

替吉奥联合白蛋白紫杉醇在一线治疗晚期胰腺癌中的研究进展

王 晶 李国元*

青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘要: 胰腺癌早期缺乏特异性的临床表现, 恶性程度较高, 是消化系统常见的恶性肿瘤之一。外科手术是延长胰腺癌患者生存期的最佳选择, 但只有15%~20%的胰腺癌患者能接受手术治疗。目前晚期胰腺癌患者的首选治疗方式是以吉西他滨为基础的化疗, 但仅使晚期胰腺癌患者的平均生存期延长为5.5~7个月, 疗效有限, 且不良反应较大。目前, 该方案已被部分指南推荐用于体能状态较差的老年患者。近几年, 多项研究证实白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胰腺癌可以提高患者的PFS和OS(分别为6.2个月和13.6个月)。治疗过程中最常出现的不良反应较少, 为晚期胰腺癌患者的治疗带来了新希望。本文综述了近年来替吉奥联合白蛋白紫杉醇在晚期胰腺癌治疗中的研究进展。

关键词: 替吉奥(S-1); 白蛋白紫杉醇(nab-paclitaxel); 晚期胰腺癌; 疗效; 安全性

前言

晚期胰腺癌(Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)具有较高的致死率和较差的预后, 传统的治疗手段如化疗和放疗效果有限。然而, 随着氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康、奥沙利铂(FOLFIRINOX)和白蛋白结合型紫杉醇加吉西他滨(AG)等多药化疗方案的推出, 与单用吉西他滨相比, 转移性晚期胰腺癌(PC)的治疗已显示出生存率的逐步提高, 但不良反应的发生率也随之升高, 这些不良反应限制了部分患者的使用。由于种族差异, 东方人群对不同化疗方案的反应并不总是相同的^[1-12]。例如, FOLFIRINOX是欧美国家首先推荐的化疗方案, 但大多数亚洲患者无法耐受该方案副作用而导致暂时停止治疗^[3]。因此, 有必要进一步探索具有耐受性良好并且可控的新型化疗方案。对于晚期胰腺癌, 大部分学者^[4-15]推荐的主要治疗方法多为姑息性治疗, 具体方案以化疗为主。目前临床常用的化疗药物主要有替吉奥胶囊、吉西他滨、伊立替康、白蛋白结合型紫杉醇、奥沙利铂等。其中吉西他滨是晚期胰腺的标准一线化疗药物, 但疗效有限, 且老年人难以耐受其副作用^[6]。替吉奥(S-1)是一种新型口服氟尿嘧啶衍生物, S-1的临床试验就首先在日本针对PC患者进行, 已被证明对多种类型的癌症有效, 并于2006年在日本获准用于治疗PC, 经证实, S-1单药治疗在总体生存率方面不劣于吉西他滨, 且耐受性良好^[7]。同时, 有学者指出^[8-10], 胰腺癌应用白蛋白结合型紫杉醇治疗时多与其他化疗药物联合使用, 其中常见是联合替吉奥胶囊。近年来, 替吉奥

(S-1)联合白蛋白紫杉醇(nab-paclitaxel)作为一种新兴的联合治疗策略, 因其独特的药物机制和潜在的协同效应, 获得了越来越多的关注。

一、药物作用机制与理论基础

(一) 替吉奥(S-1)在胰腺癌治疗中的应用

在胰腺癌的治疗中, 替吉奥因为其良好的药物代谢特性和耐受性, 成为了一种备受关注的治疗药物。S-1是一种口服5-氟尿嘧啶(5-FU)前体药物, 由替加氟(5-FU的前体药物)、吉美拉西[一种有效的二氢嘧啶脱氢酶(DPD)抑制剂]和奥替拉西(一种胃肠道5-FU磷酸化的抑制剂)以1:0.4:1的摩尔浓度比组成^[10]。口服后, 替加氟在肝脏中转化为5-FU。吉美拉西通过抑制5-FU分解代谢的关键酶DPD来抑制5-FU的降解。一项临床前研究表明, 吉美拉西的DPD抑制效果比UFT中结合的DPD抑制剂尿嘧啶强约180倍^[11]。因此, 可以维持血清和肿瘤组织中足够的5-FU浓度。奥特拉西可抑制胃肠道中5-FU的磷酸化, 预计可降低5-FU引起的胃肠道毒性, 这可能与增强的抗肿瘤活性同时观察到。临床上, S-1在日本被视为5-FU持续输注的一种便捷替代方案, 因为III期研究表明, 以S-1为基础的方案并不劣于5-FU输注方案^[12]。自2006年起, S-1已在日本获批用于治疗胰腺癌, 并开展了多项临床试验。与5-FU持续输注相比, 口服S-1可避免与中心静脉导管置入相关的并发症风险。此外, 对于晚期胃癌, 根据随机对照试验的结果, 以S-1为基础的方案(S-1加顺铂)现在已被日本接

受为标准的一线化疗方案。一项研究结果表明S-1可作为局部晚期和转移性PC的一线治疗,评估了S-1作为转移性或局部晚期胰腺癌一线化疗的有效性,并且是一种方便的口服替代品^[7]。据我们所知,这是第一项证明单一抗癌药物对于局部晚期和转移性PC不劣于单用吉西他滨的研究,并且由于FOLFIRINOX需要放置中心静脉通路以持续静脉输注氟尿嘧啶,更有优势的是S-1(一种口服氟尿嘧啶)可以改善药物的依从性,尤其是当患者接受维持治疗时,因此可以预期S-1将来会取代氟尿嘧啶的持续输注。由于S-1已被证实是PC的关键治疗方法,因此预计未来将开发基于S-1的方案,以改善这种棘手疾病的治疗。

(二) 白蛋白紫杉醇在胰腺癌治疗中的应用

白蛋白结合型紫杉醇可克服溶剂型紫杉醇配方中的溶剂相关毒性,并提高化疗疗效。利用白蛋白与药物结合-释放的特性,不需要聚氧乙烯蓖麻油类的助溶剂,给药前无需用类固醇或抗组胺药进行预处理^[13]。使用更加方便,最大限度地减少了过敏反应的发生,增加了其在临床上的应用。白蛋白结合型紫杉醇的抗肿瘤活性主要是通过稳定微管中与GDP结合的微管蛋白,抑制了微管蛋白的动态变化,进而导致有丝分裂终止和肿瘤细胞的凋亡^[14]。通过与人体内皮细胞上的白蛋白特异性受体Gp60结合,增加药物与肿瘤细胞的亲和力,促进药物进入肿瘤细胞,增加化疗疗效^[15]。临床研究表明,白蛋白结合型紫杉醇较普通的紫杉醇,白蛋白结合型紫杉醇抗癌效果好,毒副作用低^[16]。部分文献报道也指出,白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案治疗老年胰腺癌总有效率超过80%,患者中位总生存期为12.6个月,效果明确^[17]。胰腺癌化疗的毒副作用是困扰临床医师的一大难题。国外部分研究指出,白蛋白结合型紫杉醇增效减毒作用明确,配合吉西他滨对老年难治性胰腺癌进行治疗能够获得良好的预后效果,且毒副作用低^[18]。此外,在特定情况下,如果患者因肾功能障碍或其他治疗相关不良反应(如耳毒性)而无法接受铂类治疗,则需要一种有效的不含铂类的一线化疗方案,紫杉醇是铂类不耐受患者的有效选择。探索等效低毒的紫杉醇类非铂类双药作为一线治疗具有重要意义。

(三) 替吉奥联合白蛋白紫杉醇的协同效应

一项探讨纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇(nab-paclitaxel)加S-1在患者来源的胰腺癌异种移植小鼠模型中的抗肿瘤活性,并探索可预测药物疗效的生物标志物的研究显示:S-1组、白蛋白结合型紫杉醇组、联

合组肿瘤生长抑制率分别为69.52%、86.63%、103.56%($P<0.05$)。与对照组或S-1组相比,白蛋白结合型紫杉醇组和S-1联合白蛋白结合型紫杉醇组肿瘤胶原-1降低,CD31升高。这项临床前研究表明,S-1加白蛋白紫杉醇的抗肿瘤活性明显优于单独使用S-1或白蛋白紫杉醇^[19]。这项小鼠模型报告证实了紫杉醇与替吉奥具有协同效应。在一项研究中,评估了S-1和白蛋白结合型紫杉醇在体外对胰腺癌的联合作用。

一项旨在评估S-1和白蛋白结合型紫杉醇在体外对胰腺癌的联合作用。细胞增殖试验表明,S-1和白蛋白结合型紫杉醇比单独使用每种药物更有效地抑制细胞增殖,其疗效几乎相当于吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇或S-1和紫杉醇的组合。这些结果促使我们进行进一步的体内评估。在皮下异种移植模型中,S-1和nab-paclitaxel的组合表现出比单独使用S-1或nab-paclitaxel更大的肿瘤生长抑制作用,并且与对照小鼠相比显著降低了肿瘤生长,尽管在体重减轻方面没有观察到明显的不良影响。此外,FTV分析表明两种药物之间存在协同作用。这些结果表明S-1和nab-paclitaxel可能是另一种有前途的抗胰腺癌联合疗法^[20]。

二、AS治疗一线治疗晚期胰腺癌的临床研究与疗效评估

一项多中心、随机、II期研究评估了AS方案与AG方案作为晚期PC患者一线治疗的疗效和安全性。结果显示,与接受AG方案的患者相比,接受AS方案治疗的患者中位PFS(8.48 vs 4.47个月)和OS(13.73 vs 9.59个月)延长,ORR(37.50% vs 6.67%)和DCR(78.13% vs 50.00%)在数值上更高,且安全性相似。此外,AS组血清CA19-9水平降低 $\geq 50\%$ 的患者比AG组更多(58.62% vs 28.57%, $P=0.047$)^[21]。基于上述结果有两种解释,第一考虑是基于临床前模型,白蛋白紫杉醇和替吉奥具有协同抗肿瘤效应,这也可能得到上述研究中AS方案优于AG方案的PFS(8.48 vs 4.47个月)和OS(13.73 vs 9.59个月)结果的支持。这种组合的可能机制可能是由于皮下模型中基质成分(基质耗竭)和肿瘤血管生成的改善。同时DCR等长缓解率可能导致PFS延长。此外,GEST和JASPAC01研究数据显示,替吉奥单药治疗胰腺癌的抗肿瘤活性与吉西他滨相比不逊色,且耐受性良好^[22]。这可能是我们研究中AS方案比AG方案具有更好的生存优势的另一种解释。值得注意的是,口服给药可以改善药物依从性,尤其是当患者接受维持治疗时,这可以部分解释AS的生存优势^[7-123]。

一项旨在探讨白蛋白结合型紫杉醇联合S-1 (AS) 与白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨 (AG) 一线治疗晚期胰腺导管腺癌的疗效和安全性的试验^[24]。主要终点是ORR, 次要终点是原发病灶的ORR、疾病控制率 (DCR)、PFS、OS和安全性。研究共纳入110例患者, 结果显示AS组的ORR高于AG组 (35%和25%, $P=0.49$)。两组原发病灶的ORR相似 (30.0%和5%, $P=0.72$), 两组的DCR为70.0%, 两组之间的PFS和OS无显著差异 (中位PFS为6.3个月和5.7个月, $P=0.34$; 中位OS为10.2个月和10.2个月, $P=0.92$)。AS组发生血液学毒性、肝损伤和皮疹的风险显著减低。与AG方案相比, AS作为晚期胰腺导管腺癌的一线治疗, 具有相似的疗效, 且安全性得到改善, 可能成为一种简便方案的选择。

一项单组II期试验, 目的是研究白蛋白紫杉醇联合替吉奥 (AS) 作为局部晚期和转移性胰腺癌患者一线治疗的疗效和安全性^[25]。主要终点是 (ORR), 次要终点是无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 和安全性。中位无进展生存期和总生存期分别为5.7个月 (95%CI, 4.9至6.6个月) 和9.3个月 (95%CI, 8.3至10.3个月)。最常见的不良事件是中性粒细胞减少症、感觉神经病变和恶心/呕吐。3级和4级中性粒细胞减少症分别为22.3%和11.7%, 3级感觉神经病变为5%。3级和4级中性粒细胞减少症患者以及有生化反应 (CA19-9降低50%) 的患者获得更好的ORR (分别为75%和76.7%)。在52名基线时CA19-9升高的患者中, 32名患者 (61.5%) 有生化反应, 中位OS优于无生化反应的患者 (15.9个月 vs 5.7个月, $P=0.029$)。证明了白蛋白结合型紫杉醇加S-1显示出令人鼓舞的ORR和耐受性。

一项荟萃分析, 旨在评价白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥 (AS) 和单药S-1治疗老年转移性或局部晚期胰腺癌的疗效及安全性^[26]。共纳入308例转移性或局部晚期胰腺癌老年患者。151例患者接受S1单药治疗, 157例患者接受S1联合白蛋白紫杉醇治疗。荟萃分析显示, 与S1单药治疗相比, S1联合白蛋白紫杉醇具有更高的ORR (OR 2.25, 95% CI: 1.42-3.55; $P=0.0005$) 和DCR (OR 2.94, 95% CI: 1.55-5.58; $P=0.0009$)。联合治疗组白细胞减少症发生率较高 (OR 1.85, 95% CI: 1.09 ~ 3.13, $P=0.02$), 但血小板减少、神经毒性、呕吐、脱发发生率两组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。该研究证明了白蛋白结合型紫杉醇联合S1疗法的ORR和DCR均优于S1单药疗法, 且副作用可控, 但白细胞减少的概率较高。可安全地用于老年患者。相比吉西他滨是静脉给药,

对于喜欢口服方便性的患者来说, 替吉奥是一种合理的替代方案。这些令人鼓舞的发现为与未来研究的结果进行比较提供了重要的基准。因此, AS联合化疗方案似乎是中国晚期PC患者一线治疗中方便合理的AG方案替代方案。

三、结语与展望

近年来, 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胰腺癌是目前的研究热点, 分析现有研究可发现, 晚期胰腺癌患者的一线治疗使用白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥的这种方案可以使患者生存获益, 且安全性得到改善, 毒副反应在安全可控范围内, 可能成为一种简便方案的选择。除用于晚期一线治疗外, 该方案用于晚期胰腺癌患者新辅助治疗的临床研究正在大量开展, 期待该治疗方案为晚期胰腺癌的治疗方案提供更多的选择。尽管目前很多数据验证了AS方案用于晚期胰腺癌患者的疗效和安全性, 但该方案的使用仍存在许多问题有待我们进一步处理, 如AS方案获益人群的筛选、AS治疗后S-1开始维持治疗的时间、AS方案的PFS改善可能是由于这些研究样本量小造成的偏差, 后期需要更多高质量的临床研究和实践来验证这种联合治疗的疗效和安全性, 确保患者能够从中受益。随着精准医疗和新型靶向药物的进展, 未来需通过分子分型优化治疗方案, 同时探索与免疫治疗、新型化疗药物的联合策略, 以进一步改善患者预后。期待更多的研究为白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胰腺癌患者带来更强有力的证据支持。

参考文献

- [1]Thibodeau S, Voutsadakis I A. FOLFIRINOX chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of retrospective and phase II studies[J]. Journal of clinical medicine, 2018, 7(1): 7.
- [2]Von Hoff D D, Ervin T, Arena F P, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. New England journal of medicine, 2013, 369(18): 1691-1703.
- [3]Nipp R, Tramontano A C, Kong C Y, et al. Disparities in cancer outcomes across age, sex, and race/ethnicity among patients with pancreatic cancer[J]. Cancer medicine, 2018, 7(2): 525-535.
- [4]陆滢滢, 吉冬丽, 殷荣华, 等.白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨一线治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18 (24): 2649-2652.
- [5]王娅玲, 丁宁欣, 李文雄.白蛋白结合型紫杉醇联

合吉西他滨与吉西他滨比较治疗晚期胰腺癌的卫生经济学评价[J].中国循证医学杂志, 2019, 19(09): 1101-1105.

[6]张娜, 王锦毓, 应杰儿. 吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇与FOLFIRINOX用于晚期胰腺癌姑息性一线治疗: 倾向评分分析解读[J].肿瘤学杂志, 2022, 28(02): 155-161.

[7]Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study[J]. Journal of Clinical Oncology, 2013, 31(13): 1640-1648.

[8]吴莉, 郑桐森. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的研究进展[J].现代肿瘤医学, 2022, 30(09): 1706-1709.

[9]韩倩倩, 鲁培, 秦艳茹, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗老年晚期胰腺癌的效果及安全性观察[J].河南医学研究, 2018, 27(09): 1561-1563.

[10]Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators[J]. Anti-cancer drugs, 1996, 7(5): 548-557.

[11]Tatsumi K, FUKUSHIMA M, SHIRASAKA T, et al. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts[J]. Japanese Journal of Cancer Research GANN, 1987, 78(7): 748-755.

[12]Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study[J]. The lancet oncology, 2009, 10(11): 1063-1069.

[13]Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, et al. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(13):1590-1598.

[14]Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma(COUGAR-02):an open-label, phase3 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1):78-86.

[15]杨科, 李峻岭, 杜斌, 等. 白蛋白结合型紫杉醇二线及以上治疗晚期非小细胞肺癌的单臂、单中心探索性临床研究[J].中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(11):

1281-1286.

[16]王娅玲, 丁宁欣, 李文雄. 白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨与吉西他滨比较治疗晚期胰腺癌的卫生经济学评价[J].中国循证医学杂志, 2019, 19(9): 1101-1105.

[17]崔瀚之, 杜丽文, 樊梦娇, 等. 晚期胰腺癌治疗现状与进展[J].解放军医学院学报, 2020, 41(9): 926-929.

[18]Sofia, Palacio, Peter, et al. The nab -paclitaxel/ gemcitabine regimen for patients with refractory advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2018,9(1): 135-139.

[19]Li J A, Xu X F, Han X, et al. Nab-paclitaxel plus S-1 shows increased antitumor activity in patient-derived pancreatic cancer xenograft mouse models[J]. Pancreas, 2016, 45(3): 425-433.

[20]Suenaga M, Yamada S, Fujii T, et al. S-1 plus nab-paclitaxel is a promising regimen for pancreatic cancer in a preclinical model[J]. Journal of Surgical Oncology, 2016, 113(4): 413-419.

[21]Jin M, Liu H L, Xue J, et al. Nab-paclitaxel plus S-1 versus nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer: a multicenter, randomized, phase II study[J]. The Oncologist, 2024, 29(10): e1406-e1418.

[22]Li J A, Xu X F, Han X, et al. Nab-paclitaxel plus S-1 shows increased antitumor activity in patient-derived pancreatic cancer xenograft mouse models[J]. Pancreas, 2016, 45(3): 425-433.

[23]Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01)[J]. The Lancet, 2016, 388(10041): 248-257.

[24]ZONG Y, YUAN J, PENG Z, et al. Nab - paclitaxel plus S - 1 versus nab - paclitaxel plus gemcitabine as first - line chemotherapy in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma:a randomized study [J]. J Cancer Res Clin Oncol,2021,147(5): 1529 - 1536.

[25]Shi Y, Yan H, Han Q, et al. Nab-paclitaxel plus S-1 as first-line treatment in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. 2017.

[26]Chen Y, Gu J, Yin M, et al. Safety and efficacy of S1 monotherapy or combined with nab-paclitaxel in advanced elderly pancreatic cancer patients: A meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(25): e26342.