

[文章编号] 1000-2200(2010)09-0970-03

· 综述 ·

节拍化疗研究进展

汪蕊 综述, 郑荣生, 吴穷 审核

[关键词] 肿瘤/药物疗法; 节拍化疗; 抗血管生成治疗; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 730.53 [文献标识码] A

近年来,肿瘤治疗从彻底杀灭癌细胞,向既要提高疗效、又要降低副作用、提高患者生存质量方向转变。随着部分抗血管生成的分子靶向药物进入临床使用,肿瘤内科治疗已进入一个新的阶段。自20世纪70年代年美国学者Folkman^[1]提出“肿瘤的生长和转移依赖于血管生成学说”以来,靶向血管的抗血管形成治疗越来越受到广泛的关注。本文就抗血管生成治疗方法节拍化疗作一介绍。

1 节拍化疗的提出

血管生成在肿瘤生长、侵袭转移过程中的作用早在上个世纪已经受到广泛认识。Folkman^[1]提出的抑制肿瘤血管新生可以抑制肿瘤组织持续生长转移的假说,在近几年的基础和临床研究中得到了不断深入的研究。本世纪各种抗血管生成分子靶向药物的研发取得了重大突破,传统化疗模式的抗血管生成作用也逐渐成为目前研究的焦点。Browder等^[2]通过应用持续性低剂量常规化疗药物环磷酰胺,在处理荷瘤小鼠试验中,获得了确切的抑制肿瘤血管内皮细胞生长增殖的效果。实验中发现注射最大耐受剂量的环磷酰胺后,血管内皮细胞先于癌细胞发生凋亡,在化疗间歇期,也同样早于癌细胞得以修复。如果接受每周3次的小剂量,频繁的给药模式,内皮细胞则发生永久性凋亡,从而达到持续性抑制肿瘤的作用,且对正常分裂旺盛组织的毒副作用轻微。随着这些实验现象的发现,一种新的以血管内皮细胞为治疗靶点的化疗模式引起人们广泛的关注,那就是低剂量长期给药的节拍化疗(metronomic chemotherapy)^[3]。Hannahan等^[3]首次把它定义为节拍化疗,即低剂量、不间断持续性给药,以肿瘤内活化内皮细胞为治疗靶点的化疗模式。

2 节拍化疗的作用机制

细胞毒类药物通过抑制DNA复制,干扰代谢的关键酶,抑制微管形成等发挥细胞毒作用,在杀伤增殖期肿瘤细胞的同时也作用于分化快的正常组织细胞。近年来发现细胞毒类药物在持续低剂量给药模式下抑制肿瘤血管形成的作用明显。肿瘤内皮细胞与成熟血管休眠内皮细胞不同,增值速度快,对细胞毒药物敏感。目前研究认为,节拍化疗的抗血管形成效应是通过以下作用机制实现的:

2.1 通过凝血酶敏感蛋白1(thrombospondin 1, TSP1)诱导新生血管内皮细胞凋亡 肿瘤组织中血管内皮细胞的增殖,分化速度大约是正常组织细胞的8~10倍^[4],肿瘤组织中快速增值的血管内皮细胞对化疗相当敏感。Kamat等^[5]在小鼠卵巢癌移植瘤中发现,血管内皮细胞对紫杉醇的敏感性是

卵巢癌细胞的10~100倍。与MTD化疗针对增殖的肿瘤细胞不同,节拍化疗主要针对肿瘤组织中新生的血管内皮细胞^[6]。Lawler^[7]进行的一项体外试验显示,新生血管内皮细胞持续给予低剂量化学药物处理后,可以显著诱导血管内皮细胞TSP1 mRNA及蛋白质表达。Bocc^[8]在对联合免疫缺陷人移植瘤小鼠模型上给予CTX节拍化疗的研究中证实:TSP1可能是低剂量CTX抗瘤作用的潜在调节因子。TSP1作为细胞外基质的组成成分之一,也广泛存在于循环血液中,是一种内源性的内皮细胞抑制因子。TSP1可与内皮细胞表达的CD36受体发生特异性结合,从而阻止内皮细胞增殖,并诱导其凋亡。而对CD36表达阴性的细胞不会产生类似作用,包括了骨髓起源的造血干细胞、毛囊细胞等,所以部分解释了节拍化疗的抗血管生成作用的专一性。此实验设计同时在野生型和TSP1基因敲出小鼠模型上,对MTD和节拍化疗进行了疗效及机制的比较。结果显示,敲出TSP1基因的老鼠,低剂量CTX化疗药物失去其抑制肿瘤及抑制血管新生的能力。但仍然存在于野生型小鼠中,且野生型小鼠的中位生存期明显大于基因敲出组。因此节拍化疗通过诱导内源性内皮细胞抑制因子如thrombospondin 1发挥抗肿瘤新生血管生成的作用已得到证实。

2.2 抑制循环前体内皮细胞(circulating endothelial progenitor cells, CEPs) 肿瘤的生长、侵袭、转移是血管性依赖性的。肿瘤血管的新生除了邻近已存在的血管生长和增殖外,还依靠骨髓起源的CEPs的动员和功能性的合并支持。目前研究认为,新生血管的内皮细胞50%来源于CEPs,CEPs通过VEGF等生长因子从骨髓中动员出来,进入外周血循环,随之迁移到需要血管新生的部位分化成成熟的内皮细胞,完成血管新生^[9]。Bertolini^[10]在免疫缺陷小鼠皮下注射人淋巴瘤细胞的实验中发现,传统的MTD化疗模式虽然也能抑制CEPs从骨髓中释放,但在化疗的间歇期可以观察到CEPs反弹上升的现象,这抵消了部分抗肿瘤血管生成的效应。而节拍化疗则被发现可以持续抑制血中的CEPs水平。两种治疗方案CEP对CTX的应答也存在很大差异。因此,CEP可能是有前景的最佳生物剂量的代用标志物。吴欣等^[11]应用持续小剂量优福定(UFT)对MKN245荷瘤裸鼠的疗效及其机制研究中也证实,持续小剂量UFT和CTX通过抑制CEP含量,抑制MKN245肿瘤血管生成,均产生了明显抗肿瘤效应。

2.3 调控血管相关生长因子的表达 血管生成受微环境中促进血管生成与抗血管生成因子的动态平衡关系影响,多种抗肿瘤治疗就是通过增加微环境中的抗血管生长因子来改变肿瘤血管新生刺激因子和抑制因子之间的平衡关系,达到

[收稿日期] 2009-08-12

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤内科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 汪蕊(1984-),女,硕士研究生。

抑制血管生成目的。Zhou等^[12]通过试验在考察Temozolomide(TMD)以MTD和节拍化疗两种给药方式的药代学和药效学时发现,节拍化疗可以下调VEGF,上调HIF-1 α 的表达。后来相继许多实验表明,节拍化疗可减少外周血液循环中的VEGF、PDGF等促肿瘤血管生成因子^[13-14]。间接的临床研究也发现,节拍化疗联合针对VEGF靶点的分子靶向药物有协同抗肿瘤作用,均优于单一疗法。

3 临床研究

节拍化疗的基础研究显示了良好的抗血管效应,且耐受性好,比MTD模式在抗瘤作用及减轻不良反应上都表现出巨大的潜能。早期的临床研究涵盖了乳腺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胃肠道癌症等各种的恶性肿瘤。急性淋巴细胞白血病诱导化疗后,长期小剂量维持治疗患者生存期明显延长。此外,目前临床上乳腺癌患者的治疗中,每周方案紫杉醇的疗效并没有低于3周方案,且患者的生活质量得到明显改善。Glode等^[15]对32例进展期激素非依赖型前列腺癌患者进行了节拍化疗的临床II期研究,给予口服CTX 50 mg每天1次,地塞米松1 mg每天1次,70%的患者血清前列腺特异抗原水平降低,生存期得到延长。Scott等^[16]对50例可供选择入组的患者进行了试验,其中有43例之前至少接受过一种化疗方案。每天给予口服CTX 50 mg,罗非考昔25 mg,除此之外,每周注射长春新碱3 mg/m²。在47例适应治疗的患者中,有4%完全缓解,9%部分缓解,总体缓解率为13%。8例病情稳定长达6个月以上。首位终点指标,30%中位生存期达到103天,临床获益289天。尽管所有的患者接受过化疗,但没有患者发生严重的毒副反应。此研究表明,采用每日给予CTX和每周注射长春新碱并同时应用罗非考昔组成的低剂量化疗方案,对进展期实体瘤患者有临床获益。在114例老年乳腺癌随机II期临床试验中,Bottini等^[17]给予试验组口服CTX 50 mg/d+来曲唑2.5 mg/d共6个月;对照组给予来曲唑口服。结果显示试验组反应率为87.7%,对照组反应率为71.9%,有明显统计学意义。Suvannasankha等^[18]对37例难治性多发性骨髓瘤患者应用CTX 50 mg每天2次,共21天,沙利度胺200 mg/d,强的松50 mg每天1次,28天1个疗程,得到总反应率62.9%,完全缓解20%,接近完全缓解5.7%,部分缓解37.1%,稳定22.9%。Garcia等^[19]对70例复发转移性卵巢癌进行了分子靶向药物贝伐单抗联合环磷酰胺节拍化疗的临床II期实验,结果显示有56%的患者无进展生存期达到6个月,17%的患者部分缓解,70例患者中位生存期为16.9个月。Orlandol等^[20]对应用曲妥珠单抗和CTX节拍化疗,明显延长了中位生存期,提高了患者的生活质量。

Yap等^[21]认为抗血管形成肽和节拍化疗结合可能是肿瘤治疗互补设计的最佳方案。目前,抗血管化疗与靶向生物治疗联合应用已在进展期或复发转移的晚期肿瘤患者中得到广泛的临床验证。节拍化疗联合的生物制剂大都是已经批准上市各类血管生长抑制剂,如VEGF单克隆抗体Avastin、EGFR单克隆抗体Ebitux;人工合成的小分子化合物如EGFR抑制剂ZD1839(Iressa)、血管内皮细胞酪氨酸激酶受体抑制剂SU5416、MMP抑制剂新伐司他(Neovostat)、烟曲霉素衍生物TNP2470;COX2抑制剂塞来考昔(celecoxib)

等。早期的试验结果显示,小剂量环磷酰胺加足叶乙甙,联合沙利度胺(thalidomide)加塞来考昔(celecoxib)治疗复发的中枢神经系统肿瘤,有明显的生存期获益^[22]。NCI的多中心临床试验结果显示,环磷酰胺50 mg/d、氨甲蝶呤2.5 mg/d联合EGFR抗体——贝伐单抗(bevacizumab)治疗复发转移性乳腺癌、卵巢癌,也可延长患者的中位生存期,提高患者的生活质量,有较大的临床获益^[23]。小剂量,节拍给药可以刺激机体的免疫系统,同时避免某些药物的免疫抑制效应,增强抗肿瘤免疫能力。Heimans等^[24]研究也表明,小剂量持续性CTX联合免疫制剂较两者的单药治疗及MTD治疗显著提高了治疗效果。

4 节拍化疗的优势

节拍化疗采取的小剂量、高频率给药模式,作用于肿瘤新生血管内皮细胞,使其与传统的MTD治疗模式相比在临床应用中有更多的优势。(1)减轻化疗毒副作用:在低剂量浓度下血管内皮细胞对化疗药物敏感性高于正常组织分裂细胞和肿瘤细胞,阿霉素(ADM)用在MTD模式下1/100的剂量,就可以持续上调活性内皮中的CD95,在体外试验也均证实能诱导内皮细胞凋亡^[25]。因此对正常组织的损害性小,不会引起严重的如骨髓抑制、脱发、恶心、呕吐及胃肠黏膜损害等毒副反应,提高了患者的生活质量。(2)可以克服耐药性^[26]:肿瘤细胞具有高度异质性,极易发生基因突变,诱导耐药株细胞产生,而内皮细胞来源于宿主细胞,遗传性稳定,不易产生耐药。(3)便于长期给药。(4)降低血栓发生率。Mal等^[27]研究证明,节拍化疗可以降低化疗药物引起的血栓形成。(5)允许长期与靶向血管抑制药物联合使用。(6)降低治疗费用。Bocci等^[28]从经济学的角度论证了节拍化疗不仅节省了常规化疗药物的费用,且多数患者可以节省住院费用,同时不需要昂贵的支持治疗来提高化疗顺应性。

从早期的临床研究和目前正在进行的临床试验来看,节拍化疗可以延长生存期,提高生活质量,尤其针对一些难治性、复发性的恶性肿瘤。也为一些经过一线、二线、三线治疗方案的晚期癌症患者带来希望。目前,节拍化疗作为晚期肿瘤维持治疗越来越受到关注,并被认为是有可能成为维持治疗方案中的主流模式。

5 展望

肿瘤生长、转移有赖于血管生成,故抗肿瘤血管治疗被认为是一种很有前途的肿瘤治疗靶点。近年来,节拍化疗的研究逐渐深入,也发现了一些新的问题,例如:节拍化疗的剂量累及效应,远期毒性作用包括继发性肿瘤问题;节拍化疗疗效评定的统一指标;怎样选择合适的联合治疗窗;如何确定最佳剂量、时间及疗程等。这些问题都需要我们在今后的工作中得以解决和发现。节拍化疗联合分子靶向药物、免疫制剂、放射治疗及其他疗法仍需要大量的随机对照临床试验来验证疗效。节拍化疗以抗血管生成治疗为基础,通过小剂量持续性给药方式,可以调节耐药,减轻毒副反应,节省住院费用,允许长期与其他药物联合使用,这种新型的化疗模式能否最终取代MTD化疗方式,有待于进一步深入探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.

- [2] Browder T, Butterfield CE, Kriling BM, *et al.* Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug resistant cancer [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(3):1878-1886.
- [3] Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8):1045-1047.
- [4] St Croix B, Rago C, Velculescu V, *et al.* Genes expressed in human tumor endothelium [J]. *Science*, 2000, 28(9):197-202.
- [5] Kamat AA, Kim TJ, Landen CN, *et al.* Metronomic chemotherapy enhances the efficacy of antivascular therapy in ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(1):281-288.
- [6] Man S. Antitumor effects in mice of low-dose cyclophosphamide administered continuously through the drinking water [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(10):2731-2735.
- [7] Lawler J. Thrombospondin-1 as an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth [J]. *J Cell Mol Med*, 2002, 6(1):1-12.
- [8] Bocci G. Thrombospondin-1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(22):12917-12922.
- [9] Garcia-Barros M. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis [J]. *Science*, 2003, 300(5622):1155-1159.
- [10] Bertolini F. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15):4342-4346.
- [11] 吴欣, 王喜, 于观贞, 等. 优福定节拍性化疗抗 MKN245 荷瘤裸鼠血管生成作用的研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 8(13):929-932.
- [12] Zhou Qy, Guo P, Wang XM, *et al.* Preclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metronomic and conventional temozolomide dosing regimens [J]. *J Pharmacology Experimental Therapeutics*, 2007, 1(321):265-275.
- [13] Caballero M, Grau JJ, Blanch JL, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor as a predictive factor in metronomic (weekly) Paclitaxel treatment for advanced head and neck cancer [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(11):1143-1148.
- [14] Loven D, Bepery E, Yerushalmi R, *et al.* Daily low-dose/continuous capecitabine combined with neoadjuvant irradiation reduces VEGF and PDGF2BB levels in rectal carcinoma patients [J]. *Acta Oncol*, 2007, 5(3):1-6.
- [15] Glode LM, Barqawi A, Crighton F, *et al.* Metronomic therapy with cyclophosphamide and dexamethasone for prostate carcinoma [J]. *Cancer*, 2003, 98(5):1643-1648.
- [16] Young SD, Whissell M, Noble JCS, *et al.* Phase II clinical trial results involving treatment with low-dose daily oral cyclophosphamide, weekly vinblastine, and rofecoxib in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(10):3092-3098.
- [17] Bottini A, Generali D, Brizzi MP, *et al.* Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(7):3623-3628.
- [18] Suvannasankha A, Fausel C, Juliar BE, *et al.* Final report of toxicity and efficacy of a phase II study of oral cyclophosphamide, thalidomide, and prednisone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a Hoosier oncology Group Trial, HEM01-21 [J]. *Oncologist*, 2007, 12(1):99-106.
- [19] Garcia AA, Hirte H, Flemin Q, *et al.* Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(1):76-82.
- [20] Orlando L, Cardillo A, Ghisini R, *et al.* Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate patients with HER-2 positive metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2006, 6(1):225-232.
- [21] Yap R, Veliceasa D, Emmenegger U, *et al.* Metronomic low-dose chemotherapy boosts CD95-dependent antiangiogenic effect of the thrombospondin peptide ABT-510: a complementation antiangiogenic strategy [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(18):6678-6685.
- [22] Garber K. Could less be more? Low dose chemotherapy goes on trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 16(94):82-84.
- [23] Kaur H, Budd GT. Metronomic therapy for breast cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2004, 6(8):49-52.
- [24] Hermans IF, Chong TW, Palmowski MJ, *et al.* Synergistic effect of metronomic dosing of cyclophosphamide combined with specific antitumor immunotherapy in amurinemelanoma model [J]. *Cancer Res*, 2003, 6(3):8408-8413.
- [25] Geng L, Donnelly E, McMahon G, *et al.* Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(3):2413-2419.
- [25] Quesada AJ, Nelius T, Yap R, *et al.* In vivo upregulation of CD95 and CD95L causes synergistic inhibition of angiogenesis by TSP1 peptide and metronomic doxorubicin treatment [J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(6):649-658.
- [26] Klement G, Baruchel S, Rak J, *et al.* Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity [J]. *J Clin Invest*, 2000, 10(5):15-24.
- [27] Ma L, Francia G, Vilorio-Petit A, *et al.* In vitro procoagulant activity induced in endothelial cells by chemotherapy and antiangiogenic drug combinations: modulation by lower-dose chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12):5365-5373.
- [28] Bocci G, Tuccorini M, Emmenegger U, *et al.* Cyclophosphamide-methotrexate 'metronomic' chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(8):1243-1252.