

抗癌铂络合物的临床研究进展

孙 利

(北京大学环境科学中心, 北京, 100871)

胡 娟 冯迎娣 戴乾圜

(北京工业大学化学与环境工程学系, 北京, 100022)

摘 要 从疗效和毒副作用等方面对新一代抗癌铂络合物的临床研究结果进行了简要的综述。新一代抗癌铂络合物主要是: 奥沙利铂 (oxaliplatin), 诺贝铂 (lobaplatin), 欧玛铂 (ormaplatin), 254-S, TRK710 和 DWA2114R。综合各项研究成果, 作者认为奥沙利铂 (Oxaliplatin) 与顺铂和碳铂相比具有不同的抗癌谱和非交叉抗性等特殊抗癌效果, 很有可能成为新一代抗癌药。

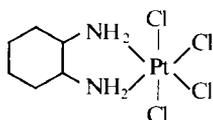
关键词 抗癌铂络合物, 临床试验, 治疗指数, 毒性, 抗癌谱

分类号 O627

顺铂是人们发现的第一个具有抗癌活性的金属络合物。对人体泌尿生殖系统肿瘤, 如睾丸癌、膀胱癌、前列腺癌、卵巢癌以及头颈癌均有显著疗效^[1, 2], 对鼻咽癌, 肺癌, 淋巴癌和乳腺癌等也有一定疗效^[3]。顺铂不仅可单独使用, 作为联合化疗药物, 合并用药, 也有良好效果。1978年, 顺铂首次在美国上市便受到普遍欢迎, 成为继阿霉素之后的首选抗癌药。但是, 顺铂又是一种高毒性药物, 具有严重恶心呕吐的胃肠道毒性和强肾毒性, 骨髓抑制, 耳毒性, 周围神经毒性等。鉴于顺铂的这种高活性和高毒性, 科研人员纷纷寻找新的低毒高效的顺铂类似物。经过大量筛选, 选出碳铂^[4]。与顺铂相比, 碳铂作为第二代抗癌铂合物具有许多优点。它保留了顺铂的抗癌疗效而降低了毒性。碳铂的肾毒性很小, 胃肠道反应轻, 几乎不引起耳毒性和神经毒性。其临床治疗不需水化利尿, 使用方便, 因此是伴有肾病, 外周神经损伤, 听力丧失或严重恶心呕吐癌症患者的首选药物^[5]。然而, 碳铂在疗效和毒副作用方面仍不能令人满意。碳铂具有骨髓抑制作用, 它抗膀胱癌和睾丸癌的活性比顺铂低^[6], 而且碳铂与顺铂在许多类肿瘤中表现出交叉抗性。因此, 对新型铂络合物的研究仍然是很活跃的领域。

目前, 已经筛选出来正在进行临床研究的铂络合物有: 奥沙利铂 (Oxaliplatin), 诺贝铂 (Lobaplatin), 欧玛铂 (Ormaplatin), 254-S, TRL710 和 DWA2114R。

1 欧玛铂 (Ormaplatin)



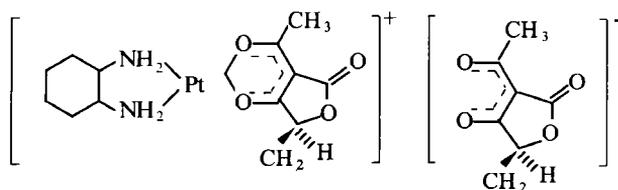
欧玛铂以前也叫替曲铂(Tetraplatin), 对欧玛铂的兴趣源于 Burchenal 等^[7]的结构—活性关系的研究, 研究认为含有 1, 2-环己二胺(DACH)配体的铂络合物都具有抗耐受顺铂的 L1210 和 P388 白血病细胞株的活性. 另外, 临床前研究表明: 欧玛铂在抗各种鼠和人肿瘤模型中表现出与顺铂相当或优于顺铂的抗肿瘤活性^[8, 9].

从1989年至1994年间, 在美国完成了欧玛铂的6个I期临床试验^[10, 11]. 这些试验采用了不同的剂量范围和给药方案, 同时也进行了腹腔注射的研究.

I期临床试验了超滤铂和总铂的药代动力学. 铂表现出二级指数衰减, 在所有试验中, 剂量和最大血浆浓度 C_{max} 与超滤铂和总铂的 AUC(浓度 X 时间曲线下的面积)呈线性关系. 超滤铂约占给入铂的 30%, 尿排泄占 7%~32%. 对欧玛铂的生物转化产物的药代动力学研究表明: $PtCl_2$ (DACH) 是欧玛铂主要的生物转化产物, 呈一级指数衰减, 半衰期 $t_{1/2}$ 为 12.9 分, 并且病例间的 PK 值表现出比超滤铂更大的变动性.

欧玛铂的 6 个 I 期临床试验都表现出类似的毒性. 最令人讨厌的毒性是感觉神经毒性, 在给药剂量的累积达到 $150 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2$ 后经常发生, 欧玛铂表现出的其它毒性一般来说都是容易忍受的. 用抗吐剂可以容易地抑制恶心呕吐. 骨髓抑制尽管在高剂量时较普遍, 但它是散发性的. 血小板减少和贫血比中性白细胞减少更普遍. 肾功能障碍少见, 通常是 1~2 度, 同时还观察到 1~2 度的腹泻, 没有观察到明显的耳毒性. 腹腔注射的剂量限制性毒性是腹痛, 同时还观察到恶心呕吐, 发烧, 骨髓抑制, 肠梗阻和外周神经损伤等.

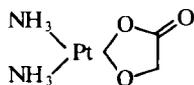
神经毒性将严重限制欧玛铂的进一步临床发展, 而且在 I 期临床试验中观察到的有效率低, 在 152 例患者中, 只有 4 例部分有效. 但是, 欧玛铂对卵巢癌治疗的临床活性这一点又鼓舞人们做进一步研究. 目前, 美国国立癌症研究院正考虑对此做进一步的实验.



TRK710 对移植鼠肿瘤 L120 白血病的抗癌活性稍低于顺铂, 与碳铂相当. 对异种移植的人体肿瘤—非小细胞肺癌和子宫癌的活性与顺铂相当或优于顺铂. 另外, TRK710 对耐受顺铂的 L120 白血病亚株和肺癌表现出显著抗癌活性. 临床前毒理实验表明主要毒性是神经毒性, 血相毒性和胃肠道毒性, 这些毒性与顺铂相当, 但肾毒性极小^[12].

TRK710 的 I 期临床试验采用剂量从 $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ 开始, 不进行水化. 试验正在进行之中.

3 254-S

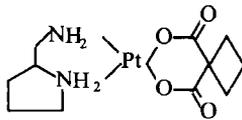


254-S 对移植的鼠肿瘤 L120 白血病、P388 白血病、B16 黑色素瘤、结肠 38 和路易斯肿瘤, 以及植入裸鼠的 MX-1 具有与顺铂相当的抗癌活性, 临床前研究观察到的主要毒性是比顺铂严重的骨髓抑制, 神经毒性和胃肠道毒性比顺铂小^[13]。

I 期临床试验采用剂量为 $20 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2$, 溶于 $250 \text{ mL} 5\%$ 木糖醇中, 静脉注射 60 min , 不水化^[14]。剂量限制性毒性是血小板减少, 白细胞减少与剂量有关, 在 $120 \text{ mg} / \text{m}^2$ 达到 4 度, 恶心呕吐比顺铂轻。

II 期临床试验采用剂量 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$, 4 周为一个疗程。254-S 溶于 $300 \text{ mL} 5\%$ 木糖醇中, 静脉注射 60 min , 水化。现已研究了头颈癌、肺癌、乳腺癌、胃肠道癌(食道癌、胃癌和结肠癌)、生殖系统癌(睾丸癌、膀胱癌和前列腺癌)和妇科癌(卵巢癌和宫颈癌)^[15~20]。结果表明: ① 睾丸癌、道癌、小细胞肺癌和宫颈癌的有效率超过 40% , 254-S 在抗这些癌方面具有与顺铂相当或更高的疗效; ② 头颈癌、非小细胞癌、膀胱癌和卵巢癌的有效率为 $20.5\% \sim 37.7\%$, 抗这几种癌的活性与顺铂相当; ③ 254-S 在抗乳腺癌和前列腺癌方面表现出温和的活性; ④ 254-S 对胃癌和结肠癌无活性; ⑤ 神经毒性比顺铂小, 血相毒性比顺铂大。

4 WA211RD



DWA211R 的 I 期临床研究了 39 个病例, 采用剂量是 $40, 80, 160, 240, 320, 400, 500, 600, 800, 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$, 静脉注射 $20 \sim 30 \text{ min}$, 不水化。剂量限制毒性是白细胞减少, 尤其是中性白细胞减少, 最大耐受剂量大于 $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$, 主要临床毒性是胃肠道毒性、肝毒性和肾毒性小^[21]。总铂与滤过铂的血浆浓度呈三相和二相衰减, 在 24 h 内排入尿中的铂是给人量的 $54.2\% \sim 92.2\%$ ^[22]。

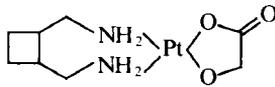
早些的 II 期临床试验采用剂量是 $800 \sim 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$, 每 $3 \sim 4$ 周至少给药两次, 研究了 7 种类型的肿瘤。结果表明: ① 对睾丸癌的有效率是 30% ; ② 对前列腺癌的有效率是 18.4% ; ③ 对卵巢癌的有效率是 44.1% ; ④ 对宫颈癌的有效率是 9.1% ; ⑤ 对非小细胞肺癌的有效率是 13.3% ; ⑥ 对小细胞肺癌的有效率是 15.8% ; ⑦ 对乳腺癌的有效率是 20.6% ^[23~25]。

在 II 期临床试验中观察到 30.1% 的 3 度或更高的白细胞减少, 但很少观察到同样的血小板减少。在最高情况下发生 39.5% 的 3 度或更高的恶心呕吐, 也观察到 8.5% 的厌食, 没有腹泻发生。

最近一个抗卵巢癌的 II 期临床研究通过控制器随机分配 A 组 ($800 \text{ mg} / \text{m}^2$ DWA2114R, $35 \text{ mg} / \text{m}^2$ ADM 和 $500 \text{ mg} / \text{m}^2$ CPA, 1d) 或 B 组 ($50 \text{ mg} / \text{m}^2$ ADM, $500 \text{ mg} / \text{m}^2$ CPA, 1d), DWA2114R 组给药是静脉注射 1 h , 不水化。顺铂组则进行适当水化, 给药次数是每 $3 \sim 4$ 周至少给药 2 次, 两组结果没有明显差别^[26]。

通过上述研究可以看出, DWA2114R 对治疗卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌有效, 其优点是无神经毒性、肾毒性和耳毒性, 只有轻微的胃肠道毒性。

5 诺贝铂 (Lobaplatin)

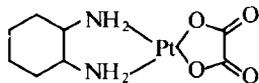


诺贝铂的体内体外实验表明它具有比顺铂更好的或相当的抗肿瘤作用, 并且在耐受顺铂的 P388、卵巢癌、结肠癌和睾丸癌研究中没有观察到与顺铂的交叉抗性^[27, 28]. 毒理学研究表明骨髓抑制是剂量限制性毒性, 没有观察到肾毒性. 基于这些特点, 诺贝铂被选作临床发展.

I 期临床试验研究了 3 种用药方案, 血小板减少是剂量限制性毒性, 大约在一半病例中观察到轻微的白细胞减少和 1 度或 2 度贫血, 恶心呕吐发生较普遍, 但没有观察到肾毒性^[29]. 在亚洲已进行了几个 II 期临床试验, 大多数采用 50 mg/m², 3~4 周为一个疗程. 诺贝铂表现出抗食道癌和卵巢癌活性, 有效率分别为 36% 和 24%, 对头颈癌的活性小, 有效率为 15%, 没有观察到对小细胞肺癌和非小细胞肺癌的活性. 骨髓抑制是剂量限制性毒性, 血小板减少比白细胞减少更严重, 观察到 15% 的 2 度或更高的恶心呕吐, 可用抗吐剂缓解, 另外还观察 20% 的 1 度脱发和 3% 的腹泻^[30~34].

进一步的 II 期临床试验正在多个国家进行, 研究的肿瘤类型包括卵巢癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、乳腺癌、淋巴瘤和小细胞肺癌等, 并且联合用药的 II 期临床试验也已开始进行.

6 奥沙利铂 (Oxaliplatin)



由于奥沙利铂对耐受顺铂的细胞株 L120 具有活性, 以及水溶性好, 因而被引入临床试验^[35]. 目前, 奥沙利铂的 II 期临床试验正在日本和法国进行.

在日本, I 期临床试验采用 1 h 静脉注射, 不水化, 使用剂量为 20, 40, 80, 130, 180 mg/m². 所研究的 20 个病例全部有效. 剂量限制性毒性是特殊的神经毒性, 最大耐受剂量为 180 mg/m², 并观察到胃肠道毒性, 没有观察到肾毒性和血相毒性. 对早期肺癌、妇科肿瘤和结肠癌的 II 期临床试验采用 130 mg/m² 剂量, 每 3 周至少给药 2 次, 结果表明奥沙利铂对子宫癌的有效率为 42.9%, 对宫颈癌的有效率为 11.1%, 对卵巢癌、肺癌和结肠癌有效试验中观察到 24.7% 的 3 度或更高的感觉迟钝, 20.5% 的恶心呕吐, 2.7% 的血小板减少以及 1.4% 的 3 度或更高的贫血^[36].

根据日本的研究, 奥沙利铂对子宫癌有效, 而对卵巢癌、肺癌和结肠癌无效. 然而, 法国的临床研究与日本有所不同. 法国的 I 期临床试验得到最大耐受剂量为 200 mg/m², 推荐 II 期临床试验的剂量为 130 mg/m², 溶于 5% 葡萄糖溶液中. 静脉注射 2~4 h, 不水化, 3 周一个疗程. 剂量限制性毒性是影响外周神经的神经毒性. 在治疗停止后 3~4 个月中, 大多数患者 (82%) 的严重神经损伤 (WHO > 2 度) 是可以恢复的^[37]. 血相毒性主要是血小板减少, 但不很严重. 恶心呕吐严重, 而且很普遍, HT-3 拮抗剂的引入可以加

以控制, 没有观察到耳毒性和肾毒性^[38, 39].

奥沙利铂与顺铂及碳铂联合用药的可行性已进行了研究. 奥沙利铂与碳铂联合用药时, 血小板减少和白细胞减少是两个限制性毒性; 与顺铂联合用药时, 剂量限制性毒性是外周神经损伤^[40, 41].

几个II期临床试验报道了奥沙利铂对低度或中度的非何杰金氏淋巴瘤为41%有效率, 对晚期非小细胞肺癌的活性为13%的有效率. 在用奥沙利铂治疗过的复发病人或耐受该铂的病人的二线治疗中, 获得对生殖细胞瘤及绒毛膜癌83%的有效率^[42-44].

目前的II期临床研究主要集中在结肠癌和卵巢癌. 奥沙利铂对经5-Fu前期治疗和具有抗性的晚期结肠癌表现出活性, 有效率为10%^[45]. 在与5-FuFA的联合治疗中, 得到31%~35%的有效率^[46]. 由此可见, 奥沙利铂在晚期结肠癌的化疗中的作用是很明显的, 将其引入晚期结肠癌的化疗将改进治疗效果. 进一步的试验还在进行中.

奥沙利铂在治疗卵巢癌方面的优点主要在于它与顺铂没有交叉抗性. 最近的II期临床试验研究了奥沙利铂对28个经铂前期治疗的病例的抗癌作用, 对其中14例耐受铂的患者观察到4例部分有效, 有效率为30%^[47]. 该结果已为多中心的II期临床试验所证实.

Critkovic E等^[48]研究了奥沙利铂与顺铂联合用药的情况, 比较了奥沙利铂/顺铂与奥沙利铂/顺铂/Epirubicin/异环磷酰胺两种方案, 对耐受铂的卵巢癌, 第一种方案表现出显著的抗癌活性, 观察到30%的有效率.

法国的II期临床试验表明了奥沙利铂对结肠癌、卵巢癌、非何杰金氏淋巴瘤、晚期非小细胞肺癌、生殖细胞瘤和绒毛膜癌等具有抗癌活性, 与顺铂在治疗卵巢癌中没有交叉抗性. 剂量限制性毒性是感觉神经毒性, 血相毒性主要是血小板减少, 没有观察到肾毒性和耳毒性. 由于奥沙利铂同顺铂、碳铂具有不同的抗癌谱和非交叉抗性, 以及在结肠癌和耐受铂的卵巢癌方面表现出特殊抗癌效果, 因此, 它很有可能成为新一代抗癌药.

综上所述是几种进入临床试验的抗癌铂合物的研究近况, 这些化和物最终是否能作为抗癌药批准上市, 还有待进一步的临床研究结果.

参 考 文 献

- 1 Sheman S E, Lippard S J. *Chem Rev*, 1987, 887: 1153
- 2 Prestayko A W. *Cisplatin: Current Status and New Development*. New York: Academic Press, 1980
- 3 Loehrer P J, Rinhorn L H. *Am Inter Med*, 1984, 100: 704
- 4 Canetta K, Bragman K, Smaldone L, et al. *Carboplatin: Current Status and Future Prospects*, *Cancer Treat Rev*, 1988, 15: 17
- 5 Manfred E H. *Platinum and Non-platinum Complexes in Clinical Trials. Current Status and New Developments*. In: Bernhard K K, ed. *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, Weinheim: VCH, 1995. 15
- 6 Harrap K R, Jones M, Wilkinson C R, et al. *Antitumor, Toxic and Biochemical Properties of Cisplatin and Eight Other Platinum Complexes*. In: Prestayko A W, Crooke S T, Carter S K, eds. *Cisplatin: Current Status and New Developments*. New York, London, Toronto, Sydney, San Francisco: Academic Press, 1980. 193

- 7 Burchenal J H, Kalaher K, Dew K et al. Studies of Cross-resistance, Synergistic Combinations and Blockinng of Activity of Platinum Derivatives, *Biochimie*, 1978, 60(9): 961~965
- 8 Anderson W K, Quagliato D A, Haugwitz R D, et al. Synthesis, Physical Properties and Antitumor Activity of Tetraplatin and Related Tetrachloroplatinum (IV) Stereoisomers of 1,2-Diaminocyclohexane, *Cancer Treat Rep*, 1986, 70(8): 997~1002
- 9 Behrens B C, Hamilton T C, Masuda H, et al. Characterization of A Cisdiamminedichloroplatinum(II) Resistance Human Ovarian Cancer Cell Line and Its Use in Evaluation of Platinum Analogues, *Cancer Res*, 1987, 47(2): 414~418
- 10 Petros W P, Chaney S G, Smith D C, et al. Pharmacokinetic and Biotransformation Studies of Ormaplatin in Conjunction with A Phase I Clinical Trial, *Cancer Chemother Pharmacol*, 1994, 33: 347~354
- 11 Schildder R J, La Creta F P, Perez R P, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Ormaplatin (Tetraplatin, NSC363812) Administered on A Day 1 and 8 Schedule, *Cancer Res*, 1994, 54(3): 709~717
- 12 Miyamoto Y, Hanada S, Hashimoto H, et al. *Proc AACR*, 1994, 35: 437
- 13 Shiratori O, Kasai H, Uchida N, et al. Recent Advances in Chemotherapy, Anticancer Section I, J Ishigame ed. TKYO: Univ of Tokyo Press, 1985. 635
- 14 Ota K, Wakui A, Majima H, et al. *Jpn J Cancer Chemother*, 1992, 19(6): 855
- 15 Junyama Y, Miyake H, Horiuchi M, et al. *Jpn J Cancer Chemother*, 1992, 19(6): 863
- 16 Furuse K, Fukuoka M, Kurita Y, et al. *Jpn J Cancer Chemother*, 1992, 19(6): 879
- 17 Koyama H, Ogawa M, Kuraishi Y, et al. *Jpn J Cancer Chemother*, 1992, 19(7): 1049
- 18 Taguchi T, Wakui A, Nabeya K, et al. *Jpn J Cancer Chemother*, 1992, 19(4): 483
- 19 Akaza H, Togashi M, Nishio Y, et al. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992, 313: 187
- 20 Kato T, Nishimura H, Yakushiji M, et al. *Jpn J Cancer*, 1992, 19(5): 695
- 21 Ariyoshi Y, Wakui A, Hasegawa K, et al. *Jpn J Cancer*, 1992, 19(5): 685~693
- 22 Majima H, Kinoshita H, Clinical Pharmacokinetics of (R)-(-)-Cyclobutane-dicarboxylato-(2-Aminomethylpyrrolidine) Platinum(II) (DWA2114R). Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, Marino Nicolini, ed Boston, Dordrecht, Lancaster: Martinus Nijhoff Publishing, 1987. 491~498
- 23 Aso Y, Yamanka H, Imai K, et al. A Phase II Study of DWA2114R, A New Platinum, for Urogenital Cancer. *Jpn J of Urological Surgery*, 1992, 5(6): 535~541
- 24 Kato, Yaskushiji M, Nishimura H. A Phase II Study of DWA2114R, A New Platinum Complex, in Gynecologic Cancers. *J Jpn Soc Cancer Ther*, 1992, 27(10): 1855~1865
- 25 Aoyama A, Kubo K, Uchino J, et al. A Phase II Study of DWA2114R, A New Platinum Complex for Breast Cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, 1992, 19(7): 1033~1039
- 26 Kato T, Yakushiji M, Nishimura H, et al. Phase III Study of DWA 2114R for Ovarian Cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, 1993, 19(9): 1258~1293
- 27 Fiebig H H, Berger D P, Mross K, et al. Lobaplatin (D-19466) Preclinical Drug Profile

- and Results of the Phase I Study. *Ann Oncol* 3 (Suppl), 1992. 143
- 28 Harstrick A, Bokemeyer C, Scharmfkse M, et al. Preclinical Activity of A New Platinum Analogue, Lobaplatin, in Cisplatin-sensitive and -resistant Human Testicular, Ovarian and Gastric Carcinoma Cell Lines. *Cancer Chemoth and Pharmacol*, 1993, 33: 43
 - 29 Fiebig H H, Mross K, Hen B H, et al. Phase I Clinical Trial of Lobaplatin (D-19466) After Intravenous Bolus Injection. *Onkologie*, 1994, 17: 142
 - 30 Gietema J A, Veldhuis G J, Guchelaer H J, et al. Phase II and Pharmacokinetic Study of Lobaplatin in Patients with Relapsed Ovarian cancer. *BJC* 1995, 71: 1302
 - 31 Schmoll H J, Köhne C H, Papageorgiou E, et al. Single Agent Lobaplatin Is Active in Patients with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma: A phase II Evaluation. *Proc ASCO*, 1995, 14: 201
 - 32 Degardin M, De Forni, Cherallier B, et al. Phase II Study of Lobaplatin in Head and Neck Cancer(HNC). Abstract 8. NCI-EORTC Symposium, 1994. 126
 - 33 Manegold C, Fiebig M M, Gatzemeier U, et al. Phase II Study of Lobaplatin in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer. *Onkologie* 16, Supplement 1, 1993. 13
 - 34 Fiebig H H, Ivon Pawel, Gatzemeier U, et al. Phase II Study of the Platinum Complexes Lobaplatin in Patients with Extensive Small Cell Cancer after Previous Chemotherapy. *Onkologie* 16, Supplement 1, 1993. 14
 - 35 Tashiro R, Kawada Y, Sakuri Y, et al. Antitumor Activity of A New Platinum Complex, Oxalato(trans-I-I, 2-Diaminocyclohexane) Platinum(II), New Experimental Data. *Biomed Pharmacother*, 1989, 43: 257
 - 36 Taguchi T. Clinical Trials of Oxaliplatin and DWA2114R. In: Pinedo H M, Schornagel J H, ed. *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*. New York: Plenum Press, 1996. 199
 - 37 Brienza S, Vignoud J, Itzhaki M. Oxaliplatin(1-OHP), Global Safety in 682: Patients. *Proc. Of 7th International Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Amsterdam, 1995, (Abs 140)
 - 38 Misset J L, Kidani Y, Gastiaburu J, et al. Oxalato platinum(1-OHP), Experimental and Clinical Studies. In: Howell S B, ed. *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*. New York: Plenum Press, 1991
 - 39 Caussanel J P, Levi F, Brienza S, et al. Phase I Trial of 5-days Continuous Venous Infusion of Oxaliplatin at Circadian Rhythm Modulated Rate Compared with Constant Rate. *JNCI*, 1990, 82: 1046
 - 40 Llory J F, Soulie P, Cvitkovic E, et al. Feasibility of High-dose Platinum Delivery with Combined Carboplatin and Oxaliplatin. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86: 1098
 - 41 Soulie P, Llory J F, Fereres M, et al. Preliminary Results of an Active Oxaliplatin (1-OHP)CDDP Association Based Salvage Program in Pretreated Germ Cell Tumors(GCT). *Proc Am Soc Clin Onc*, 1994, 13: 250
 - 42 Gastiaburu J, Brienza S, Rotarski M, et al. Oxaliplatin(1-OHP), A New Platinum

- Analog Active in Refractory Relapsed Intermediate and Low Grade LNH. A Phase II Study, ECCO 7, Jerusalem, 1993(Abst 980)
- 43 Monnet I, Brienza S, Vorsin S, et al. Phase II Study of Oxaliplatin(1-OHP) in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer(NSCLC), Preliminary Results. Eur J Cancer, 1993, 29A: s763
- 44 Soulie P, Llory J F, Fereres M, et al. Preliminary Results of and Active Oxaliplatin (1-OHP)CDDP Association Based Salvage Program in Pretreated Germ Cell Tumors(GCT). Proc Am Soc Can Oncol, 1994, 13: 250
- 45 Diaz-Rubio E, Marty M, Extra J M. Multicentric Phase II Study with Oxaliplatin(1-OHP) in 5-Fu Refractory Patients with Advanced Colorectal Cancer. Proc of 7th International Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, Amsterdam, 1995(Abs 140)
- 46 Leri F, Zidani R, Giachetti S, et al. Chronomodulation of Combined Platinum Complexes and 5-Fluorouracil Delivery. Proc of 7th International Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, Amsterdam, 1995(Abs 135)
- 47 Cholet P, Brienza S, Bensmaine M A. Report of Phase II of Oxaliplatin (1-OHP), a New Active Agent in Platinum Pretreated Ovarian Cancer Proc of 7th International Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, Amsterdam, 1995(Abs 137)
- 48 Cvitkovic E, Bensmaine M A, Soulié P, et al. High Activity of Combined Oxaliplatin (1-OHP) Cisplatin as Salvage Treatment in Pretreated Ovarian Cancer. Proc of 7th International Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds In Cancer Chemotherapy, Amsterdam, 1995(Abs S125)

Clinical Development of the Anticancer Platinum Complex

Sun Li

(Center of Environment Science, Beijing University, Beijing, 100871)

Hu Juan Feng Yingdi Dai Qianhuan

(Department of Chemistry and Environmental Engineering,
Beijing Polytechnic University, Beijing, 100022)

Abstract The clinical results of new anticancer platinum complexes-Oxaliplatin Lobaplatin, Ormaplatin, 254-S, TRK710 and DWA 2114R are reviewed on their activity and toxicity in this paper. It is suggested that Oxaliplatin is a promising anticancer drugs for its particular effectiveness toward anticancer, compared with Cis-platin and Carboplatin.

Keywords anticancer platinum complexes, clinical trial, therapeutic index, toxicity, spectrum of anticancer activity