

妇科肿瘤 的 化学治疗

FUKE ZHONGLIU DE HUAXUE ZHILIAO

主编 刘美华 李 平 段晓华 余 江

内蒙古科学技术出版社

妇科肿瘤的化学治疗

主 编 刘美华 李 平 段晓华 余 江

内蒙古科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

妇科肿瘤的化学治疗 / 刘美华等主编. —赤峰:
内蒙古科学技术出版社, 2008. 12
ISBN 978 - 7 - 5380 - 1771 - 7

I. 妇… II. 刘… III. 妇科病: 肿瘤—药物治疗
IV. R737. 305

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 196088 号

出版发行: 内蒙古科学技术出版社
地 址: 赤峰市红山区哈达街南一段 4 号
邮 编: 024000
出 版 人: 额敦桑布
责任编辑: 那 明
封面设计: 魏 巍
印 刷: 赤峰地质宏达印刷有限责任公司
字 数: 590 千
开 本: 787 × 1092 1/16
印 张: 20. 625
版 次: 2008 年 12 月第 1 版
印 次: 2008 年 12 月第 1 次印刷
定 价: 50.00 元

编委会

主 编:刘美华 李 平 段晓华 余 江
副主编:周彩霞 张玉美 胡子喻 王海霞
孙 霞 王 伟 安娜 张文轲
刘志梅 孙 燕 李玉芬 张希兰
贾会春

编委及所在单位:

刘美华	东营市人民医院
李 平	东营市第二人民医院
段晓华	胜利油田中心医院
余 江	胜利油田中心医院
周彩霞	东营市第二人民医院
张玉美	东营市第二人民医院
胡子喻	东营市人民医院
王海霞	东营市人民医院
孙 霞	东营市人民医院
王 伟	胜利油田中心医院
安娜	胜利油田中心医院
张文轲	胜利油田中心医院
刘志梅	东营市第二人民医院
孙 燕	东营市第二人民医院
李玉芬	东营市第二人民医院
张希兰	东营市第二人民医院
贾会春	东营市第二人民医院

前 言

妇科肿瘤的化学治疗发展很快,在技术和方法上发生了重要变革,但是国内尚没有一本系统地、全面地介绍妇科恶性肿瘤化学治疗的专著,广大从事这一领域工作的同道们殷切希望能有一部实用于当前临床工作的参考书面世。

本书的作者均系长期从事临床工作的专业人员。我们参考了大量有关妇科肿瘤的医学书籍和近年来的最新研究成果,结合临床实际,编写成了这部《妇科肿瘤的化学治疗》。该书并未完全拘泥于教科书似的章节编排,而是按照临床实际需要来写作,重点突出近年的新知识、新技术、新进展。主要目的是让广大医务工作者能进行知识更新。相信会对读者有所帮助。

本书共二十八章,近六十万字。由于编写这样的著作经验和作者水平有限,会存在不少缺点和问题,希望广大读者给予批评、指正和建议,以便我们再版时改进。

最后我们想强调的一点就是:此书只是介绍医学专业知识的专著,不能代替国家药典。临床上使用化疗药物时应注意参阅国家药典或药品说明书。

编委会

2008 年 10 月

目 录

第一章 妇科恶性肿瘤化疗概况	1
第二章 妇科肿瘤的分子生物学	4
第一节 C - Met 基因与妇科肿瘤	4
第二节 nm23 基因与妇科肿瘤	6
第三节 p53 基因与妇科肿瘤放化疗敏感性	9
第四节 survivin 与妇科肿瘤	12
第五节 雌、孕激素受体与妇科肿瘤	15
第六节 上皮型钙黏附蛋白与妇科肿瘤	17
第七节 米非司酮治疗妇科肿瘤	21
第八节 激素替代治疗与妇科恶性肿瘤的关系	25
第九节 妇科肿瘤与免疫、遗传学	27
第十节 DNA 甲基化与妇科肿瘤	31
第十一节 端粒酶与妇科肿瘤	34
第三章 妇科恶性肿瘤的分期	37
第四章 妇科肿瘤超声诊断	41
第五章 妇科肿瘤的化疗药物	45
第一节 常用的化疗药物	45
第二节 联合化疗常用药物组合	61
第三节 妇科肿瘤化疗辅助用药	66
第六章 妇科肿瘤化疗给药途径	78
第七章 妇科肿瘤的淋巴化疗	81
第八章 妇科肿瘤的介入化疗	85
第九章 妇科肿瘤化疗药物药理学	91
第一节 铂类抗癌药物研究概况	91
第二节 顺铂的药理学研究	94
第三节 顺铂耳毒性及防治	97
第四节 5 - 氟尿嘧啶的副作用与 DPYD 多态性	100
第五节 5 - 氟尿嘧啶剂型研究	102
第六节 P - 糖蛋白介导的多药耐药逆转	104
第十章 妇科肿瘤化疗并发症	108
第一节 妇科恶性肿瘤放化疗骨髓抑制及治疗	108
第二节 妇科化疗病人的院内感染	110
第三节 妇科肿瘤化疗病人口腔并发症的护理	111
第四节 妇科肿瘤化疗病人肾毒性的护理	113

第五节	妇科恶性肿瘤动脉化疗的并发症	115
第六节	妇科恶性肿瘤化疗病人的护理	117
第七节	化疗药物对卵巢功能的影响	120
第十一章	妇科肿瘤恶病质的药物治疗	123
第十二章	癌痛的护理	128
第一节	疼痛的护理概论	128
第二节	芬太尼透皮贴剂治疗癌痛的护理	130
第十三章	女性生殖道横纹肌肉瘤的治疗	131
第十四章	输卵管肿瘤	136
第十五章	卵巢肿瘤概论	138
第一节	卵巢肿瘤的流行病学	138
第二节	卵巢肿瘤的病理	140
第三节	卵巢肿瘤的扩散途径	146
第四节	卵巢肿瘤的诊断	147
第五节	卵巢肿瘤的鉴别诊断	150
第六节	卵巢肿瘤的治疗	152
第七节	卵巢肿瘤的预后	156
第十六章	卵巢癌的分子生物学	158
第一节	概 论	158
第二节	遗传性乳腺卵巢癌的易感基因	161
第三节	MUC1 黏蛋白与卵巢上皮性肿瘤	164
第四节	血管上皮生长因子与卵巢恶性肿瘤	169
第五节	激素与上皮性卵巢癌	172
第六节	端粒酶与卵巢肿瘤	176
第七节	HIF-1 因子与卵巢癌	178
第十七章	卵巢癌诊断进展	181
第一节	超声多普勒技术诊断卵巢肿瘤	181
第二节	免疫组化诊断卵巢肿瘤及瘤样病变	185
第三节	卵巢癌腹膜后淋巴结转移的诊断	189
第十八章	卵巢癌耐药	193
第一节	多药耐药与卵巢癌化疗	193
第二节	卵巢癌体外药敏试验	196
第三节	拓扑异构酶与卵巢癌耐药关系	199
第四节	恶性卵巢肿瘤化疗耐药机制及逆转	200
第五节	卵巢癌铂类化疗药物耐药性	205
第六节	卵巢癌药物敏感基因治疗	208
第十九章	卵巢癌化疗进展	211
第一节	卵巢癌化疗概论	211
第二节	紫杉醇治疗卵巢癌	213

第三节	六甲嘧胺治疗卵巢癌	216
第四节	维甲酸抗卵巢癌作用	218
第五节	卵巢癌腹腔热灌注化疗	221
第六节	卵巢癌腹腔化疗	223
第七节	晚期卵巢癌综合治疗	226
第八节	卵巢癌腹腔内化疗的护理	232
第九节	宫颈癌患者动脉植入药盒的观察与护理	233
第二十章	卵巢交界性肿瘤	236
第一节	卵巢交界性肿瘤病理学	236
第二节	卵巢交界性肿瘤的治疗	241
第二十一章	卵巢性索间质肿瘤的化疗	243
第二十二章	卵巢颗粒细胞瘤的治疗	246
第二十三章	卵巢生殖细胞瘤的化疗	250
第二十四章	子宫内膜癌	253
第一节	尿激酶型纤溶酶原激活剂与子宫内膜癌	253
第二节	多药耐药与子宫内膜癌化疗	257
第三节	环氧化酶 2 及其抑制剂与子宫内膜癌	259
第四节	经阴道超声诊断绝经后子宫内膜癌	262
第五节	子宫内膜癌的化疗	265
第六节	子宫内膜癌动脉化疗	267
第七节	子宫内膜癌分子生物学预后因素	269
第二十五章	子宫体癌化疗	273
第二十六章	宫颈癌	276
第一节	宫颈癌概论	276
第二节	宫颈癌分子遗传学	280
第三节	局部晚期宫颈癌新辅助化疗	282
第四节	宫颈癌的同步放化疗与新辅助化疗	285
第二十七章	子宫肉瘤	288
第一节	子宫肉瘤细胞遗传学	288
第二节	子宫肉瘤的化疗	290
第三节	子宫肉瘤治疗概论	292
第二十八章	滋养细胞肿瘤	296
第一节	妊娠滋养细胞疾病的发病机制	296
第二节	妊娠滋养细胞疾病的超声诊断	299
第三节	妊娠滋养细胞肿瘤多药耐药机制	302
第四节	妊娠滋养细胞肿瘤化疗	306
第五节	葡萄胎	311
第六节	恶性葡萄胎	314
第七节	绒毛膜上皮癌	316

第一章 妇科恶性肿瘤化疗概况

1946 年 Gilman 及 Philips 首次应用氮芥治疗恶性肿瘤,开创了肿瘤化疗的历史先河。半个世纪以来,随着分子生物学、细胞生物化学及细胞遗传学研究的进展,对细胞的增殖调节规律有了更进一步的认识。根据细胞动力学规律和细胞生物化学的特性,选用适当的药物和剂量,采用适当的给药途径,制定合理的综合给药方法,使恶性肿瘤的化疗方案有了长足的进步。新药的不断出现,化疗方法的不断改进,使恶性肿瘤化疗的疗效有了显著提高。妇科恶性程度很高的绒癌,单纯化疗的治愈率已达 80% 以上,不但使患者免除了手术之苦,而且保留了生育功能。对于死亡率居妇科恶性肿瘤首位的卵巢癌,化疗已成为不可缺少治疗手段之一。

一、化疗的依据

细胞增殖周期肿瘤细胞和正常细胞一样分为增殖细胞群和非增殖细胞群。

1. 增殖细胞群 能分裂、有增殖能力,可使肿瘤增大,对抗癌药物敏感,共分 4 个时期:①G1 期,DNA 合成前期,占整个周期的一半。②S 期,DNA 合成期,DNA 复制。③G2 期,DNA 合成后期。④M 期,有丝分裂期,发生增殖和有丝分裂。

2. 非增殖细胞群 G0 期的一部分细胞暂不分裂,处于静息状态,但有活力,是肿瘤复发的根源,对抗癌药物不敏感。另一部分为无存活能力的细胞,其结局是死亡。

二、新药的投入及合理用药

(一)新药的应用

20 世纪 60 ~ 70 年代常用的化疗药物有氮芥类、环磷酰胺、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤及更生霉素等。其中以环磷酰胺为代表的烷化剂一直居于“统治”地位。以氟尿嘧啶及更生霉素为首选药物治疗滋养细胞肿瘤已取得无可置疑的疗效。侵蚀性葡萄胎的治愈率几乎达到 100%。上世纪 80 ~ 90 年代相继出现的顺铂、紫杉醇、六甲嘧胺及 VP16,在卵巢癌的化疗中起了主导作用,特别是顺铂风行于世。顺铂为金属络合物,与 DNA 结合,引起交叉联结,从而破坏 DNA 的功能,并抑制细胞的有丝分裂,是一种细胞周期非特异性药物。铂类联合化疗对卵巢癌有 70% ~ 80% 的反应率,国内外应用广泛。治疗上皮性卵巢癌,国内以顺铂或卡铂联合环磷酰胺、阿霉素为主要方案,国外以顺铂或卡铂联合泰素为主要方案。2000 年开始应用拓扑替康 (topotecan) 作为卵巢癌化疗的二线药物,目前已广泛应用于临床。该药系水溶性喜树碱类衍生物,是拓扑异构酶 I 抑制剂,主要作用机制是在 DNA 复制过程中能特异地与拓扑异构酶 I DNA 复合物结合,最终导致 DNA 双链断裂,细胞死亡。

(二)合理用药

所谓合理用药,是指药物种类的选择、剂量的合理应用,并严格掌握疗程期限、停药指征以及联合用药的原则。

1. 化学药物选择的依据 ①癌细胞应对所用抗癌药物敏感。为此,应很好地了解药物的性能和各种肿瘤的生物学特征,“有的放矢”地选择用药。②尽可能减少药物的副作用或毒性反应。目前所用抗肿瘤药物,对正常细胞或多或少地都有损害。③根据细胞动力学(增殖周期)的特点,联合用药时应选用不同类别,作用于不同细胞周期的药物。

2. 联合用药的原则 上世纪 60~70 年代恶性肿瘤的化疗多为单一用药。此后随着对细胞增殖周期的深入了解,临床开始联合用药。联合用药不是随便几种药物同时应用,而应遵循以下原则:①每一种药物单独应用有效。②各种药物应具有不同的作用机制,分别作用于肿瘤细胞代谢的不同时期。③各药物之间的疗效有相加或协同作用。④各药物对主要器官的毒性作用应有所不同。经过近 20 年的研究及临床观察,目前已确定了比较固定的联合用药模式,特别对卵巢癌的化疗,国内外公认的化疗方案有以下几种:①上皮性卵巢癌的化疗方案。PAC(顺铂、阿霉素、环磷酰胺)、PC(顺铂、环磷酰胺)方案,作为一线方案。如卵巢癌复发或对一线方案耐药,可用二线方案的药物,最常用的有泰素、拓扑替康,另外还有 VP16、异环磷酰胺、六甲嘧胺等。②生殖细胞类卵巢癌的化疗方案。PEB(顺铂、VP16、平阳霉素)、PVB(顺铂、长春新碱、平阳霉素)、VAC(长春新碱、更生霉素、环磷酰胺)方案。以上方案绝大多数都有铂类药物(顺铂或卡铂)。2000 年以后,二线方案中又增加了 TP(拓扑替康、VP16)方案。

三、化疗方法的改进

恶性肿瘤化疗疗效受多种因素的影响,其中药物剂量、给药途径、用药时间及药物代谢是影响疗效的主要因素。经过多年的研究,上述问题有了很大改进。根据药物代谢的特点,用药的剂量、给药时间以及途径已更趋于合理。

卵巢癌的腹腔化疗已广泛用于临床,其优点包括:①肿瘤局部的药物浓度明显升高。②加强了药物和肿瘤细胞的广泛接触和渗透。③毒副作用小(循环中的浓度低)。④可经门静脉吸收治疗肝转移。理论上腹腔化疗是卵巢癌理想的化疗途径。但腹腔用药的选择应该慎重,并不是所有药物都可以用于腹腔化疗,必须选择吸收缓慢、腹腔渗透性低、对腹膜刺激性小,并能直接或通过代谢杀死肿瘤细胞的药物。目前最为理想的腹腔用药是铂类药物。另外,许多药物有剂量效应,即剂量与疗效成正比。但剂量过大副作用增加,对骨髓抑制明显。为了解决这一问题,可采用骨髓自体移植的办法,既可加大用药剂量以提高疗效,又不使骨髓受到过度抑制。我们曾应用此法对 5 例复发性卵巢癌进行治疗,取得了较好的疗效。

四、生物治疗的进展

卵巢癌的死亡率居妇科恶性肿瘤之首。尽管手术、化疗有了很大进展,患者 5 年生存率由上世纪 70 年代的 35% 左右上升到 90 年代的 50%,但因卵巢癌目前无法做到早期诊断,70% 以上就诊时已属晚期,现有的治疗方法难以治愈。因此,国内外许多专家另辟蹊径,想从根本上解决这一难题。故近年来以免疫治疗和基因治疗为代表的生物治疗的研究方兴未艾,并取得了某些突破性进展。

(一) 基因治疗

所谓基因就是存在 DNA 分子上的某些特定的片段。基因治疗就是将特定的克隆基因片段

导入肿瘤细胞,产生抑制或杀伤效应,以改变肿瘤细胞的行为或诱导肿瘤细胞死亡。

1. 自杀性基因治疗 基本原理是将某些特定酶的基因导入肿瘤细胞并进行表达,表达产物可将无活性或低毒性原药转化为具有较强毒性的药物,从而杀伤肿瘤细胞。此法 1986 年由 Moolten 首先采用。我国上海、广州等地医学院校也报道了应用自杀基因系统治疗卵巢癌的体外和动物试验。

2. p53 基因治疗 p53 基因是抑癌基因,它的突变可导致细胞生长失控,因此向 p53 基因突变的卵巢癌细胞导入野生型 p53 基因可使癌细胞凋亡。此外,有望用于基因治疗的还有多药耐药(MDR)基因、免疫增强性基因等。

(二)免疫治疗

免疫治疗的目的是通过提高机体的免疫识别能力(或肿瘤抗原的免疫原性)和免疫反应,解除患者的免疫耐药和免疫抑制状态。可分为主动免疫治疗和被动免疫治疗。主动免疫就是接种肿瘤疫苗。被动免疫治疗包括输入细胞因子、单克隆抗体及 T 细胞等具有免疫能力的物质。

妇科恶性肿瘤的化疗,经过几十年的研究,取得了长足的进步。特别是对滋养细胞肿瘤及卵巢癌的研究更加深入,从理论到临床都积累了不少经验。但由于化疗的耐药、用药的副作用等问题,以及尚未完全掌握药物的药理作用、给药途径及剂量的规律,对恶性肿瘤(除滋养细胞肿瘤外)化疗常难以治愈。卵巢癌治疗后的复发率仍高于 60%。近年来以免疫治疗和基因治疗为代表的生物治疗日益受到重视,也是今后治疗妇科恶性肿瘤特别是死亡率很高的卵巢癌的研究方向。

(刘美华 王海霞)

第二章 妇科肿瘤的分子生物学

第一节 C - Met 基因与妇科肿瘤

原癌基因 C - Met 属于生长因子受体类,编码肝细胞生长因子(HGF)受体,具有酪氨酸激酶活性。是细胞内信息传导的重要组成部分。HGF 激活的 C - Met 受体与细胞内的 PLC γ 、G 蛋白及多种癌基因产物直接作用,是细胞生长、分化的重要调节者。具有促进细胞增殖、分化、控制细胞移动、诱导细胞形态变化、细胞毒性等作用。C - Met 基因的激活与多种人类肿瘤的发生、发展、预后有关。C - Met 基因的深入研究对肿瘤的诊断、治疗、预后有着重要意义。

一、关于 C - Met

(一)C - Met 的发现

1971 年 Mcallister 建立了来源于人类骨肉瘤的细胞系,HOS 细胞系。尽管 HOS 细胞系来源于恶性肿瘤,但在体外培养时表现为扁平生长,而且没有致癌性。1975 年 Rhim 用 N - 甲基 - N 硝基 - N - 亚硝基胍(MNNG)处理 HOS 细胞得到了具有致瘤性的 MNNG - HOS 细胞系,其 DNA 可诱导 NIH3T3 细胞的转化。1984 年,Cooper 从第二轮 NIH3T3 转化的细胞中克隆出一个具有转化活性的片段,定名为 Met,并定位于 7 号染色体。后来的研究发现 Cooper 克隆出来的片段是重排激活后的 Met,含有来自 1 号染色体的 tpr(translocated promoter region)位点。c - DNA 测序表明 C - Met 表达的产物是跨膜蛋白,具有酪氨酸激酶活性。1991 年,Donald 等证明 C - Met 编码的蛋白产物就是肝细胞生长因子(HGF)受体。随着人们对 C - Met 的研究不断深入,对其结构、功能及其与癌变的关系有了更深入的认识。

(二)C - Met 蛋白是 HGF 特异的膜受体

C - Met 原癌基因的发现早于 HGF,但认识到 C - Met 是 HGF 的受体却是近年来得出的结果。通过对 C - Met 原癌基因 c - DNA 的序列测定分析,推测 C - Met 基因可编码一种具有生长因子受体结构和功能特征的蛋白。自 Bottro 等首次报到只有 HGF 才能导致人乳房上皮细胞 B5/589P145 β 的酪氨酸快速磷酸化。虽然许多生长因子(如纤维蛋白溶酶原和凝血酶原)与 HGF 有较高的氨基酸同源性,但均不能与¹²⁵I - rhHGF 竞争结合小鼠肝细胞表面受体。有人将高度纯化的 HGF 加到 GTL - 16 胃癌细胞中(该细胞高度表达 C - MET),发现 C - Met 蛋白酪氨酸磷酸化程度明显升高,而加入 PDGF 或其他生长因子均无效。Aaronson 等通过抗 C - Met 蛋

白抗体阻断 HGF 的作用后指出:结合于 C-MET¹²⁵I-HGF 能刺激 P145 β 发生磷酸化,去掉抗 C-Met 蛋白抗体形成的免疫复合物后,HGF 刺激应答的激酶活性重新出现。1991 年 Donald 等用类似的方法分离得到了 HGF-C-MET 的结合物,证明了 C-Met 蛋白为 HGF 特异的受体。

(三) C-MET 基因的结构与功能

C-Met 位于人类 7 号染色体长臂(7q31)。其完整的序列还未克隆出来,估计其大小为 100kb,在不同的组织和细胞系中 C-Met 的转录产物有多种。如 9.0、7.0、6.0、5.0、3.2 的 mRNA,这可能是由于转录的起始位点及剪切的方式不同而造成的。9.0kb 的转录产物在各种组织中普遍存在,而且含量丰富,是编码正常膜受体的转录产物。各种转录产物的功能还不清楚,但某些产物在特定的癌组织中出现,提示可能与特定组织的癌变有关。C-Met 受体在不同细胞、不同分化阶段作用的底物不同,使其在特定条件下表现出多种功能:①促进肝细胞、内皮细胞和黑素细胞的分裂。在体内促进肝损伤后的再生。②引起上皮细胞的分散,控制细胞的移动。③诱导细胞形态的变化。HGF 激活的 C-Met 受体的其他功能还有对鼠肉瘤细胞 180 的细胞毒作用,以及对 KB 细胞的抑制作用。间质起源的细胞(成纤维细胞和平滑肌细胞)产生的肝细胞生长因子(HGF)或离散因子(SF)作为 C-Met 受体的配体,形成 HGF/SF-C-MET 内分泌信号传导系统,调控胚胎发育、上皮生长和分化以及组织损伤修复过程。

二、C-Met 在妇科肿瘤中的研究及与激素受体的关系

C-Met 在妇科肿瘤中的研究还较少。自 part 报道在 17 例卵巢癌中有 9 例 C-Met 蛋白呈阳性表达后,Rosen 等用免疫印迹技术对卵巢癌中的 C-Met 表达研究表明:C-Met 在卵巢癌上皮癌中呈明显高表达,并且认为 C-Met 的高表达是肿瘤恶变的早期行为。C-Met 在内膜癌中的研究目前仅有 1 篇报道,Wagatsuma 等用免疫组化法对 14 例正常子宫内膜及 93 例子宫内膜癌标本进行研究,结果表明:C-Met 在正常子宫内膜中表达较少,阳性率为 14.3%且在分泌期及萎缩性内膜中几无表达。而 93 例子宫内膜癌中有 59 例呈阳性,并且与临床分期、组织学分级、淋巴浸润、生存率有关。经多因素分析,认为 C-Met 可作为判断内膜癌预后的指标。C-Met 与激素受体(ER)的研究,目前还不充分,Byers 等用免疫组化法在正常乳腺标本及乳腺癌标本中,对 C-Met 及 ER 的表达进行研究时发现:ER 阴性的乳腺癌中,C-Met 呈高表达,而在 ER 阳性的乳腺癌中表达减少。他们认为:造成乳腺癌中 C-Met 与 ER 表达差异的原因可能是 HGF 产生的调节环节发生改变,由上皮细胞产生的多种因子能刺激和抑制 HGF 的产生和表达,特别是 TGF- β ,随着上皮细胞增生、分化的改变,对 HGF 的产生、表达起抑制作用。另外间质细胞多少的改变也是调节 HGF 的重要因素。已确定创伤因子(injurin)对 HGF 的产生起促进作用。IL-1 α 、IL-1 β 也能刺激 HGF 的产生。关于 HGF 与其他一些因子如自身分泌活动因子、上皮生长因子、迁移刺激因子、肿瘤坏死因子、血小板源生长因子、TGF、IL-6 等的关系还有待于进一步研究。另外有研究表明:雌激素能明显增加肿瘤组织中 8kb 的 C-Met mRNA 的表达,推测 C-Met 编码的蛋白可能有与雌激素结合的位点,从而抑制 ER 的表达。而子宫内膜癌中 C-Met 的异常表达与 ER 的关系目前还未见报道。子宫内膜癌被认为是一种激素依赖性肿瘤,ER 已被确认为重要的预后因素之一,ER 阳性通常表示预后良好,并对激素治疗有效。但在一些研究中表明:ER 阳性的部分病例中,仍有部分预后较差且有约 20% 的病人对激素无效。造成这种情况的原因目前尚不清楚,可能是因为这部分病人中其细胞增殖并不依赖于激素,而受其他癌基因或抑癌基因的影响。因此我们设想如果能用 C-Met 与 ER 共同作为筛选预后及激素治疗

的指标,可以更加准确、有效地判断宫内膜癌的预后及激素治疗效果,使预后较差的宫内膜患者得到及时的化疗、放疗的治疗。因此 C - Met 与 ER 两者关系的进一步研究有重要的临床意义。

三、C - Met 在肿瘤研究中的展望

C - Met 原癌基因属于具有酪氨酸激酶活性的生长因子受体类,编码 HGF 受体类,其激活具有致癌性,属癌基因,但在某种条件下又有抑癌作用,其在肿瘤中的作用机制尚不清楚,对其确切机制的探讨以及对 HGF/MET 系统与其他配体/受体系统相互作用的研究将是十分诱人的。其能否成为一个判断肿瘤预后的指标,尚有待进一步证实。在激素依赖性肿瘤中其与 ER、PR 的关系的进一步研究将对肿瘤的诊断、治疗、预后有着重大意义。

第二节 nm23 基因与妇科肿瘤

一、结构与功能

(一) nm23 的起源和结构

nm23 基因是 1988 年首先由 Steeg 等在研究小鼠黑色素瘤 K - 1735 的亚细胞克隆株以及化学诱导大鼠乳腺癌细胞时,发现在与高转移性细胞克隆株相比,低转移细胞克隆株中有一种 cDNA 克隆的表达较正常要高出 10 倍左右,认为此 cDNA 为转移抑制物,称之为 nm23 (即 non-metastatic gene23)。1991 年 Steeg 等再次证实啮齿类动物中 nm23 的 mRNA 的含量与转移表型密切相关。nm23 属于多基因家族,包括 nm23 - H1、nm23 - H2、nm23 - H3、nm23 - H4、nm23 - H5 和 DR - nm23 多个基因,它们的 DNA 序列有高度的同源性,编码的蛋白产物具有二磷酸核苷酸激酶 (NDPK) 活性。nm23 基因定位于染色体 17q21.3,编码蛋白质产物为 NDPK,其分子量为 17kD。通过对 nm23 - H1 和 nm23 - H2 基因组克隆分析,两个基因呈前后排列,相隔 4kbp。两个基因在组成上十分相似,但调节成分相对独立。其中 nm23 - H1 基因定位于 17p11 - q11 之间,仅含有一个外显子,长度为 570bp,编码蛋白质的分子量约 18.5kD 多肽,nm23 - H2 基因位于染色体 17q21 - q22 之间,与 nm23 - H1 的核苷酸序列有高度的同源性 (83%),编码一种分子量为 17kD 的蛋白质,两者的产物与人红细胞的二磷酸核苷激酶 (NDPK) A、B 亚基高度相似,在一级结构上与多种属的 NDK 激酶和果蝇 awd 蛋白氨基酸序列有 50% ~ 90% 的一致性。后续研究表明 nm23 - H1 和 nm23 - H2 等位基因的缺失或基因突变与恶性肿瘤的转移倾向有关。DRnm23 定位于染色体 16q13,该基因包含 6 个外显子和 5 个内含子,有促进机体粒细胞分化和促使凋亡的生物学功能。

(二) 生物学功能

nm23 的生物学功能是参与体内磷酸核苷的生成,并在细胞分化和信号转导中起调节作用。NDPK 催化磷酸基到核酸 5' - 2 磷酸的转化反应,使二磷酸核苷 (NDP) 磷酸化为三磷酸核苷 (NTP),参与细胞生物的重要过程,通过与 GTP 蛋白如小管蛋白、延伸因子 I 及 P21 相互作用发挥信号转导及微管功能。此外,nm23 基因中丝氨酸 44 自磷酸化作用与 nm23 - H1 的抑制肿瘤转移的机制相关。如果 nm23 - H1 或 H2 中的一个等位基因失活,则可导致 NDPK 的 A、B 亚基

单位比例失调,使 NTP 产生不足,影响微管聚合,导致染色体畸变和非整倍体形成,从而促使肿瘤转移。此外还可通过 NDPK 提供的 GTP 介导对细胞黏合素信号反应变化,促进细胞运动而形成肿瘤的浸润与转移。也有人认为 nm23 可能属于分化基因,它促使细胞分化而使恶性降低,转移能力下降。也有观察到 nm23 可参与细胞微管集合和解聚过程以及干预某些基因的调节,尤其是 ras、ELA 等而起转移的负调控作用。

二、与妇科肿瘤的关系

(一) nm 基因突变或缺失与妇科肿瘤关系

国内徐忠华等对 nm23、P53 基因突变与膀胱癌生物学行为关系的研究中表明, nm23 基因突变发生在膀胱癌低分化组及有淋巴结转移组,其突变率两者分别为 14.3% 和 17.9%,提示两基因突变与肿瘤的进展或恶化有关。Jacobs I 等用 PCR - 杂交技术对卵巢癌的研究也表明被 nm23 和 GH 定界的染色体 17q12 区存在等位基因缺失,在卵巢癌转移部位,此等位基因的缺失与杂合型缺失相一致,而后者先于转移的发生,从而提示染色体 17q 区可能是卵巢癌发生的重要功能区。Viel A 等从 nm23 的 DNA 和 RNA 水平分析表明,在卵巢癌细胞株中存在高频率的 nm23 等位基因杂合型缺失(达 76%),而重型卵巢癌和子宫内膜样癌缺失率更高(85% VS 93%),分化不良的卵巢癌缺失率最高达 89%,且其 nm23 的 RNA 水平与淋巴结转移呈负相关($P < 0.001$)。

(二) nm23 基因、蛋白表达与妇科肿瘤的关系研究

卵巢癌:在妇科肿瘤中, nm23 与卵巢癌的关系研究最多,但与其生物学行为的关系存有争议。Leary JA 等用 RT - PCR 技术研究表明 nm23 - H1 (非 nm23 - H2) 的 mRNA 水平在卵巢癌转移细胞株较原发癌高,并通过 Southern blotting 分析法检验了 nm23 等位基因的缺失率,在 NME1 (nm23 - H1) 位点达 73%,但无论从 mRNA 或 DNA 水平分析均无发现 nm23 的表达与临床分期、组织类型或病人的生存期有相关性。同样, Baekelandt M 等用免疫组化方法对 185 例卵巢癌患者研究表明, nm23 蛋白表达率在上皮细胞和基质细胞均为 72%,但其表达与卵巢癌预后无关。而 Scambia G 等对 107 例卵巢癌研究表明 nm23 - H1 和 nm23 - H2 的表达呈直接相关,且有 68% 的标本显示 nm23 - H1 的表达,无淋巴结转移者表达明显高于有转移者($P = 0.049$),高表达 nm23 - H1 者有低的表皮生长因子受体反应率($P = 0.012$),且 6 年无病生存期明显高于 nm23 - H1 阴性表达者($P = 0.0056$),多变量分析表明 nm23 - H1 的表达与卵巢癌的临床分期、腹水有无相关,与无病生存期呈正相关,认为 nm23 可作为卵巢癌独立的预后指标。Qian M 等研究表明 nm23 - H1 在网膜转移的卵巢癌中其表达低于原发卵巢癌,揭示 nm23 - H1 与肿瘤的浸润阻止过程有关。宫颈癌: Huang Y 等研究表明 nm23 在正常宫颈上皮、宫颈瘤样变、良性瘤、宫颈癌中均有表达,其中在正常宫颈上皮表达率为 90%,癌细胞株为 70.5%,腺鳞癌的免疫反应性大于腺癌,低分化癌大于高分化癌,但多因素分析 nm23 表达与肿瘤的大小、血管浸润、周围浸润、分化级别、淋巴结转移无统计学相关性。也有学者认为 nm23 的免疫反应性虽在正常宫颈组织、肿瘤中均有表达,但反应范围、强度不一,大多数鳞状细胞癌发生在上基底细胞层呈弱免疫反应性,宫颈瘤样变 I ~ II 级分别于上皮层、基底层和下 2/3 上皮层呈中或强免疫反应性,级的免疫反应性明显减少或缺乏,与宫颈鳞癌间无统计学差别。Sastre Garau X 等研究表明,在宫颈癌细胞 nm23 的免疫反应主要发生在细胞质膜,此可能与核糖体的存在有关,但无细胞核及微管或其他细胞内基质着色,而在非恶性基质细胞质内有轻微的免疫反应发生在

胞质内核糖体,此结果揭示在肿瘤的发生发展中 nm23/NDPK 可能有不同的作用。然而 Morimura Y 等对宫颈腺癌的研究却表明,nm23 强表达者有高的肿瘤复发倾向,且无病生存期短,但病人的整个存活期强表达与弱表达者没有不同,他们认为 nm23 是反映肿瘤的增殖活性指标而非肿瘤转移抑制基因。Sarac E 等认为 nm23 表达与淋巴结转移的个数呈负相关,与肿瘤分化程度、肌层浸润深度、周围浸润及淋巴结转移无关。子宫内膜癌:Srivatsa PJ 等对 234 例子宫内膜癌研究表明,67.5% 呈 nm23 强表达,但其着色密度或部位(细胞核或细胞膜)与临床分期、染色体倍数状态、组织类型、子宫浸润深度、存活时间无统计学相关性。但 Marone M 等的研究却表明正常子宫内膜、子宫内膜癌均有 nm23 - H1、nm23 - H2 的表达,两者表达呈正相关,nm23 的水平与淋巴结转移呈负相关(分别为 $P < 0.007$ 、 $P < 0.009$)。此外,nm23 - H1 水平与子宫内膜癌浸润深度呈负相关,揭示 nm23 可作为新的预后标志物,同时对治疗子宫肿瘤提供新的方向。滋养细胞瘤:国外未见此类疾病报道。国内徐建立等研究表明,正常早孕绒毛或葡萄胎的 nm23 - H1 表达明显高于妊娠滋养细胞瘤($P < 0.01$),在滋养细胞瘤中,侵蚀性葡萄胎较绒毛膜癌表达强($P < 0.05$),在 WHO 分期中 I、II 期表达高于 III、IV 期,非高危组表达高于高危组,揭示 nm23 与滋养细胞瘤的转移、预后等有关。

(三)nm23 基因与其他基因联合表达对妇科肿瘤的影响

Mandai M 等研究表明,单独 nm23 - H1 低表达、C - erbB - 2 过度表达及 nm23 - H1 低表达同时伴随 C - erbB - 2 过度表达与宫颈腺癌的不良预后有关,而在宫颈鳞癌中没有发现这种相关性。同样 Mandai M 等卵巢恶性肿瘤的研究也表明,nm23 - H1 和 nm23 - H2 及 C - erbB - 2 和 C - erbB - 3 的 mRNA 水平恶性组明显高于良性组,nm23 - H1 与 C - erbB - 2 和雌激素受体表达呈正相关($R = 0.58$, $P < 0.05$),但 nm23 与卵巢癌的组织类型或局部浸润及外周浸润无关。而在早期卵巢癌及合并淋巴结转移者有低的 nm23 - H1 和 nm23 - H2 的 mRNA 水平,此结果揭示 nm23 基因表达,尤其是 nm23 - H1 的激活伴随 C - erbB - 3 和 C - erbB - 2 的过表达,nm23 - H1 表达的减少与淋巴结和/或处转移相关。

(四)nm23 与凋亡的关系

Volm 等对非小细胞肺癌研究表明,nm23 - H1 表达与凋亡有直接相关性,但机理不清楚。Martinez 等在过表达 DRnm23 的脊髓前体 32Dc13 细胞中研究表明,与 NDPK 活性有关 DRnm23 的两种特殊基因突变型 H34Q 和 S136P 能粒细胞分化和诱导 32Dc13 细胞凋亡,其机理可能为在线粒体内,蛋白质与蛋白质之间的相互作用的结果,因为其突变发生部位均位于线粒体亚细胞位点。至于 nm23 与妇科肿瘤的关系国内外未见报道。

(五)nm23 与妇科肿瘤治疗关系研究

Ferguson 等在体外实验中,对转染了 nm23 的鼠黑色素瘤 K - 1735TK 细胞株、人乳腺癌 MDA - MB - 435 细胞株和卵巢癌 OVCAR - 3 细胞株,单用顺铂注射后,转染 nm23 的鼠黑色素瘤 K - 1735TK 细胞株较未转染 nm23 者肺转移灶明显受抑,实验组较对照组对顺铂的敏感性提高 2 ~ 15 倍。尽管 nm23 增加顺铂化疗敏感性的机理不清楚,但这些信息提示肿瘤细胞 nm23 高表达可作为对联合顺铂化疗肿瘤的一种潜在治疗措施。同样,Scambia G 等对卵巢癌的研究也表明,高表达 nm23 - H1 者有明显高的化疗反应性($P = 0.012$)。总之,尽管近年来 nm23 被认为是最有前途的肿瘤转移抑制基因,但其与妇科肿瘤关系尚存争议,如何利用 nm23 了解妇科肿瘤的发病机制、作为治疗的靶物质及增加转移癌细胞中 nm23 表达,推动妇科肿瘤治疗的发展均值得进一步探讨。

第三节 p53 基因与妇科肿瘤放化疗敏感性

野生型 p53 基因功能丧失被认为是人类恶性肿瘤最常见的分子改变,也是细胞出现癌变的一个重要原因。许多研究显示,p53 基因突变与大多数恶性肿瘤对化疗或放疗的耐受性有关。放化疗在妇科恶性肿瘤治疗中占据着重要的地位,对 p53 基因与妇科肿瘤放化疗敏感性的深入研究,可能为改善妇科恶性肿瘤尤其是卵巢癌患者的预后取得实质性进展。

一、p53 基因、凋亡与肿瘤放化疗

研究证明,细胞接受损伤刺激(包括放化疗)后,所发生的一系列变化与 p53 基因调控有关。当射线或化疗药物引起细胞 DNA 损伤后,p53 基因的表达产物 p53 蛋白通过其羟基端可直接识别 DNA 损伤,同时激活抑癌基因 WAF1/CIP1,后者通过抑制增殖细胞核抗原和多种细胞周期素,使分裂细胞阻滞于 G1 期,保证细胞有足够的时间修复 DNA 损伤;如果细胞损伤严重,DNA 损伤未能得到及时修复,则 p53 蛋白可能会转而上调 bax 基因及(或)下调 bcl-2 基因,引起细胞凋亡(apoptosis)。大多数抗癌药物都能引起其敏感细胞的凋亡,化疗药物的抗癌效果不仅仅取决于药物对靶细胞的直接作用,更在于引起肿瘤细胞凋亡的能力。放射治疗癌瘤使之发生萎缩过程中,凋亡起着重要的作用。从某种意义上讲,不同肿瘤对放化疗的反应不同,主要是因为各种细胞对凋亡的阈值不同,对放化疗有抗性的肿瘤实质上是不能活化其凋亡途径。理论上,wtp53 基因可以通过上调 bax 等基因诱导细胞凋亡,增强癌细胞对化疗和放疗的敏感性,但也可能通过促进凋亡抑制基因如 bcl-x 的表达或其他途径而使细胞对放化疗的敏感性降低。wtp53 基因功能丧失时,上述机制失控,除了与肿瘤发生有关外,与肿瘤细胞耐药性也密切相关。wtp53 基因突变可能降低肿瘤细胞对化疗药物及射线的易感性,提高细胞损伤刺激凋亡的阈值,同时突变的 p53 蛋白对野生型 p53 功能的内在抑制能力的不同会导致敏感性的差异。虽然体内尚有其他机制可以触发凋亡,p53 基因并不是凋亡途径中必不可少的成分,但大多数抗癌药及放疗诱导凋亡都是由 p53 基因调控的。

二、p53 基因与妇科肿瘤化疗敏感性的研究

许多实验室研究发现,在药物敏感的肿瘤细胞内 p53 基因多无突变,药物容易诱发凋亡;在有耐药性的肿瘤细胞内 p53 基因多发生突变,不易诱发凋亡。有学者报道 60 种癌细胞系中 p53 状态与其对 123 种抗癌药敏感性的影响,发现与含有野生型 p53 基因的细胞相比,存在 p53 基因突变的细胞对大多数抗癌药物的敏感性下降。实验研究表明,将野生型 p53 基因导入有 p53 基因突变或缺失的肿瘤细胞内,用药物后易诱发凋亡,即增加了药物化疗敏感性,但此法具有细胞选择性和药物选择性。有报道,对 9 种人卵巢癌细胞的研究,发现转染野生型 p53 基因并不能提高其对泰素的敏感性,认为泰素介导的细胞毒性与 p53 蛋白表达无关。另有研究将 HPV-16E6 基因导入含野生型 p53 基因的 A2780 细胞中,却发现 p53 基因失活后的 A2780 细胞对顺铂的敏感性增强 3~4 倍,进一步分析显示二者的细胞凋亡率相同,但后者细胞坏死增多,认为是由于 wtp53 基因功能丧失导致 G1 期停滞消失,DNA 损伤修复减少所致。由此可见,细胞在