

阿贝西利治疗激素受体阳性乳腺癌的临床研究进展

张栖溶^{1, 2, 3}, 易 丹^{1, 2}, 张 莹^{1, 2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

3. 天津中医药大学, 天津 301617

摘 要: 目前全球有4款获批治疗乳腺癌的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6抑制剂, 分别是哌柏西利、瑞博西利、阿贝西利和达尔西利。其中, 阿贝西利是继哌柏西利和瑞博西利之后第3个进入市场的CDK4/6抑制剂, 可联合芳香化酶抑制剂(AI)或他莫昔芬作为激素受体阳性(HR⁺)、人表皮生长因子受体2阴性(HER2⁻)早期高危乳腺癌成人患者的辅助治疗, 还可联合氟维司群或AI治疗HR⁺/HER2⁻局部晚期或转移性乳腺癌。就阿贝西利治疗激素受体阳性乳腺癌的临床研究进展作以综述, 以期为临床治疗提供参考。

关键词: 阿贝西利; 乳腺癌; 激素受体阳性; 内分泌治疗; 临床研究

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)12-2677-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.024

Clinical research progress of abemaciclib in treatment of hormone receptor-positive breast cancer

ZHANG Qirong^{1, 2, 3}, YI Dan^{1, 2}, ZHANG Ying^{1, 2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: At present, there are four cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors approved for the treatment of breast cancer in the world, namely: Palbociclib, Ribociclib, Aabemaciclib and Dapiciclib. Abemaciclib is the third CDK4/6 inhibitor to enter the market after Palbociclib and Ribociclib. It can be combined with aromatase inhibitors or tamoxifen as adjuvant therapy for adult patients with hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR⁺/HER2⁻) early high-risk breast cancer, and can also be combined with fulvestrant or AI in the treatment of HR⁺/HER2⁻ locally advanced or metastatic breast cancer. This article reviews the clinical research progress of abemaciclib in the treatment of hormone receptor positive breast cancer, in order to provide reference for clinical treatment.

Key words: abemaciclib; breast cancer; hormone receptor-positive; endocrine therapy; clinical research

世界卫生组织国际癌症研究机构公布的数据显示,2020年全球乳腺癌新发病例高达226万,已超过肺癌(220万),乳腺癌已取代肺癌成为世界上发病率最高的癌症^[1]。其中,激素受体阳性(HR⁺)乳腺癌占乳腺癌的60%~80%,内分泌疗法因疗效及安全性,成为HR⁺进展期乳腺癌重要、优先的治疗策

略^[2]。近年来,很多治疗乳腺癌的新型药物上市,最具代表性的属细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6抑制剂,CDK4/6抑制剂极大地改善了HR⁺、人表皮生长因子受体2阴性(HER2⁻)晚期乳腺癌患者的预后,延长了无进展生存期(PFS),改善了患者的生活质量^[3]。

收稿日期: 2023-06-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82104553)

第一作者: 张栖溶(1997—),女,硕士在读,研究方向为中医肿瘤学。E-mail:13029236996@163.com

*通信作者: 张 莹(1977—),女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为中西医结合肿瘤学。E-mail:z18142270531@126.com

阿贝西利(abemaciclib)商品名 Verzenio, 由美国礼来公司研发, 于2017年9月28日获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 用于治疗晚期或转移性乳腺癌^[4]。该药是继哌柏西利和瑞博西利之后第3个进入市场的CDK4/6抑制剂, 通过与细胞周期蛋白D结合而被激活, 抑制视网膜母细胞瘤相关蛋白(RB)磷酸化, 阻断细胞周期从G₁期向S期的进展, 导致乳腺癌细胞衰老和凋亡^[5]。CDK6在造血和血细胞分化中也很重要, 哌柏西利和瑞博西利能更有效地抑制CDK6, 但是会导致中性粒细胞减少症, 而阿贝西利对CDK4的抑制作用远大于CDK6, 导致骨髓抑制的情况较少, 可以持续给药^[6]。

阿贝西利于2021年3月8日在中国获批上市, 2022年被列入国家医保目录, 目前可与内分泌治疗(他莫昔芬或芳香化酶抑制剂)联合应用作为HR⁺、HER2⁻、淋巴结阳性、复发风险高且增殖指数(Ki-67)≥20%的早期乳腺癌成人患者的辅助治疗; 此外, 阿贝西利还适用于HR⁺、HER2⁻的局部晚期或转移性乳腺癌: 与芳香化酶抑制剂(AI)共同应用, 作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗, 与氟维司群联合用于既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者, 阿贝西利是目前唯一取得高危早期HR⁺/HER2⁻乳腺癌辅助强化治疗阳性结果的CDK4/6抑制剂^[7]。本文就阿贝西利治疗HR⁺乳腺癌的临床研究进展进行综述, 以期临床合理用药提供参考。

1 治疗HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌

阿贝西利已在早期乳腺癌的新辅助治疗中进行了研究, neoMONARCH临床试验评估了阿贝西利联合阿那曲唑在HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌患者新辅助治疗中的生物学效应。与单用阿那曲唑相比, 阿贝西利单独或联合阿那曲唑治疗2周后, 可显著降低与增殖细胞相关的核抗原Ki-67表达, 并有效抑制细胞周期进程, 且联合治疗增强了细胞因子信号传导和适应性免疫反应^[8]。

90%以上的乳腺癌患者被诊断为早期疾病, 其中约70%为HR⁺和HER2⁻, 更有高达20%的患者在前10年可能出现疾病复发并伴有远处转移。对于那些具有高风险临床和(或)病理特征的患者, 复发的风险更高, 特别是在辅助内分泌治疗的前几年。因此, 优化辅助治疗以防止这些患者的早期复发和转移至关重要。MONARCH E临床研究共入组5 637例HR⁺、HER2⁻且淋巴结阳性的高危早期乳腺癌患者(有≥4个病理腋窝淋巴结阳性, 或1~3个腋

窝淋巴结阳性且至少有以下1项: 肿瘤大小≥5 cm、组织学3级、或集中评估Ki-67≥20%的患者符合条件), 且接受了手术, 并进行了放疗和(或)辅助或新辅助化疗。将入组患者随机分配(1:1)接受标准辅助内分泌治疗(ET), 联合或不联合阿贝西利(150 mg, 每日2次, 治疗2年)^[9]。研究终点为无浸润性疾病生存期(IDFS)、无远处复发生存期(DRFS)、总生存期(OS)和安全性, 两组中位随访时间约为15.5个月。疗效中期分析显示, 在意向治疗人群中观察到323例IDFS事件, 阿贝西利联合内分泌治疗较单独使用内分泌治疗显示出更好的IDFS, 发生IDFS事件的风险降低了25%, 2年IDFS率分别为92.2%和88.7%; 联合治疗也改善了DRFS, 2年DRFS率分别为93.6%和90.3%。

在1年以后更新的主要结局分析^[10]中, 中位随访19个月, 阿贝西利联合辅助内分泌治疗将发生IDFS事件的风险降低29%; 在额外的随访分析中, 中位随访27个月, 90%的患者停止治疗, IDFS和DRFS的获益得以维持; 3年IDFS和DRFS的绝对改善率分别为5.4%和4.2%。迄今为止观察到的IDFS的改善反映了阿贝西利在预防以欧洲肿瘤学院(ESO)-欧洲医学肿瘤学会(ESMO)为标准定义的原发性ET耐药患者的早期复发方面是有效的^[11]。Ki-67是预后指标, 并不预示治疗效果, 无论增殖指数如何, 均能观察到阿贝西利的获益, 且随时间延长而进一步增加^[12]。与早期乳腺癌相关的试验可能需要10年或更长才能成熟, 因此, OS的显著改善可能需要很长时间才能显现^[13]。

2 治疗HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌

MONARCH系列多个III期研究表明, CDK4/6抑制剂阿贝西利与标准内分泌治疗联合使用, 在HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者中具有显著的抗肿瘤活性。MONARCH 2研究是1项全球性、双盲、III期临床研究, 在2014年8月—2015年12月, 669名患者被随机分配(2:1)接受阿贝西利+氟维司群或安慰剂+氟维司群^[14]。结果表明, 对于在接受内分泌治疗期间疾病进展的HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者, 如果将阿贝西利(150 mg, 每天2次)与氟维司群(28 d为1个周期, 第1个周期的第1天和第15天以及随后周期的第1天接受500 mg 氟维司群sc)联合使用, 比单用氟维司群显著改善了PFS(16.4个月 vs 9.3个月)和客观缓解率(ORR, 48.1% vs 21.3%)。在这项研究中, 阿贝西利+氟维司群显著延缓了疼痛和其他患者报告的症状(包括疲劳、恶心、呕吐)以

及社会和认知功能的持续恶化,改善了与健康相关的生活质量^[15]。阿贝西利联合氟维司群的中位OS(mOS)达到46.7个月(安慰剂组为37.3个月),能给HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者带来稳定持续的OS获益^[16]。

MONARCH 3研究是1项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床研究,按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版,要求入组的患者有可测量病灶或不可测量的仅骨转移病灶、晚期阶段未接受过任何系统性治疗,若既往接受过新辅助或辅助内分泌治疗,要求内分泌治疗结束后有至少12个月的无疾病间隔^[17]。493名患者被随机分配(2:1)接受阿贝西利联合非甾体类芳香化酶抑制剂(NSAI)或安慰剂联合NSAI治疗,每日*po*阿贝西利或安慰剂(150 mg,每天2次)加1 mg阿那曲唑或2.5 mg来曲唑。中位随访时间17.8个月。中期分析结果提示,阿贝西利联合NSAI作为绝经后HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌女性患者的初始治疗是有效的,显著提高了PFS,且在可有可测量病灶的患者中,阿贝西利组的客观缓解率为59.2%,安慰剂组为43.8%。2018年分析的最终PFS数据及更新的次要终点中,阿贝西利组的中位PFS(28.18个月)明显长于安慰剂组(14.76个月),且较安慰剂组显著改善了ORR(61.0% vs 45.5%)^[18]。MONARCH 3研究的第2次中期预先指定的总生存期分析中,中位随访70.2个月,在意向治疗人群中,阿贝西利联合NSAI可显著延长生存期,mOS达67.1个月,而安慰剂组为54.5个月^[19],虽然未达到正式统计学显著性,但是阿贝西利具有获益趋势,持续证明了阿贝西利联合内分泌治疗的有效性。

然而,中国、巴西、印度和南非缺乏CDK4/6抑制剂的数据,这使得总体证据不太具有代表性。MONARCH plus研究共入组463例患者,中国人群占80%以上。该研究分为A、B队列,A队列纳入HR⁺、HER2⁻晚期乳腺癌且既往未接受系统性治疗(或辅助内分泌治疗完成后>1年复发)的绝经后妇女,接受了阿贝西利(150 mg,每天2次)或安慰剂+阿那曲唑(1 m·d⁻¹)或来曲唑(2.5 mg·d⁻¹),两组的中位随访时间为16个月,结果显示与安慰剂组比较,阿贝西利组显著改善了中位无进展生存期(PFS, $P=0.000\ 1$)。在拥有可测量病灶的患者中,联合阿贝西利显著提高内分泌治疗的ORR(65.9% vs 36.1%, $P<0.000\ 1$)^[20]。B队列纳入既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的HR⁺、HER2⁻晚期乳腺癌患者,接受了阿贝西利(150 mg,每

日2次)或安慰剂+氟维司群(500 mg),中位随访时间分别为12.2个月和11.1个月。结果显示阿贝西利联合氟维司群较对照组显著改善了mPFS($P<0.000\ 1$),同时联合阿贝西利组显著提高了内分泌治疗的ORR(50.0% vs 10.5%, $P<0.000\ 1$)。在内分泌治疗中加入阿贝西利对中国、巴西、印度和南非这些国家的绝经后晚期乳腺癌女性患者的PFS和ORR有临床意义的改善,且安全性良好,这些数据的增加使阿贝西利能够获益的证据更完整,虽然这些国家没有包括在大多数CDK4/6抑制剂试验中,但占全球人口近40%。

在2022年中国临床肿瘤学会(CSCO)年会上,公布了基于长期随访的最终PFS和探索性分析结果,中位随访时间为25.1~30.2个月^[21]。两个队列中,阿贝西利组均显示出有临床意义的PFS改善,队列A阿贝西利组和安慰剂组相比更新后的中位PFS为28.3个月 vs 14.7个月;队列B为11.4个月 vs 5.6个月。OS数据未成熟。MONARCH plus研究是第1个在以中国人群为主的HR⁺、HER2⁻晚期乳腺癌患者中证明阿贝西利联合内分泌治疗疗效和安全性的研究,长期随访的结果进一步证明阿贝西利联合内分泌治疗(NSAI或氟维司群)对HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者是有效的治疗方法,并在出现肝或肺转移的患者中表现出有潜力的获益,且未发现新的安全性问题。

3 治疗HR⁺/HER2阳性(HER2⁺)乳腺癌

Monarc HER研究^[22]为1项多中心随机对照II期临床研究,共入组237名HR⁺、HER2⁺晚期乳腺癌,且患有不可切除、局部晚期、复发或转移性疾病的患者,既往至少接受过2次HER-2靶向治疗。按照1:1:1的比例随机分入3组,A组接受阿贝西利、曲妥珠单抗联合氟维司群治疗,B组接受阿贝西利和曲妥珠单抗治疗,C组接受化疗联合曲妥珠单抗治疗。在以21 d为1个周期的第1~21天*po*阿贝西利(150 mg,每12小时1次),第1周期第1天*iv*曲妥珠单抗8 mg·kg⁻¹,随后每21天为1个周期,第1天*iv*曲妥珠单抗6 mg·kg⁻¹,第1、15、29天*sc*氟维司群500 mg,此后每4周给药1次。该研究主要终点为PFS,中位随访19.0个月。结果显示,A组的中位PFS为8.3个月,C组为5.7个月($P=0.051$),A、C组存在显著差异;B组的中位PFS为5.7个月,与C组的中位PFS无显著差异($P=0.77$)。

在HR⁺/HER2⁺晚期乳腺癌患者中,Monarc HER研究显示阿贝西利、氟维司群和曲妥珠单抗的联合

应用较曲妥珠单抗联合标准化疗显著改善了无进展生存期,对于这类患者,非化疗方案可能是潜在的替代治疗选择。截至2022年3月31日,中位随访时间为52.9个月,A组mOS为30.3个月,B组为31.43个月,C组为22.7个月^[23]。与化疗联合曲妥珠单抗相比,阿贝西利联合曲妥珠单抗±氟维司群改善了HR⁺/HER2⁺晚期乳腺癌女性患者的OS,且安全性良好。

4 治疗HR⁺乳腺癌的安全性

MONARCH E研究的安全性分析,将阿贝西利添加到ET中,导致≥3级不良事件(AE)的发生率较高(联合组49.7%、对照组16.3%),且较单独使用ET出现了更多的严重AEs(15.2% vs 8.8%),但没有临床并发症^[24]。18.5%的患者因出现AE而停止使用阿贝西利治疗。腹泻一般为低级(1/2级占76%),2/3级事件在第1个月最高(20.5%),大多数是短期的(≤7 d)且没有复发。阿贝西利联合ET较单独使用ET的静脉血栓事件(VTE)发生率更高(2.5% vs 0.6%),且在阿贝西利治疗组中,使用他莫昔芬与AI相比,VTE风险增加(4.3% vs 1.8%)。在高危早期乳腺癌患者中,辅助用药阿贝西利加ET具有可接受的安全性,患者报告的研究结果(PRO)支持其耐受性,且大多数AE是可逆的,通过药物治疗和(或)剂量调整是可控的。

在MONARCH 2和MONARCH 3研究中^[25],阿贝西利最常见的AE报告是腹泻,有42.8%的患者出现临床显著性腹泻(2级以上),中位发病时间为1周,持续时间为6~12 d。≥2级的腹泻发生率在第1个周期最高,在随后的周期中下降;使用阿贝西利治疗的患者中有25.4%会发生≥3级的中性粒细胞减少症;发热性中性粒细胞减少症(0.7%)或其他相关≥3级血液学事件(<9%)的发生率较低。任何级别的腹泻和≥3级的中性粒细胞减少症可通过支持性药物和(或)剂量调整得到有效控制;静脉血栓(5.3%)可采用抗凝剂治疗,通常不需要停药;间质性肺病或肺炎(3.4%)并不常见,可采用皮质类固醇和(或)抗生素治疗。临床医生应掌握常见和严重AE的管理策略,根据患者情况调整剂量,以确保持续治疗,优化临床获益和风险比。

通过访问 open FDA 不良事件客户端,检索2018年2月26日—2021年9月15日阿贝西利的AE报告并进行分析,在4 734份AE中,阿贝西利诱发的AE包括胃肠道系统疾病、全身性疾病及给药部

位各种反应和血液及淋巴系统疾病等,说明书提及的腹泻、间质性肺病、血肌酐升高、肝功能异常和白细胞减少症等出现强信号^[26]。2022年CSCO指南中介绍的不良反应主要包括骨髓抑制、中性粒细胞减少症、腹泻、肝功能损伤、QT间期延长和静脉血栓^[27]。临床中积极有效的安全性管理有助于减少治疗减量、中断及停药等情况,必要时配合中医治疗以减毒增效,有助于改善患者的生活质量,并提高患者的依从性和治疗效果。

5 结语和展望

综上所述,MONARCH E研究证明,在标准辅助内分泌治疗中加入阿贝西利可显著改善早期高复发风险的HR⁺、HER2⁻、淋巴结阳性乳腺癌患者的IDFS。MONARCH 2和MONARCH 3研究证实了阿贝西利联合内分泌治疗较对照组显著提高PFS和ORR,且在HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者中显示出可耐受的安全性。MONARCH plus研究证明了阿贝西利联合ET对来自中国、巴西、印度和南非的绝经后HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者的PFS有临床意义的改善,并且没有观察到新的安全性问题,这些数据的增加完善了阿贝西利获益的证据,虽然这项研究涉及到的国家未被包括在大多数CDK4/6抑制剂试验中,但占全球人口近40%。

目前国内获批的CDK4/6抑制剂除了阿贝西利以外,还有哌柏西利和达尔西利。从作用机制到临床应用,阿贝西利都有其独特的优势。哌柏西利和达尔西利的作用靶点均为CDK4和CDK6,而阿贝西利不仅强效、选择性靶向作用于CDK4和CDK6,还可作用于CDK9,靶点范围更广。阿贝西利是全球唯一一个具有单药适应证的CDK4/6抑制剂(基于MONARCH 1研究^[28]),而哌柏西利和达尔西利获批适应证均须与ET联合治疗、不能单药使用。在中国,阿贝西利是唯一同时具有1线和2、3线治疗适应证的CDK4/6抑制剂,分别联合AI和氟维司群使用。《CSCO乳腺癌诊疗指南(2023版)》^[7]中,阿贝西利是唯一全部覆盖不同ET治疗背景(初始、他莫昔芬或AI治疗失败)的CDK4/6抑制剂,同时,基于其独特的靶点谱,阿贝西利的跨线治疗潜力值得深入探索。而对于HR⁺乳腺癌晚期经CDK4/6抑制剂治疗失败的患者,目前的乳腺癌诊疗指南并无一级推荐的治疗方案,尚需要去开发新的疗法。对于乳腺癌这一高治愈率的肿瘤,还要追求更低的不良反应,未来仍需医药工作者不断努力。

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] Rugo H S, Rumble R B, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 3069-3103.
- [3] 桂欣钰, 李惠平. CDK4/6 抑制剂在激素受体阳性进展期乳腺癌治疗中的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(6): 314-317.
Gui X Y, Li H P. Research progress of CDK4/6 inhibitors in the treatment of hormone receptor positive advanced breast cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2020, 47(6): 314-317.
- [4] 王新, 余声, 丁实, 等. CDK4/6 抑制剂在治疗晚期乳腺癌中的研究进展 [J]. 辽宁大学学报: 自然科学版, 2020, 47(6): 314-317.
Wang X, Yu S, Ding S, et al. Research progress of CDK4/6 Inhibitors in the treatment of advanced breast cancer [J]. J Liaoning Univ Nat Sci Ed, 2020, 47(6): 314-317.
- [5] Lynce F, Shajahan-Haq A N, Swain S M. CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy: Current practice and future opportunities [J]. Pharmacol Ther, 2018, 191: 65-73.
- [6] El Hachem G, Gombos A, Awada A. Abemaciclib, a third CDK 4/6 inhibitor for the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced or metastatic breast cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2021, 21(1): 81-92.
- [7] 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 [S]. 2023. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer [S]. 2023.
- [8] Hurvitz S A, Martin M, Press M F, et al. Potent cell-cycle inhibition and upregulation of immune response with abemaciclib and anastrozole in neoMONARCH, phase II neoadjuvant study in HR⁺/HER2⁻ breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(3): 566-580.
- [9] Johnston S R D, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR⁺, HER2⁻, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarch E) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(34): 3987-3998.
- [10] Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarch E study [J]. Ann Oncol, 2021, 32(12): 1571-1581.
- [11] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) [J]. Ann Oncol, 2020, 31(12): 1623-1649.
- [12] Tarantino P, Burstein H J, Lin N U, et al. Should Ki-67 be adopted to select breast cancer patients for treatment with adjuvant abemaciclib? [J]. Ann Oncol, 2022, 33(3): 234-238.
- [13] Royce M, Osgood C, Mulkey F, et al. FDA approval summary: Abemaciclib with endocrine therapy for high-risk early breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(11): 1155-1162.
- [14] Sledge G W, 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.
- [15] Kaufman P A, Toi M, Neven P, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [J]. Oncologist, 2020, 25(2): e243-e251.
- [16] Sledge G W, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(1): 116-124.
- [17] 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.
- [18] Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. NPJ Breast Cancer, 2019, 5: 5.
- [19] Goetz M P, Toi M, Huober J, et al. MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR⁺, HER2⁻ advanced breast cancer (ABC) [J]. Ann Oncol, 2022, 33(S7): LBA15.
- [20] 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.
- [21] Li J, Jiang Z. Chinese Society of Clinical Oncology Breast Cancer (CSCO BC) guidelines in 2022: Stratification and classification [J]. Cancer Biol Med,

- 2022, 19(6): 769-773.
- [22] Tolaney S M, Wardley A M, Zambelli S, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2⁺ positive advanced breast cancer (monarchHER): A randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 763-775.
- [23] André F, Nadal J C, Denys H, et al. Final overall survival (OS) for abemaciclib plus trastuzumab +/- fulvestrant versus trastuzumab plus chemotherapy in patients with HR⁺, HER2⁺ advanced breast cancer (monarchHER): A randomized, open-label, phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(S7): LBA18.
- [24] Rugo H S, O'Shaughnessy J, Boyle F, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarch E study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(6): 616-627.
- [25] Rugo H S, Huober J, García-Sáenz J A, et al. Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Safety analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3 [J]. *Oncologist*, 2021, 26(1): e53-e65.
- [26] 方琼彤, 吴新荣, 张美容, 等. 基于 openFDA 数据对阿贝西利不良事件的信号检测与分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(7): 726-731.
- Fang Q T, Wu X R, Zhang M R, et al. Signal detection and analysis of abemaciclib adverse events based on openFDA data [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(7): 726-731.
- [27] 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 [S]. 2022. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer [S]. 2022.
- [28] Dickler M N, Tolaney S M, Rugo H S, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5218-5224.

[责任编辑 李红珠]