

白蛋白结合型紫杉醇在胃癌治疗中的最新临床研究进展

翁 湧

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月30日

摘 要

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 我国是胃癌的高发区域, 化疗是治疗胃癌的主要方法之一。在胃癌化疗药物中主要的药物包含紫杉醇类、铂类、氟化嘧啶类等。白蛋白结合型紫杉醇(NAB-P)为紫杉醇的特殊靶向制剂, 近年来在胃癌治疗方面的临床应用逐渐增多, 大量研究表明其疗效性及安全性较好。本文就白蛋白结合型紫杉醇在胃癌治疗中最新研究进展作一综述。

关键词

胃癌, 白蛋白结合型紫杉醇, 化疗, 研究进展

Recent Research Progress of Albumin-Bound Paclitaxel in the Treatment of Gastric Cancer

Yong Weng

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 30th, 2021

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors. My country is a high-incidence area for gastric cancer. Chemotherapy is one of the main methods to treat gastric cancer. The main drugs used in gastric cancer chemotherapy drugs include paclitaxel, platinum, and fluorinated pyrimidines. Albumin-bound paclitaxel (NAB-P) is a special targeted preparation of paclitaxel. In recent years, its clinical application in the treatment of gastric cancer has gradually increased. A large number of studies have shown that its efficacy and safety are better. This article reviews the

latest research progress of albumin-bound paclitaxel in the treatment of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Albumin-Bound Paclitaxel, Chemotherapy, Research Progress

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

白蛋白结合型紫杉醇是紫杉醇的一种新制剂, 利用白蛋白纳米粒载药技术而提高药物在肿瘤组织的含量而增强疗效[1]。其通过 gp-60 (糖基化囊膜蛋白)介导的内皮细胞跨膜转运和一种与白蛋白结合的蛋白 SPARC (一种酸性的富含半胱氨酸的分泌蛋白)两者相互作用, 来提高肿瘤组织对紫杉醇摄取、蓄积[2], 主要作用为减弱肿瘤细胞的有丝分裂[3] [4]。近年来 NAB-P 先后被批准用于治疗乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌, 以及胃癌等[5], 具有疗效好, 副作用小等优点。白蛋白结合型紫杉运用于胃癌方面的治疗也进行了大量临床研究, 本文就 NAB-P 在胃癌治疗中的最新临床研究进展作一综述。

2. 白蛋白结合型紫杉醇在治疗进展期胃癌的运用

在刘子田[6]的白蛋白结合型紫杉醇, 联合奥沙利铂和替吉奥在运用于治疗不可切除的进展期胃癌的单中心研究中, 将不能行根治性手术切除的 80 例进展期胃癌患者分为两组, 其中对照组 40 例患者给予 (SOX)方案行术前辅助化疗, 实验组患者行: 白蛋白结合型紫杉醇 + SOX 方案行术前的辅助化疗, 主要终点为: 化疗后肿瘤客观缓解率、根治手术比率和药物副作用。得出的结果如下: 白蛋白结合型紫杉醇与 SOX 方案联合治疗局部进展期胃癌的新辅助化疗中效果明显, 药物副作用可控性较好, 临床安全性比 SOX 方案在新辅助化疗中更高。

在 Cheng X [7]等人一项多中心三期临床研究中, 该研究纳入 616 例 III 期胃癌患者, 均行 D2 根治性手术, 达到 R0。按 1:1 随机分配入组, 根据标准方案行白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1 和奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)行辅助化疗。得出结论。该研究主要终点为 3 年无病生存时间, 次要终点是总生存时间和安全性(任何不良事件)。结果显示: 白蛋白 - 紫杉醇联合 S-1, 其预期疗效优于标准治疗方案, 不良事件及毒性相较标准方案更低, 疗效性及安全性与标准方案(XELOX)相比更优。

在治疗(HER2)阳性胃癌患者中, Xiong J [8]等人研究了利用由曲妥珠单抗和纳米颗粒白蛋白结合型紫杉醇(nab-紫杉醇)构建的抗体——纳米颗粒结合物(ANC), 作为靶向治疗人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性 GC 的新策略。ANC 由曲妥珠单抗和 nab-紫杉醇通过 EDC/NHS “一步”合成而成。通过 her2 阳性的 GC NCI-N87 细胞的细胞活力、凋亡率和细胞周期评估体外抗肿瘤疗效, 并与紫杉醇、nab-紫杉醇和曲妥珠单抗/nab-紫杉醇进行比较。建立 GC 异种移植模型, 评价体内抗肿瘤效果。其结果显示: 与紫杉醇和 nab-紫杉醇相比, 曲妥珠单抗/nab-紫杉醇可诱导更高的细胞凋亡率和显著的 G2/M 阻滞。曲妥珠单抗/nab-紫杉醇可以超越 nab-紫杉醇和紫杉醇的抗肿瘤效应。由此得出结论: 曲妥珠单抗/nab-紫杉醇可介导靶向治疗, 提高抗肿瘤疗效, 这可能是 HER2 阳性胃癌患者的一种新的治疗药物。因此, 白蛋白结合型紫杉醇目前在进展期胃癌患者的术前新辅助治疗上疗效较好, 在安全性上并不劣于其它与之相对比的标准方案, 在治疗 her2 阳性的胃癌患者的治疗效果也进一步得到了验证, 可成为靶向治疗的待选方案。总体来

说白蛋白结合型紫杉醇在治疗进展期胃癌具有可靠的安全性，治疗效果较好，可推广于临床使用。

3. 白蛋白结合型紫杉醇在治疗晚期胃癌中的临床研究进展

局部进展期胃癌-IVa 期和伴有远处转移的胃癌-IVb 期的主要治疗方式为化疗；另外还包括：放疗、免疫治疗及靶向治疗等[9]。近年来新型化疗方案进入临床，给晚期胃癌治疗带来了新的希望。白蛋白结合型紫杉醇在近几年来运用于胃癌晚期治疗的疗效性与安全性也得到了验证。

在一组国内对于运用白蛋白结合型紫杉醇治疗老年晚期胃癌患者的随机对照研究中，采取对照组用 SOX 方案(奥沙利铂 + S-1)，观察组方案为(白蛋白结合型紫杉醇 + S-1)。通分析化疗前后 CEA、CA12-5、CA72-4、治疗过程中的安全性(化疗并发症发生率)及化疗后的生存质量、近期疗效等，得到了以下结果：白蛋白结合型紫杉醇 + S-1 方案治疗老年晚期胃癌患者的效果与 SOX 方案相比更优，安全性较高，可提高患者生存质量，降低肿瘤标记物数值，对患者预后具有积极作用[10]。另外也有研究报道白蛋白结合型紫杉醇能有效提高患者 1 年和 2 年的生存率，安全性高于普通紫杉醇，可普遍推广于临床运用[11]。

白蛋白结合型紫杉醇在日本使用于临床治疗胃癌较早，在一个由日本多家机构联合项目进行的 III 期试验中，该实验将 741 例晚期胃癌患者随机分配为三组，第一组为每 3 周服用一次白蛋白结合紫杉醇 (n = 247)，第二组为每周服用一次白蛋白结合紫杉醇(n = 246)，第三组为每周服用一次溶剂型紫杉醇(n = 248)，主要终点为总生存期，其中位随访时间为 9.99 个月。最终结果表明：在晚期胃癌治疗中，白蛋白结合紫杉醇与溶剂型紫杉醇(均为一周一次口服)相比，白蛋白结合型紫杉醇对提高晚期胃癌患者总生存率有帮助。所以白蛋白结合紫杉醇有成为治疗晚期胃癌新方案的潜力[12]。

在项目名称为 P-SELECT 试验(WJOG10617G) [13]的随机 II 期试验中，运用 Ramucirumab (RAM\雷莫芦单抗联合普通紫杉醇与联合白蛋白紫杉醇进行对比研究，探讨两方案在治疗晚期胃癌和复发性转移胃癌临床价值，本研究的主要终点是决定 RAM 联合白蛋白紫杉醇方案是否能成为晚期和复发性胃癌腹膜播散的首选治疗方案，目前仍在日本肿瘤集团的 58 个中心进行。期待进一步的研究结果。总体来说，白蛋白结合型紫杉醇在晚期胃癌治疗上，疗效明显，化疗不良反应可控性较好，可延长患者的生存时间，提高胃癌晚期患者的生活质量，可运用于临床晚期胃癌患者的治疗。

4. 小结

目前，化疗是治疗胃恶性肿瘤的重要手段，白蛋白结合型紫杉醇作为紫杉醇新剂型，已大量运用于临床胃癌的治疗，国内外相关研究已验证了新剂型紫杉醇在术前转化治疗、术后辅助治疗，以及晚期胃癌治疗的有效性和安全性。有潜力成为胃癌化疗的一线药物。但目前部分研究仍在进行中，白蛋白结合型紫杉醇在胃癌治疗的潜力仍有进一步挖掘的意义，希望能有更多研究及理论依据，进一步完善白蛋白结合型紫杉醇运用于胃癌的规范治疗方针及临床指南，为更多进展期胃癌及晚期胃癌患者提供更有效，更多样的治疗方案，同时期待更多的研究结果。

参考文献

- [1] 解李丽, 杨同江, 张翠平, 单衍强. 白蛋白结合型紫杉醇的临床研究进展[J]. 药学研究, 2014, 33(5): 289-291. <https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2014.05.014>
- [2] 秦洁莉. 白蛋白结合型紫杉醇的作用机制和其给药系统的研究进展[J]. 北方药学, 2014, 11(9): 71-74.
- [3] Hwang, B.D., Lee, Y.C., Huh, D.S., et al. (2001) Promotion of Microtubule Assembly *in Vitro* by Novel 28-KDA Protein Purified from Human Placenta. *European Journal of Cancer*, 37, S279. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)81523-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)81523-9)
- [4] Schiff, P.B. and Horwitz, S.B. (1980) Taxol Stabilizes Microtubules in Mouse Fibroblast Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77, 1561-1565. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.3.1561>

- [5] 徐佳茗, 夏学军, 刘玉玲. 紫杉醇新型制剂及临床研究进展[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(4): 510-517.
- [6] 刘子田, 王晓阳, 祝新, 毛佳佳, 刘志, 武群政, 孙富云, 姚伦锦, 金明新. 白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂和替吉奥在局部不可切除的进展期胃癌转化治疗中的应用[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(5): 374-377+383.
- [7] Cheng, X., Wu, D., Xu, N., Chen, L., Yan, Z., Chen, P., Zhou, L., Yu, J., Cui, J., Li, W., Wang, C., Feng, W., Wei, Y., Yu, P., Du, Y., Ying, J., Xu, Z., Yang, L. and Zhang, Y. (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>
- [8] 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>
- [9] 刘辉, 施俊. 晚期胃癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(23): 4226-4229.
- [10] 陈磊, 王玉琴, 曹齐生, 何昌霞. 白蛋白紫杉醇治疗老年晚期胃癌患者临床疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4660-4662.
- [11] 白春华. 白蛋白结合型紫杉醇联合化疗三线治疗晚期胃癌的疗效[J]. 世界复合医学, 2021, 7(5): 183-186.
- [12] Shitara, K., Takashima, A., Fujitani, K., Koeda, K., Hara, H., Nakayama, N., Hironaka, S., Nishikawa, K., Makari, Y., Amagai, K., Ueda, S., Yoshida, K., Shimodaira, H., Nishina, T., Tsuda, M., Kurokawa, Y., Tamura, T., Sasaki, Y., Morita, S. and Koizumi, W. (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 and Hepatology*, **2**, 277-287. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30219-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30219-9)
- [13] Hirata, K., Hamamoto, Y., Ando, M., Imamura, C.K., Yoshimura, K., Yamazaki, K., Hironaka, S. and Muro, K. (2020) Weekly Paclitaxel Plus Ramucirumab versus Weekly Nab-Paclitaxel Plus Ramucirumab for Unresectable Advanced or Recurrent Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination Refractory to First-Line Therapy—The P-SELECT Trial (WJOG10617G)—A Randomised Phase II Trial by the West Japan Oncology Group. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 548. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07047-1>