

# The Clinical Research Progress of Cabozantinib

Zhaohui Lu, Haipin Zhou\*

College of Materials & Chemical Engineering, Chuzhou University, Chuzhou Anhui  
Email: \*87biner@163.com

Received: Jul. 14<sup>th</sup>, 2018; accepted: Aug. 1<sup>st</sup>, 2018; published: Aug. 8<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Cabozantinib is a novel multitargeted anti-tumor drug, which has been approved by FDA for the treatment of both progressive metastatic medullary thyroid cancer and advanced renal cell carcinoma, and is being investigated for various other malignancies. In this paper, we reviewed the clinical application and clinical research frontier of cabozantinib according to the recent study, wishing to provide the reference to the future research and application of cabozantinib.

## Keywords

Multitargeted Anti-Tumor Drugs, Cabozantinib, Clinical Application, Application Prospect

---

# 卡博替尼的临床研究进展

陆兆辉, 周海嫔\*

滁州学院, 材料与化学工程学院, 安徽 滁州  
Email: \*87biner@163.com

收稿日期: 2018年7月14日; 录用日期: 2018年8月1日; 发布日期: 2018年8月8日

---

## 摘要

卡博替尼是新型多靶点抗癌药物, 现用于转移性甲状腺髓样癌和晚期肾癌的治疗, 并对其他的肿瘤具有一定的临床疗效。结合国内外研究进展, 本文综述卡博替尼的临床应用现状及应用前景, 希望能对卡博替尼的研究及应用提供参考。

\*通讯作者。

## 关键词

多靶点抗癌药物, 卡博替尼, 临床应用, 应用前景

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

新型分子靶向抗癌药卡博替尼(Cabozantinib)是酪氨酸激酶抑制剂,是由美国 Exelixis 生物制药公司研发的一种喹啉类化合物,中文化学名是 N-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二羧酰胺[1](结构式见图 1)。卡博替尼具有 MET、VEGFR1/2/3、ROS1、RET、AXL、NTRK、KIT 共九个靶点[1],通过抑制上述靶点参与的信号通路的异常表达发挥抗肿瘤作用,减少转移并抑制肿瘤血管新生[2]。2012 年 11 月 29 日卡博替尼被 FDA 批准用于晚期或转移性甲状腺髓样癌的治疗。2016 年 4 月 25 日 FDA 批准卡博替尼作为晚期肾癌(RCC)患者的一线治疗药物。本文主要对卡博替尼的临床应用现状及临床应用前景进行综述,旨在为其临床应用的深入研究提供参考。

## 2. 临床应用现状

卡博替尼是多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,目前在临床上主要应用于治疗转移性甲状腺髓样癌和晚期肾癌。

### 2.1. 治疗甲状腺髓样癌

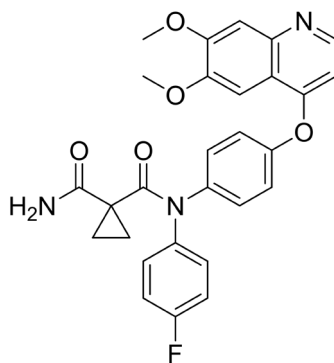
甲状腺髓样癌(MTC)来源于分泌降钙素的甲状腺滤泡旁细胞(又称 C 细胞),是一种罕见的神经内分泌恶性肿瘤。早期临床治疗以外科手术切除为主,对于转移性 MTC,利用放、化疗作为姑息治疗方法,疗效较差;可通过新型分子靶向药物治疗提高治疗效果,来延长患者生存期。多靶点分子靶向药物相对于单一靶向药物显示出更好的疗效[3]。卡博替尼通过三种相关通路靶点(MET、VEGFR2 及 RET)发挥作用[4],是治疗 MTC 的明星药物。实验表明,卡博替尼组与安慰剂组相比无进展生存期延长了 75% [5],且用药所出现的腹泻、口腔炎、食欲不振、恶心、疲乏、味觉障碍等不良反应可通过调整用药剂量等方法控制。

### 2.2. 治疗晚期肾癌

肾癌是泌尿系最常见恶性肿瘤,透明细胞癌是常见病理类型,约占全部肾癌的 85%~90% [6] [7],在临床上以放、化疗治疗为主。随着医疗水平的提高,临床上对肾癌的认识和诊治取得突破性进展。卡博替尼作为新型分子靶向抗癌药物在晚期肾癌患者的临床应用中获得良好的疗效:用临床常用药依维莫司为对照组,卡博替尼可使患者总生存期延长 26.7%,无进展生存期延长 94.7% [8]。用一线治疗药物舒尼替尼作为对照组,卡博替尼可使患者的总生存期延长 25.5% [9]。由此可见,卡博替尼对晚期肾癌患者的治疗表现出更好的临床效果。

## 3. 临床应用前景

卡博替尼是多靶点分子靶向广谱抗癌药物,在多个通路中均可发挥作用,在对其临床应用的研究中



**Figure 1.** The structure of cabozantinib  
**图 1.** 卡博替尼结构

发现, 卡博替尼对于肺癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、白血病、膀胱癌及胞内抗菌均有显著疗效。

### 3.1. 治疗非小细胞肺癌

肺癌发病率和死亡率居恶性肿瘤之首, 非小细胞肺癌约占所有肺癌的 80%, 目前以放疗、化疗和手术治疗为主, 但疗效不佳。卡博替尼对晚期非小细胞肺癌表现出临床活性, 具有 59% 的疾病控制率, 中位无进展生存期为 6 个月, 中位总生存期为 10 个月; 利用卡博替尼和厄洛替尼联合用药可使患者中位总生存期延长至 13.3 个月[10]。目前卡博替尼用于晚期非小细胞肺癌的治疗已进行到了 III 期临床试验, 且疗效显著。

### 3.2. 治疗肝癌

肝癌即肝脏恶性肿瘤, 可分为原发性和继发性, 原发性肝癌在我国发病率较高。目前治疗肝癌以外科治疗、放化疗、白介素治疗为主, 分子靶向抗癌药物卡博替尼为晚期肝癌患者提供了新的治疗方案, 其治疗晚期肝癌患者的 III 期临床实验结果呈阳性且总生存期达到预期值[11], 疗效显著。目前正在进行上市申请, 有望成为治疗的晚期肝癌患者的一种新药。

### 3.3. 治疗前列腺癌

前列腺癌是全球范围内男性第二大恶性肿瘤, 超过 60% 的患者处于晚期, 当前的治疗方法主要有手术、放化疗、内分泌治疗。研究表明卡博替尼可以激活中性粒细胞介导的抗肿瘤先天免疫, 发挥抗肿瘤作用[12]。卡博替尼对晚期前列腺癌的 II 期临床结果显示, 75% 的患者病情稳定, 无进展生存期为 23.9 周, 中位总生存期为 10.8 个月, 70% 的患者软组织瘤缩小[13]。卡博替尼有望为晚期前列腺癌患者带来新的希望。

### 3.4. 治疗卵巢癌

卵巢癌是女性的高发性恶性肿瘤, 致死率高达 84.7% [14]。75% 患者被诊断为晚期(III 期或 IV 期), 并且疾病复发预后差, 严重威胁妇女生命和健康。在卡博替尼的 2 期随机停药临床试验中, 根据在 12 周时的客观缓解率和肿瘤靶病变的消退表明其对卵巢癌有一定的治疗效果, 无进展生存期为 5.9 个月[15], 有望成为治疗卵巢癌的新选择。

### 3.5. 治疗急性髓细胞性白血病

急性髓细胞性白血病(AML)是一种以造血祖细胞获得性遗传变化为特征的异质性疾病。FLT3-ITD

(FMS 样酪氨酸激酶 3-内部串联重复)是 AML 中最常见的突变之一, 在 AML 患者中占比约 30%。通过对卡博替尼治疗 AML 的疗效和作用机制研究发现, 它可有效抑制 FLT3-ITD 白血病细胞增殖, 在转录水平抑制存活蛋白的表达来诱导癌细胞凋亡从而抑制肿瘤生长。目前该药物正在就此进行 I 期临床试验, 有可能成为治疗携带 FLT3-ITD 突变的 AML 患者的一种新的选择[16]。

### 3.6. 治疗肌肉浸润性膀胱癌

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 其中肌肉浸润性膀胱癌(MIBC)预后不良, 5 年生存率低于 50%, 常见转移。多年来, MIBC 治疗并没有取得突破性进展。肝细胞生长因子 HGF-MET 信号与膀胱癌细胞的侵袭性相关, 卡博替尼可通过阻断 HGF-MET 信号传导抑制金属基质蛋白酶 1 (MMP1)的表达来抑制膀胱癌细胞的侵袭和增殖, 表明其对 MIBC 的治疗有一定的效果[17]。

### 3.7. 抵抗产单核细胞李斯特菌感染

产单核细胞李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)是李斯特菌属中唯一对人类致病的兼性胞内寄生菌, 容易引起败血症、脑膜炎等多种疾病[18] [19], 具有较高的发病率和病死率。目前主要利用曲伐沙星、阿莫西林等胞外抗生素进行治疗, 由于这些抗生素无法进入细胞内杀菌, 且存在于细胞内的细菌可逃避机体的免疫系统, 导致 LM 感染有着较高的发病率和病死率。研究发现: 卡博替尼可以阻断 LM 侵袭 Caco-2, 并进一步保护细胞膜的通透性以提高细胞的存活率; 卡博替尼与氨苄西林的联合应用可以在更大程度上降低 LM 对 Caco-2 的侵袭率[19] [20]。肖晴课题组就卡博替尼抵抗 LM 感染进行了体内实验, 结果表明在体内卡博替尼与氨苄西林的联合应用可降低 LM 对细胞的侵袭作用[18]。由此可见, 卡博替尼有望成为预防和治疗 LM 严重感染的有效药物[19]。

## 4. 常见不良反应

卡博替尼在临床应用及临床试验中出现的不良反应有腹泻、体重下降、食欲下降、高血压、掌足红肿综合征、恶心、呕吐和疲劳等, 研究表明卡博替尼的不良反应与剂量成正相关, 可通过调整给药剂量降低不良反应发生率[21]。

## 5. 结语与展望

多靶点分子靶向抗癌药物卡博替尼一经上市就备受关注, 自 2012 年获批治疗晚期甲状腺髓样癌、2016 年获批治疗晚期肾细胞癌之后, 卡博替尼的其他临床应用的研究仍被药物科学家广泛挖掘, 目前利用卡博替尼治疗肝癌、肺癌、前列腺癌已进行 III 期临床试验, 且对肝癌的治疗正在进行上市申请; 在白血病、卵巢癌、膀胱癌等治疗研究中也表现出一定的疗效; 对于致死率较高的 LM 感染具有显著的抗菌作用。可以相信, 广谱抗癌药卡博替尼的临床应用范围将会扩大, 为更多的癌症患者带来新的福音。

## 基金项目

滁州学院科研启动基金资助项目, 2015qd16。

## 参考文献

- [1] Tridente, G. (2017) Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors. Academic Press, Cambridge, 457-480. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809400-6.00021-4>
- [2] 张秀颖, 刘尧, 白秋江, 等. 新型分子靶向抗癌药物卡博替尼[J]. 医药导报, 2013, 32(11): 1468-1470.
- [3] Traynor, K. (2013) Cabozantinib Approved for Advanced Medullarythyroid Cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **70**, 88.

- [4] 杨影, 方艳秋, 谭岩. 卡博替尼治疗晚期甲状腺髓样癌的研究进展[J]. 中国社区医师, 2014, 30(24): 10.
- [5] 郑希元, 姜汉杰, 蒲小平. 抗甲状腺髓样癌新药卡博替尼[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(17): 1990-1993.
- [6] Procopio, G. and Prisciandaro, M. (2018) Safety and Efficacy of Cabozantinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma: Real-World Data from an Italian Managed Access Program. *Clinical Genitourinary Cancer*, **4**, in Press. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.03.014>
- [7] 郭放, 郑振东, 谢晓冬. 晚期肾癌分子靶向治疗新进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(22): 977-980.
- [8] 朱国栋. Clin Cancer Res: 卡博替尼获美国食品及药品管理局批准用于晚期肾癌患者治疗[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(4): 306-307.
- [9] Choueiri, T.K., Hessel, C., Halabi, S., *et al.* (2018) Cabozantinib versus Sunitinib as Initial Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk (Alliance A031203 CABOSUN Randomised Trial): Progression-Free Survival by Independent Review and Overall Survival Update. *European Journal of Cancer*, **94**, 115-125. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.012>
- [10] Viteri S, Rosell R, *et al.* (2017) Ceritinib and Cabozantinib: New Tyrosine Kinase Inhibitors Improve Treatment Options for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Translational Cancer Research*, **6**, 643-646. <https://doi.org/10.21037/tcr.2017.05.33>
- [11] Peters, M., Linton, B., Miksad, R.A., *et al.* (2017) Cabozantinib in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Future Oncology*, **13**, 1915-1929. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0169>
- [12] Patnaik, A.S., *et al.* (2017) Cabozantinib Eradicates Advanced Murine Prostate Cancer by Activating Antitumor Innate Immunity. *Cancer Discovery*, **7**, 750-765. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0778>
- [13] Smith, M.R., Sweeney, C.J., Corn, P.G., *et al.* (2014) Cabozantinib in Chemotherapy-Pretreated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Phase II Nonrandomized Expansion Study. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 30. [https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.30\\_suppl.30](https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.30_suppl.30)
- [14] Ducasse, M., Brown, M.A., *et al.* (2006) Epigenetic Aberrations and Cancer. *Molecular Cancer*, **5**, 60-75. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-5-60>
- [15] Vergote, I.B., Smith, D.C., Berger, R., *et al.* (2017) A Phase 2 Randomised Discontinuation Trial of Cabozantinib in Patients with Ovarian Carcinoma. *European Journal of Cancer*, **83**, 229-236. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.018>
- [16] Lu, J.-W., Wang, A.-N., Liao, H.-A., *et al.* (2016) Cabozantinib Is Selectively Cytotoxic in Acute Myeloid Leukemia Cells with FLT3-Internal Tandem Duplication (FLT3-ITD). *Cancer Letters*, **376**, 218-225. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.004>
- [17] Shintani, T., Kusuhara, Y., Daizumoto, K., *et al.* (2017) The Involvement of Hepatocyte Growth Factor-MET-Matrix Metalloproteinase 1 Signaling in Bladder Cancer Invasiveness and Proliferation. Effect of the MET Inhibitor, Cabozantinib (XL184), on Bladder Cancer Cells. *Urology*, **101**, 169.e7-169.e13. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.12.006>
- [18] 肖晴, 龙敏, 刘一帆. 卡博替尼抵抗产单核细胞李斯特菌感染的体内实验研究[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(12): 1255-1259.
- [19] 杜蕾. c-Met 阻断剂抑制产单核细胞李斯特菌胞内感染机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [20] 杜蕾, 曾庆, 何肖龙, 等. 卡博替尼抑制产单核细胞李斯特菌侵袭 Caco-2 细胞的机制[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(2): 226-231.
- [21] Markowitz, J.N. and Fancher, K.M. (2017) Cabozantinib: A Multi-Targeted Oral Tyrosine Kinase Inhibitor. *Pharmacotherapy*, **38**, 357-369. <https://doi.org/10.1002/phar.2076>

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2331-8287，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[hjmce@hanspub.org](mailto:hjmce@hanspub.org)