中图分类号：R979.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)11－0117－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.11.027

节拍化学治疗治疗老年肿瘤患者的临床研究进展

朱　勇[1]，沈　琦[2]，翟　优[3]，李　力[2△]

（1. 浙江省药品化妆品审评中心，浙江 杭州　310012；2. 浙江医院，浙江 杭州　310013；3. 浙江大学医学院附属第一医院，浙江 杭州　310009）

摘要：目的　总结节拍化学治疗（简称化疗）治疗老年肿瘤患者的临床研究进展。**方法**　采用计算机检索PubMed，Web of Science，The Cochrane Library及中国知网、维普数据库中自建库起至2023年3月1日有关节拍化疗治疗老年肿瘤患者的临床研究文献，从作用机制和临床应用两方面对临床研究进展进行综述。**结果**　节拍化疗通过抑制肿瘤血管生成、调节免疫应答、诱导肿瘤细胞休眠、减少肿瘤细胞耐药等途径，使非小细胞肺癌、前列腺癌、乳腺癌等老年肿瘤患者有明确生存获益。**结论**　节拍化疗治疗老年肿瘤患者的有效性和安全性较好，为后线甚至一线治疗提供了新方案，但有待更大样本的临床研究进行验证。

关键词：节拍化学治疗；肿瘤；老年患者；临床研究

Clinical Research Progress on Metronomic Chemotherapy in Elderly Patients with Tumor

ZHU Yong[1], SHEN Qi[2], ZHAI You[3], LI Li[2]

(1. Zhejiang Center for Drug and Cosmetic Evaluation, Hangzhou, Zhejiang, China 310012; 2. Zhejiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang, China 310013; 3. The First Affiliated Hospital of the School of Medicine of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China 310009)

Abstract: Objective　To summarize the clinical research progress on metronomic chemotherapy in the treatment of elderly patients with tumor. **Methods**　Literature related to clinical research on metronomic chemotherapy in the treatment of elderly patients with tumor in the PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, and VIP databases from their inception to March 1, 2023 was searched to summarize the research progress from the mechanism and clinical application. **Results**　Metronomic chemotherapy has definite survival benefits for elderly patients with non－small cell lung cancer, prostate cancer, breast cancer or other cancers through multiple pathways, including inhibiting tumor angiogenesis, regulating immune response, inducing tumor cell dormancy, and reducing tumor cell resistance. **Conclusion**　Metronomic chemotherapy is effective and safe in the treatment of elderly patients with tumor, which can provide a new approach for posterior or even first－line treatment, but it still needs to be validated through larger clinical studies.

Key words: metronomic chemotherapy; tumor; elderly patients; clinical research

低剂量、持续给予细胞毒性药物能明确抑制新生血管生成，有效治疗晚期实体瘤[1－2]。HANAHAN等[3]在前期研究基础上提出了节拍化学治疗（简称化疗）的概念。BOCCI等[4]将节拍化疗定义为规律、无间隔或短间隔应用低剂量细胞毒性药物，使稳态药物质量浓度较低，但能长时间保持抗肿瘤活性，以减轻药品不良反应（ADR）。节拍化疗通过平衡药物的抗肿瘤活性和治疗相关毒性，提高患者的临床疗效，延长治疗时间，最终获得更佳的生存获益。老年患者生理功能减退的同时还合并多种疾病，存在多药并用现象，加之机体对药物代谢、排泄的能力下降，导致药品不良事件风险上升[5]。随着年龄的增长，避免生活质量下降是老年肿瘤患者治疗的重要目标。因此，需慎重评估化疗的风险利益比。老年患者对标准放射和化学治疗（简称放化疗）耐受性差，节拍化疗可减轻其ADR，降低治疗成本，持续给药还能延缓肿瘤进展，延长生存期[6－7]。目前，关于节拍化疗治疗老年实体瘤患者的临床研究主要集中于非小细胞肺癌（NSCLC）、前列腺癌、乳腺癌等，在患者满意度、中位无进展生存期（mPFS）、客观缓解率（ORR）等的改善方面均有优势。本研究中通过计算机检索PubMed，Web of Science，The Cochrane Library及中国知网、维普数据库中自建库起至2023年3月1日国内外有关节拍化疗治疗老年肿瘤患者的临床研究文献。现从作用机制和临床应用两方面进行综述。

1　作用机制

1.1　抑制肿瘤血管生成

节拍化疗主要作用靶点为血管内皮细胞，通过阻止细胞募集而拮抗肿瘤血管生成[8]。节拍化疗选择性抑制活化的内皮细胞增殖，并诱导凋亡，同时抑制内皮细胞迁移，导致骨髓源性内皮祖细胞（EPC）水平和活力的

第一作者：朱勇，男，硕士，主管药师，研究方向为药品不良反应监测与评价，（电子信箱）johnzhuhz@163.com。
△**通信作者：**李力，男，博士，副主任药师，研究方向为临床药代动力学，（电子信箱）zjyylili@163.com。

持续下降。此外，节拍化疗还能诱导抗血管生成的血小板反应蛋白1（TSP－1）表达，抑制促血管生成的低氧诱导因子－1α（HIF－1α）产生，并降低血管内皮生长因子（VEGF）的循环水平。与抗血管生成药物相比，节拍化疗多靶点作用可减少促血管生成因子的活性，可能产生更持久的临床获益[9]。长春瑞滨节拍化疗能降低血液和组织中VEGF水平，并通过阻断VEGF受体参与的信号通路及相关信号通路发挥抗血管生成作用[10]。TSUI等[11]的研究显示，低剂量青蒿素联合长春瑞滨节拍化疗方案可通过环腺苷酸反应元件结合蛋白－过氧化物酶增殖激活受体协同激活因子α（CREB－PGC1α）信号轴减少VEGF的表达，从而减少肿瘤血管的生成。

1.2 调节免疫应答

调节性T细胞（Treg）是肿瘤免疫调节核心机制之一，介导肿瘤躲避免疫监视和免疫逃逸过程。节拍化疗能通过减少Treg数量和抑制其功能增加，从而抗肿瘤免疫反应[12]。低剂量环磷酰胺节拍化疗模式可诱导生化性复发前列腺癌患者的Treg减少和前列腺特异性抗原（PSA）特异性T细胞活化[13]。环磷酰胺可显著降低肿瘤患者的Treg细胞水平，但撤药后会反弹，干扰整体疗效[14]。因此，通过节拍化疗方式低剂量维持能显著降低病灶内Treg水平，提高疗效。同时，节拍化疗能诱导树突状细胞成熟，增强后者在肿瘤微环境的抗原递呈效应，加速免疫原性肿瘤细胞死亡。髓源性抑制细胞（MDSCs）不仅能分化为成熟树突状细胞、粒细胞和巨噬细胞，且能抑制T淋巴细胞和自然杀伤（NK）细胞激活。SALEM等[15]的研究显示，低剂量吉西他滨联合环磷酰胺节拍化疗能缓解Treg和MDSCs细胞介导的免疫抑制，减少CT26结肠癌小鼠肿瘤微环境中的Gr－1high CD 11b＋MDSCs细胞数量。有研究显示，低剂量环磷酰胺治疗后，外周血、脾脏和骨髓均发现表型CD 11b＋Ly6G＋MDSCs细胞的短暂积聚[16]。因此，节拍化疗对MDSCs细胞的调控作用尚未明确，但不排除对MDSCs细胞的作用影响肿瘤免疫应答。

1.3 诱导肿瘤细胞休眠

肿瘤细胞休眠是肿瘤细胞在非增殖状态下存活的能力，主要取决于细胞周期停滞、免疫监视或功能性血管缺乏。肿瘤细胞休眠受免疫系统调控，在免疫休眠和血管生成休眠间保持动态平衡状态。有研究表明，节拍化疗导致肿瘤细胞休眠后会直接影响肿瘤细胞的增殖[17]，通过上调凝血酶敏感蛋白－1（TSP－1）等抗血管生成因子，抑制循环内皮前体细胞等骨髓来源促血管生成细胞生成，降低存活率，维持肿瘤细胞的休眠状态。VEGF可诱导未成熟的树突细胞、MDSCs及Treg细胞积聚，同时抑制T淋巴细胞向肿瘤迁移。多项乳腺癌和前列腺癌受试者Ⅰ期/Ⅱ期临床研究均表明，节拍化疗可降低VEGF和其他促血管因子的循环水平[18]。

KORANTZIS等[19]的研究显示，每周给予晚期乳腺癌患者多西他赛，能显著降低转化生长因子β_1（TGF－β_1）的mRNA水平，而TGF－β_1通过促进Treg细胞增殖，使肿瘤细胞逃避免疫监视。故节拍化疗可通过降低VEGF和TGF－β_1的水平而提高抗肿瘤的免疫刺激效应。

1.4 减少肿瘤细胞耐药

肿瘤细胞膜上三磷酸腺苷（ATP）结合盒（ABC）转运蛋白的表达是肿瘤多重耐药的主要诱导因素。转运蛋白将肿瘤细胞内的化疗药物外排至胞外，降低胞内药物浓度，使肿瘤细胞产生耐药。常规化疗引起的炎性反应由核转录因子κB（NF－κB）和肿瘤坏死因子－α（TNF－α）介导上调转运蛋白的表达[20]，如发现化疗易复发的肝癌、肾癌的组织样本中ABCB1和ABCG2转运蛋白高表达[21]。KLEMENT等[22]通过体外试验发现，紫杉醇、阿霉素、长春新碱节拍化疗联合抗VEGFR－2抗体可促使上述转运蛋白的底物重新恢复抗肿瘤活性，进而减轻小鼠乳腺癌细胞的耐药性。在缺氧条件下，节拍化疗拓扑替康联合酪氨酸激酶抑制剂可显著下调231/LM2－4细胞的ABCG2基因表达[23]。

2 临床应用

2.1 NSCLC

NSCLC占肺癌总数的80%，NSCLC的治疗方式有传统的最大耐受剂量（MTD）化疗、联合免疫治疗和节拍化疗。常规化疗有效，但多数晚期患者对MTD化疗毒性不耐受，导致预后不佳。基于低剂量、无毒药物化疗方案的安全性和耐受性等因素，节拍化疗治疗肿瘤的方法也在发生变化[24]。

CAMERINI等[25]通过Ⅱ期临床试验探讨了长春瑞滨单药（口服长春瑞滨50 mg，每周3次）一线治疗晚期NSCLC老年患者的有效性和安全性。有效性方面，ORR为18.6%，临床获益率（CBR）为58.1%，中位疾病进展时间（mTTP）和中位总生存期（mOS）分别为5个月和9个月；安全性方面，3级或以上ADR的发生率小于0.1%，但均无需住院治疗。从生活质量评分和CBR分析，长春瑞滨口服节拍化疗可作为晚期NSCLC老年患者的治疗选择。

PASINI等[26]的Ⅱ期临床试验亚组数据显示，与口服50 mg、每周3次长春瑞滨及活性代谢物晚期NSCLC老年患者比较，口服长春瑞滨20 mg、隔日1次患者的中位浓度无显著差异，但更低的药物浓度与肿瘤稳定状态呈正相关。

D′ASCANIO等[27]针对晚期NSCLC患者，根据美国东部肿瘤协作组活动状态（ECOG－PS）评分及合并的

基础疾病，分别口服长春瑞滨30 mg和40 mg、每周3次，节拍化疗。结果显示，mPFS和mOS分别为9个月和12个月，疾病控制率（DCR）为63%。同时，mPFS与长春瑞滨剂量无关，但与年龄相关，年龄低于75岁患者的生存获益更显著。

MENCOBONI等[28]的Ⅱ期临床研究纳入70～92岁晚期肺癌患者76例，一线治疗予长春瑞滨50 mg口服，每周3次。结果显示，mOS为8个月，≥80岁组和＜80岁组无显著差异；3级不良事件发生率为10.5%，仅1例患者出现4级腹泻。

BILIR等[29]关于1项晚期NSCLC患者（鳞癌与腺癌比为2∶1）的回顾性研究中，35例65～85岁、ECOG－PS评分为2分患者口服长春瑞滨30 mg，每周3次，9例出现部分缓解，ORR为26%，mPFS和mOS分别为4个月和7个月，1例患者因发生3级腹泻和疲劳入院处置。

LIN等[30]针对老年NSCLC患者进行了单臂临床研究，一线治疗予长春瑞滨50 mg口服、每周3次，结果DCR为57.2%，mPFS和mOS分别为5个月和9个月，2年生存率为16.1%。未考虑入组患者年龄和合并基础疾病等因素，长春瑞滨口服节拍化疗一线治疗晚期NSCLC的生存获益低于指南推荐的标准方案，但该单药节拍化疗方案治疗老年肿瘤患者提高耐受性和延缓肿瘤进展的优势显著。

CALVANI等[31]的Ⅱ期临床研究中纳入41例不可切除的ⅢB或Ⅳ期NSCLC患者，予顺铂联合口服长春瑞滨节拍化疗一线治疗，13例患者疗效评估为部分缓解（PR），10例评估为疾病稳定（SD），mPFS和mOS分别为4.2个月和12个月，表明该方案可作为局部晚期和转移性NSCLC患者的有效治疗方案。

节拍化疗可与抗血管药物产生协同作用。在1项针对晚期非鳞状NSCLC患者的临床研究中，评价了长春瑞滨软胶囊节拍化疗联合抗血管生成治疗的疗效。结果显示，无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）分别为8.4个月和18.1个月[32]。另1项长春瑞滨软胶囊节拍化疗联合抗血管药物治疗晚期NSCLC的研究结果显示，ORR为18.8%[33]；另有节拍化疗联合贝伐珠单抗治疗晚期NSCLC患者的研究结果显示，ORR达56%，PFS为8.5个月，mOS达25.5个月，但免疫治疗的出现彻底改变了晚期NSCLC患者的治疗现状[34]。VERGNENEGRE等[35]开展了1项评估长春瑞滨节拍化疗联合阿替利珠单抗二线治疗Ⅳ期NSCLC患者的Ⅱ期临床研究，结果显示，71例患者4个月PFS达标率为35.2%，4个月OS达标率为91.5%，表明疗效良好。

2.2 前列腺癌

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤，发病率与年龄呈正相关。其中，转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）由初次雄激素剥夺疗法（ADT）治疗后疾病依然进展导致，也是前列腺癌的主要致死原因。

1项纳入41例63～86岁mCRPC患者的Ⅱ期临床研究中，患者口服长春瑞滨30 mg、每周3次，地塞米松1 mg、每日1次至疾病进展。结果显示，3个月内无进展受试者为61%，PSA应答率为35%，mPFS和mOS分别为4个月和17.5个月；未发生4级严重不良事件，3级不良事件中非血液学毒性反应包括虚弱（15%）、厌食（13%）[36]。

TRALONGO等[37]的研究显示，节拍化疗能提高老年mCRPC患者的治疗依从性和满意度。

KUBOTA等[38]的研究显示，替加氟尿嘧啶与顺铂联合双药节拍化疗PSA的应答率为84%，中位PSA进展时间和mOS分别为6个月和14个月，不良事件为1级腹泻、厌食、疲劳，无需额外治疗或停止治疗。

CAFFO等[39]的研究显示，PSA应答率为16%，mPFS和mOS分别为4个月和8.1个月。

CALCAGNO等[40]对激素初始治疗后非转移性生化复发前列腺癌老年患者的Ⅱ期临床研究结果显示，节拍化疗可推迟雄激素剥夺疗法，具有经济学优势。

DABKARA等[41]纳入18例中位年龄为74.5岁的mCRPC治疗失败或不适合多西他赛和/或阿比特龙治疗受试者，口服环磷酰胺50 mg、每日1次，若PSA无应答，环磷酰胺剂量增至100 mg并联用皮质醇类药物。结果显示，PSA应答率为44%，PSA无进展中位时间为4.7个月。

1项49例中位年龄71岁的mCRPC患者节拍化疗的回顾性研究中，予口服环磷酰胺每日50 mg，地塞米松每日1 mg，塞来昔布每日2次、每次200 mg，结果显示，PSA应答率为39%，中位至PSA进展时间为5.2个月，mOS为13.3个月。其中，6例患者出现3－4级ADR，包括贫血、血小板减少、恶心呕吐、腹痛、骨髓抑制等，骨髓抑制推测与肿瘤骨髓转移相关[42]。

可见，节拍化疗是转移性去势抵抗性前列腺癌二线及以上维持治疗的优势选择。

2.3 乳腺癌

女性患浸润型乳腺癌的概率随年龄的增长而升高，70岁以上女性的患病率为49岁以下女性的3.5倍[43]。1项纳入80例人表皮生长因子受体2（HER2）阳性转移性乳腺癌患者（年龄不低于70岁既往未接受过化疗患者和不低于60岁且功能受损患者）的多中心、随机开放Ⅱ期临床试验结果显示，曲妥珠单抗与帕妥珠单抗治疗方案中联合环磷酰胺节拍口服化疗组的PFS较未联合节拍化疗组延长7.1个月，6个月PFS达标率提高10.2%，仅淋巴细胞减少的3－4级ADR发生率升高[44]。可见，联用环磷酰胺可能延缓肿瘤进展，降低紫

杉烷类药物化疗的需求。

DE IULIIS等[45]的研究显示，低剂量长春瑞滨对既往接受一线、二线或未接受治疗的老年乳腺癌转移患者均未产生2级以上的血液毒性，ORR达8%。

CAZZANIGA等[46]对老年转移乳腺癌患者的Ⅰ期/Ⅱ期临床试验结果显示，长春瑞滨与卡培他滨双联节拍化疗治疗老年转移性乳腺癌患者的安全性和有效性较好，总体人群临床获益率为67%，ORR为33%，mTTP为10.5个月；3－4级ADR发生率均低于1%，包括神经病变、腹泻、贫血及中性粒细胞减少。

UENO等[47]针对绝经后雌激素受体阳性乳腺癌患者的Ⅱ期临床研究结果显示，5年无病生存期（DFS）为90.9%，5年总生存率为93.9%，且Ki－67标记指数和HER2状态与DFS无关，而2级或以上白细胞减少与DFS缩短相关。

CAZZANIGA等[48]开展了1项节拍化疗治疗长春瑞滨联合卡培他滨一线及二线治疗晚期HER2阴性乳腺癌患者的研究，结果显示，一线及二线治疗的CBR分别为45.7%和51.1%，ORR分别为35.5%和25.6%，3－5级治疗毒性发生率分别为7.7%和5.5%。

CAZZANIGA等[49]关于节拍化疗治疗晚期乳腺癌的真实世界研究VICTOR－6中，含长春瑞滨的一线治疗方案具有最高的ORR和CBR，单药化疗的ORR和CBR分别为44%和88%；联合化疗的ORR和CBR分别为36.7%和82.4%，且长春瑞滨联合治疗方案和卡培他滨单药治疗方案的mPFS最长。

1项评估口服长春瑞滨节拍化疗联合贝伐珠单抗治疗晚期乳腺癌的Ⅱ期研究[50]纳入了既往至少接受过一线化疗（含紫杉和蒽环类）且ECOG－PS≤2分的患者，中位年龄为61岁，中位治疗周期为4个月。结果显示，1例患者达到PR（7.7%），7例患者达到SD（46.1%），总体临床获益率（PR＋SD）为53.8%，mPFS为4.1个月，1年总生存率为73.8%，未发生3级及以上的不良事件。可见，节拍口服化疗联合贝伐珠单抗的耐受性良好，对于内脏转移未快速进展的经治晚期乳腺癌患者具有较高的临床价值。

2.4 其他

节拍化疗用于老年肿瘤患者的研究还涉及头颈癌、软组织肉瘤、胶质母细胞瘤等。PATIL等[51]针对不适合手术切除的头颈鳞癌患者的开放、平行、随机非劣效性的Ⅲ期临床研究结果显示，节拍化疗组的mOS显著优于顺铂组，且严重不良事件发生率显著更低。

HARTMANN等[52]针对未接受过任何治疗的软组织肉瘤老年患者开展的Ⅱ期临床研究结果显示，曲磷酰胺组的6个月无进展生存率为27.6%，达到主要终点，且曲磷酰胺组的OS为12.3个月，优于标准治疗组的9.8个月；严重ADR发生率显著低于标准治疗组。

WELZEL等[53]回顾性研究了146例接受外部束放疗（ERBT）胶质母细胞瘤老年患者的诊疗信息，结果显示，节拍化疗方案与标准治疗方案的PFS和OS无显著差异，但节拍化疗组患者年龄不低于75岁占比、卡氏（KPS）评分及合并症数目等均低于标准治疗组，推测节拍化疗和标准治疗可能等效，但前者耐受性更佳，可为不符合常规化疗标准的老年患者提供治疗选择。

3 展望

世界人口老龄化问题日益突出，但针对老年肿瘤患者的治疗方案主要基于低水平的循证医学证据。目前，节拍化疗在晚期实体瘤，尤其是mCRPC、乳腺癌、NSCLC等领域开展了多项Ⅰ期、Ⅱ期临床研究，单药节拍化疗或联合靶向药物、非甾体抗炎药等均显示有效，但尚缺乏大样本、前瞻性Ⅲ期临床研究确定其疗效。节拍化疗的安全性和依从性优势较显著，为老年肿瘤患者后线甚至一线治疗提供新方案，用于老年复发难治性肿瘤患者的耐受性较好，具有显著的剂量优势。但其是否能联合放疗、免疫治疗、靶向治疗等其他治疗手段，进一步提高肿瘤化疗的疗效，并减少化疗后近期及远期ADR，还有待更多临床研究进行验证。同时，临床治疗过程中存在剂量、频次等经验用药问题，精准治疗优化方案亟待解决。

参考文献

[1] BROWDER T, BUTTERFIELD CE, KRALING BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug－resistant cancer[J]. Cancer Res, 2000, 60(7): 1878－1886.

[2] BENZEKRY S, HAHNFELDT P. Maximum tolerated dose versus metronomic scheduling in the treatment of metastatic cancers[J]. J Theor Biol, 2013, 335: 235－244.

[3] HANAHAN D, BERGERS G, BERGSLAND E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice[J]. J Clin Invest, 2000, 105(8): 1045－1047.

[4] BOCCI G, KERBEL RS. Pharmacokinetics of metronomic chemotherapy: a neglected but crucial aspect[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(11): 659－673.

[5] DAVIES EA, O'MAHONY MS. Adverse drug reactions in special populations－the elderly[J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(4): 796－807.

[6] PERROUD HA, ALASINO CM, RICO MJ, et al. Quality of life in patients with metastatic breast cancer treated with metronomic chemotherapy[J]. Future Oncol, 2016, 12(10): 1233－1242.

[7] PASQUIER E, KAVALLARIS M, ANDRE N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(8): 455－465.

[8] KERBEL RS, KAMEN BA. The anti - angiogenic basis of metronomic chemotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(6): 423 - 436.
[9] KAREVA I, WAXMAN DJ, LAKKA KLEMENT G. 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.
[10] 刘 花, 陈延绅, 尤慧柠, 等. 长春瑞滨节拍化疗的药动学及药理学作用机制研究进展[J]. 中国临床药学杂志, 2022, 31(1): 71 - 76.
[11] TSUI KH, WU MY, LIN LT, et al. Disruption of mitochondrial homeostasis with artemisinin unravels anti - angiogenesis effects via auto - paracrine mechanisms[J]. Theranostics, 2019, 9(22): 6631 - 6645.
[12] PEPE FF, CAZZANIGA ME, BARONI S, et al. Immunomodulatory effects of metronomic vinorelbine (mVRL), with or without metronomic capecitabine (mCAPE), in hormone receptor positive (HR +) / HER2 - negative metastatic breast cancer (MBC) patients: final results of the exploratory phase 2 Victor - 5 study[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1 - 10.
[13] LAHEURTE C, THIERY - VUILLEMIN A, CALCAGNO F, et al. Metronomic cyclophosphamide induces regulatory T cells depletion and PSA - specific T cells reactivation in patients with biochemical recurrent prostate cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 147(4): 1199 - 1205.
[14] COHEN S, SCHWARTZ M, DOTTINO P, et al. Use of a multi - drug regimen gemcitabine, 5 - fluorouracil, irinotecan, cisplatin, bevacizumab, docetaxel, and cyclophosphamide (GFIP/BDC) for heavily pretreated relapsed epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 1 - 7.
[15] SALEM ML, AL - KHAMI AA, EL - NAGAAR SA, et al. Kinetics of rebounding of lymphoid and myeloid cells in mouse peripheral blood, spleen and bone marrow after treatment with cyclophosphamide[J]. Cell Immunol, 2012, 276(1/2): 67 - 74.
[16] JUNG L, MISKE A, INDORF A, et al. A Retrospective Analysis of Metronomic Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil (CMF) Versus Docetaxel and Cyclophosphamide (TC) as Adjuvant Treatment in Early Stage, Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer[J]. Clinical Breast Cancer, 2021, 22(3): E310 - E318.
[17] DI DESIDERO T, DEROSA L, GALLI L, et al. Clinical, pharmacodynamic and pharmacokinetic results of a prospective phase Ⅱ study on oral metronomic vinorelbine and dexamethasone in castration - resistant prostate cancer patients[J]. Invest New Drugs, 2016, 34(6): 760 - 770.
[18] ZHAO P, TANG ZW, LIN HC, et al. VEGF aptamer/i - motif - based drug co - delivery system for combined chemotherapy and photodynamic therapy[J]. Photodiagn Photodyn, 2021, 36: 102547 - 102551.
[19] KORANTZIS I, KALOGERAS KT, PAPAXOINIS G, et al. Expression of angiogenic markers in the peripheral blood of patients with advanced breast cancer treated with weekly docetaxel[J]. Anticancer Res, 2012, 32(10): 4569 - 4580.
[20] BAKER EK, JOHNSTONE RW, ZALCBERG JR, et al. Epigenetic changes to the MDR1 locus in response to chemotherapeutic drugs[J]. Oncogene, 2005, 24(54): 8061 - 8075.
[21] ROBEY RW, PLUCHINO KM, HALL MD, et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug - resistant cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(7): 452 - 464.
[22] KLEMENT G, HUANG P, MAYER B, et al. Differences in therapeutic indexes of combination metronomic chemotherapy and an anti - VEGFR - 2 antibody in multidrug - resistant human breast cancer xenografts[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(1): 221 - 232.
[23] DI DESIDERO T, XU P, MAN S, et al. Potent efficacy of metronomic topotecan and pazopanib combination therapy in preclinical models of primary or late stage metastatic triple - negative breast cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(40): 42396 - 42410.
[24] SKAVATSOU E, SEMITEKOLOU M, MORIANOS I, et al. Immunotherapy Combined with Metronomic Dosing: An Effective Approach for the Treatment of NSCLC[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8): 1901.
[25] 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(1): 359.
[26] 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.
[27] D'ASCANIO M, PEZZUTO A, FIORENTINO C, et al. Metronomic Chemotherapy with Vinorelbine Produces Clinical Benefit and Low Toxicity in Frail Elderly Patients Affected by Advanced Non - Small Cell Lung Cancer[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 6278403 - 6278407.
[28] 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.
[29] BILIR C, DURAK S, KIZILKAYA B, et al. Efficacy of metronomic vinorelbine in elderly patients with advanced non - small - cell lung cancer and poor performance status[J]. Curr Oncol, 2017, 24(3): e199 - e204.
[30] LIN JL, GUO TX, PAN XJ, et al. Clinical observation of metronomic oral vinorelbine monotherapy as first - line treatment on elderly patients with advanced non - small cell lung cancer[J]. Cancer Res Prev Treat, 2018, 45(11): 909 - 912.

[31] CALVANI N, MORELLI F, NAGLIERI E, et al. Metronomic chemotherapy with cyclophosphamide plus low dose of corticosteroids in advanced castration - resistant prostate cancer across the era of taxanes and new hormonal drugs[J]. Med Oncol, 2019, 36(9): 80.

[32] PETRIOLI R, FRANCINI E, FIASCHI AI, et al. Switch maintenance treatment with oral vinorelbine and bevacizumab after induction chemotherapy with cisplatin, gemcitabine and bevacizumab in patients with advanced non - squamous non - small cell lung cancer: a phase Ⅱ study[J]. Med Oncol, 2015, 32(4): 134.

[33] TAN EH, TAN DSW, 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.

[34] 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.

[35] VERGNENEGRE A, MONNET I, RICORDEL C, et al. 1310P VinMetAtezo: Phase Ⅱ trial of metronomic oral vinorelbine (MOV) with atezolizumab (ATZ) for recurrent stage Ⅳ NSCLC (GFPC*04 - 18)**[J]. Annals of Oncology, 2020, 31: S847.

[36] DI DESIDERO T, DEROSA L, GALLI L, et al. Clinical, pharmacodynamic and pharmacokinetic results of a prospective phase Ⅱ study on oral metronomic vinorelbine and dexamethasone in castration - resistant prostate cancer patients[J]. Invest New Drugs, 2016, 34(6): 760 - 770.

[37] TRALONGO P, BORDONARO S, DI MARI A, et al. Chemotherapy in frail elderly patients with hormone - refractory prostate cancer: A "real world" experience[J]. Prostate Int, 2016, 4(1): 15 - 19.

[38] KUBOTA H, FUKUTA K, YAMADA K, et al. Feasibility of metronomic chemotherapy with tegafur - uracil, cisplatin, and dexamethasone for docetaxel - refractory prostate cancer[J]. J Rural Med, 2017, 12(2): 112 - 119.

[39] CAFFO O, FACCHINI G, BIASCO E, et al. Activity and safety of metronomic cyclophosphamide in the modern era of metastatic castration - resistant prostate cancer[J]. Future Oncol, 2019, 15(10): 1115 - 1123.

[40] CALCAGNO F, MOUILLET G, ADOTEVI O, et al. Metronomic cyclophosphamide therapy in hormone - naive patients with non - metastatic biochemical recurrent prostate cancer: a phase Ⅱ trial[J]. Med Oncol, 2016, 33(8): 89 - 95.

[41] DABKARA D, GANGULY S, BISWAS B, et al. Metronomic therapy in metastatic castrate - resistant prostate cancer: Experience from a tertiary cancer care center[J]. Indian J Cancer, 2018, 55(1): 94 - 97.

[42] JEONG Y, LEE JL. Efficacy of metronomic oral cyclophosphamide with low dose dexamethasone and celecoxib in metastatic castration - resistant prostate cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(3): 204 - 211.

[43] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7 - 30.

[44] WILDIERS H, TRYFONIDIS K, DAL LAGO L, et al. 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[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3): 323 - 336.

[45] DE IULIIS F, SALERNO G, TAGLIERI L, et al. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer[J]. Tumori, 2015, 101(1): 30 - 35.

[46] CAZZANIGA ME, TORRI V, RIVA F, et al. Efficacy and safety of vinorelbine - capecitabine oral metronomic combination in elderly metastatic breast cancer patients: VICTOR - 1 study[J]. Tumori, 2017, 103(1): e4 - e8.

[47] UENO T, MASUDA N, KAMIGAKI S, et al. A multicenter phase Ⅱ trial of neoadjuvant letrozole plus low - dose cyclophosphamide in postmenopausal patients with estrogen receptor - positive breast cancer (JBCRG - 07): therapeutic efficacy and clinical implications of circulating endothelial cells[J]. Cancer Med, 2018, 7(6): 2442 - 2451.

[48] CAZZANIGA ME, CORTESI L, FERZI A, et al. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (mVNR) and capecitabine (mCAPE) in advanced HER2 - negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of the VICTOR - 2 study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 160(3): 501 - 509.

[49] CAZZANIGA ME, PINOTTI G, MONTAGNA E, et al. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients in the real world practice: final results of the VICTOR - 6 study[J]. Breast, 2019, 48: 7 - 16.

[50] 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.

[51] PATIL V, NORONHA V, DHUMAL SB, et al. Low - cost oral metronomic chemotherapy versus intravenous cisplatin in patients with recurrent, metastatic, inoperable head and neck carcinoma: an open - label, parallel - group, non - inferiority, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(9): e1213 - e1222.

[52] HARTMANN JT, KOPP HG, GRUENWALD V, et al. Randomised phase Ⅱ trial of trofosfamide *vs.* doxorubicin in elderly patients with untreated metastatic soft - tissue sarcoma[J]. Eur J Cancer, 2020, 124: 152 - 160.

[53] WELZEL G, GEHWEILER J, BREHMER S, et al. Metronomic chemotherapy with daily low - dose temozolomide and celecoxib in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a retrospective analysis[J]. J Neurooncol, 2015, 124(2): 265 - 273.

（收稿日期：2023 - 06 - 20；修回日期：2024 - 01 - 04）