

## · 综述 ·

## 拉帕替尼治疗乳腺癌的研究进展

赵欣欣 唐发宝 雷秋模

分子靶向治疗是针对可能导致细胞癌变的一个靶点或几个靶点,如细胞信号传导通路、原癌基因和抑癌基因、细胞因子及受体、抗肿瘤血管形成等,从分子水平逆转这种恶性生物学行为,从而抑制肿瘤细胞生长,甚至使其完全消失的一种治疗模式,是继手术、放射治疗和化疗治疗乳腺癌三大传统模式之后一种全新的生物治疗模式,也是当前乳腺癌治疗领域的研究热点。部分乳腺癌患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)过度表达,病情重,预后差。拉帕替尼(lapatinib, TYKERB, GlaxoSmithKline)是作用于 1 型和 2 型人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)的双重酪氨酸激酶受体阻滞剂。体外试验证明拉帕替尼能抑制肿瘤细胞的生长,临床试验也证实其耐受性良好,可单独或联合其他药物用于治疗乳腺癌,为乳腺癌的治疗带来了新的契机。

## 1 拉帕替尼的作用机制

表皮生长因子受体属于 I 型酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)受体家族,表达于中胚层和外胚层的各种组织(除外造血细胞),在细胞的生长、增殖和分化等活动中起关键作用。表皮生长因子受体由胞外区、跨膜区和胞内区三个部分组成<sup>[1]</sup>,包括 ErbB1(也称 EGFR 或 HER1)、ErbB2(也称 HER-2 或 Neu)、ErbB3(也称 HER-3)和 ErbB4(也称 HER-4) 4 个成员。配体与受体胞外区结合,引发两个相同或不同 EGFR 形成同型或异型二聚体,刺激受体胞内区酪氨酸激酶活性,触发酪氨酸残端的自动磷酸化,通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇 3 激酶(phatidylinositol 3-kinase, PI3K)等信号传导途径,最终导致细胞的分裂、迁移、定植、分化等<sup>[2]</sup>。许多肿瘤细胞存在 EGFR 过度表达的情况,乳腺癌 ErbB1 过度表达发生率为 27%~30%,ErbB2 为 20%~25%<sup>[3]</sup>,且与肿瘤患者的预后差、低生存期、低无病生存期、高转移率及化疗/激素治疗抵抗相关<sup>[4-5]</sup>。因此,针对 TK 的靶向治疗有潜在的抗肿瘤效果。

拉帕替尼是 4-苯胺喹唑啉类激酶抑制剂,分子式为  $C_{29}H_{26}C_1FN_4O_4S$  ( $C_7H_8O_3S$ )<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O,分子质量为 943.5,通过氢键与 EGFR 和 ErbB2 的胞内区 ATP 位

点结合形成轻微可逆的无活性结构,抑制两个受体的酪氨酸激酶磷酸化(双靶点酪氨酸激酶抑制作用)<sup>[6]</sup>。此外,拉帕替尼抑制 PI3K 信号传递途径下调 survivin(一种细胞凋亡抑制蛋白)<sup>[7]</sup>,促进抑癌因子 FOXO3A 的表达<sup>[8]</sup>,引起肿瘤细胞的凋亡。由于 EGFR 可形成异型二聚体,单一受体的抑制可能会提高其他受体的活性<sup>[9]</sup>,因此理论上针对 EGFR 和 ErbB2 双通道的拉帕替尼抑制酪氨酸激酶的能力更强。值得注意的是,在疾病的发生、发展过程中,细胞表面会出现细胞外配体结合区缺失的 ErbB2,称为 P95<sup>ErbB2</sup>。这种 ErbB2 的酪氨酸激酶活性比野生型更强,可作为乳腺癌无病生存时间、复发率、死亡率及淋巴结转移等病情判断的独立不良因素<sup>[10]</sup>,也可能是曲妥珠单抗抗体耐药的原因之一,而拉帕替尼可结合胞内区抑制 BT474 乳腺肿瘤细胞的 P95<sup>ErbB2</sup> 磷酸化<sup>[11]</sup>。

## 2 临床前试验

较之单独作用于 EGFR 或 ErbB2 的抗体而言,双重阻断在抑制细胞生长上有协同作用,而且在 EGFR 和 ErbB2 过度表达的情况下,其效果较好<sup>[12]</sup>。体外试验表明:拉帕替尼阻断 ErbB2 和 EGFR 过度表达细胞的磷酸化及下游信号,且表皮生长因子不能反转抑制作用<sup>[13]</sup>;虽然在个别细胞系中的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)不同,但拉帕替尼在多数乳腺癌细胞系都表现出浓度依赖的抗细胞增殖效果;将人乳腺癌细胞种植到无胸腺小鼠体内,与对照组相比,应用拉帕替尼组的肿瘤体积明显缩小<sup>[14]</sup>。另外,拉帕替尼可提高 EGFR 过度表达的乳腺癌细胞(SUM149)对放射线的敏感性,使肿瘤细胞集落形成减少 10%<sup>[15]</sup>,并能恢复小鼠种植的雌激素受体阳性/他莫昔芬抵抗的乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性,而且两药合用比单独使用其中一种抑制细胞增殖、减缓肿瘤增长速度的作用都更快、更好<sup>[16]</sup>,提示拉帕替尼存在增敏效果。

## 3 药代动力学及安全性

在健康志愿者体内进行研究显示:单次给药 10 ~ 250 mg 后约 30 min(吸收延迟时间),可检测到血中的药物;所有剂量组的血药浓度均在 2.5 ~ 4.0 h 后达峰值,达峰时间与给药剂量无关,血药峰浓度(单位剂量血药峰浓度之间无差异)、曲线下面积和血浆半衰期(6 ~ 9 h)随剂量增加而增加。按每天 1 次,每次 25、100、175 mg,连续 8 d 的方式多次给药后,第 1 天和第 8 天血药峰浓度均出现在给药后 3 ~ 4 h,第 8 天的血药峰浓度较第 1 天无明显升高,6 ~ 7 d 后血药浓度达稳态。以上数据提示每日 1 次给药即可产生足够的血药浓度<sup>[17]</sup>。一项有关 67 例 ErbB1 或 HER-2 过度表达的晚期转移性肿瘤患者的 I 期试验也得出相似的结果<sup>[18]</sup>。

拉帕替尼有良好的可耐受性。I 期试验中最常见的不良反应包括腹泻(42%),皮疹(31%),恶心(13%)和疲劳(10%),以前两者尤为多见,多数为 1/2 级反应。但是,在 III 期试验中<sup>[19]</sup>,2 例出现与拉帕替尼相关的 4 级腹泻,并因此导致试验治疗停止,所以建议必要时减少拉帕替尼的剂量并对症治疗。与曲妥珠单克隆抗体相比,拉帕替尼的心脏毒性作用更小,临床试验中约 1.6% 的患者左心射血分数(LEVF)发生改变(平均下降 18.7%),其中仅 0.2% 表现出症状,经过治疗后心脏功能都能快速恢复。总之,拉帕替尼各种副作用多为可逆和非进展性的,口服安全性较好<sup>[20]</sup>。

## 4 临床疗效

### 4.1 治疗脑转移

过去,乳腺癌患者出现脑转移的几率为 10% ~ 16%,但近年来的研究提示 HER-2 过度表达时脑转移的几率明显升高(34%),其中约 50% 的患者死于严重的中枢神经系统病变。这可能有三个原因:(1)治疗延长了生存期;(2)药物不能通过血脑屏障;(3)HER-2 改变了疾病的进程,增加了脑转移的几率<sup>[21]</sup>。拉帕替尼为小分子物质,能够通过血脑屏障,治疗乳腺癌脑转移或许会有突破,因此有试验就此进行了初步研究<sup>[22]</sup>。该试验中,有脑转移的 238 例 HER-2 阳性乳腺癌患者在使用曲妥珠单克隆抗体和头颅放射治疗的基础上,口服拉帕替尼 750 mg 治疗(每天 2 次),主要终点是中枢神经系统反应。针对其中 104 例患者的间断分析提示:平均在 16 周时,8 例(7.7%)出现部分反应,平均病灶缩小  $3.6 \text{ cm}^3$  ( $0.4 \sim 29.7 \text{ cm}^3$ );出现病灶缩小 20% 的共有 17 例(16.3%),平均缩小  $3.3 \text{ cm}^3$ 。试验表明,在曲妥珠单克隆抗体和放射治疗基础上应用拉帕替尼可以缩小脑转移病灶体积,给乳腺癌脑转移的治疗提供了新的途径。

### 4.2 治疗难治性转移性乳腺癌

III 期试验(EGF100151)的间断分析<sup>[23]</sup>曾提示,拉帕替尼联合卡培他滨治疗 ErbB2 阳性的局部晚期乳腺癌或转移性乳腺癌患者,明显提高中位肿瘤进展时间(time to progress, TTP)。在最新发布的数据<sup>[19]</sup>中,共有 399 例患者随机分为 2 组,198 例接受口服拉帕替尼 1250 mg/d 联合卡培他滨 2000 mg/m<sup>2</sup>/d (d1 ~ d14,每 3 周循环 1 次),201 例接受卡培他滨单药治疗,两组患者基本情况相似。主要终点是 TTP,次要终点是无进展生存时间(progression-free survival, PFS)、总生存期、反应率、临床获益率和安全性。分析结果如下:达到主要终点 184 例,联合组 82 例,对照组 102 例,相应的平均 TTP 为 6.2 和 4.3 个月,风险率(HR)为 0.57(0.43 ~ 0.77,  $P < 0.001$ ),表明加用拉帕替尼可显著

降低疾病进展的危险。联合组死亡 55 例,对照组死亡 64 例,平均总生存期分别为 15.6 和 15.3 个月,风险率为 0.78 (0.55 ~ 1.12,  $P = 0.177$ )。反应率分别为 23.7% 和 13.9%,优势比为 1.9 (1.1 ~ 3.4,  $P = 0.017$ )。临床获益率分别为 29.3% 和 17.4%,优势比为 2.0 (95% 可信区间为 1.2 ~ 3.3,  $P = 0.008$ )。联合组 4 例出现有症状的中枢神经系统疾病,对照组为 13 例 ( $P = 0.045$ )。安全性方面两组基本相似,最常见的是腹泻 (65% 比 40%)、手-足综合征、恶心、疲劳、呕吐、皮疹和/或皮肤反应 (29% 比 14%)。心血管事件方面,联合组出现 5 例治疗相关的心血管事件,对照组出现 2 例治疗无关的事件,两组平均左室射血分数 (LEVF) 值无差异。总之,HER-2 过度表达的难治性转移性乳腺癌患者,拉帕替尼联合卡培他滨明显提高 TTP,且耐受良好。

### 4.3 治疗炎性乳腺癌

炎性乳腺癌 (inflammatory breast cancer, IBC) 在乳腺癌中比较棘手,相对于非 IBC,它的 ErbB2 过度表达率更高<sup>[24]</sup>。I 期试验中涉及少数 IBC 的数据表明拉帕替尼也许对这部分患者有效,因此 II 期试验 EGF103009 就拉帕替尼单药治疗 IBC 做了初步研究<sup>[25]</sup>。45 例经过蒽环类抗生素、紫杉醇或曲妥珠单抗克隆抗体的 IBC 患者被分两组,A 组 ( $n = 30$ ) 为 HER-2 过度表达,B 组 ( $n = 15$ ) 为 EGFR 而非 HER-2 过度表达,接受拉帕替尼口服 1500 mg/d 治疗。结果显示,A 组有 15 例 (50%) 出现应答。15 例患者的应答情况如下:(1) 皮肤应答 (在第 4 周出现) 2 例完全缓解,13 例部分缓解;(2) 基于实体瘤的疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 的临床应答 7 例稳定,7 例部分缓解,1 例为淋巴结转移故不可评估。B 组仅有 1 例应答。平均疾病无进展时间,A 组为 14 周 (95% CI 为 15 ~ 32 周),B 组为 4 周 (95% CI 为 4 ~ 12 周)。副反应方面,两组均耐受良好。最常见的副作用是 1/2 级腹泻 (49%)、骨骼肌肉疼痛 (42%)、皮疹 (36%)。试验初步表明,拉帕替尼能对 HER-2 过度表达的 IBC 患者有较好的临床治疗反应。

## 5 结语

由于靶向治疗是基于患者的基因或者受体的表达来选择性用药,因此具有非细胞毒性和靶向性的特点,与传统化疗相比具有选择性更强、疗效更好、毒性更低的临床治疗优势。拉帕替尼联合其他细胞毒药物、激素、酪氨酸激酶抑制剂等试验也在积极的探索中<sup>[26]</sup>。乳腺癌治疗模式的重大进展将给乳腺癌的治疗领域带来更多的欣喜。

【关键词】 乳腺癌; 拉帕替尼; 靶向治疗; 酪氨酸激酶; 表皮生长因子受体

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

## 参考文献

- [1] Rowinsky E K. The ErbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Annu Rev Med*, 2004, 55: 433 – 457.
- [2] Yarden Y, Sliwkowski M X. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 127 – 137.
- [3] Moy B, Goss P E. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. *Oncologist*, 2006, 11: 1047 – 1057.
- [4] Herbst R S, Shin D M. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer*, 2002, 94: 1593 – 1611.
- [5] Nahta R, Hortobágyi G N, Esteva F J. Growth factor receptors in breast cancer: potential for therapeutic intervention. *Oncologist*, 2003, 8: 5 – 17.
- [6] Wood E R, Truesdale A T, McDonald O B, *et al.* A unique structure for epidermal growth receptor bound to GW572016 (lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res*, 2004, 64: 6652 – 6659.
- [7] Xia W, Bisi J, Strum J, *et al.* Regulation of survivin by ErbB2 signaling: therapeutic implications for ErbB2-overexpressing breast cancers. *Cancer Res*, 2006, 66: 1640 – 1647.
- [8] Hegde P S, Rusnak D, Bertiaux M, *et al.* Delineation of molecular mechanisms of sensitivity to lapatinib in breast cancer cell lines using global gene expression profiles. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6: 1629 – 1640.
- [9] Lin N U, Winer E P. New targets for therapy in breast cancer: small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Res*, 2004, 6: 204 – 210.
- [10] Sáez R, Molina M A, Ramsey E E, *et al.* p95HER-2 predicts worse outcome in patients with HER-2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 424 – 431.
- [11] Xia W, Liu L H, Ho P, *et al.* Truncated ErbB2 receptor (P95<sup>ErbB2</sup>) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene*, 2004, 23: 646 – 653.
- [12] Zhou Y, Li S, Hu Y P, *et al.* Blockade of EGFR and ErbB2 by the novel dual EGFR and ErbB2 tyrosine kinase inhibitor GW572016 sensitizes human colon carcinoma GEO cells to apoptosis. *Cancer Res*, 2006, 66: 404 – 411.
- [13] Xia W, Mullin R J, Keith B R, *et al.* Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene*, 2002, 21: 6255 – 6263.
- [14] Konecny G E, Pegram M D, Venkatesan N, *et al.* Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66: 1630 – 1639.
- [15] Zhou H, Kim Y S, Peletier A, *et al.* Effects of the EGFR/HER-2 kinase inhibitor GW572016 on EGFR- and HER-2-overexpressing breast cancer cell line proliferation, radiosensitization, and resistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 344 – 352.
- [16] Chu I, Blackwell K, Chen S, *et al.* The Dual ErbB1/ErbB2 inhibitor, lapatinib (GW572016), cooperates with tamoxifen to inhibit both cell proliferation and estrogen-dependent gene expression in antiestrogen-resistant breast cancer. *Cancer Res*, 2005, 65: 18 – 25.
- [17] Bence A K, Anderson E B, Halepota M A, *et al.* Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects. *Invest New Drugs*, 2005, 23: 39 – 49.
- [18] Burris H A 3rd, Hurwitz H I, Dees E C, *et al.* Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5305 – 5313.
- [19] Cameron D, Casey M, Press M, *et al.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab; updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, [Epub ahead of print].
- [20] Moy B, Goss P E. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist*, 2007, 12: 756 – 765.

- [21] Palmieri D, Smith Q R, Lockman P R, *et al.* Brain metastases of breast cancer. *Breast Dis*, 2006 – 2007, 26:139 – 147.
- [22] Lin N U, Dieras V, Paul D, *et al.* EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER-2 + breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). *J Clin Oncol*, 2007, 25:1012.
- [23] Geyer C E, Forster J, Lindquist D, *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355:2733 – 2743.
- [24] Sawaki M, Ito Y, Akiyama F, *et al.* High prevalence of HER-2/neu and p53 overexpression in inflammatory breast cancer. *Breast Cancer*, 2006, 13:172 – 178.
- [25] Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, *et al.* Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol*, 2008, 26:1066 – 1072.
- [26] Ito Y, Tokudome N, Sugihara T, *et al.* Does lapatinib, a small-molecule tyrosine kinase inhibitor, constitute a breakthrough in the treatment of breast cancer? *Breast Cancer*, 2007, 14:156 – 162.

(收稿日期:2008-05-05)

(本文编辑:周艳)

赵欣欣,唐发宝,雷秋模. 拉帕替尼治疗乳腺癌的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008, 2(4):452 – 457.