

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.01.030

脂质体伊立替康治疗转移性胰腺癌临床研究进展*

米秀芳^{1,2}, 丁海樱^{1,2}, 宋 俞^{1,2}, 童莹慧^{1,2}, 孙 娇^{1,2}, 辛文秀^{1,2}, 胡 燕^{1,2}, 方 罗^{1,2△}

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院·浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 2. 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要:目的 为脂质体伊立替康应用于转移性胰腺癌的治疗提供参考。方法 查阅相关文献, 总结胰腺癌的化疗方案, 以及脂质体伊立替康治疗转移性胰腺癌的临床疗效及其作用机制。结果 脂质体伊立替康作为长循环脂质体, 可改善伊立替康的药物代谢动力学, 通过药物被动靶向定点于肿瘤组织、促使肿瘤血管正常化、改善肿瘤组织缺氧微环境等作用机制而提高伊立替康及合用化疗药物的抗胰腺癌作用。结论 新型抗肿瘤制剂脂质体伊立替康治疗转移性胰腺癌极具潜力。

关键词: 转移性胰腺癌; 脂质体伊立替康; 临床疗效; 作用机制

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)01-0124-05

Clinical Research Progress of Liposomal Irinotecan in the Treatment of Metastatic Pancreatic Carcinoma

MI Xiufang^{1,2}, DING Haiying^{1,2}, SONG Yu^{1,2}, TONG Yinghui^{1,2}, SUN Jiao^{1,2}, XIN Wenxiu^{1,2}, HU Yan^{1,2}, FANG Luo^{1,2}

(1. Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences · Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang, China 310022; 2. Institute of Basic Medicine and Cancer <IBMC>, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou, Zhejiang, China 310022)

Abstract: Objective To provide a reference for the application of liposomal irinotecan in the treatment of metastatic pancreatic carcinoma. **Methods** The relevant studies were searched to summarize the chemotherapy schemes of pancreatic carcinoma, the clinical efficacy and mechanism of liposomal irinotecan in the treatment of metastatic pancreatic carcinoma. **Results** As a long-circulating liposome, liposomal irinotecan could improve the pharmacokinetics of irinotecan, and could also improve the anti-pancreatic carcinoma effect of irinotecan and its combined chemotherapy drugs through the drug targeting at tumor tissues passively, promotion of tumor blood vessel normalization, improvement of hypoxia microenvironment in tumor tissues and other mechanisms. **Conclusion** The novel antitumor preparation of liposomal irinotecan has a great potential in the treatment of metastatic pancreatic carcinoma.

Key words: metastatic pancreatic carcinoma; liposomal irinotecan; clinical efficacy; mechanism

胰腺癌发病隐匿, 侵袭性强, 早期症状不明显, 多数患者确诊时已是晚期, 无法切除, 存在转移性病灶, 导致临床治疗效果及预后极差, 患者5年生存率(<8%)远低于其他恶性肿瘤^[1-2]。目前, 胰腺癌的治疗手段主要有手术切除、化学治疗(简称化疗)、放射治疗(简称放疗)和介入治疗等^[2-3]。手术治疗是胰腺癌患者获得治愈和长期生存最有效的方法。行根治性手术治疗的患者多数仍会出现复发或转移^[4], 化疗是复发或转移性

胰腺癌的治疗基石, 但进展缓慢。近年来, 脂质体伊立替康的开发与上市为胰腺癌的治疗提供了新选择^[5]。为此, 查阅相关文献, 本研究中总结了胰腺癌的现行化疗方案、脂质体伊立替康治疗胰腺癌的临床疗效及其作用机制, 为转移性胰腺癌的治疗提供参考。

1 化疗方案

1.1 一线化疗方案

以吉西他滨为基础的治疗方案: 吉西他滨于1996年

*基金项目: 国家自然科学基金面上项目[81973396]; 国家自然科学基金青年科学基金项目[82003851]。

第一作者: 米秀芳, 女, 硕士研究生, 药师, 研究方向为药物警戒, (电子信箱)mixiufang@pku.edu.cn。

△通信作者: 方罗, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为肿瘤药理学, (电子信箱)fangluo@zju.edu.cn。

- [20] LANGER SW, THOUGAARD AV, SEHESTED M, et al. Treatment of anthracycline extravasation in mice with dexrazoxane with or without DMSO and hydrocortisone[J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2006, 57(1): 125-128.
- [21] 叶志芹, 汪艳萍, 吴 洁. PICC在预防化疗药物外渗中的护理体会[J]. 中国保健营养, 2021, 31(34): 180.
- [22] 袁守菊. 干预肿瘤患者化疗药物外渗的规范化护理流程

分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(18): 209-210.

- [23] 赵真真, 李金萍. 预防性护理干预对化疗药物外渗致静脉炎的影响分析[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(2): 129-130.

- [24] 张 鑫. 循证护理在预防肿瘤患者化疗药物外渗中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2021, 19(5): 200-201.

(收稿日期: 2022-04-19; 修回日期: 2022-08-10)

获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于转移性胰腺癌的治疗,以吉西他滨为基础的治疗方案是目前胰腺癌一线治疗的标准方案。与5-氟尿嘧啶(5-FU)相比,吉西他滨治疗的临床有效率更高(23.8%比4.8%),中位生存期更长(5.65个月比4.41个月),1年生存率更高(18%比2%)^[6]。目前,以吉西他滨为基础的多种方案,包括联合卡培他滨^[7]、紫杉醇(白蛋白结合型)^[8]、厄洛替尼^[9]等,广泛应用于胰腺癌的治疗。与单药吉西他滨相比,吉西他滨联合5-FU、伊立替康、奥沙利铂、培美曲塞等未显示出明显的生存改善^[8]。

以5-FU为基础的治疗方案:2011年,CONROY等^[10]研究发现,采用FOLFIRINOX(氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂)方案一线治疗转移性胰腺癌,患者的中位总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)分别为11.1个月和6.4个月,显著长于吉西他滨治疗组患者的6.8个月和3.3个月;且FOLFIRINOX组的疾病缓解率(ORR)为31.6%,显著高于吉西他滨组的9.4%,患者生存质量更优。故FOLFIRINOX方案成为一线治疗方案。以5-FU为基础的治疗方案还包括替吉奥,单药替吉奥在晚期胰腺癌一线治疗中的疗效不劣于单药吉西他滨方案,且患者耐受性良好,被广泛应用于亚裔患者^[11]。

1.2 脂质体伊立替康

胰腺癌的二线治疗仍是一个严峻挑战,经吉西他滨治疗后续的二线方案相对缺乏。一项针对难治复发性实体瘤患者I期临床试验研究中,脂质体伊立替康单药治疗3周后,20%的患者实现了部分缓解(PR),包括1例既往吉西他滨治疗失败的胰腺癌患者^[12]。一项针对吉西他滨化疗后进展的转移性胰腺癌患者的II期临床试验研究中^[13],经脂质体伊立替康单药治疗后,40例患者中有3例(7.50%)实现了PR,17例(42.50%)在至少2个周期内病情稳定(SD),中位OS和PFS分别为5.2个月和2.4个月,表明脂质体伊立替康具有潜在的胰腺癌治疗价值^[13]。

WANG-GILLAM等^[14]开展了一项针对以吉西他滨为基础的方案治疗后续进展的转移性胰腺癌患者疗效的全球性多中心III期临床试验研究(NAPOLI-1),探讨了脂质体伊立替康联合5-FU/亚叶酸方案以吉西他滨为基础的方案治疗后续进展的转移性胰腺癌患者的疗效。研究表明,脂质体伊立替康单药治疗组的生存优势与5-FU/亚叶酸治疗组无显著差异;但脂质体伊立替康与5-FU/亚叶酸联合用药组较5-FU/亚叶酸组具有显著的生存优势,中位OS分别为6.1个月和4.2个月,中位PFS分别为3.1个月和1.5个月,ORR分别为16%和1%。亚组的结果表明,无论前期接受吉西他滨单药

还是联合用药方案、是否手术、抗肿瘤治疗疗效如何,脂质体伊立替康联合5-FU/亚叶酸均可显著改善患者的生存获益^[15]。NAPOLI-1研究的最终生存分析结果验证了脂质体伊立替康联合5-FU/亚叶酸方案的生存获益,5-FU/亚叶酸治疗组及脂质体伊立替康联合5-FU/亚叶酸治疗组中分别有20例(13%)和29例(25%)患者获得1年以上生存期。在获得长期生存的患者中,脂质体伊立替康联合5-FU/亚叶酸治疗组生存优于5-FU/亚叶酸组,中位OS分别为19.1个月和13.7个月,中位PFS分别为9.9个月和8.1个月,ORR分别为31%和0,疾病控制率(DCR)分别为86%和70%^[16-18]。脂质体伊立替康已成为第一个被FDA批准用于治疗前期接受过基于吉西他滨化疗方案的转移性胰腺癌的药物。

BARZI等^[19]开展了一项基于美国电子健康档案数据库的研究,回顾性分析了脂质体伊立替康治疗转移性胰腺癌的真实世界特征、治疗模式和临床结果。研究表明,真实医疗环境下患者的特征和给药模式与临床试验存在差异,但脂质体伊立替康联合5-FU/亚叶酸方案治疗转移性胰腺癌与NAPOLI-1试验的疗效和安全性相当;既往伊立替康治疗、基线血清白蛋白水平低于40 g/L和中性粒细胞/淋巴细胞比值大于5,与患者不良预后有关。在真实医疗环境中,诊疗实践时应充分评估患者的病理生理状态及个体差异,并给予个体化治疗方案。

2 作用机制

2.1 药物被动靶向定点于肿瘤组织

传统伊立替康给药后,原形药物及活性代谢物SN-38均以活性内酯和羧酸盐2种形式存在,生理pH条件下,活性内酯迅速水解失活为羧酸盐^[20-21]。SN-38经OATP1B1多肽转运到肝脏被尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶灭活为SN-38G^[22-23]。临床前研究表明,伊立替康给药后迅速从循环中清除,给药30 min后仅余2%,其中35%以羧酸盐形式存在^[24]。脂质体伊立替康将伊立替康以活性内酯结构包封于脂质体中,避免被过早激活或失活,给药24 h后体内仍能检测到23.2%的脂质体伊立替康,且并未转化为SN-38或羧酸盐形式^[24]。上市前I期^[12]和II期临床试验研究^[25]也证实了脂质体伊立替康相较传统制剂具有显著改善的药代动力学特性。此外,伊立替康经脂质体包封后通过肿瘤组织对纳米递药体系的高通透性和滞留效应(EPR效应)实现被动靶向性,脂质体伊立替康靶向沉积在胰腺癌组织中持续释放,并转化为SN-38,且肿瘤组织内伊立替康及SN-38水平显著升高。EPR效应是由于肿瘤新生血管内皮细胞呈不规则不连续性,并带有大量孔洞,

通透性增加。当纳米药物随血液循环到达肿瘤血管时,纳米药物可透过间隙进入肿瘤微环境,同时由于肿瘤组织淋巴管功能缺陷,细胞外液难以经淋巴回流至循环,导致纳米药物蓄积于微环境^[26-28]。这种独特的病理生理特点使纳米药物能被动积聚在肿瘤组织中,在肿瘤微环境中持续释放包载的化疗药物发挥抗肿瘤作用。研究表明,即使以常规伊立替康制剂1/5的剂量给药,脂质体伊立替康仍可取得与其类似的肿瘤内SN-38暴露^[29],表现出更强的抗肿瘤疗效和更低的毒性作用。

2.2 促使肿瘤血管正常化

血管正常化是指通过抑制肿瘤过度血管新生,减少未成熟血管,纠正肿瘤内血管快速生成导致的灌注体系紊乱^[30]。正常化的血管系统可增加药物的瘤内递送。VERREAULT等^[31]研究发现,伊立替康、多柔比星和长春新碱的脂质体剂型均可显著抑制肿瘤生长,抑制肿瘤血管系统,脂质体伊立替康作用最显著,血管形态更成熟、分布更均匀。BAKER等^[32]研究发现,与对照组(生理盐水)相比,脂质体伊立替康治疗组小鼠肿瘤细胞密度和内皮细胞数量均降低,血管功能和缺氧现象均改善,瘤内5-FU和多柔比星的累积均显著增加,相关作用机制可能与下调促血管生成因子血管内皮细胞生长因子和白细胞介素8,上调抗血管生成因子金属蛋白酶组织抑制剂1(TIMP-1)可促进血管正常化相关。

2.3 改善肿瘤组织缺氧微环境

缺氧与胰腺癌的侵袭性、耐药性和不良预后有关^[33],极度缺氧是胰腺癌微环境的重要特性^[34]。胰腺星形细胞激活导致的过度细胞外基质沉积和纤维化,加上胰腺癌间质细胞和肿瘤细胞不断增殖,造成胰腺癌血管和淋巴管的受压和扭曲,导致缺氧^[35],缺氧会进一步激活胰腺星形细胞,持续纤维化^[36]。纤维化基质损害药物从血液向肿瘤细胞的递送,影响胰腺癌的化疗疗效。此外,缺氧还通过增加胰腺癌细胞遗传不稳定性、上皮-间质转化、肿瘤血管生成、多药耐药性1基因表达,增加药物外排蛋白P-糖蛋白(P-gp)分泌等途径直接诱导胰腺癌耐药^[33,37]。BAKER等^[32]研究发现,与对照组(生理盐水)小鼠相比,脂质体伊立替康可降低人结肠癌细胞系HT-29肿瘤中的缺氧水平,脂质体伊立替康治疗后小鼠的再氧合更好,低氧活细胞数量和瘤内低氧细胞区域明显减少。VENTURA等^[38]研究发现,脂质体伊立替康可改善肿瘤组织缺氧,尤其在高度缺氧的胰腺癌肿瘤模型中具有更显著的效果,且在明显抑制肿瘤体积前即可检测到缺氧的改善。可见,缺氧调节可能是脂质体伊立替康治疗胰腺癌的作用机制之一。

3 展望

受限于药物选择及临床疗效,转移性胰腺癌患者面临OS短、生存质量低的治疗困境。伊立替康作为具有广谱抗肿瘤活性的细胞毒性药物,是既往接受过吉西他滨治疗患者的一种选择。脂质体伊立替康通过纳米递药系统将活性药物包封于纳米载体中,通过增加稳定性、延长循环半衰期、被动靶向于肿瘤组织、减少正常组织分布等优化了传统伊立替康制剂的药代动力学、药效动力学和毒性特征,在减少胰腺癌耐药、增强疗效方面起到了关键作用。脂质体伊立替康联合5-FU/四氢叶酸(LV)方案是既往接受过基于吉西他滨化疗的转移性胰腺癌患者的一种新的有效的治疗方案。

安全性方面,脂质体伊立替康联合5-FU/亚叶酸方案最常见的毒性反应包括中性粒细胞减少、疲劳、腹泻、恶心呕吐等。传统伊立替康制剂毒性与UGT1A1基因多态性具有显著关联性,但这种关联性在脂质体伊立替康中是否成立,目前尚不明确。脂质体伊立替康的药物基因组学数据有限且结果相互矛盾,UGT1A1基因多态性的临床意义未知。目前,药品说明书推荐了对UGT1A1*28等位基因纯合子患者减少剂量使用,这种剂量调整策略的可行性及其证据支持尚需进一步的研究以指导临床治疗。

脂质体伊立替康是转移性胰腺癌治疗领域的重要进展,显著改善传统伊立替康的药代动力学特征和生物分布,延长循环时间,并通过肿瘤细胞的EPR效应增加被动靶向和肿瘤内的药物蓄积,实现靶向肿瘤细胞及肿瘤微环境的双重治疗策略。脂质体伊立替康在胰腺癌中的成功应用也推动了其在其他恶性肿瘤中的研究,持续的临床试验和真实世界研究对进一步阐明脂质体伊立替康在治疗恶性肿瘤中的作用至关重要。

参考文献

- [1] MCGUIGAN A, KELLY P, TURKINGTON RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(43): 4846-4861.
- [2] 王成锋, 杨尹默, 傅德良. 中国胰腺癌多学科综合治疗模式专家共识(2020版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9): 1947-1951.
- [3] TEMPERO MA, MALAFA MP, AL-HAWARY M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(4): 439-457.
- [4] SPRINGFELD C, JÄGER D, BÜCHLER MW, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer [J]. Presse Med, 2019, 48(3 Pt 2): e159-e174.

- [5] CARNEVALE J, KO AH. MM - 398 (nanoliposomal irinotecan): emergence of a novel therapy for the treatment of advanced pancreatic cancer[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(4):453 - 464.
- [6] BURRIS HA 3RD, MOORE MJ, ANDERSEN J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first - line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(6):2403 - 2413.
- [7] NEOPTOLEMOS JP, PALMER DH, GHANEH P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC - 4): a multicentre, open - label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10073):1011 - 1124.
- [8] VON HOFF DD, ERVIN T, ARENA FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab - paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18):1691 - 1703.
- [9] MOORE MJ, GOLDSTEIN D, HAMM J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15):1960 - 1966.
- [10] CONROY T, DESSEIGNE F, YCHOU M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(19):1817 - 1825.
- [11] 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(13):1640 - 1648.
- [12] CHANG TC, SHIAH HS, YANG CH, et al. Phase I study of nanoliposomal irinotecan (PEP02) in advanced solid tumor patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(3):579 - 586.
- [13] KO AH, TEMPERO MA, SHAN YS, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosofate (PEP02, MM - 398) for patients with gemcitabine - refractory metastatic pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(4):920 - 925.
- [14] WANG - GILLAM A, LI CP, BODOKY G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine - based therapy (NAPOLI - 1): a global, randomised, open - label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10018):545 - 557.
- [15] MACARULLA MERCADÉ T, CHEN LT, LI CP, et al. Liposomal Irinotecan + 5 - FU / LV in Metastatic Pancreatic Cancer: Subgroup Analyses of Patient, Tumor, and Previous Treatment Characteristics in the Pivotal NAPOLI - 1 Trial [J]. *Pancreas*, 2020, 49(1):62 - 75.
- [16] WANG - GILLAM A, HUBNERRA, SIVEKE JT, et al. NAPOLI - 1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long - term survivors[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 108:78 - 87.
- [17] HUBNER RA, CUBILLO A, BLANC JF, et al. Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5 - fluorouracil and leucovorin[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 106:24 - 33.
- [18] PELZER U, BLANC JF, MELISI D, et al. Quality - adjusted survival with combination nal - IRI + 5 - FU / LV vs 5 - FU / LV alone in metastatic pancreatic cancer patients previously treated with gemcitabine - based therapy: a Q - TWiST analysis[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(10):1247 - 1253.
- [19] BARZI A, MIKSAD R, SURINACH A, et al. Real - World Dosing Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Treated With a Liposomal Irinotecan Regimen in the United States[J]. *Pancreas*, 2020, 49(2):193 - 200.
- [20] THOMAS CJ, RAHIER NJ, HECHT SM. Camptothecin: current perspectives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(7):1585 - 1604.
- [21] POMMIER Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(10):789 - 802.
- [22] BAILLY C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148:104398.
- [23] KCIUK M, MARCINIAK B, KONTEK R. Irinotecan - Still an Important Player in Cancer Chemotherapy: A Comprehensive Overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):4919.
- [24] DRUMMOND DC, NOBLE CO, GUO ZX, et al. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6):3271 - 3277.
- [25] ROY AC, PARK SR, CUNNINGHAM D, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM - 398), irinotecan or docetaxel as a second - line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro - oesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6):1567 - 1573.
- [26] CERQUEIRA BB, LASHAM A, SHELLING AN, et al. Nanoparticle therapeutics: Technologies and methods for overcoming cancer[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 97(Pt A):140 - 151.
- [27] SEYMOUR LW. Passive tumor targeting of soluble macromolecules and drug conjugates[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1992, 9(2):135 - 187.
- [28] MAEDA H, WU J, SAWA T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review[J]. *J Control Release*, 2000, 65(1/2):271 - 284.
- [29] KALRA AV, KIM J, KLINZ SG, et al. Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(23):7003 - 7013.
- [30] WATERHOUSE DN, YAPP D, VERREAULT M, et al. Lipid - based nanoformulation of irinotecan: dual mechanism of action allows for combination chemo / angiogenic therapy[J]. *Nano-*