

白蛋白结合型紫杉醇治疗胃癌的研究进展

冯 龙¹, 才保加^{2*}, 李忠兴³

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属肿瘤医院肿瘤外科, 青海 西宁

³潼关县人民医院, 陕西 渭南

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月16日; 发布日期: 2022年12月23日

摘 要

胃癌在我国的发病率和死亡率均较高, 手术、放疗和化疗为胃癌的标准治疗方法, 尽管取得了明显的临床获益, 但胃癌的总体预后仍很差。化疗可以在一定程度上延缓肿瘤的进展, 延长患者的生存时间, 纳米粒白蛋白紫杉醇是由白蛋白与紫杉醇结合形成, 主要通过抑制细胞分裂, 从而达到杀灭肿瘤细胞的目的, 具有抗肿瘤效果好、给药方便、药物副作用低等优点, 因此近年来关于白蛋白结合紫杉醇在胃癌治疗中的应用, 广泛开展了基础和临床研究。本文就白蛋白结合型紫杉醇在胃癌治疗中的研究进展进行综述。

关键词

胃癌, 白蛋白结合型紫杉醇, 综述文献

Research Progress of Albumin-Bound Paclitaxel for Gastric Cancer

Long Feng¹, Baojia Cai^{2*}, Zhongxing Li³

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Tumor Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

³Tongguan County People's Hospital, Weinan Shanxi

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 16th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

Abstract

Gastric cancer has a high morbidity and mortality rate in China, and surgery, radiotherapy and

*通讯作者。

文章引用: 冯龙, 才保加, 李忠兴. 白蛋白结合型紫杉醇治疗胃癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11528-11533. DOI: 10.12677/acm.2022.12121662

chemotherapy are the standard treatments for gastric cancer; despite the obvious clinical benefits achieved, the overall prognosis of gastric cancer is still poor. Chemotherapy can delay the progression of tumor and prolong the survival time of patients to a certain extent, and nanoparticle albumin paclitaxel is formed by combining albumin and paclitaxel, mainly by inhibiting cell division, thus achieving the purpose of killing tumor cells, which has the advantages of good anti-tumor effect, convenient administration and low drug side effects, therefore, in recent years, the application of albumin combined with paclitaxel in the treatment of gastric cancer has been widely carried out. In this paper, we have discussed the application of albumin-conjugated paclitaxel in the treatment of gastric cancer. In this paper, we review the research progress of albumin-bound paclitaxel in the treatment of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Albumin-Bound Paclitaxel, Review of Literature

Copyright © 2022 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

在过去的几十年里, 美国和西欧的胃癌发病率大幅下降。然而, 胃癌仍然是一个主要的全球健康问题, 特别是在东亚国家。2020年, 全球有100多万病例, 导致76.8万多人死亡, 使胃癌成为世界上第五大最常见的癌症诊断和第三大癌症相关死亡原因, 而在中国, 胃癌是癌症相关死亡的主要原因[1] [2]。手术切除是胃癌患者唯一可能的治愈方法, 而胃癌的预后与诊断和治疗之间的时间密切相关[3]。大多数早期胃癌可以在内窥镜下治疗, 5年生存率超过90%, 而进展期胃癌即使经过手术为主的综合治疗, 5年生存率仍然不到30% [4]。因此, 仅靠手术很难治愈胃癌。目前手术、放疗和化疗的综合治疗尽管取得了明显的临床获益, 但胃癌的总体预后仍很差, 常规的化疗方案并未能取得令人满意的结果, 因此, 进展期胃癌患者迫切需要更有效的辅助化疗。白蛋白结合型紫杉醇被证实是有效和低毒的, 它被批准用于治疗几种癌症类型[5], 包括转移性乳腺癌、非小细胞肺癌和胰腺癌等, 并被批准用于治疗晚期胃癌, 有研究指出白蛋白结合紫杉醇在晚期胃-食道交界处和胃腺癌患者中也被证明是有效的, 无论是单一治疗还是联合治疗[6] [7] [8] [9]。许多学者对此进行了相关的研究, 因此本文综述了白蛋白结合型紫杉醇治疗胃癌的研究进展。

2. 白蛋白结合型紫杉醇的概述

2.1. 白蛋白结合型紫杉醇的作用机制

紫杉醇是紫杉烷类的一种化疗药物。紫杉醇的抗肿瘤活性主要是通过抑制微管的动力学, 稳定微管中与GDP结合的微管蛋白, 从而破坏肿瘤细胞的快速分裂, 导致有丝分裂的解除调控, 以及阻止细胞分裂, 最终诱导细胞凋亡[10]。白蛋白结合紫杉醇由纳米级(130 Nm)的紫杉醇颗粒组成, 通过疏水作用稳定人血清白蛋白。这种情况通过与白蛋白特异性受体糖蛋白(Gp60)结合, 促进了紫杉醇通过内皮细胞的传递。与Gp60的结合启动了空泡介导的内皮细胞跨细胞转运。最后, 将紫杉醇释放到肿瘤间质间隙[11]。也有人认为, SPARC(分泌蛋白, 酸性和富含半胱氨酸)蛋白存在于肿瘤间质中, 可能参与了这一过程[12]。有学者研究发现肿瘤分泌的SPARC功能类似白蛋白受体, 能专门吸引和黏附白蛋白, 因此SPARC蛋白

能特异性地吸附与白蛋白结合的细胞毒药物,并把它聚集在肿瘤细胞上,肿瘤组织间隙对白蛋白结合型紫杉醇的摄取和蓄积通过白蛋白与 SPARC 蛋白之间的相互作用得到加强[13]。在白蛋白结合紫杉醇进入细胞后,囊泡运输会将其移动到内皮下间隙,使白蛋白结合紫杉醇到达肿瘤,使用被动和主动靶向,白蛋白结合紫杉醇复合模型具有更有效的递送系统,减少了危险的副作用和对患者的毒性结果[14][15]。

2.2. 白蛋白结合型紫杉醇的优点

与溶剂型紫杉醇相比,含有白蛋白结合紫杉醇的纳米颗粒提供了一种紫杉醇的无溶剂配方,因此,最大限度地降低了过敏的风险[16][17]。此外,与溶剂型紫杉醇相比,白蛋白结合紫杉醇可以在更短的输液时间内给予更高的剂量。在给予相同剂量的两种药物后,白蛋白结合紫杉醇到达肿瘤的紫杉醇剂量比基于溶剂的紫杉醇高 33%,这表明白蛋白紫杉醇在到达肿瘤内微环境并在肿瘤内积累方面更有效。此外,由于不需要水合乙醇溶剂,白蛋白紫杉醇还可用于酒精耐受患者[18][19]。

3. 白蛋白结合紫杉醇治疗胃癌的研究进展

3.1. 新辅助化疗:白蛋白结合紫杉醇联合 FOLFOX 方案

S. Watson [20]等为评价白蛋白结合紫杉醇联合 FOLFOX 方案在围手术期治疗胃腺癌的疗效,进行了一项 II 期研究。设计并开展试验共纳入 49 例患者,具体方案为:白蛋白结合紫杉醇 150 mg/m^2 , FOLFOX (奥沙利铂 85 mg/m^2 ; 5-氟尿嘧啶 2400 mg/m^2 , 静滴 48 h 以上), 亚叶酸钙 400 mg/m^2 , 2 周/次, 新辅助化疗周期为 3~6 个周期, 新辅助化疗后行标准根治性手术治疗, 主要终点为完全病理反应(肿瘤消退分级 [Mandard TRG])率, 次要终点为无进展生存期(progression free survival, PFS)、安全性(safety)、总生存期(overall survival, OS)。结果显示:白蛋白结合紫杉醇、奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶的中位剂量强度分别为 96% (38%~103%)、97% (47%~103%)和 99% (50%~112%)。手术失败 5 例(10.2%)。44 例中 42 例(95.5%)肿瘤切除为 R0。病理复习将肿瘤分类为 TRG1~TRG5 者分别为 8 例(16.3%)、11 例(22.5%)、4 例(8.2%)、18 例(36.7%)和 3 例(6.1%)。新辅助化疗 3 级及以上不良反应依次为非发热中性粒细胞减少(20.4%)、恶心(8.2%)、腹泻(8.2%)和神经病变(6.1%)。44 例患者中, 14 例(31.8%)出现手术相关并发症, 3 例(6.8%)死于手术并发症。该研究观察到 16.3%的完全缓解率、38.8%的部分缓解率, 以及可控的毒性, 表明白蛋白结合紫杉醇联合 FOLFOX 是治疗胃腺癌患者的一种有效且有前景的方案, 但观察到较高的手术并发症发生率, 这一方案仍需进一步研究。

3.2. 转移性胃癌:白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥方案

何明明[5]等为评价白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥作为一线化疗方案治疗进展期胃癌的疗效和安全性, 进行了一项 II 期临床试验, 设计并开展试验共纳入 73 例患者。具体方案: 未经治疗的转移性胃腺癌患者接受 S-1 口服, 剂量分别为 40 mg ($\text{BSA} < 1.25 \text{ m}^2$)、 50 mg ($1.25 \leq \text{BSA} < 1.50 \text{ m}^2$)和 60 mg ($\text{BSA} \geq 1.50 \text{ m}^2$), 每日 2 次。第 1~14 天联合白蛋白结合紫杉醇(120 mg/m^2 , 第 1 天和第 8 天), 每 21 天为一周期。主要终点是无进展生存期(PFS), 次要终点是总应答率(ORR)、总生存期(OS)、疾病控制率(DCR)和毒性。结果显示: ORR 为 58.9%, MPFS 为 9.6 个月, MOS 为 14.6 个月。在安全性方面, 22 例(30.1%)患者出现 3/4 度毒性, 主要包括中性粒细胞减少(12.3%)、贫血(5.5%)、腹泻(6.8%)、呕吐(2.7%)、周围神经病变(1.4%), 未发生致命性不良事件。该研究表明白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥化疗方案疗效好, 安全性可控, 是治疗转移性胃腺癌患者的有效、安全的一线治疗方案。而还有学者设计并实施了由白蛋白结合紫杉醇、替吉奥和奥沙利铂联合化疗治疗胃癌腹膜转移的 1 期临床研究[21], 并得出此化疗方案是一种耐受性较好、并有望成为治疗胃癌腹膜转移患者的一种有前途的三联疗法, 但需进一步研究证实。

3.3. 白蛋白结合紫杉醇联合以氟嘧啶为基础的化疗方案

以 260 mg/m^2 的白蛋白结合紫杉醇每周给药一次的 II 期研究取得了较好的疗效,但药物副作用较高,使患者很难按推荐剂量治疗[22] [23],小剂量 NaB-紫杉醇(180 mg/m^2)在转移性或复发性乳腺癌患者中的 II 期研究显示较好的疗效与安全性。因此,SHO SATO [24]等学者进行了一项 II 期研究,目的为评估小剂量白蛋白结合紫杉醇在胃癌治疗中的安全性和有效性。设计并开展试验共纳入 34 例患者,具体方案:在以氟嘧啶为基础的化疗方案中,5 名患者(14.7%)接受了单一治疗,24 名患者(70.6%)接受了二联化疗,5 名患者(14.7%)接受了三联化疗。治疗包括在每 21 天周期的第一天给予小剂量的 180 mg/m^2 的白蛋白结合紫杉醇,持续 30 分钟,根据不良事件通用术语标准对毒性进行分级,并适当调整用药剂量。主要终点定义为总有效率(ORR),次要终点包括无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和安全性。结果:ORR 为 5.9%。中位 PFS 为 2.4 个月,OS 为 9.2 个月。最常见的 3/4 级毒性是贫血(8.8%)、中性粒细胞减少(5.9%)、食欲不振(5.9%)和周围感觉神经病(5.9%)。没有发生与治疗相关的死亡。该研究表明:在以氟嘧啶为基础的化疗方案中,三周一次的小剂量白蛋白结合紫杉醇治疗进展期胃癌有效,耐受性好,安全性可接受,是具有可行性的,但需开展进一步的临床研究来证实。

3.4. 靶向治疗:白蛋白结合紫杉醇联合曲妥珠单抗方案

有学者[25]为研究探讨曲妥珠单抗与白蛋白结合紫杉醇构建的纳米抗体结合物作为靶向治疗人表皮生长因子受体 2 (HER2)阳性胃癌的新策略,进行了以下研究。具体方案:以曲妥珠单抗和白蛋白结合紫杉醇为原料,采用 EDC/NHS 一步法合成 ANC。以 HER2 阳性胃癌 NCI-N87 细胞的细胞存活率、凋亡率和细胞周期为指标评价其体外抗肿瘤作用,并与紫杉醇、白蛋白结合紫杉醇和曲妥珠单抗联合白蛋白结合紫杉醇进行比较。此外,还建立了 GC 异种移植模型,以评价体内的抗肿瘤效果。结果显示,曲妥珠单抗联合白蛋白结合紫杉醇为球形,粒径为(139.18 ± 32.06) nm。紫杉醇、白蛋白结合紫杉醇和曲妥珠单抗联合白蛋白结合紫杉醇对 NCI-N87 细胞的半数抑制浓度分别为 0.24 ± 0.08 、 0.13 ± 0.03 和 $0.048 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ 。与紫杉醇和白蛋白结合紫杉醇相比,曲妥珠单抗联合白蛋白结合紫杉醇可诱导更高的细胞凋亡率和明显的 G2/M 期阻滞。治疗 4 周后,曲妥珠单抗联合白蛋白结合紫杉醇组、白蛋白结合紫杉醇组、紫杉醇组和 PBS 对照组的平均肿瘤体积分别为 233 ± 24 、 559 ± 97 、 871 ± 94 和 $1576 \pm 190 \text{ mm}^3$,表明曲妥珠单抗联合白蛋白结合紫杉醇的抗肿瘤作用优于白蛋白结合紫杉醇和紫杉醇。此外,近红外成像显示,用 NIR-797 标记的曲妥珠单抗联合白蛋白结合紫杉醇组可以更准确地聚焦于肿瘤区域。该研究结果表明:曲妥珠单抗联合白蛋白结合紫杉醇组可介导靶向治疗,提高抗肿瘤疗效,有望成为 HER2 阳性胃癌的一种新型治疗药物。

4. 展望

现在随着医疗技术的快速发展,好的化疗药物为晚期胃癌患者的治疗提供了新的希望,前期临床试验结果表明,白蛋白结合紫杉醇具有抗肿瘤效果好、给药方便、药物副作用低等优点。并且可以延长患者生存期,提高患者治疗依从性,降低患者不良反应发生率,使患者获益。尽管白蛋白结合紫杉醇已被证明在治疗晚期胃癌时有较好的疗效性和安全性,但其联合化疗方案及治疗时达到治疗最佳效果的药物剂量,仍待进一步探索。

参考文献

- [1] Cheng, X., *et al.* (2021) Adjuvant Albumin-Bound Paclitaxel Combined with S-1 vs. Oxaliplatin Combined with Capecitabine after D2 Gastrectomy in Patients with Stage III Gastric Adenocarcinoma: A Phase III Multicenter,

- Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial Protocol. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07772-7>
- [2] Ajani, J.A., *et al.* (2013) Gastric Cancer, Version 2.2013. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **11**, 531-546.
- [3] 吕豪. 局部进展期胃癌新辅助化疗临床疗效评估及相关影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2020. <https://doi.org/10.27114/d.cnki.ghnau.2020.002298>
- [4] Isobe, Y., *et al.* (2011) Gastric Cancer Treatment in Japan: 2008 Annual Report of the JGCA Nationwide Registry. *Gastric Cancer*, **14**, 301-316. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0085-6>
- [5] He, M., *et al.* (2018) Phase II Clinical Trial of S-1 plus Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Untreated Patients with Metastatic Gastric Cancer. *Cancer Science*, **109**, 3575-3582. <https://doi.org/10.1111/cas.13813>
- [6] Shitara, K., *et al.* (2017) Nab-Paclitaxel versus Solvent-Based Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric Cancer (ABSOLUTE): An Open-Label, Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **2**, 277-287. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30219-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30219-9)
- [7] Katsaounis, P. (2017) Nab-Paclitaxel as Second-Line Treatment in Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Phase II Study of the Hellenic Oncology Research Group. *Annals of Gastroenterology*, **31**, 65-70. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0215>
- [8] Bando, H., *et al.* (2018) A Phase II Study of Nab-Paclitaxel in Combination with Ramucirumab in Patients with Previously Treated Advanced Gastric Cancer. *European Journal of Cancer*, **91**, 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.032>
- [9] Kawamoto, Y., *et al.* (2017) Study Protocol of HGCSG1404 SNOW Study: A Phase I/II Trial of Combined Chemotherapy of S-1, Nab-Paclitaxel and Oxaliplatin Administered Biweekly to Patients with Advanced Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 837. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3850-z>
- [10] Ford, H.E.R., *et al.* (2014) Docetaxel versus Active Symptom Control for Refractory Oesophagogastric Adenocarcinoma (COUGAR-02): An Open-Label, Phase 3 Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 78-86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)
- [11] Roviello, G., *et al.* (2019) Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel: A Big Nano for the Treatment of Gastric Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **84**, 669-677. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03887-2>
- [12] Gelderblom, H., Verweij, J., Nooter, K. and Sparreboom, A. (2001) Cremophor EL: The Drawbacks and Advantages of Vehicle Selection for Drug Formulation. *European Journal of Cancer*, **37**, 1590-158. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00171-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00171-X)
- [13] Hidalgo, M., *et al.* (2015) SPARC Expression Did Not Predict Efficacy of Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine or Gemcitabine Alone for Metastatic Pancreatic Cancer in an Exploratory Analysis of the Phase III MPACT Trial. *Clinical Cancer Research*, **21**, 4811-4818. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3222>
- [14] Desai, N., Trieu, V., Damascelli, B. and Soon-Shiong, P. (2009) SPARC Expression Correlates with Tumor Response to Albumin-Bound Paclitaxel in Head and Neck Cancer Patients. *Translational Oncology*, **2**, 59-64. <https://doi.org/10.1593/tlo.09109>
- [15] Schettini, F., Giuliani, M., De Placido, S. and Arpino, G. (2016) Nab-Paclitaxel for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: Rationale, Clinical Data and Future Perspectives. *Cancer Treatment Reviews*, **50**, 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.09.004>
- [16] ten Tije, A.J., Verweij, J., Loos, W.J. and Sparreboom, A. (2003) Pharmacological Effects of Formulation Vehicles: Implications for Cancer Chemotherapy. *Clinical Pharmacokinetics*, **42**, 665-685. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00005>
- [17] Gradishar, W.J., *et al.* (2005) Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared with Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Women with Breast Cancer. *JCO*, **23**, 7794-7803. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.937>
- [18] Desai, N., *et al.* (2006) Increased Antitumor Activity, Intratumor Paclitaxel Concentrations, and Endothelial Cell Transport of Cremophor-Free, Albumin-Bound Paclitaxel, ABI-007, Compared with Cremophor-Based Paclitaxel. *Clinical Cancer Research*, **12**, 1317-1324. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1634>
- [19] Gardner, E.R., *et al.* (2008) Randomized Crossover Pharmacokinetic Study of Solvent-Based Paclitaxel and Nab-Paclitaxel. *Clinical Cancer Research*, **14**, 4200-4205. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4592>
- [20] Watson, S., *et al.* (2019) Oxaliplatin, 5-Fluorouracil and Nab-Paclitaxel as Perioperative Regimen in Patients with Resectable Gastric Adenocarcinoma: A GERCOR Phase II Study (FOXAGAST). *European Journal of Cancer*, **107**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.006>
- [21] Nakamura, M., *et al.* (2021) Phase 1 Study of Combined of Nab-Paclitaxel, S-1, and Oxaliplatin for Gastric Cancer

-
- with Peritoneal Metastasis (NSOX Study). *Oncology*, **99**, 57-61. <https://doi.org/10.1159/000509396>
- [22] Sasaki, Y., *et al.* (2014) Phase II Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel as Second-Line Chemotherapy for Unresectable or Recurrent Gastric Cancer. *Cancer Science*, **105**, 812-817. <https://doi.org/10.1111/cas.12419>
- [23] Ibrahim, N.K., *et al.* (2005) Multicenter Phase II Trial of ABI-007, an Albumin-Bound Paclitaxel, in Women with Metastatic Breast Cancer. *JCO*, **23**, 6019-6026. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.013>
- [24] Sato, S., *et al.* (2018) A Phase II Study of Tri-Weekly Low-Dose Nab-Paclitaxel Chemotherapy for Patients with Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Research*, **38**, 6911-6917. <https://doi.org/10.21873/anticanres.13068>
- [25] Xiong, J., Han, S., Ding, S., He, J. and Zhang, H. (2018) Antibody-Nanoparticle Conjugate Constructed with Trastuzumab and Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel for Targeted Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Gastric Cancer. *Oncology Reports*, **39**, 1396-1404. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6201>