

# 白蛋白结合型紫杉醇与SPARC蛋白在乳腺癌中的进展

张 兰<sup>1</sup>, 姜 军<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年10月19日; 录用日期: 2021年11月16日; 发布日期: 2021年11月23日

## 摘 要

紫杉醇类抗肿瘤药物包括紫杉醇、多西他赛、紫杉醇脂质体、白蛋白结合型紫杉醇(nab-PTX)。用于多种恶性肿瘤, 其属于新型抗微管药物。随着紫杉醇药物的研究进展, 药物的缺点在不断改善。白蛋白结合型紫杉醇(nab-PTX)是一种利用纳米技术将紫杉醇药物与白蛋白结合起来的第一个被批准上市的纳米微粒型, 无需特殊溶剂, 使用方便、毒性反应小、增加抗肿瘤活性。SPARC蛋白是由肿瘤细胞分泌到肿瘤间质结合白蛋白的蛋白。本文主要综述白蛋白结合型紫杉醇与SPARC蛋白在乳腺癌中的研究进展。

## 关键词

白蛋白结合型紫杉醇, SPARC蛋白, 乳腺癌

# Progression of Albumin-Bound Paclitaxel and SPARC Protein in Breast Cancer

Lan Zhang<sup>1</sup>, Jun Jiang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Oct. 19<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 16<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2021

## Abstract

Paclitaxel antitumor drugs include paclitaxel, docetaxel, paclitaxel liposomes, and albumin-bound paclitaxel (NAB-PTX). For a variety of malignant tumors, it belongs to the new anti-microtubule drugs. With the development of paclitaxel drugs, the shortcomings of drugs are improving. Albu-

**min-bound paclitaxel (NAB-PTX) is a nanoparticle that combines the drug paclitaxel with albumin and is the first to be approved for marketing. It requires no special solvent, is easy to use, has low toxicity and increases anti-tumor activity. SPARC protein is secreted by tumor cells into tumor interstitial binding albumin. This review focuses on the research progress of albumin-bound paclitaxel and SPARC protein in breast cancer.**

## Keywords

**Albumin-Bound Paclitaxel, SPARC Protein, Breast Cancer**

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

目前恶性肿瘤已成为导致人类死亡的主要原因,其发病率及死亡率成逐年上升趋势。在我国所有恶性肿瘤当中,乳腺癌发病率排第5位,在女性中排第1位,占有女性恶性肿瘤的17% [1] [2]。乳腺癌的发病呈逐渐递增趋势;在我国所有恶性肿瘤当中,乳腺癌死亡率排第7位,在女性中排第5位,占有女性恶性肿瘤的8.2% [1] [2]。随着医疗水平的提升,越来越多的治疗手段可以用于乳腺癌,死亡率成缓慢增长趋势。紫杉烷类药物广泛用于乳腺癌的新辅助化疗方案中,续贯或联合紫杉烷类药物的治疗策略已是 NCCN 指南推荐首选方案,同时指南也指出在必要的情况下,白蛋白结合型紫杉醇(Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel, nab-PTX)可用于紫杉醇、紫杉醇脂质体或多西紫杉醇等剂型的替换[3]。nab-PTX 通过 gp60-窖蛋白-SPARC 特殊的转运机制进入肿瘤细胞,进而达到抗肿瘤的作用。SPARC 在乳腺癌组织中呈高表达,并与患者的预后存在相关性。有研究[4]表明,SPARC 蛋白在乳腺癌的侵袭、转移过程中发挥重要作用,其表达可能与患者的预后相关。本文就白蛋白结合型紫杉醇与 SPARC 蛋白在乳腺癌中的进展做一综述。

## 2. SPARC

SPARC 是一种基质细胞蛋白,也被称为骨连接蛋白,能特异性的结合羟基磷灰石和胶原蛋白[5] [6] [7]。SPARC 在肿瘤细胞及基质细胞中表达,同时调节肿瘤细胞的生长及迁移[6] [7] [8] [9] [10],其是由几种不同的肿瘤细胞及基质细胞分泌。

## 3. 白蛋白结合型紫杉醇

紫杉醇类药物随着时代的发展目前有三种不同的剂型,每种剂型更有不同的优缺点[11]。其为微管解聚抑制剂,通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,保持微管蛋白稳定,抑制肿瘤细胞有丝分裂。紫杉醇类药物目前可用于多种肿瘤治疗,发达国家已经将紫杉醇药物作为一线抗肿瘤药物。紫杉醇是从紫杉树的树皮中提取的,难溶于水,需要特殊的溶媒如聚氧乙烯蓖麻油及无水乙醇才能将紫杉醇运送至肿瘤细胞内,而达到抗肿瘤的作用,同时蓖麻油会产生组胺产生严重的超敏反应,使用前需要激素进行预处理,同时也需要特殊的输液管道使用不方便。

白蛋白结合型紫杉醇是通过独特的纳米技术将白蛋白与紫杉醇结合,利用白蛋白独特的转运机制,增加肿瘤组织中的紫杉醇的含量。白蛋白紫杉醇到达肿瘤组织内主要通过两种途径:① 经过内皮细胞间

隙露出(EPR 效应); ② 白蛋白与紫杉醇通过纳米技术形成白蛋白紫杉醇复合物, 白蛋白紫杉醇复合物与肿瘤血管内皮细胞表面的 gp-60 受体结合, 激活 caveolin-1 形成囊泡穿过内皮细胞, 将白蛋白-紫杉醇-gp60 受体从细胞膜的一侧转运到细胞膜另一侧的肿瘤组织间质内, 白蛋白-紫杉醇-gp60 受体与肿瘤细胞表面的富含半胱氨酸的分泌性酸性蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)结合, 通过内吞机制紫杉醇进入肿瘤细胞诱导肿瘤凋亡[12]。

#### 4. SPARC 和白蛋白结合型紫杉醇在乳腺癌中的研究现状

乳腺癌是较常见的恶性肿瘤之一, 其在女性中发病率较高。富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白能与细胞外基质相互作用, 促进细胞黏附及诱导细胞迁移[13], 因此其与乳腺癌的发生发展密切相关[14]。

一项纳入 667 名患者的研究表明[10], 在 26% 的所有乳腺癌患者中可观察到 SPARC 表达增加, 在 37% 的三阴性乳腺癌中 SPARC 表达增加, SPARC 表达增加与 27% 的病理学完全缓解(pathologic complete response, pCR)增加相关, 而在 SPARC 低表达的肿瘤中这一比例为 15% ( $P < 0.001$ )。在三阴性亚组中, SPARC 高表达肿瘤的 pCR 率为 47%, 而 SPARC 低表达肿瘤的 pCR 率为 26% ( $P = 0.032$ )。在多变量分析中, SPARC 在整个人群中( $P = 0.010$ )和三阴性亚组( $P = 0.036$ ) 中是独立预测的。SPARC 表达增加与 pCR 率增加有关。

徐东旭等研究[15]发现, 乳腺癌组织中 SPARC 蛋白的阳性表达率高达 76.1%, SPARC 阳性表达患者中雌激素受体阳性及低分化者比例较高。在亚组分析中显示绝经前 SPARC 阴性组患者的无病生存期(Disease Free Survival, DFS)优于 SPARC 阳性组患者的 DFS, 差别有统计学意义( $P = 0.013$ )。SPARC 蛋白在乳腺癌的发生、发展中起一定作用, 它与雌激素受体表达密切相关, 可能是影响绝经前乳腺癌预后的重要指标。

闫成等[16]研究显示, 乳腺癌组织中 SPARC 蛋白阳性表达率为 63.5%, SPARC 蛋白与病理分级及淋巴结转移有关, SPARC 阳性患者 2 年无疾病进展生存率低于阴性患者。

Lindner 等[10]的研究表明, SPARC 蛋白在乳腺癌中的阳性表达率高(26%)。三阴性乳腺癌中表达率最高, 比其他分子亚型(23% HR+/HER2-, 29% HR+/HER2+ and 22% HR-/HER2+)中的 SPARC 表达增加 37%。SPARC 高表达的 pCR 率(27%)高于 SPARC 低表达的 pCR 率(15%)。同时在三阴性乳腺癌的亚组中, SPARC 高表达肿瘤的 pCR 率为(47%)高于低表达肿瘤的 pCR 率(26%)。在多变量分析中, SPARC 在总体人群( $P = 0.010$ )以及三阴性亚组( $P = 0.036$ )中具有独立的预测价值。

Nagai 等[17]发现, SPARC 高表达患者发生淋巴结转移和远处转移的概率高于阴性患者, 且阳性患者预后较差, 5 年生存率较低。

一项纳入 50 名患者的回顾性研究[18]显示, 在 nab-PTX 方案( $n = 25$ )中, 68% 的病例中观察到 SPARC 呈现高表达。nab-PTX 方案和 PTX 方案的 pCR 率分别为 40% (8/25)和 4% (1/25), nab-PTX 方案的 pCR 率明显高于对照组且安全性好。

#### 5. 结论

综上所述, 即使目前仍还没有研究能明确证实 SPARC 表达水平与白蛋白结合型紫杉醇治疗乳腺癌疗效之间的关系, 基于这些临床前的研究及理论, 我们推测 SPARC 蛋白表达水平也许可以预测乳腺癌患者预后及白蛋白结合型紫杉醇的疗效, 但这还需要大量的临床试验来进一步验证。

#### 参考文献

[1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Inci-

- dence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
- [4] Azim, H.A., Singhal, S., Ignatiadis, M., *et al.* (2013) Association between SPARC mRNA Expression, Prognosis and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in early Breast Cancer: A Pooled *In-Silico* Analysis. *PLoS ONE*, **8**, e62451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062451>
- [5] Wu, X.L., Tu, Q., Faure, G., *et al.* (2016) Diagnostic and Prognostic Value of Circulating Tumor Cells in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 20210. <https://doi.org/10.1038/srep20210>
- [6] Mauzo, S.H., Milton, D.R., Prieto, V.G., *et al.* (2018) Summary of Expression of SPARC Protein in Cutaneous Vascular Neoplasms and Mimickers. *Annals of Diagnostic Pathology*, **34**, 151-154. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.03.005>
- [7] Sangaletti, S., Talarico, G., Chiodoni, C., *et al.* (2019) SPARC Is a New Myeloid-Derived Suppressor Cell Marker Licensing Suppressive Activities. *Frontiers in Immunology*, **10**, 1369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01369>
- [8] Sun, W., Feng, J., Yi, Q., *et al.* (2018) SPARC Acts as a Mediator of TGF-beta1 in Promoting Epithelial-to-Mesenchymal Transition in A549 and H1299 Lung Cancer Cells. *Biofactors*, **44**, 453-464. <https://doi.org/10.1002/biof.1442>
- [9] Lindner, J.L., Loibl, S., Denkert, C., *et al.* (2015) Expression of Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) in Breast Cancer and Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Oncology*, **26**, 95-100. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu487>
- [10] Goyal, S., Oak, E., Luo, J., *et al.* (2018) Minimal Activity of Nanoparticle Albumin-Bound (nab) Paclitaxel in Relapsed or Refractory Lymphomas: Results of a Phase-I Study. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 357-362. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1330954>
- [11] Paik, P.K., James, L.P., Riely, G.J., *et al.* (2011) A Phase 2 Study of Weekly Albumin-Bound Paclitaxel (Abraxane®) Given as a Two-Hour Infusion. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **68**, 1331-1337. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1621-0>
- [12] Carver, L.A. and Schnitzer, J.E. (2003) Caveolae: Mining Little Caves for New Cancer Targets. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 571-581. <https://doi.org/10.1038/nrc1146>
- [13] Koblinski, J.E., Kaplan-Singer, B.R., Van Osdol, S.J., *et al.* (2005) Endogenous Osteonectin/SPARC/BM-40 Expression Inhibits MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Metastasis. *Cancer Research*, **65**, 7370-7377. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0807>
- [14] Gilles, C., Bassuk, J.A., Pulyaeva, H., *et al.* (1998) SPARC/Osteonectin Induces Matrix Metalloproteinase 2 Activation in Human Breast Cancer Cell Lines. *Cancer Research*, **58**, 5529-5536.
- [15] 徐东旭, 徐璐, 李彦君, 等. SPA R C 蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2014, 44(6): 493-498.
- [16] 闫成, 洪伟. 乳腺癌组织中 SPARC 蛋白的表达观察[J]. 山东医药, 2016, 56(11): 63-64.
- [17] Nagai, M.A., Gerhard, R., Fregnani, J.H., *et al.* (2011) Prognostic Value of NDRG1 and SPARC Protein Expression in Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, **126**, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0867-2>
- [18] Yang, M., Qu, H., Liu, A., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel as Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-Negative Breast Cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **15**, 1561-1566. [https://doi.org/10.4103/jcr.JCRT\\_241\\_19](https://doi.org/10.4103/jcr.JCRT_241_19)