



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.14
文章编号: 2095-1264(2023)04-0490-08

CDK4/6 抑制剂所致药物不良反应文献分析及思考

唐婧, 安扬, 赵宇薇, 毛乾泰, 艾超*

(清华大学临床医学院/清华大学附属北京清华长庚医院, 北京, 102218)

摘要: **目的** 分析 CDK4/6 抑制剂在临床应用中所致不良反应(ADR)的特点,为临床安全用药提供参考。**方法** 检索维普、中国知网、万方、Web of Science、PubMed 等数据库中关于 CDK4/6 抑制剂致 ADRs 的文献并进行分析。**结果** CDK4/6 抑制剂致 ADRs 的个案报道共 34 例;患者平均年龄约 63.5 岁,ADR 多发生在用药 4 个月内(29 例,85.29%);CDK4/6 抑制剂致 ADRs 主要以皮肤及其附件损害(14 例,41.18%)、呼吸系统损害(6 例,17.65%)、肝胆系统损害(4 例,11.76%)为主;经停药和/或对症治疗达到症状好转或治愈的有 31 例;3 例最终死亡。**结论** 临床使用 CDK4/6 抑制剂时应加强用药监测,开展多学科患者管理,而 CDK4/6 抑制剂的 ADR 发生机制尚需进一步研究。

关键词: CDK4/6 抑制剂;药物不良反应;哌柏西利;阿贝西利;瑞波西利

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Literature analysis and reflection on the adverse drug reactions caused by CDK4/6 inhibitors

TANG Jing, AN Yang, ZHAO Yuwei, MAO Qiantai, AI Chao*

(Beijing Tsinghua Changgung Hospital/School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing, 102218, China)

Abstract: Objective To analyze the characteristics of adverse reactions (ADR) caused by CDK4/6 inhibitors in clinical application, so as to provide reference for clinical safe drug use. **Methods** Web of Science, PubMed, VIP, CNKI and Wanfang databases were searched for ADRs induced by CDK4/6 inhibitor, and the collected literatures were further analyzed statistically. **Results** A total of 34 cases of ADRs caused by CDK4/6 inhibitors were reported. Patients were averagely about 63.5 years old. Most of the ADRs occurred within 4 months after getting CDK4/6 inhibitors (29 cases, 85.29%). ADRs caused by CDK4/6 inhibitors mainly included damage of skin and its adnexa (14 cases, 41.18%), respiratory system damage (6 cases, 17.65%), hepatobiliary system damage (4 cases, 11.76%). 31 cases were cured or improved after drug withdrawal and/or symptomatic support. Three patients died in the end. **Conclusion** When using CDK4/6 inhibitors in clinic, drug safety monitoring should be strengthened to alert the occurrence of ADRs. The mechanism of adverse reactions of CDK4/6 inhibitors needs to be further studied.

Keywords: CDK 4/6 inhibitor; Adverse drug reactions; Palbociclib; Ribociclib; Abemaciclib

前言

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)是细胞周期的关键调节因子^[1]。选择性 CDK4/6 抑制剂可以有效阻碍肿瘤细胞从 G₁

期向 S 期进展,从而抑制肿瘤细胞增殖^[1]。首个 CDK4/6 抑制剂哌柏西利(palbociclib)于 2015 年被美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)批准上市以来,目前全球已有五款 CDK4/6 抑制剂获批上市,其他四款分别为瑞波西利

作者简介:唐婧,女,硕士,副主任药师,研究方向:药事管理、临床药学。

*通信作者:艾超,男,硕士,副主任药师,研究方向:医院药学。

(ribociclib)、阿贝西利(abemaciclib)、曲拉西利(trilaciclib)和达尔西利(dalpiciclib)。除曲拉西利主要在广泛期小细胞肺癌(extensive small-cell lung cancer, ES-SCLC)患者使用含铂/依托泊苷方案或含拓扑替康方案治疗前使用以减少化疗诱导的骨髓抑制外,其他三种 CDK4/6 抑制剂在国内外多个乳腺癌诊疗指南中联合内分泌治疗的证据级别均为 I 级,推荐其应用于激素受体(hormone receptor, HR)阳性/人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性晚期乳腺癌^[2-4]。现有临床研究证实,CDK4/6 抑制剂通常具有良好的耐受性和安全性^[5]。但由于 CDK4/6 抑制剂上市时间仍相对较短,临床使用尚未普及,其安全性仍需更长时间、更大规模人群使用经验的验证。因此,本文拟对 CDK4/6 抑制剂致不良反应(adverse drug reaction, ADR)的个案报道进行回顾性分析,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料来源

检索维普、中国知网、万方、Web of Science、PubMed 等数据库,中文以“CDK4/6 抑制剂”“哌柏西

利”“阿贝西利”“不良反应”“病例”为搜索词,英文以“CDK4/6 inhibitor”“abemaciclib”“palbociclib”“ribociclib”“trilaciclib”“adverse”等为搜索词,搜索时间为 2015 年 1 月—2021 年 12 月。收集国内外有关 CDK4/6 抑制剂 ADRs 的个案报道,逐一查阅原文,并依照《药品不良反应报告和监测管理办法》^[6]判断为“肯定”“很可能”和“可能”的 ADRs,同时 Naranjo 评分 ≥ 2 分,排除其中重复、综述类、信息不详尽等报道,符合条件的病例共计 34 例,均来自国外^[7-35]。

2 方法

采用回顾性研究方法,搜集 34 例个案报道中患者性别、年龄、用药剂量、ADRs 发生与用药的时间关系、累及器官系统、处理及转归等有效信息,进行统计分析。

3 结果

3.1 病例基本情况

从年龄、治疗方案及剂量、基础疾病、合并用药、文献来源等方面对 34 例个案报道加以汇总(表 1)。

表 1 病例基本情况汇总
 Tab. 1 Summary of basic information of cases

患者	年龄/岁	用药方案	基础疾病	合并用药	ADR 表现	转归情况	参考文献
1	67	哌柏西利	高血压、有支气管扩张病史	—	干咳、用力呼吸困难加剧、低氧血症和 1 型呼吸衰竭、急性间质性肺病	死亡	[7]
2	70	瑞波西利	—	—	Stevens-Johnson 综合征	痊愈	[8]
3	71	瑞波西利 600 mg·d ⁻¹ , 持续 21 天休息 7 天,4 周后剂量改为 400 mg·d ⁻¹	高血压	—	中性粒细胞减少、白癜风样脱色	好转	[9]
4	54	瑞波西利 600 mg·d ⁻¹	—	地诺单抗、对乙酰氨基酚、羟考酮	白癜风样脱色	好转	[9]
5	57	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹ 治疗 3 周后停 1 周	—	唑来膦酸、来曲唑	进行性气短伴咳嗽、发热	痊愈	[10]
6	50+	哌柏西利	—	—	亚急性皮肤红斑狼疮	痊愈	[11]
7	72	瑞波西利	—	地诺单抗	急性严重全身性腹痛和腹泻	痊愈	[12]
8	71	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹ , 使用 3 周后停 1 周	高脂血症	辛伐他汀	肌无力、四肢瘫痪、横纹肌溶解症	痊愈	[13]
9	50	哌柏西利	—	—	大疱性皮肤病变	痊愈	[14]
10	62	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹ 治疗 7 周后降至 100 mg·d ⁻¹	—	—	急性淋巴细胞白血病	缓解	[15]
11	72	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹ 治疗后降至 100 mg·d ⁻¹	—	—	严重细胞免疫缺陷、肺孢子虫肺炎	患者死亡	[16]

续表 1

患者	年龄/岁	用药方案	基础疾病	合并用药	ADR 表现	转归情况	参考文献
12	67	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	2 型糖尿病、高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停、3 期慢性肾病和复发性尿失禁	不详	严重再生障碍性贫血	痊愈	[17]
13	37	瑞波西利 400 mg·d ⁻¹	—	—	皮肤病样色素沉着	痊愈	[18]
14	71	瑞波西利 400 mg·d ⁻¹	地中海贫血、轻度贫血、高血压	不详	白癜风样病变	痊愈	[19]
15	63	瑞波西利 360~480 mg·d ⁻¹	—	—	间质性肺炎	痊愈	[20]
16	77	瑞波西利	—	—	Stevens-Johnson 综合征	痊愈	[21]
17	46	瑞波西利 600 mg·d ⁻¹ , 4 周后降为 200 mg·d ⁻¹	—	—	急性胸痛和呼吸急促、肺炎	痊愈	[22]
18	62	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	—	—	脱皮、色素沉着	痊愈	[23]
19	60~65	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	糖尿病病史、高脂血症	阿托伐他汀	肌肉无力和疼痛、肌肉坏死	死亡	[24]
20	72	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	—	—	发烧和呼吸困难	缓解	[25]
21	79	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	2 型糖尿病、高脂血症和胃食管反流病	二甲双胍、阿托伐他汀、奥美拉唑	肝功能损伤	死亡	[9]
22	67	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	高血压、甲减、糖尿病、慢性肾功能衰竭	氯硝西泮、左乙拉西坦	可逆性脑病综合征、前驱头痛后出现 2 次全身痉挛性癫痫发作	痊愈	[26]
23	74	阿贝西利	—	—	顽固性瘙痒性皮炎、系统性红斑狼疮	缓解	[27]
24	73	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	—	—	轻度瘙痒性皮炎、红斑和水肿性丘疹、亚急性红斑狼疮	痊愈	[28]
25	71	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	—	—	药物性过敏性紫癜	痊愈	[29]
26	45	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	—	—	慢性皮肤红斑狼疮	痊愈	[30]
27	70	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	—	—	红斑疹、盘状红斑狼疮	好转	[31]
28	46	瑞波西利 600 mg·d ⁻¹	—	—	中毒性表皮坏死松解	痊愈	[32]
29	64	哌柏西利	—	—	小肠结肠炎	好转	[33]
30	60	哌柏西利	—	—	左大腿/臀部水肿、发红和疼痛	好转	[33]
31	58	哌柏西利	—	—	进行性吞咽困难	好转	[33]
32	47	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	—	—	疲劳、黄疸、腹部疼痛、药物性肝损伤	—	[34]
33	61	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	—	—	假性肝硬化、新发腹水、肝血管未闭	—	[34]
34	80	阿贝西利	糖尿病	格列美脲	低血糖	好转	[35]

3.1.1 患者年龄分布 34 例患者均为女性,其中年龄最小为 37 岁,年龄最大为 80 岁,除去 1 例 50 余岁、1 例 60~65 岁无法确认具体年龄外,其余患者平均年龄为 63.5 岁。

3.1.2 患者原发疾病与合并疾病 34 例病例均为 HR⁺/HER2⁻ 转移性乳腺癌患者。其中 4 例肝转移、

27 例多发性转移,2 例患有高级别浸润性导管癌,合并疾病:高血压 4 例、支气管扩张 1 例、糖尿病 5 例、高脂血症 3 例、甲减 1 例、慢性肾功能衰竭 2 例、胃食管反流 1 例。

3.1.3 给药剂量及临床表现 34 例患者用药适应证和给药剂量等均符合说明书的要求,给药途径均

为口服(表2)。

3.2 ADRs 表现及治疗情况

从 ADRs 类型、症状、发生时间、常见不良事件

评价标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 分级、处置措施等方面对 34 例个案报道加以汇总(表3)。

表 2 给药剂量及临床表现

Tab. 2 Dosage and clinical manifestation

药品	给药剂量	例数	构成比	临床表现
哌柏西利	125 mg·d ⁻¹	28	58.80%	干咳、用力呼吸困难加剧、低氧血症、I型呼吸衰竭、急性间质性肺病;SCLE;大疱性病变;小肠结肠炎;左大腿/臀部水肿、发红和疼痛;进行性吞咽困难、严重再生障碍性贫血;脱皮、色素沉着;肌肉无力和疼痛;肌肉坏死;发烧和呼吸困难;肝功能损伤;可逆性脑病综合征、前驱头痛、出现2次全身痉挛性癫痫发作、轻度瘙痒性皮疹、红斑和水肿性丘疹、DI-SCLE;药物性HSS;慢性皮肤红斑狼疮;红斑疹、DLE;疲劳、黄疸和腹部疼痛、药物性肝损伤;假性肝硬化、新发腹水和肝血管未闭、进行性气短伴咳嗽、发热;肌无力、四肢瘫痪、横纹肌溶解症
	125 mg·d ⁻¹ 治疗后降至 100 mg·d ⁻¹	2	5.90%	急性淋巴细胞白血血病、严重细胞免疫缺陷、肺孢子虫肺炎
瑞波西利	360~480 mg·d ⁻¹	1	2.90%	间质性肺炎
	400 mg·d ⁻¹	5	14.70%	皮肤病样色素沉着、白癜风样病变、Stevens-Johnson 综合征、急性严重全身性腹痛和腹泻
	600 mg·d ⁻¹	2	5.90%	白癜风样脱色、中毒性表皮坏死松解
	600 mg·d ⁻¹ 治疗4周后降至 200 mg·d ⁻¹	1	2.90%	急性胸痛和呼吸急促、肺炎
	600 mg·d ⁻¹ 治疗后降至 400 mg	1	2.90%	白癜风样脱色
阿贝西利		2	5.90%	顽固性瘙痒性皮疹、系统性红斑狼疮;低血糖

表 3 ADRs 表现及治疗情况汇总

Tab. 3 Summary of ADRs manifestations and treatment

患者	药物	累及器官系统	发生时间	CTCAE 分级	处置措施	治疗结局
1	哌柏西利	呼吸系统损害	用药后 4 个月 (停药 1 个月)	5 级	氧疗、全身性皮质类固醇和抗生素	死亡
2	瑞波西利	皮肤及其附件损害	用药后 10 周	4 级	停药,支持治疗	痊愈
3	瑞波西利 600 mg·d ⁻¹ ,持续 21 天后停药 7 天,4 周后降至 400 mg·d ⁻¹	皮肤及其附件损害、血液系统损害	用药后 21 天	2 级/3 级	药物减量/未处理	好转
4	瑞波西利 600 mg·d ⁻¹	皮肤及其附件损害	用药后 11.5 周, 31 周后加重	2 级	未处理	好转
5	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹ , 治疗 3 周后停 1 周	呼吸系统损害	治疗 3 个月	2 级	停药、头孢曲松钠经验性抗生素治疗	痊愈
6	哌柏西利	皮肤及其附件损害	1 个月	3 级	停药	痊愈
7	瑞波西利	胃肠系统损害	用药 1 年后	3 级	停药、补液、抗菌药物治疗	痊愈
8	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹ , 治疗 3 周后停 1 周	肌肉骨骼损害	治疗 3 天后	3 级	停药、免疫球蛋白	痊愈
9	哌柏西利	皮肤及其附件损害	治疗 2 周	2 级	停药	痊愈
10	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹ 治疗 7 周后降至 100 mg·d ⁻¹	血液系统损害	治疗 7 周	4 级	对症治疗	缓解
11	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹ 治疗后降至 100 mg·d ⁻¹	免疫系统损害、呼吸系统损害	治疗 6 个月	5 级	对症治疗	死亡

续表 3

患者	药物	累及器官系统	发生时间	CTCAE 分级	处置措施	治疗结局
12	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	血液系统损害	治疗 3 个周期后	4 级	停药	痊愈
13	瑞波西利 400 mg·d ⁻¹	皮肤及其附件损害	治疗 2 个月后	2 级	停药、糖皮质激素治疗	痊愈
14	瑞波西利 400 mg·d ⁻¹	皮肤及其附件损害	治疗 20 周后	2 级	局部激素治疗	痊愈
15	瑞波西利 360~480 mg·d ⁻¹	呼吸系统损害	治疗 4 个月后	3 级	对症治疗	痊愈
16	瑞波西利	皮肤及其附件损害	治疗 4 个月后	4 级	停药、依那西普、环孢素	痊愈
17	瑞波西利 600 mg·d ⁻¹ 治疗 4 周后降至 200 mg·d ⁻¹	呼吸系统损害	治疗 4 周后	3 级	停药、糖皮质激素治疗	痊愈
18	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	皮肤及其附件损害	—	2 级	外用利多卡因、止痛药、 凡士林、磺胺嘧啶银	痊愈
19	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	肌肉骨骼损害	—	5 级	糖皮质激素	死亡
20	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	呼吸系统损害	2 周后	2 级	停药	缓解
21	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	胃肠系统损害	5 周后	5 级	停药	死亡
22	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	神经系统损害	用药 2 个月后	3 级	停药	痊愈
23	阿贝西利	皮肤及其附件损害	用药 4 个月后	2 级	局部激素治疗	缓解
24	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	皮肤及其附件损害	治疗 5 周后	3 级	停药	痊愈
25	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	肝胆系统损害	用药 2 个月后	3 级	停药、激素治疗	痊愈
26	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	皮肤及其附件损害	用药 11 个月后	2 级	停药、激素治疗	痊愈
27	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	皮肤及其附件损害	治疗 3 周后	2 级	局部激素治疗	好转
28	瑞波西利 600 mg·d ⁻¹	皮肤及其附件损害	20 天后	3 级	停药、激素治疗	痊愈
29	哌柏西利	胃肠系统损害	2 个月	3 级	止痛药、抗菌药物	好转
30	哌柏西利	肌肉骨骼损害	2 个月	1 级	激素治疗	好转
31	哌柏西利	肌肉骨骼损害	5 年	2 级	停药	好转
32	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	肝胆系统损害	3 个月后	3 级	未处理	—
33	哌柏西利 125 mg·d ⁻¹	肝胆系统损害	2 个月后	3 级	未处理	好转
34	阿贝西利	全身性损害	3 周后	2 级	补糖	好转

3.2.1 ADRs 发生时间、累及器官系统及临床表现 34 例患者中,用药后 ADRs 发生时间最短为 3 天,最长为 11 个月。CDK4/6 抑制剂所致 ADRs 累及的系统依器官排序前五位分别为皮肤及其附件损害(14 例,41.17%)、呼吸系统损害(6 例,17.64%)、肌肉骨骼损害(4 例,11.76%)、肝胆系统损害(3 例,8.82%)和血液系统损害(3 例,8.82%)。ADR 的 CTCAE 分级为 5 级 6 例(17.65%)、4 级 9 例(11.76%)、3 级 19 例(55.88%)。

3.2.2 ADRs 类型及关联性评价 34 例患者中,新的、严重的 ADRs 5 例(14.70%),分别为可逆性脑病综合征、严重再生障碍性贫血、肺孢子虫肺炎、急性淋巴细胞白血病、小肠结肠炎;新的、一般的 ADR 1 例,为低血糖。

3.2.3 ADRs 处理及转归 34 例患者中,31 例经停药和/或对症治疗后得以好转或治愈;4 例分别因药物引起的急性间质性肺病、肺孢子虫肺炎、肝功能损害而死亡。ADR 的相应处理措施:1)白癜风样

脱色或色素沉着,未处理或经局部外用激素治疗后恢复;2) Stevens-Johnson 综合征或亚急性皮肤红斑狼疮或慢性皮肤红斑狼疮,经停药和/或局部外用激素治疗后恢复;3)药物性肝损伤,停药后基本恢复,但有 1 例肝功能损伤经激素治疗后无改善而死亡;4)横纹肌溶解综合征或肌无力或肌肉酸痛等症状,经停药和/或激素治疗或合并免疫球蛋白治疗后恢复;5)间质性肺病或肺孢子虫肺炎,经氧疗、全身性皮质类固醇和抗菌药物治疗后,2 例死亡、1 例恢复;6)肺炎或咳嗽发热等感染症状,经停药和/或给予经验性抗菌药物治疗后恢复;7)急性淋巴细胞白血病、严重再生障碍性贫血等血液系统损害,经停药和/或对症治疗后恢复;8)急性严重全身性腹痛、腹泻,经停药、补液、抗菌药物治疗后恢复;9)可逆性脑病综合征,经停药并予以氯硝西洋、左乙拉西坦后恢复;10)小肠结肠炎,经镇痛药、抗菌药物治疗后好转^[1];11)低血糖,经补充糖分后恢复。

4 讨论

乳腺癌是临床常见的肿瘤疾病,也是世界范围内女性癌症相关死亡的最主要原因^[36]。在女性乳腺癌患者中,约70%为HR⁺/HER2⁻^[37]。多个临床试验结果均表明,CDK4/6抑制剂可以使此类患者获益^[38]。因此,除曲拉西利获批用于治疗小细胞肺癌、达尔西利上市较晚等原因外,其余三种CDK4/6抑制剂都被批准与芳香化酶抑制剂或氟维司群联合治疗转移性HR⁺/HER2⁻乳腺癌^[39]。国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会和中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会组织相关领域专家制定的CDK4/6抑制剂临床应用专家共识中,辅助内分泌治疗期间复发或辅助内分泌治疗结束后1年内复发的HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者均可考虑使用CDK4/6抑制剂联合氟维司群或CDK4/6抑制剂联合芳香化酶抑制剂治疗^[2]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐CDK4/6抑制剂与芳香化酶抑制剂或氟维司群联合治疗用于先前芳香化酶抑制剂单用或联合一线化疗期间发生进展的患者^[3]。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南明确,CDK4/6抑制剂与内分泌治疗联合使用是雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性、HER2⁻转移性乳腺癌的标准治疗方案;辅助内分泌治疗期间复发或辅助内分泌治疗结束后1年内复发的患者可考虑CDK4/6抑制剂联合芳香化酶抑制剂或氟维司群治疗^[4]。虽然哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利等的肺毒性、骨髓抑制作用相关信息等已被列入药品说明书,但所观察到的ADRs的CTCAE分级均为4级或4级以下,尚无因肺毒性死亡的病例报道。在现有文献中,并未搜索到曲拉西利、达尔西利的ADRs个案报道,主要是因为曲拉西利和达尔西利分别于2021年和2022年上市,临床使用时间较短。

在CDK4/6抑制剂引起的ADRs个案报道中,哌柏西利最多,占比达64.70%,可能由于哌柏西利为首个CDK4/6抑制剂,临床使用时间更长,病例情况更为丰富。这些个案报道中包括皮肤及其附件损害个案6例,肌肉骨骼损害个案4例,呼吸系统损害、肝胆系统损害各3例,胃肠系统损害、血液系统损害各2例,免疫系统损害及神经系统损害各1例,CTCAE分级以2、3级为主。哌柏西利临床研究PALOMA-3及针对PALOMA-1、PALOMA-2、PALOMA-3临床试验入组患者进行的5年随访的用药安全性研究^[40-41]中,ADRs比例最高的是血液系统,几乎占全部CTCAE 4级ADRs的78%,但无一例患者死

亡。本文所纳入的文献中也未有因血液系统损害导致患者死亡的报道,说明虽然血液系统损害发生率相对较高且严重,存在个别患者因血液系统损害而改变治疗方案的现象,但仍提示在给予临床重视、及时调整治疗方案的情况下,哌柏西利对患者而言是安全的。哌柏西利相关临床研究均未有患者因呼吸系统损害、肝功能损害、骨骼肌肉系统损害而死亡的个案报道,且CTCAE 4级以上ADRs的案例报道仅占全部CTCAE 4级ADRs的24%,而个案报道中有4例患者因哌柏西利引起的呼吸系统损害、胃肠系统损害、肌肉骨骼损害等死亡。这也提示,虽然哌柏西利造成的其他系统损害发生率相对较低,但也可能给临床带来不可挽回的后果,需要在治疗过程中给予关注。针对患者的5年随访研究显示,CTCAE 3~4级以上ADRs主要发生于用药1年内,且6个月以内为峰值,这与本文汇总的案例中哌柏西利ADRs发生时间相符,22例案例中仅2例ADRs发生于用药1年后,且预后良好,19例ADRs发生于用药6个月内,其中包括4例死亡案例中的3例(另1例用药时间不明)。

关于阿贝西利引起的ADRs个案报道仅2例。分别为皮肤及其附件损害1例及全身性损害1例,CTCAE分级均为2级,因其上市时间最晚,临床经验尚在积累过程中。依照阿贝西利Ⅲ期临床研究monarchE,其主要ADR是腹泻,其次是血液系统损害,但在整个研究过程中,有11例患者分别因肺部感染、呼吸衰竭、脑血管疾病、栓塞等不良事件而死亡,这与因同类药物哌柏西利引起的ADRs而死亡的个案报道比较类似,但目前对阿贝西利引起的ADRs个案报道较少,值得药师加以关注^[42]。

瑞波西利引起的ADRs个案报道有10例,其中7例为皮肤及其附件损害,2例为呼吸系统损害,1例为胃肠系统损害,CTCAE分级均为2~4级,无死亡病例报道。ADRs的发生时间主要为用药6个月内。瑞波西利Ⅲ期临床研究MONALEESA-2、MONALEESA-7显示^[43-44],中性粒细胞减少、腹泻是其ADRs,但临床也有因急性呼吸衰竭导致患者死亡的病例报道,此三类ADRs在本文汇总的瑞波西利ADRs个案报道中均有涉及。但依照临床研究结果,瑞波西利引起的皮肤系统损害CTCAE分级均为3级以下,而个案报道中有瑞波西利引起的4级皮肤系统损害。因此,对于使用瑞波西利治疗的患者,临床除需关注血液系统、胃肠系统、呼吸系统损害外,还应对皮肤系统损害给予足够的重视。

此外,可逆性脑病综合征、新发腹水、低血糖等ADRs均未在CDK4/6抑制剂药品说明书、临床研究

报道中提及。虽然这些 ADRs 发生率可能不高,但造成的临床后果比较严重,需要在临床使用中给予充分的重视。

整体而言,CDK4/6 抑制剂在临床使用过程中具有良好的耐受性^[39]。基于适当的临床监测,CDK4/6 抑制剂导致的 ADRs 可以得到明确的诊断和及时的应对处置^[45]。但 CDK4/6 抑制剂的短期临床使用并不能排除所有可能的安全问题。目前,在 CDK4/6 抑制剂导致的各类 ADRs 中,仅哌柏西利引起的骨髓抑制有相对深入的机制研究,其他 ADRs 的机制尚未明确。哌柏西利引起的骨髓抑制是通过诱导细胞周期停滞产生的,在临床使用浓度下不会造成细胞凋亡,不具备谱系特异性,并且在哌柏西利停药后该 ADR 是可逆的^[46]。CDK4/6 抑制剂致其他 ADRs 的机制有待进一步深入研究^[45]。CDK4/6 抑制剂所致不良反应大多是可逆的,经停药或者对症治疗后患者大多可以恢复。而对 ADRs 的快速认定以及尽早停药和/或对症治疗对于患者的预后非常关键。肿瘤患者基础情况一般较差,而 CDK4/6 抑制剂所致 ADRs 可能累及呼吸、血液、肝胆、皮肤及其附件、神经、胃肠、血液、全身等多个系统,更说明了在临床实践中针对肿瘤患者进行多学科管理的必要性。在此过程中,药师也可以在 ADRs 的识别、应对等方面从药学监护角度发挥积极作用。临床应提高对 CDK4/6 抑制剂 ADRs 的认识,加强用药监护,警惕 ADRs 发生。此类药物的长期安全性则有待更广泛的药物警戒调查的验证。

参考文献

- [1] O'LEARY B, FINN R S, TURNER N C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(7): 417-430. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.26.
- [2] CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Breast Cancer [M]. 1st. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [3] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 4.2022 [DB/OL]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419,2022-6-23/2022-12-20>.
- [4] 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
- [5] HUSINKA L, KOERNER P H, MILLER R T, et al. Review of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the treatment of advanced or metastatic breast cancer [J]. *J Drug Assess*, 2021, 10(1): 27-34. DOI: 10.1080/21556660.2020.1857103.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号)[OL]. 中华人民共和国卫生健康委员会. [2011-05-04] [2022-01-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110504162501325.html>.
- [7] MATHEW N, JOEL A, ANDREWS A G, et al. CDK 4/6 inhibitor induced lung injury: a case report and review of literature [J]. *Ecancermedalscience*, 2021, 15: 1245. DOI: 10.3332/ecancer.2021.1245.
- [8] GUILLAUME Z, MEDIONI J, LILLO-LELOUET A, et al. Severe cellular immunodeficiency triggered by the CDK4/6 inhibitor palbociclib [J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(2): e192-e195. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.01.009.
- [9] ATALLAH R, PARKER N A, HAMOUCHE K, et al. Palbociclib-induced liver failure [J]. *Kans J Med*, 2020, 13: 81-82.
- [10] FELIP E, LLOBERA L, PEREZ-MAÑÁ C, et al. New drugs, old toxicities: pneumonitis related to palbociclib: a case report [J]. *Breast Care (Basel)*, 2020, 15(5): 548-552. DOI: 10.1159/000504618.
- [11] 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. DOI: 10.1177/1203475417752369.
- [12] MALIK A A, ABBAS H, OO Z M, et al. CDK4/6 inhibitor-induced colitis: a case report and review of the literature [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(7): e242766. DOI: 10.1136/bcr-2021-242766.
- [13] 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. DOI: 10.1186/s12883-019-1490-4.
- [14] KHAN N A J, ALSHAREDI M. Bullous skin rash: a rare case of palbociclib-induced dermatological toxicity [J]. *Cureus*, 2020, 12(9): e10229. DOI: 10.7759/cureus.10229.
- [15] PARK J H, PARK H, KIM K H, et al. Acute lymphoblastic leukemia in a patient treated with letrozole and palbociclib [J]. *J Breast Cancer*, 2020, 23(1): 100-106. DOI: 10.4048/jbc.2020.23.e1.
- [16] GUILLAUME Z, MEDIONI J, LILLO-LELOUET A, et al. Severe cellular immunodeficiency triggered by the CDK4/6 inhibitor palbociclib [J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(2): e192-e195. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.01.009.
- [17] 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. DOI: 10.1155/2018/9249506.
- [18] MARIANO M, DONATI P, CAMELI N, et al. Ribociclib-induced erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis)-like pigmentation in a metastatic breast cancer patient [J]. *J Breast Cancer*, 2021, 24(1): 117-121. DOI: 10.4048/jbc.2021.24.e1.
- [19] CHAN O B, SU J C, YAZDABADI A, et al. Drug induced vitiligo-like depigmentation from a CDK4/6 inhibitor [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022, 18(2): e154-e156. DOI: 10.1111/ajco.13585.
- [20] RAJENDRAN A, KUNOOR A, PUSHPA RAGHAVAN R, et al. Ribociclib-associated organising pneumonia [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(12): e245187. DOI: 10.1136/bcr-2021-245187.
- [21] LÓPEZ-GÓMEZ V, YARZA R, MUÑOZ-GONZÁLEZ H, et al. Ribociclib-related Stevens-Johnson syndrome: oncologic awareness, case report, and literature review [J]. *J Breast Cancer*, 2019, 22(4): 661-666. DOI: 10.4048/jbc.2019.22.e44.

- [22] ALGWAIZ G, BADRAN A A, ELSHENAWY M A, et al. Ribociclib-induced pneumonitis: a case report [J]. *Breast Care (Basel)*, 2021, 16(3): 307–311. DOI: 10.1159/000507647.
- [23] 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. DOI: 10.1016/j.rpor.2019.03.001.
- [24] NELSON K L, STENEHJEM D, DRISCOLL M, et al. Fatal statin-induced rhabdomyolysis by possible interaction with palbociclib [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 150. DOI: 10.3389/fonc.2017.00150.
- [25] SARKISIAN S, MARKOSIAN C, ALI Z, et al. Palbociclib-induced pneumonitis: a case report and review of the literature [J]. *Cureus*, 2020, 12(6): e8929. DOI: 10.7759/cureus.8929.
- [26] BELAIDI L, BABA-HAMED N, SAVINELLI F, et al. Posterior reversible encephalopathy occurring during treatment with palbociclib [J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16604. DOI: 10.7759/cureus.16604.
- [27] KURTYKA D J, MOHEBBI A D, BURKE K T, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus following abemaciclib therapy for metastatic breast cancer [J]. *JAAD Case Rep*, 2021, 14: 10–12. DOI: 10.1016/j.jcdr.2021.05.028.
- [28] 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. DOI: 10.1111/cup.13673.
- [29] 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. DOI: 10.1111/ced.14361.
- [30] FREEDMAN J B, HERSKOVITZ I, MADERAL A D. Chronic cutaneous lupus erythematosus (discoid lupus) induced by palbociclib [J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(6): e216–e218. DOI: 10.1111/ijd.14716.
- [31] CALABRESE G, LICATA G, GAMBARELLA A, et al. A case of discoid lupus erythematosus because of palbociclib [J]. *J Cutan Pathol*, 2020, 47(7): 668–670. DOI: 10.1111/cup.13696.
- [32] BOZKAYA Y, AY B. Toxic epidermal necrolysis associated with ribociclib in a patient with metastatic breast cancer [J]. *Breast J*, 2020, 26(4): 773–774. DOI: 10.1111/tbj.13570.
- [33] VAN AKEN E S M, BEEKER A, HOUTENBOS I, et al. Unexpected toxicity of CDK4/6 inhibitor palbociclib and radiotherapy [J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2022, 5(2): e1470. DOI: 10.1002/cnr2.1470.
- [34] VUPPALANCHI R, SAXENA R, STORNILOLO A M V, et al. Pseudocirrhosis and liver failure in patients with metastatic breast cancer after treatment with palbociclib [J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1762–1764. DOI: 10.1002/hep.28720.
- [35] HORIE T, KIJIMA T, YAMAGUCHI M, et al. Severe hypoglycaemia under abemaciclib administration in a patient with breast cancer: a case report [J]. *Mol Clin Oncol*, 2021, 14(3): 61. DOI: 10.3892/mco.2021.2223.
- [36] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [37] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review [J]. *JAMA*, 2019, 321(3): 288–300. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.
- [38] SPRING L M, WANDER S A, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30165-3.
- [39] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 徐兵河, 等. CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的临床应用共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(4): 405–413.
- [40] FINN R S, RUGO H S, GELMON K A, et al. Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: updated analysis with up to 5 years of follow-up [J]. *Oncologist*, 2021, 26(5): e749–e755. DOI: 10.1002/onco.13684.
- [41] CRISTOFANILLI M, TURNER N C, BONDARENKO I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
- [42] 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 (monarchE) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(34): 3987–3998. DOI: 10.1200/JCO.20.02514.
- [43] TRIPATHY D, IM S A, COLLEONI M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904–915. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
- [44] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7): 1541–1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
- [45] Ettl J. Management of adverse events due to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors [J]. *Breast Care (Basel)*, 2019, 14(2): 86–92. DOI: 10.1159/000499534.
- [46] HU W Y, SUNG T, JESSEN B A, et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 2000–2008. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 唐婧, 安扬, 赵宇薇, 等. CDK4/6 抑制剂所致药物不良反应文献分析及思考 [J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(4): 490–497. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.14.

Cite this article as: TANG Jing, AN Yang, ZHAO Yuwei, et al. Literature analysis and reflection on the adverse drug reactions caused by CDK4/6 inhibitors [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(4): 490–497. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.14.