

· 新药介绍 ·

# 治疗乳腺癌新药——伊沙匹隆

胡跃民, 白秋江, 赵 军, 李岩峰

(开滦(集团)有限责任公司医院药剂科, 河北唐山 063000)

**[摘要]** 伊沙匹隆(ixabepilone)是用于治疗乳腺癌的新药,为微管蛋白抑制药,半合成埃坡霉素 B(epothilone B)类似物,可作为单一用药或与卡培他滨联用治疗其他疗法后失败的转移性或局部严重性乳腺癌。临床试验结果显示,伊沙匹隆可以治疗多种肿瘤,与单用卡培他滨疗法比较,伊沙匹隆与卡培他滨合用可以显著延长转移性或局部严重性乳腺癌患者的病情无进展生存期。该文就伊沙匹隆作用机制、药动学、不良反应及药物相互作用等进行综述。

**[关键词]** 伊沙匹隆;癌,乳腺;癌,前列腺;药动学;不良反应

**[中图分类号]** R979.1;R737.9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2009)10-1362-03

伊沙匹隆(ixabepilone)是美国食品药品监督管理局(FDA) 2007年10月16日批准用于治疗转移性或局限性晚期乳腺癌新药,为微管蛋白抑制药,与卡培他滨合用可以显著延长患者的病情无进展生存期。伊沙匹隆为16员环大环内酯类似物,化学名称:(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11二羟基-8,8,10,12,16-戊甲基-3-[(1E)-1-甲基-2-(2-甲基-4-噻唑)乙基]-17-乙二酸-4-碳杂环[14.1.0]十七烷-5,9-酮,相对分子质量507.6。

## 1 作用机制与药理学

伊沙匹隆直接与微粒体上的β微管蛋白亚单元结合,导致微管动力学被抑制。抑制αβ-II和αβ-III微管的动态不稳定,在体外对多种肿瘤细胞有抑制作用,作用于细胞有丝分裂期M期,导致细胞凋亡<sup>[1]</sup>。在肿瘤患者体内,伊沙匹隆对微管蛋白的作用呈浓度依赖性。在体内对多种肿瘤有效,包括一些耐药肿瘤细胞,如P糖蛋白、线粒体RNA加工酶1及βIII微管蛋白过度表达者或微管蛋白变异者。伊沙匹隆对紫杉烷、蒽环类抗生素及长春花碱类耐药的异种嫁接肿瘤有效,在体内与卡培他滨有协同作用,除能直接抑制肿瘤生长外,还能抑制血管生成<sup>[1]</sup>。

## 2 药动学

癌症患者单剂量给予伊沙匹隆40 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>后,C<sub>max</sub>252 ng·mL<sup>-1</sup>,AUC为2 143 ng·h·mL<sup>-1</sup>,注射后3 h血浆药物达到峰浓度,肿瘤患者的药动学参数在15~57 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>剂量之间呈线性关系。蛋白结合率67%~77%,主要由肝脏CYP3A4代谢,有>30种的代谢产物由尿和大便液排泄,不抑制CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19和CYP2D6的活性。<sup>14</sup>[C]跟踪显示,65%的剂量通过大便排泄,21%由尿液排泄。终末半衰期约52 h,每3周给药一次未发现药物蓄积<sup>[2]</sup>。

## 3 临床研究

在一项跨国的多中心标签公开的临床试验中,752例转移

**[收稿日期]** 2008-11-19

**[作者简介]** 胡跃民(1965-),男,河北唐山人,主管药师,学士,研究方向:医院药学。电话:0315-3025618, E-mail: yueminhu@163.com。

**[通讯作者]** 白秋江(1969-),男,副主任药师,硕士,研究方向:医院药学。电话:0315-3025729, E-mail: bqj1969@yahoo.com.cn。

性或局限性晚期乳腺癌患者给予伊沙匹隆40 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,每3周1次,同时给予卡培他滨1 000 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,bid,2周后休息1周。以前患者接受过蒽环类抗生素和紫杉烷治疗,对上述药物耐药或存在肿瘤进展,67%患者为白人,23%为亚洲人,3%黑人。ER阳性者占47%,阴性者占43%;HER-2阳性者为15%,阴性者为61%。联合治疗组治疗5个循环,卡培他滨组治疗4个循环,主要终点为无进展生存期,为放射学检查发现疾病进展的时间,临床进展为皮肤损害和任何原因导致的死亡,其他评价指标包括对肿瘤的反应、应答时间、应答持续时间及总体生存率等。联合治疗组各项指标明显优于卡培他滨组,应答率分别是34.7%和14.3%,无进展生存期分别为5.7(4.8~6.7)个月和4.1(3.1~4.3)个月(P<0.01)<sup>[3]</sup>。

在一项旨在评价伊沙匹隆单药疗效的多中心、单组别试验中,126例转移性或局限性晚期乳腺癌妇女参加试验,入选患者经历≥2种药物化疗,肿瘤进展或复发,包括蒽环类抗生素、紫杉烷和卡培他滨。最小累积剂量多柔比星240 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>或表柔比星360 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>的患者也参加试验。患者平均年龄51岁,白人占79%,黑人占5%,亚洲人占2%,Karnofsky体力评分为70%~100%,88%患者经≥2种化疗药物治疗后转移,86%患者肝转移或肺转移。ER阳性者48%,ER阴性者44%,HER-2阳性者7%,HER-2阴性者72%,ER、PR、HER-2三者均阴性者33%。静脉给予伊沙匹隆40 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>>3 h,每3周1次。患者平均治疗4个周期(1~18个月),肿瘤应答率经放射学确认。结果肿瘤应答率为12.4%(6.9%~19.9%),应答时间为6.1(5.0~54.4)周,应答持续时间6.0(5.0~7.6)个月<sup>[4]</sup>。

紫杉烷耐药转移乳腺癌的II期临床试验中,同样给予伊沙匹隆40 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,时间>3 h,每3周1次,应答率为12%(95%置信区间4.7%~26.5%),生存时间中位值7.9个月<sup>[5]</sup>。

45例晚期膀胱上皮癌患者,在第1天给予伊沙匹隆40 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>静脉滴注>3 h,21 d为1个治疗循环,结果应答率为11.9%(90%置信区间5.3%~26.5%),生存时间中位值为8个月,显示伊沙匹隆对于晚期膀胱上皮癌用很高的活性,可作为其二线治疗药物<sup>[6]</sup>。

在国际性、随机、II期临床试验中,对伊沙匹隆治疗非小细

胞肺癌的效果进行研究,参加患者均以顺铂或卡铂为基础进行过化疗,第 1 组的 77 例患者给予伊沙匹隆  $32 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot 3 \text{ h}$  静脉滴注,第 2 组 69 例患者给予  $6 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot 1 \text{ h}$  静脉滴注,均连续用药 5 d,3 周为 1 个治疗循环。两组应答率分别为 14.3% 和 11.6%,反应的中间期分别为 8.7 个月(95% 置信区间 5.3 ~ 9.5 个月)和 9.6 个月(95% 置信区间 6.1 ~ 19.7 个月),疾病进展时间中位值 2.1 个月(95% 置信区间 1.4 ~ 2.8 个月)和 1.5 个月(95% 置信区间 1.4 ~ 2.8 个月),生存时间中位值 8.3 个月(95% 置信区间 5.8 ~ 11.5 个月)和 7.3 个月(95% 置信区间 5.7 ~ 11.7 个月),1 a 生存率为 38%。该研究显示伊沙匹隆对铂剂治疗耐药的肺非小细胞肺癌有一定疗效,安全性可以被接受<sup>[7]</sup>。

在一项比较伊沙匹隆与盐酸米托蒽醌/泼尼松对前列腺癌治疗效果的随机临床试验中,对紫杉烷和激素耐药的前列腺癌患者,给予伊沙匹隆  $35 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  静脉注射,每 3 周 1 次,或盐酸米托蒽醌  $14 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  静脉注射,每 3 周 1 次,加口服泼尼松  $5 \text{ mg}$ , bid。每组各 41 例患者,伊沙匹隆治疗的患者有 17% 前列腺特异性抗原降低  $\geq 50\%$ ,盐酸米托蒽醌/泼尼松组为 20%。两种治疗方法均能显著延长患者的生存时间。结果表明,这两种治疗方案可作为二线治疗多西他赛耐药的前列腺癌<sup>[8]</sup>。HUSSAIN 等<sup>[9]</sup>也发现伊沙匹隆对前列腺癌疗效较好,在试验中,患者生存时间中位值达到 18 个月(95% 置信区间 13 ~ 24 个月)。

多机构 II 期临床试验中,60 例转移胰腺癌,不能手术切除的患者,用伊沙匹隆治疗,半年生存率为 60%,生存中位值为 7.2 个月,对胰腺癌显示出令人鼓舞的治疗作用<sup>[10]</sup>。

多中心 II 期临床试验对伊沙匹隆治疗胃腺癌效果及给药方案进行研究,入选患者为经病理学确认的转移性胃或胃食管腺癌,且之前用紫杉烷化疗,第 1 组 23 例患者给予  $50 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  静脉注射,每 21 d 1 次,第 2 组 24 例患者给予  $6 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  静脉注射,在第 1 ~ 5 天给药,每 21 d 为 1 个治疗循环。第 1 组确证 9% 应答(95% 置信区间 1.1% ~ 28.0%),而第 2 组无一例有应答,第 1 组出现不良反应的比例远远高于第 2 组。研究结果显示:伊沙匹隆对胃腺癌有一定的疗效,给药方案以  $50 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  静脉注射,每 21 d 给予 1 次为宜<sup>[11]</sup>。

对于儿科肿瘤,PETERSON 等<sup>[12]</sup>在大鼠上进行实验,结果表明伊沙匹隆对多种试验儿科肿瘤有效。

#### 4 不良反应

给予伊沙匹隆出现周围神经病,常见灼烧感、感觉异常、神经痛,常常出现在治疗的早期,临床试验中可通过降低剂量,延迟给药以减轻周围神经症状。糖尿病可能增加患严重周围神经病变的概率<sup>[2,3]</sup>。

骨髓抑制成剂量依赖性,主要表现为中性粒细胞减少症。临床试验中 4 级中性粒细胞减少症( $< 0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )发生率在与卡培他滨联合治疗时为 36%<sup>[4]</sup>,单药治疗为 23%。肝功能正常或轻度损害的患者中,伊沙匹隆与卡培他滨联用,与中性粒细胞减少症有关的病死率为 1.9%,肝功能中重度受损患者的病死率高达 29%,单用伊沙匹隆治疗与中性粒细胞减少症

有关的病死率为 0.4%,肝功能中重度受损患者病死报道 24 例,中性粒细胞计数  $< 1.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  的患者应禁用。

患者可出现脓毒症、肺炎、泌尿道感染、小肠结肠炎、喉炎及下呼吸道感染等。

血液系统可出现凝血障碍及淋巴细胞减少。可出现低血钠、代谢性酸中毒、低血钾及血容量过低。

中枢神经系统可出现认知障碍、晕厥、脑出血、共济失调及嗜睡。心血管系统可出现心肌梗死、室上性心律失常、左室功能紊乱、心绞痛、心房扑动、心肌病及心肌缺血、低血压、血栓形成、血管炎、低血容量性休克及出血。呼吸系统可出现急性肺水肿、肺炎、呼吸衰竭、呼吸困难、咽喉痛等。消化系统可出现肠梗阻、结肠炎、胃排空减少、食管炎、吞咽困难、胃炎、胃肠道出血等。可引起急性肝功能衰竭、黄疸。出现多型性红斑、肌无力、肌痉挛、牙关紧闭等,肾脏可出现肾结石、肾衰竭。

#### 5 药物相互作用

与强力 CYP3A4 抑制药酮康唑合用,伊沙匹隆 AUC 增加 79%,如两者必须合用,应考虑减剂剂量。琥乙红霉素、氟康唑及维拉帕米等轻中度 CYP3A4 抑制药,未进行与伊沙匹隆合用研究,合用时应谨慎。

伊沙匹隆是 CYP3A4 酶作用物,CYP3A4 诱导药可能降低该药的血药浓度,如地塞米松、苯妥英钠、苯巴比妥、利福平、利福喷丁等<sup>[2]</sup>。

与卡培他滨合用,伊沙匹隆的  $C_{\text{max}}$  降低 19%,卡培他滨的  $C_{\text{max}}$  降低 27%,与氟尿嘧啶合用,氟尿嘧啶 AUC 降低 14%。

#### 6 毒理学

目前未对伊沙匹隆进行过致癌性研究。在微生物诱变分析中,未见有致突变作用,体外细胞遗传学分析亦未见致裂变作用。剂量  $\geq 0.625 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,在大鼠微粒体发现有致裂变作用。 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的剂量下,未见对大鼠的交配能力和生育能力有影响。但大剂量给予大鼠和狗后,可导致睾丸萎缩。

给予大鼠伊沙匹隆  $60 \sim 180 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,5 ~ 14 d 出现死亡,主要毒性为胃肠道、造血系统、淋巴,周围神经及雄性生殖系统毒性。

#### 7 用法用量

推荐剂量为  $40 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ ,静脉注射,时间  $\geq 3 \text{ h}$ ,体表面积  $> 2.2 \text{ m}^2$  者,剂量应以  $2.2 \text{ m}^2$  计算。如出现毒性,应根据反应调节剂量,2 级神经毒性持续  $> 7 \text{ d}$ ,3 级神经毒性  $< 7 \text{ d}$ ,其他 3 级毒性者,嗜中性粒细胞计数  $< 0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  或  $\geq 7 \text{ d}$  异常者,血小板计数  $< 25 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  或  $< 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  伴出血者,降低剂量 20%。3 级神经毒性  $\geq 7 \text{ d}$  者中断治疗。中度肝损害者以  $20 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  剂量开始,如耐受,可向上调节剂量,但不超过  $30 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ ,天冬氨酸氨基转移酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT)  $> 10$  倍正常上限或胆红素  $> 3$  倍上限者,不推荐使用。为降低变态反应的发生率,在使用本品之前,应给予  $\text{H}_1$  受体拮抗药(苯海拉明  $50 \text{ mg}$ ,口服或等效剂量)或  $\text{H}_2$  受体拮抗药(雷尼替丁  $150 \sim 300 \text{ mg}$ ,口服或等效剂量)。曾出现变态反应的患者,在此基础上加用糖皮质激素,口服需在给予本品前 60 min,静脉注射需前 30 min。

8 禁忌证

本品禁用于对含聚氯乙烯蓖麻油及其衍生物严重变态反应者, WBC 计数 < 1.5 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, 血小板计数 < 100 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>者。与卡培他滨合用禁用于 AST 或 ALT > 2.5 倍正常上限或胆红素 > 1 倍正常上限者。

9 结束语

目前 FDA 批准伊沙匹隆的适应证为转移性或晚期乳腺癌, 但从临床试验的结果看, 其不仅对乳腺癌有效, 对其他实体瘤, 包括前列腺癌、膀胱上皮癌、非小细胞肺癌也有一定的疗效有可能成为肿瘤治疗中的新方法。

[DOI] 10.3870/yddb.2009.10.053

[参考文献]

[1] PIVOT X, DUFRESNE A, VILLANUEVA C. Efficacy and safety of ixabepilone, a novel epothilone analogue[J]. *Clin Breast Cancer*, 2007,7(7): 543-549.

[2] SHIMIZU T, YAMAMOTO N, YAMADA Y, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of 3-weekly, 3-h infusion of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in Japanese patients with refractory solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007,6: 27.

[3] THOMAS E, BUNNELL C A, VAHDAT L T, et al. A phase I trial of BMS-247550 in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with a taxane and an anthracycline[A]. Program and abstracts of the 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas. 2003, Abstract 350.

[4] PEREZ E A, LERZO G, PIVOT X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine[J]. *J Clin Oncology*, 2007,25(23): 3407-3414.

[5] THOMAS E, TABERNEO J, FORNIER M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in

patients with taxane-resistant metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncology*, 2007,25(23): 3399-3406.

[6] DREICER R, LI S, MANOLA J, et al. Phase 2 trial of epothilone B analog BMS-247550 (ixabepilone) in advanced carcinoma of the urothelium (E3800): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *Cancer*, 2007,110(4): 759-763.

[7] VANSTEENKISTE J, LARA PN J R, LE CHEVALIER T, et al. Phase II clinical trial of the epothilone B analog, ixabepilone, in patients with non small-cell lung cancer whose tumors have failed first-line platinum-based chemotherapy[J]. *J Clin Oncology*, 2007, 25(23): 3448-3455.

[8] ROSENBERG J E, WEINBERG V K, KELLY W K, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone[J]. *Cancer*, 2007,110(3): 556-563.

[9] HUSSAIN M, TANGEN C M, LARA P N J R, et al. Ixabepilone (epothilone B analogue BMS-247550) is active in chemotherapy-naive patients with hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial S0111[J]. *J Clin Oncology*, 2005,23(34): 8724-8729.

[10] WHITEHEAD R P, MCCOY S, RIVKIN S E, et al. A Phase II trial of epothilone B analogue BMS-247550 (NSC #710428) ixabepilone, in patients with advanced pancreas cancer: a Southwest Oncology Group study[J]. *Investigational New Drugs*, 2006,24(6): 515-520.

[11] AJANI J A, SAFRAN H, BOKEMEYER C, et al. A multi-center phase II study of BMS-247550 (Ixabepilone) by two schedules in patients with metastatic gastric adenocarcinoma previously treated with a taxane[J]. *Investigational New Drugs*, 2006,24(5): 441-446.

[12] PETERSON J K, TUCKER C, FAVOURS E, et al. In vivo evaluation of ixabepilone (BMS247550), a novel epothilone B derivative, against pediatric cancer models[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(19): 6950-6958.

## 欢迎订阅 2010 年《医药导报》杂志

《医药导报》杂志系国家一级学会——中国药理学会等主办的医药专业期刊, 是国家科技部中国科技论文统计源期刊, 即中国科技核心期刊, 已被美国《化学文摘》(CA)、《国际药文学文摘》(IPA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、波兰《哥白尼索引》收录。是万方数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学期刊引文数据库、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊, 经国家新闻出版总署批准面向国内外公开发行人。

设有“特约稿”“药物研究”“药物与临床”“药学进展”“用药指南”“药品质量控制”“新药介绍”“药物制剂”“药物不良反应”“药事管理”“作者·编者·读者”等栏目, 每期组编某类药物或某类疾病的药物治疗专栏。读者对象是临床医师、药师、医药院校师生和医药研究所的科技工作者及药品监督管理、医药工商企业经营工作者。《医药导报》为月刊, 每月 1 日出版, 每期 15.00 元, 全年 180.00 元整(含邮资), 欢迎广大读者积极到当地邮局订阅, 如错过邮局订阅时间, 可随时向本刊编辑部邮订。地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部, 邮政编码: 430030, E-mail: y198203@public.wh.hb.cn。电话及传真: 027-83643083, 83666619。国内总发行: 湖北省邮政报刊发行局。邮发代号: 38-173。