

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00818228.0

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1331463C

[22] 申请日 2000.11.8 [21] 申请号 00818228.0

[30] 优先权

[32] 1999.11.8 [33] US [31] 09/436,208

[32] 2000.3.20 [33] US [31] 09/531,472

[86] 国际申请 PCT/US2000/030658 2000.11.8

[87] 国际公布 WO2001/034117 英 2001.5.17

[85] 进入国家阶段日期 2002.7.5

[73] 专利权人 田纳西研究公司大学

地址 美国田纳西州

[72] 发明人 米切尔·S·施泰纳 沙兰·拉高

[56] 参考文献

WO9845288A1 1998.10.15

US5491173A 1996.2.13

US4696949A 1987.9.29

US5728707A 1998.3.17

US5571534A 1996.11.5

US4418068A 1983.11.29

审查员 刘会英

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图 6 页

[54] 发明名称

用于前列腺癌化学预防的方法

[57] 摘要

本发明涉及前列腺癌的化学预防，更具体地说，涉及遏制或抑制潜在前列腺癌的方法，所述方法包括给予哺乳动物个体化学预防药及其类似物和代谢物。该化学预防药预防前列腺癌，防止前列腺癌复发，遏制或抑制前列腺癌发生；并且治疗前列腺癌。

1. 抗雌激素在药物制备中的用途, 所述药物用于预防、遏制、抑制前列腺上皮内瘤形成、降低前列腺上皮内瘤形成发生的危险或者治疗前列腺上皮内瘤形成, 其中所述抗雌激素是托瑞米芬、雷洛昔芬、他莫昔芬、艾多昔芬或屈洛昔芬。

2. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述药物还包含药学可接受的载体。

3. 根据权利要求 2 的用途, 其中所述载体选自树胶、淀粉、糖、纤维素物质和它们的混合物。

4. 根据权利要求 2 的用途, 其中所述药物为适于皮下植入的药丸。

5. 根据权利要求 4 的用途, 其中所述药丸提供所述药物在一段时间内的控释。

6. 根据权利要求 2 的用途, 其中所述药物为适于静脉内、动脉内或肌肉内注射的液体剂型。

7. 根据权利要求 2 的用途, 其中所述药物为适于口服给药的液体或固体剂型。

8. 根据权利要求 2 的用途, 其中所述药物为适于皮肤表面局部施用的剂型。

9. 根据权利要求 2 的用途, 其中所述药物的剂型选自丸剂、片剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶剂、乳膏和栓剂。

10. 根据权利要求 9 的用途, 其中所述栓剂是直肠栓剂或尿道栓剂。

11. 根据权利要求 2 的用途，其中所述药物是非胃肠制剂。
12. 根据权利要求 11 的用途，其中所述非胃肠制剂包括脂质体，所述脂质体包含所述抗雌激素和环糊精化合物的复合物。

用于前列腺癌化学预防的方法

技术领域

本发明涉及前列腺癌的化学预防，更具体地说，涉及遏制或抑制潜在前列腺癌的方法，所述方法包括给予哺乳动物化学预防药及其类似物和代谢物。该化学预防药预防前列腺癌，防止前列腺癌复发，遏制或抑制前列腺癌发生；并且治疗前列腺癌。

背景技术

在美国人中，前列腺癌是最常发生的癌症之一，每年诊断出数十万新病例。不幸的是，新诊断的前列腺癌病例中有 60% 以上发现是病理上发展的，无法治愈且预后不佳。解决这一问题的一个途径是通过筛选程序早期发现前列腺癌，从而减少发展的前列腺癌患者的数目。然而另一方法是开发药物来预防前列腺癌。50 岁以上的人中有 1/3 患有潜在形式的前列腺癌，其可能会被激活成威胁生命的临床前列腺癌形式。在 50 年代到 90 年代间，潜在前列腺癌的发生频率每十年都显著增加，50 年代为 5.3-14%，而 90 年代为 40-80%。患有潜在前列腺癌的人的数目在所有文化、人种群和种族间相同，然而临床攻击性癌症的发生频率显著不同。这表明环境因素在激活潜在前列腺癌中起作用。因此前列腺癌的化学预防方法的开发可能对前列腺癌的防治具有最大的整体医学和经济意义。

托瑞米芬是授予 Toivola 等的美国专利 4,696,949 和 5,491,173 中描述的三苯烯烃化合物的一个实例，该文献引入本文作参考。非胃肠和局部给予哺乳动物个体含有托瑞米芬的配方在授予 Jalonen 等的美国专利 5,571,534 和授予 DeGregorio 等的美国专利 5,605,700 中

有描述，这些文献引入本文作参考。

授予 Labrie 的美国专利 5,595,985 也描述了用 5 α -还原酶抑制剂与结合和阻断雄激素受体通路的化合物的组合来治疗良性前列腺增生的方法，该文献引入本文作参考。阻断雄激素受体的化合物的一个实例是氟他胺。

授予 Neri 等的美国专利 4,329,364 和 4,474,813 描述了用于延迟和/或预防前列腺癌发作的包含氟他胺的药物制剂，该文献引入本文作参考。制剂可以是胶囊、片剂、栓剂或酞剂形式。尽管已有这些开发，但仍需要能有效预防前列腺癌的药物和方法。

由于前列腺癌的高发病率和死亡率，开发化学预防这种破坏性疾病的方法势在必行。对促成前列腺癌发生，包括前列腺癌的开始、扩大和进展的那些因素的理解将提供分子机理线索，干涉预防或中断癌症发生过程的适当的点。在基础科学和临床水平上都迫切需要新的方法来降低前列腺癌的发病率和中断或引起潜在前列腺癌的消退。由于在人们面临其它竞争性致死因素的相同年龄，前列腺癌发生频率显著提高，简单地减慢前列腺癌的发展可能既是更合适的又是低成本并有效的健康策略。本发明旨在满足这一需要。

此外，由于前列腺上皮内瘤形成直接引起前列腺癌，并且它的存在特别地增加患前列腺癌的危险，诊断有前列腺上皮内瘤形成的人的生活质量显著变化。诊断前列腺上皮内瘤形成的唯一途径是前列腺活组织检查。然而，一旦诊断有前列腺上皮内瘤形成，标准医疗保健使患者必须进行更频繁的活组织检查和体检。另外，由于前列腺癌诊断临近，患者与医生都很忧虑。目前，尚没有治疗患者前列腺上皮内瘤形成的方法。

发明内容

本发明涉及预防个体的前列腺癌发生的方法，所述方法包括：

给予哺乳动物个体药物制剂，所述药物制剂含有抗雌激素，或其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物，以及它们的药学可接受的盐、酯或 N-氧化物，和它们的混合物。

本发明涉及遏制或抑制个体的潜在前列腺癌的方法，所述方法包括：给予哺乳动物个体药物制剂，所述药物制剂含有抗雌激素，或其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物，以及它们的药学可接受的盐、酯或 N-氧化物，和它们的混合物。

本发明涉及减少个体的前列腺癌发生危险的方法，该方法包括：给予哺乳动物个体药物制剂，所述药物制剂含有抗雌激素，或其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物，以及它们的药学可接受的盐、酯或 N-氧化物，和它们的混合物。

本发明涉及增加患前列腺癌的个体的存活率的方法，所述方法包括：给予哺乳动物个体药物制剂，所述药物制剂含有抗雌激素，或其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物，以及它们的药学可接受的盐、酯或 N-氧化物，和它们的混合物。

本发明涉及治疗患前列腺癌的个体的方法，所述方法包括：给予哺乳动物个体药物制剂，所述药物制剂含有抗雌激素，或其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物，以及它们的药学可接受的盐、酯或 N-氧化物，和它们的混合物。

本发明涉及减少个体的前列腺腺癌损伤的癌前期先质 (precancerous precursor) 的量的方法，所述方法包括：给予哺乳动物个体药物制剂，所述药物制剂含有抗雌激素，或其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物，以及它们的药学可接受的盐、酯或 N-氧化物，和它们的混合物。

在一个实施方案中，抗雌激素是选择性雌激素受体调节剂 (SERM)、三苯乙烯或三苯烷烃。在一个实施方案中，前列腺腺癌的癌前期先质是前列腺上皮内瘤形成(PIN)。在一个实施方案中，前列

腺腺癌的癌前期先质是高级前列腺上皮内瘤形成(PIN)。

本发明提供预防前列腺癌发生，遏制或抑制潜在前列腺癌的安全和有效的方法，该方法特别适用于治疗发生前列腺癌的高危个体，例如那些患有良性前列腺增生、前列腺上皮内瘤形成(PIN)，或具有异常高水平的循环前列腺特异性抗体(PSA)，或者具有前列腺癌家族史的个体。

附图说明

图 1：说明托瑞米芬在 TRAMP 模型中的化学预防作用的图。

图 2A-2C：说明在本研究中，正常小鼠中腹侧前列腺细胞和 TRAMP 小鼠中前列腺癌的 H&E 切片。

图 3：托瑞米芬治疗在 TRAMP 模型中对腹侧前列腺发育的作用。用托瑞米芬治疗的动物(2A-2D 组)与安慰剂治疗的对照(1A-1D 组)相比，显示延迟的前列腺癌发展。

图 4：托瑞米芬在 TRAMP 小鼠中对肿瘤发生的作用。

图 5：托瑞米芬在 TRAMP 小鼠中对肿瘤发展的作用。

图 6A-6B：安慰剂与托瑞米芬对肿瘤生长的作用的比较。

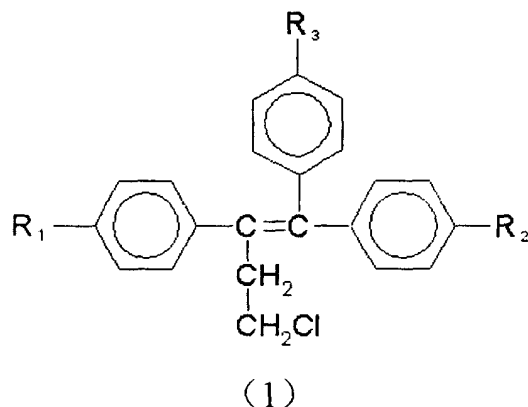
具体实施方式

本发明提供：通过给予本文提供的化学预防药，1) 预防前列腺癌发生的方法；2) 遏制或抑制前列腺癌的方法；3) 降低前列腺癌发生危险的方法；4) 增加个体存活率的方法；5) 治疗前列腺癌的方法；6) 使前列腺上皮内瘤形成消退的方法和减少高级前列腺上皮内瘤形成损伤的量的方法。

在一个实施方案中，化学预防药是抗雌激素、其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物。在另一个实施方案中，化学预防药是三苯烷烃，或其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物。在另一个实施方案中，化学预防药是二氢蔡、其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物。在另一个实施方案中，化学预防药是苯并噻吩或其类物、异构体，

及其代谢物。在另一个实施方案中，化学预防药是选择性雌激素受体调节剂(SERM)及其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物。在另一个实施方案中，抗雌激素是形成抗雌激素的非 DNA 加合物及其类似物、衍生物、异构体，及其代谢物。在一个实施方案中，化学预防药是他莫昔芬。在另一实施方案中，化学预防药是 Faslodex。在另一实施方案中，化学预防药是雷洛昔芬。

在一个实施方案中，就化学预防药用于预防前列腺发生，遏制或抑制潜在前列腺癌而言，化学预防药不包括分子式(1)的化合物及其类似物和代谢物：



其中 R_1 和 R_2 可以相同或不同，是 H 或 OH， R_3 是 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ ，其中 R_4 和 R_5 可以相同或不同，是 H 或 1 到约 4 个碳原子的烷基。

如本文所证明的，他莫昔芬、Faslodex 和雷洛昔芬是抗雌激素的实例，它们是前列腺化学预防药和前列腺上皮内瘤形成药。

中间终点生物标志物(intermediate endpoint marker)是组织中可测定的生物学变化，它在全部瘤形成 frank neoplasia 的开始与发展之间出现。如果最终的终点，癌发病率也被推定的化学预防药降低，则生物标志物得到验证。癌症中的中间生物标志物可归类为以下几组：组织的、增殖、分化和生化标志物。在任何化学预防策略中，组织学可识别的和被接受的癌前期损伤的存在构成重要的起点。对于前列腺而言，组织学标志物是前列腺腺癌的癌前期先质，它的一个实例是前列腺上皮内瘤形成(PIN)。PIN 表现为在细胞发育异常的恶化前病灶的前列腺小管和无基质侵入的原位肿瘤内的异常增生。

PIN 和组织学前列腺癌在形态度和表型上相似。因此，高级 PIN 的发生代表进展过程中的重要一步，由此正常前列腺发生 PIN、组织学前列腺癌、入侵性临床前列腺癌和转移。

已证明前列腺上皮内瘤形成是癌前期损伤，或前列腺腺癌的先质。前列腺上皮内瘤形成是细胞发育异常的恶化前病灶的前列腺小管和无基质侵入的原位肿瘤内的异常增生。前列腺上皮内瘤形成是前列腺癌发生最准确和可靠的标志物，它可以在前列腺化学预防试验中用作可接受的终点。前列腺上皮内瘤形成作为标志物对腺癌具有高的预测价值，它的识别给同时或随后的入侵性癌的重激活组织检查提供理由。多数研究表明，患有前列腺上皮内瘤形成的多数患者将在 10 年内发展成癌症。有意思的是，前列腺上皮内瘤形成并不对血清 PSA 有贡献，这并不奇怪，因为不同于前列腺癌，前列腺上皮内瘤形成还没有侵入前列腺的脉管系统将 PSA 渗漏到血流中。因此，前列腺上皮内瘤形成可能甚至先于与前列腺癌相关的血清 PSA 上升。

在一个实施方案中，作为前列腺化学预防药起作用的抗雌激素包括：包括屈洛昔芬、艾多昔芬、(2)-4-OH-他莫昔芬在内的三苯乙烯类；arzoxifene；苯并二氢吡喃类如左美洛昔芬和苯并二氢吡喃；苯并噻吩类如雷洛昔芬，和 LY 353381；萘类如 CP336,156。在另一个实施方案中，化学预防药包括植物雌激素如包括黄豆苷元、染色木黄酮、yenoestrogen 在内的异类黄酮素(isoflavanoid)类；拟雌内酯；玉米赤霉烯酮；黄豆苷元；芹菜苷配基；waempferol；根皮素；鹰嘴豆素甲；柚皮苷；芒柄花素；依普黄酮；槲皮素；和白杨素。在另一个实施方案中，化学预防药包括黄酮类化合物(黄酮类、异黄酮类、黄烷酮类和查耳酮类)；coumestan 类；霉菌雌激素；二羟基苯甲酸内酯类；萘福昔定(nafoxidene)和雌马酚(equol)，和包括肠二醇和肠内酯在内的木脂体。在另一个实施方案中，化学预防药包括下

列化合物：ICI 164,384、ICI 182,780；TAT-59、EM-652 (SCG 57068)、EM-800 (SCH57050)、EM-139、EM-651、EM-776 和人雌激素受体的拮抗剂。

本发明提供通过给予本文以上提供的化学预防药和载体或稀释剂和/或它们的药学可接受的载体、稀释剂、盐、酯或 N-氧化物，和它们的混合物，而预防前列腺癌发生；遏制或抑制前列腺癌；降低前列腺癌发展的危险；增加个体的存活率；治疗前列腺癌；使前列腺上皮内瘤形成消退和降低高级前列腺上皮内瘤形成损伤的量的组合物和药物组合物的用途。

本发明提供预防癌发生，遏制或抑制潜在癌的安全和有效的方法，它尤其适用于治疗前列腺癌发展的高危个体，例如患有良性前列腺增生、前列腺上皮内瘤形成(PIN)的个体，或具有异常高的循环前列腺特异性抗体(PSA)水平的个体，或具有前列腺癌家族史的个体。在另一个实施方案中，个体是人。

本发明包括化合物的纯(Z)-和(E)-异构体和它们的混合物以及纯(RR,SS)-和(RS,SR)-对映异构体对和它们的混合物。

本发明包括氨基取代的化合物和有机和无机酸例如柠檬酸和盐酸的药学可接受的盐。本发明还包括分子式(1)的化合物的氨基取代的 N-氧化物。药学可接受的盐也可以通过用无机碱，例如氢氧化钠处理而从酚类化合物制备。而且，酚类化合物的酯可以用脂族和芳族羧酸，例如醋酸和苯甲酸酯来制备。

如本文所用，药物组合物意指治疗有效量的药物和合适的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、佐剂和/或载体。如本文所用，“治疗有效量”意指对给定症状和给药方案而言提供治疗作用的量。这种组合物是液体或冻干或其它干的配方，它包括各种缓冲成分(例如 Tris-HCl、醋酸盐、磷酸盐)的稀释液，pH 和离子强度，添加剂如白蛋白或明胶来防止吸附于表面，洗涤剂(例如吐温 20、吐温 80、Pluronic

F68、胆汁酸盐), 增溶剂(例如甘油、聚乙二醇), 抗氧化剂(例如抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠), 防腐剂(例如乙基汞硫代水杨酸钠、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯), 填充物质或张力改性剂(例如乳糖、甘露糖醇), 聚合物共价连接如连接到蛋白上的聚乙二醇, 与金属离子络合, 或者将物质掺入聚合物如聚乳酸、聚羟基乙酸、水凝胶等的颗粒制剂中或上, 或掺入脂质体、微乳、胶束、单层或多层泡, 红细胞影, 或原生质球上。这样的组合物将影响物理状态、溶解性、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。控释或缓释组合物包括在亲脂性贮存单元(例如脂肪酸、蜡、油)中的配方。本发明还包括涂有聚合物(例如泊洛沙姆、poloxamines)的颗粒组合物。本发明的组合物的其它实施方案掺入颗粒形成保护涂层, 蛋白酶抑制剂或用于各种给药途径包括非胃肠、肺、鼻和口的渗透增强剂。在一个实施方案中, 该药物组合物非胃肠、癌旁侧(paracancerally)、经粘膜、经皮、肌肉内、静脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内、颅内和肿瘤内给药。剂量可以在 5-80 mg/天的范围内。在另一个实施方案中, 剂量在 35-66 mg/天的范围内。在另一个实施方案中, 剂量在 40-60 mg/天的范围内。在另一个实施方案中, 剂量在 45-60 mg/天的范围内。在另一个实施方案中, 剂量在 15-25 mg/天的范围内。在另一个实施方案中, 剂量在 55-65 mg/天的范围内。在另一个实施方案中, 剂量在 45-60 mg/天的范围内。剂量可以是 60 mg/天。剂量可以是 20 mg/天。剂量可以是 45 mg/天。用于口服给予的片剂含有 88.5 mg 化学预防药, 这相当于 60 mg 化学预防药。

此外, 如本文所用, 药学可接受的载体是本领域技术人员所熟知的, 包括但不限于, 0.01-0.1 M, 优选为 0.05 M 的磷酸盐缓冲液或 0.8%盐水。另外, 这种药学可接受的载体可以是水溶液或非水溶液、悬浮液和乳液。非水溶剂的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油, 以及可注射的有机酯如油酸乙酯。水溶液载体包括水、

醇/水溶液、乳液或悬浮液，包括盐水和缓冲介质。非胃肠赋形剂包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖(Ringer's dextrose)、葡萄糖和氯化钠、乳酸林格氏或固定油。静脉内赋形剂包括液体和营养补充物、电解质补充物如基于林格氏葡萄糖的那些等。也可以存在防腐剂和其它添加剂，如抗微生物剂、抗氧化剂、整理剂(collating agent)、惰性气体等。

术语“佐剂”指增强对抗原的免疫应答的化合物或混合物。佐剂可以作为缓慢释放抗原的组织贮存，也可以作为非特异性地增强免疫应答的淋巴系统激活剂(Hood 等, *Immunology*, 第二版, 1984, Benjamin/Cummings: Menlo Park, California, p. 384)。通常，单独用抗原而不存在佐剂的初次激发将不能引发体液或细胞免疫应答。佐剂包括，但不限于，弗罗因德完全佐剂、弗罗因德不全佐剂、皂苷、矿物胶如氢氧化铝、表面活性物质如溶血卵磷脂、多聚醇(pluronic polyol)、聚阴离子、肽、油或烃乳液、匙孔血蓝蛋白、二硝基苯酚，和对人潜在有用的佐剂如 BCG(卡-介杆菌(*bacille Calmette-Guerin*))和经高温和甲醛处理后的痤疮丙酸杆菌制剂(*Corynebacterium parvum*)。优选地，佐剂是药学可接受的。

控释或缓释组合物包括在亲脂性贮存单元(例如脂肪酸、蜡、油)中的配方。本发明还包括涂有聚合物(如泊咯沙姆或 poloxamine)的颗粒组合物和连接于针对组织特异性受体、配体或抗原的抗体的化合物，或连接于组织特异性受体的配体的化合物。本发明的组合物的其它实施方案掺入颗粒形成保护涂层，蛋白酶抑制剂或用于各种给药途径包括非胃肠、肺、鼻和口的渗透增强剂。已知通过水溶性聚合物如聚乙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡萄糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或聚脯氨酸的共价连接修饰的化合物经静脉内注射后在血液中的半衰期显著高于相应的未经修饰的化合物(Abuchowski 等, 1981; Newmark 等, 1982; 以及 Katre 等,

1987)。这样的修饰也可以增加化合物在水溶液中的溶解性，消除聚集，增强化合物的物理和化学稳定性，并大大降低化合物的免疫原性和反应性。结果，通过以比未修饰化合物低的剂量或比其低的给药频率给予这种聚合物-化合物加合物，可以实现期望的体内生物活性。

在另一个实施方案中，药物组合物可以通过控释系统给予。例如，可以通过静脉输注、可植入的渗透泵、经皮药贴、脂质体或其它给药方式给予药物。在一个实施方案中，可以使用泵(参见 Langer(上述); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald 等, Surgery 88: 507 (1980); Saudek 等, N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989))。在另一个实施方案中，可以使用高分子材料。在另一个实施方案中，可以将控释系统置于治疗靶附近，即脑的附近，因此只需全身剂量的一部份(参见，例如 Goodson, 在 Medical Applications of Controlled Release 中(上述), vol. 2, pp. 115-138 (1984))。优选地，将控释装置引入个体中不适当的免疫激活位点或肿瘤附近。其它控释系统在 Langer 的综述中得到讨论(Science 249: 1527-1533 (1990))。

用于预防前列腺癌发生的本发明的方法包括给予哺乳动物个体药物制剂，所述药物制剂含有化学预防药或其代谢物或盐。该药物制剂可以只包含化学预防药，或者可以进一步包含药学可接受的载体，它可以是固体或液体形式，如片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、溶液剂、混悬剂、酏剂、乳剂、凝胶剂、乳膏，或者栓剂，包括直肠栓剂和尿道栓剂。药学可接受的载体包括树胶、淀粉、糖、纤维素物质，以及它们的混合物。含有化学预防药的药物制剂可以通过例如丸剂的皮下植入给予个体；在另一个实施方案中，丸剂提供化学预防药一段时间内的控释。制剂可以通过液体制剂的静脉内、动脉内或肌肉内注射而给予，通过液体或固体制剂的口服而给予，或者通过局部施用而给予。也可以通过直肠栓剂或尿道栓剂的使用实现

给药。药物制剂也可以是非胃肠配方；在一个实施方案中，配方包括脂质体，所述脂质体包含化学预防药如托瑞米芬和环糊精化合物的复合物，如前面引用的授予 Jalonon 等的美国专利 5,571,534 中所述。

本发明的药物制剂可以通过已知的溶解、混合、造粒或压片方法来制备。为了口服给药，将化学预防药或它们的生理学可接受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等与常规用于此目的添加剂如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂混合，并通过常规方法转化成适于给药的形式，如片剂、包衣片剂、硬或软明胶胶囊、水溶液、醇溶液或油溶液。合适的惰性赋形剂的实例是常规的片剂基质，如乳糖、蔗糖或玉米淀粉，与粘合剂如阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶结合，或者与崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸结合，或者与润滑剂如硬脂酸或硬脂酸镁结合。合适的油赋形剂或溶剂的实例为植物油或动物油，如向日葵油或鱼肝油。制剂可以以干或湿颗粒作用。为了非胃肠给药(皮下、静脉内、动脉内或肌肉内注射)，将化学预防药或它们的生理学可接受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等转化成溶液、悬浮液或乳液，如果需要，与常规用于此目的的物质，例如稳定剂或其它辅剂一起转化。实例为：加入或不加入表面活性剂和其它药学可接受的佐剂的无菌液体如水和油。示例性的油是石油、动物源、植物源或合成的油，例如花生油、豆油或矿物油。通常，水、盐水、葡萄糖水溶液和相关的糖溶液，以及二醇如丙二醇或聚乙二醇是优选的液体载体，尤其对于注射溶液而言。

含有活性成份的药物组合物的制备在本领域已知。通常，将这种组合物制成给至鼻咽的多肽气雾剂，或者制成可注射的溶液或悬浮液，然而，也可以制备适于在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式。可以将制剂乳化。活性治疗成份通常与药学可接受的并且与活性成份相容的赋形剂混合。合适的赋形剂为，例如水、盐水、葡

葡萄糖、甘油、乙醇等和它们的组合。另外，如果需要，组合物可以含有少量辅助物质如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂，它们增强活性组份的有效性。

可以将活性成份配方成中性的药学可接受的盐形式的组合物。药学可接受的盐包括酸加成盐(由多肽的氨基或抗体分子形成)，它由无机酸如盐酸或磷酸，或有机酸如醋酸、草酸、酒石酸、苦杏仁酸等形成。从游离羧基形成的盐也可以由无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁，以及有机碱如异丙胺、三甲胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等衍生而来。

为了局部给予身体表面，使用例如乳膏、凝胶、滴剂等，以有或没有药学可接受的药物载体的在生理学可接受的稀释剂中的溶液、悬浮液或乳液制备并施用化学预防药或它们的生理学可接受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等。

在另一个实施方案中，可以将活性化合物在赋形剂，尤其是脂质体中给药(参见 Langer, *Science*, 249: 1527-1533 (1990); Treat 等, 在 *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 中, Lopez-Berestein 和 Fidler (eds), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, 同前, pp. 317-327; 参见同前)。

本发明的药物组合物尤其适用于治疗发生前列腺高危的个体。高危个体包括，例如患有良性前列腺增生、前列腺上皮内瘤形成(PIN)，或异常高水平的循环前列腺特异性抗体(PSA)的个体，或者有前列腺癌家族史的个体。

此外，前列腺化学预防药可以和其它细胞因子或生长因子一起给予，包括但不限于：IFN γ 或 α 、IFN- β ；白细胞介素 (IL) 1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-12、肿瘤坏死因子(TNF) α 、TNF- β 、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞/巨噬细胞 CSF (GM-CSF)；辅助分子，包括整联蛋白超家族的成员和 Ig 超家族的成员，例如，但不限于

LFA-1、LFA-3、CD22 和 B7-1、B7-2 和 ICAM-1 T 细胞共同刺激分子。

化学预防药可以在 DNA 损伤剂治疗之前或之后进行，期间间隔几分钟到几周。方案和方法为本领域技术人员所熟知。DNA 损伤剂或因素为本领域技术人员所熟知，它们指当用于细胞时诱导 DNA 损伤的任何化学物质或治疗方法。这样的药物和因素包括诱导 DNA 损伤的辐射和波，如 γ -放射、X-射线、紫外辐射、微波、电子发射等。许多化学物质，也被描述为“化学治疗药”，它们诱导 DNA 损伤，它们全部都试图与本文公开的治疗方法一起使用。考虑有用的化学治疗药包括例如阿霉素、5-氟尿嘧啶(5FU)、依托泊苷(VP-16)、喜树碱、放线菌素-D、丝裂霉素 C、顺铂(SDDP)和过氧化氢。本发明还包括使用一种或多种 DNA 损伤剂的组合，基于放射或实际化合物，如 X-射线和顺铂的使用，或者顺铂和依托泊苷的使用。

在另一个实施方案中，可以用 DNA 损伤放射如 X-射线、紫外光、 γ -射线或者甚至微波来辐射局部的肿瘤位点。或者，也可以通过给予患者治疗有效的药物组合物使肿瘤细胞与 DNA 损伤剂接触，所述药物组合物包含 DNA 损伤化合物如阿霉素、5-氟尿嘧啶、依托泊苷、喜树碱、放线菌素-D、丝裂霉素 C，或者更优选地包含顺铂。损伤 DNA 的药物还包括干扰 DNA 复制、有丝分裂和染色体分离的化合物。这种化学治疗化合物包括阿霉素，也称为多柔比星，以及依托泊苷、维拉帕米、鬼臼毒素等。

其它引起 DNA 损伤并得到广泛运用的因素包括通常称为 γ -射线、X-射线的，和/或放射性同位素直接给予肿瘤细胞。DNA 损伤因素的其它形式还包括如微波和紫外放射。最有可能所有这些因素大范围损伤 DNA、DNA 前体、DNA 复制和修复，以及染色体的组装和固位(maintenance)。

本领域普通技术人员容易理解，本发明的方法和药物组合物尤

其适于给予哺乳动物，特别是人。

以下实施例用于更充分地说明本发明的优选实施方案。然而它们不以任何方式限制本发明的宽范围。

实施例

实施例 1：转基因腺癌小鼠前列腺

前列腺癌化学预防的研究受到缺乏合适的动物模型的阻碍。最近开发的转基因腺癌小鼠前列腺(TRAMP)模型使化学预防的研究成为可能。在 Greenberg 等, Prostate cancer in a transgenic mouse, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 1995, Vol. 92, 3439-3443 页中描述的 TRAMP 模型中, PB-SV40 大 T 抗原(PB-Tag)转基因在鼠前列腺上皮细胞中特异性地表达。结果表明, 该模型与现有模型相比具有几个优点: 1) 小鼠在 10 周龄时发生进行性前列腺上皮增生, 在约 18 周龄时发生侵入性腺癌; 2) 前列腺癌的转移扩散模式模仿人前列腺癌, 常见的转移部位为淋巴结、肺、肾、肾上腺和骨; 3) 前列腺癌的发生和进展可以在 10-30 周的相对较短的时间内发生; 4) 肿瘤发生频率为 100%; 5) 在临床前列腺癌发作前, 可以扫描前列腺癌转基因的存在, 从而用可以改变前列腺癌发生的托瑞米芬直接试验治疗。

TRAMP 转基因小鼠模型是极好的体内模型, 用于确定前列腺癌开始和扩大的机理, 并试验有潜力的托瑞米芬的有效性。这些小鼠在短时间(<17 周)内进行性地发生前列腺上皮增生、PIN, 然后发生前列腺癌。

以约 0.5-50 mg/kg 个体体重/天, 优选约 6-30 mg/kg 个体体重/天的水平, 用托瑞米芬对杂种 TRAMP 小鼠进行化学预防治疗, 治疗在出生后 30 天开始。将托瑞米芬方便地制成 21 天和 90 天的丸剂(由 Innovative Research of America, Sarasota, FL 制备)并以皮下植入物给予。对照动物接受安慰剂植入物。在每个药物治疗组中, 将

动物分别在 5、7、10、15、20、25、30、40 和 50 周处死，直至发生可触知的肿瘤。采集血液，合并每一治疗时间点的样品来评价血清睾酮和雌二醇的变化。收集前列腺组织用于形态度量、组织学和分子研究。

采用以下试验过程：

1) 连续进行前列腺全样载片分析以检测有和无治疗的前列腺小管形态随时间的变化；样品如图 2 所示。组织切片通过 H&E 和 Masson-trichome 标准染色得到组织学评估。PIN 的出现得到评估并分级(I-轻微到 III-严重)。

2) 测定(RIA)每个年龄间隔的血清雌二醇和总睾酮水平来评估作为托瑞米芬作用结果的这些激素的变化。

实施例 2：免疫组织化学数据分析

各组织切片的显微影像通过用 Nikon Microphot-FX 显微镜上的 Kodak DCS 460 相机，用计算机辅助的(Mac 9500-I 32 计算机和显示器)影像定量(NIH-Image 1.6 PPC)得到评价，并通过使用区分染色组织切片的颜色差别的颜色辅助的定量系统影像分析(IPLab Spectrum 3.1, Scanalytics, Inc., VA)得到定量。设置阈值来鉴定前列腺的各种组织成份。对彩色监视器的各个全屏，计算相应于各个这些组织成份的面积象素密度。将每个前列腺切片的总共 5 个屏平均。免疫组织化学影像可以被数字化并定量，从而使通过确定样品的相关系数和概率(2-tailed)的统计学评价成为可能。

实施例 3：化学预防活性的研究

在 TRAMP 转基因动物(PBTag X FVBwt)(由 Baylor College of Medicine, TX 的 Norman Greenberg 博士提供)中进行研究，测试托瑞米芬的功效。这些小鼠 10 周时就表现出癌症初期迹象。扫描 TRAMP

转基因雄性幼鼠的 Large T ag 转基因，在本研究中用阳性雄鼠。将用于测试其可能的化学预防作用的抗雌激素托瑞米芬掺入在定制的丸剂中(Innovative Research of American, Sarasota, FL)，小鼠的化学预防治疗在出生后 30 天(小鼠平均体重 14 g)开始。每组有 10-12 只动物的 4 个组各自接受 90 天释放的含托瑞米芬的丸剂的皮下植入。为了与生长相关的体重变化，调整可扩散的药物剂量，设计使其以低剂量(6.6 mg/kg)或高剂量(33 mg/kg)释放托瑞米芬。对照动物(n=10)接受安慰剂植入物。治疗功效通过不存在可触知的肿瘤形成来测定。收集鼠前列腺肿瘤，并通过分子和组织学技术进行评价。

使用前列腺的 TRAMP 转基因模型，其中每只遗传了前列腺癌基因的动物都会发生前列腺癌，证明托瑞米芬既延长潜伏期，又降低前列腺癌的发病率。

如图 1 所示，低和高剂量托瑞米芬的作用同样有效。TRAMP 小鼠腹侧前列腺中的肿瘤形成在安慰剂组(n=10)在 17 周观察到，在高剂量托瑞米芬治疗组(n=12)在 19 周观察到，在低剂量托瑞米芬治疗组(n=12)在 28 周观察到。因此，用托瑞米芬治疗显著增加 TRAMP 小鼠腹侧前列腺中癌症发生的潜伏期，增加高达 11 周。

由于在研究期间，托瑞米芬治疗的动物并没有达到 50%肿瘤发生点，因此比较各组间 25%的动物有肿瘤的时间。到 23 周时，安慰剂组的 10 只动物中有 25%肿瘤可触知，而到 30-31 周时，高剂量和低剂量托瑞米芬组有 25%肿瘤可触知，与对照组相比，延迟了 7-8 周。低剂量和高剂量托瑞米芬组与安慰剂组间在对数等级统计分析和 Wilcoxon 统计分析中显著，如下表 1 所示。

	表 1 — 统计分析	
	对数等级	Wilcoxon
	P	P
低剂量托瑞米芬组对安慰剂组	0.0003*	0.0004*
高剂量托瑞米芬组对安慰剂组	0.0017*	0.0071*
*显著性 P<0.05		

在第 33 周，所有对照动物都发生肿瘤，而低剂量托瑞米芬治疗的动物的 72%和高剂量托瑞米芬治疗的动物的 60%仍没有肿瘤。因此低和高剂量的托瑞米芬治疗导致 TRAMP 小鼠腹侧前列腺中的肿瘤的发病率显著下降。这些数据证明，前列腺癌的发病率显著下降，潜伏期显著延长。

如已讨论过的，给予托瑞米芬对 TRAMP 小鼠腹侧前列腺中的肿瘤产生明显的化学预防作用。这一结果对在人上得到类似的有益效果而言是令人鼓舞的，人的前列腺包含相应于啮齿类动物腹侧前列腺的部分。

实施例 4：前列腺组织的组织学检查

对在触诊时取自安慰剂组和高剂量托瑞米芬治疗组的肿瘤进行组织学评价。图 2A 是 17 周大的正常成鼠的腹侧前列腺的 H&E 切片。图 2B 是安慰剂治疗的 16 周大的 TRAMP 小鼠的腹侧前列腺切片，其显示，与图 2A 中显示的正常前列腺结构不同，TRAMP 小鼠腹侧前列腺特征为具有高有丝分裂指数的未分化的退行发育细胞层。相反，如图 2C 所示，托瑞米芬治疗的 30 周大的 TRAMP 小鼠的前列腺保留许多正常腺结构和具有更好分化结构的 ha 肿瘤，有丝分裂指数远低于安慰剂治疗的动物。这些结果表明，托瑞米芬即使在低剂量下也能抑制 TRAMP 模型中的前列腺癌发生。

蛋白质印迹分析：在 10 周龄时收集前列腺组织(背外侧和腹侧叶)，在液氮中快速冷冻并在-80℃贮存。用含有蛋白酶抑制剂(Pefabloc、抑肽酶、贝他定、亮肽素和胃酶抑素)和磷酸酶抑制剂 Na_3VO_4 (10 mM)的混合物的 RIPA 缓冲液(150 mM NaCl、1% NP40、0.5%脱氧胆酸、0.1% SDS 和 50 mM Tris, pH7.5)制备组织溶解产物。匀浆在 4℃、14000 xg 下离心 10 分钟，将溶解产物贮存在-80℃。

用 Bradford 蛋白质分析(Bio-Rad)测定蛋白质浓度。将组织溶解

产物负载到 7.5%聚丙烯酰胺凝胶上, 蛋白(40 μ g/泳道)由 SDS-PAGE 分离, 用电泳在转移缓冲液(192 mM 甘氨酸、25 mM Tris-HCl 和 20% 甲醇)中转移到硝酸纤维素膜(0.2 μ m, Bio-Rad, Hercules, CA)上。TRAMP 前列腺肿瘤组织用作阳性对照。Chemiluminescent Cruz Marker (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)用作分子量标准。印迹在 4 $^{\circ}$ C 下在 BLOTTO (在 1X TBS 中的 6%脱脂奶粉)中过夜阻断, 并在室温下和大 T-抗原一级抗体(Pab 101 小鼠单克隆, 1:200, Santa Cruz Biotechnology)一起保温 2 小时。印迹用 TTBS (0.05% 吐温 20、50 mM Tris-HCl、200 mM NaCl)洗涤(3 次), 并和辣根过氧化物酶 (HRP)-缀合的二级抗体(1:5000)一起在 25 $^{\circ}$ C 下保温 1 小时。免疫活性蛋白在放射自显影胶片上用增强化学发光(ECL)系统(APB, Piscataway, NJ)显示。肌动蛋白表达用于使 Tag 结果归一化。为了这一目的, 将以上膜浸在剥离缓冲液(100 mM 2-巯基乙醇、2% SDS、62.5 mM Tris-HCl pH6.7)中, 并在 50 $^{\circ}$ C 不定期搅动下保温 30 分钟。阻断后, 膜用肌动蛋白一级抗体(1:2500, Chemicon, Temecula, CA)进行再探测, 接着由(HRP)-缀合的二级抗体(1:10000)进行再探测。ECL 检测后, 波段强度用 Adobe Photoshop 5.0 Acquisition and ImageQuant Analysis (Molecular Dynamics)系统进行定量。

实施例 5: TRAMP 小鼠模型中托瑞米芬对前列腺癌的化学预防功效的用途

本试验确证托瑞米芬的化学预防功效。本研究集中于与对照动物中前列腺癌发生有关的组织学和分子变化, 以及托瑞米芬对用缓释药丸喂养、筛选和治疗的 TRAMP 动物的机理。在预定时间, 处死每组 5 只动物, 取它们的前列腺用于分析。通过组织学、全样载片解剖和大 T 抗原免疫组织化学评价前列腺的肿瘤存在。至今, 安慰剂和托瑞米芬治疗已完成了 7、10、15 和 20 周时间点, 结果如下

所述。

结果：各组 7、10、15 和 20 周的前列腺全样载片已完成。全样载片分析表明，安慰剂治疗的小鼠至 15-20 周时发生前列腺肿瘤，这与以前的初步研究类似。而且，托瑞米芬治疗的动物前列腺癌的发生延迟至 20 周(图 3)。到 20 周时，托瑞米芬治疗组中的肿瘤发生显著延迟至 35 周(图 4)。这些数据确证，即使在致癌性更灵敏的评估下，托瑞米芬仍表现化学预防活性。对于组织学评价，将组织样品固定、处理并用石蜡包埋。切下切片(5 μ m 厚)，并通过常规 H&E 方法染色。托瑞米芬抑制导管发育和组织分化(将 17 周 TRAMP 小鼠前列腺肿瘤与野生型相比(图 4))；b) 在 15 周时，将托瑞米芬治疗的前列腺组织与安慰剂组相比(图 5)。在质量上，安慰剂和托瑞米芬治疗的组织的免疫组织化学显示腹侧前列腺中 T-抗原的存在。因此托瑞米芬化学预防活性似乎不是通过 TRAMP 模型中 probasin 启动子的抑制而表现的。

结论：托瑞米芬预防 TRAMP 模型中前列腺癌发生的能力通过用更灵敏的技术评估肿瘤形成而得到确证。托瑞米芬的化学预防作用的机理似乎不是大 T-抗原蛋白的转基因损失。

实施例 6：托瑞米芬诱导裸鼠模型中建立的人前列腺癌的消退

目前，前列腺癌仍是美国男性中最常诊断出的癌症。然而，有关这一疾病的病源学和进展的疾病形式的治疗仍是问题。尽管通常发生激素顽固性疾病，但激素疗法仍是治疗复发和进展的前列腺癌的标准方法。因此需要用于预防和治疗前列腺癌的新方法以适应越来越多的诊断有这种疾病的人。下面的试验和结果证明，托瑞米芬抑制无胸腺裸鼠中激素敏感的 LNCaP 肿瘤生长。

材料和方法：将在 Matrigel 中的一百万个 LNCaP 细胞皮下注射入无胸腺裸鼠的各胁腹。共注射 40 只小鼠。约 3-4 周后，发生可

见的肿瘤。记录肿瘤的二维大小后，根据相当的肿瘤负荷，将小鼠分成安慰剂组和治疗组。将一个药丸(安慰剂对托瑞米芬 35 mg)皮下植入每只小鼠的肩胛骨间。记录每周测定的肿瘤大小。计算肿瘤体积(肿瘤体积=0.5 (L+W) × L × W × 0.5236，其中 L=肿瘤长度，W=肿瘤宽度)。药丸植入时的肿瘤体积作为参照点，用于将来比较肿瘤大小变化。各肿瘤体积的每周变化记录为丸剂植入时的初始测定值的百分偏差。

结果：在 78 个肿瘤注射位点中，55 (70%)个生成具有适用于评价的合适体积的肿瘤。共 50 个肿瘤(24 只安慰剂和 26 只托瑞米芬治疗的动物)用于评价。托瑞米芬和安慰剂组的丸剂植入时的平均肿瘤体积相似(分别为 1.90 mm³ 和 1.72 mm³)。托瑞米芬组的平均肿瘤体积下降到 1.68 mm³ (-0.22 mm³)，而安慰剂组的平均肿瘤体积增加到 2.33 mm³ (+0.61 mm³)。安慰剂组的平均血清 PSA 水平(3.80 mg/ml)高于托瑞米芬组的 (2.80 ng/ml)，但是这并没有统计学显著性 (p=0.755)。安慰剂组的总睾酮血清水平为 2.18 ng/ml (n=17)，托瑞米芬组为 2.96 ng/ml (n=19)。

两只小鼠由于来自其它小鼠的致命伤而在丸剂植入后很快死亡。一只用托瑞米芬治疗的小鼠由于过量肿瘤出血和血肿发生而被排除在研究之外。所有小鼠单侧或双侧生长出可见的肿瘤。24 个肿瘤用安慰剂治疗，28 个肿瘤用托瑞米芬治疗。结果列于表 2、图 6A 和 6B。

表 2

周	N =	安慰剂组
		%相对于治疗 0 天的体积变化
3	11	9.44
4	8	115.27
5	8	271.71
6	8	600.88

托瑞米芬组		
周	N =	%相对于治疗 0 天的体积变化
3	11	-34.58
4	7	-61.01
5	7	-74.51
6	5	-61.72

后续的时间将在当前报道的种群上继续，其他动物的数据目前正在采集。

结论：托瑞米芬抑制并诱导建立的 LNCaP 肿瘤的消退。虽然托瑞米芬发挥该作用的机理尚未知，但产生这些作用的能力使托瑞米芬可以用于治疗前列腺癌并预防有确定的前列腺癌微小转移的高危患者中前列腺癌的复发。

实施例 7：托瑞米芬在 IIa 期前列腺癌化学预防人临床试验中引起 HGPIN 的消退

托瑞米芬对前列腺癌的化学预防作用已经在本文中在良好建立的自发人前列腺癌的动物模型中得到重复确证。这代表证明对前列腺癌有化学预防活性的第一个化合物。而且，建立了高级 PIN (HGPIN)，并将其作为人前列腺癌先质损伤，也称为潜在前列腺癌而随时间测试。

因此，HGPIN 用作人前列腺癌的中间终点，或替代终点。实际上，NCI 现在推荐应该将 PIN 用作人前列腺癌的中间终点或替代终点。

对 17 个人进行 IIa 期、开放标记非随机单中心研究。在这一方案中，活组织检查证明 PIN 的患者每天用 60 mg 托瑞米芬治疗，共 4 个月。4 个月后，患者再次进行活组织检查(8 个活组织检查)，重新评估 PIN 状态。21 个患者参加研究，16 个患者完成。这 16 个患者的前列腺活组织检查病理学观察表明 12 个患者的 PIN 消退为良性

或萎缩的前列腺组织；因此，16 个患者中有 12 个(75%)具有完全反应。在其余 4 个患者中，3 个患者患有前列腺癌，但是 PIN 的量减少，1 个患者患有稳定的疾病，但是 PIN 上皮显示萎缩和退化变化。

病理学评价显示前列腺上皮中有萎缩变化的 PIN 完全消退。患者在服用托瑞米芬过程中没有出现急性或慢性毒性。血清 PSA、血清游离睾酮、血清总睾酮和血清雌二醇保持在正常范围内。生活质量，包括力量和性欲，没有改变。因此，这些结果证明托瑞米芬的前列腺化学预防作用。

结果证明，托瑞米芬减少 PIN，从而直接导致前列腺癌发病率下降，潜伏期延长，并预防前列腺癌发生。最后，发现托瑞米芬显著诱导人基质成纤维细胞中一种 TGF 的合成。

实施例 8：化学预防药：抗雌激素：托瑞米芬、枸橼酸他莫昔芬和雷洛昔芬(SERM)和 Faslodex(纯抗雌激素 ICI 182,780)在预防前列腺癌发生中的作用

试验设计：小鼠的化学预防治疗在出生后 30 天开始。4 组每组 50 只杂种 TRAMP 雄性小鼠各自用抗雌激素托瑞米芬、枸橼酸他莫昔芬或雷洛昔芬(SERM)或 Faslodex(纯抗雌激素 ICI 182,780)治疗。药物以常规缓释丸剂(Innovative Research of American, Sarasota, FL)获得，并以皮下植入物给予(见初始数据)。对照动物接受没有药理学活性的安慰剂植入物。在 10、15、20、25 和 30 周龄的时间间隔处死动物(n=10)，治疗导致不形成肿瘤或肿瘤如果存在其大小下降的功效通过与安慰剂对照动物比较得到评估。采集血液来评价各治疗的血清雄激素和雌激素变化。保存前列腺组织，用于：a) 形态度量研究；b) 组织学研究，将组织固定在 10%缓冲福尔马林中，处理并用石蜡包埋；c) 分子学研究，将组织冷冻在液氮中并贮存在-70℃。还记录尸体解剖和存活数据。

实验结果表明，各种抗雌激素在延迟或预防 TRAMP 模型中的

前列腺癌方面的相对化学预防功效。形态学研究显示由于各治疗引起的前列腺大小和管道模式方面的总体变化(如果有的话)。石蜡组织切片用标准 H&E 技术染色以观察组织学变化如 PIN, 从而监测作为前列腺腺癌先质的癌前期损伤的外观。测定各年龄间隔的血清雌二醇和总睾酮水平, 从而评估这些激素的任何变化, 以及它们是否与 PIN 的变化相关。定量在各时间间隔取的前列腺样品中的 TGF、TGF1、TGF3 和 bFGF 肽生长因子。相应的肽生长因子受体, EGFR、TGF RI 和 RII 也得到评估。

表 3: 选择性雌激素受体调节剂(SERM)对 TRAMP 模型中前列腺癌的预防作用

SERM	剂量	20 周#肿瘤	20 周(%肿瘤)
安慰剂	-	5/5	100%
托瑞米芬	20 mg/kg/d	1/7	14.2%
他莫昔芬	20 mg/kg/d	2/9	22%
雷洛昔芬	20 mg/kg/d	3/10	30%
*Faslodex(ICI 128,780)	*10 mg/kg/d	8/11	72%

在 20 周处死动物, 通过全样载片分析和组织学研究评价前列腺。

*Faslodex 是纯抗雌激素, 它的相对药力是其它 SERM 的 2 倍, 因此 10 mg/kg/d 的 Faslodex = 20 mg/kg/d 的 SERM。

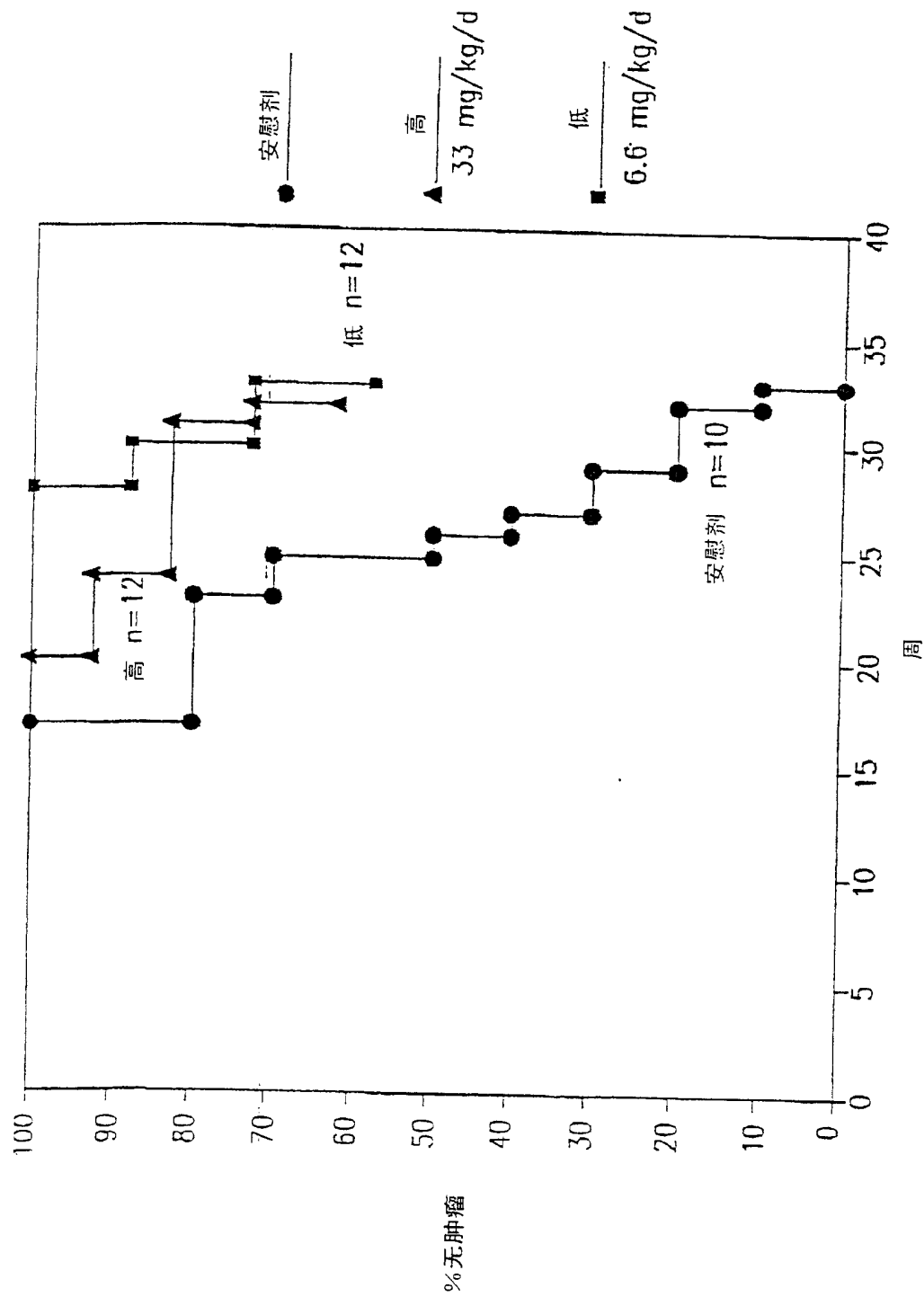
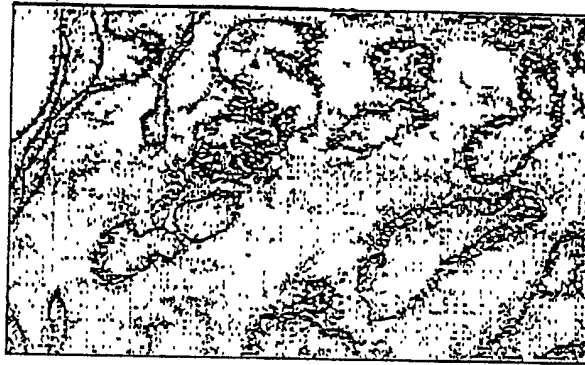
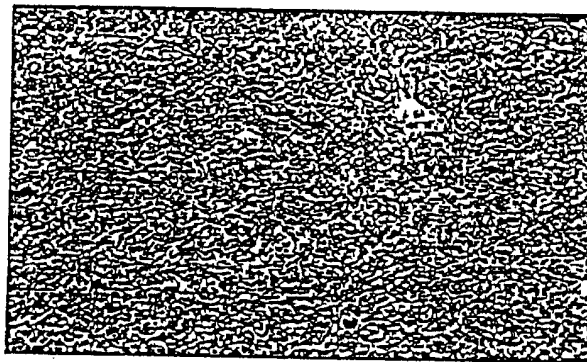


图1



A.



B.



C.

图 2

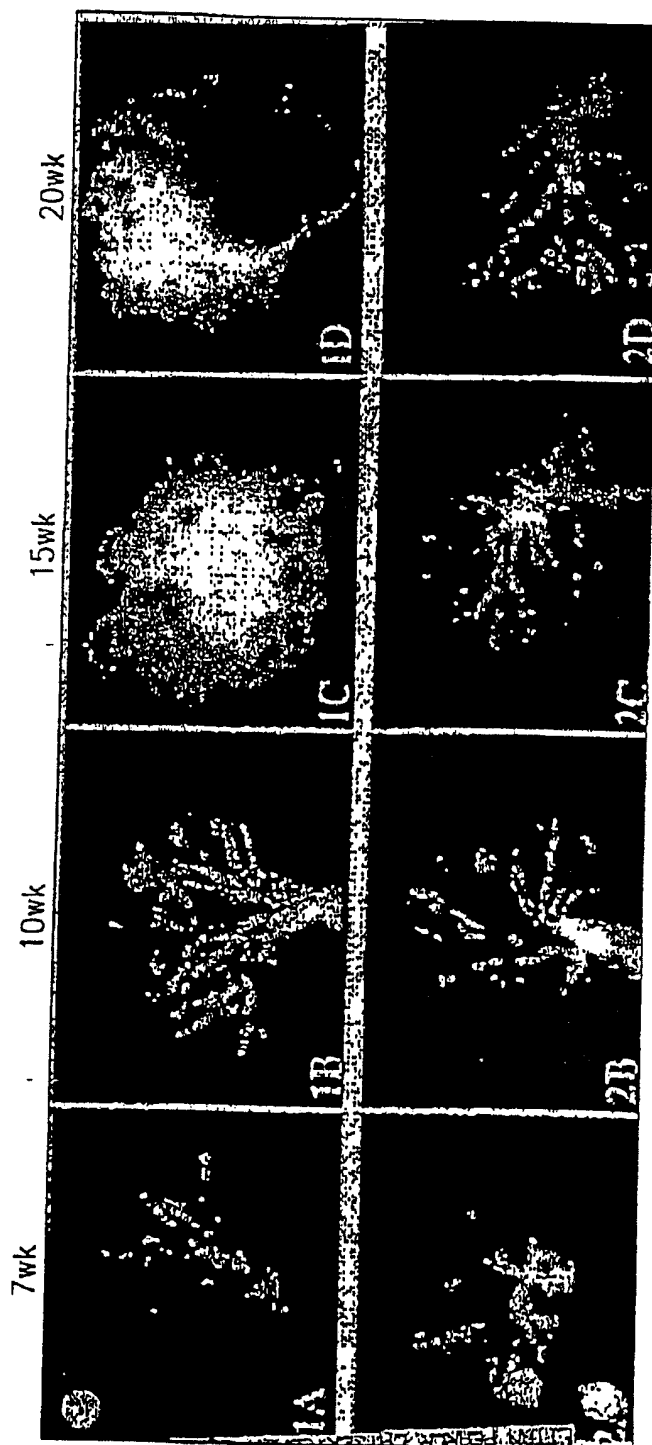


图 3

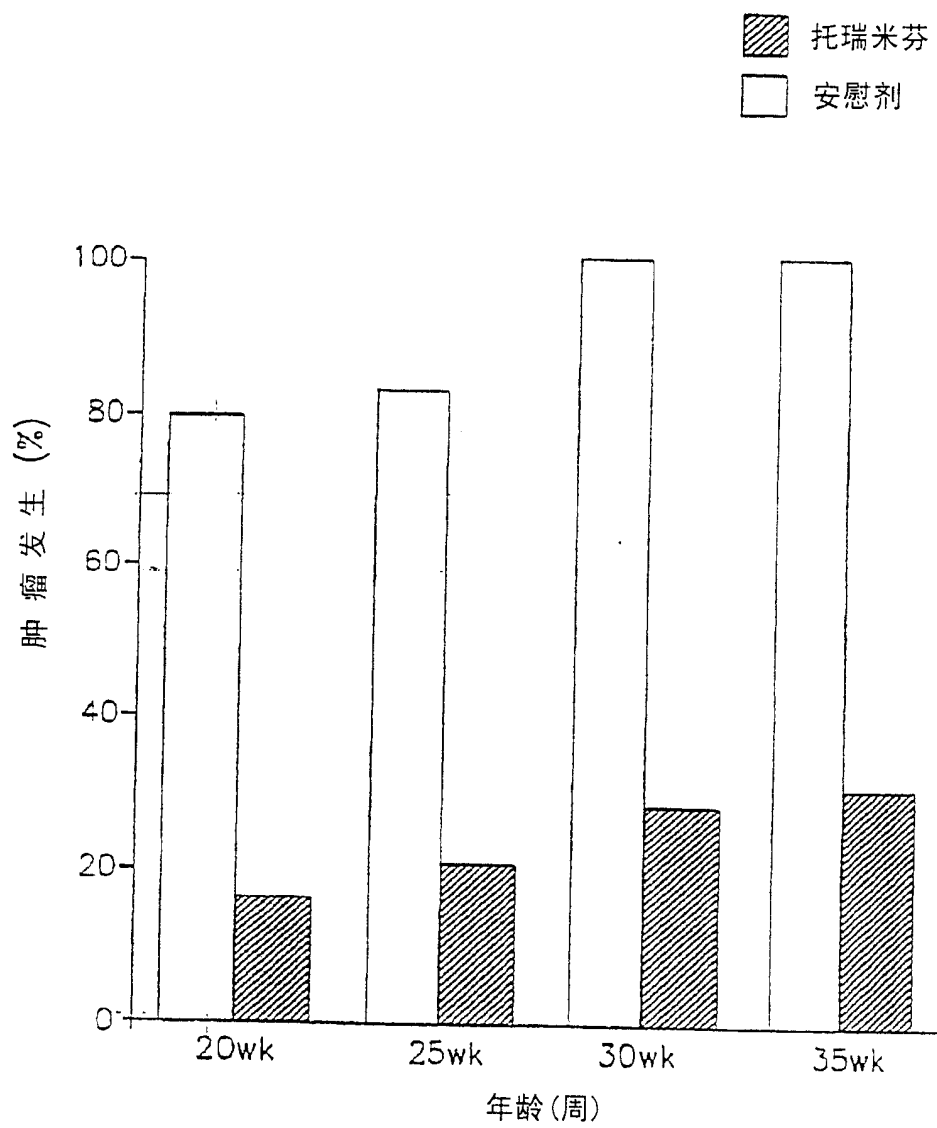


图4

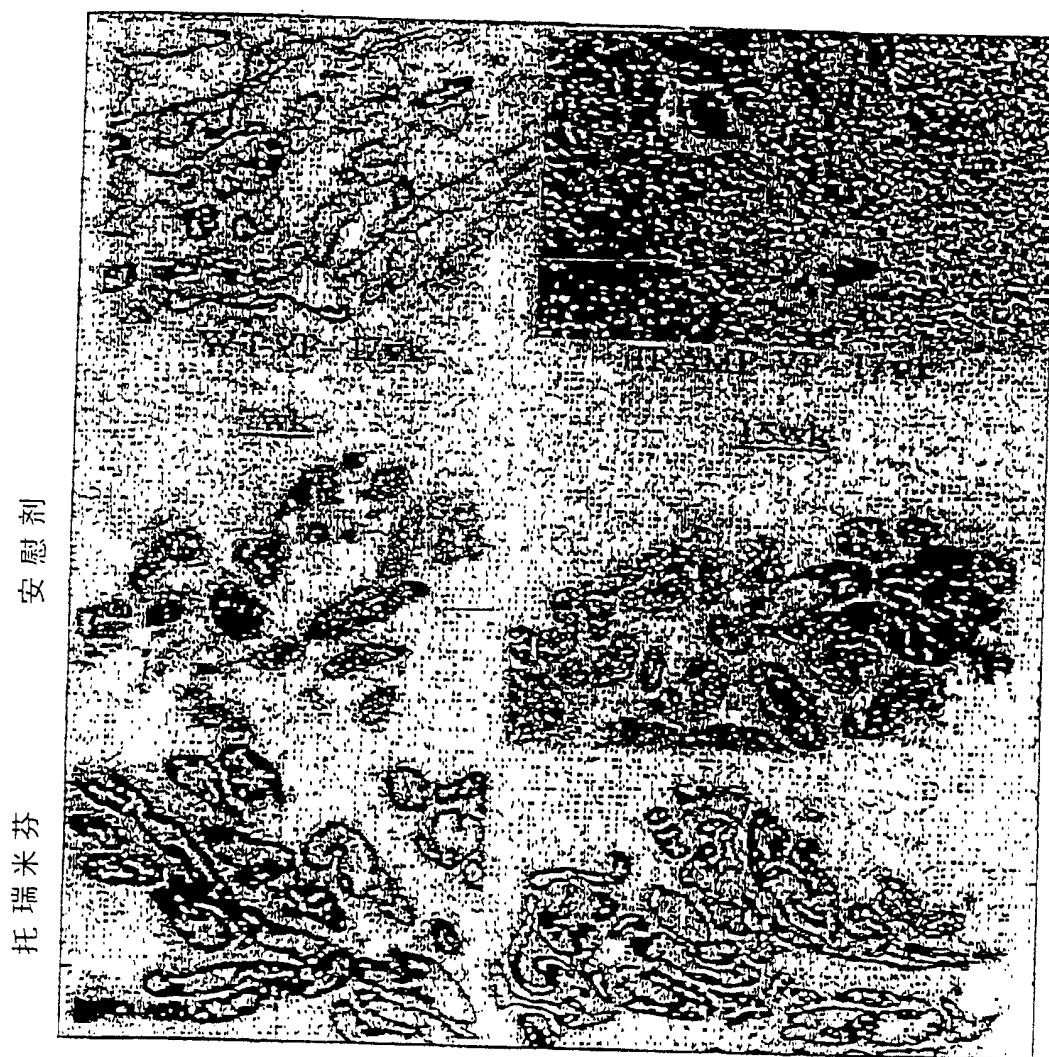


图5

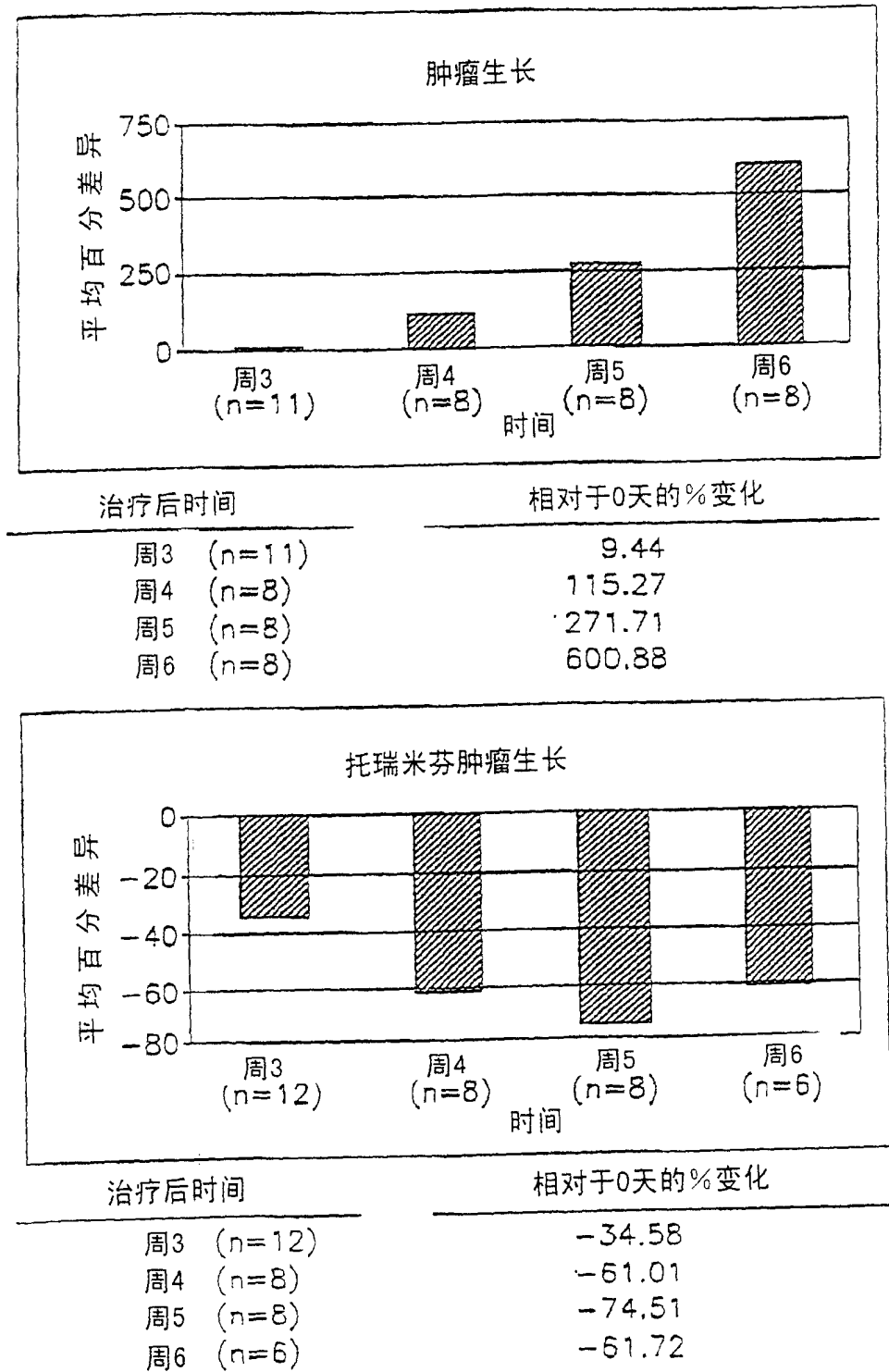


图6