

# 酪氨酸激酶类药物治疗乳腺癌的研究进展

张亚\*,李亚龙,李荣杰(蚌埠丰原医药科技发展有限公司,安徽蚌埠 233010)

中图分类号 R979.1; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2292-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.29

**摘要** 目的:为科学、合理地制定乳腺癌药物联用方案提供参考。方法:利用美国食品与药品管理局(FDA)网站和SciFinder数据库查询酪氨酸激酶类药物研究论文,归纳和综述该类药物治疗乳腺癌的作用机制和临床联合用药策略。结果与结论:酪氨酸激酶类药物具有分子靶向性,通过作用于肿瘤细胞的多个靶标,显示出良好的抗乳腺癌活性。目前临床使用的酪氨酸激酶类药物为拉帕替尼,而处于临床试验期的酪氨酸激酶类药物主要有阿西替尼、伯舒替尼、凡德他尼等。多个酪氨酸激酶类药物与其他药物联用方案不仅可以提高治疗效果,而且能显著降低毒副作用,提示酪氨酸激酶类药物在治疗乳腺癌上有较好前景。

**关键词** 乳腺癌;酪氨酸激酶类药物;分子靶向;药物联用

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤疾病之一,治疗方法主要有手术、化疗和放疗等。临床上使用的化疗药物主要是细胞毒药物和分子靶向药物,前者如多西他赛,其疗效显著,但毒性很大;后者如以酪氨酸激酶为分子靶标的酪氨酸激酶类药物,其能特异性识别和抑制肿瘤细胞生长,在有效治疗肿瘤的同时减少毒副作用。酪氨酸激酶类药物是当前药物研发热点之一。2002—2012年,美国食品与药品管理局(FDA)共批准了12个酪氨酸激酶类药物,这些药物在治疗乳腺癌研究中已有多个新发现,尤其是在药物作用机制和临床药物联用方面已有详细阐述。故本文系统综述了酪氨酸激酶类药物的研发进展,用于指导乳腺癌药物研发和供临床医师用药参考。

## 1 临床使用的酪氨酸激酶类药物

乳腺癌药物靶点主要有雌激素受体、孕激素受体及人表皮生长因子受体2(HER2),而针对阳性(+)或阴性(-)型乳腺癌治疗药物选择有很大不同,加之目前药物耐药性问题十分严重<sup>[1]</sup>,故临床上需要科学、合理地制订化疗药物治疗方案。酪氨酸激酶类药物是乳腺癌临床化疗的重要选择之一,其作用机制是通过分子靶向作用在癌细胞多个靶点[表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、HER2]上,调控多条癌细胞信号传导通路,进而达到抑制肿瘤生长和转移的目的。临床上采用该类药物治疗与其他化疗药物联用,疗效显著,目前已形成多个临床治疗方案。

FDA批准用于乳腺癌治疗的酪氨酸激酶类药物是拉帕替尼(Lapatinib, Tykerb/Tyverb)。拉帕替尼是由葛兰素史克公司开发的酪氨酸激酶抑制剂,2007年3月13日获得FDA批准,用于治疗乳腺癌,参考剂量是1 250 mg/d。该药属于喹唑啉类化合物,药物靶点有HER2/neu和EGFR,半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)是10.8和9.3 nmol/L。其通过与曲妥珠单抗、卡培他滨、阿拉曲唑、多西他赛等药物联合使用,已成为乳腺癌治疗中的一线用药。

HER2+型乳腺癌细胞实验结果表明<sup>[2]</sup>,拉帕替尼能够抑制NF-κB通路,作用机制是通过降低PI3K/Akt传导通路来抑制IκB-α的磷酸化,进而阻断NF-κB通路。

一项HER2+型早期乳腺癌Ⅲ期临床试验结果<sup>[3]</sup>表明,对用

曲妥珠单抗克隆抗体(以下简称“单抗”)无效的乳腺癌患者使用拉帕替尼(1 500 mg/d)治疗后,有一定的临床疗效。另一项HER2+型转移性乳腺癌Ⅱ期临床试验结果<sup>[4]</sup>表明,拉帕替尼(1 000 mg/d)联用紫杉醇(100 mg/m<sup>2</sup>)的治疗方案也有一定的临床疗效。HER2+型早期乳腺癌Ⅲ期临床试验结果<sup>[5]</sup>还表明,拉帕替尼(1 500 mg/d)联用曲妥珠单抗(4 mg/kg)后有较好的临床疗效,提示2种药物能够对HER2受体起到协同抑制作用。而HER2+型转移性乳腺癌Ⅱ期临床试验结果<sup>[6]</sup>还显示,拉帕替尼(1 500 mg/d)联用贝伐单抗(10 mg/kg)也有一定的临床疗效。拉帕替尼主要的不良反应有恶心、腹泻、口腔炎、消化不良、皮肤干燥、皮疹、背痛、呼吸困难等。

## 2 处于临床试验期的酪氨酸激酶类药物

目前,处于Ⅱ期临床试验中的酪氨酸激酶类药物有多种,尽管FDA已批准的临床适应证不是针对乳腺癌,但是已完成的临床试验结果显示,部分药物可以通过同其他化疗药物(替莫唑胺、阿拉曲唑、多西他赛、卡培他滨、曲妥珠单抗等)联合使用,表现出明显的抗乳腺癌疗效,今后可能会成为乳腺癌治疗的二线用药。

### 2.1 阿西替尼

阿西替尼(Axitinib, AG013736, Inlyta)是由辉瑞公司开发的酪氨酸激酶抑制剂,2012年1月27日获得FDA批准,用于治疗其他治疗手段无效的晚期肾癌,参考剂量是10 mg/d。阿西替尼是喹唑啉类化合物,药物靶点包括VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、人血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和c-kit基因(CD117)等。

Hu-Lowe DD等<sup>[7]</sup>报道,在MDA-MB-231细胞实验中,阿西替尼对VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3的IC<sub>50</sub>分别为1.2、0.2和0.1 nmol/L。在小鼠乳腺癌模型中,阿西替尼(30 mg/kg)联用多西他赛(5 mg/kg)抑制肿瘤生长效果明显。另外,在BT474人乳腺癌移植小鼠模型上,DCE-MRI检测结果显示,给药剂量在10~100 mg/kg时,阿西替尼能够显著抑制肿瘤微管系统和肿瘤组织生长。

在转移性乳腺癌Ⅱ期临床试验研究中,Rugo HS等<sup>[8]</sup>报道,阿西替尼(10 mg/d)联用多西他赛(80 mg/m<sup>2</sup>)后的结果显示,对已接受过其他化疗方案的患者该方案效果明显。阿西替尼常见不良反应有发热、无力、疲乏、腹泻、口腔炎、黏膜炎、血压

\* 高级工程师,博士。研究方向:药物化学。电话:0552-2870992。E-mail: ya-zhang@hotmail.com

升高,两药联用可能增加毒性风险,故需考虑减少剂量、生长因子支持和抗高血压药物配合等辅助治疗手段。

## 2.2 伯舒替尼

伯舒替尼(Bosutinib,SKI-606,Bosulif)是由惠氏公司和辉瑞公司共同开发的一个酪氨酸激酶抑制剂,2012年9月5日获得FDA批准,用于治疗慢性骨髓性白血病,参考剂量是500 mg/d。伯舒替尼结构是喹啉类化合物,药物靶点为Bcr-Abl融合蛋白,作用机制是通过抑制肿瘤细胞中半胱氨酸(Src)蛋白的自主磷酸化,以及抑制Src和Abl融合蛋白(Ab)蛋白底物的磷酸化,产生抗肿瘤活性。

乳腺癌MDA-MB-231细胞实验<sup>[9]</sup>结果显示,加入1.0 μmol/L伯舒替尼2 h后细胞形态学发生明显改变,96 h后细胞出现明显凋亡。细胞迁徙实验结果也证实,癌细胞迁徙能力明显减弱。雌性小鼠模型实验结果显示,伯舒替尼(150 mg/kg)能够显著抑制肿瘤的生长和转移,实验数据表明可能是通过抑制Src蛋白、促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)、黏着斑激酶(FAK)和Akt信号蛋白的磷酸化起作用,提示伯舒替尼是通过抑制与乳腺癌细胞的运动性和侵袭性密切相关的细胞信号通路而发挥作用的。免疫组化实验结果显示,伯舒替尼显著抑制了甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)和尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)基因的表达,而这两段基因和乳腺癌发生、发展密切相关;另外还发现,伯舒替尼能够通过增加E-cadherin的表达,从而控制癌细胞转移。

在一项局部晚期或转移性乳腺癌Ⅱ期临床试验<sup>[10]</sup>中,伯舒替尼(400 mg/d)能够显著提升患者存活期,并且药物耐受性较好,常见的不良反应有腹泻、恶心、呕吐等。

## 2.3 凡德他尼

凡德他尼(Vandetanib,ZD6474,Caprelsa)是由阿斯利康公司开发的酪氨酸激酶抑制剂,2011年4月7日获得FDA批准,用于治疗晚期无法接受手术的甲状腺癌,参考剂量是300 mg/d。凡德他尼是喹啉类化合物,药物靶点包括VEGFR、EGFR和Rearranged during transfection tyrosine kinase(RET)等。

在MCF-7和MDA-MB-231乳腺癌细胞实验<sup>[11]</sup>中,凡德他尼协同紫杉醇类药物抑制肿瘤细胞周期素D<sub>1</sub>和E,并且减少了P53表达。同时,其通过下调抗凋亡BCL-2蛋白表达以及上调促癌细胞凋亡行为,如bax表达增加、caspase-3和caspase-7蛋白激活、ADP-核糖聚合酶蛋白减少等来抑制肿瘤生长。另外,凡德他尼(10 μmol/L)联用阿霉素(0.8 μmol/L)后协同抑制癌细胞效果明显。

一项晚期乳腺癌Ⅱ期临床研究<sup>[12]</sup>结果显示,凡德他尼(100 mg/d)联用多西他赛(100 mg/m<sup>2</sup>)的临床疗效无明显改善,且凡德他尼可能会出现严重的皮疹反应。

## 2.4 帕唑帕尼

帕唑帕尼(Pazopanib,Votrient)是由葛兰素史克公司开发的酪氨酸激酶抑制剂,2009年6月8日获得FDA批准,用于治疗肾癌、软组织肿瘤和卵巢癌,参考剂量是800 mg/d。帕唑帕尼是喹啉类化合物,药物靶点有VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-α/β和c-kit等。

一项临床试验<sup>[13]</sup>结果显示,放疗配合帕唑帕尼(800 mg/d)治疗晚期乳腺癌患者,安全性和耐受性较好,常见不良反应有疲劳、恶心、厌食、腹泻、放射性皮炎、皮肤色素沉积、皮肤溃疡、软组织纤维化、肺炎、高血压等。另一项Ⅱ期临床试验<sup>[14]</sup>结果显示,对HER2+型乳腺癌患者以帕唑帕尼(400 mg/d)联用

拉帕替尼(1 000 mg/d)治疗后,临床疗效不明显,而且毒性反应如腹泻、丙氨酸氨基转移酶明显升高。

## 2.5 达沙替尼

达沙替尼(Dasatinib,BMS-354825,Sprycel)是由必治妥施贵宝公司开发的酪氨酸激酶抑制剂,2006年6月28日获得FDA批准,用于伊马替尼治疗无效的慢性髓细胞性白血病和费城染色体阳性的淋巴细胞性白血病,参考剂量是100 mg/d。达沙替尼是喹啉类化合物,药物靶点是Bcr-Abl融合蛋白和Src蛋白。

basal B型细胞实验结果<sup>[15]</sup>显示,达沙替尼联用依托泊苷能够有效阻断癌细胞的G<sub>1</sub>~S期,降低Src蛋白的磷酸化水平,以及减少ALDH阳性细胞数量,提示达沙替尼可能在临床上用于basal B亚型乳腺癌的治疗。

三阴型乳腺癌Ⅱ期临床试验<sup>[16]</sup>结果显示,给予达沙替尼(200 mg/d)后,患者药物耐受性较差,降低剂量到140 mg/d,不良反应显著降低,但临床疗效不佳。另一项Ⅰ期临床试验<sup>[17]</sup>结果显示,达沙替尼(70~120 mg/d)联用紫杉醇(80 mg/m<sup>2</sup>),患者耐受性较好。

## 2.6 舒尼替尼

舒尼替尼(Sunitinib,SU11248,Sutent)是由辉瑞公司开发的酪氨酸激酶抑制剂,2006年1月26日获得FDA批准,用于伊马替尼治疗无效的胃肠道间质瘤和肾癌,参考剂量是50 mg/d。舒尼替尼是喹啉类化合物,药物靶点有VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR、c-kit、Frns-like tyrosine kinase(KIT3)、RET等。

大鼠乳腺癌模型实验结果<sup>[18]</sup>显示,舒尼替尼[40 mg/(kg·d)]联用DC101(大鼠VEGFR-2型单抗,800 μg)后,肿瘤生长被明显抑制,可能是通过抑制VEGFR-3活性,从而降低了淋巴管生成和阻止癌细胞通过淋巴管转移。

临床试验<sup>[19-20]</sup>结果显示,舒尼替尼和多西他赛或卡培他滨联用没有临床疗效,并且毒性反应加剧,提示舒尼替尼可能不适用于治疗乳腺癌。

## 2.7 埃罗替尼

埃罗替尼(Erlotinib,OSI-774,Tarceva)是由OSI公司和罗氏公司开发的酪氨酸激酶抑制剂,2004年11月18日获得FDA批准,用于治疗化疗失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌,参考剂量是150 mg/d。埃罗替尼是喹啉类化合物,药物靶点是EGFR。

乳腺癌动物模型实验<sup>[21]</sup>结果显示,埃罗替尼[100 mg/(kg·d)]联用卡培他滨[359 mg/(kg·d)]后,抑制肿瘤生长作用明显。HER2-、ER-和PR-型晚期乳腺癌Ⅰ期临床试验<sup>[22]</sup>结果显示,埃罗替尼(100 mg/d)联用卡培他滨(1 500 mg/d)、环磷酰胺(50 mg/d)、贝伐单抗(15 mg/kg)后,临床疗效明显。

## 3 处于临床前研究阶段的酪氨酸激酶类药物

在乳腺癌治疗领域,尼洛替尼(Nilotinib)、Regorafenib、Cabozantinib等药物还处于临床前研究阶段,尚无临床研究试验数据,目前无法评价未来是否会在乳腺癌治疗上提供帮助。

## 4 结语

酪氨酸激酶类药物通过与癌细胞上多个靶点特异性结合,抑制与癌细胞生长和转移密切相关的细胞通路,取得了较好的临床前实验结果,并且在临床试验中通过与其他化疗药物联用治疗乳腺癌效果显著。其中,拉帕替尼已是晚期转移性乳腺癌临床治疗的一线用药;阿西替尼和伯舒替尼的多项

临床试验结果显示治疗效果良好,未来有潜力成为二线用药;达沙替尼和埃罗替尼表现出一定的临床疗效,进一步评估正在进行;凡德他尼、帕唑帕尼和舒尼替尼由于疗效不佳且副作用较大,暂无法用于治疗乳腺癌。综上所述,酪氨酸激酶类药物具有分子靶向性和良好的抗肿瘤活性,并且在临床试验中探索和优化出科学、合理的药物联用方案,这将有助于提高乳腺癌临床治疗效果和延长患者的生存时间和生存质量。

### 参考文献

[1] 黄鹤飞,王燕燕,周志勇.酪氨酸激酶抑制剂逆转肿瘤多药耐药的研究进展[J].中国药房,2013,24(2):167.

[2] Ma C, Zuo W, Wang X, *et al.* Lapatinib inhibits the activation of NF- $\kappa$ B through reducing phosphorylation of I $\kappa$ B- $\alpha$  in breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2): 812.

[3] Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J, *et al.* Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomized, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013,14(1):88.

[4] Yardley DA, Hart L, Bosserman L, *et al.* Phase II study evaluating lapatinib in combination with nab-paclitaxel in HER2-overexpressing metastatic breast cancer patients who have received no more than one prior chemotherapeutic regimen[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(2): 457.

[5] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (Neo-ALTTO): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012,379(9816):633.

[6] Rugo HS, Chien AJ, Franco SX, *et al.* A phase II study of lapatinib and bevacizumab as treatment for HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012,134(1):13.

[7] Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, *et al.* Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3[J]. *Clin Cancer Res*, 2008,14(22):7 272.

[8] Rugo HS, Stopeck AT, Joy AA, *et al.* Randomized, placebo-controlled, double-blind, phase II study of axitinib plus docetaxel versus docetaxel plus placebo in patients with metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18):2 459.

[9] Jallal H, Valentino ML, Chen G, *et al.* A Src/Abl kinase inhibitor, SKI-606, blocks breast cancer invasion, growth, and metastasis in vitro and in vivo[J]. *Cancer Res*, 2007,67(4):1 580.

[10] Campone M, Bondarenko I, Brinca S, *et al.* Phase II study of single-agent bosutinib, a Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer pretreated with chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2012,23(3):610.

[11] Sarkar S, Mazumdar A, Dash R, *et al.* ZD6474 enhances

paclitaxel antiproliferative and apoptotic effects in breast carcinoma cells[J]. *J Cell Physiol*, 2011,226(2):375.

[12] Boér K, Láng I, Llombart-Cussac A, *et al.* Vandetanib with docetaxel as second-line treatment for advanced breast cancer: a double-blind, placebo-controlled, randomized Phase II study[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(2): 681.

[13] Goyal S, Shah S, Khan AJ, *et al.* Evaluation of acute locoregional toxicity in patients with breast cancer treated with adjuvant radiotherapy in combination with pazopanib [J]. *ISRN Oncol*, 2012:896 202.

[14] Johnston SR, Gómez H, Stemmer SM, *et al.* A randomized and open-label trial evaluating the addition of pazopanib to lapatinib as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013,137(3):755.

[15] Kurebayashi J, Kanomata N, Moriya T, *et al.* Preferential antitumor effect of the Src inhibitor dasatinib associated with a decreased proportion of aldehyde dehydrogenase 1-positive cells in breast cancer cells of the basal B subtype[J]. *BMC Cancer*, 2010,10(2):568.

[16] Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, *et al.* Dasatinib as a single agent in triple-negative breast cancer: results of an open-label phase 2 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21):6 905.

[17] Fornier MN, Morris PG, Abbruzzi A, *et al.* A phase I study of dasatinib and weekly paclitaxel for metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011,22(12):2 575.

[18] Kodera Y, Katanasaka Y, Kitamura Y, *et al.* Sunitinib inhibits lymphatic endothelial cell functions and lymph node metastasis in a breast cancer model through inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 3[J]. *Breast Cancer Res*, 2011,13(3):66.

[19] Robert NJ, Saleh MN, Paul D, *et al.* Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial[J]. *Clin Breast Cancer*, 2011,11(2):82.

[20] Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, *et al.* First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(9):921.

[21] Ouchi KF, Yanagisawa M, Sekiguchi F, *et al.* Antitumor activity of erlotinib in combination with capecitabine in human tumor xenograft models[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006,57(5):693.

[22] Montagna E, Cancelli G, Bagnardi V, *et al.* Metronomic chemotherapy combined with bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic HER2-negative breast cancer: clinical and biological activity[J]. *Clin Breast Cancer*, 2012,12(3):207.

(收稿日期:2013-01-21 修回日期:2013-03-29)