

实体瘤靶向药物的研究进展

王绍钧*, 王 锐, 朱冬波(荆州市第二人民医院药剂科, 湖北 荆州 434000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1149-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.40

摘要 目的:了解实体瘤靶向药物的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就实体瘤靶向药物的研究进行归纳和总结。结果:临床的实体瘤靶向药物主要分为单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。单克隆抗体中的曲妥珠单抗针对乳腺癌能选择性与内表皮生长因子2(HER-2)基因调控的p185糖蛋白结合,阻滞表皮细胞生长因子与HER-2再结合,延缓癌细胞生长,但对心脏功能有一定影响;贝伐单抗通过特异性结合并阻滞血管内皮生长因子,抑制肿瘤血管生成,是用于晚期结直肠癌一线药物,辅助用于晚期结直肠癌、肺癌、卵巢癌的疗效均较好;帕尼单抗用于转移性结直肠癌,但易出现较严重的不良反应;凡德他尼用于甲状腺髓样癌;阿帕西普用于转移性结直肠癌,但应警惕其引起的严重不良反应;舍瑞替尼是治疗间变性淋巴瘤激酶阳性的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的高效靶向药物。TKI中的克唑替尼用于NSCLC患者疗效较好;维罗非尼用于黑色素瘤;维莫德吉用于晚期基底细胞癌;瑞戈非尼用于转移性结直肠癌;阿西替尼用于其他药物治疗无效的晚期肾细胞癌患者;卡博替尼用于不可手术切除的晚期局部或转移性甲状腺髓样癌。结论:靶向药物治疗实体瘤取得显著疗效的同时,其暴露的问题也在增多,需要开展大量的研究来推动和完善实体瘤的个体化、靶向治疗,提高其治疗效果和安全性。

关键词 实体瘤;靶向药物;精准医疗;单克隆抗体;信号传导抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂

肿瘤为机体在致癌因子作用下,局部组织细胞增生所形成新生物,较多呈占位性块状突起,在分子遗传学上具有较大的异质性,即使相同病理类型的肿瘤患者,对药物反应也有差别。精准医疗指与患者分子生物学特征相匹配的个体化诊治策略,肿瘤学已成为精准医疗的重要研究领域。研究者对实体瘤的认识已深入至细胞、分子和基因水平,实体瘤诊治也从形态和功能改变向细胞学、分子生物学和基因组学发展。从分子水平研究实体瘤的发病机制和细胞增殖,以细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗方式成为该领域的研究热点^[1]。随着材料科学、计算机技术、数字成像技术的发展,生物医学工程技术逐渐与临床肿瘤学诊治技术相结合,肿瘤靶向药物精准医疗技术诞生。美国食品与药物管理局(FDA)批准的实体瘤靶向药物主要为单克隆抗体和信号传导抑制剂[如酪氨酸激酶抑制剂(TKI)]。笔者查阅近年来国内外相关文献,就实体瘤靶向药物的研究进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

1 单克隆抗体

1.1 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体,FDA批准其用于晚期乳腺癌和晚期胃癌的治疗,其作用机制为选择性地和由细胞核内表皮生长因子2(HER-2)基因调控的

p185糖蛋白结合,是抗体依赖性细胞介导的细胞毒性的潜在介质,具有抗肿瘤和提高肿瘤细胞对化疗敏感性的作用。Dent S等^[2]的研究显示,曲妥珠单抗参与的新辅助化疗可显著改善乳腺癌患者的总生存期(OS)和无疾病生存期(DFS),使患者完全缓解率提高至30%~70%。殷科等^[3]的研究显示,曲妥珠单抗与紫杉醇或环磷酰胺+吡柔比星(AC)联用疗效较好。该研究还分析了美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(NSABP)和美国北方中心癌症治疗组(NCCTG)的两项临床试验,比较了表阿霉素+环磷酰胺+紫杉醇(AC-T)方案与表阿霉素+环磷酰胺+紫杉醇+曲妥珠单抗(AC-TH)方案的疗效。结果显示,AC-TH方案在第3年时显示出比AC-T方案多12%的患者DFS获益,且AC-TH方案的患者病死率降低33%,可见AC-TH方案的明显优势。NSABP试验中患者3~4级心衰或心源性死亡的3年累积发生率为4.1%,而NCCTG试验则为2.9%。

1.2 贝伐单抗

贝伐单抗是一种人源化抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体,是一种血管生成抑制剂,是FDA批准的第1个用于晚期结直肠癌一线药物。贝伐单抗结合VEGF并防止其与内皮细胞表面受体结合。在体外血管生成模型上,VEGF与其相应的受体结合可导致内皮细胞增殖和新生血管形成。Kopetz S等^[4]的Ⅲ期临床

son's disease: EASED Study[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(6):788-798.

[44] Karolina P, Agnieszka P, Sonia P, et al. Potential anxiolytic and antidepressant-like activity of Dipraglurant

*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0716-8225624。E-mail:329350615@qq.com

(ADX48621), the novel negative allosteric modulator (NAM) of the metabotropic glutamate 5(mGlu5) receptor [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, doi: 10.1016/j.pharep.2015.06.105.

(收稿日期:2016-05-10 修回日期:2016-12-02)

(编辑:陶婷婷)

研究显示,贝伐单抗联合伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(5-FU)(FOLFIRI)方案与单独FOLFIRI治疗晚期结直肠癌患者的有效率分别为45%和35%,无进展生存期(PFS)为10.6个月和6.7个月,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),可见贝伐单抗在辅助治疗中的效果显著。另外,贝伐单抗联合化疗方案能有效抑制肺癌患者胸腔积液的形成和进展^[5],对卵巢癌有较好的疗效,能够延长患者OS^[6-7]。郁青^[8]的研究显示,贝伐单抗联合化疗方案治疗18例复发性卵巢癌患者的总有效[完全缓解(CR 3例+部分缓解(PR)12例)]率为83.3%,其血清肿瘤标志物(CA125)水平均在治疗的前2个周期显著下降(降低74%);疾病进展(PD)1例。

1.3 帕尼单抗

帕尼单抗是一种针对表皮生长因子受体(EGFR)靶点的全人源化单抗,被FDA批准用于内皮衍生生长因子(EDGF)表达阳性的5-FU、伊立替康和奥沙利铂治疗失败的转移性结直肠癌和原癌基因(*K-ras*)野生型转移性结直肠癌。Cutsem EV等^[9]的Ⅲ期临床研究发现,帕尼单抗可以联合一线和二线化疗方案治疗*K-ras*野生型转移性结直肠癌,或单独作为三线治疗药物,但易出现较严重的不良反应。Sail MW等^[10]的研究显示,接受帕尼单抗治疗后的患者的癌抗原(CEA)水平,1例没有变化,4例降低约50%,2例降低约25%,8例升高。接受西妥昔单抗治疗后疾病进展的转移性结直肠癌患者,使用帕尼单抗治疗可使患者获得明显的生存增益并提高治疗方案的安全性^[11],具有较好的应用前景。

1.4 凡德他尼

凡德他尼是一种合成的苯胺喹唑啉化合物,是口服的小分子多靶点TKI,可同时作用于肿瘤细胞EGFR、VEGF受体(VEGFR)和酪氨酸激酶受体(RET),还可选择性地抑制其他的酪氨酸激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶,多靶点联合阻断信号传导,是一种多通道肿瘤信号传导抑制剂。凡德他尼主要用于甲状腺癌、甲状腺髓样癌(MTC)的治疗,是一种VEGFR和EGFR抑制剂。Tian W等^[12]对凡德他尼联合其他化疗药物对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)疗效的Meta分析显示,联合用药方案可以显著提高患者的PFS[风险比(HR)=0.79,95%可信区间(CI)(0.72~0.87)]和客观缓解率(ORR)[HR=1.75,95%CI(1.43~2.15)]。饶志方^[13]的研究显示,给予MTC患者凡德他尼(300 mg/d)和安慰剂并随访的结果显示,凡德他尼组患者有37%出现PD,15%死亡;与安慰剂组(中位PFS为19.3个月)相比,其PFS(约30个月)的延长具有统计学意义[HR=0.46,95%CI(0.31~0.69), $P < 0.001$];凡德他尼组患者的ORR、疾病控制率、降钙素和癌胚抗原等指标较安慰剂组均显示出有统计学意义的差异。该研究是MTC患者临床试验中首次证明了药物

有确切疗效的Ⅲ期临床研究。

1.5 阿帕西普

阿帕西普是一种重组融合蛋白,由VEGFR1和2的细胞外结构区的VEGF结合蛋白融合至免疫球蛋白(Ig)G1的可结晶片段(Fc)部分,可抑制其同源受体结合和激活,导致血管通透性降低并抑制内皮细胞增值,从而抑制新血管生长,可联用5-FU、甲酰四氢叶酸、伊立替康用于转移性结直肠癌。一项纳入1 226例转移性结直肠癌患者的研究中,研究对象为接受过以奥沙利铂为基础的联合化疗后出现肿瘤生长的患者或手术切除肿瘤后给予奥沙利铂化疗6个月内出现肿瘤再生的患者,在FOLFIRI方案基础上加予阿帕西普的患者中位OS为13.5个月,肿瘤体积缩小的患者约20%,PFS为6.9个月;FOLFIRI方案组患者中位OS为12个月,肿瘤体积缩小的患者约11%,PFS为4.7个月^[14]。阿帕西普在显示出良好疗效的同时也被警告可能会引起严重的不良反应,甚至出现致命的出血事件(如胃肠道出血和胃肠道穿孔倾向等),且会阻止和延缓伤口愈合。

1.6 舍瑞替尼

舍瑞替尼是一种口服的小分子间变性淋巴瘤激酶(ALK)TKI,是治疗ALK阳性的晚期NSCLC的高效靶向药物,是被FDA批准的第3个突破性药物。基因突变、扩增或染色体重排都可以导致ALK基因的异常激活,进而促进肿瘤的生长,约5%的NSCLC患者存在ALK基因重排。舍瑞替尼不抑制肝细胞生长因子受体(MET)激酶的活性,但可抑制胰岛素样生长因子(IGF)1受体。Sanjeet B^[15]的研究显示,接受过舍瑞替尼治疗的80例患者中,总有效率为56%,且不管是否存在ALK耐药突变,舍瑞替尼的疗效并没有差异。目前,诺华制药已向欧盟和其他国家的相关部门提出了该药的上市申请,并继续进行Ⅲ期临床试验以进一步评价舍瑞替尼作为ALK阳性NSCLC一线或二线的治疗药物^[16]。

2 TKI

2.1 克唑替尼

克唑替尼是全球第1个口服的小分子ALK和c-MET双靶点抑制剂,被FDA批准用于治疗表达棘皮动物微管相关类蛋白(EML)4-ALK融合基因的晚期NSCLC患者。克唑替尼作为EML4-ALK抑制剂通过抑制细胞G1-S期转换而发挥作用^[17]。2011年,美国临床肿瘤学会(ASCO)的一项研究显示,接受克唑替尼二线或三线治疗的患者($n=32$)的生存率显著高于的ALK阳性对照组($n=24$)和ALK阴性的对照组($n=124$)患者,1年生存率分别为71%、46%、49%,2年生存率分别为61%、9%、33%,克唑替尼组显示出明显的优势。ALK基因重排不是晚期NSCLC的有利预后因素,但克唑替尼可能延长ALK阳性NSCLC患者的OS^[18]。克唑替尼

是否对EML4-ALK所有亚型疗效一致,以及其耐药后的治疗等问题还需进一步研究。

2.2 维罗非尼

维罗非尼是一种激酶强抑制剂,以癌细胞中的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(B-RAF) V600基因突变为作用靶点研制,于2011年被FDA批准用于治疗晚期转移性或不能切除的黑色素瘤,于2012年被欧洲药物管理局(EMA)批准用于B-RAF V600基因突变阳性、经手术不能切除或转移性的黑色素瘤成年患者。约40%~60%的黑色素瘤患者为B-RAF V600基因突变型,这种突变会通过激活促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)信号通路的下游信号来促进细胞增殖^[19]。维罗非尼被证实对B-RAF V600基因突变转移性黑色素瘤有疗效^[20],且可以安全地用于肾功能衰竭患者。维罗非尼通过刺激免疫识别来增加肿瘤细胞主要组织相容性复合体的表达,其短期或间断性地使用可能是一个辅助治疗黑色素瘤免疫治疗的方案。维罗非尼联用易普利单抗疗效好,具有良好的应用前景。目前,还需要更多的研究来解释转移性黑色素瘤与B-RAF V600基因突变的关系。

2.3 维莫德吉

维莫德吉是小分子跨膜蛋白(SMO)抑制剂,于2012年成为FDA首批通过优先审查程序的用于晚期基底细胞癌(BCC)治疗的药物,用于不能手术或化疗的局部晚期BCC或癌变已扩散至其他器官的患者。美国基因泰克公司、美国国家癌症中心(NCI)和悉尼金梅尔综合癌症中心正在进行一项干预性的多中心Ⅲ期临床研究,旨在了解维莫德吉用于进展性或转移性实体瘤的安全性、耐受性、药动学/药效学和最佳剂量。

2.4 瑞戈非尼

瑞戈非尼是一种新型的口服多靶点磷酸激酶抑制剂,能阻滞肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤微环境,具有良好的抗肿瘤活性,于2012年获FDA批准用于接受过标准治疗的转移性结直肠癌患者,于2013年获批准用于胃肠间质瘤进展期患者。目前,已完成两项关于瑞戈非尼的大型随机的国际性、多中心、Ⅲ期临床试验,分别针对转移性结直肠癌和胃肠间质瘤患者。Grothey A等^[21]的研究首次证实瑞戈非尼在难治性转移性结直肠癌中可达到OS获益。瑞戈非尼靶向的激酶范围广,药理学研究显示其具有较强作用,是一个颇具研究前景的抗肿瘤药物^[22]。

2.5 阿西替尼

阿西替尼是一种小分子TKI,对VEGFR 1、2、3等多个靶点有效,于2012年获FDA批准上市,用于治疗其他药物治疗无效的晚期肾细胞癌患者。Rini BI等^[23]的研究纳入723例患者,随机分为阿西替尼组($n=361$)和索拉非尼组($n=362$)。该研究允许患者已接受过1组肾细胞癌前期药物治疗,包括细胞因子、TKI、贝伐单抗或

雷帕霉素抑制剂等药物。结果显示,阿西替尼组患者的PFS可延长5~7个月。与已上市的肾细胞癌靶向治疗药物(如索拉非尼、舒尼替尼、西罗莫司、依维莫司、贝伐单抗和帕唑帕尼)相比,阿西替尼可显著延长晚期肾细胞癌患者的PFS,且具有较好的安全性^[24]。

2.6 卡博替尼

卡博替尼是一种口服的多种受体的小分子TKI,针对MTC患者的MET、VEGFR2和RET三重相关通路靶点,抑制肿瘤细胞生长和肿瘤血管新生,于2012年被FDA批准用于不可手术切除的晚期局部或转移性MTC的治疗。Elisei R等^[25]的研究纳入330例转移性MTC患者,分别接受卡博替尼(140 mg/d, $n=219$)和安慰剂($n=111$)治疗,两组患者的OS差异无统计学意义,但卡博替尼组的PFS显著升高(11.2个月 vs. 4.0个月)^[26]。

3 结语

实体瘤靶向药物的出现为实体瘤的精准医疗开辟了新的途径,药物靶向治疗理念已得到广泛认可。随着对实体瘤的研究逐渐深入,靶向药物的临床应用日益广泛。美国于2015年启动了精准医疗计划,通过基因组、蛋白质组等技术和医学前沿技术对实体瘤患者进行个体化精准治疗,但在靶向药物治疗实体瘤取得显著疗效的同时,所暴露的问题也越来越多,其有效性、安全性还有待于进一步的研究证实。

综上所述,单克隆抗体中的曲妥珠单抗针对乳腺癌能选择性与HER-2基因调控的p185糖蛋白结合,阻滞表皮细胞生长因子与HER-2再结合,延缓癌细胞生长,但对心脏功能有一定影响;贝伐单抗通过特异性结合并阻滞VEGF,抑制肿瘤血管生成,是用于晚期结直肠癌一线药物,辅助用于晚期结直肠癌、肺癌、卵巢癌的疗效均较好;帕尼单抗用于转移性结直肠癌,但易出现较严重的不良反应;凡德他尼用于甲状腺髓样癌;阿帕西普用于转移性结直肠癌,但应警惕其引起的严重的不良反应;舍瑞替尼是治疗ALK阳性的晚期NSCLC的高效靶向药物;TKI中的克唑替尼用于NSCLC患者疗效较好;维罗非尼用于黑色素瘤;维莫德吉用于晚期BCC;瑞戈非尼用于转移性结直肠癌;阿西替尼用于其他药物治疗无效的晚期肾细胞癌患者;卡博替尼用于不可手术切除的晚期局部或转移性MTC。因此,如何为实体瘤的治疗选择疗效较好的靶向药物,仍需开展大量的研究来推动和完善实体瘤的个体化、靶向治疗,提高实体瘤靶向药物的治疗效果和安全性。

参考文献

- [1] Ross Js, Schenkein DP, Pietrusko R, et al. Targeted therapies for cancer: 2004[J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122(4): 598-609.
- [2] Dent S, Oyan B, Honig A, et al. HER2-targeted therapy in breastcancer: a systematic review of neoadjuvant trials[J].

- Cancer Treat Rev*, 2013, 39:622-631.
- [3] 殷科,曹永晋.曲妥珠单抗新辅助化疗表皮生长因子受体2阳性乳腺癌的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(9):725-728.
- [4] Kopetz S, Glover KY, Eng C, *et al*. Phase II study of infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) plus bevacizumab as first line treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (25) : 4089-4095.
- [5] Tamiya M, Tamiya A, Yamadori T, *et al*. Phase II study of bevacizumab with carboplatin-paclitaxel for non-small-cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3):1-6.
- [6] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, *et al*. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2039-2045.
- [7] Akers SN, Riebandt G, Miller A, *et al*. Bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer: a retrospective cohort study[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013, 34 (2) : 113-119.
- [8] 郁青.贝伐单抗联合化疗治疗晚期卵巢癌患者的观察及护理[J].中外医学研究,2012,10(21):61-62.
- [9] Cutsem EV, Köhne CH, Láng I, *et al*. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and B-RAF mutation status[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (29) : 2011-2019.
- [10] Sail MW, Kaley K, Chu E, *et al*. Safety and efficacy of panitumumab therapy after progression with cetuximab: experience at two institutions[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2010, 9(5):315-318.
- [11] Wadlow RC, Hezel AF, Abrams TA, *et al*. Panitumumab in patients with KRAS wild-type colorectal cancer after progression on cetuximab[J]. *Oncologist*, 2012, 17 (1) : 14-35.
- [12] Tian W, Ding W, Kim S, *et al*. Efficacy and safety profile of combining van detanib with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Plos One*, 2013, 8(7):e67929.
- [13] 饶志方.凡德他尼治疗甲状腺髓样癌研究进展[J].中国药师,2014,17(7):1217-1220.
- [14] FDA. *Sanofi and Regeneron Announce Regulatory and Clinical Update for Zaltrap (aflibercept)* [EB/OL].[2016-05-01].<http://www.4-traders.com/SANOFI-4698/news/SANOFI-and-Regeneron-Announce-Regulatory-and-Clinical-Update-for-Zaltrap-aflibercept-14258550/>.
- [15] Sanjeet B. Ceritinib: a safe and potent alternative to crizotinib[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6):203-209.
- [16] Shaw AT, Kim DW, Mehra R, *et al*. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(13):1189-1197.
- [17] Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with ALK inhibitors[J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(1):19-26
- [18] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15) :28-23.
- [19] Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, *et al*. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic B-RAF in metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (10) : 1239-1246.
- [20] Robert C. Improved survival with vemurafenib in melanoma with B-RAF V600E mutation[J]. *New Engl J Med*, 1987, 364(26):2507-2516.
- [21] Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, *et al*. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (COR-RECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863):303-312.
- [22] Strumberg D, Schulteis B. Regorafenib for cancer[J]. *Expert Opin Inv Drug*, 2012, 21(6):879-889.
- [23] Rini BI, Rouge TDL, Harzstark AL, *et al*. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib[J]. *Clin Genitourin Canc*, 2013 11(2):107-114.
- [24] 付桂英.肾细胞癌治疗药:阿西替尼的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2014,30(4):371-373.
- [25] Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, *et al*. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3639-3646.
- [26] Yakes FM, Chen J, Tan J, *et al*. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(12):2298-2308.

(收稿日期:2016-05-15 修回日期:2017-01-13)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅