

CDK4/6抑制剂剂量优化策略在HR+/HER2-晚期乳腺癌中疗效与安全性的Meta分析



郑雅婷¹, 刘松岭², 周立岩³

1. 青岛市市立医院药剂科 (山东青岛 266000)
2. 康复大学青岛中心医院乳腺外科 (山东青岛 266000)
3. 青岛市第八人民医院产科 (山东青岛 266000)

【摘要】目的 系统评价细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂剂量优化策略 (即剂量降低) 与标准剂量在激素受体阳性 (HR+) / 人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2-) 晚期乳腺癌患者中的疗效和安全性差异。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库, 搜集 CDK4/6 抑制剂剂量降低与标准剂量治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的随机对照试验 (RCT), 检索时限均为建库至 2025 年 4 月 1 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 14 个 RCT, 包括 4 958 例患者。Meta 分析结果显示, 剂量降低组和标准剂量组患者的无进展生存期 [HR=1.01, 95%CI (0.92, 1.11), $P=0.81$] 和总生存期 [HR=0.78, 95%CI (0.52, 1.18), $P=0.25$] 差异无统计学意义, 而剂量降低组患者的客观缓解率 [RR=0.83, 95%CI (0.71, 0.96), $P=0.01$] 和 3 级及以上中性粒细胞减少发生率 [RR=0.42, 95%CI (0.21, 0.85), $P=0.02$] 显著低于标准剂量组。**结论** 现有证据证明, CDK4/6 抑制剂减量给药在不影响无进展生存期和总生存期的前提下, 可显著降低 3 级及以上中性粒细胞减少发生率。

【关键词】 CDK4/6 抑制剂; HR+/HER2- 乳腺癌; 剂量优化; Meta 分析

【中图分类号】 R 737.9; R956 **【文献标识码】** A

Efficacy and safety of dose-optimization strategies for CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- advanced breast cancer: a Meta-analysis

ZHENG Yating¹, LIU Songling², ZHOU Liyan³

1. Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China
2. Department of Breast Surgery, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266000, Shandong Province, China
3. Department of Obstetrical, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Corresponding author: ZHOU Liyan, Email: liyanzhou1972@163.com

【Abstract】Objective To systematically review the efficacy and safety of reduced versus standard doses of CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. **Methods** PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase, CNKI, WanFang Data, VIP, databases were

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202504058

通信作者: 周立岩, 副主任医师, Email: liyanzhou1972@163.com

<https://ywlxbx.whuznhmedj.com/>

electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on HR+/HER2- advanced breast cancer patients treated with reduction of CDK4/6 inhibitor dose and standard dose from inception to April 1, 2025. Two reviewers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.1 software. **Results** A total of 14 RCTs involving 4,958 patients were included. The results of Meta-analysis showed that there was no statistically significant difference in PFS [HR=1.01, 95%CI (0.92, 1.11), $P=0.81$] and OS [HR=0.78, 95%CI (0.52, 1.18), $P=0.25$] in the dose-reduced group and the standard dose group, while ORR [RR=0.83, 95%CI (0.71, 0.96), $P=0.01$] and incidence of grade 3 and above neutropenia [RR=0.42, 95%CI (0.21, 0.85), $P=0.02$] in the dose-reduced group were significantly better than those in the standard dose group. **Conclusions** Current evidence shows that the dose reduction of CDK4/6 inhibitors can considerably reduce the incidence of grade 3 and above neutropenia without affecting PFS and OS.

【Keywords】CDK4/6 inhibitor; HR+/HER2- breast cancer; Dose-optimization; Meta-analysis

激素受体阳性 (hormone receptor +, HR+) / 人表皮生长因子受体 2 阴性 (human epidermal growth factor receptor 2-, HER2-) 乳腺癌是临床最常见的乳腺癌亚型, 约占全部病例的 60%~70%^[1-2]。此类患者在疾病早期对内分泌治疗较为敏感, 但随着疾病进展至晚期, 往往出现内分泌抵抗现象, 进而导致预后不良^[3-4]。基于 PALOMA-2、MONALEESA-2、MONARCH-3 这 3 项 III 期临床试验结果, 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂联合内分泌治疗 (如芳香化酶抑制剂或氟维司群) 已被中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)、美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲医学肿瘤学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 等机构的相关指南推荐, 作为 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者的一线标准治疗方案^[5-6]。不过, CDK4/6 抑制剂存在明显的剂量限制性毒性, 使其临床广泛应用受到制约。以哌柏西利为例, 采用 $125\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连用 21 d/停用 7 d 的标准剂量时, 3 级及以上中性粒细胞减少的发生率高达 60%~70%, 且有 30%~40% 的患者因血液学毒性需要减量或停药^[7-8]。而治疗的中断可能会增加疾病进展的风险。因此, 如何在保证疗效的前提下优化给药剂量, 即通过减量给药以降低毒性, 成为临床亟待解决的难题。

当前, 国际指南虽一致推荐 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗作为一线标准方案, 但在剂量调整策略的指导方面仍存在明显局限。值得注意的

是, 现有临床研究证据体系存在结构性缺陷, 且目前尚无高质量系统评价或 Meta 分析直接比较减量给药与标准剂量对总生存期 (overall survival, OS) 的影响, 使得指南推荐仍以标准剂量方案为基准。这种证据缺口导致临床实践中, 剂量调整决策多依赖经验性判断, 难以实现个体化治疗目标^[13], 限制了临床实践中剂量调整的精准性和可操作性。因此, 本研究对 CDK4/6 抑制剂剂量降低和标准剂量在 HR+/HER2- 晚期乳腺癌中的疗效及安全性进行 Meta 分析, 以期临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

确诊为 HR+ [雌激素受体 (estrogen receptor, ER) $\geq 10\%$ 或孕激素受体 (progesterone receptor, PR) $\geq 1\%$]、HR+/HER2- 局部晚期或转移性乳腺癌; 不适合治愈性手术/放疗, 且无化疗指征; 年龄 ≥ 18 岁的女性; 未接受过针对晚期乳腺癌的系统性抗癌治疗 (如化疗、免疫治疗等); 既往仅接受过一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗 (针对复发/转移患者); 无严重基础疾病合并症。

1.1.3 干预措施

标准剂量组: 采用指南推荐的 CDK4/6 抑制剂标准剂量方案 (瑞博西尼 $600\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或哌柏西利 $125\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 或在此基础上联合内分泌治

疗药物（如芳香化酶抑制剂或氟维司群）。剂量降低组：采用瑞博西尼 $400\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或哌柏西利 $100\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，或在此基础上联合内分泌治疗药物（如芳香化酶抑制剂或氟维司群）。2 组联合内分泌治疗药物时用药相同。

1.1.4 结局指标

结局指标包括：①中位无进展生存期（progression free survival, PFS）；②OS；③客观缓解率（objective response rate, ORR）；④3 级及以上中性粒细胞减少发生率。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①综述、会议论文、病例报告；②研究设计不完善或数据不完整的文献；③重复发表的文献；④非中、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、Cochrane、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库，搜集 CDK4/6 抑制剂剂量降低与标准剂量治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的 RCT，检索时限均为建库至 2025 年 4 月 1 日。中文检索词包括：乳腺癌、乳腺肿瘤、激素受体、CDK4/6 抑制剂、瑞博西利（瑞博西尼）、哌柏西利、阿贝西利、达尔西利；英文检索词包括：breast neoplasm、breast tumor、breast cancer、HER2、hormone receptor、CDK4/6 inhibitors、ribociclib、palbociclib、PD 0332991、PD-0332991、PD0332991、ibrance、abemaciclib、LY2835219、LY-2835219、LY2385219、Verzenio、abemaciclib mesylate、LY2835210、darpiciclib 等。以 PubMed 数据库为例，其具体检索策略见框 1。

```
#1 breast neoplasm[Title/Abstract] OR breast tumor[Title/Abstract] OR breast cancer[Title/Abstract] OR cancer of breast[Title/Abstract] OR malignant neoplasm of breast[Title/Abstract] OR breast malignant neoplasm [Title/Abstract] OR malignant tumor of breast[Title/Abstract] OR breast malignant tumor[Title/Abstract] OR mammary cancer[Title/Abstract] OR human mammary neoplasm[Title/Abstract] OR breast carcinoma [Title/Abstract] OR human mammary carcinoma[Title/Abstract] OR HER2[Title/Abstract] OR hormone receptor[Title/Abstract]
#2 CDK4/6 inhibitors[Title/Abstract] OR ribociclib[Title/Abstract] OR palbociclib[Title/Abstract] OR PD 0332991[Title/Abstract] OR PD-0332991[Title/Abstract] OR PD0332991[Title/Abstract] OR ibrance [Title/Abstract] OR abemaciclib[Title/Abstract] OR LY2835219[Title/Abstract] OR LY-2835219 [Title/Abstract] OR LY2385219[Title/Abstract] OR verzenio[Title/Abstract] OR abemaciclib mesylate [Title/Abstract] OR LY2835210[Title/Abstract] OR darpiciclib[Title/Abstract]
#3 #1 AND #2
```

框1 PubMed 检索策略
Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧，与第 3 名研究者协商解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。资料提取内容包括：①纳入研究的基本信息，包括作者、发表日期、国家或地区等；②研究对象的基本特征，包括患者年龄、性别、样本量等；③干预措施的具体细节，包括 CDK4/6 抑制剂的剂量；④偏倚风险评价的关键要素；⑤所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险并交叉核对，如遇分歧，与第 3 名研究者协商解决。采用 Cochrane 手册推荐的针对 RCT 的偏倚风险

评价工具（ROB 1.0）进行偏倚风险评估。该评价工具包括 7 个条目，以“低风险”“高风险”和“不清楚”作答^[15-16]。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。时间事件变量采用危险比（hazard ratio, HR）为效应分析统计量，二分类变量采用相对危险度（relative risk, RR）为效应分析统计量，各效应量均提供 95% 置信区间（confidence interval, CI）。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验进行分析，同时结合 I^2 值判断异质性大小^[17]。若各研究结果间无统计学异质性（ $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ ）时，采用固定效应模型进行 Meta 分析；反之，则进一步分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行 Meta 合并。通过

亚组分析或敏感性分析等方法对有临床异质性的研究进行处理。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。若纳入文献超过 10 篇时，通过绘制漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检获得相关文献 22 211 篇，经逐层筛选，最终纳入 14 项研究^[18-31]，筛选过程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征和偏倚风险评估

共纳入 14 个 RCT，来自美国、韩国、加拿大、沙特阿拉伯、土耳其、荷兰、丹麦、西班牙等多个国家，共包含 4 958 例患者，文献基本特征见表 1。10 项研究^[18-22, 24, 28-31]说明了随机分组的具体方法，对应的选择性偏倚评价均为“低风险”；5 项研究^[23, 26-29]分配隐藏对应的选择偏倚评为低风险；6 项研究^[19, 22, 26-27, 29-30]的实施偏倚评为低风险；5 项研究^[18, 22, 25-26, 31]的测量偏倚评为低风险；1 项研究^[19]的失访偏倚评为不清楚，其他研究的失访偏倚均评为低风险；1 项研究^[23]的报告偏倚评为不清楚，其他研究均评为低风险；5 项研究^[21, 23, 25-26, 29]的其他偏倚评为不确定，其他研究

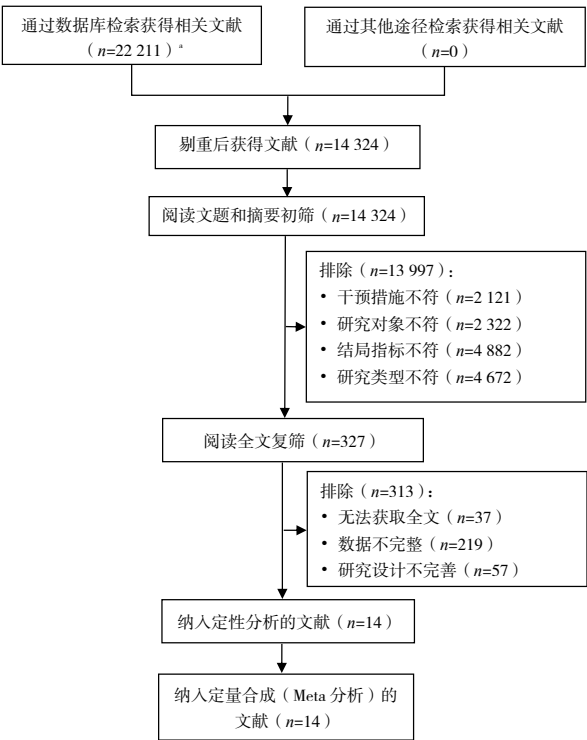


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下，PubMed (n=3 202)、Web of Science (n=7 158)、Cochrane Library (n=1 482)、Embase (n=8 834)、CNKI (n=200)、VIP (n=158) 和 WanFang Data (n=1 177)。

表1 纳入研究基本特征
Table 1. Basic characteristics of the included studies

纳入研究	国家/ 地区	例数 (T/C)	年龄 (岁)	干预措施		中位随 访时间 (月)	结局指标
				T	C		
Cardoso 2023 ^[18]	美国	188/188	-	瑞博西尼400 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程+ NSAID	瑞博西尼600 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程+ NSAID	14.9	③④
Kim 2023 ^[19]	韩国	128/174	54 (28~87)	哌柏西利100 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程+来曲唑	哌柏西利125 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程+来曲唑	24.1	①②③④
Elnaghi 2023 ^[31]	沙特阿拉伯	70/80	-	哌柏西利100 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	哌柏西利125 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	-	①②④
Fu 2022 ^[20]	加拿大	28/35	55 (34~85)	哌柏西利100 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	哌柏西利125 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	18.0	①
Güren 2025 ^[21]	土耳其	169/305	56 (27~87)	哌柏西利100 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	哌柏西利125 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	23.1	①
Ismail 2021 ^[22]	荷兰	133/465	64 (44~79)	哌柏西利100 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	哌柏西利125 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	-	②
Ji, Darstein 2023 ^[23]	美国	137/305	67 (58~88)	瑞博西尼400 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	瑞博西尼600 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	19.0	①③
Ji, Yartsev 2023 ^[24]	美国	510/341	-	瑞博西尼400 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	瑞博西尼600 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	20.3	①
Kristensen 2021 ^[25]	丹麦	62/66	57 (22~85)	瑞博西尼400 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	瑞博西尼600 mg，连用21 d后停用7 d，28 d为一疗程	19.3	①

续表1

纳入研究	国家/ 地区	例数 (T/C)	年龄(岁)	干预措施		中位随 访时间 (月)	结局指标
				T	C		
Kubilay 2024 ^[26]	土耳其	85/241	69 (57~79)	哌柏西利100 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	哌柏西利125 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	23.4	①②
Moftakhar 2020 ^[27]	美国	22/34	68 (44~79)	哌柏西利100 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	哌柏西利125 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	12.3	①
Burris 2021 ^[28]	美国	342/476	—	瑞博西尼400 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	瑞博西尼600 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	17.8	①
Fernández-Cuerva 2023 ^[29]	西班牙	29/24	65 (43~87)	瑞博西尼400 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	瑞博西尼600 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	22.3	①
Yildirim 2025 ^[30]	土耳其	66/253	58 (55~91)	哌柏西利100 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	哌柏西利125 mg, 连用21 d后停用7 d, 28 d为一疗程	25.2	①

注: T. 剂量降低组; C. 标准剂量组; NSAID. 非甾体抗炎药; —. 未报道; ① PFS; ② OS; ③ ORR; ④ 3级及以上中性粒细胞减少发生率。

评为低风险, 见图 2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 PFS

共纳入 12 项研究^[19-21, 23-31]。各研究间无统计学异质性 ($P=0.34$, $I^2=10\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 剂量降低组和标准剂量组患者的 PFS 差异无统计学意义 [HR=1.01, 95%CI (0.92, 1.11), $P=0.81$]。见图 3。

按 CDK4/6 抑制剂的种类行亚组分析, 结果

显示, 在使用瑞博西尼或使用哌柏西利的研究中, 剂量降低组和标准剂量组患者的 PFS 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 4。按患者的中位年龄进行亚组分析, 结果显示, 在纳入患者中位年龄 ≥ 60 岁的研究中, 剂量降低组患者的 PFS 优于标准剂量组 [HR=0.66, 95%CI (0.44, 0.98), $P=0.04$]; 在纳入患者中位年龄 < 60 岁的研究中, 剂量降低组患者的 PFS 劣于标准剂量组 [HR=1.55, 95%CI (1.11, 2.15), $P=0.009$], 见图 5。

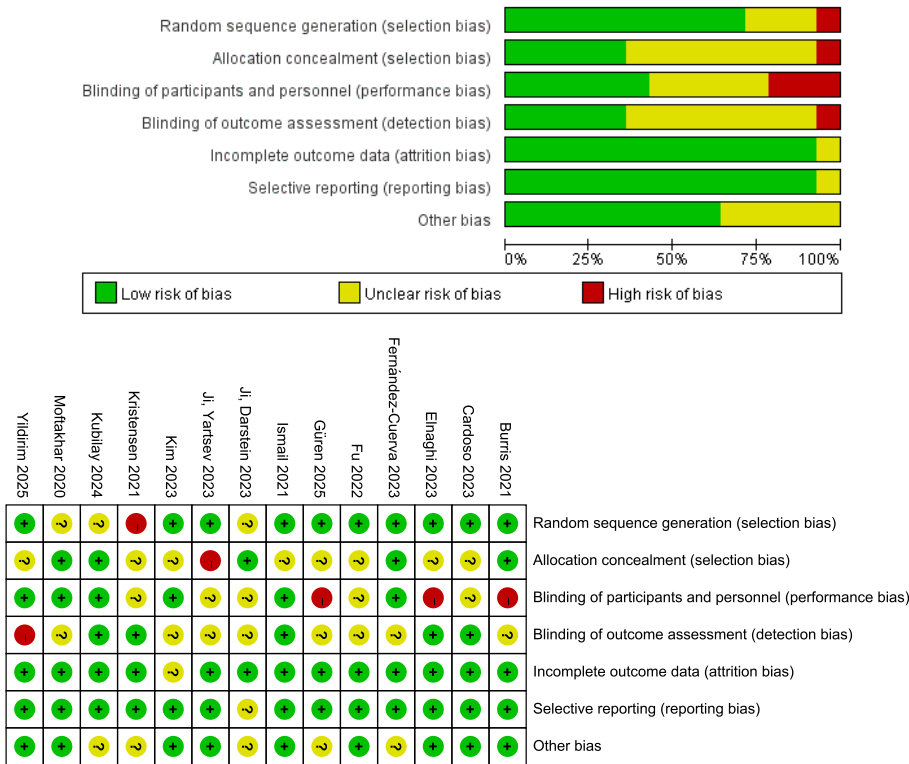


图2 纳入研究的偏倚风险评价结果

Figure 2. Results of bias risk assessment of the included studies

注: A. 总体评估; B. 单个研究评估。

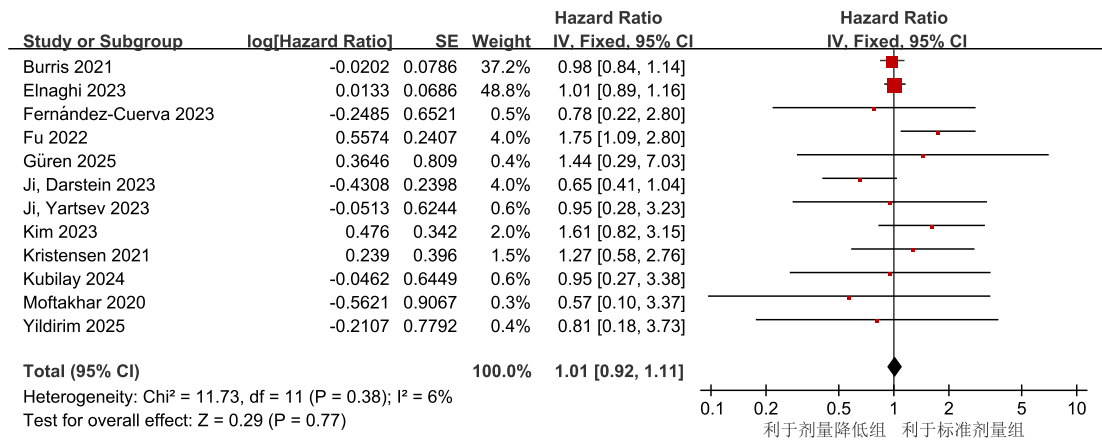


图3 剂量降低组和标准剂量组PFS比较的Meta分析
Figure 3. Meta-analysis of PFS comparison between dose reduction group and standard dose group

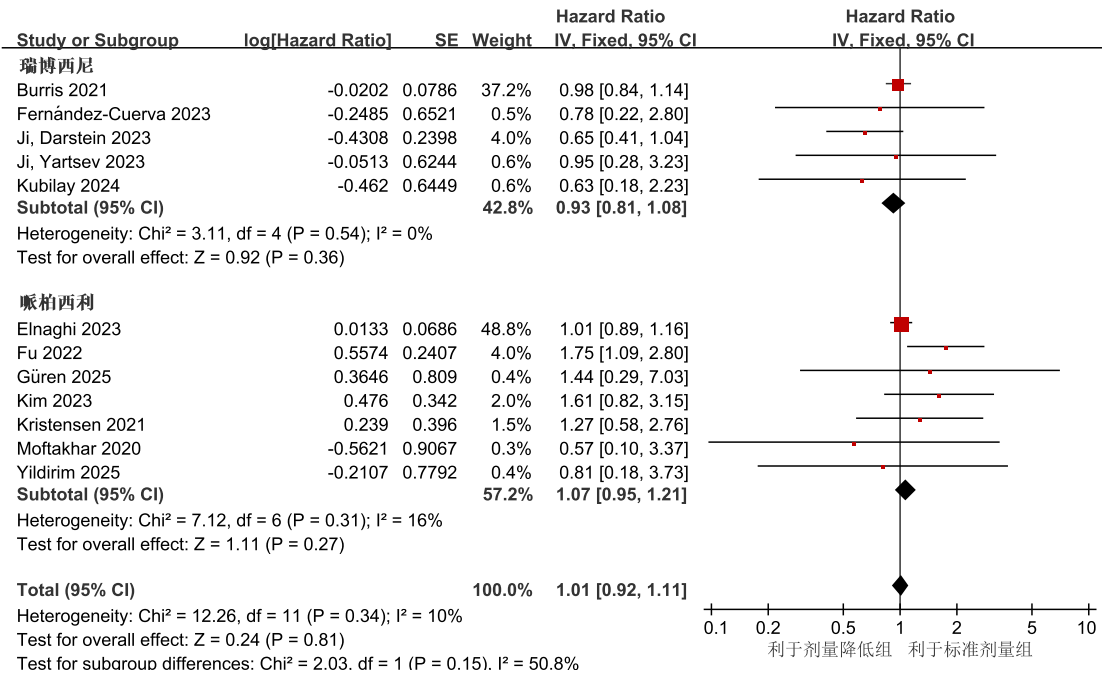


图4 不同药物对HR+/HER2-晚期乳腺癌患者PFS的影响比较
Figure 4. Comparison of the effects of different drugs on PFS in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer

2.3.2 OS

共纳入 4 项研究^[19, 22, 26, 31]。各研究间无统计学异质性 ($P=0.98$, $I^2=0\%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，剂量降低组和标准剂量组的 OS 差异无统计学意义 [$HR=0.78$, 95%CI (0.52, 1.18) , $P=0.25$]。见图 6。

2.3.3 ORR

共纳入 3 项研究^[18-19, 23]。各研究间无统计学异质性 ($P=0.24$, $I^2=30\%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，剂量降低组的 ORR 低于标准剂量组，差异有统计学意义 [$RR=0.83$,

95%CI (0.71, 0.96) , $P=0.01$]。见图 7。

2.3.4 3 级及以上中性粒细胞减少发生率

共纳入 3 项研究^[18-19, 31]。各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.001$, $I^2=86\%$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，剂量降低组的 3 级及以上中性粒细胞减少发生率显著低于标准剂量组 [$RR=0.42$, 95%CI (0.21, 0.85) , $P=0.02$]。见图 8。

2.4 发表偏倚

针对 PFS 这一结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚检验，结果显示，多数散点集中在 HR 0.1~10

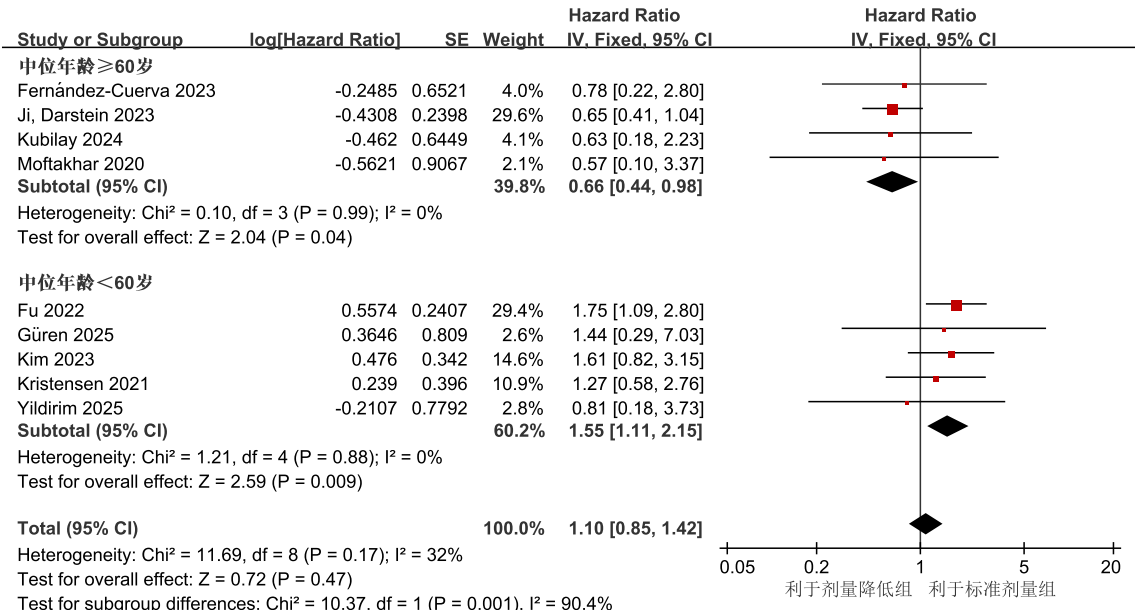


图5 不同年龄段对HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的PFS的影响比较
Figure 5. Comparison of the effects of different age groups on PFS in patients with HR+/HER2-advanced breast cancer

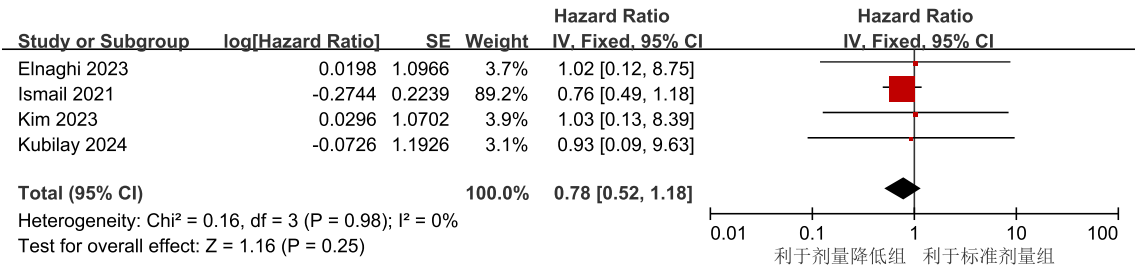


图6 剂量降低组和标准剂量组OS比较的Meta分析
Figure 6. Meta-analysis of OS comparison between dose reduction group and standard dose group

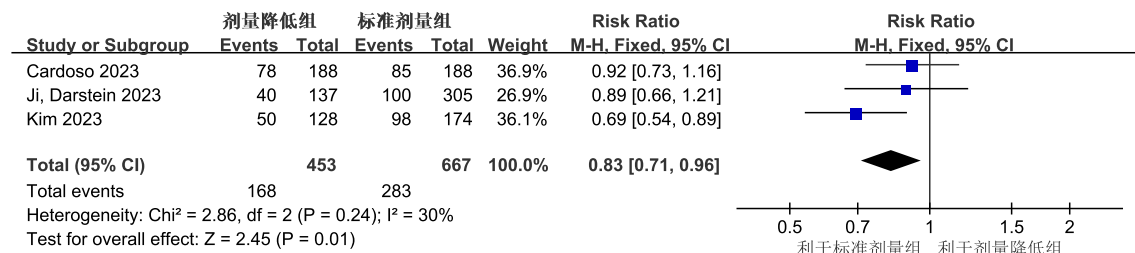


图7 剂量降低组和标准剂量组ORR比较的Meta分析
Figure 7. Meta-analysis of ORR comparison between dose reduction group and standard dose group

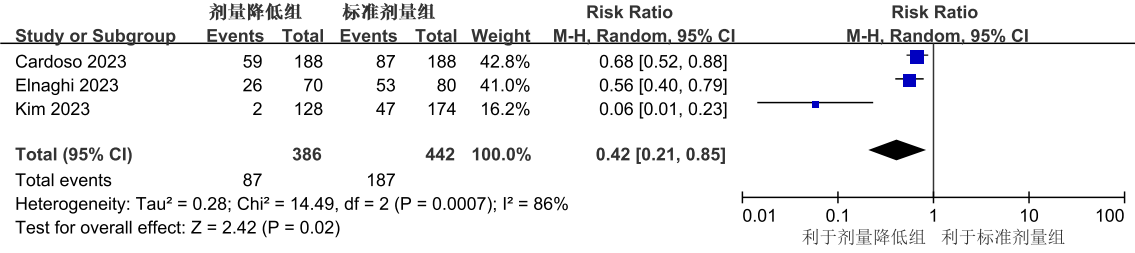


图8 剂量降低组和标准剂量组3级及以上中性粒细胞减少发生率比较的Meta分析
Figure 8. Meta-analysis of comparison of neutropenia incidence of grade 3 and above between dose reduction group and standard dose group

的范围内,各研究点左右分布基本对称,提示存在发表偏倚的可能性较小。见图9。

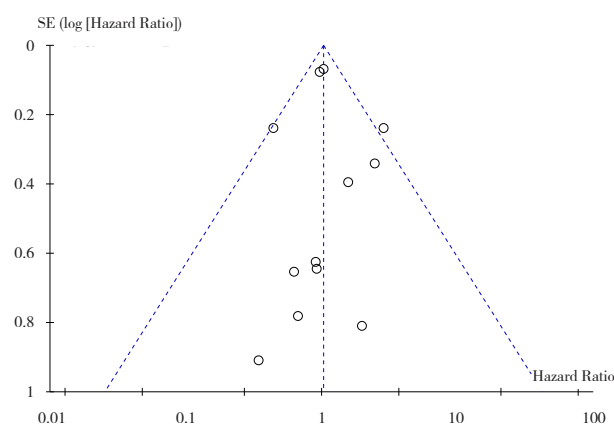


图9 剂量降低组和标准剂量组PFS的发表偏倚漏斗图
Figure 9. Funnel plot of publication bias in PFS between dose reduction group and standard dose group

3 讨论

本研究采用Meta分析方法,首次系统评价了CDK4/6抑制剂剂量优化策略(即剂量降低)对比标准剂量方案在HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的疗效与安全性。Zhang等^[32]发表的泰瑞西利I期研究数据显示,新型CDK4/6抑制剂在剂量探索中同样呈现出非线性药代动力学特征,与本研究得出的剂量-反应关系结论相互印证。结果显示,尽管剂量降低组与标准剂量组患者的PFS无差异性,但剂量优化组患者的ORR显著低于标准剂量组。从药理学机制分析,CDK4/6抑制剂通过抑制细胞周期调控蛋白发挥作用,其疗效呈现非线性剂量-反应关系^[33]。虽然降低剂量可能会减弱药物对靶点的瞬时抑制强度,但通过延长暴露时间仍可维持对肿瘤增殖的持续阻断。BRIGHT-1研究^[34]中的吡洛西利单药后线治疗数据进一步支持了这一机制,该药通过优化CDK4/6选择性抑制比例,在较低剂量下仍能保持显著的抗肿瘤活性。值得注意的是,ORR反映的是短期肿瘤缩小效应,而PFS更侧重于长期疾病控制,两者存在差异可能是由于剂量调整对肿瘤微环境或后续治疗反应产生了间接影响^[35]。不过,ORR的降低可能与药物暴露量减少导致肿瘤杀伤力减弱有关,但这一效应并未对长期PFS产生显著影响,提示在HR+/HER2-乳腺癌的治疗中,维持药物暴露的“最低有效浓度”可能足以控制疾病进展。因此,本研究的结果提示,剂量优化策略

虽然可能在短期内牺牲一定的肿瘤退缩效率,但通过平衡疗效与安全性,仍有望为患者带来长期获益。

在安全性方面,本研究的结果显示,剂量降低组患者的3级及以上中性粒细胞减少发生率显著低于标准剂量组。这一结果与既往研究^[36]相符,提示CDK4/6抑制剂的剂量限制性毒性主要集中在骨髓抑制领域,而低剂量策略选择性减轻对造血系统的抑制,实现了CDK4/6抑制剂不良反应谱的优化。

此外,亚组分析揭示了年龄对PFS的影响:在纳入患者中位年龄 ≥ 60 岁的研究中,剂量降低组患者的PFS显著优于标准剂量组,而在纳入患者中位年龄 < 60 岁的研究中,剂量降低组患者的PFS劣于标准剂量组。这一发现可能与老年患者对血液学毒性的耐受性较差有关。年龄增长常伴随骨髓储备功能下降和代谢能力减弱,会使治疗中断风险增加;而剂量优化可通过减少因毒性导致的停药,间接延长老年患者的PFS。相比之下,年轻患者通常肿瘤负荷更高、增殖活性更强,可能对治疗剂量更为依赖,提示标准剂量在年轻患者中更具优势。本研究未明确讨论年龄的具体阈值,主要由于纳入研究的年龄分层标准存在差异,且老年患者的生理功能衰退是一个连续渐变的过程,难以确定一个普适的精确分界点。此外,个体间衰老速率和药物代谢能力的差异,也使得单一阈值难以适用于所有患者。值得注意的是,肿瘤分期和转移负荷等疾病特征也可能影响剂量效应,如内脏转移或高肿瘤负荷患者可能更依赖标准剂量以获得更好的疾病控制,而低负荷患者可能更适合减量策略,但本研究未能对这些因素进行系统分析。同时,分子特征如PIK3CA基因突变状态、ESR1基因变异等也可能影响剂量敏感性,这些因素在本研究中同样未能充分评估。另外,按照CDK4/6抑制剂的种类进行亚组分析,结果显示使用瑞博西尼或使用哌柏西利的研究中,剂量降低组和标准剂量组患者的PFS无显著差异,提示不同CDK4/6抑制剂的剂量-反应关系具有相似性。这一结果可能与两类药物作用机制的高度一致性相关,两者均通过选择性抑制CDK4/6-cyclin D复合物诱导G1期阻滞,其靶点抑制效率对剂量变化的敏感性可能受共同作用机制的限制^[37]。然而,综合年龄分层的亚组分

析结果提示,临床实践中需结合患者年龄、体能状态等个体化因素调整剂量,而非机械遵循统一标准。

本研究存在一定局限性:①纳入研究多为开放标签设计,可能存在偏倚风险;②缺乏基于生物标志物(如 *PIK3CA* 基因突变)的亚组分析,难以实现精准化剂量推荐;③多数研究随访时间较短,OS 数据尚未成熟,长期生存获益仍需进一步验证;④安全性评估方面,尽管中性粒细胞减少作为最显著的剂量限制性毒性已得到充分研究,但对疲乏、QT 间期延长、肝毒性等其他重要的非血液学指标的评估相对不足,尤其在长期用药可能导致的骨髓增生异常综合征风险,以及患者生活质量等关键结局指标方面,缺乏随访数据,在一定程度上限制了对剂量优化策略临床净获益的全面评估。

综上所述,现有证据证明,CDK4/6 抑制剂减量给药在不影响 PFS 和 OS 的前提下,可显著降低 3 级及以上中性粒细胞减少发生率。虽然 ORR 降低提示短期肿瘤退缩效率可能受限,但长期 PFS 的稳定性表明“疗效-安全性平衡”策略更具临床价值,尤其适用于老年或不良反应发生风险较高的患者。临床实践中建议初始采用标准剂量控制肿瘤进展,后续根据患者耐受性动态调整,同时加强中性粒细胞减少等不良反应的监测管理。未来需进一步优化剂量调整模式,探索个体化治疗阈值,以实现疗效与安全性的最佳平衡。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 321-330. DOI: [10.2147/ddt.s137783](https://doi.org/10.2147/ddt.s137783).
- Keskinkilic M, Semiz HS, Yavuzsen T, et al. Is the percentage of hormone receptor positivity in HR+/HER2-metastatic breast cancer patients receiving CDK 4/6 inhibitor with endocrine therapy predictive and prognostic?[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1378563. DOI: [10.3389/fonc.2024.1378563](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1378563).
- Wu S, Xu J, Ma Y, et al. Advances in the mechanism of CDK4/6 inhibitor resistance in HR+/HER2- breast cancer[J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241282499. DOI: [10.1177/17588359241282499](https://doi.org/10.1177/17588359241282499).
- Hart LL, Im SA, Tolane SM, et al. Efficacy, safety, and patient-reported outcomes across young to older age groups of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy in the randomized monaleesa-2,-3, and -7 trials[J]. Eur J Cancer, 2025, 217: 115225. DOI: [10.1016/j.ejca.2025.115225](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115225).
- 马艺文, 徐君南, 孙涛. HR 阳性 HER2 低表达晚期乳腺癌治疗研究进展: 2024 ASCO 会议乳腺癌研究热点解读[J]. 肿瘤防治研究, 2025, 52(2): 98-102. [Ma YW, Xu JN, Sun T. Research progress in treatment of HR-Positive/HER 2-low advanced breast cancer: interpretation of breast cancer research hotspots in 2024 ASCO[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2025, 52(2): 98-102.] DOI: [10.3971/j.issn.1000-8578.2025.24.1033](https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2025.24.1033).
- 吕文杰, 吴萍. 2024 年欧洲肿瘤内科学会乳腺癌年会研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(11): 572-579. [Lyu WJ, Wu P. Advancements in breast cancer research: insights from the european society for Medical oncology breast cancer congress 2024[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2024, 51(11): 572-579.] DOI: [10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240629](https://doi.org/10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240629).
- 郑方超, 杜丰, 刘昊琳, 等. 哌柏西利治疗 HR+/HER2- 乳腺癌新进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(7): 703-708. [Zheng FC, Du F, Liu HL, et al. New progress of palbociclib in the treatment of HR+/HER2- breast cancer[J]. Cancer Prevention and Treatment Research, 2022, 49(7): 703-708.] DOI: [10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0220](https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0220).
- 张佳雯, 李琴, 范国荣, 等. CDK4/6 抑制剂联合芳香化酶抑制剂类药物用于 HR+/HER2- 晚期乳腺癌一线治疗的临床综合评价 [J]. 中南药学, 2024, 22(1): 246-252. [Zhang JW, Li Q, Fan GR, et al. Clinical comprehensive evaluation of CDK4/6 inhibitors combined with aromatase inhibitors for first-line treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer[J]. Central South Pharmacy, 2024, 22(1): 246-252.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2024.01.039](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2024.01.039).
- 崔宁, 蔡峰, 曹武杰, 等. 哌柏西利联合芳香化酶抑制剂对 HR+/HER2- 绝经后晚期乳腺癌的疗效及安全性 [J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(6): 792-796. [Cui N, Cai F, Cao WJ, et al. Efficacy and safety of palbociclib combined with aromatase inhibitors in advanced HR+/HER2- postmenopausal breast cancer[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2024, 21(6): 792-796.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8157.2024.06.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8157.2024.06.025).
- 张艳贤, 陆颖, 杨慧, 等. CDK4/6 抑制剂联合放疗治疗 34 例晚期乳腺癌的安全性评估 [J]. 肿瘤学杂志, 2023, 29(9): 792-795. [Zhang YX, Lu Y, Yang H, et al. Safety assessment of CDK4/6 inhibitors in combination with radiotherapy for 34 cases with advanced breast cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2023, 29(9): 792-795.] DOI: [10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B012](https://doi.org/10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B012).
- 周洁余, 顾俊伟, 傅维达, 等. 哌柏西利联合内分泌治疗激素受体阳性晚期乳腺癌的近期疗效与安全性 [J]. 浙江医学, 2022, 44(7): 695-701. [Zhou JY, Gu JW, Fu WD, et al. Short-term efficacy and safety of palbociclib in treatment of hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. Zhejiang Medical Journal, 2022, 44(7): 695-701.] DOI: [10.12056/j.is](https://doi.org/10.12056/j.is)

- sn.1006-2785.2022.44.7.2021-2622.
- 12 Bandiera C, Locatelli I, Courlet P, et al. Adherence to the CDK 4/6 inhibitor palbociclib and omission of dose management supported by pharmacometric modelling as part of the optat study[J]. *Cancers* (Basel), 2023, 15(1): 316. DOI: [10.3390/cancers15010316](https://doi.org/10.3390/cancers15010316).
 - 13 钟冰倩. 哌柏西利联合内分泌治疗在真实世界应用中中对HR+/HER2-晚期乳腺癌的疗效及安全性[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022. DOI: [10.27674/d.cnki.gcyku.2022.001214](https://doi.org/10.27674/d.cnki.gcyku.2022.001214).
 - 14 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses: the prisma statement[J]. *BMJ*, 2009, 339: b2535. DOI: [10.1136/bmj.b2535](https://doi.org/10.1136/bmj.b2535).
 - 15 曾宪涛, Kwong JSW, 田国祥, 等. Meta 分析系列之二: Meta 分析的软件[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(2): 89-91. [Zeng XT, Kwong JSW, Tian GX, et al. Meta-analysis series 2: Meta-analysis software[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2012, 4(2): 89-91.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2012.02.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2012.02.002).
 - 16 Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and Meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1): 2-10. DOI: [10.1111/jebm.12141](https://doi.org/10.1111/jebm.12141).
 - 17 杨娟, 郑青山. Meta 分析的统计学方法[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(11): 1309-1314. [Yang J, Zheng QS. Statistical methods for Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2005, 10(11): 1309-1314.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-2501.2005.11.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-2501.2005.11.023).
 - 18 Cardoso F, Jacot W, Kuemmel S, et al. Abstract PD17-12: Primary efficacy and safety results from the amalee trial evaluating 600 mg vs 400 mg starting doses of first-line ribociclib in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(5): Suppl: PD17-12-PD17-12. DOI: [10.1158/1538-7445.sabcs22-pd17-12](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs22-pd17-12).
 - 19 Kim SG, Kim MH, Park S, et al. Efficacy of limited dose modifications for palbociclib-related grade 3 neutropenia in hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2023, 55(4): 1198-1209. DOI: [10.4143/crt.2022.1543](https://doi.org/10.4143/crt.2022.1543).
 - 20 Fu F, Kano J, Ma J, et al. The impact of real-world alternative dosing strategies of palbociclib on progression-free survival in patients with metastatic breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1761-1772. DOI: [10.3390/curroncol29030145](https://doi.org/10.3390/curroncol29030145).
 - 21 Güren AK, Guliyev M, Alan Ö, et al. Evaluation of dose reduction factors and impact on progression-free survival in patients treated with CDK 4/6 inhibitors[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(4): 1071. DOI: [10.3390/jcm14041071](https://doi.org/10.3390/jcm14041071).
 - 22 Ismail RK, van Breeschoten J, Wouters MWJM, et al. Palbociclib dose reductions and the effect on clinical outcomes in patients with advanced breast cancer[J]. *Breast*, 2021, 60: 263-271. DOI: [10.1016/j.breast.2021.11.013](https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.11.013).
 - 23 Ji Y, Darstein C, Yang S, et al. Quantitative assessment of ribociclib exposure-response relationship to justify dose regimen in patients with advanced breast cancer[J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(12): 1359-1370. DOI: [10.1002/jcph.2310](https://doi.org/10.1002/jcph.2310).
 - 24 Ji Y, Yartsev V, Quinlan M, et al. Justifying ribociclib dose in patients with advanced breast cancer with renal impairment based on pk, safety, and efficacy data: an innovative approach integrating data from a dedicated renal impairment study and oncology clinical trials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62(3): 493-504. DOI: [10.1007/s40262-022-01206-2](https://doi.org/10.1007/s40262-022-01206-2).
 - 25 Kristensen KB, Thomsen IMN, Berg T, et al. Dose modifications of ribociclib and endocrine therapy for treatment of ER+ HER2-metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 188(3): 799-809. DOI: [10.1007/s10549-021-06215-6](https://doi.org/10.1007/s10549-021-06215-6).
 - 26 Kubilay Tolunay P, Kurt Inci B, Usta S, et al. Timing of dose reductions and survival outcomes in metastatic breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors[J]. *Current Oncology*, 2024, 31: 7426-7436. DOI: [10.3390/curroncol31120548](https://doi.org/10.3390/curroncol31120548).
 - 27 Moftakhar B, Lekkala M, Strawderman M, et al. Impact of early dose intensity reduction of palbociclib on clinical outcomes in patients with hormone-receptor-positive metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 183(2): 411-418. DOI: [10.1007/s10549-020-05793-1](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05793-1).
 - 28 Burris HA, Chan A, Bardia A, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised monaleesa-2,-3 and-7 trials in hormone receptor-positive, her2-negative advanced breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(5): 679-686. DOI: [10.1038/s41416-021-01415-9](https://doi.org/10.1038/s41416-021-01415-9).
 - 29 Fernández-Cuerva C, Chinchilla-Alarcón T, Alcaraz-Sánchez JJ. Real-world effectiveness of ribociclib in metastatic breast cancer patients: Does dose affect survival?[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(7): 1619-1627. DOI: [10.1177/10781552221144280](https://doi.org/10.1177/10781552221144280).
 - 30 Yildirim HC, Kapar C, Koksall B, et al. Efficacy of first-line CDK 4-6 inhibitors in premenopausal patients with metastatic breast cancer and the effect of dose reduction due to treatment-related neutropenia on efficacy: a Turkish Oncology Group (TOG) study[J]. *J Chemother*, 2025, 37(1): 69-75. DOI: [10.1080/1120009X.2024.2330835](https://doi.org/10.1080/1120009X.2024.2330835).
 - 31 Elnaghi KAEA, Alghanmi HA, Elsamany SA, et al. Hormonal-receptors-positive and HER2-negative patients with metastatic breast cancer treated with first-line palbociclib and hormonal therapy: Impact of first-cycle neutropenia and dose reduction on therapeutic outcome[J]. *Breast J*, 2023, 2023: 8994954. DOI: [10.1155/2023/8994954](https://doi.org/10.1155/2023/8994954).
 - 32 Zhang J, Liu R, Gao S, et al. A phase i dose-escalation and dose-expansion study of tibremeciclib, a novel CDK4/6 inhibitor, monotherapy and in combination with fulvestrant in HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2025, 10(6): 105121. DOI: [10.1016/j.esmoop.2025.105121](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105121).
 - 33 王蕾, 杨思原, 张季, 等. CDK4/6 抑制剂在 HR+ 晚期乳腺癌治疗中的耐药机制及进展后治疗策略[J]. 中南药学, 2024, 22(4): 1030-1036. [Wang L, Yang SY, Zhang J, et al. Mechanism of resistance to CDK4/6 inhibitors in HR+ advanced breast cancer and subsequent treatment strategies[J]. *Central*

- South Pharmacy, 2024, 22(4): 1030–1036.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2024.04.031](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2024.04.031).
- 34 Wang J, Zhang Q, Sun T, et al. An open-label, single-arm, multicenter, phase II trial of bireociclib as monotherapy for heavily pretreated HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer patients: BRIGHT-1 trial[J]. Cancer Commun (Lond), 2025, 45(6): 640–653. DOI: [10.1002/cac2.70009](https://doi.org/10.1002/cac2.70009).
- 35 Jain A, Stebbing J. The relationship between response rate and survival benefits in randomized immunotherapy studies[J]. Cancers (Basel), 2025, 17(3): 495. DOI: [10.3390/cancers17030495](https://doi.org/10.3390/cancers17030495).
- 36 刘娜. CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗应用于晚期乳腺癌的有效性安全性临床研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2023. DOI: [10.27231/d.cnki.gnmyc.2023.000015](https://doi.org/10.27231/d.cnki.gnmyc.2023.000015).
- 37 王旭东, 汪龙, 黄佩文, 等. 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂致血栓的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(7): 834–839, 844. [Wang XD, Wang L, Huang PW, et al. Research progress in cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors-related thrombosis[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2025, 45(7): 834–839, 844.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2025.07.16](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2025.07.16).

收稿日期: 2025 年 04 月 12 日 修回日期: 2025 年 06 月 11 日
 本文编辑: 杨 燕 冼静怡