

哌柏西利致不良反应文献分析

都彩莹¹, 全香花², 孙彩红¹, 元海丹^{1*}

1. 延边大学 药学院, 吉林 延吉 133002

2. 青岛大学附属医院 药学部, 山东 青岛 266003

摘要: **目的** 探讨哌柏西利致不良反应的发生规律和临床表现特点, 为其临床安全用药提供参考。**方法** 检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science 文献数据库中建库至 2023 年 12 月哌柏西利致不良反应案例报道并进行统计分析。**结果** 纳入文献 40 篇, 涉及患者 44 例, 均为女性且以 60 岁以上患者居多; 发生时间为用药后 1 d~15 个月, 主要集中在前 3 个月内 (63.64%); 累及皮肤、呼吸系统、血液系统、神经系统等全身多个器官/系统。33 例患者经停药和/或对症处理后好转, 6 例患者死亡, 可见其潜在的致死风险。**结论** 临床工作者应重视哌柏西利致不良反应的危害性, 加强患者用药监护, 确保临床用药安全。

关键词: 哌柏西利; 不良反应; 文献分析; 白癜风样病变; 药物性肺炎; 巨红细胞症和发育不良性贫血

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)03-0740-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.036

Literature analysis of adverse reactions induced by palbociclib

DU Caiying¹, QUAN Xianghua², SUN Caihong¹, YUAN Haidan¹

1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China

2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

Abstract: Objective To investigate the occurrence pattern and clinical manifestation characteristics of adverse drug reactions caused by palbociclib, and to provide reference for its safe clinical use. **Methods** Case reports of adverse reactions caused by palbociclib were retrieved from CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, and Web of Science literature databases from December 2023 and analyzed statistically. **Results** Forty literatures were included, involving 44 patients, all of whom were female and most of whom were over 60 years old. The occurrence time was from 1 d to 15 months after medication, mainly in the first 3 months (63.64%). Involving skin, respiratory system, blood system, nervous system and other body organs/systems. 33 patients improved after drug withdrawal and/or symptomatic management, and 6 patients died, indicating the potential risk of death. **Conclusion** Clinical workers should pay attention to the danger of adverse drug reactions caused by palbociclib, strengthen the monitoring of patients' medication, and ensure the safety of clinical medication.

Key words: palbociclib; adverse reactions; literature analysis; vitiligo lesion; drug-induced pneumonia; macrocythemia and dysplastic anemia

乳腺癌已成为全球第一大癌症, 中国乳腺癌的发病率、死亡率均呈现持续上升趋势^[1]。其中激素受体阳性乳腺癌约占总数的 70.0%^[2]。内分泌治疗是这一亚型的传统治疗方式, 但随着治疗时间的延长, 大多数患者会出现获得性耐药, 从而导致治疗

失败^[3]。近年来, 靶向治疗如细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂为内分泌耐药后的患者带来了新的治疗策略, 在晚期乳腺癌治疗中具有广阔的应用前景。哌柏西利是首个高选择性 CDK4/6 抑制剂, 通过靶向结合 CDK4/6, 使 CDK4/6-周期蛋

收稿日期: 2024-01-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82060674)

作者简介: 都彩莹, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: ducaiying1234@163.com

*通信作者: 元海丹, 教授, 研究方向为中药药理。E-mail: hdyuan@ybu.edu.cn

白 D 复合体失活,降低视网膜母细胞瘤蛋白磷酸化水平,从而阻滞细胞周期 G₁/S 期转化,抑制肿瘤细胞过度增殖^[4]。哌柏西利先后于 2015 和 2018 年在美国和中国上市,其联合芳香化酶抑制剂用于激素受体阳性局部晚期或转移性乳腺癌患者的一线内分泌治疗。哌柏西利耐受性良好,常见不良反应包括中性粒细胞减少、白细胞减少、乏力、口腔炎和恶心等。近年来,随着临床应用的增加,国内外陆续出现哌柏西利致不良反应的案例报道,但尚无系统性报道分析。本研究对哌柏西利致不良反应案例报道进行回顾性分析,探讨其发生种类和特点,以期临床合理、安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science 文献数据库,中文以“哌柏西利”“副作用”“不良反应”为检索词;英文以“palbociclib”“induced”“side effect”“adverse reaction”为检索词,检索时间至 2023 年 12 月,收集国内外公开发表的有关哌柏西利致不良反应的案例报道。

1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:(1)文献类型为国内外公开发表的临床病例报告;(2)明确不良反应的发生与哌柏西利服用相关;(3)结局指标报告可统计的不良反应发生的数据。

文献排除标准:(1)综述;(2)重复发表的文献;(3)动物实验;(4)非中英文文献等。

1.3 方法

采用回顾性分析,对纳入文献信息进行提取。由 2 位研究者独立按照纳入与排除标准对文献进行初筛,并采用 Excel 软件记录患者的国家、年龄、性别、用药剂量、合并用药、不良反应发生时间、临床表现、处理及转归等信息,并进行统计分析。

2 结果

2.1 文献基本情况及病例数分布

按照纳排标准,最终纳入文献共 40 篇,其中英文 37 篇,中文 3 篇,涉及患者 44 例,见表 1。

2.2 患者年龄、性别与原患疾病分布

研究纳入 44 例患者均为女性,年龄分布在 41~86 岁,其中以 60 岁以上的老年患者居多(27 例,61.36%),原患疾病均为乳腺癌患者,见表 2。

2.3 哌柏西利用法用量

研究纳入 44 例患者中,详细报告用法用量 19

表 1 文献年份病例数及构成比分布

Table 1 Number of cases and its composition distribution in literature years

年份	n/例	构成比/%	报道国家(例)
2016	2	4.55	美国(2)
2017	2	4.55	美国(2)
2018	9	20.45	美国(6)、法国(1)、摩洛哥(1)、日本(1)
2019	5	11.36	美国(2)、爱尔兰(1)、丹麦(1)、以色列(1)
2020	7	15.91	美国(4)、西班牙(1)、法国(1)、日本(1)
2021	10	22.73	希腊(2)、加拿大(2)、中国(1)、美国(1)、西班牙(1)、法国(1)、澳大利亚(1)、印度(1)
2022	4	9.09	法国(1)、加拿大(1)、希腊(1)、美国(1)
2023	5	11.36	中国(3)、意大利(1)、西班牙(1)

表 2 患者年龄、性别与原患疾病分布

Table 2 Age, sex and distribution of primary disease

年龄/岁	女性/例	构成比/%
40~≤49	7	15.91
50~≤59	8	18.18
60~≤69	11	25.00
70~≤79	12	27.27
≥80	4	9.09
未提及	2	4.55

例。其中 16 例在 125 mg/d 剂量下发生不良反应;3 例在 100 mg/d 剂量发生不良反应。其余 25 例患者未报告明确用法用量。

2.4 基础疾病及合并用药情况

44 例患者中 10 例患者提及基础疾病,包括糖尿病、高血脂、高血压、慢性肾病、高尿酸血症、甲状腺功能减退、过度肥胖、银屑病等。2 例患者提及基础疾病治疗药物,均为他汀类降血脂药物。34 例患者提及联合内分泌药物,包括氟维司群(12 例)、来曲唑(18 例)、阿那曲唑(2 例)、依西美坦(2 例)。

2.5 不良反应发生时间

44 例不良反应报道中,发生时间最短为用药后 1 天内,最长为 15 个月。用药 3 月内不良反应发生率较高(28 例,63.64%)。不同系统的具体发生时间情况见表 3。

2.6 累及系统/器官及临床表现

不良反应主要表现为皮肤及其附件损害(15

例，34.09%)，呼吸系统损害（8 例，18.18%），血液系统、神经系统和消化系统损害（各 4 例，9.09%），心血管系统、骨骼肌肉系统和泌尿系统损害（各 3 例，6.82%），主要临床表现情况见表 4。

表 3 不良反应发生时间分布
Table 3 Time distribution of adverse reactions

发生时间	n/例	构成比/%	累及系统（例）
<1 个月	14	31.82	泌尿系统（3）、皮肤及其附件（3）、消化系统（3）、肌肉骨骼（2）、呼吸系统（2）、心血管系统（1）
1~≤3 个月	14	31.82	皮肤及其附件（6）、呼吸系统（3）、神经系统（2）、血液系统（1）、肌肉骨骼（1）、消化系统（1）
3~≤6 个月	4	9.09	血液系统（3）、呼吸系统（1）
6~≤12 个月	5	11.36	皮肤及其附件（3）、呼吸系统（1）、心血管系统（1）
>12 个月	1	2.27	呼吸系统（1）
未提及	6	13.64	皮肤及其附件（3）、神经系统（2）、心血管系统（1）

表 4 不良反应累及系统/器官及临床表现
Table 4 System/organ involvement and clinical manifestations of adverse reactions

累及系统/器官	n/例	构成比/%	主要临床表现（例次）
皮肤及其附件	15	34.09	白癜风样病变（5） ^[5-8] 、红斑狼疮（亚急性 2 ^[9-10] ，慢性 1 ^[11] ）、手足皮肤反应（1） ^[12] 、组织细胞样 Sweet 综合征（1） ^[13] 、史蒂文斯-约翰逊综合征（1） ^[14] 、大疱性皮疹（1） ^[15] 、皮肤白细胞溶解性血管炎（1） ^[16] 、多形性红斑（1） ^[17] 、放射性皮炎（1） ^[18]
呼吸系统	8	18.18	药物性肺炎（5） ^[19-23] 、间质性肺炎（2） ^[24-25] 、结节样病变（1） ^[26]
血液系统	4	9.09	巨红细胞症和发育不良性贫血（3） ^[27] 、再生障碍性贫血（1） ^[28]
神经系统	4	9.09	可逆性后部脑病综合征（2） ^[29-30] 、永久性神经性耳聋（1） ^[31] 、抗 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体脑炎（1） ^[32]
消化系统	4	9.09	肝衰竭（1） ^[33] 、重症肝炎（1） ^[34] 、急性肠炎（2） ^[35-36]
心血管系统	3	6.82	心力衰竭（1） ^[37] 、QT 间期延长（1） ^[38] 、血栓性微血管病（1） ^[39]
骨骼肌肉	3	6.82	横纹肌溶解症（3） ^[40-42]
泌尿系统	3	6.82	高尿酸血症（2） ^[43] 、血清肌酐升高（1） ^[44]

2.7 治疗与转归

44 例不良反应患者中，33 例停用哌柏西利，对症支持治疗后症状好转或消失（其中 5 例患者减量或继续服用哌柏西利）；1 例患者出现严重的手足皮肤反应，对症治疗 2 个月后，出现皮肤转移；6 例患者治疗无效死亡；5 例患者具体转归情况不详。

3 讨论

3.1 不良反应与年龄及原患疾病

哌柏西利作为首个上市的 CDK4/6 抑制剂，一直被用于激素受体阳性晚期乳腺癌的治疗，尽管目前已有指南推荐其作为高分化/去分化脂肪肉瘤的一线治疗药物^[45]，但实际临床中尚未广泛应用，因此纳入患者原患疾病均为乳腺癌。患者年龄以 60 岁以上的老年患者居多（27 例，61.36%），但 60 岁以

下患者不良反应发生率也较高，且案例报道不能反映真实世界中患者发生不良反应的年龄特征，故对各个年龄段患者均需加强管理。

3.2 不良反应与发生时间

本研究中，哌柏西利致不良反应发生主要集中在用药 3 个月内（28 例，63.64%）。其中泌尿系统损伤易发生在 1~10 d，骨骼肌肉损伤易发生在 3 个月内，其他不良反应发生时间并不固定，尤其是呼吸系统损伤。因此，在哌柏西利全程治疗期间均应密切关注不良反应的发生，尤其重视开始用药前 3 个月内。

3.3 不良反应与用药剂量

哌柏西利说明书推荐剂量为 125 mg/d，根据患者耐受性以及安全性，可依次调整剂量为 100 mg/d

或 75 mg/d^[46]。19 例患者报告了明确的用法用量，均符合说明书用药剂量。其中 16 例患者在 125 mg/d 剂量下发生不良反应，终止给药或降低剂量后，症状改善。由此可见，哌柏西利诱发的不良反应是可逆且具有剂量相关性，临床用药中应根据患者的不良反应发生情况，及时调整剂量，以保证患者用药安全及最佳疗效。

3.4 不良反应累及系统/器官及临床表现

3.4.1 皮肤及其附件 本研究中，皮肤及其附件的不良反应占比最多，症状表现多样，发生机制尚不完全清楚。其中哌柏西利诱发白癜风样病变的机制可能是由于哌柏西利抑制 Rb 磷酸化，使得角质形成细胞中 SUMO1 酰化失调^[47]，从而导致邻近黑色素细胞过早凋亡，产生白斑^[48]；另一种可能认为，CDK4/6 抑制剂具有免疫调节功能使得机体免疫耐受丧失，受紫外线辐射损伤的黑色素细胞成为免疫系统增强的攻击目标^[49]。哌柏西利致白细胞溶解性血管炎发生机制可能是一种由免疫复合物介导的血管炎，涉及静脉小血管和真皮毛细血管^[16]。患者初始表现出紫癜性荨麻疹并伴有发热，随后出现消化系统受累。研究证实，哌柏西利有放射增敏作用^[50]，因此同期服用哌柏西利的患者对放射治疗反应更强。这种放射增敏反应导致的不良反应包括放射性皮炎^[18]、胃肠道炎症^[51-52]和血液毒性^[53]。1 项实验性研究发现，哌柏西利仅对野生型 TP53 基因型的乳腺癌患者发挥放射增敏作用^[54]。因此，临床医师应综合考虑每个患者的获益风险比，来评估是否需要在放疗期间停用哌柏西利。

本研究中，哌柏西利致皮肤毒性尚未表现出死亡风险，早期加强对皮肤反应诊断和管理，可以使患者继续服用哌柏西利。对于出现的皮肤不良反应，首先停用哌柏西利，使用外用润肤剂和类固醇激素对症治疗，同时也可考虑使用抗组胺药以缓解瘙痒。

3.4.2 呼吸系统 美国食品药品监督管理局（FDA）警示 1%~3% 乳腺癌患者在接受 CDK4/6 抑制剂治疗后，会导致严重的肺部不良反应^[55]。本研究共纳入 8 例肺部 ADRs 报道，4 例患者治疗无效后死亡，可见其潜在的致死风险。首发症状通常表现出呼吸困难恶化，影像显示双侧毛玻璃样阴影、肺结节性实变、小叶间隔增厚、弥漫性肺泡浸润或胸腔积液等。皮质类激素通常是此类不良反应的治疗药物，可有效减缓或逆转肺部症状^[56]。因此，在患者接受哌柏西利治疗期间出现任何肺部反应，应尽快排除感染

性病因，以确定是否为哌柏西利诱发的肺毒性，并及时对症干预，降低死亡风险。

3.4.3 骨骼肌肉系统 本研究纳入横纹肌溶解症患者既往长期服用辛伐他汀或阿托伐他汀，然而在合用哌柏西利后出现乏力和肌肉疼痛症状并迅速加重，肌酸激酶异常升高。据报道，10% 的辛伐他汀患者会出现肌肉反应，而严重的横纹肌溶解少见^[57]。合并用药后的症状可能是由于哌柏西利抑制 CYP3A4 酶，致使他汀类药物的血浆毒性浓度升高。这提示临床工作者应加强对哌柏西利的药物相互作用监测，避免与影响肝药酶活性的药物/食物合用，并监测患者肌酸激酶水平。他汀类药物与 CDK4/6 抑制剂联合治疗时，可优先考虑使用非 CYP3A4 底物的匹伐他汀^[58]。

3.4.4 神经系统 哌柏西利致神经系统损伤 3 例，包括 2 例可逆性后部脑病、1 例抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体脑炎（AMPARE）与 1 例永久性神经性耳聋。可逆性后部脑病是一种临床-神经影像学综合征，其临床表现症状为头痛、癫痫、精神状态改变和视力障碍，影像学显示大脑后部区域对称性皮质下血管源性水肿^[59]。目前认为哌柏西利引起可逆性后部脑病的潜在机制包括药物分子的细胞毒性作用诱导血管内皮功能障碍，以及炎症级联反应或低镁血症的刺激^[29]。这种症状通常是可逆的，停药并控制血压是基本治疗方法，但不能排除永久神经系统损伤^[60]。AMPARE 是一种罕见的自身免疫性脑炎，大多数患者为急性或亚急性发作^[61]。药物性 AMPARE 往往由免疫检查点抑制剂引起^[62]，然而临床前研究发现，CDK4/6 抑制剂能够消耗效应 T 细胞并使细胞毒性 T 细胞活化，从而增强抗肿瘤免疫^[63]。这种免疫调节功能增加了哌柏西利潜在的免疫介导不良反应，如报道的某些肺炎、白癜风样病变、血栓性微血管病、皮肤红斑狼疮和组织细胞样 Sweet 综合征都认为与免疫反应有关^[32]。

综上所述，哌柏西利致不良反应涉及多个系统/器官，亦有说明书中未收录的不良反应。一些严重的不良反应，如呼吸系统和骨骼肌肉系统损伤具有潜在死亡风险，应引起高度重视。随着 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗成为激素受体阳性晚期乳腺癌的一线治疗方案，哌柏西利的应用人群日益增加，临床工作者应加强对哌柏西利不良反应发生情况及临床特征的认识，做好用药监护和患者随访，避免严重不良反应的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Zheng R S, Zhang S W, Zeng H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *JNCC*, 2022; 2(1): 1-9.
- [3] Parise C, Caggiano V. Breast cancer mortality among asian-american women in california: Variation according to ethnicity and tumor subtype [J]. *J Breast Cancer*, 2016, 19(2): 112-121.
- [4] Roberts P J, Bisi J E, Strum J C, *et al.* Multiple roles of cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2012, 104(6): 476-487.
- [5] Romagnuolo M, Violetti S A, Riva D, *et al.* Vitiligo-like lesions induced by cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib [J]. *Int J Dermatol*, 2023, 62(2): 98-100.
- [6] Gao S, Wei G J, Hao Y R. Vitiligo-like lesions induced by cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib: A case report and literature review [J]. *Pathol Oncol Res*, 2023, 29: 1611115.
- [7] Sollena P, Nikolaou V, Soupos N, *et al.* Vitiligo-like lesions in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 185(1): 247-253.
- [8] Pérez N B, Millán P I, Menéndez A D, *et al.* Vitiligo-like depigmentation affecting sun-exposed areas caused by palbociclib [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2024, 40(1): e12923.
- [9] Pinard J, Patel M, Granter S R, *et al.* Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by palbociclib [J]. *J Cutan Med Surg*, 2018, 22(3): 341-343.
- [10] Russell-Goldman E, Nazarian R M. Subacute cutaneous lupus erythematosus with positive anti-Ro antibodies following palbociclib and letrozole treatment: A case report and literature review [J]. *J Cutan Pathol*, 2020, 47(7): 654-658.
- [11] Freedman J B, Herskovitz I, Maderal A D, *et al.* Chronic cutaneous lupus erythematosus (discoid lupus) induced by palbociclib [J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(6): 216-218.
- [12] Lee V, Chadha A A. Hand foot skin reaction associated with palbociclib [J]. *J Drugs Dermatol*, 2021, 20(7): 783-784.
- [13] Fustà-Novell X, Morgado-Carrasco D, García-Herrera A, *et al.* Palbociclib-induced histiocytoid Sweet syndrome [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(2): 348-350.
- [14] Karagounis T, Vallurupalli M, Nathan N, *et al.* Stevens-Johnson syndrome-like eruption from palbociclib in a patient with metastatic breast cancer [J]. *JAAD Case Rep*, 2018, 4(5): 452-454.
- [15] Khan N A J, Alsharedi M. Bullous skin rash: A rare case of palbociclib-induced dermatological toxicity [J]. *Cureus*, 2020, 12(9): e10229.
- [16] Guillemois S, Patsouris A, Peyraga G, *et al.* Cutaneous and gastrointestinal leukocytoclastic vasculitis induced by palbociclib in a metastatic breast cancer patient: A case report [J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(5): 755-758.
- [17] Vrana E, Mylona S, Bobos M, *et al.* Ribociclib and palbociclib-induced erythema multiforme: A case report [J]. *Oxf Med Case Reports*, 2022, 24(11): 116.
- [18] Messer J A, Ekinci E, Patel T A, *et al.* Enhanced dermatologic toxicity following concurrent treatment with palbociclib and radiation therapy: A case report [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2019, 24(3): 276-280.
- [19] Felip E, Llobera L, Perez-Mañá C, *et al.* New drugs, old toxicities: pneumonitis related to palbociclib-a case report [J]. *Breast Care*, 2020, 15(5): 548-552.
- [20] David S, Ho G, Day D, *et al.* Enhanced toxicity with CDK4/6 inhibitors and palliative radiotherapy: Non-consecutive case series and review of the literature [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100939.
- [21] Jazieh K A, Budd G T, Dalpiaz N, *et al.* Can CDK4/6 inhibitors cause fatal lung injury? [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(11): 917-919.
- [22] Gong J, Cho M, Yu K W, *et al.* A single institution experience with palbociclib toxicity requiring dose modifications [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 168(2): 381-387.
- [23] Okura F, Sato Y, Murakami E, *et al.* A case of interstitial pneumonitis induced by palbociclib [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2020, 47(6): 997-999.
- [24] Mathew N, Joel A, Andrews A G, *et al.* CDK4/6 inhibitor induced lung injury: A case report and review of literature [J]. *Ecancermedicalscience*, 2021, 15: 1245.
- [25] Levy Ofer M D, Ptashkin Ekaterina M D, Shechtman Yitzhak M D, *et al.* Fatal palbociclib-related interstitial pneumonitis [J]. *Arch Clin Med Case Rep*, 2019, 3(4): 162-166.
- [26] Stoffaš L, Dumazet A, Deslee G, *et al.* Sarcoidosis-like reaction during palbociclib treatment for metastatic breast cancer: A case report [J]. *Breast J*, 2020, 26(6): 1239-1241.
- [27] Anampa J, Haque T, Murakhovskaya I, *et al.* Macrocytosis and dysplastic anemia is associated with the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in metastatic breast cancer [J]. *Haematologica*, 2018, 103(3): e98-e102.

- [28] Nwabudike S M, Edwards C V, Akinboro O, *et al.* Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (palbociclib) induced aplastic anemia in a patient with metastatic breast cancer [J]. *Case Rep Hematol*, 2018, 2018: 9249506.
- [29] Belaidi L, Baba-Hamed N, Savinelli F, *et al.* Posterior reversible encephalopathy occurring during treatment with palbociclib [J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16604.
- [30] Harrold E C, Peters N M, Williams L J, *et al.* Palbociclib-induced posterior reversible encephalopathy syndrome: A previously unreported toxicity [J]. *J Oncol Pract*, 2019, 15(2): 119-121.
- [31] 周佳琦, 王岩, 刘浩然, 等. 1 例乳腺癌患者使用哌柏西利和依西美坦致永久性神经性耳聋的病例分析 [J]. *中南药学*, 2022, 20(10): 2440-2443.
- [32] Matthews E, Schmitt B, Passeri M, *et al.* AMPA receptor encephalitis in a patient with metastatic breast cancer receiving palbociclib: A case report [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(5): e200012.
- [33] Atallah R, Parker N A, Hamouche K, *et al.* Palbociclib-induced liver failure [J]. *Kans J Med*, 2020, 13: 81-82.
- [34] Hyppolite J J, Hilzenrat N. Palbociclib-induced severe hepatitis: A case study and literature review [J]. *Can Liver J*, 2021, 4(4): 433-437.
- [35] Kawamoto T, Shikama N, Sasai K. Severe acute radiation-induced enterocolitis after combined palbociclib and palliative radiotherapy treatment [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 131: 240-241.
- [36] Dasgupta A, Sahgal A, Warner E, *et al.* Safety of palbociclib concurrent with palliative pelvic radiotherapy: Discussion of a case of increased toxicity and brief review of literature [J]. *J Med Radiat Sci*, 2021, 68(1): 96-102.
- [37] 刘佳佳, 何桂林, 王媛媛, 等. 哌柏西利胶囊与氟维司群注射液联用致心力衰竭 [J]. *药物不良反应杂志*, 2023, 25(1): 59-61.
- [38] 冉拓耀, 李超. 哌柏西利胶囊致 QT 间期延长 1 例分析 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(2): 215-218.
- [39] Raiss H, Péron J, Tartas S, *et al.* Palbociclib-induced thrombotic microangiopathy in metastatic breast cancer patient surviving for 18 years: Case report and review of the literature [J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(3): 263-266.
- [40] Nersesjan V, Hansen K, Krag T, *et al.* Palbociclib in combination with simvastatin induce severe rhabdomyolysis: A case report [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 247.
- [41] François P, Anna F, J'éanie D, *et al.* Severe toxic rhabdomyolysis under combined palbociclib and simvastatin treatment: A case report [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1026434.
- [42] Nelson K L, Stenehjem D, Driscoll M, *et al.* Fatal statin-induced rhabdomyolysis by possible interaction with palbociclib [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 150.
- [43] Bromberg D J, Valenzuela M, Nanjappa S, *et al.* Hyperuricemia in 2 patients receiving palbociclib for breast cancer [J]. *Cancer Control*, 2016, 23(1): 59-60.
- [44] Mach T, Qi A, Bouganin N, *et al.* Targeted cancer therapies causing elevations in serum creatinine through tubular secretion inhibition: A case report and review of the literature [J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2022, 9: 20543581221106246.
- [45] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会 2022. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 软组织肉瘤诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [46] U. S. Food and Drug Administration. Palbociclib (IBRANCE) [EB/OL]. (2017-3-31) [2023-12-30]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-informationapproved-drugs/palbociclib-ibrance>.
- [47] Meng F X, Qian J, Yue H, *et al.* SUMOylation of Rb enhances its binding with CDK2 and phosphorylation at early G1 phase [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(13):1724-1732.
- [48] Zhou M N, Lin F Q, Xu W, *et al.* Decreased SUMOylation of the retinoblastoma protein in keratinocytes during the pathogenesis of vitiligo [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3469-3475.
- [49] Chan O B, Su J C, Yazdabadi A, *et al.* Drug induced vitiligo-like depigmentation from a CDK 4/6 inhibitor [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022, 18(2): e154-e156.
- [50] Fernández-Aroca D M, Roche O, Sabater S, *et al.* P53 pathway is a major determinant in the radiosensitizing effect of palbociclib: Implication in cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2019, 451: 23-33.
- [51] Kawamoto T, Shikama N, Sasai K. Severe acute radiation-induced enterocolitis after combined palbociclib and palliative radiotherapy treatment [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 131: 240-241.
- [52] Dasgupta A, Sahgal A, Warner E, *et al.* Safety of palbociclib concurrent with palliative pelvic radiotherapy: Discussion of a case of increased toxicity and brief review of literature [J]. *J Med Radiat Sci*, 2021, 68(1): 96-102.
- [53] Beddok A, Xu H P, Henry A A, *et al.* Concurrent use of palbociclib and radiation therapy: Single centre experience and review of the literature [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(6): 905-908.
- [54] Fernández-Aroca D M, Roche O, Sabater S, *et al.* P53 pathway is a major determinant in the radiosensitizing effect of palbociclib: Implication in cancer therapy [J].

- Cancer Lett*, 2019, 451: 23-33.
- [55] U. S. Food And Drug Administration. FDA warns about rare but severe lung inflammation with Ibrance, Kisqali, and Verzenio for breast cancer [EB/OL]. (2019-9-13) [2023-12-30]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer>.)
- [56] 赵俊, 刘广伟, 林玉燕, 等. 周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂相关肺毒性的文献分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(3): 355-360.
- [57] Law M, Rudnicka A R. Statin safety: A systematic review [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8): 52-60.
- [58] 康晨瑜, 王以新, 冯妍, 等. 阿托伐他汀与匹伐他汀调脂机制对比的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(14): 1722-1728.
- [59] 邴丽娟, 郑东丽, 穆善善, 等. 自身免疫疾病并发可逆性后部脑病综合征的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2022, 29(25): 31-35.
- [60] How J, Blattner M, Fowler S, et al. Chemotherapy-associated posterior reversible encephalopathy syndrome: A case report and review of the literature [J]. *Neurologist*, 2016, 21(6): 112-117.
- [61] Zhang T Y, Cai M T, Zheng Y, et al. Anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis: A review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 652820.
- [62] Zivelonghi C, Zekeridou A. Neurological complications of immune checkpoint inhibitor cancer immunotherapy [J]. *J Neurol Sci*, 2021, 424: 117424.
- [63] Deng J, Wang E, Jenkins R, et al. CDK4/6 inhibition augments anti-tumor immunity by enhancing T cell activation [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2): 216-233.

【责任编辑 高源】