

治疗转移性甲状腺髓样癌的新药——Cabozantinib

陈惠玲*, 张志叶, 杨彦彪[†](兰州市第一人民医院药剂科, 兰州 730050)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2766-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.27

摘要 目的:了解治疗转移性甲状腺髓样癌新药Cabozantinib的药物信息。方法:通过美国FDA官方网站、PubMed、中国知网和万方等数据库,以甲状腺髓样癌新药、Cabozantinib为关键词,检索2009年1月至2013年10月的国内外相关文献,选取有效文献15篇,对Cabozantinib的作用机制、临床研究、适应证、注意事项等进行综述。结果与结论:Cabozantinib作为继凡德他尼(Vandetanib)之后,美国FDA批准的第2个用于转移性甲状腺髓样癌治疗的药物,能抑制酪氨酸激酶受体RET、MET、KIT等活性,不促进肿瘤转移或侵袭,可延长无进展生存期,且毒性反应轻微,适用于不可手术切除的恶性局部晚期或转移性甲状腺髓样癌的治疗,但对有内脏穿孔或瘘管形成、严重出血等情况的患者禁用。

关键词 Cabozantinib; 转移性甲状腺髓样癌; 作用机制; 综述

甲状腺髓样癌(Medullary thyroid cancer, MTC)是一种罕见的、难治性、缓慢性疾病,来源于分泌降钙素的甲状腺滤泡旁细胞(又称为C细胞)的肿瘤^[1],其中20%~25%为家族遗传,与其他类型的甲状腺恶性肿瘤相比,其具有易复发、易转移、预后较差等特点^[2]。

Cabozantinib(商品名:COMETRIQTM,曾用名:XL184)是

由美国Exelixis制药公司研发,继Vandetanib(凡德他尼,商品名:Caprelsa)之后,美国FDA于2012年11月29日批准的第2个用于治疗不可手术切除的恶性局部晚期或转移性MTC的新药^[3]。COMETRIQTM是Cabozantinib(S)-苹果酸盐;化学名为:*N*-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺(S)-苹果酸盐;分子式为: $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot$

3 讨论

本研究选择复方氯化钠注射液、复方乳酸钠葡萄糖注射液、乳酸钠林格注射液3种输液考察美罗培南的配伍稳定性。其中,复方氯化钠注射液主要为内分泌科用药,用于治疗高渗性酮症糖尿病昏迷与电解质紊乱;复方乳酸钠葡萄糖注射液与乳酸钠林格注射液为补充输液类,可以调节体液容量和渗透压并供给热量,主要用于代谢性酸中毒或有相关中毒倾向并需要补充热量的脱水患者^[4]。由于这3种特殊输液中含有氯化钙,因此在配伍后着重观察外观,结果并未观察到浑浊或沉淀发生,仅由于复方乳酸钠葡萄糖注射液含糖故其配伍液静置8h后颜色微黄。所有配伍液pH均在人体耐受范围之内,8h内变化较小;其不溶性微粒测定结果也符合要求,但随着配伍时间延长微粒数有增加趋势。

本次测定结果显示,在不同输液中美罗培南含量有一定变化,比如在复方乳酸钠葡萄糖注射液与乳酸钠林格注射液中美罗培南8h内含量有所下降,但仍符合规定,可以作为临床配伍的选择依据。建议若临床配伍使用,应现配且尽快用完,而不能长期放置备用。

参考文献

[1] 谢本树. 新型碳青霉烯类抗生素美罗培南的临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(5): 456.
[2] Jaruratanasirikul S, Kositpantawong N, Jullangkoon M, et al. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia[J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(10): 1 283.

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0931-2561513。E-mail: 942003637@qq.com

[†] 通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 0931-2352711。E-mail: 935614296@qq.com

[3] Vlaar PJ, van Hulst M, Benne CA, et al. Intraperitoneal compared with intravenous meropenem for peritoneal dialysis-related peritonitis[J]. *Perit Dial Int*, 2013, 33(6): 708.
[4] Chen LY, Chen J, Waters V, et al. Incompatibility of ciprofloxacin and meropenem injections[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(22): 1 966.
[5] Afshartous D, Bauer SR, Connor MJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem and meropenem in critically ill patients treated with continuous venovenous hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(1): 170.
[6] Chou YW, Yang YH, Chen JH, et al. Quantification of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid by micellar electrokinetic capillary chromatography and application in bacterial meningitis patients[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 856(1/2): 294.
[7] 李文硕. 复方乳酸钠葡萄糖注射液与复方乳酸钠山梨醇注射液的临床应用[J]. 天津护理, 2002, 10(3): 159.
[8] 侯东男, 孙俊萍, 潘宁, 等. 术中输注醋酸钠钾镁钙葡萄糖注射液对酸碱平衡及电解质的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2012, 33(6): 377.
[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 606-608, 附录68、71.
[10] 崔福德. 药剂学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 67-75.
[11] 劳佳, 陈晓辉, 韩木南, 等. 美罗培南与8种特殊输液的配伍稳定性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(5): 294.

(收稿日期: 2014-01-23 修回日期: 2014-04-18)

AUC)无影响。

4.3 P糖蛋白抑制作用

一项使用马丁达比狗肾上皮多耐药基因1(MDCK-MDR1)细胞双向分析系统的研究结果显示,Cabozantinib不是P糖蛋白的底物,而是其转运活性抑制剂(半数抑菌浓度 $IC_{50}=7.0\ \mu\text{mol/L}$)。因此,Cabozantinib可以增加P糖蛋白底物的血浆浓度。

5 注意事项与安全性评价^[3]

5.1 注意事项

对于有内脏穿孔或瘘管形成、严重出血、严重动脉血管栓塞(如心肌梗死、脑梗死)、肾病综合征、恶性高血压、高血压危象、颌骨坏死、可逆性后部白质脑病综合征、中度和严重肝受损等情况的患者禁止使用Cabozantinib。与CYP酶抑制剂或诱导剂合用时,应减少或增加Cabozantinib的剂量。在服用Cabozantinib前2h和后1h患者不应进食,服药时胶囊不应打开或嚼碎服用,患者用药治疗时不应饮葡萄柚汁。

5.2 毒理作用^[3]

5.2.1 致癌性。Cabozantinib的致癌性,目前尚无临床研究。

5.2.2 致突变。体外细菌回复突变试验(Ames)结果显示,Cabozantinib尚无致突变作用;体外人淋巴细胞细胞遗传试验或体内小鼠微核试验结果显示,Cabozantinib尚无致染色体断裂作用。

5.2.3 生殖毒性。(1)♂和♀大鼠给予Cabozantinib,剂量分别为1、2.5、5 mg/(kg·d)。在剂量 $\geq 2.5\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ [暴露量约为人推荐剂量(140 mg/d)时人体暴露量]时,♂大鼠的生育能力显著受损,精子计数和生殖器官变轻,♀大鼠生育能力也明显降低;在剂量等于或大于1 mg/(kg·d)(暴露量约为人推荐剂量时人体暴露量的50%)时,活胎胎数明显减少。(2)♀大鼠给予Cabozantinib 5 mg/(kg·d)(暴露量约为人推荐剂量时的人体暴露量)治疗14 d时卵巢坏死。(3)对♂和♀犬进行的一项Cabozantinib重复剂量实验研究显示,共6个月,给予Cabozantinib(暴露量分别为在人推荐剂量时人体暴露量的6%和3%)治疗6个月,♂犬精子数减少,♀犬黄体缺乏。以上研究结果均表明,Cabozantinib可能损害动物的生殖能力。

5.3 不良反应^[3]

Cabozantinib最常见的药品不良反应($\geq 25\%$)有腹泻、口腔炎、掌足红肿综合征(PPES)、食欲不振、恶心、乏力、口腔疼痛、头发变白、味觉障碍、高血压、腹痛、便秘和体质量减轻等。部分患者实验室检查出现异常($\geq 25\%$),包括天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、碱性磷酸酶升高、钙磷水平降低、淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少。

一项评价Cabozantinib(140 mg/d)是否有致心脏QT间期延长作用的研究结果显示,自开始服药至第4周,QTcF(Fridericia校正QT间期)平均改变值为11.3 ms,90%置信区间为8.7~13.95 ms;心电图未观察到明显变化;Cabozantinib治疗组无一例QTcF $>500\ \text{ms}$,表明Cabozantinib无致心脏QT间期延长作用^[3]。

5.4 妊娠安全性^[4]

本品妊娠类别为D级。一项关于大鼠和家兔生殖毒性研究发现,怀孕动物给予Cabozantinib,可导致胚胎骨骼发育变化,内脏畸形和变异的发生率增加。孕鼠每日给予Cabozan-

tinib,与对照组相比,剂量低于0.03 mg/(kg·d)(暴露量低于人推荐剂量时人体暴露量的1%)时,会增加妊娠丢失的风险;剂量大于或等于0.01 mg/(kg·d)(暴露量约为人推荐剂量时人体暴露量的0.03%)时,发现Cabozantinib可延缓胚胎骨骼的发育。在一项相似的家兔试验中,妊娠家兔给予Cabozantinib,剂量3 mg/(kg·d)(暴露量约为人推荐剂量时人体暴露量的11%)时,观察到胚胎内脏畸形和变异(脾脏变小和肺叶丢失)的发生率增加。如对妊娠期间用药或用药期间妊娠者,应忠告患者该药对胎儿有潜在危害。

5.5 生育安全性^[4]

Cabozantinib对人类生育能力的影响尚无报道。但在有关动物生育能力影响的研究中显示,Cabozantinib可以损害动物的生育能力。因此,对用Cabozantinib治疗的患者,应有效避孕和直至完成治疗4个月后尚可准备怀孕。

5.6 药物过量^[4]

据报道,有1例患者因过量服药(200 mg/d,9 d),结果导致该患者记忆受损3级,精神状态变化3级,认知功能障碍3级,体质量减轻2级和血尿素氮(BUN)升高1级,恢复程度尚无追踪报道。

6 特殊人群用药^[3]

6.1 哺乳期妇女

Cabozantinib或其代谢物是否可泌入人乳汁中,目前尚无报道。由于大多数药物可泌入人乳汁中,因此,在使用该药时,为防止给婴儿带来潜在的危险,应停止哺乳或停止用药。

6.2 儿童

Cabozantinib对儿童患者的安全性和有效性尚无报道。

6.3 老年人

目前Cabozantinib的临床研究未包括足够数量年龄65岁以上的患者,尚不能确定Cabozantinib对老年人和年轻人的安全性是否有差异。

7 结语

MTC作为一种罕见的疾病,其治疗的方法十分有限。Cabozantinib作为继Vandetanib之后美国FDA批准的第2个用于不可手术切除的恶性局部晚期或转移性MTC治疗的药物,有较好的临床疗效和安全性,为MTC患者的治疗带来了新希望。

参考文献

- [1] Ferreira CV, Siqueira DR, Ceolin L, et al. Advanced medullary thyroid cancer: pathophysiology and management [J]. *Cancer Manag Res*, 2013, doi: 10.2147/CMAR.S33105.Print 2013.
- [2] 姜晓华,蔡洁,叶蕾,等.甲状腺髓样癌的临诊应对[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(5): 433.
- [3] FDA. COMETRIQ™ (cabozantinib) capsules [EB/OL]. (2012-11-29) [2013-10-30]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203756Orig1s000SumR.pdf.
- [4] Zhu KK, Kong XQ, Zhao D, et al. c-MET kinase inhibitors: a patent review (2011-2013) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, 24(2): 217.
- [5] Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously sup-

抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 与乳腺癌关系的研究进展[△]

张梦怡^{1,2*}, 陈 鹰^{1#}, 樊荣丹^{1,2}, 张樱子^{1,2} (1. 广州军区武汉总医院, 武汉 430070; 2. 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2769-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.28

摘要 目的: 为乳腺癌的基因治疗提供参考。方法: 以“p53”“MDM2”和“乳腺癌”为关键词, 查阅2001—2013年国内外相关文献, 结合临床前和临床研究数据, 分析抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 与乳腺癌的关系。结果: 抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 在乳腺癌的形成、发展及预后中具有重要作用; p53-MDM2 之间失衡可导致 MDM2 上调和 p53 失活, 最终诱发肿瘤; 抑制 p53、MDM2 复合体形成, 下调 MDM2 表达, 激活 p53 通路是研究抗肿瘤药物的关键。结论: 以抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 为靶点, 有望设计出对乳腺癌治疗效果较好的小分子抑制剂, 其在乳腺癌的诊断与治疗中前景广阔。

关键词 抑癌基因 p53; 癌基因 MDM2; 乳腺癌; 研究进展

乳腺癌严重危害着女性的身心健康, 其发病率居女性肿瘤疾病的首位。据世界卫生组织的统计数据表明, 全球每年新增女性乳腺癌患者约 120 万例, 且其发病率与死亡率呈逐年上升趋势、发病年龄趋于年轻化^[1]。由于乳腺癌的发生与发展所涉及的诱因复杂, 是多种外界致癌因素及机体致瘤因子综合作用的结果, 且病程具多阶段性, 因而至今尚未能完全阐明其发病机制。随着分子生物学的迅速发展, 人们初步确定原癌基因激活与抑癌基因失调是诱导乳腺癌发生的关键。本文以“p53”“MDM2”和“乳腺癌”为关键词, 查阅 2001—2013 年国内外相关文献, 结合临床前和临床研究数据, 拟就抑癌基因 p53 和癌基因 MDM2 在乳腺癌中的研究进展作一综述, 探讨其与乳腺癌的发病、诊断及治疗的关系。

1 抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 的结构与生理功能

20 世纪 70 年代末期, 人们发现一种蛋白能与猴病毒 40 (SV40) 大 T 抗原 (Tag) 相互作用, 因其相对分子质量为 53 kD, 故命名为 p53。后来研究表明, p53 作为一种抑癌基因, 几乎存

在于所有肿瘤细胞中。人类 p53 基因定位于染色体 17p13.1, 全长约 16~20 kb, 由 11 个外显子与 10 个内含子组成。p53 基因转录产生 2.5 kb 的信使核糖核酸 (mRNA), 翻译生成的 p53 蛋白由 393 个氨基酸组成, 是一种核内磷酸化蛋白, 具备蛋白质-DNA 和蛋白质-蛋白质结合的功能。p53 基因分野生型 (Wtp53) 和突变型 (Mtp53) 两种。正常情况下, p53 在大多数肿瘤细胞中处于静息状态, 不被激活; 当细胞受到外来刺激, 如化学类药物刺激、紫外照射等, p53 表达将增加。Wtp53 通过影响细胞周期调控、细胞分化与凋亡, 抑制肿瘤细胞的增殖及迁移、DNA 修复、血管生成, 从而发挥抑制肿瘤发生发展的重要作用^[2-3]。Mtp53 促进细胞的恶性转化, 具有癌基因的作用。当 Wtp53 转变为 Mtp53 时, 则会失去对细胞生长的抑制作用, 继而促进细胞转化和过度增殖, 最终导致肿瘤的发生。p53 蛋白也分为野生型与突变型两种。Wtp53 蛋白极不稳定, 半衰期较短, 具有肿瘤抑制作用。

癌基因 MDM2 最初在含有双微粒体 (DM) 的自发转化

presses metastasis, angiogenesis, and tumor growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(12): 2 298.

[6] 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): 1 990.

[7] 杨宏武, 马岚, 王学军. 甲状腺肿瘤中 c-met 蛋白表达与血管生成及预后的关系 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2010, 36(2): 35.

[8] Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in

medullary thyroid carcinomas is related to metastasis [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(1): 7.

[9] 康永利, 陈曦, 姜敏, 等. 血管内皮细胞生长因子受体在甲状腺髓样癌中的高表达 [J]. 外科理论与实践, 2013, 18(1): 67.

[10] Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3 639.

[11] Hart CD, De Boer RH. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, doi: 10.2147/OTT.S27671.

[12] Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update [J]. *PT*, 2014, 38(2): 86.

(收稿日期: 2013-10-30 修回日期: 2014-04-14)

△ 基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (No. 2011CDB541)
* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 027-87649309。E-mail: zmy422335@hotmail.com
通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 生物药剂学。电话: 027-87649309。E-mail: cy9262005@aliyun.com