

节拍式化疗用于晚期卵巢癌的临床研究进展

俞春燕, 蔡鑫君*, 倪坚军, 徐颖颖(杭州市红十字会医院药剂科, 杭州 310003)

摘要: 节拍式化疗是近年来兴起的一种低剂量、高频率、持续性的给药模式, 通过抑制肿瘤血管内皮细胞增殖, 影响肿瘤干细胞, 调节机体免疫系统, 从而控制肿瘤生长。节拍式化疗可使晚期卵巢癌患者疾病得到控制, 改善患者的生活质量, 较传统的最大耐受剂量化疗不良反应发生率较低, 不易耐药, 有望成为后期癌症患者治疗的新策略。

关键词: 节拍式化疗; 卵巢癌

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)11-1487-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.11.031

Clinical Research Progress of Metronomic Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer

YU Chunyan, CAI Xinjun*, NI Jianjun, XU Yingying(Department of Pharmacy, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: Metronomic chemotherapy is a new dosing form of chemotherapy which is in low-dosages with high frequency and continuous administration that has been rising in recent years. It can sustainably inhibit the proliferation of tumor endothelial cell, affect tumor stem cells and regulate the body's immune system. Metronomic chemotherapy may lead to disease under control in patients with advanced ovarian cancer, compared with the traditional maximum tolerated dose chemotherapy, metronomic chemotherapy is in low incidence of adverse reactions, without resistant and in good response rate, this scheme is effective for advanced ovarian cancer patients. At present, in the clinical studying with the role of metronomic chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer, it has a positive treatment responses, which will become the new strategy for the advanced cancer patients, and improves the patient's quality of life.

KEY WORDS: metronomic chemotherapy; ovarian cancer

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 在所有妇科肿瘤中死亡率最高^[1], 且近年来发病率逐年上升。其临床症状比较隐蔽, 病理机制复杂, 发现时大多数已属晚期。目前, 化疗是治疗卵巢癌的主要手段, 然而传统化疗采用最大耐受剂量疗法(maximum tolerated dose, MTD), 主要通过给予一种或几种最大耐受剂量的细胞毒性药物, 使其最大程度抑制或杀死肿瘤细胞, 同时也杀死了正常细胞, 抑制机体的免疫, 引起胃肠道反应、骨髓抑制等不良反应^[2]。由于传统化疗不良反应大, 很多患者对此产生恐惧感, 且每周期有2~3周的间隙期, 为某些生长活跃的肿瘤细胞创造了修复时机, 经过多疗程一线治疗后易使患者产生肿瘤耐药, 使临床应用受到限制。2000年, Browder等^[3]通过动物模型实验发现持续性应用低

剂量常规化疗药物环磷酰胺, 可使肿瘤内皮细胞永久性凋亡, 达到持续性抑制肿瘤的作用。同年, Klement等^[4]也证实持续、低剂量的长春新碱可持续性抑制肿瘤血管的生成, 使移植瘤缩小。因此, 研究人员正努力寻求一种新的治疗策略来代替传统化疗长时间、大剂量的给药模式, 以降低不良反应, 提高卵巢癌患者的疗效。

近年来, 节拍式化疗作为一种新的治疗策略在抗肿瘤方面已受到医学界的广泛关注^[5-6]。区别于传统化疗法, 节拍式化疗采用MTD的1/3~1/10、高频率、持续性的给予某些常规性化疗药物, 持续抑制肿瘤内皮细胞的增殖, 使其损伤无法修复, 避免血管生成再次反弹, 从而抑制肿瘤生长, 降低治疗的相关毒性^[7]。本文就节拍式化疗在抗肿瘤作用特点及临床治疗晚期卵巢癌方面的研究进行

基金项目: 浙江省公益性技术应用研究计划项目(2015C33286); 浙江省中医药科学研究基金计划(2015ZA148)

作者简介: 俞春燕, 女, 药师 Tel: (0571) 56109701 E-mail: 546440781@qq.com *通信作者: 蔡鑫君, 男, 主管药师 Tel: (0571) 56109701 E-mail: zjtcmej@163.com

综述。

1 节拍式化疗的作用特点

1.1 抗肿瘤血管生成机制

肿瘤的产生、增殖依赖于新生血管的不断生成和成熟,40多年前 Folkman^[8]就发现血管生成在肿瘤的生长和转移过程中扮演着重要的角色,节拍式化疗抗血管的理论也因此产生。很多临床前实验表明,传统化疗主要作用于快速增殖的肿瘤细胞,对于低频率增殖分化的血管内皮细胞只有微弱的影响。节拍式化疗主要作用于新形成的毛细血管中“活化的”内皮细胞,对极小剂量的化疗药物也具有较弱的敏感性。Klauber 等^[9]发现紫杉醇在低于小鼠异种移植瘤模型研究剂量时所产生的细胞毒性对肿瘤细胞具有抗血管生成的作用。杨芳等^[10]在希罗达对小鼠肿瘤血管生成的影响实验中发现,持续低剂量组[90 mg·kg⁻¹·d⁻¹(0.1 mL),连续 6 周]与最大耐受剂量组[359 mg·kg⁻¹·d⁻¹(0.1 mL),连续 14 d,间歇 7 d,连续 6 周],低剂量组[90 mg·kg⁻¹·d⁻¹(0.1 mL),连续 14 d,间歇 7 d,连续 6 周]和对照组(生理盐水 0.1 mL)相比,持续低剂量组微血管密度(microvascular density, MVD)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平明显下降。节拍式化疗能够抑制肿瘤血管内皮细胞增殖,诱导活化的内皮细胞凋亡,促进凝血酶敏感蛋白 1(thrombospondin 1, TSP1)的表达^[11]。

TSP1 是一种多功能的细胞外基质蛋白,为内源性血管形成抑制因子,主要与内皮细胞上的分化抗原 36(cluster of differentiation 36, CD36)受体结合,抑制血管内皮细胞的增殖,并促使其凋亡。Emmenegger 等^[12]通过动物模型实验发现低剂量的环磷酰胺联合替拉扎明可以提高 TSP1 的表达,减少肿瘤细胞 MVD,减少肿瘤细胞营养支持而抑制肿瘤生长。Hamano 等^[11]通过低剂量的环磷酰胺治疗鼠移植瘤模型发现可以显著提高 TSP1 的表达。TSP1 还可以促血管生长因子与内皮细胞表面受体结合,间接的抑制血管的形成。

研究发现节拍式化疗还可以通过降低循环前体内皮细胞(circulating endothelial progenitor cells, CEPs)的数量和活力,抑制肿瘤血管内皮细胞的生成,从而产生抗肿瘤效应。研究报道认为,新生血管多达 50%的内皮细胞来源于 CEPs,其通过 VEGF 等生长因子的动员,从骨髓中出来,进入外

周血循环,迁移至新生血管处从而分化成成熟的内皮细胞。据报道^[13],在免疫缺陷淋巴瘤小鼠模型研究中发现,通过一周的 MTD 环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)后,小鼠 CEPs 出现强烈抑制,在化疗间隙期有快速上升反弹,而节拍式化疗给予 CTX 后,小鼠 CEPs 数量逐渐减少,活力有所下降,从而达到持久抑制肿瘤的生长。

1.2 抑制肿瘤干细胞

肿瘤干细胞(tumor stem cell, TSC)是一类特殊的干细胞,具有自我更新和分化的潜能,能不断增殖、分化成肿瘤细胞而形成肿瘤^[14],在肿瘤的发生、发展、转移和复发中起着重要作用。因此,杀伤 TSC 成为肿瘤治疗的另一个焦点。有研究认为,节拍式化疗可作用于肿瘤细胞,还包括 TSC。在胰腺癌移植瘤模型试验中发现环磷酰胺节拍式化疗能够减少 CD133⁺/CD44⁺肿瘤干细胞的数量。鼠移植瘤模型试验中发现,节拍式化疗联合抗血管药物可使肿瘤 TSC 数量有效减少^[15]。

1.3 调节免疫功能

化疗对机体免疫系统的影响是复杂多样化的,而机体免疫状态与肿瘤的发生、发展、复发又密切相关。临床前研究表明,一些化疗药物(如 CTX)可通过增强抗肿瘤免疫效应发挥作用^[16],超低或无细胞毒性的抗肿瘤药物浓度还可调节免疫系统^[17]。节拍式化疗的主要目标是促进免疫刺激,诱导免疫原性肿瘤细胞死亡。在肿瘤免疫过程中,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)能有效抑制效应 CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺等淋巴细胞的免疫功能阻碍抗肿瘤免疫应答,也能抑制 CD8⁺淋巴细胞、CD4⁺辅助细胞和自然杀伤细胞介导的抗肿瘤免疫应答^[18]。因此,控制 Treg 的数量与表达有助于抗肿瘤的免疫应答,有利于控制疾病的进展。从临床前小鼠模型实验和晚期癌症患者临床数据表明,低剂量的环磷酰胺抗肿瘤疗效与 Treg 功能受损和数量减少相关。此外,节拍式化疗还能通过调节树突状细胞增强肿瘤的免疫原性,抑制髓源性细胞的调控和增强免疫效应细胞的细胞毒活性,如肿瘤特异性 T 细胞 $\gamma\delta$ T 细胞^[19-20]从而增强抗肿瘤的作用。

1.4 节拍式化疗的优势

节拍式化疗作为一种新的治疗策略提出后,对其治疗方案、药物选择方面的研究逐渐增多,在临床中的优势也备受关注。节拍式化疗以小剂

量、持续性的给药模式与 MTD 作用特点相比,其具有以下优势:①不易产生耐药。节拍式化疗主要作用于遗传性质稳定,对化疗敏感度高的肿瘤血管内皮细胞,促进肿瘤细胞的凋亡,化疗后不易产生耐药。②不良反应轻微。有别于传统化疗 MTD 在杀死肿瘤细胞的同时对人体正常细胞也有很大损害,严重的不良反应如骨髓抑制、恶心、呕吐等使患者不能承受而无法坚持。节拍式化疗在低剂量下血管内皮细胞对化疗药物的敏感性高于肿瘤细胞,对于正常的身体组织也没有杀伤作用,不良反应明显低于传统化疗^[21-22]。③增强免疫功能。传统的最大耐受性治疗在杀伤大面积细胞后对机体的免疫也产生了抑制作用,而小剂量的节拍式化疗在不杀伤免疫细胞的同时还能调节免疫功能,增强免疫效应^[23]。④降低血栓发生率。研究发现^[13],节拍式化疗对于化疗药物引起的血栓有所降低。⑤便于长期、便捷给药。⑥应用灵活性高。节拍式化疗可与其他治疗手段联合用于肿瘤的治疗,探索新型、综合的肿瘤治疗模式。基于以上的优势,节拍式化疗对于晚期、复发性的卵巢癌患者将是一种新的治疗模式。

2 节拍式化疗在卵巢癌临床中的应用

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,且 5 年的生存率仅为 25%~30%^[24],一线治疗多为基础治疗,包括肿瘤细胞减灭术辅以铂类为基础的化疗药物^[25]。起初患者有效率可达 60%~80%,但仍有 55%~75%患者于治疗后 3 年内复发。卵巢癌一旦复发,治愈的可能性极小。因此,需探索一种安全有效且让患者易于接受的治疗方案,以延长晚期卵巢癌患者的生存期,提高生存率。

节拍式化疗多数作为晚期卵巢癌治疗的二三线疗法,多采用单药,2 种及 2 种以上药物联合节拍式化疗以及节拍式化疗与抗血管生成制剂靶向联合等方式,对于晚期卵巢癌患者的治疗已初见疗效,见表 1。有研究显示,奥拉帕尼作为口服(ADP-核糖)聚合酶抑制剂,能够特异性的抑制肿瘤细胞系的生长,增加肿瘤细胞的毒性,对有或无乳腺癌敏感基因(BRCA1 或 BRCA2)突变铂敏感的复发性卵巢癌患者有明显的抗肿瘤作用。一项奥拉帕尼节拍式化疗治疗铂敏感复发性卵巢癌的疗效及复发情况的 II 期研究显示^[26],136 例患者每天接受奥拉帕尼(400 mg, bid),最终中位总生存

期(overall survival, OS)为 8.4 个月,疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)明显延长,进展风险性也显著降低。最常见的不良反应为恶心(超过 10%的患者)、疲劳、呕吐 14%,贫血 5%,且不良反应多为 1 级或 2 级。另一项由 156 名卵巢癌受试者参与的评估奥拉帕尼节拍式化疗治疗复发性卵巢癌的疗效的研究结果也显示受试者的平均 PFS 延长至 12.2 个月^[27]。可见奥拉帕尼节拍式化疗对于复发性卵巢癌的治疗具有很大的前景,能明显改善患者的生存期,为临床研究提供了一个新的方向。常规性化疗药物(如紫杉醇、铂类)是癌症治疗中最常见的细胞毒性药物,对于肿瘤具有明显的抑制作用,对晚期卵巢癌的治疗也具有很大成效。Sehouli 等^[28]的一项研究通过纳入 129 例卵巢癌患者,给予紫杉醇($100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)与卡铂(AUC=3)进行节拍式化疗,研究显示 PFS 为 21 个月,OS 为 43 个月。另外, Katsumata 等^[29]报道,晚期卵巢癌患者从每 3 周开始的第 1, 8, 15 天接受紫杉醇($80 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, iv, 1 h)联合卡铂(AUC=6)3 周一次与标准治疗每 3 周接受紫杉醇($180 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 3 h 静脉输注)联合卡铂(AUC=6)相比,PFS 和 OS 均显著提高,PFS 可达 28 个月,3 年总生存率提高 72%。研究表明紫杉醇联合铂类节拍式化疗方案是非常安全有效的,对于晚期卵巢癌的治疗可能是一种新的选择。

节拍式化疗联合抗血管制剂在卵巢癌的治疗中已逐步得到应用。有研究表明,血管生成抑制剂贝伐单抗(bevacizumab, BEV)节拍式化疗可以延缓晚期卵巢癌的复发。BEV 为重组人源化的单克隆抗血管内皮生长因子抗体,主要通过抑制血管内皮生长因子与其受体结合,中和血管内皮生长因子的生物活性,抑制新的肿瘤血管形成,使其其他肿瘤脉管系统回归,从而减缓肿瘤的生长和转移^[30]。Richardson 等^[31]研究提出尽早开始接受 BEV 与化疗药物联合治疗晚期卵巢癌可取得较高的肿瘤疾病控制率(80.0%左右)。Barber 等^[32]以 CTX 节拍化疗($50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服)联合 BEV($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ivgtt, 每 2 周 1 次)治疗 66 例铂耐药的复发性卵巢癌患者,取得不错的疗效:客观缓解率(objective response rate, ORR)达 42.4%(CR 10.6%, PR 31.8%),中位 PFS 达 5 个月,中位 OS 为 20 个月。在另一项多中心的 II 期临床试验中发现,将 BEV ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 每 2 周 1 次)与 CTX($50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服)

节拍式化疗治疗复发性卵巢癌, 70 例患者中疾病无进展期达 6 个月的为 56%, 疾病部分缓解(PR) 达 24%^[23]; 可见 BEV 作为靶向药物与节拍式化疗联合用于晚期卵巢癌的治疗具有很大的可行性且临床获益率大, 为节拍式化疗治疗癌症提供了进一步的支持。随着研究的进展更多药物被用于抑制血管的生成, 除了血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂还有 VEGF 受体(VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂等。Du Bois A 等^[33]在节拍式化疗治疗卵巢癌 FIGO II~IV 研究中, 评价了帕唑帕尼节拍式化疗对于一线药物无进展的卵巢癌患者的疗效。470 例卵巢癌, 输卵管癌, 或腹膜癌患者每天接受帕唑帕尼(800 mg, qd)持续 24 个月, PFS 为 5.6 个月, OS 为 17.9 个月, 3 级或 4 级不良事件轻微主要为: 中性粒细胞减少(9.9%), 肝毒性(9.4%), 腹泻(8.2%), 疲劳(2.7%), 血小板减少(2.5%), 和掌足红肿(1.9%), 但明显改善了患者的生存期。BIBF

1120, 是一种作用于 VEGFR, 以及血小板衍生的生长因子和碱性成纤维细胞生长因子受体的三联血管激酶抑制剂, 临床前研究表明, 血管激酶抑制剂(BIBF 1120)能抑制血管形成和肿瘤的生长^[34]。在一项 II 期 BIBF 1120 节拍式化疗治疗复发性卵巢癌随机对照试验^[35]中, 83 例患者入组, 每天给予 BIBF 1120(250 mg, bid)连续 36 周, PFS 高达 16.3%, 之后有 4 例患者继续接受 BIBF 1120 治疗, 其中 2 例患者治疗期已超过一年。BIBF 1120 不像其他 VEGFR 抑制剂, 单独或联合应用后会出现高血压异常, 其最常见的不良反应为腹泻, 恶心, 呕吐(主要为 1 级或 2 级, 没有 4 级), 但大多数是轻微的。15 例患者单药剂量减少到 150 mg, 仍表现出较好的抗肿瘤作用, 因此研究认为低剂量的 BIBF1120 作为晚期卵巢癌挽救治疗是有效的, 并且具有良好的耐受性, 为临床研究的深入提供了一种新的方向与有利的支持。

表 1 节拍式化疗治疗晚期卵巢癌的临床试验

Tab. 1 Clinical treatment of metronomic chemotherapy in advanced ovarian cancer

参考文献	方案	阶段	患者数量/例	中值 TTP
Lederman 等(2012) ^[26]	奥拉帕尼 400 mg(bid)	II	136	PFS 为 8.3 个月
Sehouli 等(2008) ^[28]	紫杉醇 100 mg·m ⁻² 卡铂(AUC=2)	II	129	PFS 为 21 个月 OS 为 48 个月
Katsumata 等(2009) ^[29]	紫杉醇 80 mg·m ⁻² , iv, 每周×3+卡铂(AUC=6)	III	631	PFS 为 28 个月 3 年总生存率提高 72%
Barber 等(2013) ^[32]	环磷酰胺 50 mg·d ⁻¹ BEV10 mg·m ⁻² 每 2 周 1 次	II	66	ORR42.2% 中位 PFS 为 5 个月 中位 OS 为 20 个月
Du Bois A 等(2014) ^[33]	帕唑帕尼 800 mg(qd)	II	470	PFS 为 5.6 个月 OS 为 17.9 个月
Ledermann 等(2011) ^[35]	BIBF 1120 250 mg, bid, 连续 36 周	II	83	PFS 率为 16.3%
Mannel 等(2011) ^[39]	紫杉醇 175 mg·m ⁻² iv+卡铂(AUC=6)每 3 周, 3 疗程→每周 紫杉醇 40 mg·m ⁻² ×24 周	III	524	存活率为 86.2%

肿瘤的治疗除了单药或多药联合节拍式化疗方法外, 化疗转换作为一种新型的治疗策略也受到医学界的广泛关注。化疗转换即是传统化疗后给予较长时间的节拍式化疗维持治疗。晚期癌症患者经过传统化疗后使肿瘤负荷降低, 再通过节拍式化疗维持治疗能更充分的抑制肿瘤血管内皮细胞的生成并调节机体免疫作用从而发挥更好的疗效^[36]。在一项卵巢癌随机对照多中心临床试验(ICON-7)中^[37], 218 例晚期卵巢癌患者入组, 分为 2 组, 对照组为卡铂联合紫杉醇(6 个疗程); 实验组为卡铂、紫杉醇联合 BEV(15 mg·kg⁻¹, 3 周)6 个疗程后再加 15 周期 BEV 维持治疗。实验组患者 PFS 明显延长, 达 3.8 个月, 有效率为 13%~16%,

疾病控制率为 25%~55%, 研究显示一线治疗联合 BEV 节拍式化疗能显著延长患者 PFS, 抗血管生成药物转换疗法治疗卵巢癌的关键性作用为节拍式化疗治疗癌症提供了进一步的支持^[38]。在卡铂和紫杉醇静脉注射 3 疗程后研究每周紫杉醇节拍式化疗治疗早期卵巢癌 RFI 和安全性的 III 期研究^[39]中, 共 524 例患者入组, 每 3 周患者接受卡铂(AUC=6)联合紫杉醇(175 mg·m⁻², iv), 3 疗程后以紫杉醇(每周 40 mg·m⁻², 24 周)节拍式化疗作为维持治疗, 79% 的患者完成了额外 24 周的治疗, 5 年内接受紫杉醇节拍式化疗的患者复发率仅为 23%, 存活率达到 86.2%。虽然没有明显延长患者无复发间期(recurrence-free interval, RFI), 但紫杉

醇(每周 40 mg·m⁻²持续 24 周)作为节拍化疗维持治疗对于卵巢癌患者仍是一个值得考虑的策略,每周剂量的降低可能发挥着抗血管生成作用。转换疗法作为一种新的治疗模式,对于晚期卵巢癌的疗效则需进行更多基础及临床性研究来予以验证,望能研究出更利于延长患者 PFS 和 OS,提高其生活质量的治疗方案。

3 展望

肿瘤的治疗目前已进入综合治疗时代,单一治疗已很难达到疗效。临床研究证实节拍式化疗作为一种新型的治疗策略对于晚期卵巢癌治疗是安全、有效的,低毒及良好的肿瘤控制对于患者是一种新的选择。节拍式化疗具有多重抗肿瘤的作用,与多种药物联合应用,可以延长卵巢癌患者的生存期,改善癌症患者的生活质量,但作为一种新的治疗模式,节拍式化疗将面临更多挑战,探索适合进行节拍式化疗的最佳药物以及药物单独或联合应用时的剂量、用法、持续时间等将是未来研究的方向。

REFERENCES

- [1] FLOQUET A, VERGOTE I, COLOMBO N, et al. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(1): 37-42.
- [2] XU K L, YANG J C, HAN J Y, et al. Meta-analysis of effect of Shenqi Fuzheng injection combined with chemotherapy on immune function in patients with advanced NSCLC [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2016, 33(3): 352-359.
- [3] BROWDER T, BUTTERFIELD C E, KRALING B M, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1878-1886.
- [4] 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, 105(8): R15-R24.
- [5] MOSERLE L, CASANOVAS O. Anti-angiogenesis and metastasis: a tumour and stromal cell alliance [J]. *J Intern Med*, 2013, 273(2): 128-137.
- [6] PLATE KH, SCHOLZ A, DUMONT D J. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(6): 763-775.
- [7] SHAKED Y, EMMENEGGER U, MAN S, et al. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity [J]. *Blood*, 2005, 106(9): 3058-3061.
- [8] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N End J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [9] KLAUBER N, PARANGI S, FLYNN E, et al. Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(1): 81-86.
- [10] YANG F, ZHANG Q Y, KANG X M. Antiangiogenic effect of capecitabine in the 4T1/luc mouse breast cancer model [J]. *Prog Mod Biomed*(现代生物医学进展), 2007, 7(9): 1294-1296.
- [11] HAMANO Y, SUGIMOTO H, SOUBASAKOS M A, et al. Thrombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide-mediated endothelial cell apoptosis and tumor growth suppression [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(5): 1570-1574.
- [12] EMMENEGGER U, MORTIONG C, FRANZIA G, et al. Low-dose metronomic daily cyclophosphamide and weekly timopazamine: a well-tolerated combination regimen with enhanced efficacy that exploits tumor hypoxia [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1664-1674.
- [13] 汪蕊. 节拍化疗研究进展[J]. *蚌埠医学院学报*, 2010, 35(9): 970.
- [14] XIANG J Y. Clinical implication of cancer stem cells [J]. *Chin J Cancer Biother*(中国肿瘤生物治疗杂志), 2010, 17(5): 571-575.
- [15] FOLKINS C, MAN S, XU P, et al. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stemlike cell fraction in glioma xenograft tumours [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(8): 3560-3564.
- [16] RADOJCIC V, BEZAK K B, SKARICA M, et al. Cyclophosphamide resets dendritic cell homeostasis and enhances antitumor immunity through effects that extend beyond regulatory T cell elimination [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(1): 137-148.
- [17] 张海英, 朴春姬, 刘晶, 等. 低剂量环磷酰胺预先作用的抗肿瘤效应[J]. *中国公共卫生*, 2000, 16(3): 202-203.
- [18] HAO Y B, YI S Y, RUAN J, et al. New insight into metronomic chemotherapy induced immunoregulation [J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(2): 220-226.
- [19] SIERRA S R, DONDA A, PERRET R, et al. Combination of lentivector immunization and low-dose chemotherapy or PD-1/PD-L1 blocking primes self-reactive T cells and induces anti-tumor immunity [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(8): 2217-2228.
- [20] GEARY S M, LEMKE C D, LUBAROFF D M, et al. The combination of a low-dose chemotherapeutic agent, 5-fluorouracil, and an adenoviral tumor vaccine has a synergistic benefit on survival in a tumor model system [J]. *PLoS One*, 8(6): e67904. Doi: 10.1371/journal.pone.0067904.
- [21] ZHU J J, YU J Y, WANG Z H, et al. DCF regimen metronomic chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer [J]. *J Basic Clin Oncol*(肿瘤基础与临床), 2012, 25(5): 391-393.
- [22] CHEN J M, XIE X H, LIU H, et al. Comparison of xeloda metronomic chemotherapy with traditional chemotherapy combined with gemcitabine for patients with advanced breast cancer failed to anthracycline-taxane-based chemotherapy [J]. *Hainan Med J*(海南医学), 2011, 22(17): 18-21.
- [23] WU S, ZHANG Y, LI B, et al. Effects of metronomic irinotecan chemotherapy combined with sorafenib on hepatocellular carcinoma model [J]. *J Dalian Med Univ*(大连医科大学学报), 2012, 34(6): 558-561.
- [24] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29.
- [25] COLEMAN R L, COLEMAN B J, SOODAK, et al. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(4): 211-224.
- [26] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib

- maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1382-1392.
- [27] OZA A M, CIBULA D, BENZAQUEN A O, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial [j]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 87-97.
- [28] SEHOULI J, STENGEL D, MUSTEA A, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin (PC-W) for patients with primary advanced ovarian cancer: results of a multicenter phase-II study of the NOGGO [j]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(2): 243-250.
- [29] KATSUMATA N, YASUDA M, TAKAHASHI F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial [j]. *Lancet*. 2009, 374(9698): 1331-1338.
- [30] TENG L S, JIN K T, HE K F, et al. Advances in combination of antiangiogenic agents targeting VEGF-binding and conventional chemotherapy and radiation for cancer treatment [J]. *J Chin Med Assoc*, 2010, 73(6): 281-288.
- [31] RICHARDSON D L, BACKES F J, SEAMON L G, et al. Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3): 461-466.
- [32] BARBER E L, ZSIROS E, LURAIN J R, et al. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2013, 24(3): 258-264.
- [33] DU BOIS A, FLOQUET A, KIM J W, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(30): 3374-3382.
- [34] TRIMBOS J B, PARMAR M, VERGOTE I, et al. International collaborative ovarian neoplasm trial I and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in early-stage ovarian carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(2): 105-112.
- [35] LEDERMANN J A, HACKSHAW A, KAYE S, et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28): 3798-3804.
- [36] MOSERLE L, AMADORI A, INDRSCCOLO S. The angiogenic switch: implications in the regulation of tumor dormancy [J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(8): 935-941.
- [37] PERREN T, SWAR A, PFISTERER J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2484-2496.
- [38] BURGER R A, BRADY M F, BOOKMAN M A, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2010 28(18_suppl): 5s, LBA1.
- [39] MANNEL R S, BRADY M F, KOHN E C, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel × 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 89-94

收稿日期: 2016-03-28

《中国现代应用药学》杂志 2017 年征订启事

《中国现代应用药学》创刊于 1984 年, 是由中国药学会主办, 中国科协主管, 国内外公开发行的国家级综合性药学科科技期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库入选期刊, 并被美国《化学文摘》(CA)、《国际药学文摘》(IPA)、《剑桥科学文摘(自然科学)》(SCA)、《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)等国际重要检索系统收录。

本刊栏目涵盖面广, 设有专家论点、论著、综述、药事管理、临床、药物警戒, 论著包含药理、中药与天然药、药剂、药物化学、药物分析与检验、医院药学等相关内容, 能全方位、多角度地反映国内药学领域的最新进展, 是国内广大医药工作者发表科研成果、交流信息、更新知识的重要学术平台, 也是发布药品及相关领域产品广告的重点专业期刊媒体。

本刊为月刊, 每月 28 日出刊, 大 16 开本, 铜版纸精美印刷, 每期订价 40.00 元, 全年 480.00 元, 国内统一刊号: CN 33-1210/R, 国际标准出版物编号: ISSN 1007-7693, 国内邮发代号: 32-67, 国外发行: 中国国际图书贸易总公司, 国外发行代号: M4698, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 杭州市西湖区莫干山路 425 号瑞祺大厦 1212 室, 邮编: 310012, 电话: 0571-87297398, 传真: 0571-87245805, E-mail: xdyd@chinajournal.net.cn, 网址: <http://www.chinjmap.com>。