

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在晚期非小细胞肺癌治疗中的研究进展

李嘉欣¹, 曲洪澜^{2*}

¹内蒙古民族大学第二临床学院, 内蒙古 牙克石

²内蒙古林业总医院, 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2021年10月15日; 录用日期: 2021年11月11日; 发布日期: 2021年11月18日

摘要

紫杉醇化疗药物在临床上应用广泛, 注射用紫杉醇(白蛋白结合型) (nab-PC)是紫杉醇的一种新剂型, 在2012年被美国食品和药物管理局(FDA)、2015年被欧洲批准与卡铂联合用于非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗。这篇综述将关注注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在晚期非小细胞肺癌中的应用进展和临床数据, 为临床应用提供借鉴。

关键词

注射用紫杉醇(白蛋白结合型), 晚期非小细胞肺癌, 抗肿瘤药物

Research Progress in the Application of Nab-Paclitaxel in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Jiaxin Li¹, Honglan Qu^{2*}

¹Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi Inner Mongolia

²Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

Received: Oct. 15th, 2021; accepted: Nov. 11th, 2021; published: Nov. 18th, 2021

Abstract

Paclitaxel chemotherapy drugs are widely used in clinical practice. Nab-paclitaxel (nab-PC) is a novel therapeutic agent, which was approved in combination with carboplatin in the treatment of

*通讯作者。

文章引用: 李嘉欣, 曲洪澜. 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在晚期非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5119-5123. DOI: 10.12677/acm.2021.1111755

advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in the United States of America by the Food and Drug Administration (FDA) in 2012 and by the European Commission in 2015. This review will focus on the development and clinical data on the use of Nab-Paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer, and provide reference for clinical application.

Keywords

Nab-Paclitaxel, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Antineoplastic Drugs

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

在全世界,肺癌是导致癌症死亡的主要原因之一。世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)2020年发布了全球最新癌症负担数据显示肺癌发病率次于乳腺癌,降到第二位,但全球新增肺癌患者仍超过220万例,死亡率依旧高居榜首,死亡患者约180万例,分别占全部癌症发病与死亡总数的11.4%和18.0%。2021年中国癌症负担约上升至45万新发病例,在发病谱和死亡谱上中国最常见癌种依然为肺癌,肺癌死亡人数约71.5万[1]。因此肺癌仍是全世界的研究热点。从以往报道来看,晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的姑息性化疗能适度延长患者的生存时间,并能维持生存质量(QoL)已成为共识。

紫杉醇及其新剂型药物在晚期NSCLC中较为常用,其中注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在溶剂型紫杉醇的基础上对其结构进行了优化,摒弃了之前的助溶剂,提升了药物中活性成分的浓度,提高药物疗效及安全性,目前广泛用于乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的一线治疗,本文将关注近年来注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在晚期非小细胞肺癌中应用的进展和临床数据,并进行分析。

2. nab-PC 的早期开发

紫杉醇是提取自西方红豆杉树皮或针叶的新型抗肿瘤药物,属于微管稳定剂,能够促进细胞微管蛋白聚合,抑制解聚,阻滞细胞周期,抑制有丝分裂,最终促使细胞死亡[2]。自90年代美国FDA批准其上市以来,在多种恶性肿瘤的治疗中应用。但溶剂型紫杉醇,由于其有限的水溶性,临床以聚氧乙烯蓖麻油为溶剂应用。研究表明患者常因其自身及溶剂特性而出现不良反应,例如严重过敏及神经毒性等,故需提前使用类固醇进行预处理,其安全性和有效性的局限,限制了溶剂型紫杉醇应用于临床。为了减少溶剂型紫杉醇局限性,提高其抗肿瘤效果,随着各种研究进展,多种新剂型陆续研制成功。目前注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(nab-PC)和紫杉醇脂质体等新剂型被批准上市并用于临床。

nab-PC 基于肿瘤组织对白蛋白摄取具有高亲和力,故将紫杉醇与人血白蛋白结合,经过高压振动技术制成直径130 nm的纳米微粒的半合成紫杉醇类化合物,载体为人血白蛋白,活性成分为紫杉醇,利用gp60穿胞途径和与富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)结合,肿瘤内外的药物浓度均可得到提升,省略了激素类药物或抗组胺药物预处理的过程,将滴注时间缩短至30分钟,不良反应的发生率大大降低,不仅简化操作过程,且提高了抗肿瘤效果[3][4]。nab-PC和剂量相同的溶剂型紫杉醇在浓度方面比较有一定差异,有实验研究指出,nab-PC在动物试验中可使肿瘤消退,并延长了携带人类肿瘤异种移植物的裸鼠生存期,在肺部模型异种移植植物中敏感性最高,其次是乳腺、卵巢、前列腺和结肠模型[5]。支持了其应用于肺癌患者。

3. nab-PC 在晚期非小细胞肺癌患者中的应用

最早可追溯到至 2005 年, FDA 首次批准 nab-PC 用于治疗联合化疗失败的转移性乳腺癌及辅助化疗 6 个月内复发的乳腺癌[6]。2012 年, nab-PC 被批准联合卡铂用于不论组织学亚型的晚期非小细胞肺癌的一线治疗。该方案也在 2015 年获得了欧盟委员会的批准[7]。目前, 2021 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南中推荐 IV 期无驱动基因 NSCLC 患者一线治疗接受铂类药物与紫杉醇、吉西他滨、多西他赛、长春瑞滨或培美曲塞(非鳞癌)联合化疗方案。研究显示 nab-PC 化疗的非小细胞肺癌患者血清游离紫杉醇较溶剂型紫杉醇高出约 10 倍。nab-PC 较相同剂量的溶剂型紫杉醇瘤内紫杉醇浓度高 33% [8]。最大血药浓度 nab-PC 比溶剂型紫杉醇高出 6.5 倍, 且 nab-PC 比溶剂型紫杉醇能在更短的时间内达到最大血药浓度, 血浆清除率和分布体积更高。可见 nab-PC 弥补了溶剂型紫杉醇的很多缺点, 活性成分紫杉醇药物利用率更高, 具有较高的有效性及安全性。

3.1. nab-PC 的单药化疗

魏雅萍[9]在研究中发现, nab-PC 单药治疗老年晚期 NSCLC 患者的中位无进展生存时间(PFS)为 4.0 个月, 中位总生存时间(OS)为 12.0 个月。客观缓解率(ORR)为 22%, 疾病控制率(DCR)为 78%。老年晚期 NSCLC 患者出现的不良反应中 0-II 级占比超过 80%, 且患者用药安全性和有效性高。在李琳等[10]人的研究中可以看出, 在复治晚期 NSCLC 患者应用 nab-PC 单药, PFS 为 3.8 个月, ORR 为 21.7%, DCR 为 55.1%。改善了患者的生命质量并且延长生存时间, 患者满意度为超过 90%。提示 nab-PC 单药治疗晚期 NSCLC 患者因其临床效果显著, 可作为晚期 NSCLC 患者的二线治疗药物。蒋侃等[11]将已接受过二线治疗的晚期 NSCLC 患者 46 例, 给予 nab-PC 单药 260 mg/m^2 , d1, 21 d 为 1 个周期, 得到结果中位 PFS 为 4.7 个月, ORR 为 13%, DCR 为 70%, 主要不良反应为肝功能损伤、血液毒性和外周神经毒性, 无因不良反应而致死的病例, 患者经对症处理后不良反应减轻。将 nab-PC 用于三线及以上治疗晚期 NSCLC 患者, ORR 和 DCR 较高, 可以耐受不良反应。陈斌等[12]将 49 例晚期 NSCLC 患者作为研究对象, 在晚期 NSCLC 患者中对 nab-PC 单药作为二线治疗对其安全性和有效性进行评估, 给予 nab-PC 单药 130 mg/m^2 , 静脉滴注 30 min, d1、d8 给药, 21 d 为 1 个周期, 至少治疗 2 个周期以上。在 49 例患者中, 中位 PFS 为 5.2 个月, OS 为 40.2 个月, DCR 为 69.4%。nab-PC 耐受性良好, 未出现严重的过敏反应。在晚期 NSCLC 患者的二线治疗中, nab-PC 单药治疗效果明显, 对延长生存期起到了良好效果且用药安全性较高。同样在国外, Mie Kotake 等[13]进行了一项 II 期研究, 评估 nab-PC 在化疗失败的晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性, 给予 35 例被纳入研究的患者 nab-PC 单药 100 mg/m^2 , d1、8、15 给药, 28 d 为 1 个周期, 中位 PFS 为 3.6 个月, 中位 OS 为 11.4 个月, ORR 为 31.4%, DCR 为 74.3%。最常见的 III 级或 IV 级毒性包括中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血。对于化疗失败的晚期 NSCLC, nab-PC 单药较为安全有效。可见 nab-PC 在多线治疗晚期 NSCLC 中都展现了较好的疗效及安全性。

3.2. nab-PC 的联合化疗

针对晚期非小细胞肺癌的治疗, 由单药逐步向联合治疗推进。一般来说, 既往溶剂型紫杉醇与卡铂是西方最常用的紫杉烷与铂类药物组合。在国内铂类与溶剂型紫杉醇联合方案也十分常用。但自从 nab-PC 获批后, 其高效低毒的优势使 nab-PC 越来越多代替了传统的溶剂型紫杉醇。

方瑛等人[14]将 nab-PC 与替吉奥联合方案应用于三线以上治疗晚期 NSCLC 患者, PFS 为 3.0 个月, ORR 为 22.2%, DCR 为 72.2%, 不良反应主要为骨髓抑制及周围神经毒性且可耐受。nab-PC 联合替吉奥方案高效低毒, 为部分晚期 NSCLC 患者三线及以上治疗提供了新的治疗思路。Takayuki Shiroyama 等[15]对卡铂联合每周一次的 nab-PC 应用于未经治疗的老年晚期 NSCLC 患者进行多中心 II 期研究, 得到结果

ORR 为 50%, DCR 为 73.3%, 中位 PFS 和 OS 分别为 7.1 个月和 19.1 个月, 所有与药物相关的不良事件均可耐受和可逆, 没有治疗相关的死亡病例。可见卡铂联合每周一次的 nab-PC 作为一线治疗老年晚期鳞状非小细胞肺癌有效且耐受性良好。洪志清等[16]探究 nab-PC 联合卡铂方案治疗老年晚期肺鳞癌患者的疗效及其生存情况, 对 60 例肺鳞癌患者依据治疗方法分组, 分别接受溶剂型紫杉醇联合卡铂治疗, 或 nab-PC 联合卡铂治疗, 其中 nab-PC 组疾病稳定率及客观缓解率均高于溶剂型紫杉醇组, 且应用 nab-PC 联合卡铂方案治疗老年晚期肺鳞癌的近期疗效较好, 可明显改善患者远期生存情况, 且患者骨髓抑制及周围神经病变等不良反应发生率更低。随着临床肿瘤技术的发展, 越来越多的研究将免疫检查点抑制剂加入与 nab-PC 化疗的联合应用中, 陈维英[17]等选取 IV 期 NSCLC 患者 78 例, 接受帕博利珠单抗联合卡铂和 nab-PC 治疗, PFS 为 9.76 个月, OS 为 11.81 个月, ORR 为 51.28%, DCR 为 80.77%。主要不良反应包括血液毒性、肝功能损伤和胃肠道反应等。经过对症处理后不良反应能够明显减轻或消失。帕博利珠单抗联合卡铂、nab-PC 治疗有良好疗效, 且安全可控。可见 nab-PC 的应用前景愈发广泛。

4. 小结

晚期 NSCLC 的治疗以化疗为主, 但远处转移、复发、不能耐受不良反应等是导致晚期 NSCLC 患者治疗失败的主要原因, 这也是目前临床诊疗的局限所在。本文结合部分临床研究资料, 分析了 nab-PC 在晚期非小细胞肺癌患者中的应用疗效, 显示与溶剂型紫杉醇相较, nab-PC 在单药和联合化疗方面的效果均较为满意, 主要影响患者的不良反应为胃肠道反应、血液毒性、末梢神经毒性及肝肾功能损害。大多数不良反应为 I-II 级, 耐受性良好。目前关于 nab-PC 联合分子靶向治疗、免疫治疗的相关研究还有待进一步探索, 以便能更好地发挥这一化疗药物的临床效果, 提升临床价值。

参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 周彤, 张婧莹, 游伟程, 潘凯枫, 李文庆. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] 刘先芳, 梁敬钰, 孙建博. 紫杉醇: 具有里程碑意义的天然抗癌药物[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(6): 941-949.
- [3] Nakashima, K., Akamatsu, H., Murakami, H., *et al.* (2019) Carboplatin plus Nab-Paclitaxel in Performance Status 2 Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, **39**, 1463-1468. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13263>
- [4] Untch, M., Jackisch, C., Schneeweiss, A., *et al.* (2016) Nab-Paclitaxel versus Solvent-Based Paclitaxel in Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer (GeparSepto-GBG 69): A Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 345-356. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00542-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00542-2)
- [5] 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>
- [6] 候丽盈, 刘艳, 鲁鹏, 孙树, 李佩玲. 白蛋白结合型紫杉醇在宫颈癌新辅助化疗中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(2): 135-138+143.
- [7] Socinski, M.A., *et al.* (2012) Weekly Nab-Paclitaxel in Combination with Carboplatin versus Solvent-Based Paclitaxel plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2055-2062. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5848>
- [8] Yardley, D.A. (2013) Nab-Paclitaxel Mechanisms of Action and Delivery. *Journal of Controlled Release*, **170**, 365-372. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.05.041>
- [9] 魏雅萍. 白蛋白结合型紫杉醇单药治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [10] 李琳, 张萍, 王晖, 等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗复治晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 肿瘤研究与临床(半月刊), 2016(5): 325-327.
- [11] 蒋侃, 黄诚, 吴标, 林根, 张晶. 白蛋白结合型紫杉醇单药作为三线及以上方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研

- 究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(2): 112-116.
- [12] 陈斌. 白蛋白结合型紫杉醇二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(20): 4-6.
- [13] Kotake, M., *et al.* (2020) Phase II Study of Weekly Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel as Second- or Third-Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Chemotherapy*, **65**, 21-28.
<https://doi.org/10.1159/000508715>
- [14] 方瑛, 王丽, 夏国豪, 史美祺. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥作为三线及以上方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(12): 1131-1134.
- [15] Shiroyama, T., *et al.* (2017) Carboplatin plus Weekly Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Elderly Patients with Previously Untreated Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer Selected Based on Mini Nutritional Assessment Short-Form Scores: A Multicenter Phase 2 Study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **80**, 461-467.
<https://doi.org/10.1007/s00280-017-3385-7>
- [16] 洪志清, 徐智文, 汪晓梅. 白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂方案治疗老年晚期肺鳞癌的疗效及生存分析[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(25): 3602-3603.
- [17] 陈维英, 净卫娟, 辛玉珍, 杨秀丽, 刘世珍. 帕博利珠单抗联合卡铂、白蛋白紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. 山东医药, 2021, 61(13): 65-68.