

## 节拍化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的应用

祝情情<sup>1,2</sup> 谢超<sup>2</sup> 宋宝<sup>3</sup> 张秋景<sup>1,2</sup> 刘杰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院 250022; <sup>2</sup>山东大学附属山东省肿瘤医院肿瘤内科 山东省医学科学院, 济南 250117; <sup>3</sup>山东大学附属山东省肿瘤医院基础实验室 山东省医学科学院, 济南 250117

通信作者: 刘杰, Email: lj691012@126.com

**【摘要】** 节拍化疗是一类全新多靶点的化疗模式。与传统化疗完全不同, 节拍化疗通过细胞毒作用、抗血管生成、免疫调节等多重作用机制发挥协同持久的抗肿瘤作用。口服长春瑞滨节拍化疗单药及其联合治疗模式在晚期非小细胞肺癌治疗中具有良好的疗效及安全性。随着对节拍化疗的深入了解, 节拍化疗必将成为晚期非小细胞肺癌的重要治疗模式。

**【关键词】** 癌, 非小细胞肺; 化放疗; 药物疗法, 联合; 节拍化疗; 长春瑞滨

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.06.013

### Application of metronomic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

Zhu Qingqing<sup>1,2</sup>, Xie Chao<sup>2</sup>, Song Bao<sup>3</sup>, Zhang Qiujing<sup>1,2</sup>, Liu Jie<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250022, China;

<sup>2</sup>Department of Oncology, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China; <sup>3</sup>Basic Laboratory, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China

Corresponding author: Liu Jie, Email: lj691012@126.com

**【Abstract】** Metronomic chemotherapy is a brand-new and multi-target chemotherapy strategy. Totally different from the traditional chemotherapy, metronomic chemotherapy can exert synergistic and durable anti-tumor effects *via* multiple mechanisms, including cytotoxic effect, anti-angiogenesis, immune regulation *and so on*. Single and combined therapy modes of metronomic oral vinorelbine have good curative effects and safeties for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. With the in-depth understanding of metronomic chemotherapy, it will certainly become an important treatment mode for advanced non-small cell lung cancer.

**【Key words】** Carcinoma, non-small-cell lung; Chemoradiotherapy; Drug therapy, combination; Metronomic chemotherapy; Vinorelbine

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.06.013

节拍化疗是一种低剂量(通常为传统化疗最大耐受剂量的 10% ~ 33%)、高频率(每天服用、隔天服用或者每周 3 次)、规律而持久的全新化疗策略, 以其较好的疾病控制力及安全性在晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗中逐渐得到重视<sup>[1]</sup>。节拍化疗最初被认作“抗血管化疗”, 现已证实其具有多重作用靶点: ①通过直接或间接作用于血管内皮细胞和内皮祖细胞来抑制肿瘤新生血管生成<sup>[2]</sup>; ②调节免疫系统, 使免疫平衡由抑制状态转为活化状态<sup>[3]</sup>; ③直接或间接地杀伤肿瘤细胞和肿瘤干细胞等<sup>[4]</sup>。大量研究表明, 长春瑞滨是一种抗血管生成作用最强的微管蛋白抑制剂, 适合连续或高

频给药, 是节拍化疗最理想的药物<sup>[1]</sup>。现对口服长春瑞滨节拍化疗单药及其联合模式在晚期 NSCLC 治疗中的研究进展作一综述, 以指导其在临床中的应用。

### 1 口服长春瑞滨节拍化疗单药治疗

节拍化疗给予远低于最大耐受剂量的化疗药物, 同时可加大给药频率, 使血药浓度长时间维持在较低的稳定水平, 使高度敏感的血管内皮细胞易受到损伤, 而对骨髓、胃肠道等正常组织细胞没有损伤, 不会引起严重的骨髓抑制、恶心呕吐等化疗相关不良反应, 同时能短期或无间歇期抑制耐药肿瘤细胞克隆的形成, 从而减缓了耐药的发生。既往已有研究多次进

行口服长春瑞滨节拍化疗单药治疗晚期 NSCLC 的临床前及临床研究,涉及到给药剂量、给药频率、药代动力学及其疗效与安全性等方面,一般采取的给药策略为口服长春瑞滨 20~50 mg/次,每天 1 次、隔天 1 次或每周 3 次<sup>[1,5-6]</sup>。

Guetz 等<sup>[5]</sup>研究发现,口服长春瑞滨节拍化疗的最佳给药策略为 50 mg/次,每周 3 次,直至疾病进展或不能耐受。Camerini 等<sup>[7]</sup>的一项 II 期临床研究探索口服长春瑞滨节拍化疗一线治疗老年晚期 NSCLC 患者的疗效与安全性,共入组 43 例患者,结果显示其客观缓解率(objective response rate, ORR)为 18.6%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 58.1%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别为 5 个月和 9 个月,各类 $\geq 3$  级不良反应的发生率均 $< 1\%$ ,治疗后患者生命质量评分并未降低,提示该方案具有较好的安全性、依从性与长期疾病稳定性。Mencoboni 等<sup>[8]</sup>的一项 II 期临床研究再次验证了上述结论。Camerini 等<sup>[9]</sup>的一项国际性、多中心回顾性研究入组 270 例年老体弱、不适合传统化疗的晚期 NSCLC 患者,均给予口服长春瑞滨节拍化疗,总体 ORR 达到 17.8%,DCR 达到 61.9%,中位疾病进展时间达到 5 个月,中位 OS 达到 9 个月,证明口服长春瑞滨节拍化疗治疗老年晚期 NSCLC 在真实世界中也是一种安全有效且可以长期获益的治疗策略。

Pasini 等<sup>[6]</sup>的一项 II 期临床试验观察 92 例老年晚期 NSCLC 患者隔天 1 次口服长春瑞滨节拍化疗的疗效,结果显示其中位 OS 达 27 周且不良反应可控,一线治疗亚组的中位 OS 达 34.1 周,未见 3~4 级不良反应。另外,2 年药代动力学探索性研究发现,口服长春瑞滨 20~30 mg/次、隔天 1 次与 50 mg/次、每周 3 次的疗效差异无统计学意义,仅有的 2 例治疗时间长达 2 年的患者采用的都是前一种给药方案<sup>[6]</sup>。

口服长春瑞滨单药节拍疗法在晚期 NSCLC 中具有较好的疗效及安全性,且具有能长时间控制疾病进展的优势。但目前尚缺乏与传统化疗随机对照的 III 期大样本临床研究数据。

## 2 口服长春瑞滨节拍化疗联合治疗

### 2.1 联合顺铂治疗

各大指南均指出,以铂类为基础的两联化疗是晚期 NSCLC 的标准治疗方案,但既往长春瑞滨联合顺铂传统化疗的骨髓抑制和静脉炎的发生率较高,限制了其在临床上的推广应用。

在 Pallis 等<sup>[10]</sup>的一项 I 期临床研究中,希腊肿瘤学研究组探索 21 例晚期 NSCLC 患者口服长春瑞滨

节拍化疗联合顺铂方案的最大耐受剂量和剂量限制性毒性。同时该研究组在 2015 年再次报道口服长春瑞滨节拍化疗联合顺铂一线治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阴性晚期 NSCLC 的 II 期研究,给予长春瑞滨(60 mg/次,口服,每周 3 次)联合顺铂(80 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第 1 天),3 周为一个周期,在化疗 4~6 个周期后允许口服长春瑞滨节拍维持治疗,共有 35 例受试者完成试验。结果显示,患者 ORR 和 DCR 分别为 37.1%、65.7%,中位 PFS 和 OS 为 4.2 个月、12.0 个月;大多数(77.1%)患者仅发生 1~2 级不良反应,31.3% 的患者出现 3~4 级中性粒细胞减少症<sup>[11]</sup>。上述研究提示,口服长春瑞滨节拍化疗联合顺铂具有良好的临床疗效和可控的不良反应,临床应用时需注意监测骨髓毒性,可作为治疗晚期 NSCLC 的一种替代方案。

### 2.2 联合抗血管生成治疗

有研究提示,贝伐珠单抗联合口服长春瑞滨节拍化疗在乳腺癌的治疗中可能具有较好的安全性和疗效,但目前尚无直接的证据证明其在晚期 NSCLC 中的疗效与安全性<sup>[12]</sup>。Jones 等<sup>[13]</sup>的一项 II 期单臂临床研究入组 39 例非鳞状细胞 NSCLC 患者,一线给予紫杉醇+吉西他滨节拍化疗联合贝伐珠单抗治疗,与既往 ECOG4599 研究相比,患者中位 PFS 更长(8.5 个月:6.2 个月),中位 OS 更长(25.5 个月:12.3 个月),无明显的出血、骨髓抑制、胃肠道或神经系统等不良反应。因此,理论上两者联合可能具有协同增效作用。这种协同作用的原理可能是当血管内皮生长因子介导的血管生成信号通路被阻断时,节拍化疗的抗血管效应也会选择性增强,但可能不会对其他正常细胞产生作用,因此毒性不会增加。

有学者研究重组人血管内皮抑制素联合节拍化疗的协同抗肿瘤作用,但仅限于临床前研究。Qin 等<sup>[14]</sup>利用小鼠 Lewis 肺癌模型发现,重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨节拍化疗能明显增强细胞凋亡和抗血管生成作用,具有协同增效作用。

Tan 等<sup>[15]</sup>的研究探索了小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类抗血管生成药物与节拍化疗联合的作用,该研究纳入 48 例一线治疗后复发的晚期 NSCLC 患者,给予索拉非尼联合口服长春瑞滨节拍化疗,结果显示患者 ORR 和 DCR 分别为 22.9% 和 66.7%,中位 PFS 和 OS 分别为 4.4 个月和 8.2 个月。

因此,节拍化疗联合各种抗血管生成药物都可能具有协同作用,进一步探索两者联合的给药机制、最佳时间窗和给药组合很有必要。

### 2.3 联合靶向治疗

临床前研究发现,EGFR-TKI 靶向药物与长春瑞滨节拍化疗具有协同作用,尤其对 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 细胞时产生的协同作用更为显著<sup>[16-17]</sup>。两者联用能直接作用于肿瘤细胞,使肿瘤细胞内的 TKI 类药物浓度明显增高,从而增强肿瘤细胞对 EGFR-TKI 的敏感性,其机制可能与各种细胞信号通路有关,如降低细胞周期蛋白 D1 的表达、抑制参与细胞增殖的蛋白激酶 B 和细胞外调节蛋白激酶-1 的磷酸化等。Sutiman 等<sup>[18]</sup>的一项 I 期剂量递增试验分析了厄洛替尼联合长春瑞滨节拍化疗对比传统化疗治疗复发晚期 NSCLC 的疗效与安全性,共招募 30 例受试者,结果显示传统化疗组和节拍化疗组患者的 ORR 分别为 37.5% 和 28.6%,DCR 分别为 87.5% 和 64.3%,3~4 级不良反应发生率分别为 18.8% 和 42.9%。

目前可以确定长春瑞滨节拍化疗联合靶向治疗确有协同增效作用,但具体作用机制尚不完全清楚,是否有临床获益、能否延长患者生存时间等也尚无定论。

### 2.4 联合放疗

多项临床前及临床研究均证实,节拍化疗联合放疗也具有协同增效作用<sup>[19]</sup>。肿瘤组织内的新生血管不同于正常血管,其常表现为不成熟的幼稚型,导致肿瘤内部处于明显缺氧状态,影响放疗的敏感性。研究发现,射线既能直接杀伤血管内皮细胞,又能刺激肿瘤细胞代偿性分泌血管内皮生长因子、血小板源性生长因子等促血管生成因子,从而刺激新生血管生成;而节拍化疗既能直接或间接地抑制新生血管形成,减少血管的紊乱程度,使血管“正常化”,改善肿瘤组织的缺氧状态和血供,又能抑制肿瘤细胞对射线的应激性代偿反应。长春瑞滨主要作用于 S 期,可使肿瘤细胞同步至 G<sub>2</sub>、M 期,而放疗对 G<sub>2</sub>、M 期的细胞杀伤作用最大,两者联合对肿瘤细胞产生周期性协同杀伤作用。最后,节拍化疗药物的细胞毒作用可干扰放疗所致的亚致死性损伤的修复,理论上也能增强杀伤肿瘤的作用。

Krzakowski 等<sup>[20]</sup>开展了一项长春瑞滨节拍化疗伴或不伴顺铂的同步放化疗治疗 III 期 NSCLC 的 I 期剂量递增试验,共入组 37 例患者,结果显示第 1 组(单用口服长春瑞滨+放疗, $n=26$ )和第 2 组(口服长春瑞滨+顺铂+放疗, $n=11$ )患者的 ORR 分别为 42.3% 和 54.5%,DCR 分别为 84.6% 和 90.9%,中位 PFS 分别为 10.8 个月和 11.2 个月,第 1 组患者的中位 OS 为 32.8 个月,第 2 组的中位 OS 数据至试验结束仍不成熟。第 1 组所有口服长春瑞滨每周剂量

≤150 mg 的 21 例患者中仅 1 例出现发热性粒细胞减少,提示口服长春瑞滨单药或联合顺铂均能显著提高疗效,且采用每周 ≤150 mg 的推荐剂量与放疗联合应用时毒性温和可控。

节拍化疗联合放疗的研究目前较少,均为小样本、非随机对照研究,缺乏更深一步的基础研究及大样本、随机对照的临床研究,在许多方面的优劣尚不清楚,比如:①节拍化疗联合放疗的作用机制、药物代谢动力学、毒性谱等均未明确,需进一步探索最佳给药方案、时间窗、时序等问题;②节拍放化疗与传统放化疗孰优孰劣,也需进一步的循证医学证据。

### 2.5 联合免疫治疗

2018 年“免疫元年”带给晚期肺癌患者长期生存的希望,探讨节拍化疗与免疫治疗联合应用是否能使患者获益势在必行,但目前尚无此方面的临床试验来验证这一假设。

根据节拍化疗和免疫治疗的作用机制,两者联合可能通过以下机制产生协同作用<sup>[21]</sup>:①节拍化疗能够通过多种途径改变肿瘤的免疫微环境,激活患者体内的抗肿瘤免疫反应系统,而免疫检查点抑制剂同样可以增强并维持免疫细胞的活化;②肿瘤微环境处于缺氧状态,导致肿瘤细胞与免疫细胞之间存在激烈的营养竞争,细胞毒性淋巴细胞(能够清除耐药肿瘤细胞)数量减少且失去活性,节拍化疗则能够减弱肿瘤细胞与免疫细胞之间的营养竞争,从而使细胞毒性淋巴细胞数目增加,增强免疫的同时也能减缓耐药的发生;③节拍化疗可减少骨髓源性抑制细胞(一种免疫抑制细胞,在肿瘤微环境中的积累可以限制免疫检查点抑制剂的疗效)的数量,使患者对免疫治疗更敏感;④节拍化疗和免疫治疗对程序性死亡受体-1 也具有协同作用<sup>[22]</sup>。因此,免疫检查点抑制剂与节拍化疗的联合可能是克服肿瘤耐药的一种新途径,且不会造成不可耐受的不良反应,从而改善肿瘤患者的长期预后,提高患者的生命质量与治疗依从性。

### 3 结语

节拍化疗是一种极具潜力的多靶点新型化疗方案,基于其独特的作用机制,其比传统化疗更高效、安全、经济、方便,更符合肿瘤慢性病治疗之路的新理念及精准医疗时代的发展趋势,具有广泛的临床应用空间,有较大的研究价值与发展前景,有望成为晚期 NSCLC 患者的重要治疗模式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

[1] Cazzaniga ME, Camerini A, Addeo R, et al. Metronomic oral vinorel-

- bine in advanced breast cancer and non-small-cell lung cancer: current status and future development[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(3): 373-387. DOI: 10.2217/fon.15.306.
- [2] Biziota E, Mavroeidis L, Hatzimichael E, et al. Metronomic chemotherapy: a potent macerator of cancer by inducing angiogenesis suppression and antitumor immune activation[J]. *Cancer Lett*, 2017, 400: 243-251. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.018.
- [3] Hao YB, Yi SY, Ruan J, et al. New insights into metronomic chemotherapy-induced immunoregulation[J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(2): 220-226. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.08.028.
- [4] André N, Tsai K, Carré M, et al. Metronomic chemotherapy: direct targeting of cancer cells after all? [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(5): 319-325. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.03.011.
- [5] Guetz S, Tufman A, von Pawel J, et al. Metronomic treatment of advanced non-small-cell lung cancer with daily oral vinorelbine—a Phase I trial [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1081-1089. DOI: 10.2147/OTT.S122106.
- [6] Pasini F, Barile C, Caruso D, et al. Oral metronomic vinorelbine (OMV) in elderly or pretreated patients with advanced non small cell lung cancer: outcome and pharmacokinetics in the real world [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(5): 927-932. DOI: 10.1007/s10637-018-0631-8.
- [7] Camerini A, Puccetti C, Donati S, et al. Metronomic oral vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a phase II trial (MOVE trial) [J]. *BMC cancer*, 2015, 15: 359. DOI: 10.1186/s12885-015-1354-2.
- [8] Mencoboni M, Filiberti RA, Taveggia P, et al. Safety of first-line chemotherapy with metronomic single-agent oral vinorelbine in elderly patients with NSCLC [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6): 3189-3194. DOI: 10.21873/anticancer.11679.
- [9] Camerini A, Banna GL, Ciniéri S, et al. Metronomic oral vinorelbine for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a multicenter international retrospective analysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(6): 790-795. DOI: 10.1007/s12094-018-1989-y.
- [10] Pallis AG, Chandrinos V, Pavlakou G, et al. A multicenter phase I trial of metronomic oral vinorelbine plus cisplatin in patients with NSCLC [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(6): 1239-1245. DOI: 10.1007/s00280-010-1415-9.
- [11] Katsaounis P, Kotsakis A, Agelaki S, et al. Cisplatin in combination with metronomic vinorelbine as front-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG) [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(4): 821-827. DOI: 10.1007/s00280-015-2707-x.
- [12] Saloustros E, Kalbakis K, Vardakis N, et al. Metronomic vinorelbine plus bevacizumab as salvage therapy for patients with metastatic breast cancer [J]. *J BUON*, 2011, 16(2): 215-218.
- [13] Jones BS, Jerome MS, Miley D, et al. Pilot phase II study of metronomic chemotherapy in combination with bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2017, 106: 125-130. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.02.004.
- [14] Qin RS, Zhang ZH, Zhu NP, et al. Enhanced antitumor and anti-angiogenic effects of metronomic vinorelbine combined with endostar on Lewis lung carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 967. DOI: 10.1186/s12885-018-4738-2.
- [15] Tan EH, Tan DS, Li WY, et al. Metronomic vinorelbine (oral) in combination with sorafenib in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(3): 289-296. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.04.001.
- [16] Orlandi P, Di Desidero T, Salvia G, et al. Metronomic vinorelbine is directly active on non small cell lung cancer cells and sensitizes the EGFR L858R/T790M cells to reversible EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 152: 327-337. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.04.011.
- [17] Dal Bello MG, Alama A, Barletta G, et al. Sequential use of vinorelbine followed by gefitinib enhances the antitumor effect in NSCLC cell lines poorly responsive to reversible EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(12): 2947-2958. DOI: 10.1002/ijc.29647.
- [18] Sutiman N, Zhang Z, Tan EH, et al. Phase I study of oral vinorelbine in combination with erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) using two different schedules [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154316. DOI: 10.1371/journal.pone.0154316.
- [19] Perri F, Lazzari G, Della Vittoria Scarpati G, et al. Oral vinorelbine: a feasible and safe partner for radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2359-2364. DOI: 10.2147/OTT.S103645.
- [20] Krzakowski M, Lucas C, Gridelli C. Fractionated scheme of oral vinorelbine as single-agent therapy or in combination with cisplatin concomitantly with thoracic radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: dose-escalation phase I trial [J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(4): 266-273. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.02.002.
- [21] Kareva I. A combination of immune checkpoint inhibition with metronomic chemotherapy as a way of targeting therapy-resistant cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): pii: E2134. DOI: 10.3390/ijms18102134.
- [22] Orecchioni S, Talarico G, Labanca V, et al. Vinorelbine, cyclophosphamide and 5-FU effects on the circulating and intratumoural landscape of immune cells improve anti-PD-L1 efficacy in preclinical models of breast cancer and lymphoma [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(10): 1329-1336. DOI: 10.1038/s41416-018-0076-z.

(收稿日期:2019-03-29 修回日期:2019-04-11)

(本文编辑:张晶晶)