

# 埃坡霉素衍生物在乳癌治疗中的临床应用进展

【作者】 申戈 江泽飞 宋三泰

军事医学科学院附属医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R737.9 ;R979.14

【文献标识码】 B

埃坡霉素(epothilone)与紫杉类一样,都是作用于细胞微管的药物。埃坡霉素家族包括16个成员,由大环内酯构成,1992年由Holf和Reichenbach从粘杆菌的发酵肉汤中分离出来<sup>[1]</sup>。Bollag等<sup>[2]</sup>首先报道了埃坡霉素潜在的抗肿瘤作用。埃坡霉素A和B具有相似的性质,抗肿瘤模式与紫杉醇相似。埃坡霉素A和B在体外实验显示了很强的抗肿瘤活性<sup>[2,3]</sup>,而动物模型研究显示两者的抗肿瘤作用并不很强<sup>[5]</sup>,在动物体内代谢不稳定,没有满意的药代过程,且抗癌谱窄。因此开始了埃坡霉素衍生物的研究。

埃坡霉素衍生物(BMS-247550)<sup>[4]</sup>是百时美—施贵宝(BMS)公司研制的乳腺癌化疗新药。通过对300多种半合成类似物的体内外筛选研究,发现埃坡霉素B的内酰胺类似物BMS-247550具有良好的抗肿瘤效果,特别是在紫杉醇耐药模型中都很有效。BMS-247550与紫杉醇的作用机制相似,都是使微管固定,促进聚合作用,阻止有丝分裂,最终导致细胞死亡。与紫杉醇一样,BMS-247550在很低浓度时即有较高的杀伤肿瘤细胞的细胞毒作用。体外实验表明其导致微管聚合的作用是紫杉醇的2倍。更重要的是,体内体外研究均证明,BMS-247550对那些紫杉醇天然或继发耐药的人类肿瘤仍有很强的抗肿瘤作用。BMS-247550的另一优势是可以口服,且与静注等效,这可使患者应用时更方便,在家中即可进行治疗。目前已进行了I期及II期临床试验,结果表明在人体可耐受的剂量时有很好的抗肿瘤作用。

## 1 I期临床试验

2000年开始了最早的BMS-247550 I期临床研究<sup>[6]</sup>。2000年8月完成入组,在2001年第37届美国ASCO会议上报告了结果。有31例晚期肿瘤患者入

组,静滴1h,剂量范围是7.4~65mg/m<sup>2</sup>,在50mg/m<sup>2</sup>时出现的剂量限制毒性是骨髓抑制。

Mani S等<sup>[7]</sup>进行的I期临床研究明确了其在实体瘤患者中的最大耐受剂量、毒性及药代动力学。共有25例肿瘤患者入组,分别进入6个剂量组,BMS-247550的剂量范围是7.4~59.2mg/m<sup>2</sup>,滴注1h,每3周一次。在50mg/m<sup>2</sup>剂量组,44.4%(4/9)的患者出现了剂量限制毒性,有粒细胞减少、腹痛或恶心。在40mg/m<sup>2</sup>剂量组,16.7%(2/12)出现的剂量限制毒性是粒细胞减少,所以推荐这一剂量作为II期临床研究的使用剂量。总的来说,最常见的非血液学毒性是疲劳、无力,9.0%的患者为3~4度;其次是以感觉麻木为主的外周神经病变,伴有胃肠不适。在40mg/m<sup>2</sup>剂量组,3度的疲劳、腹痛、腹泻及神经病变占7.7%。在此剂量时所有患者均有1~2度的外周神经病变。有4例患者达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR),其中1例是未用过紫杉类药物的乳腺癌,1例是泰索帝耐药的乳腺癌,持续时间分别是3个月和4.5个月。在40mg/m<sup>2</sup>剂量组中,药物第1时相清除速率是21L/(h·m<sup>2</sup>),药物的表观分布容积是826L/m<sup>2</sup>,药物清除的半衰期为35h。第2时相的代谢参数与第1时相的相似。

Abraham J等<sup>[8]</sup>进行的I期临床研究中,BMS-247550的给药方法是每3周连续给药5d,每天静滴1h,每21d重复,推荐II期临床使用的剂量为6mg/(m<sup>2</sup>·d)。共27例患者入组,有5例患者疗效达PR,特别是其中有2例乳腺癌患者,既往分别用过包括紫杉类在内的11个和8个化疗方案,剂量限制毒性为粒细胞减少,平均半衰期为(16.8±6.0)h,在有粒细胞刺激因子支持的情况下,可耐受更高

的药物剂量。

I 期临床研究表明了 BMS-247550 作为单药在人体内的安全性,且表明其在乳腺癌及其他肿瘤中潜在的治疗作用。推荐作为 II 临床研究的使用剂量是  $40\text{mg}/\text{m}^2$ 。

## 2 II 期临床研究

目前,美国癌症中心正在进行 15 项有关 BMS-247550 的 II 期临床研究。治疗的肿瘤包括乳腺癌、脑瘤、肺癌、前列腺癌、胃癌、卵巢癌、肾癌、胰腺癌、肝胆系统肿瘤、软组织肉瘤及皮肤黑色素瘤。已报告的 II 期临床研究表明 BMS-247550 对乳腺癌及其他肿瘤有效。

2002 年 5 月的 ASCO 会议报告了 II 期临床研究的初步结果。BMS-247550 对乳腺癌和胃癌有明确的疗效,包括对紫杉类耐药的患者。在一项研究中<sup>[9]</sup>,有 19 例既往未用过紫杉类药物的乳腺癌患者,应用 BMS-247550  $50\text{mg}/\text{m}^2$ ,静滴 1h,每 21d 重复。周期数为 1~6 个,中位 3 个周期。有 10 例 (53%) 患者达 PR;另外有 8 例紫杉类耐药的患者也进行了治疗,7 例可评价疗效的患者中有 2 例达到 PR。

在一项 II 期临床研究中<sup>[10]</sup>,入组的 44 例转移性乳腺癌患者,既往均用过蒽环类药物,另一项研究中<sup>[11]</sup>入组的 49 例晚期乳腺癌患者既往均用过蒽环类和紫杉类,两项研究中 BMS-247550 的用法都是  $50\text{mg}/\text{m}^2$ ,考虑到静滴 1h 的方案有严重的神经毒性,故改为静滴 3h。由于黏膜炎或腹痛发生率高,将剂量减为  $40\text{mg}/\text{m}^2$ ,每 21d 重复。在此剂量下的神经炎发生率是 20%~40%。两项研究的客观缓解率分别是 13.6% (6/44) 和 30.6% (15/49)。

目前发表的 II 期临床资料已用 BMS-247550 治疗了 100 多例患者。 $50\text{mg}/\text{m}^2$  短时间静滴会造成明显的神经病变,而较长时间静滴或连续几天静滴会有同样的效果,同时毒性降低。所有这些研究都明确了 BMS-247550 对乳腺癌及其他肿瘤的疗效,且在紫杉类耐药的患者中也有效。临床获益情况有待进一步随访观察。

## 3 重要的不良反应

BMS-247550 的剂量限制毒性是骨髓抑制。其他 3、4 度不良反应有神经病变 (14%~21%)、疲劳

(16%~43%)、肌痛 (4%~29%)、关节痛 (4%~21%) 及恶心 (8%~24%)。也有药物过敏反应的报道,所以推荐使用预处理。文献报道有 2 例与治疗相关的死亡,都是由于粒细胞减少导致的败血症引起<sup>[4]</sup>。

当药物连续使用时间较长时,神经病变的增加成为重要的限制毒性。来自 I 期临床试验的短期资料显示神经病变与方案有关。以下两种方案的神经毒性少些,如  $6\text{mg}/\text{m}^2$ 、d1~d5、每 21d 重复,和  $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、每周一次、用 3 周休 1 周。最近发表的 I 期临床研究表明<sup>[8]</sup>,5d 的用药方案,尽管 27 例患者中有 17 例出现了 1、2 度的神经毒性,但没有患者出现 3 度以上神经毒性。很多用药方法、用药剂量都表明是有效的,但更为合理的用药方案仍有待研究确定。

BMS-247550 与紫杉类药物相似<sup>[4]</sup>,都有神经毒性。紫杉类药物 1、2 度的末梢神经炎发生率是 60%~79%,3、4 度神经炎的发生率是 1%~10%。有必要进行随机研究,比较两者的神经毒性。

## 4 放疗增敏作用

Kim JC 等<sup>[12]</sup>评价了 BMS-247550 对人类肺癌 NCI-H460 细胞株在体内外的放疗增敏剂作用。作者分别使用 BMS-247550 或紫杉醇,同时进行不同剂量、不同时间间隔的放疗,然后分析细胞株的存活情况。用流式细胞仪测定碘标记细胞,评估 BMS-247550 对细胞周期再分布的影响,测定放线菌素 D 染色细胞,评估细胞凋亡。在动物活体实验中用的是 H460 裸鼠,于 d 0、2、4 注射 BMS-247550,剂量为  $5\text{mg}/\text{kg}$ ,加或不加放疗。在 d 0~4 给予  $2\text{Gy}/\text{d}$  的照射。结果表明体外实验中 BMS-247550 的放射增敏比为 2.03,明显高于紫杉醇的 1.34。BMS-247550 增加了细胞在 G2/M 期的阻断,并诱导凋亡,加放疗后增加了凋亡细胞。在裸鼠实验中,与其他药物相比或与单纯放疗相比,BMS-247550 联合放疗更能延迟肿瘤生长。这些结果说明,BMS-247550 在体内外对人类肺癌细胞均可增加放疗疗效,其机制可能与在 G2/M 期阻断细胞生长、增加凋亡

有关。

## 5 有待研究的问题

I、II 期临床研究表明, BMS-247550 作为单药或联合用药对乳腺癌患者都有很好的疗效。但尚有许多需要解决的问题, 包括: ①在未用过紫杉类药物的患者中比较 BMS-247550 与紫杉类药物的疗效与毒性。②明确 BMS-247550 与铂类及其他药物联合应用时的耐受性、疗效及毒性。③明确对埃坡霉素耐药的机制。④明确 BMS-247550 对那些开始治疗时用紫杉类药物有效而随后耐药肿瘤的疗效。⑤明确 BMS-247550 的晚期毒性, 特别是用于辅助治疗时的晚期毒性。需要仔细研究 BMS-247550 的疗效与毒性, 特别是神经毒性, 以便在 III 期临床研究中采用高效低毒的治疗方案。另外, 需要更多 BMS-247550 治疗乳腺癌的临床资料, 包括对紫杉类药物耐药患者的疗效。

## 【参考文献】

- [1] Hofle G, Bedorf N, Steinmetz H, et al. Epothilone A and B—novel 16 membered macrolides and cytotoxic activity: isolation, crystal structure, and conformation in solution. *Angew. Chem int. Ed. Engl.*, 1996, 35: 1567~1569
- [2] Bollag DM, McQueney PA, Zhu J, et al. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Res.*, 1995 Jun 1, 55(11): 2325~2333
- [3] Kowalski RJ, Ter Haar E, Longley RE, et al. Comparison of novel microtubule polymerizing agents, discodermolide and epothilone A/B, with taxol. *Mol. Biol. cell.*, 1995, 6: 2137
- [4] Lee F. Y. F., Borzilleri R, Fairchild C. R., et al. BMS-247550 A novel epothilone analog with a mode of action similar to

paclitaxel but possessing superior antitumor efficacy. *Clin Cancer Res.*, 2001 May 7; 1429~1437

- [5] Lee FYF, Vite G, Borzilleri R, et al. Preclinical pharmacology of the epothilone B analog BMS-247550—an epothilone analog possessing potent activity against paclitaxel-sensitive and-resistant human tumors. *Cancer Res.*, 2000, 6 (Suppl.): S4580s
- [6] American Chemical society 219th National meeting (Part IV) Anticancer Agent, San Francisco, CA, USA. Gray D IDDB meeting report, 2000 March: 26~39
- [7] Mani S, McDaid H, Hamilton A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of BMS-247550, a novel derivative of epothilone B, in solid tumors. *Clin Cancer Res.*, 2004 Feb 15, 10(4): 1289~1298
- [8] Abraham J, Agrawal M, Bakke S, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of BMS-247550, an epothilone B analog, administered intravenously on a daily schedule for five days. *J Clin Oncol.*, 2003 May 1, 21(9): 1866~1873
- [9] Bristol-Myers Squibb epothilone phase II findings show activity in metastatic breast cancer and non-small-cell lung cancer. Bristol-Myers Squibb press release, 2003 June 02
- [10] Roche HH, Cure H, Bunnell C, et al. A phase II study of epothilone analog BMS-247550 in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with an anthracycline. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 2003, 22 Abs 69
- [11] Thomas E, Tabernero J, Fournier M, et al. A phase II study of epothilone analog BMS-247550 in patients (pts) with taxane-resistant metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 2003, 22 Abs 30
- [12] Kim JC, Kim JS, Saha D, et al. Potential radiation-sensitizing effect of semisynthetic epothilone B in human lung cancer cells. *Radiother Oncol.*, 2003 Sep, 68(3): 305~313

## 《临床药物治疗杂志》社编辑部迁址

《临床药物治疗杂志》社编辑部自 2005 年 1 月 18 日起迁址至北京市东城区新中街乙 12 号, 新中园写字楼 3802 室。

新址 邮编: 100027

电话: 010-6413 0920, 010-6413 0930

传真: 010-6413 0930

E-mail: zazhi@vip.sina.com

《临床药物治疗杂志》社