

节拍化疗在乳腺癌中的应用及研究进展

张 静^{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11月21日; 录用日期: 2021年12月11日; 发布日期: 2021年12月23日

摘 要

乳腺癌现已跃居全球恶性肿瘤榜首。在乳腺癌的治疗中, 虽然现在已经有靶向治疗、内分泌治疗、免疫治疗等多种治疗方式, 但化疗作为最经典的治疗方式仍发挥不可或缺的作用。然而其不良反应大、作用不持久、肿瘤间歇期重修复和易耐药等缺点, 限制了其临床应用。节拍化疗是随之衍生而来的一种新的治疗方式, 采用低量、高频、持续给药方式, 通过直接杀死癌细胞、抗肿瘤血管生成、抗癌免疫应答的激活等机制发挥抗肿瘤的作用, 进而延缓肿瘤的进展及转移。现对节拍化疗在乳腺癌中应用及研究进展综述如下。

关键词

节拍化疗, 乳腺癌, 长春瑞滨, 卡培他滨, 环磷酰胺

Application and Research Progress of Metronomic Chemotherapy in Breast Cancer

Jing Zhang^{1*}, Honglan Qu^{2#}

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

²Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

Received: Nov. 21st, 2021; accepted: Dec. 11th, 2021; published: Dec. 23rd, 2021

Abstract

Breast cancer has ranked the top of the global malignant tumors. In the treatment of breast cancer,

*第一作者。

#通讯作者。

although targeted therapy, endocrine therapy, immunotherapy and other treatments are available, chemotherapy as the most classical treatment still plays an indispensable role. However, its clinical application is limited due to serious adverse reactions, unsustainable effect, intermittent repair and easy drug resistance. Metronomic chemotherapy is a new therapeutic method derived from it, which adopts low-dose, high frequency continuous administration to play an anti-tumor role by direct tumor cell death, antiangiogenic and activation of the anticancer immune response, so as to delay tumor progression and metastasis. The application and research progress of metronomic chemotherapy in breast cancer are reviewed as follows.

Keywords

Metronomic Chemotherapy, Breast Cancer, Vinorelbine, Capecitabine, Cyclophosphamide

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

世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的 2020 年全球最新癌症负担数据显示:乳腺癌正式取代肺癌, 跻身全球恶性肿瘤排行榜首位。在过去的几十年里, 不同分子分型乳腺癌的治疗都获得了很大的进展, 然而无论内分泌治疗、免疫治疗、靶向治疗药物如何更新换代, 传统化疗仍是占据不可撼动的地位。化疗如何优化与精准成为临床实践中研究的重点。节拍化疗在这一背景下应运而生。

2. 节拍化疗的发展历程

21 世纪初, Browd [1]和 Klement [2]等开展的两项研究发现, 持续小剂量化疗药物可以促使肿瘤中血管内皮细胞凋亡, 达到缩小肿瘤病灶的效果, 同时没有明显的毒副作用, 并阻碍了肿瘤细胞耐药性的发展。在此前研究成果基础上, Hanahan [3]等提出了“节拍化疗”的理念, 即采用低量、高频、持续给药的方式维持药物在较低且有效的浓度来长期抑制肿瘤血管生成, 达到控制肿瘤生长, 延缓疾病进展的目的。随之国内外开展了许多研究对节拍化疗的作用机制、用药方案、用药剂量、适用的患者类型进行了深入探究。

3. 节拍化疗的作用机制

传统化疗模式选用最大耐受剂量细胞毒类药物周期性(多为 3 周)给药方式作用于快速增殖期的细胞, 通过抑制细胞 DNA 复制、阻碍肿瘤代谢关键酶、抑制微血管生直接高效杀伤肿瘤细胞以获取最佳疗效, 但缺乏特异性, 同时对分化快的正常人体的组织造成一定损伤, 造成患者骨髓抑制、免疫力下降, 易继发感染。在化疗间歇期, 随着药物浓度的降低, 肿瘤血管内皮细胞得以修复, 肿瘤血管重新生成, 导致肿瘤复发。综上所述, 传统化疗不良反应大、作用不持久、肿瘤间歇期修复和易耐药等缺点, 限制了临床应用[4]。此时, 节拍化疗随之兴起, 通过低量、高频、持续给药的方式维持药物在较低且有效的浓度以抑制肿瘤进展。节拍化疗抗肿瘤的机制比较复杂, 目前公认的机制包括: 1) 抗血管生成: 通过调节促血管生成因子(HIF-1 α 、VEGF)和抗血管生成因子(TSP-1)抑制内皮细胞和内皮祖细胞的增殖和循环; 2) 直接导致肿瘤细胞死亡: 靶向作用于肿瘤干细胞, 诱导凋亡、自噬和肿瘤休眠; 3) 激活抗癌免疫反应: 通过刺激树突状细胞和抑制 T 调节性细胞、骨髓源性抑制细胞来对抗癌细胞[5]。这些机制使得节拍化疗依

然适用于晚期和标准治疗方案耐药的患者。

4. 节拍化疗在三阴性乳腺癌(TNBC)中的应用

TNBC 缺乏雌激素、孕激素、HER2 受体表达, 侵袭性高, 易转移和复发, 预后不佳, 是目前乳腺癌治疗亟待攻克的难题。Nasr [6]等开展的一项 III 期临床研究结果显示, 加入了节拍化疗后, 中位随访 52 个月, 中位无病生存期(mDFS)延长了 4 个月, 中位总生存期(mOS)延长了 8 个月, 4 年无病生存率提高了 21%, 4 年总生存率提高了 19%, 总远处复发转移率降低了 11%。Montagna 等[7]开展的一项单臂 II 期研究中, 患者接受周期节拍化疗: 环磷酰胺 50 mg/d, 卡培他滨 500 mg/d, 长春瑞滨 40 mg/d, 每周 3 次, 结果显示 4 个月的无进展生存率为 73%, 中位疾病进展时间(mTTP)为 6.4 个月, 最常见的 1~2 级不良事件是恶心、腹泻、白细胞/中性粒细胞减少和可逆的肝酶改变, 3 级最常见的不良事件是手足综合征, 发生率仅为 9%。王曦和王树森团队开展了一项 TNBC 标准治疗后节拍卡培他滨维持治疗的 III 期临床试验(SYSUCC-001) [8], 本研究将可手术的 TNBC 患者在标准局部及系统治疗后, 随机分为实验组(卡培他滨, 650 mg/m², 每日 2 次, 1 年)或对照组, 中位随访 56.5 个月, 相对于对照组, 实验组的 5 年无疾病生存率提高了 9.8%。5 年远处无疾病生存率提高了 10%。实验组肺转移 12 例, 骨转移 7 例, 对照组肺转移 25 例, 骨转移 19 例, 对照组远处复发特别是肺和骨转移发生率高于试验组。在实验组, 3 级手足综合征发生率仅为 7.7%, 多数不良事件严重程度均为 1 级或 2 级。研究表明 TNBC 标准治疗后节拍卡培他滨维持治疗一年可显著延长无病生存期且安全性及耐受性良好。上述三个临床研究结果提供了有力的循证学证据, 揭示了节拍化疗在三阴性乳腺癌治疗中有良好的临床获益, 优化了治疗策略, 也为患者带来了新的选择和希望。

5. 节拍化疗在激素受体阳性(HR+)乳腺癌中的应用

对于 HR+乳腺癌患者, 在标准局部及系统治疗后, 一线推荐内分泌药物维持治疗。但有研究发现, 仅有 1/5~2/5 的患者对一线内分泌治疗方案有效, 且其中有约一半的患者在治疗 8~14 个月后因耐药而发生复发及转移[9]。Schwartzberg 等[10]的研究回顾性分析了氟维司群联合卡培他滨节拍化疗治疗 HR+/HER2-转移性乳腺癌的疗效和毒性, 该研究纳入了 41 例患者, 平均完成 11 个月的治疗周期后, 结果显示中位无进展生存期(mPFS)为 14.98 个月, mTTP 为 26.94 个月, mOS 为 28.65 个月, 3 级不良事件最常见是手足综合征, 发生率是 31.7%, 4 级不良事件是低钾血症, 发生率是 9.8%。李剑伟等[11]的研究分析了节拍化疗联合芳香化酶抑制剂(AIs)治疗 HR+晚期乳腺癌的安全性和临床疗效, 该研究入组了 44 例患者, 给予卡培他滨(500 mg TID), 如有不良反应可降为(500 mg QD), 依西美坦(25 mg QD)或来曲唑(2.5 mg QD), 中位随访 14.8 个月后, 无进展生存期(PFS)为 16.2 个月, 治疗失败(TTF)为 14.4 个月, 总缓解率(ORR)为 70.5%, 临床获益率(CBR)为 77.3%, 3 级手足综合征仅有 4 例, 大多数无或轻度毒性。这些研究结果表明了卡培他滨节拍化疗联合芳香化酶抑制剂内分泌治疗对 HR+晚期乳腺癌患者疗效可观, 不良反应小, 耐受性好。是一个潜在的治疗新选择。

6. 节拍化疗在人表皮生长因子受体 2 阳性(HER2+)乳腺癌中的应用

对于 HER2+的乳腺癌, 标准的一线治疗方案是双靶 + 静脉化疗, 然而年老体弱的患者, 无法耐受多药联合方案的副作用, 需要探寻更加高效低毒的方案。比利时 Hans Wildiers 教授领衔的多中心专家团队开展了一项 II 期临床试验[12], 结果显示: 节拍化疗的加入, 将 6 个月 PFS 率提高了 27.2%, mPFS 从 5.6 个月翻倍到 12.7 个月, ORR 提高了 9%, 副作用基本相当。这一研究提示, 对于年老体弱的患者, 双靶向联合节拍化疗明显获益, 且安全可耐受, 为老年患者提供了新的治疗选择。另一项 II 期临床研究[13]

分析了长春瑞滨节拍化疗联合曲妥珠单抗治疗 HER2+转移性乳腺癌的疗效和不良反应, 共纳入 20 例患者, 作为一线治疗方案的 ORR 为 37.5%, CBR 为 87.5%, 中位 OS 为 45.8 个月, 不良事件均为 1/2, 未观察到 3/4 级不良事件。上述两项共同验证了节拍化疗在 HER2+乳腺癌治疗中的可行性, 有明显的临床获益, 同时安全可耐受。

7. 展望

综上所述, 节拍化疗在 HR+晚期乳腺癌、HER2+晚期乳腺癌、三阴乳腺癌维持治疗中均体现出较好的治疗效果, 同时不良反应小, 患者可耐受。从上述研究中发现节拍化疗更适用于进展缓慢的肿瘤、年老及 PS 评分差的患者、晚期及标准治疗失败的患者。当下肿瘤进入精准治疗时代的情况下, 节拍化疗如何实现精准治疗尚待探索, 比如其作用机制的细化、药代动力学数据、最佳用药剂量、最佳用药时机等均有待进一步的研究加以验证和完善。目前已经开展了多项节拍化疗晚期乳腺癌的 II 期试验研究[14][15], 但是缺乏大样本的对照研究。此时, 王树森团队开展了两项 III 期临床试验 MECCA 研究和 SYSUCC-006 研究, 分别探索卡培他滨节拍化疗联合芳香化酶抑制剂对比芳香化酶抑制剂单药作为一线治疗在 HR+/HER2-晚期乳腺癌中的疗效和安全性、卡培他滨节拍化疗联合氟维司群治疗在 HR+晚期乳腺癌中的疗效与安全性, 目前研究结果尚未公布, 期待能提供有利的循证学依据, 为节拍化疗在乳腺癌治疗中的疗效和安全性提供强有力的证据支持, 同时为患者提供更精准及更优化的治疗策略, 延长患者的生存期, 提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] Browder, T., Butterfield, C.E., Kräling, B.M., Shi, B., Marshall, B., O'Reilly, M.S. and Folkman, J. (2000) Antiangiogenic Scheduling of Chemotherapy Improves Efficacy against Experimental Drug-Resistant Cancer. *Cancer Research*, **60**, 1878-1886.
- [2] Klement, G., Baruchel, S., Rak, J., Man, S., Clark, K., Hicklin, D.J., Bohlen, P. and Kerbel, R.S. (2006) Continuous Low-Dose Therapy with Vinblastine and VEGF Receptor-2 Antibody Induces Sustained Tumor Regression without Overt Toxicity. *Journal of Clinical Investigation*, **105**, R15-R24. <https://doi.org/10.1172/JCI8829>
- [3] Hanahan, D., Bergers, G. and Bergsland, E. (2000) Less Is More, Regularly: Metronomic Dosing of Cytotoxic Drugs Can Target Tumor Angiogenesis in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **105**, 1045-1047. <https://doi.org/10.1172/JCI9872>
- [4] Kerbel, R.S. (2015) A Decade of Experience in Developing Preclinical Models of Advanced or Early-Stage Spontaneous Metastasis to Study Antiangiogenic Drugs, Metronomic Chemo-Therapy, and the Tumor Microenvironment. *The Cancer Journal*, **21**, 274-283. <https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000134>
- [5] Cazzaniga, M.E., Cordani, N., Capici, S., Cogliati, V., Riva, F. and Cerrito, M.G. (2021) Metronomic Chemotherapy. *Cancers (Basel)*, **13**, 2236. <https://doi.org/10.3390/cancers13092236>
- [6] Nasr, K.E., Osman, M.A., Elkady, M.S. and Ellithy, M.A. (2015) Metronomic Methotrexate and Cyclophosphamide after Carboplatin Included Adjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: A Phase III Study. *Annals of Translational Medicine*, **3**, 284.
- [7] Montagna, E., Bagnardi, V., Canello, G., et al. (2018) Metronomic Chemotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase II Trial. *Breast Care (Basel)*, **13**, 177-181. <https://doi.org/10.1159/000487630>
- [8] Wang, X., Wang, S., Huang, H., et al. (2021) Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients with Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **325**, 50-58. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23370>
- [9] Johnston, S.R. (2010) New Strategies in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **16**, 1979-1987. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1823>
- [10] Schwartzberg, L.S., Wang, G., Somer, B.G., Blakely, L.J., Wheeler, B.M., Walker, M.S., Stepanski, E.J. and Houts, A.C. (2014) Phase II Trial of Fulvestrant with Metronomic Capecitabine for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, **14**, 13-19.

<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.09.003>

- [11] Li, J.W., Zuo, W.J., Ivanova, D., Jia, X.Q., Lei, L. and Liu, G.Y. (2019) Metronomic Capecitabine Combined with Aromatase Inhibitors for New Chemoendocrine Treatment of Advanced Breast Cancer: A Phase II Clinical Trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, **173**, 407-415. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5024-3>
- [12] Wildiers, H., Tryfonidis, K., Dal Lago, L., Vuylsteke, P., Curigliano, G., Waters, S., Brouwers, B., Altintas, S., Touati, N., Cardoso, F. and Brain, E. (2018) Pertuzumab and Trastuzumab with or without Metronomic Chemotherapy for Older Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (EORTC 75111-10114): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *The Lancet Oncology*, **19**, 323-336. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30083-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30083-4)
- [13] Wang, Z., Liu, J., Ma, F., *et al.* (2021) Safety and Efficacy Study of Oral Metronomic Vinorelbine Combined with Trastuzumab (mNH) in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Phase II Trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, **188**, 441-447. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06216-5>
- [14] Fedele, P., Marino, A., Orlando, L., *et al.* (2012) Efficacy and Safety of Low-Dose Metronomic Chemotherapy with Capecitabine in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer. *European Journal of Cancer*, **48**, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.040>
- [15] Palazzo, A., Dellapasqua, S., Munzone, E., *et al.* (2018) Phase II Trial of Bevacizumabplus Weekly Paclitaxel, Carboplatin, and Metronomic Cyclophosphamide with or without Trastuzumab and Endocrine Therapy as Preoperative Treatment of Inflammatory Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, **18**, 328-335. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.01.010>