临床研究论著

CDK4/6抑制剂联合芳香化酶抑制剂对比联合氟维司群一线治疗HR$^+$/HER2$^-$晚期乳腺癌的疗效和安全性研究

刘 真[1,2]，李健斌[2]，刘 滨[3]，袁 洋[2]，边 莉[2]，王 涛[2]，张少华[2]，江泽飞[2]
[1]解放军医学院，北京 100853；[2]解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部，北京 100071；[3]联勤保障部队第981医院血液肿瘤科，河北承德 067000

摘要：背景 在激素受体阳性(hormone receptor positive，HR$^+$)/HER2阴性(HER2$^-$)乳腺癌晚期一线救治中，细胞周期依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6，CDK4/6)抑制剂最佳内分泌药物配伍方案尚不明确。**目的** 对比CDK4/6抑制剂联合芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors，AI)与联合氟维司群作为一线解救治疗方案，在HR$^+$/ HER2$^-$晚期乳腺癌患者中的疗效及安全性。**方法** 纳入2018年10月 — 2024年6月于解放军总医院第五医学中心确诊为HR$^+$/HER2$^-$晚期乳腺癌患者，根据其一线救治方案，分为AI联合组(CDK4/6抑制剂联合AI)和氟维司群联合组(CDK4/6抑制剂联合氟维司群)。主要研究终点为无进展生存期(progression free survival，PFS)，次要研究终点包括客观缓解率(objective response rate，ORR)、临床获益率(clinical benefit rate，CBR)和安全性。**结果** 202例HR$^+$/HER2$^-$晚期乳腺癌患者(AI联合组102例，中位年龄51岁；氟维司群联合组100例，中位年龄53岁)纳入分析。AI联合组与氟维司群联合组疾病进展分别为70例与80例、ORR(32.4% *vs* 28.0%，*P*=0.500)、CBR(83.3% *vs* 81.0%，*P*=0.665)及中位PFS (18.0个月 *vs* 13.0个月，*HR*=0.75，95% *CI*：0.54～1.03，*P*=0.067)差异均无统计学意义。亚组分析提示，无病间隔期≥24个月的患者中，AI联合组中位PFS优于氟维司群联合组(19.0个月 *vs* 13.0个月，*HR*=0.64，95% *CI*：0.44～0.94，*P*=0.019)，组间差异有统计学意义。AI联合组与氟维司群联合组，最常见的不良反应为中性粒细胞减少(72.5% *vs* 70.0%)、白细胞减少(70.6% *vs* 69.0%)和贫血(38.2% *vs* 29.0%)，最常见的3/4级不良事件为中性粒细胞减少(35.3% *vs* 38.0%)。25例患者(12.4%)因不良反应在治疗过程中下调了CDK4/6抑制剂或内分泌药物的剂量，AI联合组与氟维司群联合组剂量下调率的差异有统计学意义(6.9% *vs* 18.0%，*P*=0.016)。**结论** 在HR$^+$/HER2$^-$晚期乳腺癌一线救治时，AI或氟维司群均为CDK4/6抑制剂可选择的内分泌配伍方案，安全性良好。对于无病间隔期≥24个月的患者，CDK4/6抑制剂联合AI可能获得更好的疗效，且这种联合治疗方案能维持CDK4/6抑制剂靶向治疗的剂量。

关键词：晚期乳腺癌；激素受体阳性；人表皮生长因子受体阴性；细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂；内分泌治疗
中图分类号：R737. 9 **文献标志码：**A **文章编号：**2095-5227(2025)05-0429-06
DOI：10.12435/j.issn.2095-5227.2025.25011201
引用本文：刘真，李健斌，刘滨，等.CDK4/6抑制剂联合芳香化酶抑制剂对比联合氟维司群一线治疗HR$^+$/HER2$^-$晚期乳腺癌的疗效和安全性研究［J］.解放军医学院学报，2025，46（5）：429-434.

Efficacy and safety of CDK4/6i combined with AI versus Fulvestrant as first-line therapy in patients with HR$^+$/HER2$^-$ metastatic breast cancer

LIU Zhen[1,2], LI Jianbin[2], LIU Bin[3], YUAN Yang[2], BIAN Li[2], WANG Tao[2], ZHANG Shaohua[2], JIANG Zefei[2]
[1]Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; [2]Senior Department of Oncology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100071, China; [3]Department of Hematology and Oncology, the 981th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Chengde 067000, Hebei Province, China
Corresponding author: JIANG Zefei. Email: jiangzefei@csco.org.cn

Abstract: Background In the first-line salvage treatment of advanced hormone receptor positive (HR$^+$)/HER2 negative (HER2$^-$) breast cancer, the optimal endocrine combination regimen for CDK4/6 inhibitors (CDK4/6i) remains unclear. **Objective** To compare the efficacy and safety of CDK4/6i combined with aromatase inhibitors (AI) or Fulvestrant as first-line salvage therapy in patients with HR$^+$/HER2$^-$ advanced breast cancer. **Methods** Patients diagnosed with HR$^+$/HER2$^-$ advanced breast cancer at the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from October 2018 to June 2024 were enrolled. Based on the first-line salvage therapy regimen, patients were divided into AI combination group (CDK4/6i combined with AI) and Fulvestrant

收稿日期：2025-01-20
基金项目：国家自然科学基金项目(82404074)
第一作者：刘真，在读硕士，医师。Email: Liuzhen9853@163.com
通信作者：江泽飞，博士，主任医师，博士生导师。Email: jiangzefei@csco.org.cn

combination group (CDK4/6i combined with Fulvestrant). The primary endpoint was progression-free survival (PFS), and the secondary endpoints included objective response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), and safety. **Results**　Totally 202 patients were enrolled, with 102 cases in the AI combination group and 100 cases in the Fulvestrant combination group. Disease progression in 70 cases in AI combination group and 80 cases in Fulvestrant combination, and there were no statistically significant differences in ORR (32.4% *vs* 28.0%, *P*=0.500), CBR (83.3% *vs* 81.0%, *P*=0.665) and the median PFS (18.0 months *vs* 13.0 months, *HR*=0.75, 95% *CI*: 0.54-1.03, *P*=0.067) between the two groups. In patients whose DFI≥24 months, the median PFS was 19 months in the AI combination group, which was superior to 13 months in the Fulvestrant combination group (*HR*=0.64, 95% *CI*: 0.44-0.94, *P*=0.019). The most common adverse events in the AI and Fulvestrant combination groups were neutropenia (72.5% *vs* 70.0%), leukopenia (70.6% *vs* 69.0%), and anemia (38.2% *vs* 29.0%). The most common grade 3/4 adverse events were neutropenia (35.3% *vs* 38.0%). There were 25 patients (12.4%) showing a dose reduction of CDK4/6i or endocrine drugs due to adverse events, and the dose reduction rate was 6.9% in the AI combination group and 18.0% in the Fulvestrant combination group, with statistically significant difference (*P*=0.016). **Conclusion**　In first-line salvage therapy for $HR^+/HER2^-$ advanced breast cancer, both AI and Fulvestrant are viable endocrine combination options with CDK4/6 inhibitors, exhibiting good safety profiles. For patients whose DFI≥24 months, the combination of CDK4/6i and AI may achieve better efficacy, and this combined regimen can maintain the targeted therapy dose of CDK4/6i.

Keywords: metastatic breast cancer; hormone receptor positive; human epidermal growth factor receptor negative; cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors; endocrine therapy

Cited as: Liu ZH, Li JB, Liu B, et al. Efficacy and safety of CDK4/6i combined with AI versus Fulvestrant as first-line therapy in patients with $HR^+/HER2^-$ metastatic breast cancer[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(5): 429-434.

乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势，是全球女性癌症相关死亡的主要原因之一，严重威胁女性健康[1]。$HR^+/HER2^-$是乳腺癌中最常见的分子亚型，占60%～70%[2]。其治疗策略主要集中在延长无进展生存期(progression-free survival，PFS)和提高生活质量方面。目前，CDK4/6抑制剂已成为此类患者晚期一线的标准治疗方法。系列研究证明，CDK4/6抑制剂联合内分泌药物可显著延长PFS，部分可改善总生存期，这使得CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗成为指南首选[3-6]。然而，在晚期一线救治方案中，CDK4/6抑制剂最佳内分泌配伍方案尚不明确。目前在我国，芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor，AI)与氟维司群是常用的内分泌药物，二者的不良反应谱和适应人群存在一定差异，医保报销政策也有所区别。AI作为口服制剂，治疗依从性强，但发生骨质疏松和骨折的风险较高[7]；而氟维司群注射液每周期肌内注射1次，治疗更加便捷，可以降低骨相关不良事件的发生率，但容易引起注射部位疼痛和胃肠道不适[8]。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO)乳腺癌诊疗指南将CDK4/6抑制剂联合AI与联合氟维司群作为晚期乳腺癌的标准治疗方案[9]，而对于不同的患者，需考虑内分泌治疗情况、身体现状、对药物的适应性和不良反应，CDK4/6抑制剂联合哪种内分泌治疗药物可达到最佳解救效果，目前不明确。因此，在晚期一线探索不同内分泌药物联合CDK4/6抑制剂的可行性十分重要。基于此，我们开展了此项研究，旨在对比CDK4/6抑制剂联合AI或氟维司群在一线救治$HR^+/HER2^-$晚期乳腺癌的疗效和安全性，探索CDK4/6抑制剂联合内分泌药物治疗的最佳策略，以期为临床实践提供参考。

1　对象与方法

1.1　研究对象

本研究纳入2018年10月—2024年6月解放军总医院第五医学中心诊断为$HR^+/HER2^-$的晚期乳腺癌患者。纳入标准：(1)女性，明确诊断为复发转移或不可切除的局部晚期乳腺癌，至少有1个颅外可测量病灶符合RECIST1.1实体瘤疗效评价标准；(2)免疫组化为HR阳性、HER2阴性；HR阳性，参照2024版CSCO乳腺癌诊疗指南对雌激素受体(estrogen receptors，ER)、孕激素受体(progesterone receptors，PR)状态进行判定，ER或PR表达≥1%认定为阳性(ER阳性即判定为HR阳性)；HER2阴性，免疫组化检测HER2表达为“0”或“1+”，或表达为“2+”且原位杂交法显示为阴性[9]；(3)晚期一线接受CDK4/6抑制剂联合AI或氟维司群治疗。排除标准：(1)早期曾使用CDK4/6抑制剂；(2)接受口服SERD等未获上市批准的药物，或入组相关临床研究未揭盲的患者；(3)治疗信息不完整：无完整的治疗方案、疗效评价和安全性信息。本研究通过解放军总医院第五医学中心医学伦理委员会批准(审批号：KY-2024-10-151-1)。

1.2　治疗方案及分组

根据一线救治方案，分为AI联合组(CDK4/6抑制剂联合AI)和氟维司群联合组(CDK4/6抑制剂联合氟维司群)。CDK4/6抑制剂包括哌柏西利(推

荐起始剂量为125 mg，口服，连续服用21 d后停药7 d)、阿贝西利(150 mg口服，每日2次)、瑞波西利(600 mg口服，连续服用21 d后停药7 d)、达尔西利(150 mg口服，连续服用21 d后停药7 d)；AI包括来曲唑、阿那曲唑、依西美坦。氟维司群：500 mg肌内注射，每28 d为1个周期。

1.3 疗效观察指标及随访

本研究为真实世界回顾性队列研究。从病历系统中收集患者的基线特征、临床和病理学诊断、治疗方案及疗效观察指标相关数据。基线特征包括年龄、初治时月经状态、手术情况、病理诊断、既往治疗、转移情况等。主要研究终点为PFS，次要研究重点为客观缓解率(objective response rate，ORR)、临床获益率(clinical benefit rate，CBR)和安全性。定义：(1) PFS定义为从CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗开始至首次疾病进展或死亡的时间；(2)中位PFS是指50%的患者尚未出现疾病进展或死亡的时间点；(3) ORR指完全缓解(complete response，CR)和部分缓解(partial response，PR)的患者占总人群的比例；(4) CBR包括CR、PR和疾病稳定(stable disease，SD)≥6个月；(5)不良事件(adverse event，AE)参照不良事件通用术语标准(CTCAE 5.0)，根据治疗记录和实验室检测结果评估不良事件的发生率和严重程度；(6)无病间隔期(disease-free interval，DFI)定义为从手术后至疾病复发的时间。通过入院就诊、门诊复诊、电话沟通3种方式进行随访，记录复发事件和不良事件，入组时间截至2024年6月30日，随访截止日期为2024年10月31日。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0进行统计学分析。采用统计描述分析人群的基线特征、治疗选择分布、安全性，连续变量以*M*(range)表示，两组间比较采用*t*检验或Wilcoxon秩和检验，多组比较采用方差分析。计数资料以例数(百分比)表示，χ^2检验比较两组分类变量以及ORR、CBR。Kaplan-Meier法绘制生存曲线，PFS的组间比较采用Log-rank检验，Cox比例风险模型估算风险比及95% *CI*。所有检验均为双侧检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征比较

共纳入患者202例，其中AI联合组102例(年龄30～74岁，中位年龄50岁)，氟维司群联合组100例(年龄30～80岁，中位年龄53岁)。AI联合组DFI<24个月的比例高于氟维司群联合组(32.4% *vs* 19.0%，$P=0.030$)；在AI联合组中，既往仅选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator，SERM)治疗比例高于氟维司群联合组(60.8% *vs* 13.0%，$P<0.001$)，辅助AI治疗的比例低于氟维司群联合组(11.8% *vs* 77.0%，$P<0.001$)；AI联合组因不良反应导致的剂量下调率低于氟维司群联合组(6.9% *vs* 18.0%，$P=0.016$)。两组其他特征差异无统计学意义(P均>0.05)。见表1。

表1 202例晚期乳腺癌患者的临床基线特征(例,%)

Tab. 1 Clinical baseline characteristics of 202 patients with advanced breast cancer (n, %)

基线特征	CDK4/6i+AI (n=102)	CDK4/6i+氟维司群 (n=100)	*P*值
年龄/[岁,*M*(range)]	51(30～74)	53(30～80)	0.238
月经状态			0.755
未绝经	43(42.2)	40(40.0)	
已绝经	59(57.8)	60(60.0)	
激素受体表达状态			0.144
ER^+/PR^-	11(10.8)	18(18.0)	
ER^+/PR^+	91(89.2)	82(82.0)	
DFI			0.030
<24个月	33(32.4)	19(19.0)	
≥24个月	69(67.7)	81(81.0)	
辅助AI治疗			<0.001
是	12(11.8)	77(77.0)	
否	90(88.2)	23(23.0)	
辅助仅SERM			<0.001
是	62(60.8)	13(13.0)	
否	40(39.2)	87(87.0)	
内脏转移			0.472
有	53(52.0)	57(57.0)	
无	49(48.0)	43(43.0)	
转移器官数目			0.665
单个	49(48.0)	45(45.0)	
多个	53(52.0)	55(55.0)	

DFI：无病间隔期；SERM：选择性雌激素受体调节剂。

2.2 疗效分析

至随访截止日期，中位随访时间为20个月。共150例(74.3%)患者达到疾病进展，其中AI联合组70例(68.6%)，氟维司群联合组80例(80.0%)。疗效评价：AI联合组与氟维司群联合组的ORR[32.3%(33/102) *vs* 28.0%(28/100)，$P=0.500$]、CBR[83.3%(85/102) *vs* 81.0%(81/100)，$P=0.665$]差异无统计学意义。见表2。

表 2　202 例晚期乳腺癌患者的疗效评价(例,%)

Tab. 2　Efficacy evaluation of 202 patients with advanced breast cancer (n, %)

疗效评价	CDK4/6i+AI (n=102)	CDK4/6i+氟维司群 (n=100)	*P* 值
CR	0(0)	0(0)	
PR	33(32.3)	28(28.0)	
SD≥ 6m	52(51.0)	53(53.0)	
SD＜6 m	6(5.9)	8(8.0)	
PD	11(10.8)	11(11.0)	
ORR(CR+PR)	33(32.3)	28(28.0)	0.500
CBR(CR+PR+SD≥6个月)	85(83.3)	81(81.0)	0.665

CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；ORR：客观缓解率；CBR：临床获益率。

2.3　生存分析

AI联合组的中位PFS为18.0(95% *CI*：14.9～21.1)个月，氟维司群联合组的中位PFS为13.0(95% *CI*：9.4～16.6)个月，两组差异无统计学意义(*HR*=0.75，95% *CI*：0.54～1.03，*P*=0.066)(图1)。亚组分析结果显示，辅助治疗仅使用过SERM的人群，晚期一线接受CDK4/6抑制剂联合AI的中位PFS [19.0(95% *CI*：9.0～30.0)个月]与CDK4/6抑制剂联合氟维司群氟维司群的中位PFS [23.0(95% *CI*：10.3～35.7)个月]比较，差异无统计学意义(*HR*=0.80，95% *CI*：0.38～1.66，*P*=0.535)(图2)。对于既往AI经治的患者，AI联合组中位PFS为6.0(95% *CI*：0.0～12.8)个月，氟维司群联合组为12.0(95% *CI*：10.4～13.6)个月(*HR*=1.27，95% *CI*：0.62～2.55，*P*=0.513)，差异无统计学意义(图3)。而在DFI≥24个月的患者中，AI联合组中位PFS为19.0(95% *CI*：7.2～30.8)个月，优于氟维司群联合组的13.0(95% *CI*：9.2～16.8)个月(*HR*=0.64，95% *CI*：0.44～0.94，*P*=0.019)(图4)。

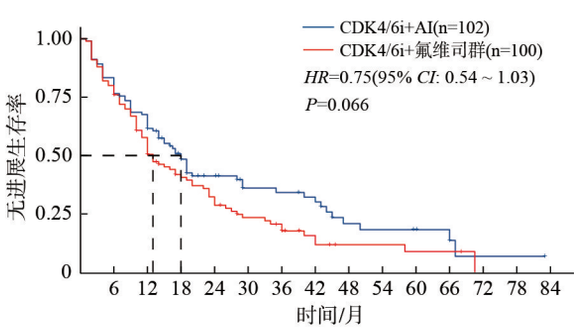

图 1　CDK4/6抑制剂联合AI或氟维司群治疗$HR^+/HER2^-$晚期乳腺癌患者PFS的Kaplan-Meier曲线

Fig. 1　Kaplan-Meier curve of PFS in $HR^+/HER2^-$ advanced breast cancer treated with CDK4/6i combined with AI or Fulvestrant

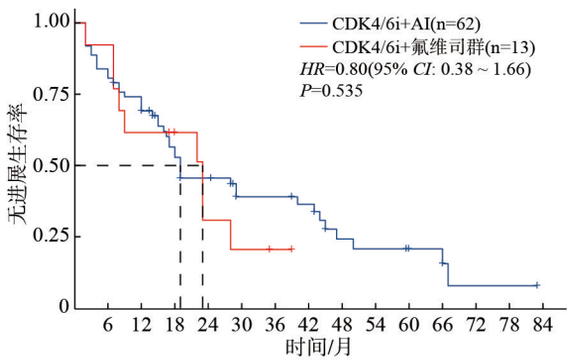

图 2　辅助仅SERM经治亚组PFS的Kaplan-Meier曲线

Fig. 2　Kaplan-Meier curve of PFS in the SERM-treated subgroup

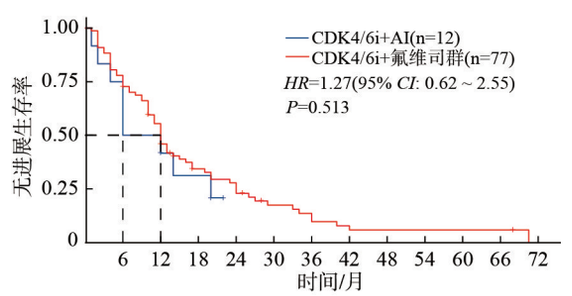

图 3　辅助AI经治亚组PFS的Kaplan-Meier曲线

Fig. 3　Kaplan-Meier curve of PFS in the AI treated subgroup

2.4　安全性

血液学毒性是CDK4/6抑制剂联合AI组和联合氟维司群组主要的不良事件，分别为中性粒细胞减少(72.5% *vs* 70.0%)、白细胞减少(70.6% *vs* 69.0%)和贫血(38.2% *vs* 29.0%)，最常见的3/4级不良事件为中性粒细胞减少(35.3% *vs* 38.0%)。在AI联合组和氟维司群联合组中，非血液学不良事件中乏力最常见(14.7% *vs* 21.0%)，其次为腹泻(12.7% *vs* 19.0%)。未观察到发热性中性粒细胞减少症及任何心脏相关的严重不良事件。因不良事件导致的CDK4/6抑制剂或内分泌药物剂量下调的比例为12.4%(25/202)，其中AI联合组低于氟维司群联合组(6.9% *vs* 18.0%，*P*=0.016，表3)。白细胞/中性粒细胞减少和腹泻是剂量下调的主要原因。

3　讨论

本研究旨在对比CDK4/6抑制剂联合AI或氟维司群在一线救治$HR^+/HER2^-$晚期乳腺癌的疗效和安全性，探究在不同人群中的最佳内分泌配伍方案。结果发现，CDK4/6抑制剂联合AI与联合氟维司群的疗效和安全性相当，即使在辅助AI经治的患者中，两组的PFS也无统计学差异，而在DFI≥24个月的患者中，AI联合组相比氟维司群联合组有更好的PFS获益。两组不良反应可控，AI联合组因

亚组	(疾病进展人数/总人数)/例		中位无进展生存期[月，*M*(95% *CI*)]		风险比(95% *CI*)	*P*值
	CDK4/6i+AI	CDK4/6i+Ful	CDK4/6i+AI	CDK4/6i+Ful		
月经状态						
未绝经	32/43	30/40	16.0 (7.8~24.2)	10.0 (7.5~12.5)	0.86(0.52~1.42)	0.541
已绝经	38/59	50/60	19.0 (6.0~32.0)	17.0 (11.0~23.0)	0.65(0.43~1.00)	0.043
激素状态						
ER+PR-	34/44	24/32	14.0 (9.9~18.1)	13.0 (11.1~15.0)	0.94(0.55~1.59)	0.803
ER+PR+	51/72	61/73	17.0 (12.8~21.2)	11.0 (8.9~13.1)	0.70(0.48~1.01)	0.059
是否合并内脏转移						
无	34/49	33/43	18.0 (15.0~21.0)	22.0 (14.1~29.9)	0.93(0.57~1.51)	0.771
有	36/53	47/57	17.0 (10.6~23.4)	10.0 (7.6~12.4)	0.65(0.42~1.01)	0.047
转移器官数目						
单个	30/49	35/45	19.0 (9.3~28.7)	19.0 (10.4~27.6)	0.64(0.39~1.04)	0.065
多个	40/53	45/55	14.0 (10.1~17.9)	11.0 (8.8~13.2)	0.86(0.56~1.32)	0.473
无病间隔期						
0＜DFI＜24个月	10/10	12/12	8.0 (4.9~11.1)	4.0 (0.0~9.1)	0.63(0.26~1.51)	0.273
DFI≥24个月	46/69	65/81	19.0 (7.2~30.8)	13.0 (9.2~16.8)	0.64(0.44~0.94)	0.019
早期内分泌治疗						
仅SERM经治	43/62	9/13	19.0 (9.0~30.0)	23.0 (10.3~35.7)	0.80(0.38~1.66)	0.535
AI经治	10/12	66/77	6.0 (0.0~12.8)	12.0 (10.4~13.6)	1.27(0.62~2.55)	0.513

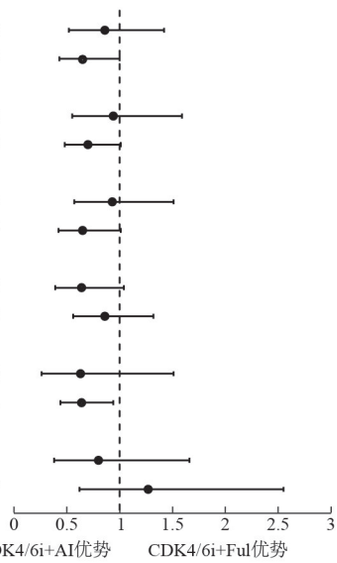

图 4　晚期乳腺癌患者无进展生存影响因素的亚组分析

Fig. 4　Subgroup analysis of influencing factors for progression-free survival in advanced breast cancer

表 3　联合治疗不良反应发生情况(例，%)

Tab. 3　Incidences of adverse reactions in 202 patients (n, %)

不良反应	CDK4/6i+AI (n=102)		CDK4/6i+氟维司群(n=100)	
	1～4级	3～4级	1～4级	3～4级
白细胞减少	72(70.6)	36(35.3)	69(69.0)	38(38.0)
中性粒细胞减少	74(72.5)	44(43.1)	70(70.0)	50(50.0)
贫血	39(38.2)	3(2.9)	29(29.0)	8(8.0)
血小板减少	16(15.7)	5(4.9)	16(16.0)	5(5.0)
ALT升高	19(18.6)	8(7.8)	21(21.0)	9(9.0)
AST升高	20(19.6)	4(3.9)	20(20.0)	4(4.0)
胆红素升高	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	0(0)
恶心	8(7.8)	0(0)	15(15.0)	1(1.0)
呕吐	5(4.9)	0(0)	11(11.0)	2(2.0)
纳差	2(2.0)	0(0)	7(7.0)	0(0)
腹泻	13(12.7)	2(2.0)	19(19.0)	3(3.0)
乏力	15(14.7)	1(1.0)	21(21.0)	0(0)
口腔炎	5(4.9)	1(1.0)	7(7.0)	0(0)
腹痛	3(2.9)	0(0)	9(9.0)	0(0)
反酸	0(0)	0(0)	3(3.0)	0(0)
骨关节痛	23(22.5)	2(2.0)	11(11.0)	1(1.0)
间质性肺炎	1(1.0)	0(0)	2(2.0)	0(0)
注射部位疼痛	0(0)	0(0)	13(13.0)	0(0)

不良反应导致剂量下调的比例更低。

CDK4/6抑制剂联合AI或氟维司群是临床实践中常用的治疗策略，与随机对照临床试验相比，本研究氟维司群联合组的中位PFS为13个月，与多项随机对照实验的中位PFS (9.5～16.4)个月相符[10-11]。但AI联合组的中位PFS为18个月，低于随机对照研究的PFS (22.1～28.2个月)[12-13]。而既往真实世界研究同样存在CDK4/6抑制剂联合AI的PFS低于随机对照研究的情况。Liu等[14]发起的一项真实世界回顾性研究纳入了123例CDK4/6抑制剂联合AI的患者，PFS为17.2个月。多个原因可能导致这种预后的差异。本研究AI联合组既往内分泌原发性耐药的患者占比为10.3%，此类患者对内分泌治疗敏感性较差[15]，对CDK4/6抑制剂联合AI的疗效产生了负面影响。此外，本研究AI联合组纳入了11.7%既往来曲唑或阿那曲唑经治的人群，而CDK4/6抑制剂联合AI的大型临床研究的纳入人群不包含辅助AI经治的患者[12-13]。真实世界研究中的患者群体更加多样化，纳入了一些被排除在临床研究入组标准外的人群，此类患者的身体状况和其他疾病可能影响治疗效果，治疗过程中存在药物减量或暂停治疗的情况，这可能会对治疗效果造成一定负面影响。尽管如此，AI联合组与氟维司群联合组在一线的PFS无统计学差异，表明CDK4/6抑制剂联合AI或氟维司群的疗效接近，这与PARSIFAL研究[16]的结论相似，内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂会对肿瘤细胞产生双重阻断作用[3]，可能使得氟维司群相对于AI的优势不再显著。

进一步的亚组分析显示，既往仅接受过SERM治疗的患者，AI联合组与氟维司群联合组的中位PFS无统计学差异，表明在此类人群中，CDK4/6

抑制剂联合AI或氟维司群均为可选择的治疗方案。在本研究AI经治的亚组中，氟维司群联合组和AI联合组的PFS无统计学差异，疗效相似。FRIEND研究提示在既往AI经治的人群中，单药氟维司群疗效优于AI，但该研究大多数患者既往AI失败或耐药，占比超过70%[17]，而本研究AI联合组的辅助内分泌药物均为非甾体类AI，且83.3%的患者辅助内分泌治疗时长超过2年，58.3%的患者为来曲唑或阿那曲唑停药超过1年后才出现复发转移，这提示对于此类AI类药物敏感性高的人群，晚期一线再使用AI并联合CDK4/6抑制剂的疗效并不劣于氟维司群联合CDK4/6抑制剂。因此，对于非甾体类AI敏感性较高的患者，考虑到口服用药的便利性和患者依从性，后续治疗也可选择CDK4/6抑制剂联合甾体类AI(依西美坦)。此外，对于DFI≥24个月的患者，AI联合组的疗效优于氟维司群联合组。由于辅助内分泌药物均为口服制剂，治疗时长达两年以上的患者，继续使用口服制剂AI联合CDK4/6抑制剂，能够保证治疗的依从性和连续性，可能是AI联合组疗效更佳的原因之一。AI联合组既往内分泌治疗主要为SERM类，既往AI经治的患者仅占比17.6%，与总体人群比较，该比例较低；而氟维司群联合组既往AI经治比例高达81.5%，AI耐药比例较高，对PFS会造成负面影响[18]。AI联合组PFS的置信区间较宽(95% *CI*：7.2～30.8个月)，由于不同患者的年龄、月经状态、既往治疗以及用药过程中的减量或停药情况存在差异，导致个体之间的PFS不同，并且样本量相对较小，难以准确反映整个患者群体的疗效情况，但提出了AI联合组在DFI≥24个月的人群中获得更好疗效这一可能，需展开更大样本量的随机对照研究证实。对于高转移负荷或快速进展患者，可通过影像学技术和基因检测评估潜在的CDK4/6抑制剂耐药风险[19-20]。

本研究中，CDK4/6抑制剂联合AI与联合氟维司群主要的不良反应均为中性粒细胞减少、白细胞减少和贫血，最常见的3/4级不良反应为中性粒细胞减少，这与临床研究一致，但因不良反应导致剂量调整的比例低于临床研究，这样的结果与Taylor-Stokes等[21]的一项美国的真实世界研究中14.4%的剂量下调率结果相近。这可能与部分患者的初始治疗剂量未选择足量有关。真实世界研究提示，较低初始剂量并不影响疗效，但能降低不良事件发生率[21-22]，这也是真实世界研究和随机对照试验的区别。本研究CDK4/6抑制剂联合AI的剂量下调率显著低于氟维司群联合组，表明这种联合策略能维持CDK4/6抑制剂靶向治疗的剂量。

本研究有以下局限性：(1)真实世界研究中，在治疗策略选择上存在不可避免的选择偏倚；(2)回顾性研究，依赖于历史病历数据的收集，不良反应可能被低估。尽管存在以上局限性，本研究结果对于CDK4/6抑制剂治疗$HR^+/HER2^-$晚期乳腺癌的内分泌配伍策略仍有一定参考意义。

综上所述，在$HR^+/HER2^-$晚期乳腺癌一线救治时，AI或氟维司群均为CDK4/6抑制剂可选择的内分泌配伍方案，且安全性良好。对于既往AI经治的患者，应首选CDK4/6抑制剂联合氟维司群，若患者辅助非甾体AI敏感性高，晚期一线可以考虑CDK4/6抑制剂联合甾体类AI；对于DFI≥24个月的患者，CDK4/6抑制剂联合AI有更好的疗效，并且这种联合方案能更好地维持CDK4/6抑制剂的靶向治疗剂量。

作者贡献　刘真：查阅文献，数据收集，构思，统计分析，论文撰写；李健斌：论文评阅，指导分析；刘滨、袁洋、边莉、王涛、张少华：指导分析，验证研究结果；江泽飞：论文审阅，修订，申请获取项目所需资料及基金资助。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明　本论文相关数据暂不共享。

参考文献

1　Han BF，Zheng RS，Zeng HM，et al. Cancer incidence and mortality in China，2022［J］. J Natl Cancer Cent，2024，4（1）：47-53.

2　Howlader N，Altekruse SF，Li CI，et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status［J］. J Natl Cancer Inst，2014，106（5）：dju055.

3　Goel S，Bergholz JS，Zhao JJ. Targeting CDK4 and CDK6 in cancer［J］. Nat Rev Cancer，2022，22（6）：356-372.

4　Morrison L，Loibl S，Turner NC. The CDK4/6 inhibitor revolution：a game-changing era for breast cancer treatment［J］. Nat Rev Clin Oncol，2023，21（2）：89-105.

5　Li JB，Hao CF，Wang K，et al. Chinese society of clinical oncology （CSCO） breast cancer guidelines 2024［J］. Transl Breast Cancer Res，2024，5：18.

6　Li JB，Jiang ZF. Chinese society of clinical oncology breast cancer （CSCO BC） guidelines in 2024：international contributions from China［J］. Cancer Biol Med，2024，21（10）：838-843.

7　Lønning PE. The potency and clinical efficacy of aromatase inhibitors across the breast cancer continuum［J］. Ann Oncol，2011，22（3）：503-514.

（下转第448页）