

卵巢癌铂类耐药治疗的研究进展

高景阳 黄淑华

【摘要】 由于肿瘤细胞可对铂类药物产生耐药,约 60% 的卵巢癌患者出现化学治疗后复发的现象,导致卵巢癌患者的 5 年生存率较低。近年肿瘤细胞对铂类药物耐药的机制及治疗等相关研究取得了较大进展。该文重点针对卵巢癌细胞对铂类药物的耐药机制及应对策略进行综述。

【关键词】 卵巢癌;铂类药物;耐药机制;基因治疗

Research progress on treatment of platinum-resistant ovarian cancer Gao Jingyang, Huang Shuhua.

Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

Corresponding author, Huang Shuhua

【Abstract】 Due to resistance of tumor cells to platinum drugs, about 60% of the patients with ovarian cancer appeared recurrence after chemotherapy, and making the 5-year survival rate of ovarian cancer patients is lower. In recent years, the relative research of mechanism and treatment of tumor cells resistance to platinum drugs has made great progress. This paper focuses on mechanism in treatment of platinum-resistant ovarian cancer and reviews the coping strategies.

【Key words】 Ovarian cancer; Platinum; Drug-resistance mechanism; Gene therapy

与其他妇科恶性肿瘤相比,卵巢癌的发病较为隐匿。有报道,75% 以上的卵巢癌患者在确诊时已为晚期^[1]。晚期卵巢癌往往伴有一定程度的扩散,因此单纯手术切除不能完全消灭病灶,目前多数学者主张使用铂类药物化学治疗联合肿瘤减灭术。虽然绝大部分患者使用以铂类药物为主的化学治疗可以取得良好效果,但治疗后却有 60% 的复发率^[2]。部分卵巢癌患者在一线化学治疗后出现了继发性铂类耐药,进而影响患者的预后^[3]。原发性或者继发性铂类耐药是卵巢癌化学治疗的最大障碍^[4]。铂类耐药是指患者在使用铂类药物治疗后半年内出现复发现象。近年,针对卵巢癌铂类耐药的相关研究备受关注,本文就卵巢癌铂类耐药机制及应对策略进行研究,现综述如下。

一、肿瘤细胞对铂类药物产生耐药的机制

铂类药物对细胞产生毒性的主要原因在于药物中的相关物质和细胞中核蛋白相互连接,进而形成 DNA 链内或者链外连接,令结合物出现蛋白质交叉联接,对 DNA 产生不可逆损伤^[5]。从耐药机制上看,铂类耐药可分为以下 2 类:①铂类药物活性减弱,比如含巯基蛋白酶或分子,利用阻挡 DNA

合成物形成的方式,令铂类药物失效^[6]。②药物溢出总量增加,如细胞浆或者细胞膜结构出现异常变化,可导致铂类药物从细胞中溢出。耐药性的产生和 DNA 修复机制有着密切的关系。近年随着相关研究的进展,有学者在铂类耐药分子机制方面提出了新的观点。

1. 人错配修复基因甲基化

DNA 错配修复基因 hMLH 是从遗传性非息肉性肠癌内分离出的一组遗传易感基因,hMLH2 和 hMLH1 是其中研究较多的 2 种错配修复基因^[7]。hMLH1 的缺失和铂类耐药有着十分密切的关系,有研究显示,90% 以上对顺铂耐药的细胞株无 hMLH1 表达,对顺铂敏感的细胞株中仅有 1 个 hMLH1 等位基因启动子甲基化,而在耐药株中可见 2 个 hMLH1 等位基因启动子高度甲基化,在完全甲基化的相关部位中,均可见 hMLH1 的表达缺失^[8]。该研究使用甲基化抑制剂干预对顺铂耐药的细胞株,结果其 hMLH1 呈阳性,且该抑制剂增加了耐药细胞株对顺铂的敏感性。因此,hMLH1 蛋白表达缺失,导致其等位基因启动甲基化,可能是肿瘤细胞对铂类耐药的机制之一。

2. 膜蛋白的高表达

在正常情况下, 药物进入到细胞中起作用的过程为: 自由扩散跨膜转运→主动运输跨膜转运→有效成分在细胞中分离水解→进入细胞核。如果膜蛋白呈现为高度表达状态, 药物正常进入细胞的过程就会受到阻碍, 进入到细胞核中药物分子减少, 进而导致药效下降。P-糖蛋白对于铂类药物有着一定的外泵作用, 在其作用下肿瘤细胞内的铂类药物被转运出细胞外, 细胞内药物浓度减少, 进而出现耐药。有研究发现, P-糖蛋白在药物敏感性卵巢癌细胞中呈低表达, 在耐药卵巢癌细胞中呈高表达, 这在一定程度上说明 P-糖蛋白是卵巢癌细胞耐药的其中一个原因^[9]。

3. 谷胱甘肽和谷胱甘肽 S 转移酶 (GST) 的高表达

谷胱甘肽是机体中极为重要的自由基清除剂和抗氧化剂。如果谷胱甘肽过度表达, 则会和铂类药物中的有效成分出现拮抗反应, 进而影响药物吸收。GST 为 II 相代谢酶, 在多种化学治疗耐药的肿瘤组织内呈现出高度表达状态^[10]。有报道, GST 和谷胱甘肽活性同时受到抑制时, 铂类药物才能进入细胞中发挥相关作用, 如果上述 2 种物质活性升高, 则会影响铂类药物的吸收, 从而出现耐药^[11]。另外, 有报道 GST- π 在顺铂灭活过程中提升了细胞对于铂类药物的拮抗能力, 进而引起铂类耐药^[12]。

4. P53 在卵巢癌铂类耐药中的相关作用

P53 对肿瘤的抑制作用已被证实。铂类药物会导致 DNA 受损, 使 P53 基因的活性有所提升^[13]。有学者使用顺铂作用于敏感的肿瘤细胞株, 结果显示, P21 和 P53^{WAF1/CIP1} 蛋白含量呈剂量性和时间性增加, 但在耐药的肿瘤细胞株中并没有发现这种现象。在细胞接触到低剂量的顺铂药物时, 耐药株和敏感株的细胞分裂时间相近。在接触较高剂量的顺铂时, 耐药株和敏感株于可逆 S 期内出现了变化, 但在 G2/S 和 G1/S 期停滞。在接触极限剂量的顺铂时, 耐药株和敏感株均在 S 期停滞。在药物诱导环境下, S 期会发生分裂紊乱, 这和 DNA 的受损程度有关。在 DNA 受损情况下, 耐药株的 P53 活性比敏感株下降, 提示顺铂耐药和 P53 活性下降有关。从某种角度而言, P53 的活性间接影响铂类药物化学治疗的效果。有学者使用野生型 P53 cDNA 腺病毒重组体导入顺铂耐药株, 结果显示顺铂对耐药株的毒性显著提升, 肿瘤细胞停止继续生长, 同

时促进 P53 合成, Bcl-2 的表达无变化, Bax 表达水平增加, 提示在敏感株中存在野生 P53, 在耐药株中的 P53 发生了突变^[14]。

二、卵巢癌铂类耐药的相关治疗

1. 针对铂类耐药的治疗

拓普替康属于喜树碱类抗癌药物, 可抑制细胞 DNA 拓扑异构酶 I。有研究显示, 拓普替康对卵巢癌的疗效明显, 尤其是对顺铂耐药的卵巢癌患者, 约有 40% 的患者对拓普替康治疗敏感。使用拓普替康治疗卵巢癌中期患者 (其中 81% 患者对顺铂耐药), 1 个疗程后的总反应率为 13.7%, 其中顺铂耐药者为 12.4%, 中位生存期 47 周, 主要不良反应为血小板和粒细胞数量下降^[15]。因此, 拓普替康可作为对顺铂耐药卵巢癌的备选药物。

依托泊苷对顺铂耐药肿瘤具有良好的疗效。有报道, 每日口服依托泊苷 (50 ~ 60 mg/m²), 连续 3 周, 隔 1 个月重复 1 次, 对顺铂耐药卵巢癌的有效率为 26.8%, 中位生存期为 10.7 个月, 其不良反应主要为粒细胞下降^[16]。

中药的药理作用较为广泛, 已成为了卵巢癌多药耐药研究的热点。近年研究显示, 部分中药对于铂类耐药肿瘤有一定的增敏作用^[17]。睡莲科植物提炼物甲基莲心碱属于双苄卡基喹啉类, 与顺铂联合使用, 可使卵巢癌顺铂耐药株 SKOV3/DDP 细胞的半数抑制量 (IC₅₀) 降低, 即敏感性提高, 其机制与下调 GST- π 表达水平有关^[18]。

在性激素治疗方面, 近几年也取得了突破性进展^[19]。众所周知, 孕激素可令子宫内膜恶性肿瘤细胞分化趋于成熟, 在此过程中有丝分裂显著减慢, 阻止内膜进一步癌变。甲羟孕酮是人工合成的孕激素。在体外试验中, 甲羟孕酮在一定程度上能减低卵巢癌细胞对顺铂的耐药性^[20]。甲羟孕酮对于 SKOV3/DDP 细胞耐药有较为明显的改善作用, 且在特殊浓度的甲羟孕酮作用下, SKOV3/DDP 细胞增殖受到不同程度的抑制, 此抑制呈剂量依赖性。甲羟孕酮和顺铂联合作用于 SKOV3/DDP 细胞内, 可将其细胞周期滞留在 G0/G1 期间内, 使其在 S 期的细胞比例下降, 同时增加耐药细胞的凋亡率。另有研究显示, 甲羟孕酮可以将对顺铂耐药的卵巢癌细胞株 CoC1/DDP 阻滞于 G0/G1 期, 从而抑制其生长, 降低 GST- π RNA 活性, 进而改善顺铂耐药状态^[21]。

2. 延长无铂间期

在卵巢复发后, 利用其他化学治疗方案延长无

铂间期,可再次提升铂类药物化学治疗的成功率。无铂间期是预测二线化学治疗效果的重要因素之一^[22]。卵巢癌患者在使用二线化学治疗或者补救治疗的情况下,随着无铂间期的延长,再次使用铂类药物为基础的化疗方案后,获得缓解的几率相应上升^[23]。口服吉西他滨、多柔比星等无铂交叉化疗方案的出现,为复发性卵巢癌的治疗提供了更多选择。

3. 改变药物剂型

使用有助于增强化学治疗药物作用强度的剂型,同样能够取得满意的治疗效果。碳纳米管属于新型材料,功能化的碳纳米管能够顺利进入到细胞中,共价连接侧链并和多种生物分子相结合,如蛋白质、核酸与其他药物等,在结合之后原有性能并不会受到影响,因此被认为是极具开发前景的药物^[24]。人工合成的顺铂-碳纳米管离子在进入对顺铂耐药的卵巢癌细胞株 CoCl₂/DDP 后,低浓度的顺铂已经可抑制卵巢癌细胞的增殖,卵巢癌细胞在高浓度的顺铂作用下更出现明显的凋亡,随着顺铂-碳纳米管离子浓度上升,其细胞的凋亡也会明显加快,当其浓度为 0.1 mg/ml 时,顺铂对卵巢癌细胞的杀伤作用则更明显^[25]。

三、小 结

综上所述,随着生物分子学和相关技术的不断进步,卵巢癌对铂类耐药情况将有望得到改善,复发性卵巢癌患者的预后将得到进一步的提高。

参 考 文 献

[1] Sinha A, Ignatchenko V, Ignatchenko A, Mejia-Guerrero S, Kislinger T. In-depth proteomic analyses of ovarian cancer cell line exosomes reveals differential enrichment of functional categories compared to the NCI 60 proteome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445 (4): 694-701.

[2] Ferrero A, Ditto A, Giorda G, Gadducci A, Greggi S, Daniele A, Fuso L, Panuccio E, Scaffa C, Raspagliesi F, Sismondi PI, Biglia N. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: a multicenter study. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40 (7): 891-898.

[3] Ozols RF, Herbst RS, Colson YL, Gralow J, Bonner J, Curran WJ Jr, Eisenberg BL, Ganz PA, Kramer BS, Kris MG, Markman M, Mayer RJ, Raghavan D, Reaman GH, Sawaya R, Schilsky RL, Schuchter LM, Sweetenham JW, Vahdat LT, Winn RJ; American Society of Clinical Oncology. Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening—a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (1): 146-162.

[4] Zhang Y, Ba Y, Liu C, Sun G, Ding L, Gao S, Hao J, Yu Z,

Zhang J, Zen K, Tong Z, Xiang Y, Zhang CY. PGC-1 α induces apoptosis in human epithelial ovarian cancer cells through a PPAR γ -dependent pathway. *Cell Res*, 2007, 17 (4): 363-373.

[5] Sun Q, Zou X, Zhang T, Shen J, Yin Y, Xiang J. The role of miR-200a in vasculogenic mimicry and its clinical significance in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2014, 132 (3): 730-738.

[6] Itamochi H. Targeted therapies in epithelial ovarian cancer: Molecular mechanisms of action. *World J Biol Chem*, 2010, 1 (7): 209-220.

[7] Di J, Duiveman-de Boer T, Figdor CG, Torensma R. Aiming to immune elimination of ovarian cancer stem cells. *World J Stem Cells*, 2013, 5 (4): 149-162.

[8] Swisher EM, Gonzalez RM, Taniguchi T, Garcia RL, Walsh T, Goff BA, Welsh P. Methylation and protein expression of DNA repair genes: association with chemotherapy exposure and survival in sporadic ovarian and peritoneal carcinomas. *Mol Cancer*, 2009, 8: 48.

[9] Kim KH, Kang YJ, Jo JO, Ock MS, Moon SH, Suh DS, Yoon MS, Park ES, Jeong N, Eo WK, Kim HY, Cha HJ. DDX4 (DEAD box polypeptide 4) colocalizes with cancer stem cell marker CD133 in ovarian cancers. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447 (2): 315-322.

[10] Kwong J, Lee JY, Wong KK, Zhou X, Wong DT, Lo KW, Welch WR, Berkowitz RS, Mok SC. Candidate tumor-suppressor gene DLEC1 is frequently downregulated by promoter hypermethylation and histone hypoacetylation in human epithelial ovarian cancer. *Neoplasia*, 2006, 8 (4): 268-278.

[11] 李状. 二氢叶酸还原酶与卵巢上皮癌多药耐药关系的研究. 广西医科大学, 2012.

[12] Seiden MV, Burris HA, Matulonis U, Hall JB, Armstrong DK, Speyer J, Weber JD, Muggia F. A phase II trial of EMD72000 (matuzumab), a humanized anti-EGFR monoclonal antibody, in patients with platinum-resistant ovarian and primary peritoneal malignancies. *Gynecol Oncol*, 2007, 104 (3): 727-731.

[13] Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, Mannel RS, Thigpen JT, Umpierre SA, Vilella JA, Alvarez RD. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. *Gynecol Oncol*, 2014, 132 (1): 8-17.

[14] Xiao X, Melton DW, Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer—molecular characteristics and clinical implications. *Gynecol Oncol*, 2014, 132 (2): 506-512.

[15] Liu JF, Konstantinopoulos PA, Matulonis UA. PARP inhibitors in ovarian cancer: current status and future promise. *Gynecol Oncol*, 2014, 133 (2): 362-369.

[16] Schreiber L, Raanan C, Amsterdam A. CD24 and Nanog identify stem cells signature of ovarian epithelium and cysts that may develop to ovarian cancer. *Acta Histochem*, 2014, 116 (2): 399-406.

[17] Wang W, Ren F, Wu Q, Jiang D, Li H, Peng Z, Wang J, Shi H. MicroRNA-497 inhibition of ovarian cancer cell migration and

- invasion through targeting of SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449 (4): 432-437.
- [18] 梁梦, 周英琼, 肖胜军, 戴支凯. 甲基莲心碱对人卵巢癌顺铂耐药逆转的体外研究. *山东医药*, 2011, 51 (1): 39-41.
- [19] Batchu RB, Gruzdyn OV, Moreno-Bost AM, Szmania S, Jayandharan G, Srivastava A, Kolli BK, Weaver DW, van Rhee F, Gruber SA. Efficient lysis of epithelial ovarian cancer cells by MAGE-A3-induced cytotoxic T lymphocytes using rAAV-6 capsid mutant vector. *Vaccine*, 2014, 32 (8): 938-943.
- [20] Harter P, Beutel B, Alesina PF, Lorenz D, Boergers A, Heitz F, Hils R, Kurzeder C, Traut A, du Bois A. Prognostic and predictive value of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score in surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2014, 132 (3): 537-541.
- [21] Skapinakis P, Lewis G. Epidemiology in community psychiatric research: common uses and methodological issues. *Epidemiol Psychiatr Soc*, 2001, 10 (1): 18-26.
- [22] Previs RA, Bevis KS, Huh W, Tillmanns T, Perry L, Moore K, Chapman J, McClung C, Kiet T, Java J, Chan J, Secord AA. A prognostic nomogram to predict overall survival in women with recurrent ovarian cancer treated with bevacizumab and chemotherapy. *Gynecol Oncol*, 2014, 132 (3): 531-536.
- [23] 熊冬梅, 李蓉, 许良智. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的发生机制研究进展. *新医学*, 2006, 37 (6): 413-414.
- [24] Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril*, 2014, 102 (1): 192-198.
- [25] Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: oncological and fertility outcomes. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40 (4): 387-393.

(收稿日期: 2015-12-28)

(本文编辑: 林燕薇)

