

· 综 述 ·

帕唑帕尼的临床应用和药品不良反应的研究进展

周陈建¹, 赵娜嬛², 胡国新³ (1. 温州市中心医院, 浙江 温州 325000; 2. 温州市人民医院, 浙江 温州 325000; 3. 温州市医科大学, 浙江 温州 325000)

[摘要] 帕唑帕尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 研究发现帕唑帕尼主要用于治疗肾细胞癌、卵巢癌、乳腺癌和肺癌等疾病, 并可能导致腹泻、高血压、头发褪色、恶心和厌食等不良反应。

[关键词] 帕唑帕尼; 临床应用; 不良反应

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)06-0497-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.06.005

Progress of pazopanib in clinical applications and adverse drug reaction

ZHOU Chenjian¹, ZHAO Langhuan², HU Guoxin³ (1. Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, China; 2. People's Hospital of Wenzhou, Wenzhou 325000, China; 3. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China)

[Abstract] Pazopanib is a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, and is mainly used to treat renal cell carcinoma, ovarian cancer, breast cancer, and lung cancer. The researchers also found that pazopanib may cause diarrhea, hypertension, hair loss, nausea, and anorexia. This paper reviewed pazopanib clinical application and adverse reactions, and provided a basis for this medication.

[Key words] pazopanib; clinical application; adverse reaction

帕唑帕尼(pazopanib), 分子式: $C_{21}H_{23}N_7O_2S$, 分子量: 437.52, 其化学结构的 3 个主要组成部分是吡唑、嘧啶和终端苯环。目前报道帕唑帕尼主要用于肾细胞癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌和肺癌等疾病的治疗, 同时也发现帕唑帕尼可能导致腹泻、高血压、头发褪色、恶心和厌食等不良反应。本文主要对帕唑帕尼的临床应用和不良反应做一总结。

1 帕唑帕尼的临床应用

许多导致肿瘤的因素是基于病理学细胞内信号转导, 激活酪氨酸激酶起重要作用, 包括调节细胞生长、分化、黏附、运动、死亡以及其他过程。酪氨酸激酶的突变和其细胞内信号转导通路的异常激活与肿瘤有一定因果关系^[1]。科学家已针对这一因果关系研发出新一代阻止或抑制酪氨酸激酶活性的药物, 为肿瘤治疗提供了一个毒性小、效率高的广阔空间^[2]。帕唑帕尼(Votrient, gw786034)是一种新型的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 针对血管内皮生长因子受体(VEGFR-1, -2, -3)、血小板源性生长因子受体(PDGFR- α , - β)和干细胞因子受体(c-kit), 具有直

接的抗增殖作用和抗血管生成的特性^[1]。

1.1 肾细胞癌 缺氧诱导因子(HIF)在转移性肾细胞癌(mRCC)中的过度表达与肿瘤血管生成存在相关性, 其中就涉及血管内皮细胞生长因子(VEGF)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)^[3]。

过往研究显示, 帕唑帕尼作为以血管生成成为靶点的药物可以改善转移性肾细胞癌患者的临床症状。Sternberg 使用帕唑帕尼治疗 mRCC 患者, 中位总生存期(OS)为 22.9 个月, 安慰剂组为 20.5 个月^[4]。Matrana 的研究结果支持在使用其他靶向治疗失败后可以使用帕唑帕尼, 包括其他靶向 VEGF 酪氨酸激酶抑制剂^[5]。因此, 国家综合癌症网(NCCN)发文称, 帕唑帕尼是首选一线治疗透明细胞转移性肾细胞癌用药之一, 效果良好, 但是存在中等程度风险^[6]。

在中、晚期和/或转移性肾细胞癌Ⅲ期试验患者中, 分别使用帕唑帕尼和舒尼替尼治疗发现, 帕唑帕尼组患者的生活质量较高, 且不良事件发生率较低^[7]。在晚期透明细胞肾癌患者Ⅱ期研究中, 患者先接受舒尼替尼或贝伐单抗后再用帕唑帕尼治疗, 发现帕唑帕尼产生 27% 的客观反应率和 76% 的疾病控制率, 表明帕唑帕尼是治疗晚期肾透明细胞癌最有效的药物之一, 应考虑用于早期单药治疗^[8]。

[作者简介] 周陈建, 硕士, 主管药师。研究方向: 药理学与医院药理学。E-mail: zhchj52ling11@163.com

但是更多医学肿瘤学家调查表明,舒尼替尼仍是临床最常用的一线药物。因此,帕唑帕尼经常作为治疗 mRCC 的三线治疗药物使用。尽管最适合的药物序列并没有被建立,但是序贯治疗对 mRCC 患者确实是有利的。

1.2 卵巢癌 卵巢癌(OC)是导致女性死亡的第四大癌症类疾病。尽管做了大量的努力和评价不同临床试验化疗方案,但是过去多年间晚期卵巢疾病的临床治疗效果没有得到实质性提升^[9]。同时,虽然大多数患者经过治疗病情得到控制,但是高达 70% 的晚期 OC 患者会复发。多个证据表明,血管再生成在 OC 复发中发挥重要作用,抑制血管生成是治疗 OC 的重要策略。

帕唑帕尼单药治疗 OC,具有良好的耐受性,其毒性与其他小分子、口服酪氨酸激酶血管生成抑制剂相似,在治疗复发性 OC 病例中显示出单药治疗的良好前景。研究发现,与安慰剂组相比,帕唑帕尼增加无进展生存期,但是各组之间总生存期的差异无统计学意义^[10]。Pujade-Lauraine 的研究显示,每周用帕唑帕尼+紫杉醇与只使用紫杉醇相比,可显著延长无进展生存期。此外,对同一患者使用帕唑帕尼+紫杉醇(一组)与贝伐单抗+紫杉醇(二组)疗效相近^[11]。Pignata 的研究表明,帕唑帕尼与紫杉醇联用作为治疗铂类耐药或难治复发性 OC 是可行和有效的,Ⅲ期临床试验结果值得进一步研究^[12]。

1.3 软组织肉瘤 按肿瘤部位不同,可以将肉瘤分为软组织肉瘤(STS)和原发性骨肉瘤(PBS)。血小板衍生生长因子(PDGF)的主要病理是影响激活细胞的增殖和迁移,PDGF 已被证明参与肉瘤 VEGF 及其受体(VEGFR-2)的相互作用,在肿瘤进展中起至关重要的作用。考虑到血管生成在 STS 发生发展中的重要作用,帕唑帕尼以血管生成途径为靶点治疗转移性 STS 患者^[13]。

1.4 脂肪肉瘤 脂肪肉瘤(DDLPS)中肿瘤细胞的存活和增殖依赖于新生血管以及其供应的氧气和营养物质,故血管生成阻断剂可抑制细胞增殖。在帕唑帕尼或以帕唑帕尼为主的联合治疗动物实验中发现,它能显著减少微血管密度(MVD)和总血管面积(TVA)。这些变化表明,帕唑帕尼治疗肿瘤疾病时能显著抗血管生成和降低血流量^[14]。但是 Li^[15]在研究中未观察到帕唑帕尼起到明显抑制蛋白激酶 B(AKT)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径的作用,而是推断帕唑帕尼对肿瘤细胞直接效应取决于肿瘤细胞中信号转导途径的酪氨酸激酶显性状态。因此,首次表明帕唑帕尼在 DDLPS 异种移植模型

(UZLX-ST5)的抗肿瘤活性主要是通过直接抑制血管生成。另外,该研究注意到,相比盐酸多柔比星(DOX)治疗 UZLX-ST5,帕唑帕尼单药治疗时肿瘤体积变化不会出现显著差异,但联合治疗比帕唑帕尼单药治疗或 DOX 治疗 UZLX-ST5 表现出更好的疗效,考虑 DDLPS 作为一个高度异种肿瘤类型,这种不同的反应是预料之外的。

1.5 孤立性纤维性肿瘤 孤立性纤维性肿瘤(SFT)是一种罕见的晚期非脂肪细胞软组织肉瘤的亚型。在去分化 SFT 的小鼠模型中,相比用贝伐单抗、索拉非尼、舒尼替尼治疗,帕唑帕尼表现出最低的抗肿瘤活性(21% TVI),而瑞格菲尼是最为活跃的化合物(95% TVI),索拉非尼、贝伐单抗和舒尼替尼也明显活跃(分别是 78%、70% 和 65% TVI),而阿西替尼活性一般(51% TVI)。通过对比治疗发现,上述抗血管增生药物可抑制细胞生长^[16]。另外,停药后观察肿瘤的再生情况,在酪氨酸激酶抑制剂中,帕唑帕尼和阿西替尼被认为是较不活跃的,舒尼替尼、索拉非尼和瑞格菲尼都较为活跃。Robinson^[17]研究表明,与临床前结果对比,临床数据证实了帕唑帕尼在 SFT 的适度疗效,但在同一患者中发现帕唑帕尼对肿瘤大小的影响和减少肿瘤密度的效果显著降低(<30%)。

1.6 神经内分泌肿瘤 神经内分泌肿瘤(NETs)包括两个不同的分化:胰岛细胞癌和类癌(原发部位在胰腺外)。有证据表明,生长抑素类似物能控制激素分泌过多的症状,也能减缓肿瘤的生长^[18]。相关实验表明,VEGF 途径抑制剂(帕唑帕尼)可能是 NETs 的前沿治疗。帕唑帕尼是通过抑制 VEGF 而发挥治疗作用。Phan 的研究表明,晚期类癌和胰腺 NETs 患者使用帕唑帕尼的耐受性良好,通过观察晚期胰腺 NETs 患者的临床活动,结果表明帕唑帕尼对胰 NETs 具有抗肿瘤活性。但是帕唑帕尼对晚期类癌的影响无法在研究结果的基础上进行全面评估^[19]。

胃肠胰腺 NETs 比较罕见。最常见的 NETs 来自小肠(类癌)和胰腺(胰腺 NETs)。针对这些经常发生转移的肿瘤治疗,目标不是治愈而是控制症状或减慢肿瘤的生长。帕唑帕尼能控制 22% 胰腺 NETs 的相关症状,但是对类癌无效(无患者达到客观反应)。这些发现与早期的研究是一致的^[20]。

1.7 转移性尿路上皮癌 在几种膀胱癌中,VEGF 和 PDGF 的表达起重要作用。选择性地抑制 VEGF 和 PDGF 增殖可能会发挥治疗作用。但是是一些研究结果并没有表明帕唑帕尼作为单药治疗复

发性尿路上皮癌有显著的临床活性。不过,抑制肿瘤血管生长仍是治疗膀胱癌的目标。在尿路上皮癌治疗中结合 VEGF 抑制剂是一个有效的治疗策略。一项最近的研究表明,帕唑帕尼联合顺铂、吉西他滨和贝伐单抗展示出良好的治疗前景,反应率 72%、中位总生存期 19 个月^[21]。

在非临床的血管生成模型中,帕唑帕尼以剂量依赖的方式抑制 VEGF 血管生成,在各种人类肿瘤细胞移植小鼠的异种移植模型中,帕唑帕尼(2 次/d)具有明显的抑制肿瘤细胞生长的作用。针对尿路上皮肿瘤血管生成的作用和 VEGF 基因表达的阳性率表明帕唑帕尼有治疗作用,帕唑帕尼作用于晚期或转移性尿路上皮癌患者,显示可能有抑制肿瘤生长的作用^[22]。

1.8 乳腺癌 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁女性的身心健康。乳腺癌脑转移瘤的常规治疗是保守治标,大多数情况下化疗是无效的。在癌症的发展中,PDGFRb 表达一直与血管生成活动有关。帕唑帕尼是一个多特异性的酪氨酸激酶抑制剂,在 231-Br-her2 脑转移模型系统上能阻止 73% 的大脑转移瘤过度生长^[23]。Gril 评估了帕唑帕尼对大脑神经炎症微环境的影响,治疗结果显示,可减少 70% 的 p751-PDGFRb 星形胶质细胞的数量(PZ0.023),表明其可能防止乳腺癌向脑转移发展。另外,Gril 用老鼠作为实验对象,使用帕唑帕尼 2 倍剂量时发现,可显著降低 p-PDGFRb 星形胶质细胞的比例。在类似实验中,大量癌细胞的脑转移被明显阻止,在 231-BR 模型系统已经测试了不同的化疗药物和分子治疗药物,发现帕唑帕尼一直是最有效的预防乳腺癌细胞转移的药物^[24]。

1.9 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(AMD)的晚期表现与脉络膜新生血管(CNV)有关,在大鼠体内,用帕唑帕尼治疗有阻止 CNV 相关血管高水平的疗效^[25]。Grossniklaus 的研究表明,局部应用帕唑帕尼对 CNV 有抗血管生成作用,这种效应可能归因于两种不同的机制:①抑制 VEGF 受体的酪氨酸激酶活性;②下调 VEGF 的表达,但两者不一定是相关联的^[26]。Yafai^[27]的试验数据表明帕唑帕尼是一种很有前途的血管生成抑制剂,在体内抑制 CNV 生长,这个过程很大程度上归因于视网膜 VEGF 分泌下调以及受损 VEGF 的趋化性,该结果不仅指出了 VEGF 作为病理性 CNV 关键细胞因子的重要性,也提供了一种新的治疗方法。

2 帕唑帕尼的不良反应

2.1 高血压 帕唑帕尼治疗 mRCC 患者耐受性

良好,只有 12% 的患者因为毒性反应而中断治疗,有 8% 的患者出现新发高血压,14% 的患者原先高血压病情加重^[28]。

帕唑帕尼治疗 OC 最常见的不良事件是 3 级或 4 级,包括高血压、嗜中性粒细胞减少症、肝毒性、腹泻、血小板减少症和掌跖红斑等,其中约 33% 的患者因为不良事件而中断治疗^[10]。

2.2 疲劳 在复发性尿路上皮癌患者中使用帕唑帕尼,有 17.1% 的患者出现不良反应,最常见是与治疗相关的 3 级不良事件,包括疲劳(5%)^[29]。

2.3 腹泻 帕唑帕尼治疗转移性透明细胞癌会出现频繁的腹泻等不良反应,而使用舒尼替尼治疗时会出现黏膜炎和疲劳等。两者之间的无症状毒性比较,差异无统计学意义,2 级和 4 级毒性更常见于舒尼替尼。帕唑帕尼治疗 OC 时发现,23% 的患者因为不良事件而停止治疗,不良事件包括腹泻^[30]。

2.4 其他 针对肾细胞癌的治疗结果显示,使用帕唑帕尼和舒尼替尼的患者有不同的不良事件发生。使用帕唑帕尼经常会有头发颜色变化(约 30%)、体重减轻(约 15%)、低血糖(约 15%)和肝酶异常(约 61%),而舒尼替尼有更频繁的疲劳(约 63%)、手足综合征(约 50%)和血细胞减少(约 78%)^[7]。

3 结语与展望

帕唑帕尼对多种肿瘤疾病均有较为显著的疗效,包括肾细胞癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌和肺癌。同时发现帕唑帕尼会导致腹泻、高血压、头发褪色、恶心和厌食等不良反应。不断总结帕唑帕尼的临床应用和不良反应对临床合理用药具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Qi HF, Chen LG, Liu BN, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel pazopanib derivatives as antitumor agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(4):1108-1110.
- [2] Kleespies A, Jauch KW, Bruns CJ. Tyrosine kinase inhibitors and gemcitabine: New treatment options in pancreatic cancer? [J]. *Drug Resist Updat*, 2010, 9(1-2):1-18.
- [3] Biswas S, Troy H, Leek R, *et al.* Effects of HIF-1alpha and HIF2alpha on growth and metabolism of clear-cell renal cell carcinoma 786-0 xenografts[J]. *J Oncol*, 2010, 2010:757908.
- [4] Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, *et al.* A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6):1287-1296.
- [5] Matrana MR, Duran C, Shetty A, *et al.* Outcomes of pa-

- tients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib after disease progression with other targeted therapies[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15):3169-3175.
- [6] Li GD. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in lymphoma: an update[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2008, 37(6):361-363.
- [7] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, *et al.* Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8):722-731.
- [8] Hainsworth JD, Rubin MS, Arrowsmith ER, *et al.* Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: a Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(3):270-275.
- [9] Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, *et al.* Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol* 2000, 18(17):3084-3092.
- [10] Rahma A. Maintenance pazopanib in ovarian cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):e530.
- [11] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, *et al.* Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13):1302-1308.
- [12] Pignata S, Lorusso D, Scambia G, *et al.* Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5):561-568.
- [13] Lammi J, Fan M, Rosenthal HG, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma[J]. *Int Orthop*, 2012, 36(11):2307-2013. Epub 2012 Aug 02.
- [14] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. *Science*, 2005, 307(5706):58-62.
- [15] Li HF, Wozniak A, Sciot R, *et al.* Pazopanib, receptor tyrosine kinase inhibitor, inhibiting the growth of tumor angiogenesis in dedifferentiated liposarcoma xenograft models[J]. *Transl Oncol*, 2014, 7(6):665-671.
- [16] Stacchiotti S, Tortoreto M, Baldi GG, *et al.* Preclinical and clinical evidence of activity of pazopanib in solitary fibrous tumour[J]. *J Eur J Cancer*, 2014, 50(17):3021-3028.
- [17] Robinson DR, WU YM, Kalyana-Sundaram S, *et al.* Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(2):180-185.
- [18] Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, *et al.* Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28):4656-4663.
- [19] Phan AT, Halperin DM, Chan JA, *et al.* Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6):695-703.
- [20] Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, *et al.* Everolimus plus octreotide longacting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebocontrolled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2011, 378(9808):2005-2012.
- [21] Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, *et al.* Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12):1525-1530.
- [22] Pili R, QIN R, Flynn PJ, *et al.* A phase II safety and efficacy study of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor pazopanib in patients with metastatic urothelial cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(4):477-483.
- [23] Gril B, Palmieri D, QIAN Y, *et al.* Pazopanib reveals a role for tumor cell BRAF in the prevention of HER2+ breast cancer brain metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 17(1):142-153.
- [24] Palmieri D, Lockman PR, Thomas FC, *et al.* Vorinostat inhibits brain metastatic colonization in a model of triple-negative breast cancer and induces DNA double-strand breaks[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19):6148-6157.
- [25] Podar K, Tonon G, Sattler M, *et al.* The small-molecule VEGF receptor inhibitor pazopanib (GW786034B) targets both tumor and endothelial cells in multiple myeloma [J]. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 2006, 103(51):19478-19483.
- [26] Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, *et al.* Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization [J]. *Mol Vis*, 2002, 8(15):119-126.
- [27] Yafai Y, Yang XM, Niemeyer M, *et al.* Anti-angiogenic effects of the receptor tyrosine kinase inhibitor, pazopanib, on choroidal neovascularization in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 666(1-3):12-18.
- [28] Dienstmann R, Brana I, Rodon J, *et al.* Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs[J]. *Oncologist*, 2011, 16(12):1729-1740.
- [29] Necchi A, Mariani L, Zaffaroni N, *et al.* Pazopanib in advanced and platinum-resistant urothelial cancer: an open-label, single group, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8):810-816.
- [30] Powles T, Sarwar N, Jones R, *et al.* An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(17):3171-3176.

[收稿日期] 2015-12-22 [修回日期] 2016-05-16

[本文编辑] 李睿旻