - 137.

[23] KNUDSEN E S, WANG J Y. Targeting the RB-pathway in cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2010,16(4): 1094 - 1099.

[24] VERHAAK R G, HOADLEY K A, PURDOM E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1[J]. Cancer Cell, 2010,17(1): 98 - 110.

[25] MICHAUD K, SOLOMON D A, OERMANN E, et al. Pharmacologic inhibition of cyclin-dependent kinases 4 and 6 arrests the growth of glioblastoma multiforme intracranial xenografts[J]. Cancer Res, 2010,70(8): 3228 - 3238.

[26] PARRISH K E, POKORNY J, MITTAPALLI R K, et al. Efflux transporters at the blood-brain barrier limit delivery and efficacy of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib(PD-0332991) in an orthotopic brain tumor model[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015,355(2): 264 - 271.

[27] HASHIZUME R, ZHANG A, MUELLER S, et al. Inhibition of DNA damage repair by the CDK4/6 inhibitor palbociclib delays irradiated intracranial atypical teratoid rhabdoid tumor and glioblastoma xenograft regrowth[J].Neuro Oncol, 2016,18(11): 1519 - 1528.

[28] WHITTAKER S, MADANI D, JOSHI S, et al. Combination of palbociclib and radiotherapy for glioblastoma[J]. Cell Death Discov, 2017,3: 17033.

[29] BOLLARD J, MIGUELA V, RUIZ DE GALARRETA M, et al. Palbociclib (PD-0332991), a selective CDK4/6 inhibitor, restricts tumour growth in preclinical models of hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2017,66(7): 1286 - 1296.

[30] TANAKA T, TERAI Y, ASHIHARA K, et al. The efficacy of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in endometrial cancer[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177019.

[31] CHOU A, FROIO D, NAGRIAL A M, et al. Tailored first-line and second-line CDK4-targeting treatment combinations in mouse models of pancreatic cancer[J]. Gut, 2018,67(12): 2142 - 2155.

[32] ZHANG J, ZHOU L L, ZHAO S, et al. The CDK4/6 inhibitor palbociclib synergizes with irinotecan to promote colorectal cancer cell death under hypoxia[J]. Cell Cycle, 2017,16(12): 1193 - 1200.

[33] HU W Y, SUNG T, JESSEN B A, et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies[J]. Clin Cancer Res, 2016,22(8): 2000 - 2008.