

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂曲拉西利抗肿瘤作用机制及临床研究进展

郑雪晴, 张 力, 张晓彤

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院呼吸与危重症医学科, 北京 100730)

[摘要] 细胞周期调控异常在肿瘤发生发展过程中发挥着关键作用。细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)家族负责细胞周期调控,其中 CDK4 和 CDK6 的活化使细胞从 G1 期进入 S 期启动有丝分裂。CDK4/6 的过度激活与肿瘤发生密切相关,是抗肿瘤的可能靶点之一。CDK4/6 抑制剂可以通过作用于细胞周期阻滞肿瘤生长,同时影响肿瘤微环境、增强免疫活性,辅助抗肿瘤治疗。曲拉西利是一种小分子、高效、选择性、可逆的 CDK4/6 抑制剂。曲拉西利在化疗前给药可将骨髓中的造血干细胞和髓系及淋巴系祖细胞暂时阻滞于 G1 期,降低化疗引起的细胞毒性损伤,从而保护骨髓及免疫功能。2021 年 2 月,曲拉西利已被美国 FDA 首次批准在广泛期小细胞肺癌(extensive stage small-cell lung cancer, ES-SCLC)的含铂/依托泊苷或含拓扑替康的化疗方案前使用,以减少成人患者化疗引起的骨髓抑制发生率。2022 年 7 月,国家药品监督管理局也批准了曲拉西利应用于既往未接受过系统性化疗的 ES-SCLC 患者。另外,研究表明曲拉西利联合化疗可显著延长转移性三阴乳腺癌患者的生存期,其他曲拉西利相关临床研究仍在进行中。本文系统总结了曲拉西利的抗肿瘤作用机制,并梳理了曲拉西利的临床前及临床研究,以期为临床应用及未来研究提供参考。

[关键词] 曲拉西利;肿瘤治疗;化疗药物;骨髓抑制;免疫调节

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2329-10

Mechanisms and clinical research progress in oncotherapy of trilaciclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor

ZHENG Xue-qing, ZHANG Li, ZHANG Xiao-tong

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

[Abstract] Control of cell cycle progression plays a significant role in tumor development. The cyclin-dependent kinase (CDK) family governs cell cycle progression, and the activations of CDK4 and CDK6 allow cells to transit from G1 phase to S phase to start mitosis. Overactivation of CDK4/6 is closely related to tumor progression, thus CDK4/6 can be used as a potential target of oncotherapy. CDK4/6 inhibitors can not only arrest the tumor cells at G1 phase to prevent tumor overgrowth, but also affect the tumor microenvironment and enhance immune activity. Trilaciclib is a small-molecule CDK4/6 inhibitor, which is highly efficient, selective and reversible. Trilaciclib administrated before chemotherapy can temporarily block the hematopoietic stem cells and progenitor cells in bone marrow at G1 phase to reduce the cytotoxic damage caused by chemotherapy, thus protecting bone marrow and the immune system. Trilaciclib was first approved by FDA in the United States in February 2021 for extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) before platinum/etoposide or topotecan chemotherapy to reduce the incidences of myelosuppression in adult patients. In July 2022, National Medical Products Administration (NMPA) also approved the administration of trilaciclib in patients with ES-SCLC who had not previously received systemic chemotherapy. In addition, the positive effects of trilaciclib on overall survival (OS) were observed in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) treated with chemotherapy. Other clinical studies related to

[作者简介] 郑雪晴,女,博士研究生,主要从事呼吸系统恶性肿瘤研究。E-mail:1608596426@qq.com。

[通讯作者] 张晓彤,女,副主任医师,主要从事呼吸系统恶性肿瘤的诊断及治疗。E-mail:zhangxtpumch@126.com。

trilaciclib were still ongoing. This review summarizes the anti-tumor mechanisms of trilaciclib and the relative preclinical and clinical studies, aiming to provide further reference for clinical application and future research.

[Key words] trilaciclib; oncotherapy; chemotherapy drug; myelosuppression; immune regulation

随着肿瘤治疗的不断发展,新的药物及技术不断涌现,患者生存期逐渐延长,然而对于大部分进展期及难治性肿瘤,化疗仍是治疗的基石。由于细胞毒性药物主要针对增殖活跃的细胞,在杀伤肿瘤细胞的同时,化疗药物对骨髓造血细胞等人体正常细胞亦有毒性。因此在化疗期间可出现各系造血祖细胞和前体细胞的耗竭,造成化疗诱导的骨髓抑制(chemotherapy induced myelosuppression, CIM),表现为中性粒细胞、血小板、红细胞减少,严重威胁患者生命安全^[1]。很多患者由于 CIM 被迫降低化疗剂量甚至中断治疗,影响化疗效果,导致生存期的缩短。一项尼泊尔研究^[2]指出,接受化疗的癌症患者中骨髓抑制发生率高达 52.94%。另一项研究^[3]表明,在使用 FOLFOX 方案进行化疗的结直肠癌患者中,34% 的患者曾由于血细胞减少导致化疗方案的推迟。目前临床治疗中对于 CIM 一般采取“补救性治疗”方式,包括粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、重组血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)、重组人白细胞介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)、红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulating agent, ESA)、输注红细胞或血小板等。但这些处理方式可能会进一步诱发造血干细胞衰竭、增加骨髓增生异常综合征和白血病等风险^[4],并且显著增加患者的经济负担^[5]。根据一篇系统性综述,美国癌症患者单次治疗粒细胞减少的费用高达 1 893 ~

38 583 美元^[5]。上海交通大学附属胸科医院一项研究显示,该院肺癌患者处理 I ~ IV 度骨髓抑制而花费的成本占整个化疗直接卫生成本的 8.43%, 18.37%, 40.09% 和 46.62%^[6]。因此,“补救性”的处理方式已不足以解决化疗患者的临床困境,亟需一种能够在化疗前使用、不影响化疗效果并为骨髓细胞提供预防性保护的药物。曲拉西利是一种高效、选择性、可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂,在化疗前给药可通过将骨髓细胞暂时停滞在 G₁ 期减轻 CIM。同时,曲拉西利能够促进增强抗肿瘤免疫反应,进一步提升肿瘤治疗效果。目前,曲拉西利已在临床中被用于进展期小细胞肺癌的化疗前骨髓保护。本文回顾性总结了曲拉西利的抗肿瘤作用机制,并系统梳理了目前的相关基础及临床研究,以期为未来更广泛的临床应用提供参考。

1 曲拉西利的抗肿瘤作用机制

1.1 抗肿瘤靶点之一 CDK4/6

CDK 家族位于有丝分裂信号下游,负责调控真核生物的细胞周期,其中 CDK4 和 CDK6 的激活控制细胞周期从 G₁ 期进入 S 期启动有丝分裂^[7]。CDK4/6 在与有丝分裂信号通路控制的细胞周期蛋白 D(cyclin D) 结合后被激活,形成的复合物通过选择性地磷酸化肿瘤抑制蛋白 Rb1 和其他 Rb 家族蛋白,解除对于靶基因 *E2F* 表达的限制,启动细胞周期进程、DNA 复制和有丝分裂(见图 1)^[8]。

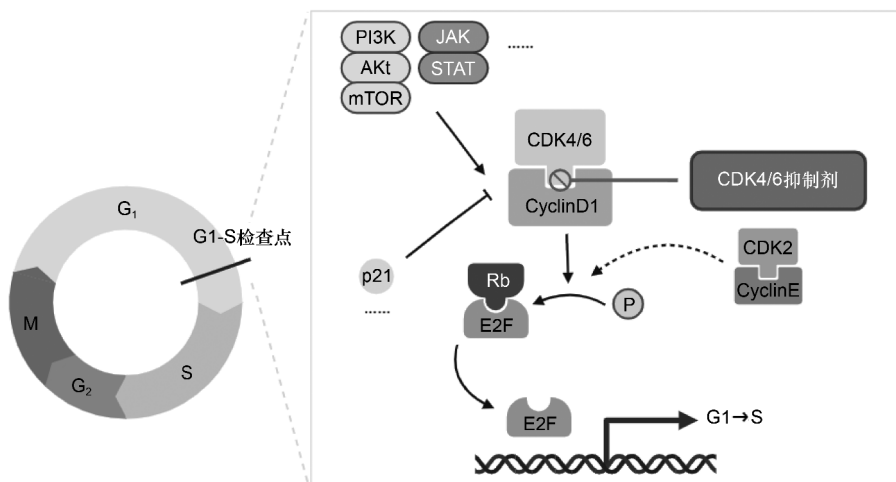


图 1 CDK4/6 抑制剂对细胞周期的作用机制示意图

研究者发现,CDK4/6在许多肿瘤中过度表达或过度激活,通过磷酸化 Rb1 推进 G1 期到 S 期的转换而促进肿瘤的发生。此外,许多癌基因通过 JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK, BTK/NF- κ B 和 Wnt/ β -catenin 等途径激活 CDK4/6-Rb-E2F 通路诱导细胞增殖导致癌症;抑癌基因的突变也可解除 p21^{CIP1} 对 CDK4/6 通路的抑制^[9]。另外,基因敲除研究表明,CDK4/6 可能对于正常细胞非必需^[10]。因此,抑制 CDK4/6 在抑制肿瘤细胞生长的同时或能保护正常细胞的功能,CDK4/6 可能为抗肿瘤治疗的安全靶点^[11]。

1.2 CDK4/6 抑制剂的抗肿瘤作用机制 CDK4/6 的小分子抑制剂靶点位于 CDK4/6 ATP 结合位点,能够抑制 CDK4/6 与 cyclin D 形成复合物,从而阻断下游 E2F 通路,阻止细胞从 G1 期进入 S 期。目前国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)已批准哌柏西利(palbociclib)、瑞波西利(ribociclib)、达尔西利(dalpiciclib)、阿贝西利(abemaciclib)4种抗肿瘤治疗的 CDK4/6 抑制剂(CDK4/6 inhibitor, CDK4/6I)上市。由于 cyclin D1 位于雌激素受体(estrogen receptor, ER)的下游信号通路,ER 的过度激活可导致 CDK4/6 和 cyclin D1 复合体失控,细胞不断进入有丝分裂,促进肿瘤发生。因此以上几种 CDK4/6 抑制剂均在治疗激素受体(hormone receptor, HR)阳性、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阴性的乳腺癌中获得成功。此外,众多 CDK4/6 抑制剂也已进入或即将进入临床试验用于多种肿瘤的治疗^[12]。不同于上述已获批 CDK4/6,另一种被美国 FDA 批准上市的 CDK4/6 抑制剂曲拉西利(trilaciclib)则用于减少广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)化疗引起的骨髓抑制。曲拉西利的骨髓保护作用机制显著区别于目前批准用于治疗激素受体阳性(HR+)乳腺癌的其他口服 CDK4/6 抑制剂的骨髓抑制作用机制。目前,已获批用于激素受体阳性乳腺癌治疗的长效口服 CDK4/6 抑制剂可显著抑制包括激素受体阳性乳腺癌在内的 CDK4/6 依赖型肿瘤的细胞增殖,抑制细胞的异常复制,同时持续阻断骨髓中造血干细胞/祖细胞(HSPC)的增殖而导致骨髓抑制。曲拉西利是一种高效、选择性、可逆的 CDK4/6 抑制剂,在化疗前给药可通过将骨髓细胞暂时停滞在 G1 期减轻 CIM。

由于 CDK4/6 抑制剂使细胞周期停滞的作用依

赖于 Rb1,因此肿瘤治疗中的药物敏感性与 Rb1 基因密切相关。在小细胞肺癌(SCLC)、三阴性乳腺癌、晚期前列腺癌等肿瘤中 Rb1 基因失活较常见,因此使用 CDK4/6 抑制剂无法通过将肿瘤细胞停滞在 G1 期阻止肿瘤生长。Rb1 基因未失活的肿瘤对 CDK4/6 抑制剂更敏感,但易形成多种耐药机制:部分肿瘤不依赖 CDK4/6,而是通过 CDK2 的激活使 Rb1 磷酸化;部分肿瘤通过其他通路上调 CDK4/6 的表达或激活 CDK4/6^[13]。在这些情况下,CDK4/6 抑制剂联合其他药物治疗可以增强抗肿瘤的有效性和持久性。在联合使用化疗药物时,考虑到 CDK4/6 抑制剂抑制细胞分裂的作用机制,理论上 CDK4/6 抑制剂可能会对化疗药物对肿瘤细胞的细胞毒作用产生拮抗。根据目前的临床前和临床试验结果,大部分研究得出 CDK4/6 抑制剂和化疗药物可能通过细胞周期以外的其他机制达到协同抗肿瘤的作用,但少部分研究发现了 CDK4/6 抑制剂与细胞周期停滞相关的削弱化疗效果的现象。这种拮抗作用有可能通过错开化疗药物和 CDK4/6 抑制剂的给药时间和剂量转化为化疗后持续抑制肿瘤生长的协同作用^[13]。

1.3 曲拉西利在 CDK4/6 抑制剂中的特点 对于 SCLC 等不依赖于 CDK4/6 的肿瘤,CDK4/6 抑制剂无法通过使肿瘤细胞停滞在 G1 期发挥抗肿瘤作用。但由于骨髓细胞的增殖依赖于 CDK4/6,因此可以利用这一生物学特性,在化疗期间保障药物对肿瘤细胞的杀伤作用的同时,通过减轻 CIM、保护骨髓和免疫系统提升化疗效果。因此,CDK4/6 抑制剂的设计需具备以下特点:首先,作为首款保护正常细胞的骨髓保护药物,更需避免药物的毒副作用。与 CDK2 相比,CDK4/6 抑制剂对 CDK4 和 CDK6 表现出更高的活性和选择性。CDK2 和 CDK4/6 的活性部位同源性较高,选择性不足的 CDK4/6 抑制剂可同时抑制 CDK2,使细胞停滞在 S 期,导致胃肠道毒性,并增加化疗的细胞毒性。其次,既往研发的 CDK4/6 抑制剂均为口服给药,半衰期较长,重复给药可造成药物剂量累积,可能使骨髓细胞的增殖长期停滞。为精确控制 HSPC 在化疗药物产生细胞毒作用期间于 G1 期停滞,并在之后重新快速进入细胞周期进行增殖,研发一种静脉注射半衰期较短的化合物较为理想^[14]。研究人员根据目标特性进行药物设计后,对 CDK4 选择性较 CDK2 高 100 倍以上、能使 Rb1 功能正常的 HS68 成纤维细胞停滞

在 G1 期的化合物进行筛选,再通过药动学特性和体内对于 HSPC G1 期停滞作用的药效学分析确定了曲拉西利,微流控技术检测结果表明,曲拉西利能够可逆地抑制 CDK4/cyclin D1 和 CDK6/cyclin D3,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 1 和 4 nmol·L⁻¹,与其他 CDK/cyclin 复合体家族成员相比具有高度选择性^[14]。

1.4 曲拉西利的骨髓保护作用 体外研究发现,对于依赖 CDK4/6 的细胞系,曲拉西利处理后 16 h 可完全阻断 Rb 的磷酸化,处理 24 h 可使 98% 的细胞停滞在 G1 期,药物洗脱后细胞可重新进入细胞周

期,并表现出正常的细胞周期动力学。但对于不依赖 CDK4/6 或 Rb 缺失的细胞株则未观察到曲拉西利对 Rb 的影响和 G1 期的停滞作用,证明了曲拉西利对于 CDK4/6 的高选择性及抑制的可逆性(见表 1)。随后在动物模型中也证实了曲拉西利对骨髓中的 HSPC 增殖存在剂量依赖性的可逆性抑制作用,并在给药 24 h 后恢复正常^[14]。在小鼠模型中观察到不同细胞类型对 CDK4/6 抑制剂的敏感性不同,由高到低分别为 T 细胞、HSPC、B 细胞、成熟髓系细胞、红细胞^[4]。

表 1 曲拉西利相关基础研究

作者	年份	实验模型	结论	PMID
Bisi JE 等 ^[14]	2016	细胞系 HS68、WM2664(依赖 CDK4/6); 细胞系 A2058(不依赖 CDK4/6) 小鼠、犬 细胞系 HS68:加入化疗药物孵育 小鼠:依托泊苷或 5-FU 单次处理 RB 缺失的 SCLC 细胞系:顺铂或依托泊苷 孵育 SCLC 异种移植小鼠:托泊替康单次处理	曲拉西利仅能使依赖 CDK4/6 的细胞暂时停滞在 G1 期 曲拉西利可使动物骨髓中的造血干细胞暂时停滞在 G1 期 曲拉西利可减轻化疗药物对 HS68 细胞的 DNA 损伤和细胞凋亡 曲拉西利可减轻化疗药物诱导的骨髓抑制 曲拉西利不影响化疗药物的肿瘤细胞毒性 曲拉西利不会削弱化疗药物对肿瘤生长的抑制作用	26826116
He SH 等 ^[4]	2017	小鼠 小鼠:5-FU 重复处理	不同骨髓细胞对曲拉西利的敏感性不同 曲拉西利可减轻化疗药物造成的严重骨髓抑制,保护 HSPC 长期功能	28446688
Deng JH 等 ^[15]	2018	CD ₄ ⁺ T 细胞 NSCLC 小鼠模型 NSCLC 小鼠模型:抗 PD-1 单抗处理	曲拉西利促进 CD ₄ ⁺ T 细胞活化 曲拉西利可提升 TIL 中 CD ₄ ⁺ T 和 CD ₈ ⁺ T 细胞的比例,削弱肿瘤微环境中对于 Th1 的抑制作用,保留外周 T 细胞功能,缓解 Treg 的免疫抑制作用 曲拉西利可与抗 PD-1 单抗形成抗肿瘤的协同作用	29101163
Lai AY 等 ^[16]	2020	结肠癌小鼠模型 结肠癌小鼠模型:奥沙利铂、抗 PD-L1 单抗处理	曲拉西利上调肿瘤细胞免疫相关途径基因表达 曲拉西利联合治疗可延长生存期	33004541

5-FU:5-氟尿嘧啶;HSPC:造血干细胞;SCLC:小细胞肺癌;NSCLC:非小细胞肺癌;Th1:辅助性 T 细胞 1;PMID:PubMed 唯一标识码;TIL:浸润性淋巴细胞

用曲拉西利或溶剂处理 HS68 细胞系 16 h 后,分别加入依托泊苷、卡铂、喜树碱、多柔比星等化疗药物共孵育,发现曲拉西利能够通过将细胞暂时停滞于 G1 期减轻化疗药物诱导的 DNA 损伤和细胞凋亡。在小鼠模型中,灌胃曲拉西利或溶剂 30 min 后给予依托泊苷或 5-氟尿嘧啶(5-FU),发现曲拉西利明显降低了化疗诱导的骨髓细胞凋亡,并使中性粒细胞、淋巴细胞、红细胞、血小板在化疗后更快

恢复^[14]。在重复使用 5-FU 处理的小鼠模型中,当给药间隔为 7~10 d 时,在每次给药前给予曲拉西利,显著减少了致命性骨髓抑制;当给药间隔为 21 d 时,曲拉西利组的小鼠化疗后外周血细胞计数恢复更快,骨髓衰竭比例较低,长期 HSPC 的功能更佳^[4]。

另外,在 SCLC 细胞系和异种移植小鼠模型中的体内外实验表明,联合应用曲拉西利不会拮抗顺

铂、依托泊苷、拓扑替康等化疗药物对 SCLC 的细胞毒性^[14]。

1.5 曲拉西利的免疫调节作用 研究表明,同其他 CDK4/6 抑制剂类似,曲拉西利也能够影响肿瘤微环境、促进抗肿瘤免疫反应,从而提升抗肿瘤疗效。在体外实验中,曲拉西利能够通过增加活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell,NFAT)的转录活性促进 CD₄⁺ T 细胞活化并分泌更高水平的白细胞介素 2(IL-2)。在人类 NSCLC 基因工程小鼠模型上使用曲拉西利能够增加辅助性 T 细胞 1(Th1)趋化因子(CXCL)9 和 CXCL10 的水平、提升肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)中 CD₄⁺ 和 CD₈⁺ T 细胞的比例^[15]。

同时,体外研究表明,曲拉西利能够通过调动 CD₄⁺ T 细胞活性,与程序性死亡受体 1(programmed death-1,PD-1)抑制剂协同降低 C-C 基元配体(CCL)1,CCL2,CCL3 水平,从而减轻在肿瘤微环境中对于 Th1 的抑制作用。此外,曲拉西利还能够降低淋巴细胞上共抑制分子 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋

白 4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4,CTLA4)及 IL-6,IL-10,IL-23 的表达水平,从而减轻在肿瘤微环境中对于 Th1 的抑制作用。在人类 NSCLC 基因工程小鼠模型中也发现曲拉西利与抗 PD-1 单抗联合治疗可增强 TIL 中 CD₈⁺ 干扰素 γ (interferon γ , IFN γ)及 CD₄⁺ T 细胞 IL-2 的分泌,并通过激活 T 细胞对抗肿瘤生长起到协同作用^[15]。在小鼠结肠癌模型中,曲拉西利联合奥沙利铂及抗程序性死亡配体 1(PD-L1)抗体治疗可延长小鼠生存期^[16]。

另外,用曲拉西利处理荷瘤小鼠能够增加脾脏中活性 CD₈⁺ T 细胞的比例以及 CD₈⁺ T 细胞分泌 IFN γ 的水平,保留外周 T 细胞功能,同时缓解 Treg 介导的免疫抑制作用。曲拉西利的加入还能够上调肿瘤细胞免疫相关途径的基因表达^[15-16]。

上述曲拉西利的免疫调节作用大多不依赖 Rb 家族蛋白,因此对于 *RBI* 基因表达阴性的肿瘤可能同样适用。

2 曲拉西利的临床研究进展

具体见表 2。

表 2 目前已注册的曲拉西利相关临床试验

研究编号 (研究名称)	纳入 人群	研究状态	研究类型	治疗方案	主要结果	资助机构
NCT01042379 (I-SPY)	乳腺癌	招募中	II 期临床研究	曲拉西利、紫杉醇、多柔比星、环磷酰胺、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗	—	Quantum Leap Healthcare Collaborative
NCT02243150 (G1T28-01)	健康志愿者	完成	I 期临床研究	组 1:曲拉西利 组 2:安慰剂	健康受试者对曲拉西利耐受良好	G1 Therapeutics, Inc.
NCT02499770 (G1T28-02)	进展期小细胞肺癌	完成	I b/II 期临床研究	组 1:曲拉西利、卡铂、依托泊苷 组 2:安慰剂、卡铂、依托泊苷	曲拉西利组较安慰剂组 ≥ 3 级的化疗相关不良事件显著减少,抗肿瘤疗效无显著提升	G1 Therapeutics, Inc.
NCT02514447 (G1T28-03)	进展期小细胞肺癌	终止	I b/II a 期临床研究	组 1:曲拉西利、托泊替康 组 2:安慰剂、托泊替康	曲拉西利组较安慰剂组粒细胞缺乏症发生率以及第 1 周期粒细胞缺乏症持续时间显著降低	G1 Therapeutics, Inc.
NCT02978716 (G1T28-04)	转移性三阴性乳腺癌	终止	II 期临床研究	组 1:吉西他滨、卡铂 组 2:曲拉西利、吉西他滨、卡铂 组 3:曲拉西利、吉西他滨、卡铂	曲拉西利组吉西他滨和卡铂的化疗剂量增加,显著延长患者的总生存期	G1 Therapeutics, Inc.

研究编号 (研究名称)	纳入 人群	研究状态	研究类型	治疗方案	主要结果	资助机构
NCT03041311 (G1T28-05)	进展期小细 胞肺癌	终止	II期临床研究	组1:曲拉西利、卡铂、依托 泊苷、阿替利珠单抗 组2:安慰剂、卡铂、依托泊 苷、阿替利珠单抗	曲拉西利组较安慰剂 组粒细胞缺乏症发 生率以及第1周期 粒细胞缺乏症持续 时间显著降低	G1 Therapeutics, Inc. Roche-Genentech
NCT04504513	小细胞肺癌	批准上市	扩展药物项目 (expanded ac- cess program, EAP)	曲拉西利	—	G1 Therapeutics, Inc. Bionical Emas
NCT04799249 (PRESERVE2)	三阴乳腺癌	正在进行	III期临床研究	组1:曲拉西利、吉西他滨、 卡铂 组2:安慰剂、吉西他滨、卡铂	—	G1 Therapeutics, Inc.
NCT04863248 (PRESERVE4)	转移性非小 细胞肺癌	终止	II期临床研究	组1:曲拉西利、多西他赛 组2:安慰剂、多西他赛	纳入人数较少,无法完 成分析	G1 Therapeutics, Inc.
NCT04887831 (PRESERVE3)	局部进展期/ 转移性膀 胱癌	正在进行	II期临床研究	组1:曲拉西利、吉西他滨、 顺铂/卡铂、阿维单抗 组2:吉西他滨、顺铂/卡 铂、阿维单抗	—	G1 Therapeutics, Inc.
NCT04902885 (TRACES)	进展期小细 胞肺癌	完成	III期临床研究	组1:曲拉西利、卡铂、依托 泊苷 组2:安慰剂、卡铂、依托泊苷 组3:曲拉西利、托泊替康 组4:安慰剂、托泊替康	240 mg·m ⁻² 曲拉西利 在中国患者中耐受 性良好、药动学与国 际结果类似,曲拉西 利组第1周期内粒 细胞缺乏症持续时 间显著缩短	Jiangsu Simcere Pharma- ceutical Co. Ltd. G1 Therapeutics, Inc.
NCT05071703	进展期小细 胞肺癌	正在进行	IV期临床研究, 真实世界	曲拉西利、卡铂、依托泊苷、 托泊替康	使用曲拉西利后第1 周期内粒细胞缺乏 症发生率为3.3%, 所有周期累计发生 率为6.7%	Jiangsu Simcere Pharma- ceutical Co. Ltd. G1 Therapeutics, Inc.
NCT05112536	三阴乳腺癌	完成	II期临床研究	单臂:曲拉西利、多柔比星、 环磷酰胺、帕博利珠单 抗、紫杉醇、卡铂	曲拉西利增强了肿瘤 中的T细胞浸润,可 能会提升肿瘤中 CD ₈ ⁺ T细胞/Treg细 胞的比例	G1 Therapeutics, Inc.
NCT05113966	三阴乳腺癌	正在进行	II期临床研究	单臂:曲拉西利、戈沙妥珠 单抗	—	G1 Therapeutics, Inc.
NCT05578326	铂类复发性 进展期小 细胞肺癌	招募中	II期临床研究	单臂:曲拉西利、卢比克替定	—	UNC Lineberger Compre- hensive Cancer Center G1 Therapeutics, Inc.
ChiCTR2300070061	进展期小细 胞肺癌	未开始	IV期临床研究, 真实世界	曲拉西利	—	

2.1 曲拉西利的安全性、药理学及药效学研究 在首个 I 期临床试验(NCT02243150)中共有 45 例健康志愿者入选,其中 36 例接受 6~196 mg·m⁻²不同浓度的曲拉西利治疗,另外 9 例接受安慰剂治疗,均静脉滴注 30 min(见表 2)。受试者在所有剂量下耐受性良好,最常见的治疗突发不良事件(treatment emergent adverse events, TEAEs)为头痛和恶心,所有中度 TEAE 均可在 24 h 内自发缓解,没有严重或危及生命的 TEAE^[4]。

给药剂量在 200~700 mg·m⁻²时,曲拉西利的最大血浆浓度(C_{max})呈剂量比例增加,多次给药后无药物蓄积。曲拉西利在体内分布广泛,稳态分布体积为 1 130 L,主要经粪便清除,平均半衰期约 14 h,清除率约为 158 L·h⁻¹。年龄(19~80 岁)、性别、种族、轻至中度肾损害、轻度肝损害对曲拉西利在体内的药理学无显著差异。与伊曲康唑、利福平或咪达唑仑联用时对曲拉西利的药理学无显著影响。使用曲拉西利时不会影响拓扑替康的药理学,但可使二甲双胍的 C_{max}和血浆总暴露量分别增加 65%和 81%、肾脏清除率降低 37%^[17]。

在健康受试者中,单次注射 96 或 192 mg·m⁻²曲拉西利时可抑制 CD₄₅⁺/CD₃⁺ 淋巴细胞的增殖。剂量为 192 mg·m⁻²时,所有骨髓祖细胞亚群的 G1 期细胞比例均可增加,并在曲拉西利注射 24 h 后增幅达到最大,在 32 h 后逐渐恢复,表明曲拉西利能够在人体内使骨髓细胞暂时停滞在 G1 期^[4]。另外,在高于 240 mg·m⁻²的临床给药剂量时,曲拉西利对心脏电生理的 QTc 间期可产生剂量依赖性的延长作用,其机制未明^[17]。

2.2 曲拉西利对于 ES-SCLC 的治疗 SCLC 是一种低分化高级别的神经内分泌恶性肿瘤,其中超过 70% 的患者在诊断时已发生远处转移,5 年生存率约为 6.7%,约占所有肺癌的 14%,是侵袭性最强、死亡率最高的肺癌亚型^[18-20]。目前,化疗仍然是 ES-SCLC 治疗的基石,长期以来一线治疗为铂类联合依托泊苷,短期缓解率为 40%~70%,但均会耐药复发。自 2019 年的 IMPower133 和 CASPIAN 临床试验后,抗 PD-L1 抗体阿替利珠单抗(atezolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)与依托泊苷和卡铂联合治疗成为了 ES-SCLC 的新一线治疗方案,显著提高了 1.5~3 年的生存率^[21-22]。然而一线方案的复发率仍然较高,拓扑异构酶 I 抑制剂拓扑替康(topotecan)成为经典的二线治疗方案,后经过 II 期篮子试

验,致癌基因转录抑制剂卢比克替定(lurbinectedin)也被纳入二线方案^[23]。

在经典方案中,铂类联合依托泊苷及拓扑替康治疗 ES-SCLC 均会导致 CIM 的出现。由于 SCLC 的患者超过一半在确诊时年龄≥65 岁,常合并多种并发症,因此更不易耐受 CIM,并可能出现继发感染、出血、疲劳等风险,导致药物剂量的减少、疗效减弱^[24]。因此,CIM 的预防对于 ES-SCLC 患者意义重大。而 ES-SCLC 这种 RB 基因缺失、依赖化疗、深受 CIM 掣肘的肿瘤正好可以测试曲拉西利的保护骨髓作用。

NCT02499770 是一项多中心的 I b/II 期临床研究,所有患者在 d1 接受卡铂治疗,d1~d3 接受依托泊苷治疗,每 21 d 为 1 个治疗周期。其第一部分为 I b/II a 临床研究阶段,所有患者在每日化疗前静注 1 次曲拉西利,第 1 组 10 例静注 200 mg·m⁻²,第 2 组 9 例静注 240 mg·m⁻²。结果显示第 2 组患者报告的 3 级血液学不良反应(adverse effects, AEs)和实验室异常均更少,使用 G-CSF、ESA、红细胞及血小板输注次数也更少,因此 240 mg·m⁻²更适合作为 II 期临床试验推荐剂量(recommended phase II dose, RP2D)。第 2 部分为 II 期双盲临床试验,39 例患者在每日化疗前静注 240 mg·m⁻²曲拉西利,38 例患者静注安慰剂。与安慰剂组相比,曲拉西利组出现治疗周期延迟及化疗剂量减少的频率显著更低,在第 1 周期粒细胞缺乏症的持续时间显著更短,治疗过程中发生主要血液学不良事件(major adverse haematological events, MAHE)、出现粒细胞缺乏症、粒细胞缺乏症时间>5 d、需要使用 G-CSF、输注红细胞的比例显著更低。两组在抗肿瘤的无疾病进展期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)方面无显著差异^[25]。另外,在免疫方面,曲拉西利组相比安慰剂组保留了外周血中的 CD₁₉⁺ B 细胞水平,增加了总 T 细胞、CD₄⁺ 和 CD₈⁺ T 细胞数量以及效应 CD₄⁺ 和 CD₈⁺ T 细胞的比例^[16]。

NCT02514447 是 I b/II a 期双盲临床研究,61 例患者被随机分为两组,分别在服用拓扑替康(d1~d5,周期 21 d)前静脉滴注曲拉西利 240 mg·m⁻²(32 例)或安慰剂(29 例)。曲拉西利组明显降低了出现粒细胞缺乏症的患者比例以及第 1 周期中粒细胞缺乏症发热的平均天数,提升了患者在治疗期间的自我感受。在不良反应及抗肿瘤作用的 PFS 和 OS 方面,两组无显著差异^[26]。

综合分析上述 1 项 I 期临床研究及 2 项 I b/II 期临床研究的药动学和药效学参数、骨髓细胞抑制水平及安全性,确定 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 作为 RP2D,并用于随机双盲的多中心 II 期临床研究(NCT03041311)^[27]。107 例患者在 d 1 静脉滴注卡铂、依托泊苷、阿替利珠单抗,在 d 2 ~ d 3 继续滴注依托泊苷,每 21 d 为 1 个周期。其中 54 例患者在每日治疗前静脉滴注曲拉西利,53 例滴注安慰剂。曲拉西利组中出现 4 级粒细胞缺乏症、3/4 级血小板减少的患者比例以及第 1 周期 4 级粒细胞缺乏症的平均天数显著减少,全因化疗剂量减少率显著降低,患者的自我感受明显提升。不良反应及抗肿瘤作用的 PFS 和 OS 方面两组间无显著差异。免疫方面,抗肿瘤治疗有反应的患者中,使用了曲拉西利的患者外周 T 细胞扩增明显增加^[28]。

对 ES-SCLC 患者 3 项 II 期临床研究的汇总结果进一步支持了曲拉西利的骨髓保护效果。与安慰剂组相比,曲拉西利组显著减少了治疗期间的粒细胞缺乏症(4 级)、3/4 级贫血、3/4 级血小板减少症发生率,总体减少了 MAHE 的发生率;在支持治疗方面显著降低了 G-CSF 的给药患者比例以及第 5 周后输注红细胞以及 ESA 的患者比例,减少了血液毒性相关药物管理以及化疗药物减量事件;生活质量方面,曲拉西利显著降低了患者报告生活质量相关指标恶化的风险;安全性及抗肿瘤作用在两组之间无显著差异^[29-31]。另外,亚组分析显示, ≥ 65 岁的患者可能对曲拉西利的骨髓保护作用获益更大^[32]。卫生经济学分析发现,化疗前应用曲拉西利可以通过减少骨髓抑制相关不良反应为患者节约成本并改善生活质量,可能具有成本效益^[33]。

在中国 ES-SCLC 患者中进行的 III 期临床试验 TRACES 结果与上述结果类似,在卡铂/依托泊苷或拓扑替康给药前使用曲拉西利可显著缩短第 1 周期严重中性粒细胞减少持续时间,显著降低粒细胞缺乏症和粒细胞缺乏症发热的发生率、各周期使用 G-CSF 次数、MAHE 以及 3/4 级血液学毒性的发生率^[34]。另外,在海南进行的真实世界研究结果也支持曲拉西利能够全面降低化疗引起的骨髓抑制发生率,提高中国 ES-SCLC 患者对化疗的耐受性^[35]。

2.3 曲拉西利对于三阴乳腺癌的治疗 三阴乳腺癌是在免疫组化中 ER、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和 HER2 均无表达的乳腺癌,约占全球乳腺癌的 15% ~ 20%^[36]。与其他类型乳腺癌相比,

三阴乳腺癌发病年龄早、侵袭性强,超过 1/3 发展为转移性乳腺癌^[37]。由于缺乏受体,三阴乳腺癌对内分泌治疗或 HER2 靶向治疗不敏感,主要依赖化疗,同样面临 CIM 导致的化疗剂量受限等问题^[38]。在一项多中心 II 期临床研究(NCT02978716)中,102 例局部复发或转移的三阴乳腺癌患者被分为 3 组,第 1 组(34 例)在 d 1, d 8 注射吉西他滨和卡铂,第 2 组(33 例)在 d 1, d 8 化疗前接受曲拉西利静脉注射,第 3 组(35 例)在 d 2, d 9 接受化疗,并在 d 1, d 2, d 8, d 9 均接受曲拉西利静脉注射,每 21 d 为 1 个周期。结果表明,化疗前静脉注射曲拉西利显著降低了 5 周后红细胞输注次数,但没有显著减少第 1 周期中性粒细胞缺乏症的持续时间和治疗期间出现粒细胞缺乏症的次数。抗肿瘤作用方面,第 2 和第 3 组均增加了吉西他滨和卡铂的化疗剂量,并显著延长了三阴乳腺癌患者的 OS,但对 PFS 无显著影响。安全性方面 3 组间无显著差异^[39]。免疫相关探索研究发现,加入曲拉西利能够增强 T 细胞的激活并增加患者体内的效应 CD_8^+ T 细胞数量^[39-40]。亚组分析显示,三阴乳腺癌是否依赖 CDK4/6 对于曲拉西利的疗效无显著影响,而曲拉西利在 PD-L1 阳性以及 $\text{IFN}\gamma$ 阳性的患者中生存期延长更显著,提示曲拉西利可能是通过增强抗肿瘤免疫反应促进化疗药物的抗肿瘤疗效^[40]。另外,一项 II 期临床试验(NCT05113966)的前期结果表明,相比于单用戈沙托珠单抗治疗三阴乳腺癌患者,加用曲拉西利能够降低粒细胞减少、贫血、血小板减少、疲劳、恶心等不良反应^[41]。目前 III 期临床试验 PRESERVE2(NCT04799249)正在进行中,旨在进一步评估曲拉西利对局部晚期或转移性三阴乳腺癌患者接受化疗后生存期的影响^[42]。

2.4 曲拉西利对于结直肠癌的治疗

2020 年开启的 III 期临床试验 NCT04607668 用于评估曲拉西利在 FOLFOXIRI 方案 + 贝伐珠单抗治疗的晚期结直肠癌患者中的骨髓保护和抗肿瘤效果。根据 2023 年 2 月 G1 Therapeutics 公司发布的结果,曲拉西利显著减少了粒细胞缺乏症的发生率和平均持续时间,但由于早期抗肿瘤疗效数据显示安慰剂组总缓解率较曲拉西利组更高(61% vs 50%),此研究被提前终止。

3 展望

2021 年 2 月,曲拉西利经美国 FDA 批准用于 ES-SCLC 患者接受铂类/依托泊苷或含拓扑替康的

化疗方案前,以降低化疗引起的骨髓抑制发生率^[43]。2022年7月,国家药品监督管理局也批准曲拉西利用于既往未接受过系统性化疗的ES-SCLC患者,在接受含铂类药物联合依托泊苷方案治疗前预防性给药。同时,曲拉西利也被纳入《美国国立综合癌症网络(NCCN)小细胞肺癌临床实践指南2022.v2版》、《中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌诊疗指南2022版》,为肿瘤治疗提供了对抗骨髓抑制的新方法。曲拉西利预防骨髓抑制的临床价值并不局限于SCLC,基于CDK4/6抑制剂的特性,对化疗敏感而对CDK4/6抑制剂不敏感的肿瘤均有可能通过曲拉西利改善CIM。据推算,我国目前每年新发需要化疗的肿瘤患者达280万,预计2040年将继续快速增长至约420万,预防性骨髓保护的需求也将随之上升^[44]。目前,曲拉西利在乳腺癌、NSCLC、膀胱癌等其他肿瘤中的临床试验正在开展,未来曲拉西利在临床应用中的扩展空间十分广阔。另外,随着肿瘤治疗药物的发展,抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)也逐渐应用于多种肿瘤的临床治疗,然而骨髓抑制也是ADC药物的常见不良反应之一^[45-46]。目前正在进行的II期临床试验NCT05113966的早期结果表明,曲拉西利在三阴乳腺癌中对戈沙托珠单抗的骨髓抑制可能存在预防作用,未来曲拉西利有望在ADC治疗中提供骨髓保护。此外,基于曲拉西利对抗肿瘤免疫作用的正向作用以及CDK4/6抑制剂其他潜在的抗肿瘤机制,曲拉西利联合免疫及其他靶向治疗可能将形成新的临床治疗途径,进一步提高肿瘤患者的生命长度和生存质量。

[参 考 文 献]

[1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中西医结合专家委员会:抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(11):1020-1027.

[2] SAH SK, KARN A, SHAH A, et al. Incidence and attributes of chemotherapy induced myelotoxicity, anemia and neutropenia in adults with cancer in Nepal: a cross-sectional observational study [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(8): 1823-1830.

[3] KOGAN LG, DAVIS SL, BROOKS GA. Treatment delays during FOLFOX chemotherapy in patients with colorectal cancer: a multicenter retrospective analysis [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(5): 841-846.

[4] HE SH, ROBERTS PJ, SORRENTINO JA, et al. Transient CDK4/6 inhibition protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced exhaustion [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(387): eaal3986.

[5] LIOU SY, STEPHENS JM, CARPIUC KT, et al. Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: a systematic review [J]. *Clin Drug Investig*, 2007, 27(6): 381-

396.

[6] 王晓辉,朱珺,赵东. 肺癌化疗不良反应的经济学研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2012, 32(5):657-660.

[7] DURONIO RJ, XIONG Y. Signaling pathways that control cell proliferation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(3): a008904.

[8] PAGANO M, THEODORAS AM, TAM SW, et al. Cyclin D1-mediated inhibition of repair and replicative DNA synthesis in human fibroblasts [J]. *Genes Dev*, 1994, 8(14): 1627-1639.

[9] O'SULLIVAN CC. Overcoming endocrine resistance in hormone-receptor positive advanced breast cancer-the emerging role of CDK4/6 inhibitors [J]. *Int J Cancer Clin Res*, 2015, 2(4): 029.

[10] MALUMBRES M, SOTILLO R, SANTAMARÍA D, et al. Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6 [J]. *Cell*, 2004, 118(4): 493-504.

[11] QI JT, OUYANG ZQ. Targeting CDK4/6 for anticancer therapy [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 685.

[12] FASSL A, GENG Y, SICINSKI P. CDK4 and CDK6 kinases: from basic science to cancer therapy [J]. *Science*, 2022, 375(6577): eabc1495.

[13] ROBERTS PJ, KUMARASAMY V, WITKIEWICZ AK, et al. Chemotherapy and CDK4/6 inhibitors: unexpected bedfellows [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(8): 1575-1588.

[14] BISI JE, SORRENTINO JA, ROBERTS PJ, et al. Preclinical characterization of G1T28: a novel CDK4/6 inhibitor for reduction of chemotherapy-induced myelosuppression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 783-793.

[15] DENG JH, WANG ES, JENKINS RW, et al. CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2): 216-233.

[16] LAI AY, SORRENTINO JA, DRAGNEV KH, et al. CDK4/6 inhibition enhances antitumor efficacy of chemotherapy and immune checkpoint inhibitor combinations in preclinical models and enhances T-cell activation in patients with SCLC receiving chemotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000847.

[17] COSELATM. Trilaciclib: US prescribing information [EB/OL]. [2023-06-08]. <https://www.g1therapeutics.com/cosela/pi/>.

[18] ASGHAR U, WITKIEWICZ AK, TURNER NC, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(2): 130-146.

[19] LITVAK A, PIETANZA MC. Bronchial and thymic carcinoid tumors [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30(1): 83-102.

[20] TARIQ S, KIM SY, MONTEIRO DE OLIVEIRA NOVAES J, et al. Update 2021: management of small cell lung cancer [J]. *Lung*, 2021, 199(6): 579-587.

[21] HORN L, MANSFIELD AS, SZCZĘSNA A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229.

[22] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN YB, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929-1939.

[23] TRIGO J, SUBBIAH V, BESSE B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 645-654.

[24] BALDUCCI L, EXTERMANN M. Management of cancer in the older person: a practical approach [J]. *Oncologist*, 2000, 5(3): 224-237.

[25] WEISS JM, CSOSZI T, MAGLAKELIDZE M, et al. Myelopreservation with the CDK4/6 inhibitor trilaciclib in patients with small-cell lung cancer receiving first-line chemotherapy: a phase Ib/randomized phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1613-1621.

- [26] HART LL, FERRAROTTO R, ANDRIC ZG, *et al.* Myelopreservation with trilaciclib in patients receiving topotecan for small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 350 – 365.
- [27] LI C, HART L, OWONIKOKO TK, *et al.* Trilaciclib dose selection; an integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of preclinical data and Phase Ib/IIa studies in patients with extensive-stage small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(5): 689 – 700.
- [28] DANIEL D, KUCHAVA V, BONDARENKO I, *et al.* Trilaciclib prior to chemotherapy and atezolizumab in patients with newly diagnosed extensive-stage small cell lung cancer: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II trial[J]. *Int J Cancer*, 2020, 148(10): 2557 – 2570.
- [29] WEISS J, GOLDSCHMIDT J, ANDRIC Z, *et al.* Effects of trilaciclib on chemotherapy-induced myelosuppression and patient-reported outcomes in patients with extensive-stage small cell lung cancer: pooled results from three phase II randomized, double-blind, placebo-controlled studies[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(5): 449 – 460.
- [30] FERRAROTTO R, ANDERSON I, MEDGYASSZAY B, *et al.* Trilaciclib prior to chemotherapy reduces the usage of supportive care interventions for chemotherapy-induced myelosuppression in patients with small cell lung cancer: Pooled analysis of three randomized phase 2 trials[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(17): 5748 – 5756.
- [31] DÓMINE GÓMEZ M, CSÖSZI T, JAAL J, *et al.* Exploratory composite endpoint demonstrates benefit of trilaciclib across multiple clinically meaningful components of myeloprotection in patients with small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(7): 1463 – 1472.
- [32] HUSSEIN M, MAGLAKELIDZE M, RICHARDS DA, *et al.* Myeloprotective effects of trilaciclib among patients with small cell lung cancer at increased risk of chemotherapy-induced myelosuppression: pooled results from three phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled studies[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 6207 – 6218.
- [33] ABRAHAM I, ONYEKWERE U, DENIZ B, *et al.* Trilaciclib and the economic value of multilineage myeloprotection from chemotherapy-induced myelosuppression among patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with first-line chemotherapy[J]. *J Med Econ*, 2021, 24(sup1): 71 – 83.
- [34] CHENG Y. EP08.02-078 myeloprotection with trilaciclib in Chinese patients with extensive-stage small cell lung cancer receiving standard chemotherapy (TRACES)[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9): S437.
- [35] 陈永倅. 真实世界研究证实, 曲拉西利可改善不同 ES-SCLC 患者化疗所致骨髓抑制 [N]. 2022 中国临床肿瘤学会 (CSCO), 2022 – 11 – 05.
- [36] LI XX, YANG J, PENG LM, *et al.* Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 161(2): 279 – 287.
- [37] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD KI, *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1): 4429 – 4434.
- [38] TWELVES C, JOVE M, GOMBOS A, *et al.* Cytotoxic chemotherapy: still the mainstay of clinical practice for all subtypes metastatic breast cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 100: 74 – 87.
- [39] TAN AR, WRIGHT GS, THUMMALA AR, *et al.* Trilaciclib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1587 – 1601.
- [40] TAN AR, WRIGHT GS, THUMMALA AR, *et al.* Trilaciclib prior to chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer: final efficacy and subgroup analysis from a randomized phase II study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 629 – 636.
- [41] G1 therapeutics. Initial results from phase 2 trial demonstrate potential of trilaciclib to reduce adverse events related to an Antibody Drug Conjugate (ADC)[EB/OL]. (2022 – 11 – 02)[2023 – 12 – 04]. <http://investor.g1therapeutics.com/news-releases/news-release-details/initial-results-phase-2-trial-demonstrate-potential-trilaciclib>.
- [42] GOEL S, TAN AR, RUGO HS, *et al.* Trilaciclib prior to gemcitabine plus carboplatin for metastatic triple-negative breast cancer: phase III PRESERVE 2[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(33): 3701 – 3711.
- [43] DHILLON S. Trilaciclib: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(7): 867 – 874.
- [44] WILSON BE, JACOB S, YAP ML, *et al.* Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 769 – 780.
- [45] 汪柱勇, 陈亚军, 张子健, 等. 前药在靶向抗肿瘤药物研究中的应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(18): 2323 – 2332.
- [46] 周建芬, 陆伟跃. 用于肿瘤靶向治疗的前体药物研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(5): 583 – 598.

编辑: 杨青/接受日期: 2023 – 09 – 11