

## 小分子激酶抑制剂治疗乳腺癌脑转移的研究进展

佟茜<sup>1,2,3</sup>, 张莹<sup>1,2\*</sup>, 易丹<sup>1,2</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

3. 天津中医药大学, 天津 301617

**摘要:** 乳腺癌脑转移 (BCBM) 的发生率仅次于肺癌, 是导致脑转移的第二大常见病因。随着乳腺癌患者生存期的不断延长, 脑转移的发生率呈持续上升趋势。手术及局部放疗是目前脑转移的主要治疗手段, 化疗及靶向药物的全身治疗也发挥着重要作用。然而, 血脑屏障的存在会降低大多数抗肿瘤药物的递送效率, 进而导致脑转移病情不断进展, 因此, 迫切需要探寻具有针对性的治疗新方法。但目前, BCBM 患者往往被明确排除在大部分临床试验之外, 致使该领域缺乏相关临床研究。小分子激酶抑制剂 (SMKIs) 具有相对分子质量小、脂溶性高、侵入性较小的特点, 且能特异性靶向乳腺癌细胞相关激酶, 可有效预防和治疗脑转移。对目前正在研究的用于治疗 BCBM 的 SMKIs 进行总结, 旨在为 BCBM 的临床治疗实践提供参考。

**关键词:** 小分子激酶抑制剂; 乳腺癌; 脑转移; 靶向治疗; 血脑屏障

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)06-1697-08

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.029

## Advances of SMKIs in treatment of breast cancer brain metastases

TONG Qian<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Ying<sup>1,2</sup>, YI Dan<sup>1,2</sup>

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract:** Breast cancer brain metastasis (BCBM) is the second most common cause of brain metastasis after lung cancer. With the continuous extension of survival time for breast cancer patients, the incidence of brain metastasis is on the rise. Surgery and local radiotherapy are the main treatment methods for brain metastasis at present, and systemic treatment with chemotherapy and targeted drugs also plays an important role. However, the existence of the blood-brain barrier reduces the delivery efficiency of most anti-tumor drugs, leading to the continuous progression of brain metastasis. Therefore, it is urgent to explore new targeted treatment methods. However, at present, BCBM patients are often explicitly excluded from most clinical trials, resulting in a lack of relevant clinical research in this field. Small molecule kinase inhibitors (SMKIs) have the characteristics of small molecular weight, high lipid solubility, and low invasiveness, and can specifically target breast cancer cell-related kinases, effectively preventing and treating brain metastasis. This review summarizes the SMKIs currently under study for the treatment of BCBM, aiming to provide a reference for the clinical treatment of BCBM.

**Key words:** small molecule kinase inhibitors (SMKIs); breast cancer; brain metastases; targeted therapy; blood-brain barrier

根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2020 年全球癌症数据, 乳腺癌在所有新增癌症中占比达 11.7%, 是最常见的恶性肿瘤, 其死亡率 (6.9%) 亦位列第 5 位<sup>[1]</sup>。随着现代医学的持续进步, 转移

性乳腺癌患者的存活时间不断延长, 脑转移的发生率也呈稳步上升趋势。一项关于转移性乳腺癌患者脑转移的发生率的 Meta 分析结果显示<sup>[2]</sup>, 不同类型的乳腺癌脑转移 (BCBM) 发生率存在差异, 近三

收稿日期: 2024-11-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82104553)

作者简介: 佟茜 (2000—), 女, 硕士研究生, 主要从事中医肿瘤学临床研究。E-mail: 3174349141@qq.com

\*通信作者: 张莹 (1977—), 女, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中西医结合肿瘤学临床研究。E-mail: z18142270531@126.com

分之一的表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性或三阴性转移性乳腺癌患者会出现脑转移。其中, HER2 阳性、三阴性及激素受体 (HR) 阳性/HER2 阴性转移性乳腺癌患者脑转移的合并累积发生率分别为 31%、32% 和 15%。然而, 既往乳腺癌相关临床试验通常将脑转移患者排除在外, 因此, 关于抗癌药物治疗 BCBM 疗效的研究数据较为有限。

目前, BCBM 的治疗手段主要包括立体定向放射外科治疗、手术切除、全脑放射治疗、化疗以及靶向治疗等。但由于血脑屏障和血肿瘤屏障的存在, 大多数抗肿瘤药物的递送效率较低, 进而导致治疗效果欠佳<sup>[3]</sup>。小分子激酶抑制剂 (SMKIs) 因具有相对分子质量小、脂溶性高的特性, 透过血脑屏障的比例较高。与手术及放疗等方案相比, 其侵入性较小, 且能够特异性靶向乳腺癌细胞相关激酶, 在降低毒性风险的同时, 最大限度地减少了脱靶效应, 目前已成为治疗 BCBM 的一类极具潜力的药物<sup>[4]</sup>。当下, 多项研究已将 SMKIs 应用于 BCBM 治疗中, 本文对相关研究展开综述。

## 1 靶向人表皮生长因子受体 (HER) 激酶的药物

HER 家族属于酪氨酸激酶受体, 由内皮生长因子 (EGFR、HER1)、HER2、HER3、HER4 组成, 该家族成员可通过衔接蛋白与细胞内结构域特定酪氨酸残基的结合传递致癌信号, 进而驱动肿瘤细胞增殖与迁移。HER2 阳性乳腺癌是具有侵袭性的亚型, 以生长迅速、易发生内脏及脑转移为特征, 约 15%~20% 的乳腺癌患者存在 HER2 基因扩增<sup>[5]</sup>。

### 1.1 图卡替尼

图卡替尼是一种可逆性、高选择性的 HER2 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 可通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路, 有效抑制 HER2 及 HER3 下游的信号传导<sup>[6]</sup>。现有研究表明, 其不仅能显著改善 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的生存结局, 对合并活动性脑转移的患者同样具有明确疗效。

一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验 (HER2 CLIMB 试验)<sup>[7]</sup> 纳入 291 例既往接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗治疗的 HER2 阳性 BCBM 患者, 旨在比较图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨与安慰剂联合方案的疗效, 结果显示: 图卡替尼治疗组的 1 年无中枢神经系统进展生存期 (CNS-PFS) 率为 40.2%, 对照组为 0%, 中位 CNS-PFS 分别为 9.9 个月和 4.2 个月, 脑部进展或死亡风险降低 68%;

1 年总生存率 (OS) 为 70.1%, 对照组为 46.7%, 中位 OS 分别为 18.1 个月和 12.0 个月, 死亡风险降低 42%; 表明图卡替尼联合治疗可显著延长 HER2 阳性 BCBM 患者的 CNS-PFS 及 OS, 降低疾病进展与死亡风险。最新的研究结果显示<sup>[8]</sup>, 图卡替尼联合用药组的 OS 比安慰剂联合用药组长 9.1 个月, 并且与安慰剂联合组相比, 图卡替尼联合治疗组在首次进展或死亡部位发生新脑病变的风险降低了 45.1%, 表明图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨可提供生存益处并能延缓新发脑病变的发展。

基于 HER2 CLIMB 试验的突破性结果, 图卡替尼成为首个获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准、在适应证中明确纳入 BCBM 患者的 SMKIs。目前, 一项评估图卡替尼或安慰剂联合双靶药物 (曲妥珠单抗+帕妥珠单抗) 用于 HER2 阳性转移性乳腺癌治疗的 III 期研究 (HER2CLIMB-05 试验) 仍在持续开展中, 其结果有望进一步拓展图卡替尼在 HER2 阳性乳腺癌全程管理中的应用场景。

近年来, 抗体偶联药物不断被探索用于乳腺癌患者的治疗, 图卡替尼与抗体偶联药物联合治疗策略在 BCBM 领域也显示出巨大潜力。一项正在进行的前瞻性、双盲、随机、III 期有效性对比试验<sup>[9]</sup> 评估了新辅助治疗后残留病灶的患者使用曲妥珠单抗-美登素衍生物 (T-DM1) 联合图卡替尼对比 T-DM1 联合安慰剂的疗效。目前仍在观察中, 预期结果希望与 T-DM1 联合安慰剂相比, T-DM1 联合图卡替尼能改善无浸润性疾病生存率 (iDFS) 结局并降低高危 HER2 阳性乳腺癌患者脑转移的发生率。一项在法国纳入 101 例 (包括 39 例脑转移患者) *ERBB2* 基因阳性 (HER2 早期) 进行的多中心队列研究<sup>[10]</sup> 评估接受曲妥珠单抗联合德鲁替康 (T-DXd) 治疗后, 再应用图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌患的疗效。结果显示, 最终可用于评估的 16 例活动性脑转移患者的中位无进展生存期 (PFS) 为 4.7 个月, 中位距离下一次治疗时间 (TTNT) 为 5.6 个月, 中位 OS 为 12.4 个月。颅内整体反应率 (ORR) 为 20.0%, 有 2 例完全缓解, 疾病控制率 (DCR) 为 66.7%, 表明接受 T-DXd 治疗后, 图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨仍然有助于改善 HER2 阳性 BCBM 患者的预后。

### 1.2 吡咯替尼

吡咯替尼是一种不可逆的泛 HER 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 可特异性靶向 EGFR、HER2 和 HER4

受体<sup>[11]</sup>，通过阻断 G<sub>1</sub> 期 RAS/RAF/MEK/MAPK、PI3K/Akt 信号通路及抑制肿瘤细胞周期激活来限制肿瘤发展，目前已在中国获批用于 HER2 阳性晚期乳腺癌的治疗。

第一项评估吡咯替尼联合卡培他滨治疗 HER2 阳性 BCBM 患者疗效和安全性的多中心、单臂、双队列 II 期前瞻性研究<sup>[12]</sup>显示，未接受过放疗治疗患者的颅内缓解率为 74.6%，显著高于放疗后进展患者的 42.1%。Wang 等<sup>[13]</sup>临床研究同样证实了吡咯替尼和卡培他滨联合治疗 HER2 阳性 BCBM 患者的颅内疗效。该研究将患者分为既往未接受过局部放疗、局部放疗后病情稳定以及局部放疗后进展 3 个队列，结果显示，3 组的中枢神经系统病灶客观缓解率（CNS-ORR）分别为 72.73%、55.00% 及 42.86%，中位 PFS 分别为 11.0、8.4、5.2 个月，并且耐受性良好。

吡咯替尼不仅在未接受放疗 BCBM 患者中表现出优异疗效，多项研究表明其可提高晚期 BCBM 患者的放疗敏感性，口服吡咯替尼联合全脑放疗同样显示出显著临床疗效。一项单中心小样本随机对照研究<sup>[14]</sup>结果显示吡咯替尼联合全脑放疗显著提高了 BCBM 患者的总体缓解率、PFS、进展时间和缓解持续时间，并通过体外研究表明吡咯替尼可以增强 HER2 阳性乳腺癌细胞系的放射敏感性。一项单中心-单臂 II 期非随机临床试验<sup>[15]</sup>结果也表明，患者接受了分次立体定向放射治疗或全脑放射治疗后开始服用吡罗替尼和卡培他滨，直至疾病进展或出现严重不良反应。1 年 CNS-PFS 率为 74.9%，中位 CNS-PFS 为 18.0 个月，1 年 PFS 率为 66.9%，中位 PFS 为 17.6 个月，CNS-ORR 为 85%，表明放疗联合吡咯替尼和卡培他滨可延长 HER2 阳性晚期 BCBM 患者的颅内生存期并且耐受性良好。

对于既往 TKI 治疗耐药患者，吡咯替尼也显示出了临床获益。Hua 等<sup>[16]</sup>进行的多中心真实世界研究结果显示吡咯替尼提高了拉帕替尼治疗耐药 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的生存率，包括脑转移患者，脑转移患者的中位 PFS 达到了 7.1 个月，颅内 ORR 为 42.9%。Liang 等<sup>[17]</sup>的真实世界研究结果表明无论接受何种抗 HER2 治疗，吡咯替尼 1 线、2 线及 3 线疗法对于 HER2 阳性 BCBM 患者均展现出了治疗效果。

### 1.3 拉帕替尼

拉帕替尼是一种可逆的口服 TKI，可选择性抑

制 EGFR、HER2 和 EGFR/HER2 依赖性下游信号传导通路，阻断磷酸化和分子通路的下游变化，发挥其抗肿瘤作用<sup>[18]</sup>。然而，EGF105084 临床试验<sup>[19]</sup>显示拉帕替尼单药治疗 BCBM 并未明显获益，LANDSCAPE 单臂 II 期临床试验<sup>[20]</sup>使用拉帕替尼联合卡培他滨治疗未接受过放疗的 HER2 阳性 BCBM 患者，观察到 ORR 达到了 65.9%，但不良反应发生率却高达 49%。

虽然拉帕替尼单独或联合其他药物治疗 BCBM 疗效不尽如人意，但临床前体外实验显示，拉帕替尼可增强 HER2 阳性乳腺癌细胞中辐射诱导的细胞死亡，具有放射增敏作用<sup>[21]</sup>。NRG Oncology-KROG/RTOG 1119 II 期随机临床试验<sup>[22]</sup>结果显示在全脑放射治疗或立体定向放射外科治疗的同时加用拉帕替尼 4 周时患者 ORR 有所改善，然而并未明显改善 12 周时患者完全缓解（CR）率和 ORR，表明拉帕替尼联合放疗可能短期获益更加明显。

### 1.4 奈拉替尼

奈拉替尼可不可逆地抑制 EGFR、HER2 和 HER4 的信号传导，通过降低成视网膜母细胞瘤蛋白的磷酸化、抑制细胞周期蛋白 D1 的表达并增加 p27 蛋白水平，进而阻滞 G<sub>1</sub>/S 期细胞周期，最终实现抑制细胞增殖和存活的作用<sup>[23]</sup>。

NALA III 期临床试验<sup>[24]</sup>旨在评估奈拉替尼对比拉帕替尼联合卡培他滨用于 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的疗效及对 BCBM 的防治作用。结果显示，奈拉替尼组中枢神经系统疾病的总累积干预率为 22.8%，显著低于拉帕替尼组的 29.2%，且需要干预症状性中枢神经系统转移的患者比例更低。表明，其疗效优于拉帕替尼，且可预防或延迟中枢神经系统疾病的进展。

TBCRC-022 II 期临床试验<sup>[25]</sup>根据既往拉帕替尼使用情况将患者分为 2 个队列，评估奈拉替尼联合卡培他滨治疗既往治疗后进展的 HER2 阳性 BCBM 患者的疗效及安全性。结果显示，未接受过拉帕替尼治疗患者的 CNS-ORR 为 49%，中位 PFS 为 5.5 个月，中位 OS 为 13.3 个月；接受过拉帕替尼治疗患者的 CNS-ORR 为 33%，中位 PFS 为 3.1 个月，中位 OS 为 15.1 个月。上述数据表明，奈拉替尼联合卡培他滨对难治性 HER2 阳性 BCBM 仍具有抗肿瘤活性。

一项多中心、二期队列研究<sup>[26]</sup>根据患者既往治疗情况包括将患者分为未接受过放疗（4A）、高度

预处理(4B)和 T-DM1 暴露(4C) 3 组, 评估奈拉替尼联合 T-DM1 治疗 HER2 阳性活动性脑转移患者的疗效。结果显示, 队列 4A、4B 和 4C 的 CNS 客观缓解率分别为 33.3%、35.3%和 28.6%, 大约三分之一的参与者都达到了部分缓解, 38.1%~50.0% 的患者病情稳定大于 6 个月。显示出奈拉替尼联合 T-DM1 对于多线治疗失败脑转移患者的治疗作用。

### 1.5 ZN-A-1041 肠溶胶囊

ZN-A-1041 是一种高选择性的 HER2 抑制剂, 具有良好的血脑屏障渗透性, 与目前批准的 HER2 抑制剂不同的是, ZN-A-1041 并不是外排转运蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物。一项正在中国进行的 I 期、多中心、开放标签临床试验<sup>[27]</sup>(NCT04487236) 目前的研究结果显示, ZN-A-1041 单药治疗或联合卡培他滨和曲妥珠单抗治疗 TKI 初治(患者首次接受 TKI 进行治疗)、HER2 阳性 BCBM 患者的总体 ORR 为 78.9%、颅内 ORR 为 73.7%、DCR 为 100%, 在完成首次肿瘤评估的患者中有 5 例实现部分缓解, 1 例患者病情稳定, 并且所有患者都表现出了良好的耐受性。此外研究结果还显示, 与图卡替尼相比, 单独使用 ZN-A-1041 表现出剂量相关性和更为显著的抗肿瘤活性。

### 1.6 阿法替尼

阿法替尼可以与 EGFR、HER2 及 HER4 的激酶区域共价结合, 是一种口服、不可逆酪氨酸酶抑制剂。一项随机、开放、多中心、II 期试验<sup>[28]</sup>研究了阿法替尼单药或联合长春瑞滨对比研究者选择的方案治疗伴脑转移的 HER2 阳性乳腺癌患者的疗效及安全性, 但并没有提供更好的治疗结果, 并且耐受性较差, 3 级或 4 级不良事件的频率很高, 可能是由于血脑屏障导致颅内药物浓度的差异, 脑脊液中药物浓度不足以抑制 HER2, 并且颅内肿瘤生物学及肿瘤微环境都存在很大差异。

## 2 靶向血管内皮生长因子(VEGF)受体激酶的药物

VEGF 是一种同源二聚体蛋白, 是诱导内皮细胞血管形成、促进细胞迁移和增加细胞通透性的重要调节生长因子。VEGF 受体由 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 组成, 在调节血管生成的生理和病理过程中都起着至关重要的作用<sup>[29]</sup>。

### 2.1 索拉非尼

索拉非尼是一种具有抗 VEGF 活性的酪氨酸酶抑制剂, 可通过诱导活性氧的过量生成, 引发氧化损伤和铁死亡, 发挥抗癌作用<sup>[30]</sup>, 临床前实验<sup>[31]</sup>结

果发现, 索拉非尼通过增加线粒体超氧化物的产生, 抑制乳腺癌干细胞的自我更新、上皮间充质转化和细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号传导, 在体外抑制了乳腺癌细胞系 MCF7 和 MDA-MB-231 的迁移和侵袭。

Morikawa 等<sup>[32]</sup>的 I 期临床研究评估了索拉非尼联合全脑放疗治疗 BCBM 患者的最大耐受剂量。结果显示同时使用全脑放疗和每日服用 200 mg 索拉非尼是安全的, 相较于单独使用全脑放疗患者, 全脑放疗联合索拉非尼放疗剂量更低, 与单独使用全脑放疗相比, 索拉非尼联合全脑放疗的抗肿瘤增殖作用更大。

### 2.2 阿帕替尼

阿帕替尼可通过抑制 VEGFR-2 诱导细胞凋亡, 抑制多种肿瘤细胞增殖, 同时增强耐药肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 逆转由腺苷三磷酸(ATP)结合盒转运蛋白介导的多重耐药性<sup>[33]</sup>。三阴性乳腺癌恶性程度高, 易发生脑转移。II 期临床研究<sup>[34]</sup>显示, 阿帕替尼对晚期三阴性乳腺癌患者具有潜在疗效, 一则病例报道<sup>[35]</sup>更证实 250 mg 低剂量阿帕替尼单药治疗三阴性 BCBM 患者可产生显著临床疗效。Wang 等<sup>[36]</sup>的研究进一步表明, 脑转移患者可从阿帕替尼治疗中获益, 该组患者 ORR 为 50%, DCR 达 81.2%。此外, 一项 Ib 期临床研究<sup>[37]</sup>显示, 阿帕替尼联合多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂氟唑帕利和免疫检查点抑制剂卡瑞利珠单抗治疗复发或转移性三阴性乳腺癌患者, 展现出初步抗肿瘤活性且安全性可控。

### 2.3 卡博替尼

卡博替尼可抑制包括间质上皮转化因子(MET)、VEGFR-2、转染重排基因(RET)在内的多种受体酪氨酸激酶, 虽然卡博替尼在 3 线治疗转移性乳腺癌方面显示出了临床活性<sup>[38]</sup>, 但其单独或与曲妥珠单抗联合使用治疗伴有脑转移的乳腺癌患者并没有显示出足够的抗肿瘤活性<sup>[39]</sup>。

## 3 靶向细胞周期蛋白依赖性激酶的药物

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6)是 Ras/MAPK、ER、PI3K/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白激酶(mTOR)和其他促生长信号转导通路的常见下游靶标, 可以与细胞周期蛋白 D 结合, 诱导视网膜母细胞瘤蛋白磷酸化及 Rb-E2F 复合物解离, 促进细胞周期从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期, 从而导致肿瘤进展<sup>[40]</sup>。目前由于治疗靶点有限, 内分泌耐药性 BCBM 可能

性较大,并且具有高致死致残率,仍然是一个重要的临床挑战,CDK4/6 抑制剂提供了初步治疗希望。

### 3.1 阿贝西利

阿贝西利是一种选择性 CDK4/6 抑制剂,与内分泌治疗联合使用时对激素受体(HR)阳性 HER2 阴性乳腺癌患者疗效显著<sup>[41]</sup>。JPBO II 期临床研究<sup>[42]</sup>评估了 HR 阳性 BCBM 患者接受阿贝西利治疗的颅内 ORR 及其药动学,结果显示 58 例 HR 阳性 HER2 阴性 BCBM 患者颅内临床获益率达到了 24%,中位 OS 为 12.5 个月,但颅内 ORR 仅为 5.2%,27 例 HR 及 HER2 均阳性 BCBM 患者颅内临床获益率为 11%,中位 OS 为 10.1 个月,药动学分析结果显示阿贝西利在脑转移组织中达到了治疗浓度,并且远远超过了 CDK4 和 CDK6 抑制所需的浓度。

### 3.2 达尔西利

达尔西利与阿贝西利均为 ATP 竞争性 CDK4/6 抑制剂,其与芳香化酶抑制剂联合用药方案,可作为 HR 阳性乳腺癌绝经后女性患者的一线治疗选择。一项单臂 II 期临床试验<sup>[43]</sup>评估了达尔西利联合吡咯替尼一线治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌患者(无论 HR 状态)的疗效,其中纳入 13 例未接受过治疗的无症状脑转移患者。结果显示,这 13 例患者的 ORR 为 84.6%,CNS-ORR 为 66.7%,中位 PFS 为 11.0 个月。

### 3.3 SPH4336

SPH4336 是中国研发的一款具有高选择性的新型 CDK4/6 抑制剂,临床前研究已显示出可观的抗肿瘤活性,首次在人体中进行的多中心、I 期剂量递增和扩展研究结果显示 SPH4336 在 50~600 mg 剂量范围内具有良好的耐受性,并且可以使用 400 mg 剂量用于进一步的临床试验<sup>[44]</sup>。目前其联合内分泌治疗伴脑转移的 HR 阳性 HER2 阴性乳腺癌患者仍处于 II 期临床研究阶段。

此外,最近的研究结果显示<sup>[45]</sup>,脑星形胶质细胞可以诱导神经元特异性细胞周期蛋白依赖性激酶 5(CDK5)的过表达,CDK5 能通过 Irf2bp1/Stat1/importin $\alpha$ /NLRC5 通路抑制癌细胞膜上的主要组织相容性复合体 I 类分子(MHC-I)表达,从而促进乳腺癌发生脑转移。并且单独使用 CDK5 抑制剂或与免疫检查点抑制剂联合应用,可显著降低小鼠的 BCBM 瘤负荷并增加肿瘤浸润功能性 CD8 淋巴细胞。因此,靶向 CDK5 也为未来 BCBM 治疗提供了新的可能性。

## 4 靶向 mTOR 的药物

磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/mTOR 通路的过度激活与 EGFR 过表达有关,并且是 HER2 阳性乳腺癌转移和治疗耐药性的主要驱动因素<sup>[46]</sup>。

### 4.1 依维莫司

依维莫司是 mTOR 选择性抑制剂,一项 II 期单臂临床试验<sup>[47]</sup>评估了依维莫司联合曲妥珠单抗和长春瑞滨在 HER2 阳性 BCBM 患者中的疗效,虽然结果显示颅内反应率仅为 4%,但在 3 个月和 6 个月观察到颅内临床获益率分别为 69%和 27%,并且安全性良好。另一项临床试验<sup>[48]</sup>评估了依维莫司联合拉帕替尼和卡培他滨治疗在 HER2 阳性 BCBM 患者的疗效及安全性,结果显示 12 周时 CNS-ORR 为 27%,PFS 为 6.2 个月。以上 2 项 II 期单臂临床试验均表现出了依维莫司对于 BCBM 患者的治疗效果及安全性。

### 4.2 帕克西司

帕克西司(GDC-0084)是一种可穿过血脑屏障的双重 PI3K/mTOR 抑制剂,在脑内具有良好的代谢稳定性。Ippen 等<sup>[49]</sup>的体外研究结果显示帕克西司在磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-肌酶催化亚基  $\alpha$ (PIK3CA)突变型 BCBM 细胞系中能够以剂量依赖性方式显著降低细胞活力、诱导细胞凋亡并抑制 Akt 和 p70S6 激酶的磷酸化。这些结果在 BCBM 小鼠模型中得到了进一步验证,研究者还通过免疫组织化学分析证实了帕克西司可以抑制脑 PIK3CA 突变乳腺癌中的 PI3K/Akt/mTOR 信号传导。这表明帕克西司对于 PIK3CA 突变所致 PI3K/mTOR 信号通路失调的 BCBM 是一种很有前途的治疗选择,但该药物在 BCBM 治疗中的作用,仍需通过进一步临床试验来证实。

## 5 靶向 Akt 的药物

Akt 是 PI3K/PTEN/Akt/mTOR 信号级联反应的关键节点。PI3K 激活 Akt 磷酸化从而保护其免受蛋白酶体降解,导致癌细胞生长迁移<sup>[50]</sup>。

帕他色替(GDC-0068)是一种口服 ATP 竞争性小分子抑制剂,可抑制 Akt1、Akt2 及 Akt3。研究显示<sup>[51]</sup>帕他色替能以基因型选择性和剂量相关性方式有效抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的下游分子靶点,从而显著抑制肿瘤生长,并且在 PIK3CA 突变型 BCBM 小鼠模型中也产生了显著的生存获益。然而 III 期临床试验使用帕他色替联合紫杉醇治疗 PI3K 通路突变型 HR 阳性局部晚期或转移性乳腺

癌并未取得明显临床疗效<sup>[52]</sup>。对于 1 线接受帕他色替联合阿替利珠单抗和紫杉醇治疗转移性三阴性乳腺癌的生物标志物分析显示, 较长 PFS 通常伴随着核转录因子 (NF)、细胞周期素 D3 (CCND3) 和 PIK3CA 改变、免疫浸润率升高及免疫通路活性增加, 而较短 PFS 与细胞周期依赖性激酶抑制基因 2A (DKN2A) /细胞周期依赖性激酶抑制基因 2B (CDKN2B) /甲基硫代腺苷磷酸化酶基因 (MTAP) 改变相关, 预测磷酸化 Akt-S473 水平较低<sup>[53]</sup>。这些发现可能帮助提前筛选出部分预后不佳的患者从而指导未来的试验设计。

## 6 结语

目前研究用于治疗 BCBM 的 SMKIs 的主要包括 HER2 抑制剂、VEGFR 抑制剂、CDK4/6 抑制剂、mTOR 抑制剂及 Akt 抑制剂。多项研究表明 SMKIs 在治疗 BCBM 方面显示出一定的疗效, 并且部分药物可增强放疗的敏感性, 但 SMKIs 单独使用的临床试验比较罕见, 而与其他化疗、靶向、免疫及内分泌治疗类药物联合使用以及不同 SMKIs 联合应用已被证实可以提供更优的疾病控制和生存率。

此外, PARP 抑制剂 (如奥拉帕利、他拉唑帕尼)、抗体偶联药物 (如 T-DM1、T-DXd) 及免疫肿瘤治疗手段 (包括免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、T 细胞治疗等) 为 BCBM 患者提供了更丰富的治疗选择。当前, 学界正致力于探索最优药物剂量及联合用药方案, 以突破血脑屏障的限制; 同时, 鞘内注射抗体、动脉内给药、放疗联合渗透疗法等旨在破坏血脑屏障的治疗手段, 亦通过提升颅内药物浓度, 为增强临床疗效提供了新方向。

尽管 SMKIs 在临床试验中展现出显著的治疗效果, 但药物耐药性问题仍不可避免。与系统治疗相比, 脑转移的预防策略似乎成为更具探索价值的临床方向。此外, 如何通过优化生物标志物筛选脑转移高危人群亦需深入研究。因此, 未来仍需开展更多前瞻性研究, 为 BCBM 患者提供更精准、高效的治疗选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献:

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Kuksis M, Gao Y Z, Tran W, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(6): 894-904.

[3] Mohammad A S, Adkins C E, Shah N, et al. Permeability changes and effect of chemotherapy in brain adjacent to tumor in an experimental model of metastatic brain tumor from breast cancer [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1225.

[4] Bansal I, Pandey A K, Ruwali M. Small-molecule inhibitors of kinases in breast cancer therapy: Recent advances, opportunities, and challenges [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1244597.

[5] Bon G, Di Lisa F S, Filomeno L, et al. HER2 mutation as an emerging target in advanced breast cancer [J]. Cancer Sci, 2024, 115(7): 2147-2158.

[6] Kulukian A, Lee P, Taylor J, et al. Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor tucatinib as a single agent or in combination with trastuzumab or docetaxel in solid tumor models [J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(4): 976-987.

[7] Lin N U, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(23): 2610-2619.

[8] Lin N U, Murthy R K, Abramson V, et al. Tucatinib vs placebo, both in combination with trastuzumab and capecitabine, for previously treated ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases: Updated exploratory analysis of the HER2CLIMB randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2023, 9(2): 197-205.

[9] O'Sullivan C C, Ballman K V, McCall L, et al. Alliance A011801 (compassHER2 RD): Postneoadjuvant T-DM1 + tucatinib/placebo in patients with residual HER2-positive invasive breast cancer [J]. Future Oncol, 2021, 17(34): 4665-4676.

[10] Frenel J S, Zeghondy J, Guérin-Charbonnel C, et al. Tucatinib combination treatment after trastuzumab-deruxtecan in patients with ERBB2-positive metastatic breast cancer [J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(4): e244435.

[11] Li X, Yang C Y, Wan H, et al. Discovery and development of pyrotinib: A novel irreversible EGFR/HER2 dual tyrosine kinase inhibitor with favorable safety profiles for the treatment of breast cancer [J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 110: 51-61.

[12] Yan M, Ouyang Q C, Sun T, et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with human epidermal growth

- factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases (PERMEATE): A multicentre, single-arm, two-cohort, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): 353-361.
- [13] Wang C C, Xiang J Y, Zhang Q Y, et al. Intracranial efficacy of pyrotinib and capecitabine combination therapy in HER2-positive breast cancer with brain metastases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 909-917.
- [14] Tian W G, Hao S, Wang L L, et al. Pyrotinib treatment enhances the radiosensitivity in HER2-positive brain metastatic breast cancer patients [J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1): e622-e627.
- [15] Yang Z Z, Meng J, Mei X, et al. Brain radiotherapy with pyrotinib and capecitabine in patients with ERBB2-positive advanced breast cancer and brain metastases: A nonrandomized phase 2 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(3): 335-341.
- [16] Hua Y J, Li W, Jin N, et al. Treatment with pyrotinib-based therapy in lapatinib-resistant HER2-positive metastatic breast cancer: A multicenter real-world study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221085232.
- [17] Liang X, Gui X Y, Yan Y, et al. Long-term outcome analysis of pyrotinib in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastasis: A real-world study [J]. *Oncologist*, 2024, 29(2): e198-e205.
- [18] Abdelgalil A A, Alkahtani H M. Lapatinib: A comprehensive profile [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2023, 48: 135-166.
- [19] Lin N U, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4): 1452-1459.
- [20] Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single-group phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1): 64-71.
- [21] Yu T, Cho B J, Choi E J, et al. Radiosensitizing effect of lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79089-79100.
- [22] Kim I A, Winter K A, Sperduto P W, et al. Concurrent lapatinib with brain radiation therapy in patients with HER2+ breast cancer with brain metastases: NRG oncology-KROG/RTOG 1119 phase 2 randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 118(5): 1391-1401.
- [23] Rabindran S K, Discafani C M, Rosfjord E C, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3958-3965.
- [24] Saura C, Oliveira M, Feng Y H, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: Phase III NALA trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3138-3149.
- [25] Freedman R A, Gelman R S, Anders C K, et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(13): 1081-1089.
- [26] Freedman R A, Heiling H M, Li T, et al. Neratinib and adotrastuzumab emtansine for pretreated and untreated human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer brain metastases: Translational Breast Cancer Research Consortium trial 022 [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(11): 993-1002.
- [27] Ma F, Li Y Q, Yao H R, et al. Preclinical and early clinical data of ZN-1041, a best-in-class BBB penetrable HER2 inhibitor to treat breast cancer with CNS metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): 1040.
- [28] Cortés J, Dieras V, Ro J, et al. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): A randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1700-1710.
- [29] Zeng J, Deng Q C, Chen Z, et al. Recent development of VEGFR small molecule inhibitors as anticancer agents: A patent review (2021–2023) [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 146: 107278.
- [30] Li Q H, Chen K X, Zhang T Y, et al. Understanding sorafenib-induced ferroptosis and resistance mechanisms: Implications for cancer therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 955: 175913.
- [31] Dattachoudhury S, Sharma R, Kumar A, et al. Sorafenib inhibits proliferation, migration and invasion of breast cancer cells [J]. *Oncology*, 2020, 98(7): 478-486.
- [32] Morikawa A, Grkovski M, Patil S, et al. A phase I trial of sorafenib with whole brain radiotherapy (WBRT) in breast cancer patients with brain metastases and a correlative study of FLT-PET brain imaging [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 188(2): 415-425.
- [33] Li H S, Huang H Y, Zhang T, et al. Apatinib: A novel antiangiogenic drug in monotherapy or combination immunotherapy for digestive system malignancies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 937307.
- [34] Hu X C, Cao J, Hu W W, et al. Multicenter phase II study

- of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 820.
- [35] Li T, Wang S B, Lei K J, et al. Significant response of low-dose apatinib monotherapy in brain metastases of triple-negative breast cancer: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(4): e14182.
- [36] Wang J, Chen Y Y, Chen R W, et al. Application of apatinib after multifaceted therapies for metastatic breast cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(8): 4488-4497.
- [37] Zhang Q Y, Shao B, Tong Z S, et al. A phase Ib study of camrelizumab in combination with apatinib and fuzuloparib in patients with recurrent or metastatic triple-negative breast cancer [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 321.
- [38] Tolaney S M, Nechushtan H, Ron I G, et al. Cabozantinib for metastatic breast carcinoma: Results of a phase II placebo-controlled randomized discontinuation study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 160(2): 305-312.
- [39] Leone J P, Duda D, Hu J N, et al. A phase II study of cabozantinib alone or in combination with trastuzumab in breast cancer patients with brain metastases [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 179(1): 113-123.
- [40] Zhao S D, Zhang H C, Yang N, et al. A narrative review about CDK4/6 inhibitors in the setting of drug resistance: Updates on biomarkers and therapeutic strategies in breast cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(6): 1617-1634.
- [41] Sledge G W Jr, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(1): 116-124.
- [42] Tolaney S M, Sahebjam S, Le Rhun E, et al. A phase II study of abemaciclib in patients with brain metastases secondary to hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5310-5319.
- [43] Yan M, Niu L M, Lv H M, et al. Dapiciclib and pyrotinib in women with HER2-positive advanced breast cancer: A single-arm phase II trial [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6272.
- [44] Wang Y S, Jiang Y, Sun M L, et al. First-in-human phase 1 study of SPH4336, a novel cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16\_suppl): e15107.
- [45] Yuzhalin A E, Lowery F J, Saito Y, et al. Astrocyte-induced Cdk5 expedites breast cancer brain metastasis by suppressing MHC-I expression to evade immune recognition [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(10): 1773-1789.
- [46] Gallardo A, Lerma E, Escuin D, et al. Increased signalling of EGFR and IGF1R, and deregulation of PTEN/PI3K/Akt pathway are related with trastuzumab resistance in HER2 breast carcinomas [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(8): 1367-1373.
- [47] Van Swearingen A E D, Siegel M B, Deal A M, et al. LCCC 1025: A phase II study of everolimus, trastuzumab, and vinorelbine to treat progressive HER2-positive breast cancer brain metastases [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 171(3): 637-648.
- [48] Hurvitz S, Singh R, Adams B, et al. Phase Ib/II single-arm trial evaluating the combination of everolimus, lapatinib and capecitabine for the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases (TRIO-US B-09) [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1758835918807339.
- [49] Ippen F M, Alvarez-Breckenridge C A, Kuter B M, et al. The dual PI3K/mTOR pathway inhibitor GDC-0084 achieves antitumor activity in PIK3CA-mutant breast cancer brain metastases [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(11): 3374-3383.
- [50] Xu J, Yu X F, Martin T C, et al. AKT degradation selectively inhibits the growth of PI3K/PTEN pathway-mutant cancers with wild-type KRAS and BRAF by destabilizing aurora kinase B [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(12): 3064-3089.
- [51] Ippen F M, Grosch J K, Subramanian M, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway with the pan-Akt inhibitor GDC-0068 in PIK3CA-mutant breast cancer brain metastases [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(11): 1401-1411.
- [52] Turner N, Dent R A, O'Shaughnessy J, et al. Ipatasertib plus paclitaxel for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: Primary results from cohort B of the IPATunity130 randomized phase 3 trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 191(3): 565-576.
- [53] Schmid P, Turner N C, Barrios C H, et al. First-line ipatasertib, atezolizumab, and taxane triplet for metastatic triple-negative breast cancer: Clinical and biomarker results [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(4): 767-778.

[责任编辑 孙英杰]