

- [15] Nabekura T, Nagasawa T, Nakauchi H, et al. An immunotherapy approach with dendritic cells genetically modified to express the tumor-associated antigen, Her2. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(5):611-622.
- [16] Hartman ZC, Wei J, Osada T, et al. An adenoviral vaccine encoding full-length inactivated human Her2 exhibits potent immunogenicity and enhanced therapeutic efficacy without oncogenicity. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5):1466-1477.

- [17] Soliman H. Developing an effective breast cancer vaccine. *Cancer Control*, 2010, 17(3):183-190.
- [18] You CX, Su J, Liao WJ, et al. rAAV/BA46-transfected dendritic cells can induce specific cellular immunity. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2008, 28(12):2146-2149.

(收稿日期:2010-11-01 修回日期:2011-03-07)

· 综述 ·

节律化疗与乳腺癌

史莉莉 牟林 李丽

【摘要】 血管生成在乳腺癌的发展及转移中起着重要作用。以传统药物为基础的小剂量节律化疗具有抗血管生成作用,从其作用机制及其低毒性、不易产生耐药等优势看,对乳腺癌的治疗具有可行性。其临床前研究及临床试验中均显示出有效性,为乳腺癌的治疗提供了新的策略。

【关键词】 乳腺肿瘤;血管生成抑制剂;节律化疗

Metronomic chemotherapy and breast cancer SHI Li-li, MOU Lin, LI Li. *Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China*

【Abstract】 Angiogenesis plays a very important role in the development and metastasis of breast cancer. Low-dose metronomic chemotherapy based on the traditional chemotherapy drugs has antiangiogenic effect. As far as its mechanism, low toxicity or low incidence of drug resistance is concerned, it is feasible for breast cancer therapy. It displayed the validity and feasibility in the pre-clinical studies and clinical trials, which provided a new treatment strategy for the breast cancer.

【Key words】 Breast cancer; Angiogenesis inhibitors; Metronomic chemotherapy

研究发现,某些化疗药物在低剂量、高频率、短间隔的给药方式下可以抑制肿瘤血管的生长,从而使肿瘤组织因供血不足而生长受抑,此种化疗模式称为节律化疗(metronomic chemotherapy)或抗血管生成化疗(antiangiogenic chemotherapy)。乳腺癌是一种血管依赖性疾病,血管生成在乳腺癌的发展、侵袭、转移中起着非常重要的作用^[1],也是乳腺癌一个独立的预后因素。抗血管生成分子靶向药物由于昂贵的价格限制了在我国临床的普遍使用,而节律化疗以其应用传统化疗药物经小剂量、高频率、短间隔的给药模式可以抑制肿瘤的血管生成,使肿瘤供血不足而间接抑制肿瘤的生长。改变了传统最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)化疗的治疗靶点,而转向肿瘤组

织内的血管内皮细胞,为乳腺癌患者的治疗提供了新的策略。

1 节律化疗的机制

1.1 上调血小板反应素-1

血小板反应素-1为内源性抗血管生成因子,通过结合血管内皮细胞表面的CD36而抑制内皮细胞的增殖并诱导其凋亡^[2],调节对血管内皮增殖和迁移的关键因子——成纤维细胞生长因子,在应答成纤维细胞生长因子后可抑制血管的生成。大量研究证实,血小板反应素-1在乳腺癌中具有抑制血管生成的作用,而节律化疗通过血小板反应素-1这一关键环节起到抗血管生成的作用^[3]。

1.2 下调血管内皮生长因子

节律化疗通过下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成因子调节血管生成因子及抗血管生成因子间的平衡^[4]。VEGF是乳腺癌血管生成的主要调节因子^[5],它可以

通过自分泌作用增强乳腺癌细胞的增殖侵袭能力^[6]。研究证明, VEGF 表达和水平与乳腺癌大小及组织学分级有关^[7], 其高表达可促进乳腺癌的远处转移, 往往提示预后不良^[8]。Colleoni 等^[9]的临床研究发现, 进展期乳腺癌患者应用低剂量节律环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 治疗可监测到血浆 VEGF 水平的显著降低。

1.3 抑制循环血管内皮祖细胞及循环内皮细胞

节律化疗可以持续抑制参与肿瘤新生血管生成过程中的循环血管内皮祖细胞 (circulating endothelial precursors, CEP) 及循环内皮细胞 (circulating endothelial cells, CEC)。Furstenberger 等^[10]研究表明, 在乳腺癌患者外周血中 CEP 水平显著上升。Bertolini 等^[11]首先发现 MTD 与节律化疗方案动员 CEP 效应相反, 节律化疗通过抑制 CEP 及 CEC, 使血管生成减少, 而抑制肿瘤的生长。乳腺癌患者经节律化疗后, CEC 数量明显降低, 并且与疗效及预后密切相关^[12]。

1.4 免疫学机制

节律化疗通过调节性 T 细胞来发挥免疫增强作用。抗肿瘤化疗药物能够一定程度地刺激免疫应答。节律口服 CTX 治疗的晚期癌症可以选择性地诱导循环中调节性 T 细胞的减少^[13]。这一效应是通过抑制调节性 T 细胞对常规 T 细胞及自然杀伤细胞的抑制作用, 导致外周血中 T 细胞增殖及自然杀伤活性的恢复。因此, 节律化疗在治疗乳腺癌的同时, 还可能参与免疫系统的调节来增强患者的免疫功能。

2 节律化疗的优势

节律化疗系低剂量应用化疗药物, 避免了常规 MTD 化疗带来的极大不良反应, 特别适合不能耐受常规 MTD 化疗的人群如老年乳腺癌患者。研究证实^[14], 低剂量节律化疗与常规 MTD 化疗方案相比, 其毒性更低, 患者耐受性更好。

作为传统化疗靶点的肿瘤细胞为高度异质性的细胞, 极易发生基因突变导致耐药的发生。而作为节律化疗靶点的肿瘤血管内皮细胞来源于宿主体细胞, 系二倍体, 由于遗传性状稳定而不易产生耐药。这就为化疗后耐药的乳腺癌患者提供了新的治疗手段, 为耐药问题的解决提供了新的思路。

与目前兴起的昂贵抗血管靶向分子药物相比, 节律化疗同样产生抗血管生成作用, 临床口服给予传统化疗药物, 大大降低了治疗成本, 还可为患者除去长期住院的困扰, 减少治疗费用。

节律化疗的出现为乳腺癌的综合治疗提供了新的模式, 它可以长期与其他治疗方法如放疗、分子靶向药物、免疫调节药物及中药等联合应用, 为经过多

线治疗后进展的晚期乳腺癌患者带来了新的曙光。

3 临床前研究

在大量临床前研究中, 节律化疗在乳腺癌移植动物模型上的应用显示出其可行性及有效性。Ng 等^[15]对荷人 MDA-MB-231 乳腺癌移植瘤免疫缺陷小鼠分别应用节律白蛋白结合的 130 nm 紫杉醇活性片段 (ABI-007) 及 MTD 方案化疗, 测定外周血中的 CEP 来确定节律化疗的最适剂量。研究显示节律 ABI-007 最佳剂量被确定在 3 ~ 10 mg/kg 之间。节律及 MTD 化疗均有效抑制了肿瘤生长, 而最低毒性剂量的 ABI-007 节律化疗产生的效应与 MTD 模式的紫杉醇抑瘤效应相当, 显示出节律化疗的高效性。Manoir 等^[16]建立了荷 Her-2 阳性 MDA-MB-231 乳癌免疫缺陷小鼠模型, 使用赫赛汀显著抑制肿瘤生长, 但 1 个月之后肿瘤恢复生长, 之后对赫赛汀维持耐药。而应用每日口服低剂量 CTX 节律化疗对延缓复发特别有效。研究表明节律化疗可明显延缓肿瘤复发, 对赫赛汀治疗耐药的乳腺癌也显示出有效性。

4 临床试验

Salem 等^[17]的 II 期临床试验评估了转移性乳腺癌患者口服低剂量甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 及 CTX 的临床疗效及耐受性。42 例患者接受 MTX 2.5 mg, 每周第 1、2 天及 CTX 50 mg/d 的治疗。结果 42 例患者可评估, 总获益为 31% (完全缓解 + 部分缓解 + 疾病稳定 ≥ 24 周), 总有效率为 16.7%。不良反应普遍轻微。28.5% 轻度中性粒细胞下降, 最常见的非血液学毒性为转氨酶水平升高, 40% 的患者可逆。中位有效时间为 3.00 个月 ± 0.18 个月, 临床获益患者中无进展生存期为 10 个月。此项研究显示应用持续低剂量 MTX、CTX 治疗转移性乳腺癌有效低毒, 为显著符合成本效益的有效方案。

Orlando 等^[18]给予 22 例 Her-2 过表达转移性乳腺癌患者曲妥珠单抗 (6 mg/kg, 每 3 周一次) 联合节律化疗 (MTX 2.5 mg, 每天 2 次, 每周第 1、2 天; CTX 50 mg/d)。所有患者之前均接受过细胞毒药物常规化疗及曲妥珠单抗治疗。22 例患者可评估, 14 例进入研究时为疾病进展, 11 例在过去的曲妥珠单抗治疗期间达到部分缓解, 转移部位包括: 肺、肝、骨、淋巴结、中枢神经系统。4 例部分缓解 (18%), 10 例稳定 (46%), 8 例进展 (36%), 临床获益 (疾病稳定 + 完全缓解 + 部分缓解 ≥ 24 周) 在之前对曲妥珠单抗治疗抵抗患者中分别为 46% 和 27%, 中位进展时间 6 个月, 中位治疗持续时间 5 个月, 不良反应轻微, 仅个别患者出现 ≥ 3 级的可逆性肝脏毒性及白细胞减少。此项研究表明 Her-2 阳性进展期乳腺癌患者应

用曲妥珠单抗联合节律化疗有效且不良反应较小,在曲妥珠单抗抵抗患者还可表现出有效性。联合应用可延迟曲妥珠单抗的获得性耐药作用。此联合方案需要进一步在更大样本中证明。

Colleoni 等^[19]对进展期乳腺癌患者随机给予两个方案治疗。方案 A:口服 CTX 50 mg/d 和 MTX 2.5 mg,第 1、4 天每日 2 次。方案 B 为方案 A 加沙利度胺。研究结果表明,VEGF 由 378.9 pg/ml \pm 274.4 pg/ml 降至 305.9 pg/ml \pm 203.6 pg/ml ($P < 0.01$),2 个方案都显示出类似改变。在 171 例可评价患者中,3 例完全缓解,A 方案中 15 例、方案 B 中 7 例达到部分缓解,A 方案有效率为 20.9% (95% CI 为 12.9% ~ 31%),方案 B 为 11.8% (95% CI 为 5.8% ~ 20.6%),临床获益率两方案为 41.5%,不良反应普遍轻微。加沙利度胺并未提高疗效。

何聪玲等^[20]应用多西紫杉醇联合小剂量卡培他滨治疗蒽环类或紫杉醇化疗失败的转移性乳腺癌患者,取得了满意效果。31 例患者中位年龄 51 岁,KPS 评分 ≥ 70 分,预计生存 3 个月以上。给药方法:多西紫杉醇 35 mg/m²,静脉滴注,第 1、8 天;卡培他滨 2 000 mg/d,分 2 次口服,第 1 ~ 14 天。21 d 为一个周期,治疗 2 周评价疗效。完全缓解 2 例,部分缓解 14 例,稳定 11 例,进展 4 例,总有效率 51.6%,疾病控制率 87.1%,中位肿瘤进展时间 6.4 个月,1 年生存率 65.2%。不良反应可以防治,患者耐受性好且费用相对经济,值得临床推广使用。

节律化疗在多个乳腺癌的临床前动物模型研究及临床试验中均显示出了有效性、可行性及低毒性,为节律化疗在乳腺癌患者中的进一步应用提供了可靠的依据。

5 结语

节律化疗为恶性肿瘤的治疗提供了新的策略,但普及应用于临床还需一段时间。需要进一步明确的问题有很多,如哪些药物更适合应用于乳腺癌的节律化疗;节律化疗的最适剂量、最佳给药顺序、给药方式、间隔时间;怎样联合对各类乳腺癌最有效;节律化疗判定疗效的最直接的生物标志物等,都需要进行更大样本和更多的临床研究。

参 考 文 献

- [1] 武渊,唐金梅,孙蔚莉. 乳腺癌抗血管生成治疗的研究进展. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(5):465-471.
- [2] Roberts W, Magwenzi S, Aburima A, et al. Thrombospondin-1 induces platelet activation through CD36-dependent inhibition of the cAMP/protein kinase A signaling cascade. *Blood*, 2010, 116(20):4297-4306.
- [3] Bocci G, Falcone A, Fioravanti A, et al. Antiangiogenic and anticolorectal cancer effects of metronomic irinotecan chemotherapy alone and in combination with semaxinib. *Br J Cancer*, 2008, 98(10):1619-1629.
- [4] Kamat AA, Kim TJ, Landn CN, et al. Metronomic Chemotherapy enhances the efficacy of antivascular therapy in ovarian cancer. *Cancer Res*, 2007, 67(1):281-288.
- [5] Toomey DP, Murphy JF, Conlon KC. COX-2, VEGF and tumour angiogenesis. *Surgeon*, 2009, 7(3):174-180.
- [6] 孙艳,史淑红. 恶性肿瘤细胞 VEGF 自分泌作用与其生物学行为相关性研究进展. 肿瘤防治研究, 2009, 36(2):166-168.
- [7] Shivakumar S, Prabhakar BT, Jayashree K, et al. Evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvesseldensity (MVD) as prognostic indicators in carcinoma breast. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(4):627-636.
- [8] Linderholm BK, Hellorg H, Johansson U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survivaltimes for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*, 2009, 20(10):1639-1646.
- [9] Colleoni M, Orlando L, Sanna G, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol*, 2006, 17(2):232-238.
- [10] Furstemberger G, von Moos R, Lucas R, et al. Circulating endothelial cells and angiogenic serum factors during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer. *Br J Cancer*, 2006, 94(4):524-531.
- [11] Bertolini F, Paul S, Mancuso P, et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res*, 2003, 63(15):4342-4346.
- [12] Calleri A, Bono A, Bagnardi V, et al. Predictive potential of angiogenic growth factors and circulating endothelial cells in breast cancer patients receiving metronomic chemotherapy plus bevacizumab. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24):7652-7657.
- [13] Ghiringhelli F, Menard C, Puid PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimens selectively depletes CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patient. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 56(5):641-648.
- [14] Paoletti X, Postel-Vinay S, Servois V, et al. Dose finding methods for targeted agents: new perspectives. *Bull Cancer*, 2010, 97(12):1485-1495.
- [15] Ng SS, Sparreboom A, Shaked Y, et al. Influence of formulation vehicle on metronomic taxane chemotherapy: albumin-bound versus cremophor EL-based paclitaxel. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(14 Pt 1):4331-4338.
- [16] du Manoir JM, Francia G, Man S, et al. Strategies for delaying or treating in vivo acquired resistance to trastuzumab in human breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(3 Pt 1):904-916.
- [17] Salem DA, Gado NM, Abdelaziz NN, et al. Phase II trial of metronomic chemotherapy as salvage therapy for patients with metastatic breast cancer. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2008, 20(2):134-140.
- [18] Orlando L, Cardilo A, Ghisini R, et al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with

HER-2 positive metastatic breast cancer. BMC Cancer, 2006, 6: 225.

- [19] Colleon M, Orlando L, Sanna G, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and metrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. Ann Oncol, 2006, 17(2):232-238.

- [20] 何聪玲, 董磊, 李睿. 国产多西他赛联合卡培他滨治疗耐药性晚期乳腺癌临床观察. 现代肿瘤医学, 2010, 18(6):1137-1139.

(收稿日期:2011-02-22 修回日期:2011-03-07)

· 综述 ·

乳腺癌化疗后序贯 DC-CIK 和黄芪多糖抗肿瘤研究进展

张晓冰 刘健

【摘要】 树突状细胞调节的细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)免疫重建治疗不仅有良好的抗肿瘤作用,还能够使化疗患者身体尽快恢复。中药黄芪的提取物黄芪多糖除具有抗肿瘤作用外,在增强患者自身免疫力及减轻化疗不良反应方面也得到了越来越多的重视。二者联合应用对乳腺癌患者化疗后临床症状的缓解值得进一步的研究。

【关键词】 乳腺肿瘤; 药物疗法; 树突细胞; 杀伤细胞; 黄芪

Sequential DC-CIK and radix astragali polysaccharide in post-chemotherapy breast cancer patients

HANG Xiao-bing, LIU Jian. Fujian Chinese Medicine University, Fujian Province Tumour Hospital, Fuzhou 350001, China

【Abstract】 Immunity reconstruction treatment using dendritic cells-cytokine induced killer cells (DC-CIK) not only is effective in killing cancer cells, but also enables a quick recovery of chemotherapy patients, thus has received more and more attention for its clinical use. Radix astragali polysaccharide, the extract of traditional Chinese medicine radix astragali, not only has an anti-tumor function, but also can enhance the immunity of cancer patients and reduce the side effects of the chemotherapy. Further researches are needed to validate the combined use of these two treatments in alleviating clinical symptoms of post-chemotherapy breast cancer patients.

【Key words】 Breast neoplasms; Drug therapy; Dendritic cells; Killer cells; Astragalus membranaceus

化疗在解救乳腺癌患者生命的同时其毒性对患者的各项身体机能产生了严重的伤害。化疗的不良反应包括严重的疲劳感、失眠、盗汗、身体虚弱、易出汗、口干咽燥等症状,有效地治疗化疗产生的不良反应、增强疗效成为摆在乳腺癌治疗面前的现实问题。树突状细胞(dendritic cells, DC)调节的细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer, CIK)免疫重建治疗的出现以及对于黄芪多糖注射液抗肿瘤和增强免疫功能研究的日益深入让人们看到了一线的曙光,现将对这两种治疗的联合应用进行探讨。

1 DC-CIK

过继免疫治疗即 DC-CIK 治疗的兴起,是乳腺癌治疗继手术、化疗、放疗之后的第 4 种治疗方法。DC 是体内功能最强、惟一能活化静息 T 细胞的专职抗原提呈细胞,比普通抗原提呈细胞强 1 000 倍,能够诱导强烈的抗肿瘤免疫应答^[1]。CIK 具有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广、对正常骨髓造血前体细胞毒性小等多种优势,被认为是新一代最有希望的肿瘤生物治疗手段^[2]。将 DC 与 CIK 共培养,诱导成 DC-CIK 直接杀伤肿瘤细胞,且具 T 淋巴细胞强大的抗瘤活性与自然杀伤细胞的非主要组织相容性复合物(MHC)限制性杀瘤特点。

1.1 DC-CIK 抗肿瘤治疗机制

Thorne 等^[3]的研究显示,CIK 细胞与有溶瘤作用