

## • 国外医学报道 •

## 沙戈匹隆通过抑制肿瘤细胞生长和骨质吸收 从而抑制乳腺癌骨转移和骨质破坏

乳腺癌最易发生骨转移(75%),患者生存时间短,仅为 2 年。骨转移最常见的症状是骨并发症和骨痛,严重影响患者的生存质量。乳腺癌骨转移中存在着“邪恶循环”:肿瘤细胞释放甲状旁腺激素相关蛋白等促进破骨细胞活性,从而造成骨质破坏;而骨质吸收破坏后可释放出生长因子,又进一步促进肿瘤细胞的生长。因此,只有同时抑制肿瘤细胞生长以及破骨细胞活性才能有效抑制骨转移发生。紫杉醇类是目前治疗乳腺癌转移最常用的药物,但存在耐药性高、有效率低(0%~30%)等诸多不足。沙戈匹隆(sagopilone)属于埃博霉素类药物(epothilones),是一类结构上有别于紫杉醇的抗有丝分裂药物。已有研究显示沙戈匹隆对多种肿瘤具有稳定的耐受性和良好的疗效;就乳腺癌而言,沙戈匹隆较紫杉醇活性更高。为进一步证实沙戈匹隆在乳腺癌骨转移治疗上的价值,Strube 等进行了研究,并在 2009 年 15 卷 11 期的《Clin Cancer Res》上,发表题为“Sagopilone inhibits breast cancer bone metastasis and bonedestruction due to simultaneous inhibition of both tumor growth and bone resorption”的论著。作者通过建立乳腺癌骨转移动物模型(MDA-MB-231),对沙戈匹隆和紫杉醇抑制溶骨性病灶生成及骨转移形成的疗效进行了对比。

作者建立了预防模型和治疗模型两种动物模型。前者模拟骨转移高风险患者。通过左心室注射 MDA-MB-231 细胞后,第 5 天时给裸鼠静注沙戈匹隆(10 mg/kg),同时设空白对照。第 13 天开始每天监测裸鼠体质量。第 19 天时处死裸鼠,进行影像学评估,同时收集裸鼠双后肢、肾脏、肾上腺行组织学检查。后者模拟已发生远处转移和有明确溶骨性病灶的患者。在注射肿瘤细胞后,第 12 天对裸鼠进行 X 线检查。第 13 天开始治疗,分为空白对照、沙戈匹隆治疗组(10 mg/kg,第 13 天)、紫杉醇治疗组(9 mg/kg,第 13~17 天,1 次/日),同时开始监测体质量并记录发生截瘫时间。第 22 天处死裸鼠,处理同预防模型组。数据统计采用精确 Wilcoxon 检验。

结果作者发现:在预防模型中,沙戈匹隆能显著减少恶病质、溶骨性病灶的发生并可抑制转移病灶的生长。沙戈匹隆治疗组裸鼠的体质量明显高于空白对照组[(22.3 ± 2.1) g 比 (20.1 ± 2.8) g,  $P = 0.0433$ ],提示沙戈匹隆

能降低恶病质发生率;通过影像学评估,沙戈匹隆治疗组溶骨性病灶的平均范围和平均数量均明显较对照组小[( $0.1 \pm 0.2$ )  $\text{mm}^2$  比 ( $8.1 \pm 4.8$ )  $\text{mm}^2$ ,  $0.7 \pm 0.9$  比  $21.2 \pm 11.9$ ,  $P < 0.001$ ];此外,治疗组中 15 例均未发生内脏转移,而在对照组 15 例中共有 5 例共出现内脏转移;通过组织形态学观察,发现沙戈匹隆有效抑制了肿瘤转移细胞在骨组织中的生长。

在治疗模型中,作者发现沙戈匹隆和紫杉醇均能显著减少恶病质和截瘫的发生。沙戈匹隆组和紫杉醇组裸鼠的体质量[( $18.8 \pm 2.2$ ) g 和 ( $19.3 \pm 1.7$ ) g]分别较对照组( $17.6 \pm 1.8$ ) g 高,提示沙戈匹隆和紫杉醇可有效减少恶病质的发生。沙戈匹隆组和紫杉醇组裸鼠的截瘫发生率约为 10%,较空白对照组的 70% 明显降低;沙戈匹隆可显著减少溶骨性病损的发生。沙戈匹隆组裸鼠后肢溶骨性病灶的面积为( $1.16 \pm 0.84$ )  $\text{mm}^2$ ,显著小于对照组和紫杉醇组( $P < 0.001$ ,  $P = 0.002$ )。应用微型 CT 测定后肢的总体积显示:沙戈匹隆组裸鼠后肢骨体积[( $94.06 \pm 5.57$ )  $\text{mm}^3$ ]分别大于对照组[( $87.85 \pm 3.70$ )  $\text{mm}^3$ ]和紫杉醇组[( $86.16 \pm 3.19$ )  $\text{mm}^3$ ]( $P = 0.020$ ,  $P < 0.001$ ),提示沙戈匹隆可有效减少骨质破坏;沙戈匹隆组可有效降低肿瘤负荷、抑制骨转移。通过检测荧光素酶发现:沙戈匹隆组的生物发光信号强度[( $167\,551 \pm 205\,993$ ) cts/s]和紫杉醇组的强度[( $366\,622 \pm 258\,612$ ) cts/s]显著低于对照组[( $2\,604\,798 \pm 2\,372\,678$ ) cts/s]( $P < 0.002$ ,  $P = 0.011$ ),提示沙戈匹隆和紫杉醇均能降低肿瘤负荷。此外,组织学观察结果与以上结果一致。沙戈匹隆组裸鼠骨肿瘤大小为( $1.27 \pm 0.98$ )  $\text{mm}^2$ ,显著小于对照组和紫杉醇组( $P < 0.001$ ,  $P = 0.005$ )。在沙戈匹隆组的肾上腺转移率约为 20%,空白组为 43%,紫杉醇组未发生肾上腺转移。

此外,作者还分别从体内、体外实验证实沙戈匹隆对破骨细胞活性的抑制作用。通过 TRACP 5b 检测溶骨细胞数量发现,对照组体内的活性破骨细胞数量( $10.57 \pm 2.42$ )显著高于紫杉醇组( $7.40 \pm 2.94$ ,  $P = 0.002$ )和沙戈匹隆组( $3.67 \pm 2.20$ ,  $P < 0.001$ )。两组间比较,显示沙戈匹隆组的活性破骨细胞数量较紫杉醇治疗组低( $P < 0.001$ )。沙戈匹隆组和紫杉醇组的血清 TRACP 5b 浓度较空白对照组低[( $5.59 \pm 0.96$ ) U/L 和 ( $5.24 \pm 0.48$ ) U/L 比 ( $8.93 \pm 1.76$ ) U/L,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ],提示:沙戈匹隆或紫杉醇治疗可以显著降低骨质吸收率;沙戈匹隆以一种剂量依赖性方式抑制破骨细胞的活性,同时不产生细胞毒性作用。虽然紫杉醇在一定程度上对破骨细胞的活性也具有抑制作用,但细胞毒性效应显著。

以上研究证实:无论是在预防模型中还是治疗模型中,沙戈匹隆不但疗效好而且耐受性高。沙戈匹隆似乎可通过两方面起效:不仅抑制肿瘤细胞的生长,而且抑制破骨细胞的活性及骨质吸收。因此,作者认为沙戈匹隆在抗骨转移治疗方面具有应用价值。作者认为沙戈匹隆提高无转移生存率、减少恶病

质形成的作用,与其可减少肿瘤播散、杀灭骨转移肿瘤细胞以及抑制骨质溶解有关,故推测预防性使用沙戈匹隆可能会对肿瘤侵袭性高、易于形成骨转移的乳腺癌患者有效,有助于减少病理性骨折的形成、减轻骨痛以及缩短放疗时间。目前,临床上只能对有明确骨转移病灶的患者进行姑息性治疗,尽量降低恶病质、骨质破坏等并发症的形成以提高生存质量。作者的研究显示沙戈匹隆可显著减少恶病质、截瘫等的发生,因此应用沙戈匹隆有助于提高生存质量。

与目前抗骨转移最常用药物紫杉醇相比,沙戈匹隆可显著降低肿瘤总负荷。作者推测这种强效抗肿瘤效应与其独特的药代动力学特征有关。沙戈匹隆可抑制肿瘤细胞的生长,有效减轻骨质破坏,降低骨质破坏的程度、缩小骨转移灶的面积。此外,沙戈匹隆处理后体内破骨细胞数量明显减少,提示骨质破坏吸收减轻。

有文献报道,当紫杉醇浓度达  $10 \mu\text{mol/L}$  时对成骨细胞具有细胞毒性作用,但作者的研究提示沙戈匹隆不仅在疗效方面远优于紫杉醇,而且没有上述副作用。沙戈匹隆对破骨细胞等的抑制可能是由于其干扰了非有丝分裂微管依赖的相关功能,如胞吞作用、细胞形态学、极化以及黏附。

总之,作者的研究结果显示沙戈匹隆可有效抑制肿瘤细胞生长和骨质吸收,切断“邪恶循环”,药物耐受性及疗效数据均提示沙戈匹隆用于预防高危人群发生骨转移以及治疗已发生包括骨转移在内的转移性乳腺癌患者具有光明前景。正在进行的沙戈匹隆临床 II 期试验将揭示其如何在体内抑制肿瘤生长及破骨细胞活性,并表现为临床上的高疗效和高耐受性。

(任林 齐晓伟 摘编 范林军 审校)

(收稿日期:2009-09-08)

(本文编辑:罗承丽)

任林,齐晓伟 摘译. 沙戈匹隆通过抑制肿瘤细胞生长和骨质吸收从而抑制乳腺癌骨转移和骨质破坏 [J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(5):574—576.