



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.024

· 继续教育园地 ·

节拍化疗治疗耐药性恶性肿瘤的研究进展

桂成思 刘尚勤

[关键词] 节拍化疗; 机制; 耐药性

既往恶性肿瘤化疗的标准治疗方案是最大耐受剂量 (MTD) 化疗方案,即采用患者所能耐受的最大药物剂量,同时延长化疗周期间隔的时间,以给予正常组织细胞足够的恢复时间,但这种方案除具有较高的不良反应和对患者生活质量造成不良影响外,还常伴随着耐药性的产生。为了解决这些问题,有研究发现,使用低剂量化疗药物持续、不间断给药,可以将药物靶点从癌细胞转移到敏感的内皮细胞,从而抑制肿瘤的血管生成,这种治疗方式后被称为节拍化疗 (MC)。

一、MC 的作用机制

研究发现,MC 发挥作用的机制包括抗血管生成、激活免疫 (先天性和适应性)、诱发肿瘤休眠及药物驱动依赖。

1. 抗血管生成

在正常的生理条件下,血管生成受到多种促血管生成因子和血管生成抑制剂的调控,因此在很大程度上仅限于伤口愈合和胎盘发育。为满足肿瘤无限制生长所需的营养,肿瘤微环境中的肿瘤刺激物如 RAS 基因、C-MYC 基因和表皮生长因子受体 (EGFR),克服了这种对血管生成的抑制作用,导致血管生成促进信号的无限制释放,不断满足肿瘤生长的需求^[1]。越来越多的证据表明,MC 主要作用方式是抑制肿瘤血管生成,调节肿瘤微环境,尤其是通过靶向作用于肿瘤内皮细胞 (肿瘤内皮细胞比肿瘤细胞对细胞毒性药物更敏感),从而有效抑制肿瘤进展和转移^[2-3]。

2. 免疫效应

根据肿瘤特异性抗原或细胞应激诱导的分子表达来特异性地识别和消除肿瘤细胞是免疫系统对机体的保护作用之一^[4]。化疗药物对免疫系统的作用极为复杂,目前研究发现 MC 的主要目标之一是使免疫抑制转向免疫刺激^[5]。MC 的免疫刺激作用包括:(1)直接诱导免疫原性癌细胞死亡^[6];(2)通过调节树突状细胞增强抗原呈递和增加癌细胞的免疫原性^[7];(3)优先消耗调节性淋巴细胞^[8];(4)调节髓样来源的免疫抑制细胞^[9],并最终增强免疫效应细胞的细胞毒性活性。

3. 诱导肿瘤休眠

肿瘤休眠包括肿瘤组织休眠和肿瘤细胞休眠两种模型。肿瘤组织休眠指肿瘤增殖导致的细胞增加数量与死亡导致的

细胞减少数量之间的平衡状态,肿瘤组织休眠主要通过血管生成休眠和免疫介导休眠两种机制实现。肿瘤细胞休眠是肿瘤休眠的另一种模式,具有最小增殖、最低死亡数、可逆的特点,其中癌细胞处于静止状态^[10]。MC 由于其抗血管生成活性,限制了肿瘤血管生成,能促进肿瘤组织休眠^[11]。

4. 药物驱动依赖

药物驱动依赖是一种新的抗癌模型,其基础是化疗诱导癌细胞依赖,然后强制药物剥夺导致细胞死亡。有实验结果证明,微管靶向剂 (紫杉烷、环磷酰胺) 长期给药可引起肿瘤细胞依赖性,退出后反而导致细胞死亡^[12]。因此在 MC 等长期治疗中引入断流期可以通过杀死对药物产生依赖性的癌细胞来提高治疗效果。

二、MC 的耐药机制

目前发现的对 MC 耐药机制包括:(1)内皮细胞驱动的抵抗:促血管生成/抗血管生成的动态平衡变化、血管重塑均能导致血管生长相对更成熟,对化疗的反应较弱,蛋白激酶磷酸化 (AKT) 途径对促血管生成有化学保护作用,因此对 MC 也具有耐药性,肿瘤内皮细胞不稳定的遗传特性,也能介导常规耐药性;(2)肿瘤细胞驱动的抵抗:肿瘤细胞通过血管生成模拟作用、减少血管依赖性、肿瘤干细胞特性,使肿瘤细胞适应敌对微环境,导致耐药性;(3)宿主驱动的抵抗:从药代动力学上看,长期 MC 以最低剂量为导向,药物代谢微小变化可能导致稳态药物水平变化,影响抗肿瘤作用。此外,血管遗传性特性及年龄相关的血管特征也会影响肿瘤生长和治疗效果^[13-14]。

三、克服 MC 耐药性的方法

肿瘤细胞依赖于基质提供血管生成的信号及所需的物质和氧气^[15],然而,成纤维细胞等基质细胞对化疗药物较癌细胞更敏感,因此靶向肿瘤基质细胞会削弱整个肿瘤种群,抑制肿瘤生长,而不会导致选择耐药^[3],尤其是与其他化疗方法相结合。考虑到 MC 的有效率中等,且具有较低的严重不良反应风险^[13],可以将 MC 与其他治疗方式相结合,结果证明治疗效果较好,能有效抑制肿瘤生长。免疫检查点的抑制治疗方案已经取得了成功^[16],推测两种治疗方法结合会产生协同效应,可以为靶向治疗耐药癌细胞提供一条途径,而不会增加治疗毒性,能改善耐药性恶性肿瘤的长期治疗效果,提高患者生活质量^[3]。

还有动物实验联合使用质子泵抑制剂兰索拉唑与节拍化疗,结果证明,兰索拉唑能增强肿瘤对 MC 的反应,显著延缓肿

基金项目:国家自然科学基金面上项目 (210700149、210700187)

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院血液内科

通讯作者:刘尚勤, E-mail:ubeliu@aliyun.com

瘤转移的发生^[17]。但还需要更进一步的Ⅲ期临床试验来测试组合策略的临床有效性。

四、MC 联合免疫治疗

虽然抗肿瘤化疗药物能通过诱导免疫原性细胞产生强烈的、有益的抗肿瘤效果,但往往伴随着肿瘤再生。针对这个问题,目前较有效的办法是联合免疫疗法,利用机体自身的免疫系统来发挥其抗肿瘤潜力^[18],如与相关免疫检查点分子抑制性受体的联合治疗,尤其是细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)和程序性死亡受体 1 (PD-1)^[16,19-20]。

许多临床试验探索了 MC 的免疫刺激潜力,在一些人体临床试验中,MC 被发现具有免疫刺激作用。在环磷酰胺节拍治疗胶质瘤小鼠的模型实验过程中,每 6 天重复给药,导致持续的免疫抑制调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)减少,适应性免疫得以激活,获得长期的抗肿瘤免疫记忆^[21]。

治疗性疫苗由于其特异性高、毒性低和利用患者免疫系统对抗恶性肿瘤的能力,被认为是对抗实体恶性肿瘤和血液系统恶性肿瘤的一种潜在的补充方法。治疗性免疫接种是一种积极的免疫治疗方法^[22],可以促进肿瘤特异性细胞免疫应答的产生,诱导肿瘤靶向多克隆抗体,建立针对多种肿瘤相关抗原(TAA)的记忆免疫应答,从而限制肿瘤免疫逃逸变异的出现。BiovaxID 疫苗是一种特殊的治疗性滤泡性淋巴瘤疫苗,在Ⅲ期研究中被证实能有效延长患者的无病生存期^[23]。在中位时间为 56.6 个月的随访期中,对化疗后获得完全缓解(CR)的滤泡性淋巴瘤患者使用 BiovaxID 疫苗,可使患者的无病生存期达到 44.2 个月,而对照组(KLH + GM-CSF)则为 30.6 个月。然而,作为单独的治疗干预措施使用的抗癌疫苗对治疗肿瘤的潜力有限,这是由于肿瘤病变本身和(或)肿瘤诱导产生的免疫抑制。因此,MC 可与抗癌疫苗结合使用,以促进有益的免疫调节作用和消除肿瘤诱导的免疫抑制,从而增强疫苗诱导的免疫反应,并实现与治疗相关的抗肿瘤作用。

五、小结

临床前和临床证据证明,单独或组合使用 MC 通常具有良好的耐受性,支持 MC 作为恶性肿瘤治疗的替代疗法,其主要特征包括:毒性低、一般耐受性好和抗血管生成活性高,将为患者带来长期的临床受益,改善患者生活质量,延长无病生存期。应根据肿瘤类型和个体情况差异,选择最佳的药物数量、药物类型、药物剂量及给药时间,最佳组合方案尚需进一步的研究进行探讨。

参 考 文 献

- [1] Kareva I, Waxman DJ, Klement GL. Metronomic chemotherapy: An attractive alternative to maximum tolerated dose therapy that can activate anti-tumor immunity and minimize therapeutic resistance[J]. Cancer Lett, 2015, 358(2):100-106.
- [2] Kim JY, Kim YM. Tumor endothelial cells as a potential target of

- metronomic chemotherapy[J]. Arch of Pharm Res, 2019, 42(1):1-13.
- [3] Irina K. 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):2134.
- [4] Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors[J]. J Clin Invest, 2007, 117(5):1137-1146.
- [5] Chen YL, Chang MC, Cheng WF. Metronomic chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment[J]. Cancer Lett, 2017, 400:282-292.
- [6] Garg AD, Agostinis P. Cell death and immunity in cancer: From danger signals to mimicry of pathogen defense responses[J]. Immunol Rev, 2017, 280(1):126-148.
- [7] Kaneno R, Shurin GV, Kaneno FM, et al. Chemotherapeutic agents in low noncytotoxic concentrations increase immunogenicity of human colon cancer cells[J]. Cell Oncol, 2011, 34(2):97-106.
- [8] Kan S, Hazama S, Maeda K, et al. Suppressive effects of cyclophosphamide and gemcitabine on regulatory T-cell induction in vitro[J]. Anticancer res, 2012, 32(12):5363-5369.
- [9] Tongu M, Harashina N, Monma H, et al. Metronomic chemotherapy with low-dose cyclophosphamide plus gemcitabine can induce anti-tumor T cell immunity in vivo[J]. Cancer Immunol Immunother, 2013, 62(2):383-391.
- [10] Endo H, Inoue M. Dormancy in cancer[J]. Cancer Sci, 2018, 10(2):474-480.
- [11] Natale G, Bocci G. Does metronomic chemotherapy induce tumor angiogenic dormancy? A review of available preclinical and clinical data[J]. Cancer Lett, 2018, 432:28-37.
- [12] Yang CP, Verdier-Pinard P, Wang F, et al. A highly epothilone B-resistant A549 cell line with mutations in tubulin that confer drug dependence[J]. Mol Cancer Ther, 2005, 4(6):987-995.
- [13] Riesco-Martinez M, Parra K, Saluja R, et al. Resistance to metronomic chemotherapy and ways to overcome it[J]. Cancer Lett, 2017, 400:311-318.
- [14] Chow A, Wong A, Francia G, et al. Preclinical analysis of resistance and cross-resistance to low-dose metronomic chemotherapy[J]. Invest New Drugs, 2014, 32(1):47-59.
- [15] Kareva I, Abou-Slaybi A, Dodd O, et al. Normal Wound Healing and Tumor Angiogenesis as a Game of Competitive Inhibition[J]. PLoS One, 2016, 11(12):1-16.
- [16] Wilky BA. Immune checkpoint inhibitors: The linchpins of modern immunotherapy[J]. Immunol Rev, 2019, 290(1):6-23.
- [17] Spugnini EP, Buglioni S, Carocci F, et al. High dose lansoprazole combined with metronomic chemotherapy: a phase I/II study in companion animals with spontaneously occurring tumors[J]. J Transl Med, 2014, 12:225.
- [18] Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer[J]. J Clin Invest, 2015, 125(9):3335-3337.
- [19] Wu J, Waxman DJ. Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy[J]. Cancer Lett, 2018, 419:210-221.
- [20] Petrizzo A, Mauriello A, Luciano A, et al. Inhibition of tumor growth by cancer vaccine combined with metronomic chemotherapy and anti-PD-1 in a pre-clinical setting[J]. Oncotarget, 2018, 9(3):3576-3589.
- [21] Wu J, Waxman DJ. Metronomic cyclophosphamide eradicates large implanted GL261 gliomas by activating antitumor Cd8⁺ T-cell responses and immune memory[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(4):e1005521.
- [22] Sheng Sow H, Mattarollo SR. Combining low-dose or metronomic chemotherapy with anticancer vaccines[J]. Oncoimmunology, 2014, 2(12):e27058.
- [23] Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL, et al. Vaccination With Patient-Specific Tumor-Derived Antigen in First Remission Improves Disease-Free Survival in Follicular Lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(20):2787-2794.

(收稿日期:2019-09-11)

(本文编辑:张一冰)