

●综述●

癌症治疗中化学修饰剂的研究展望

金一尊

(复旦大学放射医学研究所 上海 200032)

摘要 概述了癌症治疗中化学修饰剂研究的国内外现状,重点介绍已进入临床试验的几种增敏剂研究情况及其应用前景,以期提高癌症的临床治疗疗效。

关键词 癌症治疗,化学修饰剂,临床试验

中图分类号 R730.53, R730.55

恶性肿瘤的发病率及死亡率持续上升,流行病学专家推测,到2015年,全球癌症发病者达1500万,死亡者为900万,其中2/3发生在发展中国家。在我国,1980年的癌症发病者为117万,以胃癌、食管癌和宫颈癌为主;1885年后,发病人数增至152万,且以肺癌、肝癌为主;1999年新增癌症病人为160万,死亡者为139万,死亡率高达80%;预测2000年发病为200万人数。此外,发病年龄趋向年轻化(35—59岁)。由此可见,癌症是严重危害人类生命的疾病。在癌症的基础及临床研究迅速发展的今天,提供可应用于临床的治疗手段日益增加,这给癌症患者带来了新的希望。除了常规的3大治疗手段以外,近年来蓬勃发展的生物治疗研究,特别是生物学应答调节剂、基因治疗,已逐渐在临床上得到应用,并取得了一定的成绩。但是,肿瘤细胞自身对射线的放射敏感性及其对化疗药物的多药耐药性等问题,使目前临床治疗的疗效还不够理想。

癌症治疗中的化学修饰剂(Chemical modifiers)近20—30年被广泛引起关注。它主要是通过外源性药物的作用,修饰并调节机体内的重要生物基质,以提高射线或化学药物的损伤效果。化学修饰剂有:放射增敏剂(radiosensitizers)、化学增敏剂(chemosensitizers)、光动力治疗剂(photodynamic therapy)。在前期进行大量基础研究所获得结果的基础上,选择了增敏作用明显、毒副作用小的增敏剂进入了临床试验,期望能正式在临床应用,以提高癌症的治愈率。

前期的化学修饰剂,主要研究分子内含有硝基的杂环族化合物(以硝基咪唑为主)。由于它们具有亲电性,因此,在电离辐射下,形成生物活性强的各种自由基,以增加辐射对肿瘤细胞损伤的作用。在此基础上发展的生物还原活性药物(bioreductive drugs)^[1],它可在生物体内通过特种酶的氧化还原作用,生成具有选择性作用于实体肿瘤内对射线敏感性差的乏氧细胞的细胞毒作用,因此有临床应用前途。这一类修饰剂,具有选择性作用,不仅作用的靶细胞明确,而且还可减少对于正常细胞的损伤。因此,有望进入临床应用,其中美国研制的TPZ已较多的进入了临床试验。

本工作对目前已在各国进入临床研究的化学修饰剂进行综述,以促进我国在这一领域的研究,最终能在癌症的临床治疗上得以应用。

高等学科博士学科点专项科研课题(9841)资助

第一作者:金一尊,女,1939年8月出生,1961年毕业于上海第一医学院,放射医学专业,研究员,博士生导师

收稿日期:初稿 2001—10—30, 修回 2001—12—10

1 TirazoneTM

简称 TPZ(又名:Tirapazamine、SR4233、SR259075 或 WIN59075),其化学名为:3-氨基 1,2,4-苯并三唑-1,4 二氮氧化物(3-amino-1,2,4-benzotriazine 1,4-dioxide)。属生物还原活性物,能选择性地在肿瘤乏氧细胞内通过特种还原酶的作用,生成具有细胞毒的活性物质,增加对细胞的损伤作用。基础研究结果显示^[2]:TPZ 能引起 DNA 单链和双链的断裂,染色体畸变;在细胞和整体试验中均具有一定的放射增敏和化学增敏。其临床试验的部分结果如下:

1.1 临床 I 期试验

Graham 等^[3]于 1997 年报道了 TPZ 单次给药的最大耐受剂量(MTD)为 $390\text{mg}/\text{m}^2$,每 3 周可重复用药,并且无累积毒性。在放疗合并多次给药时,用 $220\text{mg}/\text{m}^2$ 连续用药 12 次,其总累积剂量为 $2640\text{mg}/\text{m}^2$,仍能很好耐受。在化疗药物(DDP)合并多次给药试验中,对 12 例晚期子宫颈癌患者,用 4 种不同剂量:195、260、330、 $390\text{mg}/\text{m}^2$ 进行观察,每个疗程为 21d,共观察 43 个疗程,其最佳耐受剂量为 $333\text{mg}/\text{m}^2$ 。近期 Hoff 等^[4]报道了 28 例肿瘤患者在合并 DDP 静脉注射 TPZ 的 MTD 为 $260\text{mg}/\text{m}^2$,此时 DDP 的 MTD 为 $1000\text{mg}/\text{m}^2$,其主要毒性反应为粒细胞减少。

1.2 临床 II 期试验

1.2.1 TPZ 的临床放射增敏作用 用 ^{60}Co γ 射线或 4MV 及更高能量的光子为照射源,按临床常规放疗方案(每天 2Gy,每周 5d,总疗程为 7 周)合并 TPZ,药物用等渗柠檬酸盐缓冲液配制成 $0.7\text{mg}/\text{mL}$ 的静脉注射液,剂量为 $159\text{mg}/\text{m}^2$ (2h 内滴注完),每周 3 次,共 12 次。Lee 等^[5]报道 40 例(1 例因故脱落)晚期头颈部肿瘤的研究结果,在全部完成试验的 32 例(占 82%)中,1 年和 2 年的肿瘤局部控制率分别为 64%和 59%,同时还显示,TPZ 用药不增加射线对正常组织的急性反应。在 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)试验中心^[6],从 1995 年 1 月 27 日开始至 1997 年 4 月 27 日,对 124 例恶性脑胶质瘤患者进行放射增敏疗效的观察,放疗总剂量为:60Gy,分次照射(2Gy/次),每周 3 次。第 1 试验组的 55 例是用 $159\text{mg}/\text{m}^2$ 的 TPZ;第 2 试验组的 69 例是用 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 的 TPZ。结果显示,用 $159\text{mg}/\text{m}^2$ 合并放疗治疗的患者,其生存时间比一般放疗长,然而两者没有统计学差异。

1.2.2 TPZ 的临床化学增敏作用 Treat 等^[7]报道了 TPZ 与化疗药物顺铂(DDP)合用的临床观察,药物剂量为 $260\text{mg}/\text{m}^2$ (2h 内滴注完),在 TPZ 用药后 1h 再用 DDP $75\text{mg}/\text{m}^2$ 对 2 种肿瘤进行试验,结果为:(1)44 例 IIIb 或 IV 期非小细胞肺癌,试验结束时,有 10 例(22.8%)对肿瘤有反应,平均复发时间为 28.9 周;14 例(32%)生存 1 年或 1 年以上,随访至 93 周时,其中 33 例死亡,11 例继续生存,中位生存时间为 37 周。(2)48 例晚期恶性黑色素瘤^[8],试验结束时有 16 例完成试验,9 例(19%)对此治疗有部分反应,中位生存期为 6 个月。另有报道^[8],24 例皮肤黑色素瘤初治病人,其中有 8 例(33%)对此治疗有应答,有进一步的临床研究价值。

1.2.3 TPZ 的临床放化疗增敏作用 Rischin 等^[9]报道 16 例 T3/4 或 N2/3 的头颈部鳞癌患者在分次照射(分 7 周总剂量为 70 Gy)同时用 $290\text{mg}/\text{m}^2$ TPZ 和 $75\text{mg}/\text{m}^2$ DDP,通过 2.7 年的随访,显示对于非常晚期的头颈部鳞癌患者,用上述方案治疗有显著的作用,其 3 年的死亡率为 69%。

1.3 临床 III 期试验

对 446 名初治的非小细胞肺癌患者,对 DDP 合并 TPZ 治疗中的疗效进行观察^[10]。给予

$390\text{mg}/\text{m}^2$ 的 TPZ (2h 内静脉滴注完毕), 1h 后再注射 $75\text{mg}/\text{m}^2$ DDP 或单独注射 $75\text{mg}/\text{m}^2$ DDP (1h 内静脉滴注完毕)。446 个病例中有 17% 患者属 IIIb 期并伴有胸腔积水; 83% 患者属 IV 期。Karnofsky 评分为 ≥ 60 。试验结果显示, 其中 60 例 (14%) 临床达到部分稳定; 中位生存期延长 (分别为 34.6 ± 27.7 月, $p=0.0078$); 有效率增加 (分别为 27.5%, $n=218$ 和 13.7%, $n=219$, $p<0.001$), Karnofsky 评分增加 (10% 为 60; 90% 为 70—100), 因此认为, TPZ 能增加 DDP 对晚期非小细胞肺癌的疗效, 具有较好的化学增敏作用。TPZ 的临床试验仍在继续进行中, 认为是一种有应用前景的肿瘤增敏新药。

2 Sodium Glycididazole

Sodium Glycididazole (CMNa)^[11] 的中文名为: 甘氨双唑钠, 其化学结构为 N, N-双[(2-甲基硝基基本上 H—咪唑-1-基)乙氧羰甲基] 甘氨酸钠三水合物。是 5-硝基咪唑类衍生物, 属乏氧细胞增敏剂, 具有亲肿瘤的作用, 药物能浓集于肿瘤内, 在神经组织内的药物浓度很低, 以减少对正常组织的损伤作用和神经毒性。

2.1 临床前期

临床前期^[11] 的药理、药理、毒理以及药效研究已经完成, 并获得我国国家药品监督管理局的新药临床试验批文, 目前已完成临床 I—III 期的肿瘤放射增敏疗效的试验。

2.2 临床 I 期试验

观察 31 例患有肺癌等恶性肿瘤病人在合并放射治疗情况下的毒性反应。结果显示, 在静脉注射最大剂量 $900\text{mg}/\text{m}^2$ 、每周 3 次, 共用药 6 周时, 仍未观察到任何毒副作用。人体药代试验显示该药代谢快、无蓄积作用, 说明该药对人体的毒性很小, 药物的安全性好。

2.3 临床 II 期试验

CMNa 的临床放射增敏作用: 用 ^{60}Co γ 射线或 4—10MV 医用直线加速器为放射源。按随机、双盲、平行对照的原则分成试验组 (104 例) 和安慰剂组 (101 例), 用常规放疗方案 (200cGy / 次 / 天, 每周 5 次, 总剂量为 $60\text{—}70\text{Gy}$ / 6—7 周) 合并 CMNa 或安慰剂对照品以 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量用生理盐水稀释溶解后, 于 30min 内完成静脉滴注, 于 1h 内进行常规放疗, 每周用药 3 次, 每次 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 。205 例头部、食管和肺部肿瘤患者, 经 6—7 周治疗。结果: 当两组照射剂量为 Dt 4000cGy 时, 肿瘤治疗有效率 (PR+CR) 由单纯放射治疗组的 39.2% 提高到 62.8% ($p=0.001$); 两组完成缓解 (CR) 率由单纯放射治疗组的 30.9% 提高到 55% ($p=0.001$), 表现出明显的放射增敏作用, 且毒性很小, 有些病人连续用药 21 次总剂量达 $16.8\text{g}/\text{m}^2$, 仍未观察到明显不良反应和对神经系统的毒副作用。

2.4 临床 III 期试验

上述 3 种肿瘤患者共 402 例, 随机分成试验组 (268 例) 和单纯放疗组 (134 例), 经 6—7 周治疗, 用药方案同 II 期试验。结果: 当照射剂量为 Dt 4000cGy 时, 肿瘤治疗有效率 (PR+CR) 由单纯放射治疗组的 41.2% 提高到 54.8% ($p=0.0012$); 两组完成缓解 (CR) 率由单纯放射治疗组的 22.8% 提高到 44.6% ($p=0.003$), 表现出明显的放射增敏作用。除个别恶心、便秘外, 未观察到明显的不良反应和对神经系统的毒副作用。且毒性很小, 不少病人连续用药 21 次, 总剂量达 $16.8\text{g}/\text{m}^2$ 。CMNa 尚具有化学增敏作用: 对 50 例肺、肝癌等中晚期癌症病人进行介入治疗, 有 38 例 (76%) 病情得到明显控制, 这是一种有应用前景的放射增敏新药。目前正在申请国家新药证书。

3 Buthionine sulfoximine

简称 BSO, 其化学名为: 丁胱亚磺酰亚胺。是一种特种酶的抑制剂, 能选择性的抑制机体内源性谷胱甘肽的生物合成^[12]。大量的基础研究、系统的临床前期研究和临床 I 期试验的结果表明, BSO 具有较好的化学增敏作用, 而且其自身的毒副作用极小。因此, 有着广阔的临床应用前景。

3.1 临床前期研究

BSO 是一种人工合成的小分子氨基酸, 稳定性高。具有很强的抑制谷胱甘肽合成酶的作用; 其毒副作用很小, 急性 $LD_{50} > 5000 \text{ mg/kg}$; 在细胞水平和整体动物的试验中显示其放射增敏和化学增敏的作用; 而且化学增敏的作用面广。

3.2 临床 I 期试验

对 28 例正常人给予单次 BSO, 其口服最大耐受剂量 $> 1200 \text{ mg/人}$; 对 65 例(各试验点)患不同种类的恶性肿瘤病人在合并化疗情况下进行毒性试验, 结果显示: 在静脉注射最大剂量 72 g/m^2 时, 仅观察到 1—2 级恶心呕吐, 因此, BSO 对人体的毒副作用很小, 药物的安全性好。对于正常人体和肿瘤患者的药代动力学进行了比较详细的研究, 获得一系列的药代动力学参数。

3.3 临床 II 期试验的初步观察

对卵巢癌、黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、结肠癌病人在进行临床 I 期试验时, 选择个别患者进行疗效的观察, 发现对于卵巢癌、肺癌有较好的化学增敏效应, 特别是对复治的卵巢癌患者在与 PAM 合并、肺癌患者在与 DDP 合并以及在综合治疗时合并应用, 其化疗增敏作用显著。目前正在进行临床 II、III 期试验。

4 Etanidazole

简称 SR2508, 是继 MISO 后较早进入临床试验的增敏剂。其化学名为: 1-(2-硝基咪唑)-羟乙基乙酰胺 ($1-[2\text{-nitro-imidazole}]-\text{hydroxyethyl-acetamide}$), 属亲电性增敏剂, 能通过电子转移生成具有活性的自由基, 增加损伤作用。临床前期的研究表明其具有较好的放射增敏作用, 而且毒副反应小于 MISO。

4.1 临床 I 期试验

I 期试验^[13]是对 78 名患不同晚期肿瘤(脑癌、子宫颈癌、乳腺癌)患者进行耐受剂量的观察。结果显示, Etanidazole 在每次 2 g/m^2 , 隔日 1 次, 总剂量为 34 g/m^2 时, 对大多数患者而言, 仍可以耐受, 其最高无毒性累积剂量为 29.7 g/m^2 。对人体药代动力学进行研究, 获得各种药代动力学参数。

4.2 临床 II、III 期试验

II 期试验在国际几大肿瘤试验中心进行。在对 373 例头颈部肿瘤(主要有鼻咽癌、口腔癌、下咽癌、舌根癌、喉癌等)进行随机研究中, 观察到放射增敏的疗效。已完成疗程的病例中, 观察到 3 个月的缓解率: 单纯放疗组为 74%, 合并试验组为 77%(此试验由于时间较短, 尚未观察到较好的疗效)。进一步的临床试验仍在继续进行中。Riese 等^[14]在 1986. 7—1991. 10 对 521 例 III、IV 期头颈部肿瘤患者进行放射增敏作用的观察, 患者的局部控制和生存率具有统计意义上的提高, 且毒副反应较小: 18% 患者有 I 级外周神经系统反应; 6% 患者有 II 级外周神经系统反应, 无 III、IV 级反应发生。

5 Senazole

简称 AK-2123, 为硝基三唑类化合物(3-nitrotriazole), 属亲电性增敏剂。Senazole 已先后在不同地区进行临床试验^[15], 其结果大致可简述如下。曾对 80 例 IIb—IIIb 期子宫颈癌病人在放疗前 30 min 给予 250—600mg 药物, 然后用⁶⁰Co γ 射线进行照射, 总照射剂量为 46—50Gy, 临床结果显示: 对 IIb 期子宫颈癌病人, 其缓解率达 96%, 对 IIIb 期子宫颈癌病人, 其缓解率达 21%。此外, 还对食管癌、乳腺癌、直肠癌和鼻咽癌进行放射增敏作用的观察, 显示有一定疗效。

6 中草药及其它

马蔺子甲素是从中草药马蔺子中提取的一种含醌类结构的化合物, 已经批准进入临床应用。其毒性较低, 已进行肺癌、食管癌、头颈部肿瘤试验。对 196 例食管癌患者的放射增敏作用进行观察, 认为马蔺子甲素合并放疗的疗效优于单纯放疗组; 对 218 例肺癌患者的放射增敏作用进行观察, 其局部复发率低于单纯放疗组, 1、3、5 年的生存率及平均存活期高于单纯放疗。

其它进行临床试验的还有: Diazoquine, 简称 AZQ, 其化学名为: 2, 5-bis(carboethoxyamino)-3, 6-diaziridinyl-1, 4-benzoquinone, 是一种含有两个氮丙啶基团的醌类化合物。在机体内能被 DT-黄递酶还原成相应的氢醌, 使 DNA 产生交联, 造成损伤。在进行临床前期的研究后, AZQ 已于 80 年代在国外进行全面的临床试验, 近几年 Lee 等^[16]又报道了 AZQ 合并化疗药物的临床试验结果: AZQ 与米托蒽醌(Mitoxantrone)或与鬼臼乙叉苷(VP16, etoposide)合并治疗 167 例急性白血病, 其中 123 例为初治病人, 在接受 AZQ 与米托蒽醌用药后 40% 初治病人达到 CR(完全缓解)。在 AZQ 与米托蒽醌合用的初、复治病例中 30% 病人达到 CR, 其疗效优于米托蒽醌合并鬼臼乙叉苷或 AZQ 合并鬼臼乙叉苷。

此外, AQ4N^[17]作为拓扑 II 异构酶的抑制剂也正在进行临床试验, 它能抑制乏氧细胞中拓扑 II 异构酶的活性。E09 是一种生物还原活性物, 也在进行临床试验中。

基础研究与临床结合并为临床研究提供可靠的依据, 这是十分重要的。期待在 21 世纪有更好的化学修饰药物用于临床, 为人类健康作出贡献。

参 考 文 献

- 1 Boyer M J. *Oncol Res*, 1997, **9**(6):391—395
- 2 Brown J M, WANG L H. *Anti-Cancer Drug Design*, 1998, **13**:529—539
- 3 Graham M A, Senan S, Robin H *et al*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1997, **40**:1—10
- 4 Hoff P M, Saad E D, Ravandi-Kashani F *et al*. *Anticancer Drugs*, 2001, **12**(6):1254—1259
- 5 Lee D J, Trotti A, Spencer S *et al*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, **42**(4):811—815
- 6 Del Rowe J, Scott C, Werner-Wasik M *et al*. *J Clin Oncol* 2000, **18**(6):1254—1259
- 7 Treat J, Haynes B, Johnson E *et al*. *J Clin Oncol*, 1998, **16**(11):3524—3529
- 8 Bedikian A Y, Legha S S, Eton O *et al*. *Anticancer Drugs* 1999, **10**(8):735—739
- 9 Rischin D, Peters L, Hicks R *et al*. *J Clin Oncol*, 2001, **19**(2):535—542
- 10 Del Rowe J, Scott C, Werner-Wasik M *et al*. *J Clin Oncol*, 2000, **18**(6):1351—1359
- 11 郑秀龙主编:《甘氮双唑钠研究论文集》上海:第二军医大学出版社, 2001, 7—13

ZHENG X L. Research collection on Sodium Glycididazole, Shanghai; Ed. Shanghai Second Military University Press, 2001, 7—13

12 金一尊, 丁立, 严敏芬. 辐射研究与辐射工艺学报, 1996, **14**(3):172—176

JIN Y Z, DING L, YAN M F. J Radiat Res Radiat Process. 1996, **14**(3):172—176

13 Ben—Josef E. Radiother Oncol. 1998, **48**(3):344—346

14 Riese N E, Buawell L, Noll L *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, **39**(4):855—858

15 Huilgol N G, Chatterjee N, Mehta A R. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, **34**(5):1121—1124

16 Lee E J, Amrein P C, Paciucci P A *et al.* Leukemia, 1998, **12**(2):139—143

17 Patterson L H, Mckeown S R Br, J Cancer, 2000, **83**(12):1589—1593

THE PROSPECTS FOR THE RESEARCH ON CHEMICAL MODIFIERS OF CANCER TREATMENT

JIN Yizun

(Shanghai Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032)

ABSTRACT The current clinical statue of chemical modifiers of cancer treatment is described in this paper. It should enable greater enhancement ratios to be attained clinically. To search for less toxic and more potent sensitizers for radiotherapy and chemotherapy will be improved the cancer treatment. Phase I, II and III clinical trials with TPZ, one of the bioreductive drugs, has shown the benefit to patients with cancer.

KEYWORDS Cancer treatment, Chemical modifier, Clinic trial

CLC R730.53, R730.55