

达尔西利在HR⁺/HER2⁻乳腺癌治疗中的研究进展

陈德成¹, 韦新鼎¹, 奉少春¹, 李鑫鑫¹, 蒙以良^{2*}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²宾阳县人民医院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年9月21日; 录用日期: 2025年10月14日; 发布日期: 2025年10月21日

摘 要

本文阐述了乳腺癌的全球与中国流行病学特征, 并深入探讨CDK4/6抑制剂达尔西利的作用机制、临床应用及循证证据。重点剖析其在HR⁺/HER2⁻乳腺癌中的联合策略疗效、人群差异、长期获益与成本效益, 同时展望新适应症拓展、创新研究方向及国际合作趋势, 以期为临床实践与科研布局提供参考。

关键词

乳腺癌, HR⁺/HER2⁻, CDK4/6抑制剂, 达尔西利, 疗效差异

Research Progress of Dalpiciclib in the Treatment of HR⁺/HER2⁻ Breast Cancer

Decheng Chen¹, Xinding Wei¹, Shaochun Feng¹, Xinxin Li¹, Yiliang Meng^{2*}

¹Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²The People's Hospital of Binyang, Nanning Guangxi

Received: September 21, 2025; accepted: October 14, 2025; published: October 21, 2025

Abstract

This article describes the global and Chinese epidemiological characteristics of breast cancer, and deeply discusses the mechanism of action, clinical application and evidence-based evidence of CDK4/6 inhibitor Dalpiciclib. Focus on analyzing the efficacy, population differences, long-term benefits and cost-effectiveness of its joint strategy in HR⁺/HER2⁻ breast cancer, and look forward to the expansion

*通讯作者。

文章引用: 陈德成, 韦新鼎, 奉少春, 李鑫鑫, 蒙以良. 达尔西利在 HR⁺/HER2⁻乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2012-2017. DOI: 10.12677/acm.2025.15102976

of new indications, innovative research directions and international cooperation trends, with a view to providing reference for clinical practice and scientific research layout.

Keywords

Breast Cancer, HR⁺/HER2⁻, CDK4/6 Inhibitor, Dapiciclib, Therapeutic Difference

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是美国及全球范围内女性中最常见和致死率较高的癌症之一,2020年,美国预计新发浸润性乳腺癌病例约为279,100例,是女性中发病率最高的癌症,占女性所有新发癌症的30%;2020年,美国预计有42,690名女性死于乳腺癌,是女性癌症死亡的第二大原因,仅次于肺癌[1]。中国女性恶性肿瘤发病率最高的是乳腺癌,对中国乳腺癌患者研究揭示其独特临床特征,如常伴有焦虑和抑郁等心理症状[2]。目前临床上常见的CDK4/6抑制剂有哌柏西利(Palbociclib) [3]、瑞波西利(Ribociclib) [4]和阿贝西利(Abemaciclib) [5]、达尔西利(Dapiciclib)等;CDK4/6抑制剂为HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者提供了多样化的治疗选择。

2. 乳腺癌 HR⁺/HER2⁻亚型的病理生理机制

乳腺癌中较为常见的一种亚型是HR⁺/HER2⁻。在该亚型中,雌激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR)呈阳性,而人表皮生长因子受体2(HER2)为阴性。其病理生理机制复杂,涉及多信号通路异常。研究表明,PI3K/Akt/mTOR信号通路在该亚型肿瘤的发生发展中起到主要作用[6]。例如,mTOR抑制剂依维莫司被批准用于治疗激素受体阳性、HER2阴性的晚期乳腺癌,与依西美坦联合使用时,相比依西美坦单药治疗,中位无进展生存期从3.2个月延长至7.8个月(风险比0.45 [95%置信区间0.38~0.54];对数秩检验P<0.0001),显示出该通路在肿瘤生长调控中的关键地位[7]。

此外,细胞周期调控异常也是HR⁺/HER2⁻乳腺癌的关键特征。成视网膜细胞瘤蛋白(RB)通路的失调与肿瘤的增殖密切相关。Cyclin D-CDK4/6复合物可磷酸化RB蛋白,使其失去对E2F转录因子的抑制作用,从而促进细胞从G1期进入S期,推动细胞增殖[8]。在HR⁺/HER2⁻乳腺癌中,这一通路常出现异常激活,导致肿瘤细胞的失控生长。同时,一些研究还证实,如FGFR1等基因的改变与该亚型乳腺癌的内分泌抵抗有关,FGFR1蛋白高表达在ER阳性/HER2阴性原发性乳腺癌患者中与侵袭性肿瘤大小相关,且与较差的无复发生存率相关(P=0.0019,风险比:2.63,95%置信区间:1.17~5.98) [9]。这些机制研究为HR⁺/HER2⁻乳腺癌靶向治疗奠定了理论基础。

3. CDK4/6 抑制剂的药理学特性

CDK4/6抑制剂通过精准调控细胞周期治疗HR⁺/HER2⁻乳腺癌。细胞周期的正常进行依赖于一系列细胞周期蛋白(Cyclin)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的有序激活。在HR⁺/HER2⁻乳腺癌中,Cyclin D-CDK4/6复合物过度激活,推动细胞周期进程,促进肿瘤细胞增殖[8]。CDK4/6抑制剂能够选择性地抑制CDK4和CDK6,阻止其与Cyclin D形成复合物,进而抑制RB蛋白的磷酸化,使RB蛋白保持活性状态,持续结合E2F转录因子,阻断细胞从G1期进入S期,从而实现对肿瘤细胞增殖的抑制[8]。

ER α 介导的细胞周期进展是 CDK4/6 抑制剂作用的关键分子环节。ER α 与 Cyclin D1-CDK4/6-RB 通路相互关联, 雌激素通过与 ER α 结合, 激活下游信号, 促进 Cyclin D1 的表达, 进而增强 CDK4/6 的活性, 推动细胞周期进展[10]。而 CDK4/6 抑制剂与内分泌疗法联合使用时, 能够协同抑制 ER 介导的细胞周期进程, 发挥更强的抗肿瘤效应。例如, 在雌激素依赖/激素受体阳性的患者来源异种移植(PDX)肿瘤模型中, 使用哌柏西利治疗后, 利用单细胞分析发现, 细胞对哌柏西利的反应不仅依赖于 ER-Cyclin D1-CDK4/6-RB 通路, 还与 ER 和/或 RB 的高水平表达相关, 表明 CDK4/6 抑制剂疗效与 ER 的细胞周期调控作用密切相关[10]。

4. 达尔西利在 HR⁺/HER2⁻乳腺癌治疗的相关临床研究及进展

达尔西利(Dalpiciclib)是一种新型的 CDK4/6 抑制剂。临床前研究显示, 它对多种人 RB 阳性肿瘤细胞具有强大的抗增殖活性, 能特异性地诱导 G1 期细胞周期阻滞和细胞衰老, 并降低 Ser780 磷酸化 RB 蛋白的水平[11]。与已上市的 CDK4/6 抑制剂哌柏西利相比, 达尔西利在多种癌异种移植模型中表现出强劲抗肿瘤活性, 其疗效相当或优于对照, 可致肿瘤明显消退, 并持续抑制肿瘤组织靶点[11]。

在一项针对中国晚期乳腺癌患者的 1 期研究中, 达尔西利展现出可接受的安全性和剂量依赖性的血浆暴露[12]。探讨采用 3+3 剂量递增模式, 最高剂量达 175 mg, 未观察到剂量限制性毒性, 疾病控制率为 62.5% (25/40, 95% CI: 45.8~77.3), 有 2 例患者达到部分缓解, 缓解持续时间分别为 169 天和 356+天[12]。基于这些结果, 推荐的 2 期研究剂量为 150 mg。此外, 在 DAWNA-1 研究中, 对于内分泌耐药的 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者, 达尔西利联合氟维司群显著延长了研究者评估的无进展生存期, 中位无进展生存期分别为 15.7 个月(95% CI: 11.1~未达到)和 7.2 个月(95% CI: 5.6~9.2 个月), 风险比为 0.42 (95% CI: 0.31~0.58; 单侧 P < 0.0001), 进一步证实了其在该领域的治疗潜力[13]。

多项临床研究对达尔西利在 HR⁺/HER2⁻乳腺癌治疗中的效果进行了探索。在 DAWNA-1 试验这一随机、双盲、安慰剂对照的 3 期研究中, 361 例患者被随机分为 2:1, 分别接受达尔西利联合氟维司群或安慰剂联合氟维司群治疗[13]。结果显示, 达尔西利联合氟维司群显著延长了研究者评估的无进展生存期, 中位无进展生存期分别为 15.7 个月(95% CI: 11.1~未达到)和 7.2 个月(95% CI: 5.6~9.2 个月), 风险比为 0.42 (95% CI: 0.31~0.58; 单侧 P < 0.0001), 达到了主要终点, 表明达尔西利联合氟维司群可作为既往接受过内分泌治疗的 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者的新治疗选择[13]。

在另一项多中心、开放标签的 1b 期研究中, 评估了达尔西利与内分泌治疗联合用于 HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者的疗效[14]。患者被分为未接受过晚期疾病治疗和内分泌耐药的两组, 分别接受达尔西利(125 或 150 mg)联合来曲唑/阿那曲唑, 或达尔西利(125、150 或 175 mg)联合氟维司群治疗。结果显示, 在未接受过晚期疾病治疗的患者中, 150 mg 达尔西利组的客观缓解率数值较高, 为 67.6% (95% 置信区间 49.5~82.6); 在内分泌耐药的患者中, 150 mg 达尔西利组的客观缓解率为 53.3% (95% 置信区间 26.6~78.7)。截至 2022 年 7 月 30 日, 150 mg 达尔西利联合来曲唑/阿那曲唑的中位无进展生存期为 24.1 个月(95% CI 16.9~46.0), 联合氟维司群的中位无进展生存期为 16.7 个月(95% CI 1.9~24.1), 显示出较好的治疗效果[14]。

针对 HR⁺/HER2⁻乳腺癌, 现有治疗方法易产生耐药性, 而研究表明达尔西利与吡咯替尼联合具有协同抗癌活性[15]。在体外实验中, 二者联合能协同抑制 HER2⁺/HR⁺乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 诱导 G1/S 期阻滞和细胞凋亡, 并在异种移植模型中延长肿瘤复发时间[15]。进一步研究揭示, HER2 的降解可增强 ER 核转运, 激活 ER 信号通路, 而达尔西利可部分消除这一过程, 这可能是联合治疗发挥最佳细胞毒性作用的潜在机制[16]。

在一项比较达尔西利联合芳香酶抑制剂与新辅助化疗用于 ER 阳性、HER2 阴性乳腺癌的研究中, 虽然在残余癌负荷(RCB)和病理完全缓解(bpCR)率上, 两组的倾向在分匹配前无明显差异, 但达尔西利联合

芳香酶抑制剂组在降低 Ki-67 水平方面表现出色,且治疗后 Ki-67 水平 $\leq 10\%$ 的患者更为常见($P < 0.0001$),同时该组的 3~4 级毒性发生率明显低于新辅助化疗组($P < 0.05$),显示出更好的安全性[17]。这表明达尔西利联合芳香酶抑制剂在 HR⁺/HER2⁻乳腺癌的新辅助治疗中,不仅与新辅助化疗疗效相当,还有一种有效且安全性更高的选择,为该类患者提供了新治疗选择。

达尔西利在不同人群中的疗效差异尚缺乏直接探究,但可借鉴乳腺癌治疗相关研究进行推断。例如,HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者中,绝经状态可能影响 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的疗效,提示年龄、种族等因素可能导致治疗反应差异[4]。达尔西利的疗效可能受绝经状态、基础疾病等因素干扰而存在差异。在一项关于其他疾病治疗药物疗效差异的研究中,不同疾病位置、年龄等因素对药物疗效有显著影响[18]。达尔西利的疗效受患者身体状况与合并症(如心血管疾病)影响,可能干扰药效。需个体化治疗以优化疗效。

5. 达尔西利在 HR⁺/HER2⁻乳腺癌治疗中的争议点

达尔西利联合内分泌治疗的长期疗效待验证,现有研究证实其短期可改善无进展生存期。如 DAWNA-1 研究中,达尔西利联合氟维司群使患者的中位无进展生存期达到 15.7 个月,相比安慰剂联合氟维司群有显著延长[13]。不过其长期总生存(OS)获益及远期复发风险尚未明确。在其他 CDK4/6 抑制剂的研究中,如哌柏西利长期使用可能会出现一些潜在问题。在一些研究中显示出较好的长期安全性,但仍有部分患者可能引起如中性粒细胞减少、感染等不良反应,其累积效应需密切关注[19]。达尔西利的长期安全性与耐药性尚需深入探究论证。

在中国,达尔西利用于 HR⁺/HER2⁻乳腺癌的成本效益评估至关重要。在一项比较达尔西利和阿贝西利联合芳香酶抑制剂作为一线治疗 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌的研究中,构建 Markov 模型评估健康和经济结果[20]。结果显示,与阿贝西利联合非甾体芳香酶抑制剂(NSAI)相比,达尔西利联合 NSAI 可带来 4.27 个额外的质量调整生命年(QALY),增量成本效益比(ICER)为 14827.4 美元/QALY。在中国,以 2023 年人均国内生产总值的 3 倍(37721.5 美元/QALY)作为支付意愿阈值,达尔西利联合 NSAI 具有成本效益的概率为 77.42% [20]。达尔西利的成本效益受药价、医疗成本及疾病进展等因素制约,需结合具体医疗背景评估以优化资源利用。

6. 达尔西利在 HR⁺/HER2⁻乳腺癌治疗中的未来展望

达尔西利或可拓展用于 HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌辅助治疗,尤其针对高危复发风险患者(如高分级、淋巴结阳性),可能改善预后。达尔西利或对 HR⁺/HER2⁻乳腺癌特定基因突变亚型具有独特疗效。研究揭示,在 HR⁺/HER2⁻乳腺癌中存在一定比例的 HER2 体细胞突变患者,对此类患者,联合 HER2 靶向药与达尔西利或是可行新策略[21]。利用基因检测筛选特定基因突变患者,开展针对性治疗,有望拓展达尔西利适用人群。

达尔西利联合疗法在乳腺癌治疗中呈现差异化疗效。对 HER2 阳性乳腺癌的治疗仍在探索中,有研究尝试将达尔西利与吡咯替尼、来曲唑联合用于 HER2 阳性、激素受体(HR)阳性转移性乳腺癌患者的一线治疗[22]。在 LORDSHIPS 这一 1b 期剂量探索研究中,共纳入 15 例患者,分为三个剂量组合队列。结果显示,该联合方案的确认客观缓解率为 66.7% (95% CI: 38.4%~88.2%),一线和二线 HER2 靶向治疗的确认客观缓解率分别为 85.7% (6/7)和 50.0% (4/8),中位无进展生存期为 11.3 个月(95% CI: 5.3 个月~未达到),显示出该联合方案在 HER2 阳性、HR 阳性转移性乳腺癌治疗中的潜力[22]。

达尔西利用于 HR⁺/HER2⁻乳腺癌的研究进展迅速,前景广阔。其一,联合治疗策略需优化。除了现有的与内分泌治疗、HER2 靶向治疗联合外,探索与其他新型药物的联合可能会带来更好的疗效。例如,

与免疫治疗药物联合, 鉴于 CDK4/6 抑制剂可能具有免疫调节作用, 联合免疫治疗有可能激活机体的抗肿瘤免疫反应, 增强对肿瘤细胞的杀伤作用[23]。研究证实, CDK4/6 抑制剂治疗可导致调节性 T 细胞(Tregs)、单核细胞和多形核髓源性抑制细胞(M-MDSCs 和 PMN-MDSCs)的下调, 进而削弱肿瘤免疫抑制, 为联合免疫治疗提供了理论依据。其二, 寻找预测达尔西利疗效的生物标志物至关重要, 可实现精准患者筛选, 提升治疗获益。比如, 研究表明 CALML5 可能是 HER2⁺/HR⁺乳腺癌治疗中与达尔西利疗效相关的风险因素, 检测 CALML5 的表达水平或许能帮助判断患者对达尔西利联合治疗的反应[16]。发现更多生物标志物将优化达尔西利治疗方案, 提升疗效。

7. 总结

达尔西利在 HR⁺/HER2⁻乳腺癌治疗中的应用仍面临长期疗效验证、安全性优化、个体化策略开发、药物经济学评估及联合治疗方案探索等多重争议。未来需通过设计严谨的临床研究、深化机制探索及开展真实世界研究, 逐步解决并推进其临床应用精准化。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] Tao, F., Xu, M., Zou, Q., Tang, L., Feng, J. and Li, Z. (2023) Prevalence and Severity of Anxiety and Depression in Chinese Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, **14**, Article ID: 1080413. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1080413>
- [3] Walker, A.J., Wedam, S., Amiri-Kordestani, L., Bloomquist, E., Tang, S., Sridhara, R., et al. (2016) FDA Approval of Palbociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4968-4972. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-0493>
- [4] Jeong, E., Wang, C., Wilson, L. and Zhong, L. (2021) Cost-Effectiveness of Adding Ribociclib to Endocrine Therapy for Patients with HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer among Premenopausal or Perimenopausal Women. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 658054. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.658054>
- [5] Goetz, M.P., André, V. and Johnston, S.R.D. (2024) Response to Letters to the Editor on ‘Abemaciclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor as Initial Therapy for HR⁺, HER2⁻ Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results of MONARCH 3’. *Annals of Oncology*, **35**, 1202-1204. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2350>
- [6] Chia, S., Gandhi, S., Joy, A.A., Edwards, S., Gorr, M., Hopkins, S., et al. (2015) Novel Agents and Associated Toxicities of Inhibitors of the PI3K/Akt/mTOR Pathway for the Treatment of Breast Cancer. *Current Oncology*, **22**, 33-48. <https://doi.org/10.3747/co.22.2393>
- [7] O'Shaughnessy, J., Thaddeus Beck, J. and Royce, M. (2018) Everolimus-Based Combination Therapies for HR⁺, HER2⁻ Metastatic Breast Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **69**, 204-214. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.013>
- [8] Ettl, J. and Harbeck, N. (2017) The Safety and Efficacy of Palbociclib in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **17**, 661-668. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1347506>
- [9] Tomiguchi, M., Yamamoto, Y., Yamamoto-Ibusuki, M., Goto-Yamaguchi, L., Fujiki, Y., Fujiwara, S., et al. (2016) Fibroblast Growth Factor Receptor-1 Protein Expression Is Associated with Prognosis in Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Primary Breast Cancer. *Cancer Science*, **107**, 491-498. <https://doi.org/10.1111/cas.12897>
- [10] Petrossian, K., Kanaya, N., Lo, C., Hsu, P., Nguyen, D., Yang, L., et al. (2018) Era-Mediated Cell Cycle Progression Is an Important Requisite for CDK4/6 Inhibitor Response in HR⁺ Breast Cancer. *Oncotarget*, **9**, 27736-27751. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25552>
- [11] Long, F., He, Y., Fu, H., Li, Y., Bao, X., Wang, Q., et al. (2019) Preclinical Characterization of SHR6390, a Novel CDK 4/6 Inhibitor, *in Vitro* and in Human Tumor Xenograft Models. *Cancer Science*, **110**, 1420-1430. <https://doi.org/10.1111/cas.13957>
- [12] Zhang, P., Xu, B., Gui, L., Wang, W., Xiu, M., Zhang, X., et al. (2021) A Phase 1 Study of Dalpiciclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Chinese Patients with Advanced Breast Cancer. *Biomarker Research*, **9**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00271-2>
- [13] Cheng, J., Feng, J., Hu, X., et al. (2021) Dalpiciclib or Placebo Plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized, Phase 3 Trial. *Nature Medicine*, **27**, 1904-1909.

-
- [14] Zhang, Q., Zhang, P., Yan, M., Yan, X., Wang, X., Gu, Y., *et al.* (2024) Dalpiciclib in Combination with Letrozole/Anastrozole or Fulvestrant in HR-Positive and HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Results from a Phase IB Study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **16**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/17588359241273026>
- [15] Wang, Y., Yuan, X., Li, J., Liu, Z., Li, X., Wang, Z., *et al.* (2022) The Synergistic Effects of SHR6390 Combined with Pyrotinib on HER2+/HR+ Breast Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 785796. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.785796>
- [16] Bu, J., Zhang, Y., Niu, N., *et al.* (2023) Dalpiciclib Partially Abrogates ER Signaling Activation Induced by Pyrotinib in HER2+ HR+ Breast Cancer. *Elife*, **12**, e85246.
- [17] Wang, H., Zhang, G., Gao, W., Li, S., Yang, S., Zhang, X., *et al.* (2025) Dalpiciclib Plus Aromatase Inhibitor versus Neoadjuvant Chemotherapy for ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1566146. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1566146>
- [18] Yu, W.L. and Hua, Z.C. (2022) Efficacy and Prognosis of Adalimumab for Crohns Disease at Different Disease Locations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 2036-2048.
- [19] Finn, R.S., Rugo, H.S., Gelmon, K.A., Cristofanilli, M., Colleoni, M., Loi, S., *et al.* (2021) 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. *The Oncologist*, **26**, e749-e755. <https://doi.org/10.1002/onco.13684>
- [20] Hong, J., Chen, T., Ouyang, L., *et al.* (2024) Cost-Effectiveness Comparison of Dalpiciclib and Abemaciclib Combined with an Aromatase Inhibitor as First-Line Treatment for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, **24**, 559-566.
- [21] Ma, J., Li, X., Zhang, Q., Li, N., Sun, S., Zhao, S., *et al.* (2022) A Novel Treatment Strategy of HER2-Targeted Therapy in Combination with Everolimus for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Patients with HER2 Mutations. *Translational Oncology*, **21**, Article 101444. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101444>
- [22] Zhang, J., Meng, Y., Wang, B., Wang, L., Cao, J., Tao, Z., *et al.* (2022) Dalpiciclib Combined with Pyrotinib and Letrozole in Women with HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer (LORDSHIPS): A Phase IB Study. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 775081. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.775081>
- [23] Scirocchi, F., Scagnoli, S., Botticelli, A., Di Filippo, A., Napoletano, C., Zizzari, I.G., *et al.* (2022) Immune Effects of CDK4/6 Inhibitors in Patients with HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Relief from Immunosuppression Is Associated with Clinical Response. *eBioMedicine*, **79**, Article 104010. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104010>