

HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌一线 CDK4/6 抑制剂原发耐药后的二线治疗策略：一项真实世界回顾性队列研究

司怡然^{1,2}, 李鸿立^{1,2}, 史业辉^{1,3*}

1. 天津医科大学肿瘤医院, 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300060

2. 天津医科大学肿瘤医院, 恶性肿瘤国家临床医学研究中心, 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, 天津市肿瘤防治重点实验室, I 期临床试验病房, 天津 300060

3. 天津医科大学肿瘤医院, 恶性肿瘤国家临床医学研究中心, 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, 天津市肿瘤防治重点实验室, 乳腺肿瘤内科, 天津 300060

摘要: 目的 针对激素受体阳性 (HR⁺) 和人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2⁻) 晚期乳腺癌一线细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 (CDK4/6 抑制剂) 联合内分泌治疗后发生原发耐药的患者, 探讨二线的治疗模式、疗效及影响因素。方法 回顾性收集 2022 年 3 月 1 日—2024 年 12 月 31 日在天津医科大学肿瘤医院就诊的 176 例一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后 6 个月内出现疾病进展的患者资料。采用 R 4.6.0 软件进行统计分析, 双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并用 Log-rank 检验进行组间比较。采用 Cox 比例风险模型筛选混杂因素, 分析影响真实世界无进展生存期 2 (rwPFS2) 的独立因素, 并评估预设亚组内相对疗效。结果 176 例原发耐药患者中, 真实世界二线治疗方案占比依次为化疗联合/不联合靶向/免疫治疗组 (化疗组, 109 例, 61.9%), 内分泌联合/不联合靶向治疗组 (内分泌组, 36 例, 20.5%), 抗体药物偶联物 (ADC) 治疗 (21 例, 11.9%), 其他治疗 (10 例, 5.7%)。生存分析显示化疗组中位 rwPFS2 为 4.0 个月, 内分泌组中位 rwPFS2 为 6.0 个月, ADC 组中位 rwPFS2 为 5.0 个月, 组间存在显著差异 ($P = 0.001$)。单/多因素 Cox 分析提示内分泌组的疾病进展风险较化疗组显著降低 42% [合并风险比 (HR) = 0.58, $P = 0.037$], ADC 组降低 61% (HR = 0.39, $P = 0.001$)。一线内分泌使用选择性雌激素受体降解剂 (SERD)/调节剂 (SERM) (HR = 2.03, $P < 0.001$) 以及转移数目 ≥ 3 个 (HR = 2.03, $P = 0.001$) 均与较短的 rwPFS2 相关。预设亚组分析显示无肝转移 (HR = 0.38, $P = 0.001$)、转移灶数目 1~2 个 (HR = 0.51, $P = 0.03$)、初治 IV 期 (HR = 0.35, $P = 0.046$) 的患者选择内分泌联合/不联合靶向, 与化疗组相比, rwPFS2 进展风险显著降低。结论 真实世界研究发现 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后发生原发耐药的患者, 二线治疗仍以化疗为主, 但疗效并不优于内分泌联合/不联合靶向及 ADC 类药物。肝转移、转移灶数目等临床特征在缺乏生物标志物的背景下将有助于指导二线治疗的选择。

关键词: HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌; 原发耐药; 二线治疗类型; 预后影响因素; 临床特征; 真实世界研究

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)10-3568-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.014

Second-line treatment strategies for HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer after primary resistance to first-line CDK4/6 inhibitors: A real-world retrospective cohort study

SI Yiran^{1,2}, LI Hongli^{1,2}, SHI Yehui^{1,3}

1. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

2. Department of Phase I Clinical Trial, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

3. Department of Breast Oncology, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

收稿日期: 2026-06-10

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82202971); 天津市医学重点学科建设资助 (TJYXZDXK-3-003A)

作者简介: 司怡然, 主治医师, 主要从事 I 期新药临床及乳腺癌转化研究。E-mail: siyiran@tjmuch.com

*通信作者: 史业辉, 主任医师, 主要从事乳腺癌临床及转化研究。E-mail: shiyehui@tjmuch.com

Abstract: Objective To explore the treatment strategies, efficacy, and influencing factors for patients with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer who develop primary resistance to first-line CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy. **Methods** Retrospective data were collected from 176 patients treated at the Tianjin Medical University Cancer Hospital between March 1, 2022 and December 31, 2024, who experienced disease progression within six months after first-line CDK4/6 inhibitor combined with endocrine therapy. Statistical analysis was performed using R 4.6.0 software with two-sided tests; $P < 0.05$ was considered statistically significant. Kaplan-Meier curves were used to plot survival data, and intergroup comparisons were conducted using the log-rank test. A Cox proportional hazards model was applied to adjust for confounding factors, identify independent predictors of rwPFS2, and evaluate relative efficacy within pre-specified subgroups. **Results** Among 176 patients with primary resistance, the real-world second-line treatment regimens were distributed as follows: Chemotherapy group with/without combination of targeted/immunotherapy (109 cases, 61.9%), endocrine combination/non-combination targeted therapy group (36 cases, 20.5%), ADC therapy (21 cases, 11.9%), and other treatments (10 cases, 5.7%). Survival analysis showed that the median rwPFS2 was 4.0 months in the chemotherapy group, 6.0 months in the endocrine group, and 5.0 months in the ADC group, with significant differences among groups ($P = 0.001$). Univariate and multivariate Cox analyses indicated that the risk of disease progression was significantly lower in the endocrine group compared to the chemotherapy group by 42% ($HR = 0.58, P = 0.037$), and by 61% in the ADC group ($HR = 0.39, P = 0.001$). Use of SERD/SERM in first-line endocrine therapy ($HR = 2.03, P < 0.001$) and ≥ 3 metastatic sites ($HR = 2.03, P = 0.001$) were both associated with shorter rwPFS2. Prespecified subgroup analysis revealed that patients without liver metastasis ($HR = 0.38, P = 0.001$), those with 1–2 metastatic lesions ($HR = 0.51, P = 0.03$), and those with newly diagnosed stage IV disease ($HR = 0.35, P = 0.046$) who received endocrine with/without targeted therapy had a significantly lower risk of rwPFS2 progression compared to those treated with chemotherapy with/without targeted/immunotherapy. **Conclusion** Real-world studies have found that patients with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer who develop primary resistance to first-line CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy still primarily receive chemotherapy as second-line treatment, although its efficacy is no better than endocrine therapy alone or in combination with targeted agents and ADCs. In the absence of biomarkers, clinical features such as liver metastasis and number of metastatic lesions may help guide second-line treatment selection.

Key words: HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer; primary resistance; second-line treatment types; prognostic factors; clinical characteristics; real-world study

自 2020 年起, 乳腺癌超越肺癌已跃升成为全球发病率最高的恶性肿瘤^[1]。晚期乳腺癌几乎无法治愈, 延缓疾病进展和提高生活质量至关重要。在晚期乳腺癌中, 近 75% 为激素受体阳性 (HR⁺) 和人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2⁻) 的分子亚型^[2], 按照指南推荐其晚期一线标准治疗方案是细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 (CDK4/6 抑制剂) 联合内分泌治疗。自 2015 年 2 月首个获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 CDK4/6 抑制剂哌柏西利问世以来^[3], HR⁺/HER2⁻ 晚期乳腺癌患者的生存预后得到明显改善^[4]。原发耐药患者指在一线内分泌治疗 6 个月内出现疾病进展, 或在辅助内分泌治疗期间 < 2 年内复发。继发耐药患者包括一线内分泌治疗 ≥ 6 个月后出现疾病进展, 或接受辅助内分泌治疗至少 2 年后、或完成辅助治疗 12 个月内复发的患者。以上定义在联合 CDK4/6 抑制剂时仍然适用。因此一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌原发耐药患者存在进展快、预后差等临床特征, 探索一线原发耐药患者进展后的二线治疗方案是临床亟待解决的

问题^[5]。

尽管 HR⁺/HER2⁻ 晚期乳腺癌的一线标准治疗已较为明确, 但疾病进展后的治疗格局仍在不断改变中。针对特定基因突变或克服耐药性的多种生物标志物导向的靶向治疗方案已成为近年来的研究热点, 包括针对 ESR1 突变的选择性雌激素受体降解剂 (SERD)^[6]、针对磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA) 突变的磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂^[7]、针对 α -丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1) 通路活化的抑制剂、以及针对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路异常激活的抑制剂等。而针对二线治疗真实世界数据显示, 大部分患者接受内分泌联合靶向/不联合靶向或化疗^[8], 各类治疗的二线疗效与患者预后存在差异。此外, 目前尚无针对一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗发生原发耐药人群的后线治疗设计随机对照或真实世界研究。在大量可及的患者临床病例资料中, 利用真实世界数据探寻此类型患者的二线治疗及疗效, 成为一种潜在可行的研究策略。

本项真实世界回顾性研究探讨针对原发耐药的患者，一线 CDK4/6 抑制剂进展后二线治疗的选择及疗效。基于真实世界环境中接受二线治疗的 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者队列，分析二线治疗的分布情况、疗效差异及影响因素，并探索选择不同二线治疗方式的潜在临床因素，包括人口学特征、肿瘤特征等临床可及的真实世界数据。

1 材料与方法

1.1 研究人群和纳排标准

本研究为回顾性队列研究，收集了 2022 年 3 月 1 日—2024 年 12 月 31 日于天津医科大学肿瘤医院就诊的 176 例接受一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后 6 个月内出现疾病进展的原发耐药患者。纳入标准：(1) 年龄 ≥ 18 岁；(2) 根据美国临床肿瘤学会/美国病理学家学会 (ASCO/CAP) 指南定义 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者；(3) 接受 CDK4/6 抑制剂（哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利和达尔西利）作为晚期一线治疗；(4) 有完整的病史资料。排除标准：(1) 晚期一线仅接受 CDK4/6 抑制剂作为单药治疗；(2) 既往曾接受 CDK4/6 抑制剂作为新辅助/术后辅助强化治疗；(3) 因非疾病相关原因（如毒性、经济因素等）在一线治疗开始后 6 个月内停用 CDK4/6 抑制剂，且未出现疾病进展；(4) 根据第 6 版和第 7 版晚期乳腺癌国际共识 (ABC6&7) 指南定义，耐药类型为继发耐药或无法明确界定；(5) 一线治疗进展后因任何原因未开展二线治疗。

本研究的数据来源于 NCT07407439 研究，该研究是一项单中心、回顾性、观察性真实世界研究，收集了 2022 年 3 月—2024 年 12 月在天津医科大学肿瘤医院就诊的 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌，且在晚期治疗期间接受过 CDK4/6 抑制剂的所有患者数据。患者资料均来源于医院信息系统。本研究已获得天津市肿瘤医院伦理委员会批准（批准编号 bc20260546），并遵循《赫尔辛基宣言》的原则进行。由于本研究为回顾性设计，根据国家法律法规及机构要求，豁免了知情同意程序。

1.2 研究设计和研究目标

本研究的主要目的是针对 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者中，一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后出现原发耐药的这部分人群，对真实世界二线治疗的方案及真实世界疗效进行分析。本研究为观察性研究，一/二线具体治疗药物由临床医生根据临床判断选择使用。二线治疗分组定义如下：化疗联合/

不联合靶向/免疫治疗组（化疗组）：接受单药化疗、联合化疗及化疗联合任何靶向或免疫治疗药物的患者。内分泌联合靶向/不联合治疗组（内分泌组）：接受单药内分泌治疗[包括选择性雌激素受体降解剂 SERD、芳香化酶抑制剂 (AI) 等]或内分泌联合靶向治疗（如 PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂、CDK4/6 抑制剂等）的患者。抗体药物偶联物 (ADC) 组：接受临床可及的 ADC 类药物治疗（如德曲妥珠单抗、戈沙妥珠单抗等）单药治疗的患者。其他治疗组：未纳入上述 3 类的其他抗肿瘤治疗，如腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂或临床研究药物等。影像学肿瘤评估依据 RESIST 1.1 标准进行。

本研究的主要目标为真实世界无进展生存期 2 (rwPFS2)，定义为一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗进展后自二线治疗开始至首次记录疾病进展或全因死亡的时间，以先发生者为准。未发生 rwPFS2 事件的患者（包括治疗未进展者、因任何原因永久停用二线治疗且停药时未进展者、失访者），将以这些患者最后一次影像学评估未进展的日期作为删失日期。若数据截止日期早于该日期，则以数据截止日期为准。所有删失均假定为非信息性删失。所有患者均随访至二线治疗疾病进展、死亡、失访或数据截止日期（2025 年 6 月 30 日）。本研究的次要目标包括：探讨影响 rwPFS2 的风险因素，明确原发耐药患者的哪些临床特征与二线治疗的预后有关。并在部分重要的临床特征中进行预设亚组分析，明确哪种二线治疗更具优势。

1.3 统计分析

采用 R 4.6.0 软件进行统计分析，双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。连续变量以中位数 (IQR) 表示，组间比较用 Kruskal-Wallis 检验；分类变量以例 (%) 表示，组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，并用 Log-rank 检验进行组间比较。Log-rank 检验主要聚焦于化疗组、内分泌组及 ADC 组，“其他治疗组”因仅有 10 例，曲线保留但不做正式检验。鉴于本研究总样本量有限 ($n = 176$)，且二线治疗组间样本分布不均[化疗组 109 例 (61.9%)，内分泌组 36 例 (20.5%)，ADC 组 21 例 (11.9%)，其他组 10 例 (5.7%)]，倾向性评分匹配将导致大量样本丢失且无法保障组间协变量的有效均衡。因此，本研究为校正混杂，采用 Cox 比例风险模型。主分析模型排除 10 例“其他治疗组”，将所有基线协变量纳入单

因素 Cox 回归，用于初步筛选潜在的混杂因素。在构建多因素模型时，强制纳入核心暴露变量，并引入单因素分析中 $P<0.05$ 的协变量进行校正，以评估对 $rwPFS2$ 的独立风险效应。之后进行敏感性分析，纳入全部 176 例，以包含“其他治疗组”的四分类治疗变量重复上述分析，重点比较 ADC 组风险比 (HR) 在 2 个模型中的稳定性。预设亚组分析 [肝转移、无病间隔期 (DFI)、内脏转移、转移个数、晚期一线真实世界无进展生存期 1 ($rwPFS1$)]，通过模型中纳入交互项及分层 Cox 模型评估主模型亚组内相对疗效。结果以森林图展示各亚组校正 HR 及 95% 置信区间 (CI)，并报告交互作用 P 值。亚组分析均为探索性，仅用于假设生成。采用 KM 曲线对不同治疗组内进行描述性分析及比较。

2 结果

2.1 研究流程和患者特征

收集了 2022 年 3 月 1 日—2024 年 12 月 31 日于天津医科大学肿瘤医院就诊的乳腺癌患者，根据纳排标准筛选出 814 例一线接受 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的 HR^+ /HER2 $^-$ 晚期乳腺癌患者，最终纳入本研究符合一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗原发耐药定义且接受二线治疗的患者总数为 176 例。随访截至 2025 年 6 月 30 日，中位随访时间为 23.5 个月 (6~39 个月)。收集的患者基线特征均为二线治疗前的临床数据。入组患者中位年龄为 53 岁 (27~79 岁)，其中 61.9% 为绝经后患者。41 例 (23.3%) 患者为初治 IV 期，剩下 135 例患者中， $DFI\leq 24$ 个月的患者有 65 例， $DFI>24$ 个月的患者有 70 例。晚期一线治疗中，阿贝西利是最常使用的 CDK4/6 抑制剂 (41.5%)，其次是哌柏西利 (35.2%)、达尔西利 (13.6%) 和瑞波西利 (9.7%)。联合的内分泌治疗，55.1% 的患者接受了 AI，剩余患者中 4 例接受选择性雌激素受体调节剂 SERM (2 例他莫昔芬，2 例托瑞米芬)，75 例患者接受 SERD (氟维司群)。89.2% 的患者存在内脏转移；48.9% 的患者存在肝转移，24.4% 的患者存在肺转移，44.9% 的患者存在骨转移；60.8% 的患者转移灶数目 ≥ 3 个。一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的中位 $rwPFS1$ 为 4 个月 (1~5 个月)。见表 1。

2.2 一线 CDK4/6 抑制剂进展后二线治疗的选择概况及基线比较

纳入的 176 例一线 CDK4/6 抑制剂原发耐药进入二线治疗的患者，按照真实世界临床医生二线治

表 1 纳入患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of enrolled patients		
临床特征		人数/例(占比/%)
年龄/岁		53 (范围 27~79)
月经状态	未绝经	67 (38.1)
	绝经	109 (61.9)
DFI	初治 IV 期	41 (23.3)
	≤ 24 个月	65 (36.9)
	>24 个月	70 (39.8)
一线 CDK4/6 抑制剂	哌柏西利	62 (35.2)
	阿贝西利	73 (41.5)
	瑞波西利	17 (9.7)
	达尔西利	24 (13.6)
一线内分泌治疗	AI	97 (55.1)
	SERD/SER	79 (44.9)
	M	
内脏转移	无	19 (10.8)
	有	157 (89.2)
肝转移	无	90 (51.1)
	有	86 (48.9)
肺转移	无	133 (75.6)
	有	43 (24.4)
骨转移	无	97 (55.1)
	有	79 (44.9)
转移灶数目/个	1~2	69 (39.2)
	≥ 3	107 (60.8)

疗治疗方案的情况，大体可以分为 4 类。化疗组包含 109 例患者 (61.9%)，也是 4 类中占比最高的。内分泌组共 36 例患者，其中 CDK4/6 抑制剂+内分泌跨线治疗共 17 例 (47.2%)，其他靶向药 (mTOR 抑制剂/HDAC 抑制剂)+内分泌共 13 例 (36.1%)，单药内分泌治疗共 6 例 (16.7%)。ADC 组共 21 例 (11.9%)。其他治疗组 (其他组) 共 10 例患者，包含临床试验药物 8 例，PARP 抑制剂 1 例，曲妥珠单抗+吡咯替尼 1 例。17 例接受 CDK4/6 抑制剂跨线治疗的患者，76.5% 存在内脏转移，41.2% 存在肝转移及转移灶个数 ≥ 3 个。针对 21 例接受 ADC 治疗的患者，其中 8 例接受德曲妥珠单抗，6 例接受戈沙妥珠单抗，3 例使用瑞康曲妥珠单抗，4 例为芦康沙妥珠单抗，且 100% 的患者均存在内脏转移，61.9% 存在肝转移，66.7% 的患者转移灶个数 ≥ 3 个。

按照 4 类治疗的患者的基线特征进行统计分析可见，多个基线特征均存在组间不均衡的情况 (表 2)。内分泌组 ≥ 65 岁比例 (30.6%) 明显高于化疗组 (11%) 及 ADC 组 (4.8%) 和其他组 (10%)。

表 2 不同二线治疗组患者的基线特征

Table 2 Baseline characteristics of patients in different second-line treatment groups

特征		化疗 (n=109)	内分泌 (n=36)	ADC (n=21)	其他 (n=10)	P 值
年龄/例(占比/%)	<65 岁	97 (89.0)	25 (69.4)	20 (95.2)	9 (90)	0.021
	≥65 岁	12 (11.0)	11 (30.6)	1 (4.8)	1 (10)	
月经状态/例(占比/%)	绝经	67 (61.5)	28 (77.8)	10 (47.6)	4 (40)	0.053
	未绝经	42 (38.5)	8 (22.2)	11 (52.4)	6 (60)	
DFI/例(占比/%)	初治IV期	24 (22.0)	8 (22.2)	5 (23.8)	4 (40)	0.825
	≤24 个月	42 (38.5)	12 (33.3)	9 (42.9)	2 (20)	
	>24 个月	43 (39.4)	16 (44.4)	7 (33.3)	4 (40)	
一线CDK4/6抑制剂/例(占比/%)	哌柏西利	37 (33.9)	14 (38.9)	5 (23.8)	6 (60)	0.278
	阿贝西利	45 (41.3)	17 (47.2)	9 (42.9)	2 (20)	
	瑞波西利	14 (12.8)	1 (2.8)	1 (4.8)	1 (10)	
	达尔西利	13 (11.9)	4 (11.1)	6 (28.6)	1 (10)	
一线内分泌治疗/例(占比/%)	AI	61 (56.0)	21 (58.3)	9 (42.9)	6 (60)	0.660
	SERD/SERM	48 (44.0)	15 (41.7)	12 (57.1)	4 (40)	
内脏转移/例(占比/%)	无	9 (8.3)	10 (27.8)	0 (0.0)	0 (0)	0.002
	有	100 (91.7)	26 (72.2)	21 (100)	10 (100)	
肝转移/例(占比/%)	无	56 (51.4)	22 (61.1)	8 (38.1)	4 (40)	0.347
	有	53 (48.6)	14 (38.9)	13 (61.9)	6 (60)	
转移灶数目/例(占比/%)	1~2 个	37 (33.9)	22 (61.1)	7 (33.3)	3 (30)	0.031
	≥3 个	72 (66.1)	14 (38.9)	14 (66.7)	7 (70)	
一线rwPFS1/例(占比/%)	月	4 (3~5)	5 (4~5)	5 (4~5)	4.5 (4~5)	0.049

内分泌组内脏转移比例（72.2%）显著低于化疗组（91.7%）及 ADC 组（100%）和其他组（100%）（ $P=0.002$ ）。此外，转移灶数目≥3 个的比例在内分泌组（38.9%）也明显低于化疗组（66.1%）及 ADC 组（61.9%）和其他组（60%）（ $P=0.031$ ）。剩余月经状态、DFI、肝转移、一线 CDK4/6 抑制剂、一线内分泌治疗比例的基线特征在 3 组间分布均衡，无显著差异。化疗组一线中位 rwPFS1 为 4.0 个月，短于内分泌组与 ADC 组（均为 5 个月）（ $P=0.049$ ）。

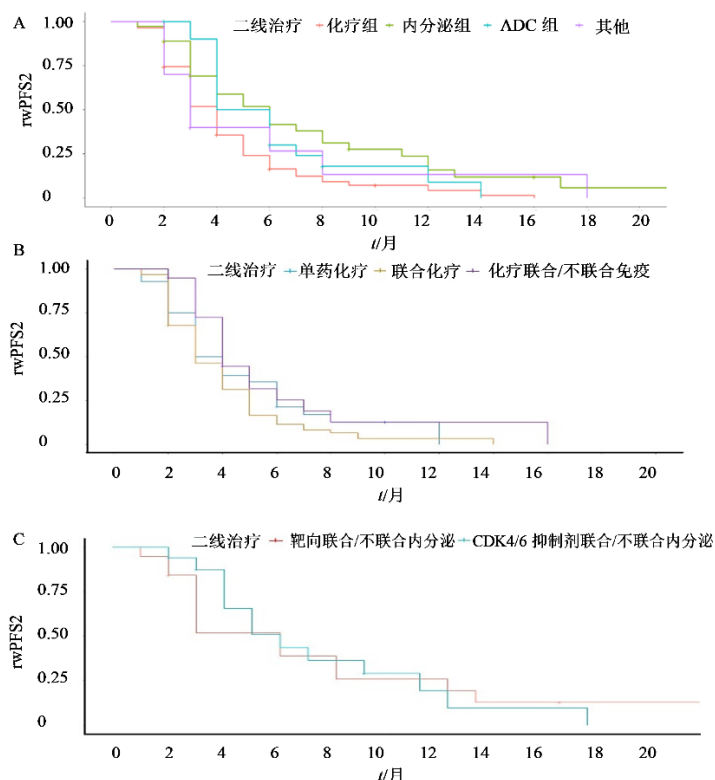
2.3 二线不同治疗选择的疗效对比

截至 2025 年 6 月 30 日，全人群的中位 rwPFS2 为 4.0 个月（95% CI: 4.0~5.0）。

176 例患者中有 158 例二线治疗进展，14 例患者二线治疗仍在进行中，3 例患者失访，1 例患者因不良反应停止二线治疗。化疗组中位 rwPFS2 为 4.0 个月（95% CI: 3.0~4.0），内分泌组中位 rwPFS2 为 6.0 个月（95% CI: 4.0~9.0），ADC 组中位 rwPFS2 为 5.0 个月（95% CI: 4.0~8.0），其他组中位 rwPFS2 为 3.0 个月（95% CI: 2.0~NA）。生存分析针对化疗组、内分泌组及 ADC 组进行正式 Log-rank 检验，

3 组间存在显著差异（ $P=0.001$ ）。化疗组 6 个月和 12 个月的 rwPFS2 占比分别为 16.4%和 4.3%（95% CI: 10.7%~25.3%，95% CI: 1.6%~11.8%），内分泌组 6 个月和 12 个月的 rwPFS 占比分别为 41.5%和 15.8%（95% CI: 27.1%~63.6%，95% CI: 6.6%~37.6%），ADC 组 6 个月和 12 个月的 rwPFS 占比分别为 30.0%和 9.0%（95% CI: 15.4%~58.6%，95% CI: 1.6%~49.1%）。

在 109 名接受化疗作为二线治疗的患者中，采用单药化疗的有 28 例（25.7%），中位 rwPFS2 为 3.5 个月（95% CI: 3.0~6.0 个月）；采用两药联合化疗的有 62 例（56.9%），中位 rwPFS2 为 3.0 个月（95% CI: 3.0~4.0 个月）；采用化疗联合靶向/免疫治疗的有 19 例（17.4%），中位 rwPFS2 为 4.0 个月（95% CI: 4.0~8.0 个月），3 组相比无统计学差异（ $P=0.095$ ）。内分泌治疗组中，对比 CDK4/6 抑制剂跨线与其他内分泌化疗联合/不联合靶向治疗发现，两组的中位 rwPFS2 均为 6 个月(内分泌化疗联合/不联合靶向: 95% CI: 3.0~13.0 个月, CDK4/6 抑制剂+内分泌: 95% CI: 4.0~NA), 组间比较无统计学差异（ $P=0.96$ ）。见图 1。



A-二线不同治疗组的 rwPFS2; B-化疗组中不同类型治疗的 rwPFS2; C-内分泌组中不同类型治疗的 rwPFS2。

A-rwPFS2 for different treatment groups in the second-tier; B-rwPFS2 for different types of treatments in the chemotherapy group; C-rwPFS2 for different types of treatments in the endocrine group.

图 1 二线治疗的生存结局 Kaplan-Meier 分析

Fig. 1 Kaplan-Meier analysis of survival outcomes in second-line treatment

2.4 影响 rwPFS2 的风险因素分析

为了明确影响 rwPFS2 的临床相关因素,对基线变量首先进行单因素 Cox 回归分析(表 3)。结果显示一线内分泌治疗和转移灶数目与 rwPFS2 显著相关。一线使用 SERD/SERM 作为内分泌治疗的患者,二线进展风险显著增加(HR=1.72, 95% CI: 1.24~2.36, $P<0.001$)。而存在 ≥ 3 个转移灶数目的患者,进展风险增加 50%(HR=1.50, 95% CI: 1.08~2.09, $P=0.015$)。在进一步的多因素 Cox 主模型分析中(表 3),CDK4/6 抑制剂治疗进展后二线治疗方案类型与 rwPFS2 密切相关。与化疗组相比,内分泌组的疾病进展风险显著降低 42%(HR=0.58, 95% CI: 0.35~0.97, $P=0.037$),接受 ADC 治疗组风险降低更为明显(HR=0.39, 95% CI: 0.22~0.69, $P=0.001$)。一线内分泌使用 SERD/SERM (HR=2.03, 95% CI: 1.39~2.96, $P<0.001$)以及转移灶数目 ≥ 3 个(HR=2.03, 95% CI: 1.35~3.07, $P=0.001$)均与较短的 rwPFS2 相关。此外,一线使用达尔西利的患者二线进展风险较哌柏西利更高(HR=

2.21, 95% CI: 1.25~3.92, $P=0.007$),而阿贝西利或瑞波西利未见显著差异。该结论为探索性结果,更倾向于是选择偏倚,无临床指导意义。同时,将包含全部 4 组的分析作为敏感性分析,以评估结果的稳健性。在多因素 Cox 回归分析中,以化疗组为参照,ADC 组在校正关键协变量后,显示出一致的 rwPFS2 改善趋势(主要分析:校正 HR 0.62, 95% CI: 0.38~1.01;敏感性分析:校正 HR 0.64, 95% CI: 0.39~1.05, 表 3)。两种分析中 HR 点估计值和 CI 高度一致(主分析:校正 HR 0.39, 95% CI: 0.22~0.69;敏感性分析:校正 HR 0.41, 95% CI: 0.23~0.72),提示将其他组 10 例病例纳入或排除,未对 ADC 与化疗的相对效应估计产生实质性影响。

2.5 二线治疗选择的亚组分析

针对不同临床特征的患者开展预设亚组分析。针对内分泌组 vs 化疗组(图 2-A),无肝转移的患者选择内分泌化疗联合/不联合靶向治疗, rwPFS2 进展风险显著降低 62%(HR=0.38, $P=0.001$)、转移灶数目 1~2 个的患者选择内分泌化疗联合/不

表 3 二线 rwPFS2 的单因素及多因素 Cox 回归分析
Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analysis of second-line rwPFS2

变量		单因素分析		多因素分析	
		HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄/例(占比/%)	<65 岁				
	≥65 岁	0.82 (0.52~1.32)	0.422	0.67 (0.40~1.14)	0.136
月经状态/例(占比/%)	绝经后				
	未绝经	0.88(0.64~1.22)	0.455	0.98 (0.66~1.44)	0.904
DFI/例(占比/%)	初治IV期				
	≤24 个月	1.17 (0.76~1.79)	0.476	1.07 (0.66~1.73)	0.773
	>24 个月	1.18 (0.78~1.78)	0.432	0.92 (0.58~1.47)	0.733
一线CDK4/6抑制剂/例(占比/%)	哌柏西利				
	阿贝西利	1.22 (0.85~1.75)	0.291	1.30 (0.86~1.97)	0.209
	瑞波西利	1.45 (0.81~2.61)	0.194	1.40 (0.75~2.62)	0.287
	达尔西利	1.53 (0.93~2.51)	0.087	2.21 (1.25~3.92)	0.007
一线内分泌治疗/例(占比/%)	AI				
	SERD/SERM	1.72 (1.24~2.36)	<0.001	2.03 (1.39~2.96)	<0.001
内脏转移/例(占比/%)	无				
	有	1.29 (0.77~2.18)	0.333	0.91 (0.48~1.73)	0.769
肝转移/例(占比/%)	无				
	有	1.07 (0.78~1.47)	0.655	0.78 (0.53~1.15)	0.204
转移灶数目/例(占比/%)	1~2 个				
	≥3 个	1.50 (1.08~2.09)	0.015	2.03 (1.35~3.07)	0.001
一线rwPFS1/例(占比/%)		0.90 (0.79~1.03)	0.132	0.96 (0.82~1.11)	0.562
二线治疗方案/例(占比/%)	化疗				
	内分泌	0.50 (0.32~0.77)	0.002	0.58 (0.35~0.97)	0.037
	ADC	0.61 (0.37~1.00)	0.050	0.39 (0.22~0.69)	0.001
	其他	0.74 (0.37~1.51)	0.412	—*	—

*主模型基于排除“其他治疗组”后的 166 例患者（化疗、内分泌、ADC 3 组）；在后续纳入全部 176 例患者的敏感性分析中，ADC 组相较于化疗组的 rwPFS2 获益趋势保持稳定[校正 HR（95% CI）：主模型为 0.39（95% CI 0.22~0.69）vs 敏感性分析为 0.41（95% CI 0.23~0.72）]，提示主要结论不受分组方式影响。

*Main model was based on 166 patients (chemotherapy, endocrine, and ADC groups) after excluding the “other treatment group”. In the subsequent sensitivity analysis that included all 176 patients, the trend of rwPFS2 benefit in the ADC group compared to the chemotherapy group remained stable [adjusted HR (95% CI): 0.39 (95% CI 0.22–0.69) in the main model vs 0.41 (95% CI 0.23–0.72) in the sensitivity analysis], suggesting that the main conclusions were not affected by the grouping method.

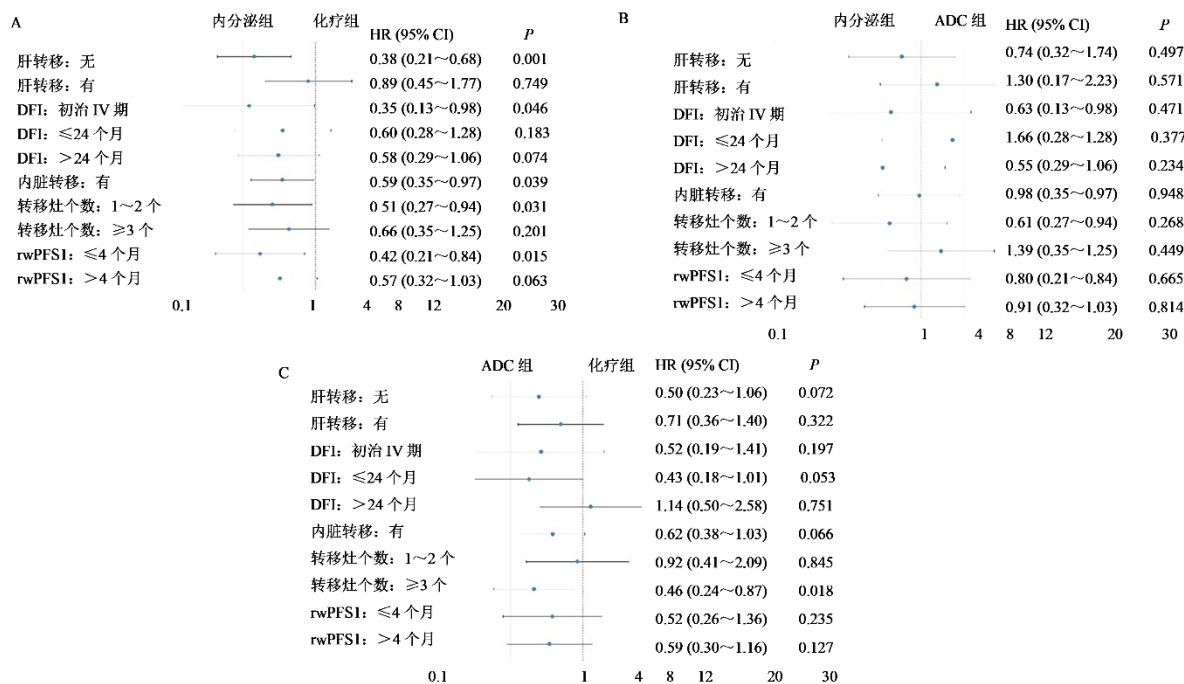
合靶向，rwPFS2 风险降低 49%（HR=0.51， $P=0.031$ ），初治 IV 期患者选择内分泌联合/不联合靶向，rwPFS2 风险降低 65%（HR=0.35， $P=0.046$ ）。针对内分泌组 vs ADC 组（图 2-B），两者整体疗效在预设的不同临床亚组中均无统计学差异。针对 ADC 组 vs 化疗组（图 2-C），转移灶数目≥3 个的患者中选择 ADC 治疗相比化疗可以降低 54%的 rwPFS2 进展风险（HR=0.46， $P=0.018$ ）。

3 讨论

CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗是 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者的一线标准治疗。一线进展后二线

治疗的选择，各大指南均仅提供了二线治疗框架，但均未针对“原发耐药”这一更为难治的人群提出独立的分层治疗策略。本研究正是基于这一临床难点，回顾性分析了 176 例 2022 年—2024 年间晚期一线接受 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后发生原发耐药的患者，收集其二线治疗的真实世界数据，为这类患者二线治疗的疗效及治疗方案的选择提供真实世界参考。

本研究首先针对入组的 176 例患者的基线特征进行梳理，晚期一线治疗包含达尔西利在内的 4 种已上市的 CDK4/6 抑制剂。联合的内分泌治疗，除



A-内分泌 vs 化疗; B-内分泌 vs ADC; C-ADC vs 化疗; *因 ADC 亚组样本量较小 ($n=21$), 关于“内分泌组 vs ADC 组”及“ADC 组 vs 化疗组”的结果仅为初步探索, 不能直接用于指导临床。

A-endocrine vs chemotherapy; B-endocrine vs ADC; C-ADC vs chemotherapy; *Due to the small sample size of the ADC subgroup ($n=21$), the results for “endocrine group vs ADC group” and “ADC group vs chemotherapy group” are only preliminary explorations and cannot be directly used to guide clinical practice.

图 2 按亚组划分的 rwPFS2 森林图

Fig. 2 Forest plot of rwPFS2 divided by subgroups

了 4 例一线接受 SERM 作为内分泌治疗外, 剩余 172 例均为 AI 或氟维司群, 符合当前指南推荐及药物适应证。此外, 基线数据提示有 89.2% 的患者存在内脏转移, 60.8% 的患者转移灶数目 ≥ 3 个, 也进一步说明发生一线原发耐药的患者体现出内脏转移比例高、肿瘤负荷重的特征。这与多项大型随机对照临床试验的事后分析及部分真实世界研究的亚组分析结果一致^[9-11]。176 例入组患者按照二线真实世界的治疗选择被分为 4 组, 组间基线特征的对比显示, 临床医师对于原发耐药患者的二线治疗存在选择偏倚。接受内分泌组的患者预后特征相对较好 (高龄、低肿瘤负荷、一线 PFS 稍长), 而化疗组、ADC 治疗组和其他治疗组患者的肿瘤侵袭性特征更明显, 提示真实世界视角下, 患者的临床特征是指导医师进行二线治疗选择的重要依据。

研究结果表明, 化疗仍是一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗原发耐药后最常被选择的治疗方案。既往关于 CDK4/6 抑制剂进展后二线治疗选择的多项真实世界研究中针对二线选择化疗的疗效

进行了分析。Varnier 等^[12]纳入了 2008—2019 年法国 18 家肿瘤中心接受内分泌治疗作为 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌一线治疗, 并随后接受了二线治疗的患者, 其中对于 538 例一线接受了 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的患者, 47% 将化疗作为二线治疗 (中位 PFS 5.94 个月, 95% CI: 5.23~7.10 个月), 与内分泌治疗组、PI3K/mTOR 抑制剂组及 CDK4/6 抑制剂再挑战组相比, 4 组间中位 PFS 存在显著差异 ($P=0.0017$), 且化疗组的 PFS 相对更短。Martin 等^[13]基于美国全国健康数据库, 分析了 2015—2020 年 839 例一线接受 CDK4/6 抑制剂治疗进展后有记录二线治疗的患者信息, 其中 29.7% 的患者选择了化疗, 结果提示, 与化疗相比继续使用 CDK4/6 抑制剂患者的 PFS 更长 (HR=0.48, 95% CI: 0.43~0.53, $P<0.0001$)。此外, Li 等^[14]基于 200 例接受哌柏西利联合内分泌治疗进展的 HR⁺/HER2⁻晚期中国乳腺癌患者的二线治疗进行分析发现, 其中 73.5% 接受后续化疗 (中位 PFS 为 5.5 个月), 化疗组与内分泌治疗组之间的 PFS 无显著差异 ($P=0.669$)。目前多数的真实

世界研究均着眼于一线 CDK4/6 抑制剂进展的全人群进行二线治疗方案的分析统计,不同治疗的疗效结果也略有差异。本研究中,化疗组中位 *rwPFS2* 为 4.0 个月 (95% CI: 3.0~4.0),与内分泌组 (中位 *rwPFS2* 为 6.0 个月,95% CI: 4.0~9.0) 及 ADC 组 (中位 *rwPFS2* 为 5.0 个月,95% CI: 4.0~8.0) 之间存在显著差异 ($P=0.001$)。且化疗组的 6 个月和 12 个月的 *rwPFS2* 占比均低于内分泌组和 ADC 组。因此,在本研究中,针对一线 CDK4/6 抑制剂原发耐药的患者,二线化疗选择比例最高,但中位 *rwPFS2* 最短。考虑到不同治疗组之间基线存在选择偏倚,故采用 COX 风险回归模型针对影响 *rwPFS2* 的临床特征进行分析。校正所有已知混杂后,与化疗组相比,内分泌组 ($HR=0.50$) 及 ADC 组 ($HR=0.61$) 均较化疗显著改善原发耐药患者的 *rwPFS2*。此外,一线使用 SERD/SERM ($HR=2.03$) 和存在 ≥ 3 个转移灶数目 ($HR=2.03$) 是 *rwPFS2* 的 2 个独立不良预后因素。辅助于主分析的敏感性分析结果进一步证实了以上影响 *rwPFS2* 的独立预后因素的稳健性。因此,本研究的结果首次提出,对于 $HR^+/HER2^-$ 晚期一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后出现原发耐药的患者,化疗或许不应成为“默认选项”,内分泌化疗联合/不联合靶向或 ADC 类药物或许也可以成为一线原发耐药患者的二线选择。关于化疗疗效差的原因,部分临床前研究已发现在长期暴露于 CDK4/6 抑制剂后,肿瘤获得某些突变,对活跃细胞分裂依赖性的降低可能诱导肿瘤对紫杉烷类和蒽环类药物的敏感性下降^[15-16]。此外,细胞周期蛋白 E 的过表达已被直接证实与蒽环类药物耐药相关^[17]。

为了进一步明确具体哪些临床特征的一线原发耐药患者倾向于“去化疗”,进行预设亚组分析。结果提示转移部位数 1~2 时内分泌治疗较化疗更具优势,转移灶数目 ≥ 3 个时 ADC 药物较化疗更具优势;而对于无肝转移、初治 IV 期的患者,内分泌治疗对比化疗有明显优势。Grinshpun 等^[10]基于美国 Flatiron Health 数据库纳入 1 073 例 $HR^+/HER2^-$ 晚期一线接受 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后进展接受二线治疗的患者,分析结果显示转移部位数目 ≥ 3 个是选择化疗的独立预测因子 ($P<0.001$)。Reshma Mahtani 等^[18]针对接受二线治疗的 767 名 $HR^+/HER2^-$ 晚期乳腺癌患者的数据进行了分析,二线治疗中接受化疗、CDK4/6 抑制剂联合内分泌治

疗以及单用内分泌治疗的患者中,内脏转移的发生率分别为 79%、60%和 53%,但并未明确指出内脏转移是选择化疗的独立影响因素。本研究在进行预设的内脏转移亚组分析中,因 ADC 组中均有内脏转移,故“内脏转移:无”该列因缺乏一组数据,未进入亚组分析。此外,观察到存在内脏转移的患者接受内分泌化疗联合/不联合靶向较化疗化疗联合/不联合靶向/免疫仍能显著改善 *rwPFS2* ($HR=0.59$, $P=0.039$),但进一步结合肝转移状态的亚组分析发现,此获益并非均匀分布。内分泌化疗联合/不联合靶向的获益高度集中于无肝转移的患者 ($HR=0.38$),而在合并肝转移的患者中该优势完全消失 ($HR=0.89$)。这表明,笼统的“内脏转移”并不能有效区分内分泌治疗的优势人群,肝转移才是真正的疗效修饰因子。对于仅有肺、胸膜等非肝脏的内脏转移患者,或许仍可能对内分泌化疗联合/不联合靶向策略保留潜在敏感性。以上研究发现与近年来多项 II/III 期临床研究的亚组分析证据保持一致。MONARCH 2^[19] 研究中,阿贝西利联合氟维司群在无肝转移患者中 *PFS* HR 为 0.43,而在有肝转移患者中 HR 为 0.58,获益趋势明显减弱。RIGHT Choice 研究^[20]同样证实了肝转移是独立于其他内脏转移 (如肺转移) 之外的负向预测因子。大型真实世界研究显示,合并肝转移的患者接受 CDK4/6 抑制剂治疗后,无进展生存期显著缩短^[21]。当前 ABC 指南在定义“内脏危象”时指出,严重肝转移属于内脏危象的类型之一,而“存在内脏转移”本身并不等同于内脏危象^[22]。需要注意的是,此结论属于探索性结果,肝转移能否作为原发耐药后二线治疗方案选择的分水岭,仍需大样本、前瞻性随机对照研究予以验证。此外 *rwPFS1* ≤ 4 个月亚组中内分泌策略的显著获益 ($HR=0.42$) 更可能源于选择偏倚,即接受内分泌治疗的患者本身可能为预后较好的选择群体,不宜直接作为临床推荐依据。

近年来各大指南逐渐更新并表明,二线及后续治疗的选择应基于既往治疗和生物标志物检测结果,在一线治疗进展后建议确定生物标志物状态,以指导二线治疗决策^[23-24]。结合基因检测在国内开展成本高、可及性差的特征,本研究并未将生物标志物纳入分析,这属于本研究的局限性之一。此外,本研究采用多变量 Cox 回归模型校正组间差异,但必须承认其对混杂的控制仍可能不足。倾向性评分匹配 (PSM) 或逆概率处理加权 (IPTW) 是更稳健

的方法,但因受限于本研究的样本量故无法实施。四组间样本量差异悬殊,PSM 分析将导致大量样本丢失并严重损害统计效能。IPTW 分析在 ADC 组仅 21 例的条件下极易产生极端权重,引入新的严重偏倚。为增强结论的稳健性,本研究在主分析的基础上进行了预设的敏感性分析,以评估潜在的偏倚影响。同时,回顾性研究本身的偏倚等缺陷无可避免,且回顾性研究无法获得确定性的因果关系,目前所得到的探索性结果仍有待在多中心、前瞻性、大样本、随机对照临床试验中进行验证。

本研究探讨了 HR⁺/HER2⁻ 晚期乳腺癌 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗原发耐药患者的二线治疗格局。在真实世界的情境中内分泌化疗联合/不联合靶向及 ADC 类药物较化疗获益更加显著,因此一线治疗后生物标志物的检测将有助于指导如口服 SERD、PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂等靶向联合内分泌治疗的应用。此外,ADC 类药物在本研究中也展露出初步疗效,其在原发耐药这类难治性人群的应用价值亟需更大样本的真实世界研究进行验证。总之,对于 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗原发耐药的人群,以生物标志物为导向,联合新型内分泌/靶向药物及 ADC 类药物的策略,是改善其二线预后的关键探索方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA A Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] Huppert L A, Gumusay O, Idossa D, et al. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(5): 480-515.
- [3] Beaver J A, Amiri-Kordestani L, Charlab R, et al. FDA approval: Palbociclib for the treatment of postmenopausal patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(21): 4760-4766.
- [4] Brufsky A, Kwan M L, Sandin R, et al. Trends in HR⁺ metastatic breast cancer survival before and after CDK4/6 inhibitor introduction in the United States: A SEER registry analysis of patients with HER2⁻ and HER2⁺ metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2024, 208(2): 223-235.
- [5] Hanker A B, Sudhan D R, Arteaga C L. Overcoming endocrine resistance in breast cancer [J]. Cancer Cell, 2020, 37(4): 496-513.
- [6] Bidard F C, Kaklamani V G, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus Standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III EMERALD trial [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(28): 3246-3256.
- [7] Fuso P, Muratore M, D'Angelo T, et al. PI3K inhibitors in advanced breast cancer: The past, the present, new challenges and future perspectives [J]. Cancers, 2022, 14(9): 2161.
- [8] Lambert V, Kane S, Howidi B, et al. Systematic literature review of real-world evidence for treatments in HR⁺/HER2⁻ second-line LABC/mBC after first-line treatment with CDK4/6i [J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 631.
- [9] Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups [J]. NPJ Breast Cancer, 2021, 7(1): 80.
- [10] Grinshpun A, Tolaney S M, Burstein H J, et al. The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2⁻ negative metastatic breast cancer [J]. NPJ Breast Cancer, 2023, 9(1): 15.
- [11] Liang Y H, Liu X R, Yun Z H, et al. Endocrine therapy plus HER2-targeted therapy, another favorable option for HR⁺/HER2⁺ advanced breast cancer patients [J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359231220501.
- [12] Varnier R, Pérol D, Jacot W, et al. Real-world treatment patterns and effectiveness after disease progression on CDK4/6 inhibitors for HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer in the ESME-MBC cohort [J]. ESMO Open, 2025, 10(10): 105803.
- [13] Martin J M, Handorf E A, Montero A J, et al. Systemic therapies following progression on first-line CDK4/6-inhibitor treatment: Analysis of real-world data [J]. Oncologist, 2022, 27(6): 441-446.
- [14] Li Y, Li W, Gong C C, et al. A multicenter analysis of treatment patterns and clinical outcomes of subsequent therapies after progression on palbociclib in HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211022890.
- [15] Stanciu I M, Parosanu A I, Orlov-Slavu C, et al. Mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors and predictive biomarkers of response in HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer-a review of the literature [J].

- Diagnostics, 2023, 13(5): 987.
- [16] Morrison L, Loibl S, Turner N C. The CDK4/6 inhibitor revolution: A game-changing era for breast cancer treatment [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(2): 89-105.
- [17] Sgambato A, Camerini A, Pani G, et al. Increased expression of cyclin E is associated with an increased resistance to doxorubicin in rat fibroblasts [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(12): 1956-1962.
- [18] Mahtani R, Korytowsky B, Rose C G, et al. Real-world treatment patterns and sequencing in patients with advanced/metastatic HR⁺/HER2⁻ breast cancer in Europe and the United States [J]. *Breast*, 2026, 86: 104732.
- [19] Di Leo A, O'Shaughnessy J, Sledge G W Jr, et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2018, 4: 41.
- [20] Lu Y S, Bin Mohd Mahidin E I, Azim H, et al. Final results of RIGHT choice: Ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(23): 2812-2821.
- [21] Chen Y F, Xie Y Z, Sang D, et al. Real-world comparison of palbociclib, abemaciclib, and dalpiciclib as first-line treatments for Chinese HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer patients: A multicenter study (YOUNGBC-28) [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359241302018.
- [22] 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.
- [23] Burstein H J, DeMichele A, Fallowfield L, et al. Endocrine and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: Capivasertib-fulvestrant: ASCO rapid recommendation update [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(12): 1450-1453.
- [24] Gennari A, André F, Barrios C H, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(12): 1475-1495.

[责任编辑 齐静雯]