

卵巢癌研究进展

李艳伟

内蒙古医科大学 内蒙古呼和浩特

【摘要】恶性肿瘤对人类健康的巨大威胁不言而喻。妇科肿瘤是世界各地女性死亡的主要原因之一。卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是一种多见的妇科恶性肿瘤。在妇科恶性肿瘤中死亡率位居第一, 发病率位居第三。早期诊断的卵巢癌患者 5 年生存率较高。但早期的非特异性症状导致大多数患者发现时即晚期。目前治疗卵巢癌临床上多采用手术配合术后辅助化疗的方式。但晚期卵巢癌预后不良, 5 年生存率仍不到 40%。众多研究者积极投身到卵巢癌的相关基础研究和临床研究中, 并取得了非常显著的研究成果。本文就此对卵巢癌的相关研究进展进行综述, 并对其联系进行讨论, 以期可以为卵巢癌的发生、发展、治疗等方面提供有意义的可行的新思路。

【关键词】妇科肿瘤; 卵巢癌; 治疗; 基础研究

Progress in ovarian cancer research

LiYan wei

Inner Mongolia Medical University Hohhot City, Inner Mongolia China

【Abstract】 The great threat to human health of malignancy is self-evident. Gynecologic tumors are one of the leading causes of death in women around the world. Ovarian cancer (ovarian cancer, OC) is a common gynecological malignancy. Its incidence rate ranks the third among gynecological malignancies, but the mortality rate ranks the first. Patients with early diagnosed ovarian cancer have higher 5-year survival rates. But early unspecific symptoms are found late in most patients. At present, surgery and postoperative adjuvant chemotherapy are mostly used in the clinical treatment of ovarian cancer. However, advanced ovarian cancer has a poor prognosis, and the 5-year survival rate is still less than 40%. Many researchers have been actively engaged in the relevant basic research and clinical research of ovarian cancer, and have achieved very remarkable research results. This paper reviews the relevant research progress of ovarian cancer, and discusses its connection, in order to provide meaningful and feasible new ideas for the occurrence, development and treatment of ovarian cancer.

【Keywords】 Gynecological tumor; Ovarian cancer; Treatment; Basic research

妇科肿瘤包括卵巢、子宫、阴道和输卵管的恶性肿瘤, 是世界各地女性死亡的主要原因之一。其中子宫内膜癌、卵巢癌最常见, 尤其是卵巢癌 (ovarian cancer, OC)^[1]。在过去的 40 年里, 存活率只有很小的改善。卵巢癌因其早期症状不明显, 且不具备典型特征, 早期筛查特异性不高^[2]。尽管绝大多数的早期卵巢癌仍可治愈, 但当疾病进展到一定阶段时, 患者便会出现临床症状。根据组织病理学特征, 卵巢肿瘤可分为三种亚型。即上皮性肿瘤、性索-间质肿瘤和生殖细胞肿瘤。其中上皮性癌占卵巢癌的 80-85%。

卵巢上皮癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一。几乎 50% 的病例发生在 65 岁以上的女性中。同时, 它是女性癌症死亡的第五大常见原因^[3]。年龄的增长是大多数肿瘤最重要的危险因素。卵巢癌上皮癌的其他危险因素包括: 卵巢癌家族史、遗传风险、其他遗传性疾病、子宫内膜异位、肥胖等。

EOC 起源因组织类型不同而各异, 根据其形态和组织学差异进一步将其分为五大类: 高级别浆液癌, 粘液癌, 低级别浆液癌, 子宫内膜癌和透明细胞癌。其中 HGSC 是最常见的组织类型, 约占 EOC 的

75%，具有高度异质性，患者 80%对初始治疗敏感，但复发率高达 75%，预后差，晚期患者的 5 年生存率不足 30%^[4]。HGSC 起源于输卵管上皮 (the fallopian tube, FT) 或卵巢表面上皮 (the ovarian surface epithelium, OSE) 存在争议^[5]，但在 BRCA1 / BRCA2 突变基因携带者中，对预防性，降低风险的输卵管卵巢切除术期间切除的组织进行检查，发现输卵管远端存在称为浆液性输卵管上皮内癌 (STIC) 的癌症前体病变，而不是在卵巢中。由于病变通常在输卵管的脂肪中观察到，因此已经假定输卵管上皮是肿瘤起始的可能部位^[6,7]。OCCC 对传统的铂类药物治疗反应不佳，并与子宫内膜异位症、副肿瘤性高钙血症和血栓栓塞有关^[8-10]。OCCC 的发病率在西方国家较低 (~5%)，但在亚洲较高，尤其是在日本 (~25%)^[11-13]。OCCCs 的发生具有种族特异性，且与环境因素息息相关^[14]。且在 Chan 等^[15]的 SEER 的研究显示，OCCCs 的中危发病年龄 55 岁，与其他 EOC 相比，发病年纪偏小。OCCCs 中 Tp53 为野生型，且 BRCA1 / 2 胚系基因的突变率较低。主要突变为 PIK3CA，约 40%^[16]。

EOC 作为最致命的妇科恶性肿瘤，尽管目前有化疗和手术选择，但这种高致死率可归因于多种因素，包括晚期表现、远处转移等，给卵巢癌患者的治疗带来极大的困难，因此早期发现并及时采取有效的治疗措施是 EOC 患者获得高治愈率的唯一途径。糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125,CA125)作为常规筛查 EOC 的临床指标，目前已广泛应用于 EOC 的临床鉴别诊断以及辅助疗效评估，但其仍存在假阳性率高、鉴别诊断效能不够理想等缺点^[17,18]。人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4,HE4) 是一类新发现的有助于辅助诊断 EOC 的肿瘤标志物，正常人体中表达极低，但在 EOC 中呈高表达，对 EOC 的早期诊断、预后判断及指导治疗均具有很大帮助^[19-20]。Napsin A 对于 OCCC 的诊断中敏感性和特异性极高^[21]。

在肿瘤的发生发展中，早期发现尤为重要，但是关于不同分型的上皮性卵巢癌中，早期发现仍缺乏更为特异性的肿瘤标志物，需要经过更深一步的探讨研究。与此同时卵巢癌的治疗刻不容缓，尽管随着研究的住进深入，人们对卵巢癌的发病机制有了更深的探讨，但是卵巢癌的死亡率仍居高不下。目前，较为常

见的治疗方式为：原发性细胞和二级减灭手术、PARP 抑制剂、辅助化疗以及血管生成抑制类药物 (贝伐单抗)。其中化疗药物以铂类和紫杉醇较为常见，卡铂作为二代广谱铂类化疗药物，能够通过结合 DNA 分子抑制肿瘤细胞生成；紫杉醇是从裸子植物红豆杉树皮中分离纯化的天然次生代谢产物，具有高脂溶性和低毒副作用。它是一类新的抗微管药物，主要通过促进抑制微管蛋白的解聚，来抑制肿瘤细胞生长从而发挥抗肿瘤作用^[22]。能够稳定和增强微管蛋白的聚合，防止微管解聚，抑制细胞有丝分裂，从而发挥抗肿瘤作用^[23-24]。但是随着化疗药物的长期使用，好多患者都出现了复发性耐药，寻找一个新的、有效的治疗方式是十分必要的。卵巢癌疾病的进展是多种机制的结果，其中最重要的是血管生成，这是一种由大量正性和负性调节因子调节的复杂的病理和生理过程，肿瘤血管生成这一过程极端的复杂。但新生的血管基质不完善且结构及功能异常，微血管容易发生渗漏，肿瘤细胞更容易通过血道转移方式到达至其他部位；同时，肿瘤血管生成可以提供肿瘤细胞生长所需营养^[25]。因此，血管生成抑制类药物在肿瘤的生过程中显得尤为重要。贝伐单抗是美国首个获批准上市的抑肿瘤血管生成药物，在抑制血管生成的作用不可小觑。贝伐单抗是重组的人源化单克隆抗体，主要与 VEGF 结合，阻断 VEGF 诱导的血管内皮细胞增殖及其相应细胞因子的产生，进而阻断其下信号转导通路发挥作用，对卵巢癌尤其是复发耐药性卵巢癌有很好的治疗效果^[26]。目前，贝伐单抗普遍应用于多部位的肿瘤治疗，如张琪琳^[27]、慈明伟^[28]等证实贝伐单抗可以用来辅助治疗非小细胞肺癌；王月^[29]、益东晋^[30]等发现贝伐单抗可以用来治疗转移性结直肠，其抗血管生成的作用显著。但是，关于肿瘤的治疗需要不断的研究进步，有创新发现，且贝伐单抗作为辅助化疗药物，已被张轶群^[31]证实在贝伐单抗治疗非小细胞肺癌中伴随一系列不良反应，因此寻找新型且副作用小的辅助化疗药物十分必要。研究者们开展一系列临床研究以探索其治疗妇科肿瘤的疗效与安全性。许多小分子 TKI 药物，显示了一定的疗效，为患者带来生存获益。这其中的代表药是安罗替尼 (AL3818)。在抗血管生成的同时发挥抑制肿瘤生长的作用。既往研究证实，安罗替尼通过作用与 VEGF 受体 2，阻止 VEGFR2 的磷酸化来抑制下游信号传导途径，。已于 201

8 年获得国家药品监督管理局批准上市。经过众多研究者的不懈努力,现在已经对应用于晚期非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)、小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)、甲状腺髓样癌、腺泡状软组织肉瘤和软组织肉瘤患者治疗的安全性进行证实^[32]。目前,铂类化疗加抗血管生成治疗是复发转移宫颈癌(cervical cancer, CA)的标准一线治疗。然而对铂类化疗耐药的晚期 CA 患者预后仍然很差,二线及以后的治疗缺乏标准治疗。Xu 等人通过一项 II 期临床试验证实联合安罗替尼作为二线或后续治疗对既往化疗失败的晚期 CA 患者有效且安全。Yang 等人的回顾性队列研究评估了安罗替尼在一线治疗失败后转移性或复发性宫颈癌中的临床价值,并得到积极的结论。Zhu 等人通过临床研究支持了 Yang 等人的结论。

Liu 等^[33]研究评估安罗替尼联合紫杉醇/卡铂化疗治疗晚期卵巢癌患者的疗效及安全性,发现安罗替尼联合化疗对晚期卵巢癌患者的治疗效果较好且安全性较高,尤其是在未发生转移的患者中疗效更好。

临床中在常规使用化疗药物治疗疾病的基础上,为患者加用新型抗肿瘤药物治疗,能够起到协同配合作用效果^[34-36]。不仅对肿瘤标志物的指标改善有重要帮助,并且应用的给药方式也不会增加对机体免疫功能的损伤。治疗期间不良反应比较少,是一种值得推广应用的治疗方案。其中抗血管生成药物在妇科恶性肿瘤的治疗中广泛应用,其中安罗替尼作为一种新型的小分子抗血管生成药物且副作用较小,这为晚期或复发性卵巢癌肿瘤患者提供了一个新的选择,但是目前安罗替尼作用于卵巢癌的临床报道不足^[37-40],且具体作用机制尚有待更深入的探讨,伴随一大批学者不断的深入研究,安罗替尼在卵巢癌中的治疗将更加精准明确。其次,安罗替尼的长期安全性尚不清楚,有待进一步研究。安罗替尼已经明确的作用靶点主要为血管生成相关因子。所以还需要进行大量的实验明确其对人体心血管系统相关影响。Zhao 等人回顾了 62 例服用安罗替尼药物的不可切除的肿瘤患者的所有心血管情况,主要分析了安罗替尼对左心室射血分数(LVEF)和血压的影响。结果显示,60 名患者(97%)出现了高血压情况^[41]。其中有 25 名患者(40%)出现三级高血压。此外,他们还研究了安罗替尼在新生大鼠心肌细胞(NRVM)中的心脏毒性。结果显示,

在体外安罗替尼可以诱导大鼠心肌细胞死亡。但是研究者们认为对于不可切除肿瘤的患者,安罗替尼对其心血管系统的损害是可以接受的。一项 II 期和 III 期试验发现,其可能的不良反应包括真皮毒性、高甘油三酯血症、低钠血症和中性粒细胞计数减少,这在以往的临床试验中均未见报道。因此,随着安罗替尼相关研究数量的增加,将会逐渐明确其潜在的长期毒性。

参考文献

- [1] 刘晓宁,张明发,沈雅琴.和厚朴酚治疗妇科肿瘤的药理作用及其机制的研究进展[J].现代药物与临床,2022,37(06):1420-1424.
- [2] 汤梓莹,邓明港,宇传华,刘晴.中国卵巢癌疾病负担现状及趋势分析[J].国际妇产科学杂志,2022,49(02):222-227.
- [3] Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253.
- [4] 陈琳,杨红.上皮性卵巢癌类器官的基础和转化研究进展[J/OL].中国肿瘤:1-5[2022-06-28].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2859.R.20220623.1139.002.html>
- [5] Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma[J]. Ann Oncol,2013,24(Suppl 10):x16-x21
- [6] Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. Ann Oncol. 2013;24(suppl 10):x16-x21.
- [7] Liu CL, Yuan RH, Mao TL. The Molecular Landscape Influencing Prognoses of Epithelial Ovarian Cancer. Biomolecules. 2021 Jul 7;11(7):998.
- [8] Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, et al. Clear Cell Carcinoma of the Ovary: A Clinical and Molecular Perspective [J]. Int J Gynecol Cancer 2021;31:605-616.
- [9] Ku FC, Wu RC, Yang LY, et al. Clear cell carcinomas of the ovary have poorer outcomes compared with serous carcinomas: Results from a sin

- gle-center Taiwanese study [J]. *Formos Med Assoc*. 2018;117(2):117-125.
- [10] Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy[J]. *Cancer*. 2000;88(11):2584-2589.
- [11] Okamoto A, Schouli J, Yanaiharu N, et al. Somatic copy number alterations associated with Japanese or endometriosis in ovarian clear cell adenocarcinoma[J]. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116977. doi:10.1371/journal.pone.0116977
- [12] Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective[J]. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(4):605-616.
- [13] Itamochi H, Kigawa J, Terakawa N. Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*. 2008;99(4):653-658.
- [14] 靳成文,苏荣家.卵巢透明细胞癌研究进展[J].现代妇产科展,2020,29(12):947-949+952.
- [15] Chan JK, Teoh D, Hu JM, et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers[J]. *Gynecol Oncol*. 2008;109(3):370-376.
- [16] Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective[J]. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(4):605-616.
- [17] Schiavone MB, Herzog TJ, Lewin SN, et al. Natural history and outcome of mucinous carcinoma of the ovary[J]. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):480.
- [18] Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16[J]. *J Biol Chem*. 2001;276(29):27371-27375.
- [19] Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, Boracchi P, Biganzoli EM, Panteghini M. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review[J]. *Clin Pathol*. 2013;66(4):273-281.
- [20] 林燕玲,王瑛,黄颀,康灵,邢维珍,刘伟,黎先萍.血清miR-552-5p、HE4及CA125在上皮性卵巢癌中的表达及其临床价值[J].现代肿瘤医学,2022,30(13):2410-2414.
- [21] Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, et al. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3730.
- [22] Ma C. Effect of bevacizumab combined with chemotherapy on SDF-1 and CXCR4 in epithelial ovarian cancer and its prognosis[J]. *World J Surg Oncol*. 2022;20(1):154.
- [23] Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies[J]. *Oncotarget*. 2017;8(7):12389-12405.
- [24] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779-791.
- [25] 杜钢军,时小燕.治疗癌症的新途径:靶向肿瘤微环境[J].国际药学研究杂志,2011,38(05):336-340.
- [26] 殷爱军,李鹏,宋坤,姜洁,孔北华.安罗替尼在妇科肿瘤治疗中的现状及研究进展[J].现代妇产科进展,2022,31(05):384-388+393.
- [27] 张琪琳,丁玉峰,戴冰,舒亚民.培美曲塞联合贝伐珠单抗维持治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌成本-效果分析[J].中国药业,2022,31(10):106-111.
- [28] 慈明伟,刘楠,高璐璐.奥希替尼+培美曲塞及贝伐单抗三联化疗对EGFR突变型NSCLC的疗效分析[J].国际医药卫生导报,2022,28(10):1418-1421.
- [29] 王月,李蕾蕾,朱琳琳.贝伐珠单抗联合化疗治疗转

- 移性结直肠癌对患者血清 VEGF 和 TAP 水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(09):959-963.
- [30] 益东晋.抗生素对贝伐珠单抗治疗转移性结直肠癌疗效的影响[J].中外医疗,2022,41(14):95-98+120.DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2022.14.095.
- [31] 张轶群,琚长斌,李芳,刘睿,程玉峰.非小细胞肺癌患者贝伐珠单抗相关不良反应临床分析[J].药物不良反应杂志,2022,24(05):233-238.
- [32] Shen G, Zheng F, Ren D, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development[J]. Hematol Oncol 11, 120 (2018). doi.org/10.1186/s13045-018-0664-7
- [33] Sun L, Liu C, Li Y. Effect of PARP Inhibitor Combined with Bevacizumab on Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Epithelial Carcinoma. Comput Math Methods Med. 2022;2022:4600145. Published 2022 Jun 10. doi:10.1155/2022/4600145
- [34] Silk Ann W, Saraiya Biren, Groisberg Roman et al. A phase Ib dose-escalation study of troriluzole (BHV-4157), an oral glutamatergic signaling modulator, in combination with nivolumab in patients with advanced solid tumors.[J]. Eur J Med Res, 2022, 27: 107.
- [35] Kennedy Fiona, Shearsmith Leanne, Holmes Marie et al. Electronic patient-reported monitoring of symptoms during follow-up of ovarian cancer patients: a feasibility study.[J]. BMC Cancer, 2022, 22: 726.
- [36] Nanthamongkolkul Kulisara, Wattanapaisal Panote, Boonyapipat Sathana et al. Appendiceal tumors in patients undergoing primary surgery for mucinous ovarian tumors in a tertiary hospital, in Southern Thailand.[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022, 61: 657-662.
- [37] Lee Wen-Ling, Yang Szu-Ting, Wang Peng-Hui, Dehydroepiandrosterone (DHEA) adjuvant and poor ovarian responders.[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022, 61: 571-572.
- [38] Bernard Juliette, Mehros Wala, Gregoire Jean et al. Low BRCA1/2 germline mutation rate in a French-Canadian population with a diagnosis of epithelial tubo-ovarian carcinoma.[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2022, undefined: undefined.
- [39] Motallebi Mahzad, Bhia Mohammed, Rajani Huda Fatima et al. Naringenin: A potential flavonoid phytochemical for cancer therapy.[J]. Life Sci, 2022, undefined: 120752.
- [40] Fotopoulou Christina, Khan Tabassum, Bracinik Juraj et al. Outcomes of gynecological cancer surgery during the COVID-19 pandemic: an international, multicenter, prospective CovidSurg-GO Cancer study.[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, undefined: undefined.
- [41] Zamani Fatemeh, Abdolrazaghnejad Aghdas, Ameli Fereshteh et al. Struma ovarii: A case report and review the literature.[J]. Int J Surg Case Rep, 2022, 96: 107318.

收稿日期: 2022年6月15日

出刊日期: 2022年7月27日

引用本文: 李艳伟, 卵巢癌研究进展[J]. 国际医药研究前沿, 2022, 6(2): 15-19.

DOI: 10.12208/j.imrf.20220045

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS