

# CDK4/6抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的研究进展

秦琼 任尧尧 钟殿胜

**【摘要】** 肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占肺癌的80%-85%。恶性肿瘤可以无限增殖，细胞周期失调是恶性肿瘤特征之一。细胞周期依赖激酶（cyclin D-dependent kinase, CDK）4/6抑制剂能阻滞肿瘤细胞通过G<sub>1</sub>期进入S期从而抑制肿瘤增殖，该药物在激素受体阳性乳腺癌中取得了良好的疗效，联合内分泌治疗成为这类患者一线标准治疗。细胞周期失调在NSCLC中比较常见，发生率约为22%-45%，CDK4/6抑制剂也进行了一系列的探索研究，并取得一定的效果，将来有可能成为新的治疗手段。本文重点讨论CDK4/6抑制剂在NSCLC的研究进展，包括作用机制、获批药物、在NSCLC中的临床研究进展、疗效预测生物标记物及局限性等。

**【关键词】** 肺肿瘤；细胞周期蛋白D；CDK4/6抑制剂；生物标记物

## Research Progress of CDK4/6 Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer

Qiong QIN, Yaoyao REN, Diansheng ZHONG

Department of Medical Oncology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Diansheng ZHONG, E-mail: zhongdsh@hotmail.com

**【Abstract】** Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 80%-85% of lung cancer. Malignant tumors can proliferate indefinitely, and cell cycle regulation is abnormal which is one of the characteristics of malignant tumor. Cyclin D-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor can prevent tumor cells from entering S phase through G<sub>1</sub> phase and inhibit tumor proliferation. The CDK4/6 inhibitor has achieved good effect in hormone receptor positive breast cancer, and CDK4/6 inhibitor combined with endocrine therapy has become a standard treatment for this kind of patients. Cell cycle regulation is usually abnormal in NSCLC, which incidence is about 22%-45%. CDK4/6 inhibitors have also carried out a series of research and achieved some results, which may become a new treatment in the future. This review focuses on the research progress of CDK4/6 inhibitors in NSCLC, including the mechanism and the approved drugs, clinical research progress in NSCLC, biomarkers for efficacy prediction and current limitations.

**【Key words】** Lung neoplasms; Cyclin D; CDK4/6 inhibitors; Biomarkers

肺癌是严重威胁人类健康的疾病，无论在中国还是全世界，其均为发病率、死亡率位居第一的恶性肿瘤<sup>[1,2]</sup>。其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占80%-85%，并且很大一部分患者发现时已经为晚期，失去手术根治的机会。近年来，靶向驱动基因表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）、间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）的靶向治疗取得了非常好的效果<sup>[3,4]</sup>，与化疗相比，明显延长了无进展生存期（progression-free survival, PFS）和总生存期（overall survival, OS），但是，靶向治疗不可避免地会产生耐药；以PD-1和PD-L1为代表的免疫治疗<sup>[5]</sup>取得了长足进步，但是，

整体获益人群有限，需要积极寻找新的治疗靶点。

细胞周期通路的调控异常在NSCLC中非常常见<sup>[6-8]</sup>，有22%-25%患者存在细胞周期蛋白D1-3（cyclin D1-3）和细胞周期依赖激酶（cyclin D-dependence kinase, CDK）4/6扩增、点突变等，导致细胞增殖能力过度活化；6%-45%的患者有CDK抑制因子（CKIs，又称INK4家族）CDKN2A（p16<sup>INK4a</sup>）、CDKN2B（p15<sup>INK4b</sup>）、CDKN2C（p18<sup>INK4c</sup>）和CDKN2D（p19<sup>INK4d</sup>）的缺失、点突变和多重改变<sup>[8,9]</sup>，导致抑制细胞增殖能力减弱，为CDK4/6抑制剂的治疗提供理论依据。临床上，CDK4/6抑制剂单用或联合来曲唑、氟维司群等内分泌治疗药物在雌激素受体（estrogen receptor, ER）阳性的晚期乳腺癌治疗中取得了非常好的疗效，明显延长了患者PFS和OS<sup>[10,11]</sup>。在NSCLC中，CDK4/6抑制剂也

作者单位：300052 天津，天津医科大学总医院肿瘤内科（通讯作者：钟殿胜，E-mail: zhongdsh@hotmail.com）

进行了大量探索性研究,主要集中在作用机制、单药、联合其他药物以及优势人群的选择等方面,现综述如下。

## 1 CDK4/6抑制剂作用机制及目前获批药物

多种细胞外信号通过CDK4/6桥梁作用来影响细胞周期进程<sup>[12]</sup>。在正常细胞中,促进生长的信号,通过包括有丝分裂原受体、RAS、RAF、MAPK、Fun、Jun通路和PI3K、PIP3、AKT/PKB、 $\beta$ -Catenin等多种通路激活Cyclin D,进一步和CDK4/6结合启动视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)初始磷酸化,进而激活CyclinE-CDK2促使Rb高度磷酸化形成正反馈,使Rb和转录因子E2F分离,促使细胞通过R点,进入细胞增殖分裂期<sup>[13]</sup>。正常情况下,Cyclin D-CDK4/6复合体和P16(CDKN2A)、P15(CDKN2B)结合,抑制CyclinD-CDK4/6对Rb的初始磷酸化,发挥抑制细胞增殖的作用<sup>[12,14]</sup>。

在肿瘤细胞中,由于Cyclin D1过表达、INK4(CDKN2A、CDKN2B等)失活、CDK4/6基因突变等细胞增殖环路失去正常调控,CDK4/6抑制剂可以和CDK4/6结合抑制Cyclin D-CDK4/6功能,阻滞肿瘤细胞通过R点,发挥抗肿瘤的机制<sup>[14]</sup>。尽管Rb是CDK4/6在细胞周期调控中的主要靶标,但CDK4/6抑制剂同时也影响细胞分化、凋亡激活、线粒体活性、调节免疫、促进衰老以及细胞代谢等许多非Rb靶点功能<sup>[15-17]</sup>。然而,在机体内CDK4/6抑制剂究竟如何发挥抗肿瘤作用,仍不是非常清楚,因此,没有找到准确预测其疗效的生物标记物。

目前,在世界范围内批准上市的CDK4/6抑制剂主要有3种: 哌柏西利(Palbociclib)、瑞柏西利(Ribociclib)和安博西利(Abemaciclib)。哌柏西利在2016年最早批准上市,在结构式上,瑞柏西利和哌柏西利非常类似。体外研究显示安博西利和瑞柏西利对CDK4的抑制作用要强于CDK6,而哌柏西利对于CDK4和CDK6的抑制作用类似<sup>[18]</sup>。3种药物均为口服,哌柏西利和瑞柏西利半衰期分别为28 h和30 h-50 h,用法分别为每日125 mg和600 mg,口服1次,连用3周,停用1周,主要剂量限制性毒性为中性粒细胞减少;安博西利半衰期为21 h,每次200 mg,每日两次,持续口服,主要剂量限制性毒性为消化道反应<sup>[19]</sup>。

## 2 CDK4/6抑制剂在NSCLC中的临床研究进展

### 2.1 CDK4/6抑制剂单药治疗

#### 2.1.1 哌柏西利(Palbociclib) 哌柏西利在NSCLC中的研

究多为I期/II期研究。在晚期肺鳞癌Lung-MAP(SWOG S1400)试验中一组队列为哌柏西利对比多西他赛,这些患者均为CDK4/6突变或Cyclin D扩增;2018年美国临床肿瘤学协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会公布结果:32例患者接受哌柏西利治疗,有2例患者部分缓解(partial response, PR)(均为Cyclin D扩增)、12例患者疾病稳定(stable disease, SD),客观有效率(objective response rate, ORR)为6.3%,疾病控制率为44.0%<sup>[20]</sup>。另外一项哌柏西利II期研究<sup>[21]</sup>纳入患者为肿瘤组织免疫组化p16缺失、一线治疗失败后的患者,在19例接受哌柏西利治疗的患者中,16例进行疗效评估,SD患者8例,疾病控制率为50.0%,客观有效率为0.0%,中位PFS为3.2个月(95%CI: 2.1个月-6.0个月),中位OS为7.7个月(95%CI: 4.0个月-13.5个月);在SD患者中,中位PFS长达6.1个月,中位OS长达16.5个月,均较疾病进展患者中位PFS(2.2个月)和中位OS(4.2个月)明显延长( $P<0.001$ 和 $P=0.003$ )。该研究提示,在CDK4/6抑制剂临床终点选择上,PFS、OS终点优于ORR的终点。

#### 2.1.2 安博西利(Abemaciclib) 安博西利在晚期NSCLC中也进行了一系列研究<sup>[22-25]</sup>。在I期针对晚期NSCLC的研究中<sup>[22]</sup>,纳入患者均为常规治疗失败的NSCLC,既往接受1线-10线治疗,中位接受治疗线数为4线;入组68例患者中,疾病控制率为49%(33/68),6个月PFS率为26%,4例患者PFS超过12个月;2例患者达到PR,ORR为2.9%。进一步分析2例PR的患者,1例患者为Kras突变,1例为CDKN2A拷贝数缺失的肺鳞癌患者。亚组分析,Kras突变29例患者,疾病控制率为55%(16/29),高于K-ras野生型患者的39%(13/33);在SD时间超过24周的患者中,Kras突变患者也明显高于Kras野生型患者(31% vs 12%);Kras突变型患者中位PFS较Kras野生型患者延长(2.8个月 vs 1.9个月)。

基于I期研究在NSCLC中良好的效果,安博西利开展JUNIPER研究<sup>[6,23,25,26]</sup>。该研究纳入患者为Kras突变患者,随机按3:2分组,安博西利+最佳支持治疗对比厄洛替尼+最佳支持治疗,在既往接受过多线治疗的IV期NSCLC患者中进行。患者被随机分为安博西利200 mg q12h组或厄洛替尼150 mg qd组。共入组453例患者,其中安博西利组270例,厄洛替尼组183例,主要研究终点为OS,次要研究终点为PFS和ORR。结果显示:与厄洛替尼组相比,安博西利组中位PFS明显延长(3.6个月 vs 1.9个月, $P<0.001$ )、ORR(8.9% vs 2.7%, $P=0.01$ )和疾病控制率(54.4% vs 31.7%)均明显提高;但两组间OS并无显著差异(7.4个月 vs 7.8个月, $P=0.771$ ),该研究没有达到主要临床终点,宣告失败。

另外一项II期随机研究<sup>[24]</sup>入组为一二线铂类为基础化疗

失败的晚期肺鳞癌,比较安博西利和多西他赛的疗效。入组159例,按2:1随机分配,安博西利组106例,多西他赛组53例。两组患者中位PFS分别为2.5个月和4.2个月(HR=1.77, 95%CI: 1.17-2.67,  $P=0.006,8$ ),中位OS分别为7.0个月和12.4个月(HR=1.33, 95%CI: 0.88-2.02,  $P=0.174,6$ );疾病控制率分别为50.9%和64.2%, ORR分别为2.8%和20.8%。因此,和多西他赛相比,单药安博西利没有改善晚期肺鳞癌患者的二线治疗生存<sup>[24]</sup>。

综上所述,单药CDK4/6抑制剂尽管在晚期NSCLC中有一定的疗效,但是整体疗效较差,需要探索更好的治疗策略。

## 2.2 CDK4/6抑制剂联合其他药物

### 2.2.1 CDK4/6抑制剂联合MEK抑制剂

早期研究结果表明, *ras*突变可以激活Cyclin D, 促进细胞增殖, 并且在结肠癌和胰腺癌临床前研究模型中, 证实CDK4/6抑制剂和MEK抑制剂具有协同增效作用, 因此, 该策略也在肺癌治疗中引起极大的兴趣<sup>[27,28]</sup>。在*Kras*突变的肺癌细胞系中, MEK抑制剂曲美替尼(Tremetinib)联合哌柏西利可以明显降低细胞存活率; 在对MEK抑制剂耐药细胞中, 部分是因为*P16*突变导致, 联合CDK4/6抑制剂能增加细胞敏感性<sup>[29]</sup>。目前正在开展一项MEK抑制剂比美替尼(Binimetinib)联合哌柏西利在*Kras*突变NSCLC的I期/II期研究(NCT03170206)。

### 2.2.2 CDK4/6抑制剂联合PI3KCA抑制剂治疗PI3KCA突变肺鳞癌

在肺鳞癌中, PI3K通路异常是非常重要的亚型, 通常表现为*PIK3CA*突变、扩增和*PTEN*缺失, 在肺鳞癌中其发生率分别为10%-15%、50%和20%-30%<sup>[25]</sup>。PI3K是CDK4/6的上游活化信号, 通过Cyclin D的活化发挥作用<sup>[30]</sup>。临床前肺鳞癌患者人源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型显示, 在*PI3KCA*突变的模型中, CDKN2A纯合性缺失和杂合性缺失比例非常高, 单用PI3K抑制剂BKM1220或者BYL719在动物体内有效率为33%, 主要是针对*PI3K*突变患者。联合PI3K抑制剂和安博西利, 在*PI3K*突变肺鳞癌动物模型中, 较单药PI3K抑制剂更有效<sup>[31]</sup>。CDK4/6抑制剂(哌柏西利或安博西利)联合PI3K抑制剂, 能明显抑制模型中肿瘤细胞的生长, 并且耐受良好。在4例裸鼠中, 有3例出现不同程度的肿瘤缩小<sup>[31]</sup>。可能的机制在于*PI3K*突变通过Akt、mTOR会导致Cyclin D激活, 同时*P16*缺失减弱对CDK4/6抑制作用, 联合PI3K和CDK4/6抑制剂可能同时减少Cyclin D1和增加对CDK4/6的抑制, 起到协同作用<sup>[31]</sup>。目前正在开展一项PI3K/mTOR抑制剂(Gedatolisib)联合哌柏西利在晚期实体肿瘤中的临床研究

(NCT03065062)。

### 2.2.3 CDK4/6抑制剂联合mTOR抑制剂

在基础研究中, CDK4/6抑制剂能对多种肺癌细胞系H520、H538、H2347和H125发挥抑制作用, 在联合mTOR抑制剂能协同增效并且逆转对CDK4/6抑制剂耐药<sup>[21,32]</sup>。其机制可能是: CDK4/6抑制剂可代偿性使Cyclin D1增加, 这种增加反馈性影响AKT/mTOR通路, 导致磷酸化P70S6K的下调, 而mTOR抑制剂能阻断CDK4/6抑制剂治疗后Cyclin D1增加, 发挥协同作用<sup>[21]</sup>。

### 2.2.4 CDK4/6抑制剂联合细胞毒性化疗药物

CDK4/6抑制剂和化疗药物可能有拮抗作用, 因此, 需要注意用药顺序。在Calu-6细胞系异种移植裸鼠模型研究中发现, CDK4/6抑制剂联合吉西他滨增强抗肿瘤活性, 但是没有出现G<sub>1</sub>细胞周期停滞, 可能与核苷还原酶表达的降低有关<sup>[33]</sup>。目前正在开展一项吉西他滨联合安博西利在晚期NSCLC中的I期研究(NCT02079636)。

### 2.2.5 CDK4/6抑制剂联合PD-1和PD-L1抑制剂

CDK4/6不但能促进肿瘤细胞增殖, 同时也是肿瘤微环境成熟的重要条件, 能影响肿瘤细胞抗原呈递和表达<sup>[34]</sup>。CDK4/6能够促进T细胞PD-1表达, 增加T细胞浸润, 因此, 哌柏西利联合PD-1抑制剂能增强肿瘤退缩, 改善人源肿瘤异种移植模型裸鼠的生存时间<sup>[35,36]</sup>。目前一项帕博利珠单抗(Pembrolizumab)联合安博西利治疗晚期NSCLC的研究正在进行(NCT02079636)。

综上所述, CDK4/6抑制剂和多种药物联合使用可能协同增效, 但是这些研究多数来自临床前数据, 需要进一步得到临床验证。

## 3 CDK4/6抑制剂在NSCLC中疗效预测生物标记物

### 3.1 *Kras*突变

在*Kras*突变的肺癌细胞系中, CDK4的敲除会导致肺癌细胞生长明显抑制。同时对于*Kras*突变细胞在移植裸鼠模型中研究<sup>[37]</sup>发现, 应用CDK4/6抑制剂哌柏西利能明显降低转移率(17% vs 75%), 减缓肿瘤生长。在安博西利的NSCLC I期临床研究中发现, *Kras*突变患者疾病控制率明显高于*Kras*野生型(55% vs 29%), SD>24周者, *Kras*突变型优于野生型(31% vs 12%), 中位PFS也延长(2.8个月 vs 1.9个月)<sup>[22]</sup>。这些结果提示, *Kras*突变可能是CDK4/6抑制剂的有效人群, 然而, 在JUNIPER研究中, *Kras*突变型患者的ORR仅为8.9%, PFS为2.7个月<sup>[25]</sup>, 远较EGFR突变患者应用EGFR-TKI疗效差, 因此, *Kras*突变并不是很好的生物标记物。

**3.2 Kras和LKB1共突变** 在安博西利NSCLC I期研究中,进一步分析发现,在4例Kras突变合并有LKB1突变的患者,均取得肿瘤的不同程度缩小,其中2例接近PR<sup>[22]</sup>。因此,是否对于Kras和LKB1共突变的NSCLC患者能获益更多,有待进一步临床验证。

**3.3 P16 (CDKN2A) 缺失 (免疫组化阴性)** CDKN2A作为CDK4/6抑制因子,在正常细胞周期中对于控制Cyclin D介导CDK4/6激活起到非常重要作用,而CDKN2A在NSCLC中经常发生缺失,因此,CDKN2A可能是潜在生物标记物。在一项应用CDKN2A阴性作为筛选标志的II期晚期NSCLC研究<sup>[21]</sup>中,CDKN2A阴性患者接受派柏西利治疗的16例患者中,并没有出现ORR的患者,PFS仅为2.2个月,因此CDKN2A阴性并不是理想的筛选生物标记物。

**3.4 Rb表达功能完整** Cyclin D和CDK4/6结合后逐步磷酸化Rb,使其丧失对细胞周期的调控,细胞通过R点,进入增殖。因此,对于Rb存在突变、缺失的患者可能不能从CDK4/6抑制剂治疗中获益。一项基础研究<sup>[38]</sup>显示:CDK4/6抑制剂能诱导Rb蛋白表达正常的肺癌细胞凋亡,其机制主要通过下调凋亡抑制物(FOXO1和Survivin),同时上调促凋亡因子SMAC和细胞色素C表达,促进肿瘤凋亡发挥抗肿瘤作用;而在Rb缺失突变患者中,CDK4/6抑制剂无促进肿瘤凋亡的功能。因此CDK4/6抑制剂单独应用在Rb突变的患者中可能无效。小细胞肺癌90%患者存在Rb的改变<sup>[39]</sup>,而在NSCLC中90%患者的Rb功能正常<sup>[6]</sup>,因此从信号通路角度提示,CDK4/6抑制剂在肺癌领域的研究主要集中于NSCLC,一旦发生Rb突变可能提示CDK4/6抑制剂无效。

**3.5 SMARCA4缺失** SMARCA4基因是抑癌基因,该基因编码的蛋白是Swi/SNF蛋白家族的一员,具有螺旋酶和ATP酶活性,能通过改变基因周围的染色质结构来调节多种基因的转录<sup>[39,40]</sup>。既往研究发现,SMARCA突变是卵巢高钙血型小细胞癌(small cell carcinoma of the ovary of hypercalcemic type, SSCOHT)的驱动基因<sup>[41]</sup>,该基因的缺失导致Cyclin D下降引起对CDK4/6抑制剂敏感性增加,CDK4/6抑制剂治疗有效<sup>[42]</sup>。在NSCLC中SMARCA4突变失活,大约有10%左右,也存在这种机制<sup>[43]</sup>。在SMARCA4缺失的情况下,SMARCA2影响SWI/SNF的亚基,可以调节Cyclin D和对药物的敏感性。SMARCA4/2缺失一方面通过限制Cyclin D1染色质的可及性,另一方面抑制Cyclin D1关键的转录激活因子c-jun来发挥效果。在NSCLC体外细胞系和小鼠体内证实SMARCA4缺失和CDK4/6抑制

剂合成致死作用<sup>[43]</sup>。在临床患者中发现SMARCA4缺失患者存在Cyclin D表达下降,这类患者可能预后较差,并且,其中20%患者存在Kras突变。因此,SMARCA4突变患者可能是CDK4/6获益的有效指标。

#### 4 局限性

CDK4/6抑制剂尽管在NSCLC中进行了一系列的研究,主要集中在I期、II期研究,但是在NSCLC中的整体疗效没有达到预期效果,和激素受体阳性的乳腺癌相比差距较大。未来研究主要集中在CDK4/6抑制剂联合其他药物治疗,希望将来在NSCLC中可以获得比较理想的效果。

综上所述,CDK4/6抑制剂在晚期NSCLC治疗中可能有一席之地。未来,希望有更多基础和临床研究继续探讨CDK4/6抑制剂的精准获益人群,以期获得较好的临床效果;同时,从信号通路、调节肿瘤免疫微环境等多个角度制定联合治疗策略,以期取得最佳疗效。

#### 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. doi: 10.3322/caac.21338
- 2 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. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- 3 Zhang T, Wan B, Zhao Y, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(3): 302-316. doi: 10.21037/tlcr.2019.04.12
- 4 Thai AA, Solomon BJ. Treatment of ALK-positive nonsmall cell lung cancer: recent advances. Curr Opin Oncol, 2018, 30(2): 84-91. doi: 10.1097/CCO.0000000000000431
- 5 Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 142: 16-25. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.004
- 6 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Nature, 2012, 489(7417): 519-525. doi: 10.1038/nature11404
- 7 Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: from discovery to therapy. Cancer Discov, 2016, 6(4): 353-367. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0894
- 8 Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. Nat Rev Cancer, 2017, 17(2): 93-115. doi: 10.1038/nrc.2016.138

- 9 Vanarsdale T, Boshoff C, Arndt KT, *et al.* Molecular pathways: targeting the Cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13): 2905-2910. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0816
- 10 Finn RS, Martin M, Rugo HS, *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925-1936. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0816
- 11 Goetz MP, Toi M, Campone M, *et al.* MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2017, 35(32): 3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155
- 12 Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev*, 1999, 13(12): 1501-1512. doi: 10.1101/gad.13.12.1501
- 13 Harbour JW, Luo RX, Dei SA, *et al.* Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G<sub>1</sub>. *Cell*, 1999, 98(6): 859-869. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81519-6
- 14 Classon M, Harlow E. The retinoblastoma tumour suppressor in development and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(12): 910-917. doi: 10.1038/nrc950
- 15 Bendris N, Lemmers B, Blanchard JM. Cell cycle, cytoskeleton dynamics and beyond: the many functions of cyclins and CDK inhibitors. *Cell Cycle*, 2015, 14(12): 1786-1798. doi: 10.1080/15384101.2014.998085
- 16 Lim S, Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development*, 2013, 140(15): 3079-3093. doi: 10.1242/dev.091744
- 17 Hydbring P, Malumbres M, Sicinski P. Non-canonical functions of cell cycle cyclins and cyclin-dependent kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(5): 280-292. doi: 10.1038/nrm.2016.27
- 18 Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3251-3262. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3157
- 19 Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, *et al.* CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought. *Cancer Cell*, 2018, 34(1): 9-20. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.023
- 20 Lam VK, Papadimitrakopoulou V. Master protocols in lung cancer: experience from lung master protocol. *Curr Opin Oncol*, 2018, 30(2): 92-97. doi: 10.1097/CCO.0000000000000433
- 21 Gopalan PK, Villegas AG, Cao C, *et al.* CDK4/6 inhibition stabilizes disease in patients with p16-null non-small cell lung cancer and is synergistic with mTOR inhibition. *Oncotarget*, 2018, 9(100): 37352-37366. doi: 10.18632/oncotarget.26424
- 22 Patnaik A, Rosen LS, Tolane SM, *et al.* Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov*, 2016, 6(7): 740-753. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0095
- 23 Goldman JW, Shi P, Reck M, *et al.* Treatment rationale and study design for the JUNIPER study: a randomized phase III study of abemaciclib with best supportive care versus erlotinib with best supportive care in patients with stage IV non-small-cell lung cancer with a detectable KRAS mutation whose disease has progressed after platinum-based chemotherapy. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(1): 80-84. doi: 10.1016/j.clcc.2015.08.003
- 24 Scagliotti GV. A randomized phase 2 study of abemaciclib versus docetaxel in patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (sqNSCLC) previously treated with platinum-based chemotherapy. Chicago: 2018473.
- 25 Hew GA. A randomized phase 3 study of abemaciclib versus erlotinib in previously treated patients with stage IV NSCLC with KRAS mutation: JUNIPER. *J Clin Cancer*, 2018, 36(15s): 466s.
- 26 Jonathan W, Goldman PSMR, Andrew Koustenis KCH. A study of abemaciclib (LY2835219) in participants with previously treated KRAS mutated lung cancer (JUNIPER).
- 27 Franco J, Witkiewicz AK, Knudsen ES. CDK4/6 inhibitors have potent activity in combination with pathway selective therapeutic agents in models of pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2014, 5(15): 6512-6525. doi: 10.18632/oncotarget.2270
- 28 Lee MS, Helms TL, Feng N, *et al.* Efficacy of the combination of MEK and CDK4/6 inhibitors *in vitro* and *in vivo* in KRAS mutant colorectal cancer models. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39595-39608. doi: 10.18632/oncotarget.9153
- 29 Tao Z, Le Blanc JM, Wang C, *et al.* Coadministration of trametinib and palbociclib radiosensitizes KRAS-mutant non-small cell lung cancers *in vitro* and *in vivo*. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 122-133. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0589
- 30 Averous J, Fonseca BD, Proud CG. Regulation of cyclin D1 expression by mTORC1 signaling requires eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1. *Oncogene*, 2008, 27(8): 1106-1113. doi: 10.1038/sj.onc.1210715
- 31 Shi R, Li M, Raghavan V, *et al.* Targeting the CDK4/6-Rb pathway enhances response to PI3K inhibition in PIK3CA-mutant lung squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5990-6000. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0717
- 32 Haines E, Chen T, Kommajosyula N, *et al.* Palbociclib resistance confers dependence on an FGFR-MAP kinase-mTOR-driven pathway in KRAS-mutant non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2018, 9(60): 31572-31589. doi: 10.18632/oncotarget.25803
- 33 Gelbert LM, Cai S, Lin X, *et al.* Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: *in-vivo* cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*, 2014, 32(5): 825-837. doi: 10.1007/s10637-014-0120-7
- 34 Goel S, Decristo MJ, Watt AC, *et al.* CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature*, 2017, 548(7668): 471-475. doi: 10.1038/nature23465
- 35 Zhang J, Bu X, Wang H, *et al.* Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance.

- Nature, 2018, 553(7686): 91-95. doi: 10.1038/nature25015
- 36 Deng J, Wang ES, Jenkins RW, *et al.* CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation. *Cancer Discov*, 2018, 8(2): 216-233. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0915
- 37 Puyol M, Martin A, Dubus P, *et al.* A synthetic lethal interaction between *K-Ras* oncogenes and *Cdk4* unveils a therapeutic strategy for non-small cell lung carcinoma. *Cancer Cell*, 2010, 18(1): 63-73. doi: 10.1016/j.ccr.2010.05.025
- 38 Thangavel C, Boopathi E, Liu Y, *et al.* Therapeutic challenge with a CDK 4/6 inhibitor induces an RB-dependent SMAC-mediated apoptotic response in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1402-1414. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2074
- 39 George J, Lim JS, Jang SJ, *et al.* Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*, 2015, 524(7563): 47-53. doi: 10.1038/nature14664
- 40 Coordinator EA, Campbell JC, Data CS, *et al.* Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*, 2014, 511(7511): 543-550. doi: 10.1038/nature13385
- 41 Jelinic P, Schlappe BA, Conlon N, *et al.* Concomitant loss of SMARCA2 and SMARCA4 expression in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Mod Pathol*, 2016, 29(1): 60-66. doi: 10.1038/modpathol.2015.129
- 42 Xue Y, Meehan B, Macdonald E, *et al.* CDK4/6 inhibitors target SMARCA4-determined cyclin D1 deficiency in hypercalcemic small cell carcinoma of the ovary. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 558. doi: 10.1038/s41467-018-06958-9
- 43 Xue Y, Meehan B, Fu Z, *et al.* SMARCA4 loss is synthetic lethal with CDK4/6 inhibition in non-small cell lung cancer. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 557. doi: 10.1038/s41467-019-08380-1

(收稿: 2019-11-12 修回: 2020-01-14 接受: 2020-01-17)

(本文编辑 南娟)



**Cite this article as:** Qin Q, Ren YY, Zhong DS. Research progress of CDK4/6 inhibitors in non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2020, 23(3): 176-181. [秦琼, 任尧尧, 钟殿胜. CDK4/6抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的研究进展. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(3): 176-181.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.03.07