

慢性髓性白血病治疗药博舒替尼

郑敏^① 白秋江^① 胡跃民^①

关键词 博舒替尼;慢性骨髓性白血病;药理学;药动学;药物相互作用;药物不良反应;临床试验

中图分类号: R979.1 文献标识码: B 文章编号: 1006-0698(2014)01-0058-03

慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种骨髓增殖性疾病,主要以染色体易位、致使产生了编码有融合基因 BCR-ABL 的费城染色体为特征。该染色体可导致骨髓产生酪氨酸激酶,后者启动大量异常粒细胞增殖。目前药物治疗中对伊马替尼耐药是非常棘手的问题。博舒替尼(bosutinib)商品名 Bosulif,由惠氏(Wyeth)公司开发,是一强效 Src 和 Abl 激酶双重抑制药,既能抑制多种人肿瘤细胞中 Src 蛋白的自主磷酸化,具有高效的抗增殖活性,可抑制 CML 细胞的增殖和存活,非受体的酪氨酸激酶 Src 属于高度保守的 Src 激酶家族的成员,在多种人类肿瘤,如乳腺癌、肺癌、黑色素瘤、腺癌、头颈部癌、卵巢癌、结肠癌细胞中均有高度表达,而且其活性的高低与肿瘤的发展密切相关。目前治疗 CML 的最好方法为骨髓移植,但很少患者能过进行,药物主要为伊马替尼及达沙替尼。临床试验中本品对伊马替尼、达沙替尼和尼罗替尼等已产生耐药的 CML 患者也取得了较好的疗效。2012 年 9 月 4 日美国食品药品监督管理局(FDA)批准其用于治疗对伊马替尼等其他治疗耐药或无法耐受的慢性期、加速期或急变期费城染色体阳性 CML 患者^[1]。本文就其药理学、药动学、相互作用、不良反应及临床试验做一综述。

1 药理学

博舒替尼是酪氨酸激酶抑制剂,抑制引发 CML 的 Bcr-Abl 激酶,同时抑制 Src 族激酶包括 Src、Lyn 和 Hck。对伊马替尼耐药经鼠骨髓表达的 18 个 Bcr-Abl,博舒替尼抑制其中 16 个^[2]。MMTV-PyMT 转基因大鼠乳腺癌模型,肿瘤的形成依赖于 Src 的存在。博舒替尼对 50% 以上大鼠肿瘤细胞有抑制作用,在之前存在肿瘤的老年动物可使肿瘤停止生长^[3]。

对 src 家族激酶和 Bcr-Abl 的 IC₅₀ 分别为 100,

90 nmol·L⁻¹, bcr-abl 融合基因造成连续的酪氨酸激酶活化,而这是 CML 发展的决定性因素。bcr-abl 融合基因对博舒替尼高度敏感,与第一代酪氨酸及酶抑制剂伊马替尼耐比较,阻断 Bcr-Abl 的磷酸化,只需更低的浓度^[4]。

CML 治疗中对伊马替尼耐药是非常棘手的问题,博舒替尼抑制 CML 细胞系及转染子 Bcr-Abl 的 IC₅₀ 在埃摩尔范围内,较伊马替尼低 1~2 个数量级。BCR-ABL 基因扩增导致的伊马替尼耐药,博舒替尼依然有效。Y253F、E255K 及 D276G 基因变异导致的耐药,博舒替尼也一样有效^[5]。

2 药动学

单剂量给予博舒替尼 500 mg,进食时服用,中位达峰时间(T_{max})为 4~6 h,剂量在 200~800 mg 间 AUC 和 C_{max} 与剂量成正比,15 d 后平均 C_{max} 为 $(200 \pm 12) \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$,平均 AUC 为 $(3\ 650 \pm 12\ 425) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。进食高脂饮食后服用 C_{max} 和 AUC 分别升高 1.8 倍和 1.7 倍^[6]。

CML 患者单剂量给予博舒替尼 500 mg,进食时服用,表观分布容积 $(6\ 080 \pm 1\ 230) \text{ L}$ 。蛋白结合率高(94%),并且与血药浓度无关,体外研究显示博舒替尼是 P-糖蛋白底物。尚无其他转运通道的研究^[6]。

博舒替尼主要在肝脏中被 CYP3A4 代谢,循环中主要代谢产物为博舒替尼的氧化脱氯产物和 N-去甲基化物及少量的博舒替尼的氮氧化物。所有代谢产物均无活性^[6]。

给予 CML 患者单剂量博舒替尼 500 mg,于进食时服用,平均消除半衰期为 $(22.5 \pm 121.7) \text{ h}$,平均清除率 $(189 \pm 1\ 248) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$,放射标记跟踪显示,91.3% 从粪便中排出,3% 从尿中排出^[6]。

18 名肝损害者(Child-Pugh A、B 及 C 级)和 9 名健康志愿者分别给予单剂量博舒替尼 200 mg,肝损害者较健康志愿者 C_{max} 分别升高 2.4、2、1.5 倍,AUC 升高 2.3、2、1.9 倍^[7]。

^①开滦总医院(河北唐山 063000)。

3 临床试验

对于 CML 患者的安全性和有效性试验,在 27 个国家的 57 个临床中心进行 288 名对伊马替尼耐药($n=200$)或不能耐受($n=38$)的费城染色体阳性的患者入组,入选者 ECOG 体力评分 0 或 1,7 d 内未接受抗增殖治疗或抗白血病治疗(羟基脲或阿那格雷除外),QT 间期 <470 ms,中性粒细胞 $>1\ 000 \times 10^9/L$ 。分别给予 400 mg 或 500 mg 博舒替尼,在 24 周时 31% 的患者达到主要细胞生成反应,中位随访期 24.2 个月,86% 的患者达到完全的血液学反应,53% 的患者达到主要细胞生成反应。两年无进展生存比例 9%,2 年总体生存率 92%。博舒替尼展示了可接受的安全性,不良反应常为轻至中度,局部反应和自限性。 $>2\%$ 的 3~4 级不良反应包括:腹泻、皮疹及呕吐^[9]。

在美国和欧洲临床中心进行的三期临床试验中,对博舒替尼与伊马替尼的疗效进行比较,502 名新诊断 CML 患者以 1:1 的比例,随机接受博舒替尼 500 mg·d⁻¹ 或伊马替尼 400 mg·d⁻¹。结果 12 个月时完全细胞生成反应两组相似 [70%, 95% CI, 64%~76%) vs 伊马替尼(68%; 95% CI, 62%~74%) $P=0.601$] 主要分子反应率博舒替尼(41%, 95% CI, 35%~47%) 高于伊马替尼(27%, 95% CI, 22%~33%) $P<0.001$ 。博舒替尼组 CML 相关死亡 3 例,伊马替尼组相关死亡 8 例。从治疗开始到完全细胞生成反应和主要分子反应的时间,博舒替尼组比伊马替尼组快。消化道症状、肝脏相关不良反应发生率博舒替尼高于伊马替尼,中性粒细胞减少、骨骼肌肉痛及水肿发生率低于伊马替尼^[10]。

在美国进行的临床试验中,CML 慢性期患者,之前接受过达沙替尼或尼洛替尼无效或不能耐受者 118 名,入选标准为大于 18 岁的成人,确诊 Ph 阳性的 CML,之前曾接受伊马替尼,然后又达沙替尼或尼洛替尼,ECOG 体力评分 0 或 1,骨髓、肝及肾功能,7 d 内未接受抗增殖治疗或抗血小板治疗(羟基脲或阿那格雷除外),3 个月内未进行干细胞移植。给予博舒替尼 500 mg,qd,随访时长 28.5 个月。主要细胞学反应达到 32%,完全的细胞学反应达到 24%,其中 3 名患者曾使用过 3 种酪氨酸激酶抑制剂。完全血液学反应达 73%。5 名患者在治疗中转为加速期/爆发期。在治疗 2 年时,无进展生存率为 73%,总体生存率为 83%。不良反应在可接受程度内^[11]。

II 期临床试验显示,博舒替尼治疗局限性晚期或转移性乳腺癌有效。8 个国家的 15 各临床中心,共 73 名大于 18 岁的患者,之前接受过化疗,诊断转移癌至开始治疗中位时间 24.5 个月,接受治疗博舒替尼 400 mg·d⁻¹,16 周无进展生存(PFS)率为 39.6%,2 年生存率为 26.4%^[8]。

4 药品不良反应

不良反应发生率大于 10% 的不良反应有:消化道症状如腹泻、恶心、腹痛、呕吐;血小板减少、贫血、中性粒细胞减少;呼吸道感染、鼻咽炎;疲乏、无力、发热、转氨酶升高、食欲下降、关节痛、背痛、头痛、头晕、呼吸困难、咳嗽、皮疹、瘙痒^[8-11]。

发生率 1%~10% 的不良反应有:发热性中性粒细胞减少、心包积液、耳鸣、胃炎、急性胰腺炎、胃肠道出血、胸痛、肝毒性、肝功能异常、药物过敏、肺炎、流感、支气管炎、QT 间期延长、肌酸磷酸激酶升高、血肌酐升高、低血钾、脱水、肌痛、味觉障碍、急性肾功能衰竭、肾衰竭、胸腔积液、荨麻疹、瘙痒、痤疮^[8-11]。

发生率 0.1%~1% 的不良反应:心包炎、肝损伤、过敏休克、急性肺水肿、呼吸衰竭、肺性高血压、多形性红斑、剥脱性皮炎、药疹^[8-11]。

5 药物相互作用

可升高博舒替尼血药浓度的药物:CYP3A 或 P-糖蛋白抑制剂,应避免合用,健康志愿者同时使用酮康唑,升高博舒替尼 C_{max} 5.2 倍, AUC 8.6 倍^[12]。

可降低博舒替尼血药浓度的药物^[13]:应避免合用 CYP3A 诱导药,临床试验中,利福平可降低博舒替尼 C_{max} 86%, AUC 94%。质子泵抑制剂兰索拉唑能使博舒替尼 C_{max} 降低 46%, AUC 降低 26%^[14]。可改用短效抗酸药或 H₂ 受体拮抗药,以避免博舒替尼药效降低,抗酸药或 H₂ 受体拮抗药与博舒替尼应间隔至少 2 h 服用。

体外研究显示,博舒替尼可升高 P-糖蛋白底物,如地高辛的血药浓度。

6 小结

博舒替尼对 src 家族激酶和 Bcr-Abl 的抑制作用强于伊马替尼,临床试验证实对于伊马替尼耐药或不能耐受者,博舒替尼是很好的替代药物,不良反应在可接受范围内。而且初步的临床试验证实博舒替尼对多种肿瘤有效,包括乳腺癌^[8]、前列腺癌^[15],

随着临床研究的深入,博舒替尼可能表现出更多的抗肿瘤活性,有更广阔的应用。

参 考 文 献

- 1 Vojvodic M, Hansford LM, Morozova O, et al. Bosutinib: A Phosphoproteomics Approach to Identify Candidate Kinase Inhibitor Pathway Targets in Lymphoma-Like Primary Cell Lines [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2013 [Epub ahead of print]
- 2 Rabbani SA, Valentino ML, Arakelian A, et al. SKI-606 (Bosutinib) blocks prostate cancer invasion, growth, and metastasis in vitro and in vivo through regulation of genes involved in cancer growth and skeletal metastasis [J]. *Mol Cancer Ther* 2010, 9(5): 1147-1157
- 3 Golas JM, Arndt K, Etienne C, et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(2): 375-381
- 4 Keller G, Schafhausen P, and Brümmendorf TH. Bosutinib [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2010, 184: 119-127
- 5 Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl + neoplastic cells [J]. *Cancer Res* 2006, 66(23): 11314-11322
- 6 Abbas R, Hug BA, Leister C, et al. A phase I ascending single-dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bosutinib (SKI-606) in healthy adult subjects [J]. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011, 69(1): 221-227
- 7 BOSULIF [EB/OL]. <http://www.rxlist.com/bosulif-drug.htm> 2012-09-14/2013-05-28
- 8 Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib [J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4567-4576
- 9 Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial [J]. *J Clin Oncol* 2012, 30(28): 3486-3492
- 10 Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure [J]. *Blood*, 2012, 119(15): 3403-3412
- 11 Campone M, Bondarenko I, Brincaat S, et al. Phase II study of single-agent bosutinib, a Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer pretreated with chemotherapy [J]. *Ann Oncol* 2012, 23(3): 610-617
- 12 Abbas R, Leister C, El Gaaloul M, et al. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of oral bosutinib in healthy subjects [J]. *J Clin Pharmacol* 2012, 51(12): 1721-1727
- 13 Abbas R, Chalon S, Leister C, et al. Evaluation of the pharmacokinetics and safety of bosutinib in patients with chronic hepatic impairment and matched healthy subjects [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(1): 123-132
- 14 Abbas R, Leister C, Daryl S, et al. A clinical study to examine the potential effect of lansoprazole on the pharmacokinetics of bosutinib when administered concomitantly to healthy subjects [J]. *Clin Drug Investig* 2013, 33(8): 589-595
- 15 Rabbani SA, Valentino ML, Arakelian A, et al. SKI-606 (Bosutinib) blocks prostate cancer invasion, growth, and metastasis in vitro and in vivo through regulation of genes involved in cancer growth and skeletal metastasis [J]. *Mol Cancer Ther* 2010, 9(5): 1147-1157

(2013-07-02 收稿 2013-10-13 修回)

[通讯作者]白秋江, Tel: 13930501098, E-mail: bqj1969@sohu.com

关于切勿在稿件中夹寄现金的重要提示

尊敬的作者:

感谢广大读者和作者对本刊的厚爱,本刊的投稿量不断增长,鉴于近日发现有的作者将稿件处理费现金夹在投稿信中的情况,特再次提醒作者:请不要违反《邮政法》有关规定夹寄现金!信件在寄递过程中,存在着由各种因素造成破损、丢失的可能性,编辑部无从负责,而一旦丢失,易引起相关各方恼人的疑惑,也影响本部的规范管理和稿件的及时处理。为了维护各方利益,务请您在邮局投递稿件的同时一并将稿件处理费40元正常汇出。汇款地址:湖北省武汉市兰陵路3号,《药物流行病学杂志》编辑部收,邮编430014。