

·综述·

紫杉醇在恶性黑素瘤中的应用

Application of paclitaxel in malignant melanoma

曹永倩 王法刚 综述, 王一兵 审校

(山东大学附属省立医院烧伤整形美容外科 山东 济南 250021)

紫杉醇(paclitaxel)是从紫杉(红豆杉)的树皮中提取的一种化合物,是近年来研究开发出的一类化学结构新颖、作用机理独特的新型抗肿瘤药物。其分子式为C₄₇H₅₁O₁₄N,分子质量853.9,具有高度亲脂性,不溶于水,血浆蛋白结合率89%~98%,终末半衰期平均值为5.3~17.4h,主要经肝脏代谢,肾脏清除仅5%。紫杉醇具有高度的抗肿瘤活性,临床已广泛用于多种肿瘤的治疗。本文就其在恶性黑素瘤中的应用综述如下。

1 紫杉醇的抗肿瘤机制

1.1 阻滞肿瘤细胞有丝分裂:微管是真核细胞的一种组成成分,它由两条类似的多肽(α 和 β)为单位构成的微管蛋白二聚体形成。具有构成细胞网状支架,维持细胞形态,参与细胞运动,参加细胞器的位移及胞内物质运输等功能,尤为重要是染色体的分裂和位移,均需在微管的帮助下进行。微管解聚,有丝分裂时形成纺锤体和纺锤丝,牵引染色体向两极移动。紫杉醇通过与 β 微管蛋白N端的31个氨基酸残基和中段的217~231氨基酸残基结合,增加组成微管的13根原丝的相互作用,稳定微管蛋白构象,从而抑制微管解聚,使细胞周期停滞于G₂/M期,抑制了细胞分裂和增殖^[1]。紫杉醇还能抑制有丝分裂所必需的微管网的正常动态再生,防止正常的有丝分裂纺锤体的形成,导致染色体断裂并抑制细胞复制和移行。紫杉醇也能改变细胞的有丝分裂过程,使有丝分裂持续的时间从0.5h增加到15h,并抑制细胞质分裂^[2]。

1.2 诱导细胞凋亡:研究发现紫杉醇可诱导bcl-2高磷酸化^[3],使其不能与bax结合,使得游离bax或bax同源二聚体浓度升高,造成凋亡的有利条件。紫杉醇还可激活Caspases3、Fas/Fas1信号系统诱导细胞凋亡。有研究表明,Raf21是紫杉醇诱导细胞凋亡的重要介质。激活Raf21提示紫杉醇可能激活Ras/Raf信号传导途径。研究还发现紫杉醇具有类似脂多糖(LPS)的活性^[4],还可调节体内的免疫功能,紫杉醇可以逆转肿瘤细胞诱导的巨噬细胞免疫抑制,可与热休克蛋白(Heat Shock Proteins, HSPs)结合并激活巨噬细胞,诱导巨噬细胞分泌TNF- α 及产生NO,还可促进白细胞介素IL-1等及干扰素IFN- α 、IFN- β 的释放,对肿瘤细胞起杀伤或抑制作用。

另外,紫杉醇抑制肿瘤血管生成是其抗肿瘤的另一重要机制,Merchan等^[5]研究血管内皮细胞对紫杉醇敏感性的机制,发现内皮细胞吸收紫杉醇及其放射敏感性是其他细胞的5

倍,并且抑制Cox-2有关。

2 紫杉醇在黑素瘤细胞中的作用机制

泰素(Taxol)是美国生产的紫杉醇注射液。泰素能够抑制黑素瘤细胞着丝点微管的聚合能力,从而使大多数细胞有丝分裂停滞在中期/后期,停止繁殖。除了诱导细胞凋亡,泰素还能通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)的表达来破坏黑素瘤组织中微血管的生成。E-钙粘蛋白(E-cadherin)被认为是转移抑制因子,nm23是转移相关基因之一,实验证明泰素能促进黑素瘤细胞E-钙粘蛋白和nm23mRNA的表达。在黑素瘤转移的早期,体内给予泰素能明显抑制其转移,这可能与诱导凋亡、抑制肿瘤血管生成、恢复转移抑制能力(E-cadherin, nm23)有关^[6]。Denis等^[7]应用泰素作用于黑素瘤细胞A375和BLM探索其诱导细胞凋亡的分子机制,发现泰素能够激活凋亡信号调节激酶1(ASK1),应激活化蛋白激酶(JNK),p38MAP激酶和细胞外调节激酶(ERK),并同时下调线粒体解偶联蛋白2(UCP2)。另外,泰素还可诱导活性氧(ROS)的产生,提高转录因子AP-1,ATF-2和ELK-1的DNA结合活性,释放细胞色素C,裂解caspases-9和caspases-3。他们证明一种新的机制,泰素激活ASK1-JNK/-p38途径从而下调UCP2,最终导致线粒体膜电位的丢失,活性氧产生,细胞色素C释放,caspases-9和caspases-3及PARP的裂解,黑素瘤的凋亡。

3 紫杉醇在恶性黑素瘤治疗中的临床应用

Wiernik^[8]早在1987年就做了关于紫杉醇用于恶性黑素瘤患者的I期临床试验。26例转移性黑素瘤患者连续24h静脉注射泰素65次,剂量为250mg/m²。药代动力学分析证实血清药物浓度在24h注射期间升高,然后迅速下降。药物浓度峰值与剂量相关,不足5%的泰素由尿液排出。12例黑素瘤患者中观察到4例超过3个月的部分缓解。周围神经病变是剂量限制性毒性,40%患者出现,短期内明显的中性粒细胞减少也常见。Legha^[9]做了紫杉醇用于恶性黑素瘤患者的II期临床试验,用药方案为应用泰素的初始剂量250mg/m²,24h连续静脉注射,3周为一个循环。所有患者预先口服地塞米松和苯海拉明预防过敏反应。25例患者3例有部分缓解(PR),另外4例有客观的肿瘤抑制反应,但不符合PR条件,这些反应持续6~17个月。主要毒性反应为中性粒细胞减少,导致多数患者的用药剂量减至200mg/m²。他们证明泰素对黑素瘤有

明确的但限制性的活性。

近年来在寻找紫杉醇剂量和治疗优化方案中已取得明显进步。I 期试验证明紫杉醇的剂量依赖性与其剂量、用药方案和用药时间有关。当紫杉醇连续 5 天间歇性的给予超过 6h, 或每 3 周给 1 次超过 6~24h, 中性粒细胞减少是很常见的。单一剂量 3h 注射紫杉醇时发生急性过敏反应如呼吸困难、低血压、支气管痉挛、荨麻疹、瘙痒的几率较高。延长注射时间至 24h 及提前应用地塞米松、苯海拉明和西咪替丁都能防止急性过敏反应。提前给药可将紫杉醇的超敏反应几率由 28% 降低至 1.5%^[10]。Helson 等^[11]根据体外试验的结果提出应用紫杉醇治疗的新方案。体外试验中紫杉醇作用于黑素瘤细胞 1h, 重复同样剂量其对紫杉醇敏感性在 48~72h 降到最低, 在 120h 恢复, 提示饱和和微管效应。另外他观察到每隔 4 天短暂应用紫杉醇可获得较好的抗肿瘤效果和较小的毒性。成人和儿童 I 期试验证实, 应用此方案可较安全增大紫杉醇剂量, 减少副反应。Agop^[12]报道在 4 项化疗不理想的黑素瘤患者试验中, 紫杉醇的有效反应率为 16%。在 II 期试验中, 以 90mg/m² 的剂量分别于第 1、5、9 天给予紫杉醇, 静脉维持超过 80min, 每 3 周一个循环。研究包括 52 例, 年龄中位数为 55 岁, 44 例完成 2 个或更多的治疗循环。发现 6 例肿瘤消退 >50%, 反应率为 15.6%。在 219 个紫杉醇循环中, 副反应较轻, 没有 3 级过敏反应。他们证实以前治疗不理想的黑素瘤患者短期静脉给予紫杉醇可产生或多或少反应活性。

紫杉醇用于恶性黑素瘤患者的最佳方案还未找出。临床前的研究显示应用时间是该药物细胞毒性的一个重要影响因素。Leslie^[13]于 2005 年报道了转移性黑素瘤患者每周应用紫杉醇的安全性和有效性的 II 期临床试验研究。应用紫杉醇 80mg/m² 超过 1h, 每周 1 次, 连续 3 周, 间歇 1 周。研究包括 27 例患者, 患者接受中位数为 2 周期的治疗 (范围 1~8 周期)。27 例中无 1 例对治疗有反应, 8 例病情稳定。疾病无进展期中位数为 1.8 个月 (95% 安全期为 1.7~2.5 个月), 中位存活期为 7.6 个月 (95% 存活期为 4.7~9.7 个月)。最普遍的 3 级毒性反应为中性粒细胞减少 (4 例), 5 例有 1 级周围神经病变。他们认为在某些转移黑素瘤患者, 每周应用紫杉醇治疗能够相对耐受并稳定疾病进展, 但仅该药物的单一治疗其抗肿瘤活性是较低的, 需要合并其他治疗。

4 紫杉醇与其他药物联合治疗恶性黑素瘤

恶性黑素瘤目前还没有满意的化疗方案。只有极少数的化疗药物对黑素瘤患者有效, 而且单一用药对这种恶性程度极高的肿瘤效果也是较差的。对于黑素瘤晚期患者常规应用的化疗药物有: 顺铂、达卡巴嗪 (DTIC)、卡莫司汀、替莫唑胺 (TMZ) 和白细胞介素 -2 (IL-2)。近年来很多报道证明紫杉醇 + 卡铂 (PC) 是目前抗肿瘤应用最广泛的标准化疗方案。卡铂是一种金属配位剂, 它与 DNA 配位结合生成交叉链, 这种加合物由于改变了 DNA 的化学结构, 从而影响细胞复制, 使肿瘤生长受到抑制, 故属时相周期非特异性的抗癌药。紫杉

醇是二萜类化合物, 特异作用于细胞周期的 G₂ 期和 M 期, 使微管在有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤体丝, 阻止肿瘤细胞的分裂和繁殖。PC 合用的合理性在于: ①已证明铂烷基化药物对黑素瘤具有明确的活性; ②早期临床试验证实紫杉类药物对黑素瘤有部分活性; ③体外及临床试验证明这两种药物对包括黑素瘤在内的许多肿瘤有协同作用; ④这两种药物的毒性不会叠加。Ravi 等^[14]报道 31 例恶性黑素瘤患者联合应用紫杉醇和卡铂化疗的结果。31 例以前至少接受过两种治疗的黑素瘤患者, 多数对替莫唑胺 (TMZ) 和达卡巴嗪 (DTIC) 治疗失败。最常用的治疗方案是应用紫杉醇 (剂量 100mg/m²) 和卡铂 (浓度时间下降面积 = 2, AUC 2) 在第 1、8、15、28 天, 每 28 天为一个周期。8 例 (26%) 有客观的部分缓解, 6 例 (19%) 病情稳定, 45% 的患者有临床改善。病程进展的中位时间为 3 个月, 中位存活时间为 7.8 个月。14 例临床改善, 持续的中位时间为 5.7 个月, 这已具有显著临床效果。在随访的最后期限, 8 例仍在接受 PC 治疗。他们认为 PC 联合治疗恶性黑素瘤作为继 TMZ 或 DTIC 治疗后的二线疗法具有明显的临床意义。

Hodi 等^[15]做的恶性黑素瘤患者的 II 期研究, 紫杉醇以 175mg/m² 剂量 3h 内给予联合卡铂 (AUC 7.5) 30min 内给予。这些病例以前未治疗过, 或应用不包括铂或紫杉类药物治疗过, 而且病情处于 0 或 1 级。研究共包括 17 例, 33% 的病例黑素瘤在皮肤, 40% 在肺, 33% 在淋巴结, 26% 在肝, 13% 在其他内脏。2 例注射紫杉醇时有过敏反应, 因而退出研究范围。15 例中, 3 例有 (20%) 部分缓解, 7 例 (47%) 病情稳定, 5 例 (33%) 病情进展。11 例出现 III 或 IV 级血液毒性。所有治疗相关性都是可逆的, 没有治疗相关死亡。该研究证实紫杉醇联合卡铂治疗恶性黑素瘤具有中等敏感性, 相关血液毒性是可逆的, 这两种药物的联合治疗可以作为某些患者的治疗选择。德国皮肤肿瘤组织 (DeCOG) 于 2003 年做了随机的多中心二期临床研究对照, 给门诊患者或紫杉醇单独治疗或联合卡铂治疗。A 组, 紫杉醇以 100mg/m² 静脉点滴, 每周第一天给药连续 6 周; B 组, 紫杉醇以 80mg/m² 接着是卡铂 200 mg/m² 静脉点滴, 每周第一天给药连续 6 周。两组均评价反应率、生存时间、疾病进展时间和副反应。单用紫杉醇组的平均生存时间为 209 天, 紫杉醇 / 卡铂组为 218 天, 两组的疾病进展时间均为 56 天。2 例部分缓解出现于 16 周后, 分别持续 8 周和 12 周。尽管两种治疗方法都能较好耐受, 但联合组的血液毒性较高。他们认为紫杉醇联合或不联合卡铂治疗黑素瘤反应有限, 联合用药能明显增加血液毒性却不能提高反应率或生存率^[16]。

另外, Azzabi^[17]做了紫杉醇联合替莫唑胺治疗恶性黑素瘤患者的 I 期临床试验。试验中, 21 例恶性黑素瘤患者应用增大剂量的替莫唑胺 (口服, 第 1~5 天), 并联合应用固定剂量的紫杉醇 (静脉推注, 第 1 天), 而后紫杉醇药物剂量逐渐增大。治疗循环为 3 周一次, 试验发现替莫唑胺和紫杉醇有明显的协同作用。每天应用 225mg/m² 紫杉醇和 200mg/m²

替莫唑胺的剂量时,未发现剂量限制毒性。15 例可估计病例中,2 例出现部分缓解,1 例治疗 4 年后仍无症状并存活。他们认为替莫唑胺和紫杉醇在临床有效剂量范围内可安全使用。

紫杉醇作为一种新型广谱抗肿瘤药物已广泛用于临床,特别是在晚期卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的治疗中具有明确疗效,但目前国内对于将其用于恶性黑色素瘤的报道还很少。将紫杉醇与其他药物联合应用,可提高疗效,延长生存率,降低耐药性的产生,可为恶性黑色素瘤的化疗提供新的选择。恶性黑色素瘤转移早,预后差,目前尚无有效的治疗方法,靶向治疗、生物化疗、免疫治疗等为其治疗的新模式。紫杉醇作为靶向治疗重要的联合用药之一及促凋亡剂,可为恶性黑色素瘤提供有效的治疗靶点。当然如何联合其他治疗以提高疗效并改善恶性黑色素瘤患者的生存,如何更好的降低治疗相关的毒副作用等还需要进一步研究。

[参考文献]

- [1]Symmans WF,Volm MD,Shapiro RL,et al. Paclitaxel induced apoptosis and mitotic arrest assessed by serial fine needle aspiration: implications for early prediction of breast cancer response to neoadjuvant treatment[J]. Clin Cancer Res,2000,6(12):4610-4617.
- [2]Diaz JF,Andreu JM.Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by taxol and taxotere: reversibility, ligand stoichiometry, and competition[J]. Biochemistry,1993,32(11):2747-2755.
- [3]Scatena CD,Stewart ZA,Mays D,et al.Mitotic phosphorylation of Bcl-2 during normal cell cycle progression and Taxol-induced growth arrest[J]. J Biol Chem,1998,273(46):30777-30784.
- [4]Huang Y,Fang Y,Dziadyk JM,et al.The possible correlation between activation of NF- κ B / I κ B pathway and susceptibility of tumor cell to paclitaxel-induced apoptosis [J].Cancer Res 2002,13(2):113-122.
- [5]Merchan JR,Jayaram DR,Supko JG,et al.Increased endothelial uptake of paclitaxel as a potential mechanism for its antiangiogenic effects: potentiation by Cox-2 inhibition [J]. Internat J Cancer,2005,113(3):490-498.
- [6]Fang W,Yu C,WanZhou Z,et al.Taxol Inhibits Melanoma Metastases Through Apoptosis Induction, Angiogenesis Inhibition, and Restoration of E-Cadherin and nm23 Expression [J].J Pharmacol Sci, 2003,93:197-203.
- [7]Denis S,Mohamed H,Youssef H,et al.Taxol-induced mitochondrial stress in melanoma cells is mediated by activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 pathways via uncoupling protein 2 [J].Cellular Signalling,2008,20:311-322.
- [8]Wiernik PH,Schwartz EL,Einzig A,et al.Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: responses observed in metastatic melanoma[J].J Clin Oncol,1987,5(8):1232-1239.
- [9]Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A phase II trial of taxol in metastatic melanoma[J]. Cancer,1990,65(11):2478-2481.
- [10]Huizing MT,Keung AC,Rosing H,et al.Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients [J]. J Clin Oncol, 1993,11:2127-2135.
- [11]Helson L,Helson C,Malik S,et al.Paclitaxel effects on human glial and neuroblastoma, primitive neuroectodermal tumor, melanoma, and glioblastoma cell lines [J].Proc Am Soc Clin Oncol,1993,12:143.
- [12]Agop Y,Bedikiana,Carl Plagera,et al.Phase II evaluation of paclitaxel by short intravenous infusion in metastatic melanoma[J]. Melanoma Res,2004,14:63-66.
- [13]Leslie W,Heidi S,David M, et al.Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with advanced melanoma [J].Melanoma Res,2005,15:453-459.
- [14]Ravi D,Rao MB,Sherman G,et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma[J].Cancer, 2006,106:375-382.
- [15]Hodi FS,Soiffer RJ,Clark J,et al.Phase II study of paclitaxel and carboplatin for malignant melanoma [J].Am J Clin Oncol,2002,25:283-286.
- [16]Zimpfer-Rechner C,Hofmann U,Figl R,et al.Randomized phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG) [J]. Melanoma Res,2003,13:531-536.
- [17]Azzabi A,Hughes AN,Calvert PM,et al.Phase I study of temozolomide plus paclitaxel in patients with advanced malignant melanoma and associated in vitro investigations [J].Bri J Cancer, 2005,92:1006-1012.

[收稿日期]2009-04-01 [修回日期]2009-07-03

编辑 / 李阳利

•告作者读者•

有关作者署名的要求

作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作变动;作者单位名称及邮政编码排于作者姓名下方。作者应是:①参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者;②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上三条均需具备。仅参与收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。对文章中的各主要结论,均必须至少有一位作者负责,集体署名的文章必须明确对该文负责的关键人物;其他对该研究有贡献者应列入致谢部分。作者中如有外籍作者,应征得本人同意,并有证明信。

本刊编辑部