

卵巢癌抗血管靶向治疗临床研究最新进展

陈 晗 金昌浩 (通讯作者)

(延边大学附属医院妇科 吉林延边 133000)

【摘要】靶向治疗主要是根据癌症细胞的不同于一般细胞的特点,进行有针对性的治疗,从而促使患者癌细胞的减少以及尽量降低对身体的副作用。目前应用的抗肿瘤靶向治疗中,所涉及的比较多的都是抗血管类药物,很多较新的方法也还处在不断的探索过程中,并已得到广泛的应用。本文通过对卵巢癌抗血管靶向疗法的讨论,旨在提高卵巢癌治疗的效果、面临的主要技术问题,以及其治疗发展前景。

【关键词】卵巢癌患者;靶向治疗;临床进展

Recent advances in clinical research on antivascular targeted therapy in ovarian cancer

Chen Han Jin Changhao (corresponding author)

(Yanbian University Affiliated Hospital, Yanbian 133000)

[Abstract] Targeted therapy is mainly based on the characteristics of cancer cells different from the general cells, so as to promote the reduction of patients' cancer cells and minimize the side effects on the body. At present, many of the applied anti-tumor targeted therapy used involves anti-vascular drugs, and many new methods are still in the process of continuous exploration, and have been widely used. Through the discussion of antivascular targeted therapy for ovarian cancer, this paper aims to improve the effect of ovarian cancer treatment, the main technical problems faced, and its therapeutic development prospects.

[Key words] Ovarian cancer patients; targeted therapy; clinical progress

化学药物治疗是目前对卵巢上皮细胞恶性病变患者的最主要方法,但是因为卵巢癌细胞相对于顺铂等常规化学治疗的药物较小的敏感性问题,对患者卵巢癌细胞MDR的靶向治疗的探讨也在日趋激烈中,而更大量的临床实验工作也已经进行中,包括了在生物治疗的靶向方法、靶向技术结合了化疗靶向及联合靶向技术等各个领域不断探索着越来越多的卵巢癌治疗方法,但在辅助诊断方法,以及对辅助治疗方法的预后分析等领域中却是进展得比较晚的,从而发掘和探索着更多卵巢癌诊断的新靶标和完善了相关的靶向治疗技术,尤其针对卵巢癌患者来说更加关键。近年来,在卵巢癌治疗领域又发生了许多新进展。卵巢癌的在世界女性生殖器罕见疾病中的死亡率所占比例第三位,而死亡率则位居世界首位。但由于在卵巢癌的临床应用中早期基本无症状,当施行剖腹检查时术后发现的硬块数限制在患者卵巢上皮细胞周围的仅为约百分之三十,且多数已扩展至子宫双侧附件,大网膜下和盆腔内各器官。将铂类与细胞代谢联用,是目前防治顽固性卵巢癌的优选方法,但多数病人对铂类产生了抗性。为了进一步提高药物有效性,从大分子层面上认识卵巢癌抗化疗耐药机理,并寻求将更高效的药物应用于治疗卵巢癌耐药靶点。论文中对近年来的有关研究成果作了总结。

1 卵巢癌化学治疗

卵巢癌的化学治疗,从上世纪六十年代的烷化学制备到70~80年代的铂类,再到九十年代的红豆杉细胞,都持续发展。Vieira等人针对铂类药物高敏感性,经铂类初治后 ≥ 12 个月复发的卵巢癌病人,综合评价了常规及二线化学药物治疗方案的效果,并指出铂类目前仍为高敏感性卵巢癌复发后的首选防治方法,而经处理的复发后五年内生存率则较低^[1]。目前,多项全球多中心医学研究成果证实:紫杉醇和卡铂仍然是对晚期卵巢癌诊断的黄金标准,而TC治疗中的其他化疗方法也并没有提高对晚期卵巢癌病人的有效治疗。肺耐药蛋白(LRP)的化疗耐药谱主要是铂类药物的多药耐药蛋白中,可由下列二个原因所导致的药抗性:(1)使以胞核为药物靶点的药物不能直接通过核孔而进入胞核,而即使进入了细胞也要在其具有药物功能的期间内被泵出胞核,因此降低了药物的核质分布速率,从而降低了药物的绝对浓度^[2]。(2)使细胞质内的物质进入细胞囊,再经由胞吐作用排除于胞外,而造成细胞内物质的严重缺乏,减少了药物的有效含量。而化学治疗在杀伤恶性肿瘤细胞的同时,对正常细胞也产生了破坏,因此常常产生骨髓抑制、恶心呕吐,以及食欲下降、脱发、腹痛泄泻等的不良反应,而靶向给药是通过使药物选择性地均匀的分布在病灶部位以减少其对正常组织产生的毒副作用,并使病灶组织的药物含量提高,进而增加了药品生物利用率^[3]。

2 抗血管治疗分类

目前在卵巢癌患者抗血管靶向治疗的过程中还存在着诸多的问题,药物目标很明显但也存在着一定的限制。科学研究证实,卵巢癌和常见的肿瘤有着很多类似的地方,肿瘤细胞内质存在着许多毛细血管网,并且在新生皮肤表层也会显现,这也就为肿瘤的恶化创造了良好的条件,同时也促使肿瘤细胞发生转移。因为肿瘤间质细胞还没有发生癌变的病变,且相对于肿瘤细胞来说具有更佳的遗传稳定性,所以一般都会比较少出现对恶性肿瘤细胞的耐药^[4]。如此,抗血管疗法也为癌症治愈创造了另一条道路。抗血栓疗法大致包括两种:抗血栓形成疗法和血管损伤疗法。前者的靶点在于肿瘤血栓形成,抑制恶性肿瘤新生血管的形成与转化。后者的靶点是肿瘤细胞中已形成的血栓,损伤的血栓导致肿瘤细胞坏死。此外尚有一类新药 Telidomide 在抗血管治疗中能够发挥出很大的作用,其作用机制和其他的抗血管治疗药物相比,具有很明显的区别。而抗血管治疗一般也包括二种,这两种治疗方式主要是作用的靶点各不相同。一种作用的靶点在血管内皮细胞中,以微管蛋白为主要治疗目标,使大脑微血管内皮的细胞结构变形,肿瘤血管闭塞,类似于 combretastatinA4 药物。另一种能够促使正常的细胞释放肿瘤坏死因子,以起到对肿瘤细胞破坏的目的,比如说 DMXAA 抗癌药物。目前对于这种治疗方式还有待研究,还缺乏相关的科学系统的论证^[5]。

3 抗血管靶向治疗

分子靶向治疗是以病灶细胞为靶点的新疗法,相对于传统手术、放射治疗三大常规的治疗方法,更具备了“治本”的作用。目前主要靶向诊断方面特别是在对肺癌、肠癌等的恶性病例的诊断上也达到了相当好的疗效,在美国 FDA 上就已采用了吉非替尼作为 NSCLC 的一种主要靶向治疗手段,用贝伐单抗+5-Fu 一线治疗牵制型结肠癌。靶向治疗技术如何用于卵巢癌,以及怎样改善卵巢癌病人的生存率,从而提高预后,都已是当前医学上探讨的热点和课题。虽然 EGFR 在百分之三十至百分之七十的卵巢癌患者中发生的情况良好,有的数据还表明:根据 EGFR 和 LRP 的共同表现,可能被用来预测对卵巢癌的化疗耐药性,以及预后。表皮生长机制感受器(EGFR)是酪氨酸激酶家族成员,为原癌基因 c-erbB-1(HER-1)的基因产物,固定于细胞膜上,并可引起 DNA 的生长和蛋白质增殖,从而促使肿瘤细胞的增殖和血栓生成,导致细胞周期 G1→S 期失控^[6]。在以 EGFR 为靶点 gefitinib (ZD1839) 等药物的临床试验中,贝伐单抗为重组的抗血栓形成和内皮生长因子的单克隆抗体,具有防止血栓产生的功效。另有一份资料也表明:继将在顺铂治疗的基

础上完全应答的化学疗法之后,对于针对卵巢癌的生物维持疗法,贝伐单抗不管是化学单剂还是结合的顺铂,均有着明显的抗肿瘤功能,而且,也能够延长其生存期^[7]。南加州大学的研究证明了突变的 BRCA 一基因,能够通过干扰从卵巢细胞中所传递的生物讯息传播而诱发卵巢癌,研究人士推测,更有可能的原因是粒层细胞能够产生化学信号,抑制细胞生长。当细胞出现变化的时候,就无法获得上述信号而进一步的生长与分化,因而最终引起了卵巢癌的出现。在二零零八年的 ASCO 年会上报道了该药人体 i 期临床试验的最新成果,Fong 等人开展对 AZD 的临床二期随机测量。P-gp 药物为多药耐药基因 MDR 的转基因产物,为高能量的药物泵,可使许多功能和作用机理均不同的药物泵出细胞外,使胞内药物蓄积水平显著降低,因而抑制了化疗药物正常功能的发生其表达程度与耐药水平成正相关。GST- π 是谷胱甘肽 S 转移酶的一种亚酶。根据实验结果显示,与 GST- π 无特异性的结合作用能帮助药物通过形成的药物排流泵而流出,进而使之代谢并解毒。Vanhoefer 等学者指出,在耐药现象产生的早期阶段,由于福建广生堂药业股份有限公司- π 无特异性的结合作用,能协助 p-g p 所产生的药泵而外流,因此福建广生堂药业股份有限公司- π 与 p-g p 联合引起了早期耐药的出现。与标准化疗方法并没有交叉抗性,且具有协同效果^[8]。该药也曾在一些专业性较强的医学文献中证明对治疗卵巢癌有效。在治疗过程中,大部分患者情况基本保持稳定,且对病人耐受性良好。

4 靶向治疗联合治疗

细胞毒用药和靶向用药之间存在着不同的作用机理,所以共同使用时可以产生协同效果。细胞毒治疗和靶向药物结合使用的一般应用节奏式化疗,是通过降低细胞毒用药的用量、减少给药时间(如一日或一次给药)起到增强作用的目的。以后二星期内,每日一次环磷酰胺五十毫克可口服。半年期无进展存活率为百分之五十六,百分之二十四的患者部分得到缓解。科学家们指出,贝伐单抗和环磷酰胺的节奏性化学药物治疗对复发性 OC 有效,因此进行深入研究是十分必要的。Posadas EM 等人发现小分子结构的多靶点酪氨酸激酶抑制剂 sorafenib 和 bevacizumab,在服药期间根据患者的临床反应都表明了病人无法持久忍受,因此应该逐步探索 sorafenib 的药物剂量^[9]。表皮生长因子(EGFR)在百分之三十至百分之七十的卵巢癌中都出现过,并且和预后较差有关。GOG 公司还准备进行大量的随机数列三期临床研究,以评估靶向治疗作为卵巢癌一线疗法的效果。即患者对某种抗肿瘤药产生抗性的同时,对另外多种功能不同、作用机理不同的抗肿瘤药也出现交叉抗性情况。在一项针对性的研究中,百分之三十一的病人 CA125 水平下降,百分之五十到

百分之九十在治疗中取得明显的效果。该研究也证明, biricodar 在卵巢癌治疗中, 不具有较强的耐药性。在澳大利亚图拉克的伊莱莎山大学分校对卵巢癌的研究过程中, 对 Belinostat 治疗高致残率卵巢癌的多中心二期临床试验, 主要针对的是致残率比较高的卵巢癌的患者。研究人员还证明, Belinostat (Bel) 联合 TC 方案 (BelCaP) 在对铂类药物高度敏感, 并且对铂类耐药的高致残率卵巢癌病人中具有协同效果, 其成果仍有待关注^[10]。

5 综上所述:

卵巢癌靶向治疗已经取得了较大的进展, 然而仍有一些问题亟待解决。只有医学工作者不断地进行研究, 才能使治疗效果不断地增强, 以促进其更早、更有效地广泛应用于临床。

参考文献:

- [1]吴皓玥, 郑慧梅, 徐姗姗, 冯燕, 席咏梅. 卵巢癌脂代谢异常及相关酶抑制剂靶向治疗研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(3):383-396.
- [2]肖天龄, 李娜, 王娅丹, 尚美芳, 闫佳乐. 靶向治疗在卵巢癌中的研究进展[J]. 癌症进展, 2022, 20(14):1428-1433.
- [3]陈前润, 边策. 卵巢癌干细胞与卵巢癌化疗耐药和靶向治疗相关研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(6):432-435.
- [4]关慧鑫, 韩世愈. 卵巢癌肿瘤干细胞及其标志物与卵巢癌靶向治疗的研究进展[J]. 中国生育健康杂志, 2022, 33(1):90-93.
- [5]李荔枝, 谭亚琴. 卵巢癌分子标志物及靶向治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2021, 19(7):665-670.
- [6]朱丽芳, 梁志清, 王玲, 徐燕, 张广运. ¹³¹I 标记 VEGFR-3 高亲和融合多肽对荷人卵巢癌裸鼠靶向治疗的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 32(9):891-894.
- [7]周芳, 张英丽, 朱滔, 吴诗妍, 潘婷, 张平. 晚期上皮性卵巢癌靶向治疗的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(1):15-21.
- [8]赵婷, 石琴. 双调控肿瘤特异性溶瘤腺病毒对卵巢癌靶向治疗的研究[J]. 安徽医药, 2021, 25(1):4-8.
- [9]郭崇真, 曲连悦, 杜荣蓉, 阎成烜, 林建阳. 贝伐珠单抗治疗卵巢癌的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(23):2677-2682.
- [10]黄鹤, 邓婷, 冯艳玲, 刘继红. 上皮性卵巢癌治疗进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(5):13-17.