

口服铂类抗癌新药赛特铂

李文钧¹, 马张英² (1. 浙江省医学科学院, 浙江 杭州 310013; 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 浙江 杭州 310004)

赛特铂, 英文名 SATRAPLATIN, 代号 JM216, 化学名顺式-二氯-反式-二乙酸-顺式-氨-环己胺合铂(IV)。原由英国 Johnson-Mathey 公司根据化合物合成序号命名为 JM216, 1999 年由美 Bristol-Myers-Squibb 公司命名为 SATRAPLATIN。是一个能口服使用, 疗效与顺铂, 卡铂相近, 而毒性不高于卡铂的铂络合物抗癌药。

顺铂自 1974 年开始临床使用以来, 由于疗效卓越及抗癌谱广而深受欢迎, 已成为当今最为重要的抗癌药之一。但顺铂也有其严重的不足, 因内源性耐药性而对结肠癌, 非小细胞肺癌等肿瘤基本无效, 或因获得性耐药性而对卵巢癌, 小细胞肺癌等肿瘤仅仅治疗初期有效而后期失效; 毒性广泛而严重, 尤其是肾脏毒性, 神经毒性及胃肠道反应等, 且口服无效。经过 30 年的努力, 全世界已合成的铂络合物数以千计, 但能通过临床前研究得以进入临床试验者不过 20 个左右。其中仅卡铂因毒性较小, 草酸铂因有新抗癌谱而获准生产。但卡铂及草酸铂均口服无效, 迄今为止尚无一个口服有效的铂类抗癌药可供应临床使用。

口服化疗使用方便, 可提高患者的生活质量。加上药物经济学的考虑, 口服治疗可在家进行, 可节约庞大的住院费用, 从而受到患者本人及社会保障部门的欢迎。化疗通常多用二种或更多药物组成联合化疗, 家庭化疗要成为可能, 必须使组成该方案的药物都有口服剂型供应。迄今为止, 所有各种重要抗癌药品种, 除紫杉醇和铂类抗癌药外, 都已开发成功其相应的口服制剂。紫杉醇口服制剂目前也已进入临床 III 期试验。作为所有联合化疗方案中最常用的组成药物之一, 开发铂类抗癌药的口服制剂将促进全口服联合化疗的实施, 是抗癌化疗研究的重要课题。

赛特铂首先由英国 Johnson-Mathey 公司合成, 在英国国家癌症研究所(ICR)进行临床前研究, 美国 BMS(Bristol-Myers-Squibb)公司财政资助并参与了广泛深入的临床及基础研究。

1991 年英国 ICR 的 K. R. Harrap 等首先报导了一类新化合物胺/铵双羧酸四价铂盐, 亲脂性高而口服后胃肠道吸收良好, 显示了较好的体外体内实验抗癌活性。

1993 年 ICR 的 IR. Kelland 详细比较了双羧酸配合物与顺铂卡铂的体内外实验^[1], 显示口服赛特铂优于腹腔注射顺

铂和卡铂。赛特铂疗效与顺铂相仿而毒性与卡铂相当。同期美国 BMS 公司 WC. Ross^[2]等也在体外体内实验中证实了双羧酸四价铂盐口服时的抗癌活性。此后该公司随即研制了赛特铂口服硬胶囊剂供临床试验用。

1 临床前药理学

赛特铂的体外细胞毒性和敏感细胞株类型与顺铂相似^[1,2], 对 A2780, SKOV-3, OVCAR-3, 41M 等 7 株人卵巢癌细胞株的平均 IC₅₀ 值分别是: 顺铂 3.5, 卡铂 26.3, 赛特铂 1.7 $\mu\text{mol/L}$ 。赛特铂等对 5 株人宫颈癌细胞株的 IC₅₀ 值为 0.6 ~ 1.7 $\mu\text{mol/L}$ 。

对小鼠 ADJ/PC6 浆细胞瘤, 静脉给药的化疗指数为顺铂 18, 卡铂 24, 赛特铂口服给药的化疗指数达 56.9。对 PXN/100, OVCAR-3 等 4 株小鼠人卵巢癌异体移植瘤, 口服赛特铂或静脉给药顺铂后生命延长 60d 以上, 对小鼠 M5076 瘤, 平均最大对数细胞杀灭 LCK 分别是顺铂 3.5, 卡铂 2.5, 赛特铂 2.0, 治疗和对照的平均最大中位生存 T/C 分别是顺铂 166, 卡铂 164, 赛特铂 148%。

小鼠口服赛特铂^[3-5]一次最大耐受量 MTD 200 mg/kg。2d 后白细胞下降 74%, 10d 后血小板下降 33%, 14 ~ 21d 后恢复。4d 后骨髓细胞下降 75%, 10d 后恢复。未见回肠粘膜蔗糖酶和麦芽糖酶下降。与顺铂不同的是, 赛特铂没有肾和神经毒性。未见小鼠尿糖, 尿蛋白, 肾小球滤过率, 尿肌酐, 肌酐清除等肾功能及肾重量和肾组织的明显改变。也未见大鼠后肢感觉神经传导阻滞。雪貂呕吐时间也明显短于顺铂。

赛特铂通过与 DNA 链间和链内交连杀伤细胞而发挥抗肿瘤作用。并可使多种人肿瘤细胞因 S 期减速和 G 期阻滞而凋亡。

2 临床前药动学^[3-6]

药物浓度及药时曲线下面积不按剂量比例改变。小鼠口服剂量由 9.5mg/kg 到 40 mg/kg 增加 4 倍, 血浆峰浓度 C_{max} 及曲线下面积 AUC 的增加高达 10 倍。进一步增加 5 倍剂量由 40 mg/kg 增到 200 mg/kg, C_{max}, AUC 的增加仅为 2 倍, 显示非线性动力学的特征。

雌 Wistar 大鼠^[7]口服 LD10 剂量 150mg/kg 后, 血浆总铂 C_{max} 为 13.6 mg · L⁻¹, AUC 为 145 mg · h · L⁻¹, 超滤铂

$C_{\max}$ 为 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, AUC 为 $3.8 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

组织分布: 小鼠口服 JM216 后, 肝铂浓度最高, 其次为肾。

代谢转化^[8]: 赛特铂为铂(IV)化合物, 被认为需还原活化为铂(II)而引发与生物大分子相互作用。其在鼠或人血浆中迅速转化成一系列铂(II)代谢物, 母体很少残留。提示赛特铂可能为一前药, 血浆超滤液铂药动力学的时间依赖性可能与其铂(II)代谢物的诱导有关。

已鉴定的代谢物有 JM118、JM383、JM559、JM518 等, JM118 为主要代谢物。

体外细胞毒试验表明 JM118 是代谢物中最有效的肿瘤抑制剂, 对八株细胞的平均半数抑制率 IC_{50} 为 $0.7 \mu\text{mol/L}$, 赛特铂为 $1.1 \mu\text{mol/L}$, 顺铂为 $2.8 \mu\text{mol/L}$ 。JM118 体内对 ADJ/PC6 的腹腔化疗指数为 23。

排泄: 小鼠口服 200 mg/kg 赛特铂后 72h, 8% 由尿排出, 66% 由粪排出。

蛋白结合: 24h 后小鼠体内血浆中无游离铂可测, 患者体内血浆中仅余 5%。体外人血浆中 7% 为游离药物。与纯白蛋白或球蛋白不能结合。^[4]

3 临床 I 期试验^[9-11]

与动物肿瘤模型实验化疗中的明显的给药方案从属性相应, 临床方案以一天一次连续 5d, 三周后重复多疗程给药的方案较佳。赛特铂的剂量限制性毒性(DLT)为骨髓抑制, 血小板和白细胞减少, 有轻度呕吐, 但无肾和神经毒性。确定临床 II, III 期试验需用 100 mg (复治患者)或 120 mg (初治患者)/ m^2 (d $\times$ 5)/21d 以上多疗程方案进行。

单次重复给药方案的剂量若每次超过 200 mg/m^2 , 则出现非线性药代动力学而无法求得最大耐受量(MTD)^[9]; 一天二次连续 5d 口服 $150 \sim 350 \text{ mg/m}^2$, 三周重复; 或一天一次连续 14d 口服 $10 \sim 50 \text{ mg/m}^2$, 五周重复, 均不及一天一次连续 5d, 三周后重复的多疗程给药方案。

4 临床 I 期药动学

每三周一天一次, 连续 5d 口服 $30 \sim 140 \text{ mg/m}^2$ ^[10], 或 50, 75, 100, 120 mg/m^2 ^[11], MTD 为 140 mg/m^2 ^[10] 或 120 mg/m^2 ^[11], 血浆超滤铂 AUC, 总铂 AUC 及 $C_{\max}$ 和剂量明显相关, 为线性动力学。血浆超滤铂 AUC 和血小板减少相关。

总铂的达峰时间为 3~6h, 超滤铂为 1.5~3h。一次给药后的半衰期为总铂 44~50h, 超滤铂 3.6~5.6h。五次给药后总铂半衰期为 56~106h, 超滤铂为 12.7~18.3h。

5d 内尿中排出^[11] 在 6.1~11.1% 之间。 50 mg/m^2 为 11.1%, 75 mg/m^2 为 7.8%; 100 mg/m^2 为 8.1%; 120 mg/m^2 为 6.1%。

一次口服量超过 200 mg/m^2 , 或一天二次^[11] 连续 5d 口服 $150 \sim 350 \text{ mg/m}^2$, 或一天一次连续 14d 口服 $10 \sim 50 \text{ mg/m}^2$, 均为非线性动力学, 患者的药动学差异明显, 剂量与 AUC 或 $C_{\max}$ 无明显相关, AUC 与毒性也无相关。

5 单药临床 II-III 期试验

39 例激素非依赖性前列腺癌^[12], 1 例部分缓解, 6 例稳定。7 例的前列腺素特异抗原减少 50%, 6 例减少 80%。现正进行临床 III 期试验。

27 例小细胞性肺癌^[13], 38% (10/26) 部分缓解。中位进展时间 110d, 中位生存时间 210d, 与卡铂相似。临床 III 期试验正在进行中。

57 例非小细胞性肺癌无显效。

卵巢癌, 临床 II 期试验正在进行中。

6 联合化疗和综合治疗

赛特铂潜在的能力只有在联合化疗中才能得到充分及正确评价, 近年来这方面工作已初步展开。

赛特铂与氟尿嘧啶(或呋氟啶)及甲酰叶酸钙三药联合化疗的临床 I 期试验(1999), 这是第一个含铂全口服联合化疗的第一次临床研究。

与紫杉醇联合化疗的临床 I 期试验(1998)。此方案有大幅度提高疗效的潜力。

胸部肿瘤的放射治疗加赛特铂化疗的临床 I 期试验(1998)。体外、体内试验已证明赛铂具有放射增敏作用, 如能在临床试验得到确证, 则可进一步扩大赛特铂的应用范围。

7 结语

口服赛特铂单药治疗的临床实用价值, 基本已获证明。经 FDA 快速通道批准, 赛特铂的临床 III 期试验正在进行中。目前, 赛特铂的开发已进入了新的阶段, 即进行含赛特铂的联合治疗的临床研究, 以充分发挥并正确评价其实用价值。

参考文献

- [1] Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, *et al.* Preclinical antitumor evaluation of bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine platinum(IV): an orally active platinum drug [J]. *Cancer Res.* 1993, 53(11):2581.
- [2] Rose WC, Crosswell AR, Schurig JE, *et al.* Preclinical antitumor activity of orally administered platinum (IV) complexes [J]. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993, 32(3):197.
- [3] McKeage MJ, Morgan SE, Boxall FE, *et al.* Preclinical toxicology and tissue platinum distribution of novel oral antitumour platinum complexes: ammine/amine platinum (IV) dicarboxylates [J]. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994, 33(4):497.
- [4] McKeage MJ, Morgan SE, Boxall FE, *et al.* Lack of nephrotoxicity of oral ammine/amine platinum (IV) dicarboxylate complexes in rodents [J]. *Br J Cancer.* 1993, 67(5):996.
- [5] McKeage MJ, Boxall FE, Jones M, *et al.* Lack of neurotoxicity of oral bisacetatoamminedichlorocyclohexylamine-platinum (IV) in comparison to cisplatin and tetraplatin in the rat [J]. *Cancer Res.* 1994, 54(3):629.
- [6] Raynaud FI, Boxall FE, Goddard P, *et al.* Metabolism, protein binding and in vivo activity of the oral platinum drug JM216 and its biotransformation products [J]. *Anticancer Res.* 1996, 16(4A):1857.

- [7] McKeage MJ, Morgan SE, Boxall FE, *et al.* Acute toxicology of orally administered Bis-acetato-ammine dichloro (cyclohexylamine)platinum IV (JM216) in rodents[J]. Proceedings of the American Association for Cancer Res. 1992, 33:535.
- [8] Poon GK, Raynaud FI, Mistry P, *et al.* Metabolic studies of an orally active platinum anticancer drug by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry [J]. J Chromatogr A. 1995, 712(1):61.
- [9] McKeage MJ, Mistry P, Ward J, *et al.* A phase I and pharmacology study of an oral platinum complex, JM216: dose-dependent pharmacokinetics with single-dose administration[J]. Cancer Chemother Pharmacol. 1995, 36(6):451.
- [10] McKeage MJ, Raynaud F, Ward J, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of an oral platinum complex given daily for 5 days in patients with cancer [J]. J Clin Oncol. 1997, 15(7):2691.
- [11] Kurata T, Tamura T, Sasaki Y, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of bis-acetato-ammine-dichloro- cyclohexylamine-platinum (IV) (JM216) administered once a day for five consecutive days: a phase I study [J]. Jpn J Clin Oncol. 2000, 30(9):377.
- [12] Peereboom D, Wood L, Connell C *et al.* Phase II trial of the oral-platinum (JM216) in hormone refractory prostate cancer (HR-PC) [J]. Proc. ASCO. 1998, 17:314A.
- [13] Fokkema E, Groen HJ, Bauer J, *et al.* Phase II study of oral platinum drug JM216 as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol. 1999, 17(12):3822.

收稿日期:2002-12-29