

CDK4/6 抑制剂联合放疗治疗 34 例晚期乳腺癌的安全性评估

Safety Assessment of CDK4/6 Inhibitors in Combination with Radiotherapy for 34 Cases with Advanced Breast Cancer

ZHANG Yanxian, LU Yin, YANG Hui, CHEN Liqiang, LI Rui, CHEN Xishan

张艳贤, 陆颖, 杨慧, 陈立强, 李瑞, 陈锡山
(柳州市工人医院, 广西柳州 545005)

摘要: [目的] 评估晚期激素受体阳性/人表皮生长因子受体-2 阴性 (hormone-receptor positive, HR+/human epidermal growth factor receptor-2-, HER2-) 乳腺癌使用细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂(cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors, CDK4/6i)期间联合放疗的安全性。[方法] 收集 2021 年 7 月至 2023 年 6 月 34 例 CDK4/6i±放疗的 III~IV 期 HR+/HER2-乳腺癌的不良事件(adverse events, AEs)。[结果] 最常见的 AEs 是血液学毒性:32.4%患者出现了≥3 级骨髓抑制, 26.5%出现 1~2 级骨髓抑制。29.4%出现 1~2 级非血液学毒性, 包括消化道反应(恶心、腹泻、纳差)、疲劳、肝功能异常、骨骼肌肉不适、食管黏膜炎、皮疹等。放疗期间无患者需要减少 CDK4/6i 剂量或停药。[结论] 晚期 HR+/HER2-乳腺癌放疗期间使用 CDK4/6i 没有明显增加毒性反应, 安全可控。

关键词: 乳腺癌; CDK4/6 抑制剂; 放射治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2023)09-0792-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B012

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂(cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors, CDK4/6i)联合内分泌治疗可显著提高激素受体阳性/人表皮生长因子受体-2 阴性(hormone-receptor positive, HR+/human epidermal growth factor receptor-2-, HER2-) 晚期乳腺癌的无进展生存期及总生存期, 毒性反应可耐受^[1-2]。全球上市的 CDK4/6i 有 5 种, 其中哌柏西利、阿贝西利和达尔西利在中国获批上市。

放疗是乳腺癌局部治疗的重要手段, 但放疗期间是否能与 CDK4/6i 同时应用安全尚缺乏可靠的数据。临床前研究发现 CDK4/6i 具有放疗增敏作用, 并对正常乳腺组织毒性较小^[3-5]。少数研究显示 CDK4/6i 与放疗同时应用总体上安全, 耐受性良好^[6-8]。但是, 目前临床实践中, 大多数医生仍担心同时使用会影响患者的耐受性。为了进一步评估 CDK4/6i 联合放疗的安全性, 本研究收集分析 34 例 III~IV 期乳腺癌患者资料, 以为临床治疗选择提供科学的论据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2021 年 7 月至 2023 年 6 月在柳州市工人医院收治的 34 例使用 CDK4/6i 及放疗的女性乳腺癌病例资料, 中位年龄 52 岁(26~74 岁), 病理诊断为乳腺浸润性癌, 且 HR+/HER2-。美国癌症联合会(AJCC)第 8 版 TNM 分期为初诊 III~IV 期或复发转移患者。KPS 评分>60 分, 无并发其他肿瘤和严重血液病、心血管疾病和肺部慢性病。本研究经医院伦理委员会批准(伦理号: KY2023146)。

1.2 方法

入组患者均为 CDK4/6i 与内分泌药物联合使用。CDK4/6i 包括: 阿贝西利 200 mg 口服, 每日 2 次, 连续用药; 达尔西利 150 mg 口服, 每日 1 次, 连用 21 d, 停药 7 d。每 4 周为 1 个周期。内分泌药物包括: 绝经后患者使用来曲唑/阿那曲唑, 或选择氟维司群。绝经前/围绝经期患者使用他莫昔芬, 或来曲唑/阿那曲唑联合卵巢功能抑制剂。必要时, 根据患者的反应及药物的不良反应对方剂量进行调整。

基金项目: 广西壮族自治区卫健委科研课题 (Z-B20231427)

通信作者: 陆颖, E-mail: 1786734840@qq.com

收稿日期: 2023-06-22; **修回日期:** 2023-08-06

放疗技术选择调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy ,IMRT), 放疗设备使用直线加速器或螺旋断层放射治疗系统, 使用的辐射类型为光子线。对于初诊初治的患者进行胸部和淋巴引流区根治性放疗。对于复发转移患者根据病情需要对寡病灶进行放疗。

1.3 评价标准

患者均按照不良事件通用术语标准(CTCAE) 5.0 版对药物不良事件反应进行评分。放射性不良事件 (adverse events, AEs) 根据放射治疗肿瘤小组 (RTOG) 的毒性标准和欧洲癌症研究与治疗组织 (EORTC) 的量表进行评分。收集患者出现的任何毒性反应, 包括骨髓抑制、疲乏、胃肠道毒性、心脏毒性、黏膜炎、皮疹和肝功能异常等。累积毒性以 AEs 总数(所有级别)和严重 AEs 总数(≥ 3 级以上)对每例患者进行评估。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 27.0 统计学软件进行分析, 计数资料采用 Fisher 精确检验进行多组之间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象

研究共入组 34 例女性患者, 包括局部晚期乳腺癌术后根治性放疗后辅助 CDK4/6i 患者 9 例 (下文简称序贯组)、转移性乳腺癌服用 CDK4/6i 期间同步行骨病灶放疗患者 15 例(简称同步组)、转移性乳腺癌仅行全身内分泌治疗未行放疗患者 10 例 (简称单药组)(Table 1)。其中单纯骨转移患者 9 例, 骨转移合并肺、肝、脑等多发转移患者 16 例。复发/转移患者 CDK4/6i 作为一线用药的有 16 例(47.1%), 二线用药 7 例(20.6%), 三线用药 2 例(5.9%)。

2.2 放疗情况

放疗患者 24 例, 治疗最多的部位是脊柱(47.8%), 依次是乳腺(29.4%), 骨盆(2.9%)、其他骨骼部位(5.9%)。根据 IMRT 放疗指南勾画靶区及处方剂

量: 合并软组织转移的骨病灶放疗剂量 57.20 Gy/22 f, 高危预防区予 39.60 Gy/22 f。无软组织侵犯的骨转移病灶(包括相邻上下一个椎体)予 30 Gy/10 f。术后辅助放疗: 改良根治术后胸壁及高危淋巴引流区 50 Gy/25 f; 保乳术后: 瘤床 60.48 Gy/28 f, 患侧乳腺及高危淋巴引流区 50.40 Gy/28 f。

2.3 治疗期间 AEs

全组病例中最常见的 AEs 是血液毒性。11 例 (32.4%) 出现了 ≥ 3 级骨髓抑制(序贯组+同步组共 10 例, 单药组 1 例), 9 例(26.5%) 出现 1~2 级骨髓抑制(序贯组+同步组共 5 例, 单药组 4 例), 白细胞减少最常见(1~2 级 14.7%, 3 级 26.5%, 4 级 2.9%)。4 例(11.8%) 在服用 CDK4/6i 后放疗前即出现 3 级骨髓抑制(Figure 1)。

10 例出现 1~2 级非血液学毒性, 包括消化道反应(恶心、腹泻、纳差)、疲劳、肝功能异常、骨骼肌肉不适、食管黏膜炎、皮疹等。未发生症状性心、肺相关 AEs。所有 AEs 均可控, 无患者需要减少 CDK4/6i 剂量或停药。

三组 1~2 级 AEs 发生率差异无统计学意义 (Table 2)。 ≥ 3 级白细胞减少发生率: 序贯组为 22.2%,

Table 1 Distribution of main characteristics of 34 patients

Feature	Total (n=34)	Sequential group (n=9)	Concurrent group (n=15)	Monotherapy group (n=10)
Menopausal status				
Premenopausal	15 (44.1%)	6	4	5
Postmenopausal	19 (55.9%)	3	11	5
Performance status				
0~1	32 (94.1%)	9	14	9
2	2 (5.9%)	0	1	1
Neoadjuvant chemotherapy				
Yes	13 (38.2%)	6	5	2
No	21 (61.8%)	3	10	8
Adjuvant chemotherapy				
Yes	19 (55.9%)	6	7	6
No	15 (44.1%)	3	8	4
Concurrent hormonal therapy				
Tamoxifen	2 (5.9%)	2	0	0
Letrozole	2 (5.9%)	2	0	0
Anastrozole	13 (38.2%)	5	4	4
Fulvestrant	17 (50.0%)	0	11	6
CDK4/6i				
Abemaciclib	27 (79.4%)	8	11	8
Dalpiciclib	7 (20.6%)	1	4	2

Note: CDK4/6i: CDK4/6 inhibitors

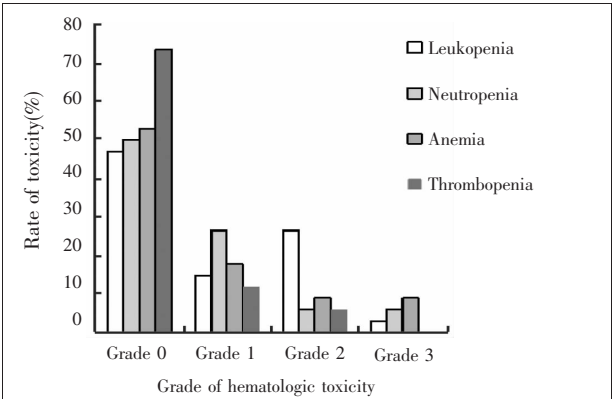


Figure 1 Rate of hematologic toxicity in 34 patients

同步组为 53.3%，两组差异无统计学意义 ($P=0.210$)。单药组无 ≥ 3 级白细胞减少发生。 ≥ 3 级中性粒细胞减少发生率：同步组为 26.7%，序贯组和单药组均未发生。 ≥ 3 级贫血发生率：同步组为 33.3%，单药组为 10%，两组差异无统计学意义 ($P=0.345$)。只有同步组出现 ≥ 3 级血小板减少，发生率为 13.3%。 ≥ 3 级血液学毒性总发生率：序贯组为 22.2%、同步组为 53.3%、单药组为 10.0%，三组比较差异无统计学意义 ($P=0.064$)。

3 讨论

CDK4/6i 能选择性抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 的活性,从而抑制肿瘤细胞的增殖和扩散,与内分泌治疗联合使用可增强内分泌治疗的疗效,目前主要用于治疗 HR+/HER2-局部晚期或复发转移性乳腺癌^[9-10]。在内分泌治疗期间,部分患者需要联合放疗以快速缓解症状或提高肿瘤局部控制率^[11-12]。目前关于 CDK4/6i 与放疗联合的相互作用、潜在毒性及有效性的数据有限,CDK4/6i 与放疗的潜在组合顺序无标准模式。

不同 CDK4/6i 分子结构具有相同的核心基团,均可以使造血干细胞分化暂停,造成短暂的血液学

不良反应^[13]。Ippolito 等^[14]研究发现,CDK4/6i 和放疗联用在放疗后 3 个月内约 60% 患者出现 3~4 级中性粒细胞减少,较本研究高; 但发生率与单独使用 CDK4/6i 相当,没有患者需要永久停止治疗。Manso 等^[15]研究中最常见的血液毒性是中性粒细胞减少,其次是血小板减少和贫血,3~4 级血液学毒性以中性粒细胞减少常见。放疗期间使用 CDK4/6i 后 ≥ 3 级血液学毒性有所增加,这可能与骨转移患者骨髓功能已受肿瘤影响,加之骨放疗造成骨髓抑制有关。本研究最常见的非血液学不良反应是消化道反应,其次是疲劳、肝功能异常。小部分个案报道显示放疗期间使用 CDK4/6i 的皮肤反应、消化道黏膜炎、肺炎等不良反应会增加^[16-17]。

考虑到研究受多种混杂因素影响,包括 CDK4/6i 类型、辅助内分泌药物、放疗剂量等。Ratosa 等^[7]对 46 例转移性乳腺癌接受 CDK4/6i 联合放疗的患者进行回顾性分析,年龄、CDK4/6i 类型、放疗期间 CDK4/6i 中断率、计划靶区体积、放疗剂量和放疗技术等因素均未对任何等级的累积毒性产生负面影响。Kubeczko 等^[18]的研究同样发现联合治疗 2 级以上的毒性反应包括皮肤反应、神经毒性和胃肠道毒性等均无明显增加,CDK4/6i 剂量减少与年龄、新发或复发性疾病、既往化疗、CDK4/6i 类型、同步或序贯放疗、治疗线数和骨放疗均无关。ECOG 功能状态下降增加 CDK4/6i 剂量减少的风险。

是否应在 CDK4/6i 治疗前或期间行放疗,目前多数研究探讨 CDK4/6i 联合放疗治疗转移性乳腺癌的安全性和有效性。PALOMA 试验从放疗前 1 d 到放疗后 7 d 暂停使用哌柏西利,入组人群里有 95.4% 患者接受过放疗,但研究未具体阐明放疗与服用 CDK4/6i 的时间间隔和相关性,因此未报道描述放疗与 CKD4/6i 的相互作用^[19-20]。在 MONALEESA 系列研究中,如果仅用于缓解骨痛,则允许姑息性放疗。我们认为,CDK4/6i 联合放疗的安全性可能与以下几个因素有关:①CDK4/6i 主要作用于细胞周期的

G₁ 期,而放射敏感性主要与细胞周期的 S 期和 G₂/M 期有关。②CDK4/6i 阻止细胞从 G

Table 2 Rate of grade 1~2 AEs(%)

Group	Leukopenia	Neutropenia	Anemia	Thrombopenia	Overall hematologic toxicity	Nonhematologic toxicity
Sequential group	22.2	44.4	11.1	11.1	22.2	22.2
Concurrent group	13.3	20.0	33.3	26.7	13.3	20.0
Monotherapy group	30.0	50.0	30.0	20.0	40.0	20.0
P(Fisher's exact test)	0.578	0.276	0.543	0.863	0.299	1.000

期到 S 期,从而减轻放射引起的组织器官损伤。
③CDK4/6i 可以通过调节肿瘤微环境和免疫系统,增强放射诱导的免疫反应,从而提高治疗效果。

综上所述,目前绝大多数研究认为 CDK4/6i 联合放疗耐受性良好,虽然血液学毒性很常见,但在大多数患者中并未改变治疗策略。尽管现有数据表明联合治疗可能没有严重毒性,但总体证据水平仍然很低,需要更大规模的前瞻性高质量研究论证。

参考文献:

- [1] Finn RS, Cristofanilli M, Ettl J, et al. Treatment effect of palbociclib plus endocrine therapy by prognostic and intrinsic subtype and biomarker analysis in patients with bone-only disease: a joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 clinical trials [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 184(1):23–35.
- [2] Sledge GJ, 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.
- [3] Pesch AM, Hirsh NH, Chandler BC, et al. Short-term CDK4/6 inhibition radiosensitizes estrogen receptor-positive breast cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(24):6568–6580.
- [4] Jost T, Heinzerling L, Fietkau R, et al. Palbociclib induces senescence in melanoma and breast cancer cells and leads to additive growth arrest in combination with irradiation[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:740002.
- [5] Klapp V, Buque A, Bloy N, et al. Cellular senescence in the response of HR (+) breast cancer to radiotherapy and CDK4/6 inhibitors[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):110.
- [6] Kim KN, Shah P, Clark A, et al. Safety of cyclin-dependent kinase4/6 inhibitor combined with palliative radiotherapy in patients with metastatic breast cancer[J]. *Breast*, 2021, 60:163–167.
- [7] Ratos I, Orazem M, Scoccimarro E, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors combined with radiotherapy for patients with metastatic breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(6):495–502.
- [8] Guerini AE, Pedretti S, Salah E, et al. A single-center retrospective safety analysis of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors concurrent with radiation therapy in metastatic breast cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):13589.
- [9] Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in women with HR +/HER2– ABC: updated exploratory analyses of PALOMA-3, a double-blind, phase III randomized study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(16):3433–3442.
- [10] Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al. Health-related quality of life in MONARCH 3: abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in HR+, HER2– advanced breast cancer[J]. *Oncologist*, 2020, 25(9):e1346–e1354.
- [11] Makita K, Hamamoto Y, Kanzaki H, et al. Factors affecting survival and local control in patients with bone metastases treated with radiotherapy[J]. *Med Sci (Basel)*, 2023, 11(1):17.
- [12] Makita K, Hamamoto Y, Kanzaki H, et al. Local control after palliative external beam radiotherapy for bone metastases in patients with favorable prognosis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 17(5):152.
- [13] Spring LM, Wander SA, 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):817–827.
- [14] Ippolito E, Greco C, Silipigni S, et al. Concurrent radiotherapy with palbociclib or ribociclib for metastatic breast cancer patients: preliminary assessment of toxicity [J]. *Breast*, 2019, 46:70–74.
- [15] Manso L, Hernando C, Galan M, et al. Palbociclib combined with endocrine therapy in heavily pretreated HR(+)/HER2 (–) advanced breast cancer patients: results from the compassionate use program in Spain (PALBOCOMP) [J]. *Breast*, 2020, 54:286–292.
- [16] Howlett S, Harvey-Jones E, Smith D, et al. Does concurrent use of CDK4/6 inhibitors during palliative radiotherapy increase toxicity in patients with metastatic breast cancer?[J]. *Clin Oncol*, 2021, 33(1):e99.
- [17] 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.
- [18] Kubiczko M, Gabrys D, Gawkowska M, et al. Safety and feasibility of radiation therapy combined with CDK 4/6 inhibitors in the management of advanced breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3):690.
- [19] Johnston S, 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.
- [20] Finn RS, Boer K, Bondarenko I, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER +/HER2– advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 183(2):419–428.