

CDK4/6 抑制剂在治疗脑胶质母细胞瘤中的研究进展

徐璐,姜维喜*,刘松林,李毅锋

中南大学湘雅医院神经外科,湖南 长沙 410008

摘要:细胞周期素依赖性蛋白激酶在临床上已用于乳腺癌的治疗,其机制是促使抑癌基因 Rb 磷酸化,使细胞从 G₁ 期进入 S 期。CDK4/6 抑制剂可以抑制乳腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤的活性。胶质母细胞瘤具有复发率高、生存期短、预后差等特点,治疗难度大,而 CDK4/6 理论上作为胶质母细胞瘤 (GBM) 治疗的靶点,CDK4/6 抑制剂作用于 cyclinD-CDK4/6-INK4-Rb 通路,也同样可以抑制胶质母细胞瘤。作为有希望治疗胶质母细胞瘤药物,CDK4/6 抑制剂在动物实验,肿瘤细胞系等研究中展示了大量的证据证明其对胶质母细胞瘤能产生抑制作用。同时 CDK4/6 抑制剂其研发方向是寻找预测标志物,探索联合治疗,以试图解决神经胶质母细胞瘤治疗中的耐药性和复发性的关键问题,为治疗神经胶质瘤的研究提供新方向和思路。

关键词:胶质母细胞瘤;CDK4/6 抑制剂;细胞周期;联合治疗

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.03.020

Research progress in CDK4/6 inhibitors in the treatment of glioblastoma

XU Lu,JIANG Wei-Xi*,LIU Song-Lin,LI Yi-Feng. Department of Neurosurgery,Xiangya Hospital,Central South University,Changsha 410008,Hunan

Corresponding author: JIANG Wei-Xi,Email: jwx8878@163.com

Abstract: Cyclin-dependent protein kinase (CDK) has been clinically applied in the treatment of breast cancer, which promotes the phosphorylation of tumor suppressor gene Rb and enables cells to enter the S phase from the G₁ phase. CDK4/6 inhibitors can inhibit the activity of breast cancer, head and neck cancer, non-small cell lung cancer, and other malignant tumors. Glioblastoma has the characteristics of high recurrence rate, short survival time, and poor prognosis, which makes it difficult to treat. CDK4/6 is theoretically the target of glioblastoma treatment. CDK4/6 inhibitors act on one of the three classical pathways — the cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb pathway, and also can inhibit glioblastoma. As promising drugs for the treatment of glioblastoma, CDK4/6 inhibitors have proved their inhibitory effects on glioblastoma, according to a large amount of evidence from animal experiments and tumor cell line and other studies. The development direction of CDK4/6 inhibitors is to search for predictive markers and to explore combined treatment to try to solve the key problems of drug resistance and recurrence in the treatment of glioblastoma, and to provide new directions and ideas for the treatment of glioblastoma.

Key words: glioblastoma; CDK4/6 inhibitor; cell cycle; combined treatment

CDK4/6 作为 cyclinD-CDK4/6-INK4-Rb 通路关键激酶,长期以来都被认为是恶性肿瘤治疗的一个重要靶点。CDK4/6 抑制剂用于绝经后、雌激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性的转移性乳腺癌的药物,CDK4/6 抑制剂作为一种持续的治疗

方法,能够阻止肿瘤的生长,并诱导肿瘤移植物的消退,具有有效的抗肿瘤活性。在体内和体外胶质母细胞瘤的实验表现出有效的抗癌效果,本文就 CDK4/6 抑制剂作用及其机制机制,在抗胶质母细胞瘤的研究现况和应用瓶颈作一综述。

基金项目:国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究专项。项目编号:2016YFC13000700

收稿日期:2020-03-07;**修回日期:**2020-05-09

作者简介:徐璐,男,中南大学湘雅医院神经外科在读研究生,研究方向:脑血管疾病及脑肿瘤。

通信作者:姜维喜,男,博士,教授,研究生导师。Email:jwx8878@163.com

1 CDK4/6 抑制剂的研发现况

CDK4/6 理论上也是胶质母细胞瘤治疗的靶点。在乳腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中也均观察到了 CDK4/6 抑制剂可以抑制肿瘤活性,从其治疗机制来看展示了 CDK4/6 抑制剂治疗的广阔前景。

1.1 CDK4/6 抑制剂抗肿瘤机制

细胞周期素依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs) 是细胞周期调控的关键因子, CDK 的激活依赖于随细胞周期呈时相性表达的细胞周期蛋白。CDK4 与 CDK6 有 71% 的氨基酸同源, 都能与 cyclinD 的 3 种亚型结合 (cyclinD1; cyclinD2; cyclinD3)。在促有丝分裂信号的诱导下, cyclinD 与 CDK4/6 结合形成复合物, 促使抑癌基因 Rb 磷酸化, 导致转录因子 E2F 从 Rb-E2F 复合物解离, 激活基因转录, 使细胞从 G₁ 期进入 S 期^[1]。cyclinD-CDK4/6-INK4-Rb 通路的持续激活可诱导肿瘤的发生, 在乳腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中均观察到了 CDK4、CDK6 的扩增^[3,4]。最近研究发现, CDK4/6 抑制剂还可以通过阻断 CDK4/LKB1 相互作用, 选择性抑制 LKB1 缺失或突变型肺癌细胞^[2], 提示其抗肿瘤活性的发挥并不仅仅局限于 Rb 信号通路。除此之外, 在最近的一项研究中^[3,4] 发现 CDK4/6 抑制剂可以与 CDK4/6 以外的几种蛋白和脂质激酶相互作用。

1.2 CDK4/6 抑制剂的临床研究及应用

CDK4/6 抑制剂主要药物包括帕博西尼、瑞博西尼和玻玛西尼。帕博西尼是一种选择性抑制 CDK4/6 的小分子化合物^[6], 是第一个被美国 FDA 加速批准用于绝经后、雌激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性的转移性乳腺癌的药物^[1,7]。一项研究表明, 在不同的小鼠模型中, CDK4/6 抑制剂都有很强的抗肿瘤活性, 包括结肠癌、胶质母细胞瘤、乳腺癌和前列腺癌的异种移植, 连续给药的帕博西尼能阻止肿瘤生长并诱导移植瘤消退^[6]。早在 2010 年, Michaud 等在胶质母细胞瘤异种移植瘤的小鼠模型的研究中, 发现在胶质母细胞瘤的细胞系上显示了帕博西尼活性, 并且发现帕博西尼可以抑制有 Rb1 胶质母细胞瘤细胞增殖, 但是缺乏 Rb1 将导致肿瘤耐药^[18]。帕博西尼还在免疫低下的小鼠身上进行了研究, 发现 CDK4/6 抑制剂能显著扰乱细胞外基质组织, 增加细胞静止和凋亡, 减少侵袭、转移和肿瘤进展^[8]。另外, 一项实体瘤小

鼠模型的研究表明 CDK4/6 的抑制作用也可能诱发广泛的免疫事件, 可能增加了肿瘤细胞的抗原提呈能力, 减少了 T 调节淋巴细胞的免疫抑制群, 共同增强细胞毒性 T 细胞的活化, 从而最终杀死肿瘤细胞^[9]。因此 CDK4/6 抑制剂可能成为抗肿瘤治疗新的选择。

2 CDK4/6 抑制剂治疗脑胶质母细胞瘤

CDK4/6 抑制剂在治疗胶质母细胞瘤的研究方面已经进入 II 期临床研究阶段^[5], 如何提高胶质母细胞瘤的治疗效果一直是医学界研究的热点。新型治疗手段和药物的开发也是治疗脑胶质母细胞瘤迫在眉睫的任务。

2.1 脑胶质母细胞瘤现况及其治疗

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤, 占颅内原发肿瘤的半数, 其中, 恶性程度最高的是 IV 脑胶质瘤, 又称胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM), 发病率约占胶质瘤的 50%, 中位生存期不到 1 年^[10,11]。

手术、放疗和化疗是目前治疗脑胶质瘤的主要手段。对于早期阶段的胶质瘤而言, 外科手术无疑仍是最主要的治疗方法, 但脑胶质瘤与正常脑组织基本没有明显界限, 所以手术难以完全切除。胶质瘤的另一个特点在于对于放疗的不敏感性, 且不同亚型的肿瘤细胞之间存在差异, 放疗效果存在难以提升的瓶颈。化疗目前是胶质瘤治疗的主要手段, 尤其是对胶质母细胞瘤患者的治疗。替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 是当前胶质瘤化疗首选药物。有研究^[12] 发现放疗联合 TMZ 的中位生存时间和 2 年生存率均较单纯放疗提高, 死亡风险下降, 且联合治疗的不良反应轻微, 耐受性良好。然而, 和其他肿瘤的化疗药物一样, TMZ 在治疗中的问题也主要在于有效率较低和耐药性的存在。

2.2 CDK4/6 抑制剂治疗脑胶质瘤重要理论依据

随着基因组学及蛋白组学的不断发展, 对大量的肿瘤标本在基因水平的分析使得肿瘤的发生机制越来越清楚, 并出现了很多可以用于药物治疗的靶点。如癌基因组全面解析计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 发现受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK), (Phosphatidylinositol-3-Kinase, PI3K) 激酶和 Rb 信号通路是胶质母细胞瘤的发生发展的主要通路^[13], 提示三条通路相关调控因子作为靶点的可行性。

以帕博西尼为代表的 CDK4/6 抑制剂治疗胶

质母细胞瘤的过程中,其活性机制主要是体现在 Rb, CDK4, CDK6 之间的表达关系^[5]。而 Rb1 功能又是帕博西尼治疗效果的决定因素,Rb1 缺乏或功能丧失将导致对帕博西尼产生抗性。有研究比较了缺乏 Rb1 和表达 Rb1 的细胞系在帕博西尼治疗反应方面的差异,在大多数肿瘤细胞系中,Rb1 的敲除后将不能通过抑制 CDK4/6 来阻止肿瘤的增殖^[14-17]。

3 CDK4/6 抑制剂未来研究方向

CDK4/6 抑制剂在胶质母细胞瘤的临床研究虽然取得了良好的效果,但是在临床应用过程中尚需要更加高级别的临床试验来验证。对于 CDK4/6 抑制剂未来的研究方向,我们可以致力于寻找预测脑胶质瘤标志物、克服 CDK4/6 抑制剂治疗脑胶质瘤的障碍、以及探索联合治疗脑胶质瘤当中来。

3.1 寻找预测标志物

cyclinD-CDK4/6-INK4-Rb 通路的持续激活可诱导肿瘤的发生,该通路也是上文所提到胶质母细胞瘤源发通路之一。CDK4/6 抑制剂作用于该通路,这个通路中的各个分子都可以成为治疗的预测因子。

最新的报道表明 CDK4/6 抑制剂可以通过 NF- κ B,诱导胶质母细胞瘤细胞 c-Met 信号传导通路激活^[19],Akt 及 MAPK 信号传导通路是 c-Met 通路的下游。研究也表明致癌的 Akt/mTOR 和 Ras/Erk 通路之间存在多个交叉点,包括通过抑制 mTOR 提高 MAPK 活性^[20,21]。这些通路之间的相关分子有望成为一些特定的预测因子。

3.2 克服 CDK4/6 抑制剂治疗脑胶质瘤的障碍

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是由大脑中的内皮细胞形成的,这些内皮细胞通过阻止细胞旁运动而紧密相连,但是,具有适当亲脂性的小溶质可通过脂质介导的被动扩散进入大脑。胶质母细胞瘤对标准治疗的抵抗力似乎是多因素的,随着研究的进展,现在已经知道胶质母细胞瘤中基底膜存在着一小部分可以耐药的胶质瘤启动细胞(glioma initiating cell, GIC),可能导致肿瘤复发^[23]。胶质母细胞瘤还具有遗传异质性和适应性,这可能导致对单一疗法产生抵抗。因此,确定合理有效的联合治疗方案更有可能有效治疗胶质母细胞瘤。临床研究表明^[24],CDK4/6 抑制剂作为单一药物不能提供持久的效果,可能部分原因是因为肿瘤产生的适应性,需要与其他药物联合使用才能达到预期效果。

治疗胶质母细胞瘤的主要障碍为 BBB 阻止了有效的药物通过,限制了治疗方案,除了物理屏障外, BBB 还含有多药 A-TP 结合盒(ABC)转运体,如 P-糖蛋白(P-gp, ABCB1)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP1, ABCG2),进一步限制了治疗药物的脑传递^[25-26]。有研究明确 P-gp 和 BCRP 都限制了 CDK4/6 抑制剂的脑渗透,导致药物水平较低^[27]。有研究设计两种活性药物的联合治疗,其中一种药物用来抑制血脑屏障外流转运体,发现了另一种药物的在脑内的浓度有所提高。虽然几种细胞周期调节因子如 CDK2 的激活、细胞周期素 D 的放大、p21CIP1 或 p27KIP1 的缺失可能有助于肿瘤的适应,但对 CDK4/6 抑制剂治疗的主要耐药性是由 RB1 失活介导的^[14,28]。有大量研究发现编码细胞周期素 E1 的基因 CCNE1 在对 CDK4/6 抑制剂耐药的模型中上调^[29-30],CCNE1 的表达与 Palbociclib 有关^[31],同时大量数据也表明 CCNE1 扩增与获得性对 palbociclib 的耐药性有关^[32]。于此同时, Malorni 等^[33]发现 RBsig 是 Rb 功能丧失的基因表达标志,已经在鉴定对 Palbociclib 敏感和耐药的细胞系中得到验证。因此,我们致力寻求一种使用 CDK4/6 抑制剂的联合方案,它可以抑制整个细胞周期的进展。

3.3 探索联合治疗模式

于此同时有些研究者认为某些药物可以增高帕博西尼在脑内的浓度,延长作用时间。一项动物实验研究表明^[16]帕博西尼治疗胶质母细胞瘤时同时口服依维莫司可提高帕博西尼的 2 倍脑内药物浓度。有研究发现高度选择性的 CDK4/6 抑制剂帕博西尼和玻玛西尼可通过抑制 Rb1 磷酸化来诱导细胞周期阻滞^[34],这两种抑制剂都是治疗神经胶质瘤的有希望的药物。在体内研究中,帕博西尼和玻玛西尼与替莫唑胺和放疗联合使用具有优势,重要的是,这两种化合物都具有穿越血脑屏障的能力^[34]。Liu 等^[22]研究了 CDK4/6 抑制剂帕博西尼和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂厄洛替尼联合应用时,发现这两种药物具有协同的抗胶质母细胞瘤活性,不仅如此,还发现了这两种药物可能通过阻断 Rb 和 Akt/mTor 信号通路发挥协同的抗胶质母细胞瘤活性。帕博西尼和依维莫司通常都被认为是抑制细胞生长和增殖的细胞抑制剂,但是与细胞毒性药物相比,帕博西尼诱导的凋亡的能力却是最弱的^[35]。

有研究注意到帕博西尼治疗抑制了 Erk 的活性^[36], 这同时解释了哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的代偿性激活。且用 CDK4/6 特异性 siRNA 进一步证明, Erk 活性的抑制确实与 CDK4/6 的抑制有关, 而不是与帕博西尼的脱靶效应有关, 而且发现核糖体蛋白 S6 是 mTOR 途径的主要下游调节因子之一, 它在蛋白质合成、细胞周期进程和能量代谢中具有重要作用, 其活性受 p70S6 激酶 (P70S6K) 的磷酸化调节, 提示 CDK4/6 抑制剂还可能通过抑制 p70S6K 活性来降低 S6 的磷酸化。

4 结语

综上述, CDK4/6 抑制剂在胶质母细胞瘤治疗方面的研究具有广阔的前景。高度恶性的胶质瘤仍然是最具挑战性的肿瘤之一, 患者的预后仍然很差。对 CDK4/6 抑制剂研究的进步改变了我们对神经胶质瘤生物学的认识, 揭示了脑肿瘤异质性的真正复杂性。CDK4/6 抑制剂为治疗神经胶质母细胞瘤的研究提供了新思路。最终还需要不断的努力来结合许多专业领域, 共享资源和数据成果来试图解决胶质母细胞瘤耐药性和复发性等治疗过程中的关键难题。CDK4/6 抑制剂在胶质母细胞瘤治疗方面的研究暂时限于临床 II 期临床研究, 缺乏 III 期以后的临床研究。CDK4/6 抑制剂在克服胶质母细胞瘤耐药问题及寻求更高效的联合治疗模式仍然是将来研究中的重心。

参 考 文 献

- [1] Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 129-138.
- [2] Li Z, Ivanov AA, Su R, et al. The OncoPPI network of cancer-focused protein-protein interactions to inform biological insights and therapeutic strategies [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14356.
- [3] Sumi NJ, Kuenzi BM, Knezevic CE, et al. Chemoproteomics reveals novel protein and lipid kinase targets of clinical CDK4/6 inhibitors in lung cancer [J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(12): 2680-2686.
- [4] Kovatcheva M, Liu DD, Dickson MA, et al. MDM2 turnover and expression of A TRX determine the choice between quiescence and senescence in response to CDK4 inhibition [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 8226-824.
- [5] Schroder LB, McDonald KL. CDK4/6 inhibitor PD0332991 in glioblastoma treatment: does it have a future [J]. *Frontiers in oncology* 2015, 5: 259.
- [6] Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts [J]. *Molecular cancer therapeutics*, 2004, 3(11): 1427-1438.
- [7] Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(1): 25-35.
- [8] Chou A, Froio D, Nagrial AM, et al. Tailored first-line and second-line CDK4-targeting treatment combinations in mouse models of pancreatic cancer. *Gut* 2018, 67: 2142-2155.
- [9] Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumor immunity [J]. *Nature*, 2017, 548: 471-475.
- [10] Pinel S, Thomas N, Boura C, et al. Approaches to physical stimulation of metallic nanoparticles for glioblastoma treatment [J]. *Advan Drug Deliv Rev*, 2019, 138: 344-357.
- [11] van Tellingen O, Yetkin-Arik B, de Gooijer MC, et al. Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment [J]. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 2015, 19: 1-12.
- [12] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [13] Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma [J]. *Cell*, 2013, 155(2): 462-477.
- [14] Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, et al. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure [J]. *Oncogene*, 2010, 29: 4018-4032.
- [15] Dean JL, McClendon AK, Hickey TE, et al. Therapeutic response to CDK4/6 inhibition in breast cancer defined by ex vivo analyses of human tumors [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11: 2756-2761.
- [16] Roberts PJ, Bisi JE, Strum JC, et al. Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(6): 476-487.
- [17] Witkiewicz AK, Cox D, Knudsen ES. CDK4/6 inhibition provides a potent adjunct to Her2-targeted therapies in preclinical breast cancer models [J]. *Genes Cancer*, 2014, 5: 261-272.
- [18] Michaud K, Solomon DA, Oermann E, et al. Pharmacologic inhibition of cyclin-dependent kinases 4 and 6 arrests the growth of glioblastoma multiforme intracranial xenografts [J]. *Cancer research*, 2010, 70(8): 3228-3238.
- [19] Olmez I, Zhang Y, Manigat L, et al. Combined c-Met/Trk

- Inhibition Overcomes Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Glioblastoma [J]. Cancer research , 2018 , 78 (15) : 4360-4369 .
- [20] Carracedo A , Ma L , Teruya-Feldstein J , et al . Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer [J]. J Clin Invest , 2008 , 118 (9) : 3065-3074 .
- [21] Mendoza MC , Er EE , Blenis J . The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways : cross-talk and compensation [J]. Trends Biochem Sci , 2011 , 36 (6) : 320-328 .
- [22] Liu SL , Tang YH , Yuan XR , et al . Inhibition of Rb and mTOR signaling associates with synergistic anticancer effect of palbociclib and erlotinib in glioblastoma cells [J]. Invest New Drugs , 2018 , 36 (6) : 961-969 .
- [23] Singh SK , Hawkins C , Clarke ID , et al . Identification of human brain tumour initiating cells [J]. Nature , 2004 , 432 (7015) : 396-401 .
- [24] Walker AJ , Wedam S , Amiri-Kordestani L , et al . FDA approval of palbociclib in combination with fulvestrant for the treatment of hormone receptor-positive , HER2-negative metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res , 2016 , 22 (20) : 4968-4972 .
- [25] Minocha M , Khurana V , Qin B , et al . Co-administration strategy to enhance brain accumulation of vandetanib by modulating P-glycoprotein (P-gp/Abcb1) and breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) mediated efflux with m-TOR inhibitors [J]. Int J Pharm , 2012 , 434 (1-2) : 306-314 .
- [26] Mason WP . Blood-brain barrier-associated efflux transporters : a significant but underappreciated obstacle to drug development in glioblastoma [J]. Neuro Oncol , 2015 , 17 (9) : 1181-1182 .
- [27] Parrish KE , Pokorny J , Mittapalli RK , et al . Efflux transporters at the blood-brain barrier limit delivery and efficacy of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib (PD-0332991) in an orthotopic brain tumor model [J]. J Pharmacol Exp Ther , 2015 , 355 (2) : 26471 .
- [28] Franco J , Witkiewicz AK , Knudsen ES . CDK4/6 inhibitors have potent activity in combination with pathway selective therapeutic agents in models of pancreatic cancer [J]. Oncotarget , 2014 , 5 (15) : 6512-6525 .
- [29] Taylor-Harding B , Aspuria PJ , Agadjanian H , et al . Cyclin E1E and RTK/RAS signalling drive CDK inhibitor resistance via activation of E2EF22F and ETS [J]. Oncotarget , 2015 , 6 : 696-714 .
- [30] Knudsen ES , Witkiewicz AK . The strange case of CDK4K/6 inhibitors : mechanisms , resistance and combination strategies [J]. Trends Cancer , 2017 , 3 : 39-55 .
- [31] Turner NC , Liu Y , Zhu Z , et al . Cyclin E1E expression and palbociclib efficacy in previously treated hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol , 2019 , 37 : 1169-1178 .
- [32] Herrera-Abreu MT , Palafox M , Asghar U , et al . Early adaptation and acquired resistance to CDK4K/6 inhibition in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Cancer Res , 2016 , 76 : 2301-2313 .
- [33] Malorni L , Piazza S , Ciani Y , et al . A gene expression signature of retinoblastoma loss-of-function is a predictive biomarker of resistance to palbociclib in breast cancer cell lines and is prognostic in patients with ER positive early breast cancer [J]. Oncotarget , 2016 , 7 : 68012-68022 .
- [34] Raub TJ , Wishart GN , Kulanthaivel P , et al . Brain exposure of two selective dual CDK4 and CDK6 inhibitors and the anti-tumor activity of CDK4 and CDK6 inhibition in combination with temozolomide in an intracranial glioblastoma xenograft [J]. Drug Metab Dispos , 2015 , 43 : 1360-1371 .
- [35] Hu W , Sung T , Jessen BA , 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 .
- [36] Olmez I , Brennenman B , Xiao A , et al . Combined CDK4/6 and mTOR Inhibition Is Synergistic against Glioblastoma via Multiple Mechanisms [J]. Clin Cancer Res , 2017 , 23 (22) : 6958-6968 .