

子宫内膜异位症相关性卵巢癌发病机制及靶向治疗的研究进展

赵 晶, 张 勤, 刘 健(综述), 王海琳(审校)

基金项目: 甘肃自然科学基金项目(编号:20JR5RA151)

作者单位: 730000 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院(甘肃省人民医院)(赵 晶,张 勤); 730000 兰州,甘肃省人民医院妇科(刘 健); 710100 陕西,西安国际医学中心医院妇科(王海琳)
作者简介: 赵 晶(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向:妇科肿瘤的诊疗。E-mail:1050924765@qq.com
通信作者: 王海琳(1964-),女,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:妇科肿瘤的治疗。E-mail:Wanghailinyx@163.com

【摘要】 子宫内膜异位症(ES)是临床上常见的女性疾病,表现为盆腔疼痛、不孕症或附件包块等。ES一直被认为是发生 ES 相关性卵巢癌(EAOC)的潜在危险因素,主要包括子宫内膜样和透明细胞两种类型,是上皮性卵巢癌的亚组。目前,EAOC 的危险因素和发病机制仍不完全明确。该文对 EAOC 发病机制及靶向治疗的研究进展作一综述。

【关键词】 子宫内膜异位症相关性卵巢癌; 分子生物学; 遗传学; 治疗
【中图分类号】 R 737 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2021)11-1147-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.11.21

Research progress in the pathogenesis and targeted therapy of endometriosis-associated ovarian cancer
ZHAO Jing, ZHANG Qin, LIU Jian, et al. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine (Gansu Provincial Hospital), Lanzhou 730000, China

【Abstract】 Endometriosis (ES), manifested as pelvic pain, infertility or adnexa mass, is a clinically common female disease. ES has always been considered as a potential risk factor for the development of endometriosis-associated ovarian cancer(EAOC), and EAOC is a subgroup of epithelial ovarian cancer(EOC), mainly including endometriosis-like and clear cell types. At present, the risk factors and pathogenesis of EAOC are still not completely clear. This paper reviews the research progress in the pathogenesis and targeted therapy of EAOC.

【Key words】 Endometriosis-associated ovarian cancer(EAOC); Molecular biology; Genetics; Therapy

子宫内膜异位症(endometriosis,ES)的特征为子宫腔外存在子宫内膜样组织、腺体和间质,是女性常见的盆腔部位临床疾病,其影响较多的部位是卵巢、后路盲点、输卵管、膀胱以及大小肠^[1]。该病已有将近 160 年的广泛研究^[2],但因其复杂发病机制仍存在争议。ES 具有恶性潜能,主要在分子学、基因组学和免疫学等方面发生病变,可能是 ES 相关性卵巢癌(endometriosis-associated ovarian cancer,EAOC)的前体。本文对该疾病发病机制及靶向治疗综述如下。

1 EAOC 分子学和遗传学相关研究

早在 1925 年,有学者首先提出了 ES 与卵巢癌恶变之间的潜在相关性^[3],而 Scott 进一步定义 EAOC,

包括卵巢透明细胞癌(ovarian clear cell carcinoma,OCCC)、卵巢子宫内膜样癌(ovarian endometrioid carcinoma,OEC)和稀有的血清黏液性肿瘤(serum mucinous tumor,SMT),而 EAOC 中最常见的类型为 OEC^[4]。目前有研究提出 ES 与卵巢癌存在多种分子通路联系,包括炎症反应、氧化应激、雌激素水平升高、出血以及基因突变等。Met 信号通路可能在透明细胞癌的发生、发展中发挥重要作用^[5]。ES 根据组织学非典型性的程度分为典型性和非典型性,其中非典型 ES 特别危险^[6],被认为是连接典型 ES 和 EAOC 的中间前体。其发病机制主要包括以下方面:

1.1 炎症反应 炎症为肿瘤微环境中的常见状态,

Cai 等^[7]发现,炎症小体中的 4 个复杂基因(AIM2、NLRP3、NAIP 和 PYCARD)和炎症小体相关途径基因中的 5 个基因(TOLLIP、NFKBIA、TLR1、TLR7 和 TNF)在患者中表现出较高的表达水平,其形成的炎症小体复合物与其他组成部分,例如核苷酸结合结构域和富含亮氨酸重复序列的蛋白质(NLR)协同作用,以激活其膜受体的促炎性细胞因子(例如 TLR、TNF、INF 和 P2RX7)和引发、增强炎症反应的相关途径。有学者提出 ES 和 EAOE 之间的炎症小体的工作模式,在卵巢 ES 的微环境中,特定的损伤相关分子模式可能导致炎症小体复合物通过炎症前细胞因子激活炎症反应前的活性蛋白酶,从而导致炎症^[8]。随后,持续的慢性炎症激活了与 γ -体相关的基因和癌基因的过度表达,诱导了 EAOE 的致癌作用^[9]。通过免疫组织化学染色分析 ES 和 EAOE 中 AIM2 的表达,在卵巢癌转化中鉴定了与炎症相关的基因,实验结果显示,临床 EAOE 样品中 AIM2 的表达水平较高,而 ES 样品中的 Ki-67 则更高,从 ES 到 EAOE 呈逐渐增加的趋势,表明 AIM2 在 EAOE 转化和疾病进展中具有重要作用^[10]。

1.2 氧化应激 为了统一与 ES 和相关癌症的发病机理有关的不同因素,从而提出了氧化应激假设。在这种假设下,月经逆行的反复发作导致经血渗入子宫内膜异位囊肿和盆腔,并释放血红蛋白(hemoglobin, Hb)、游离铁和血红素,持续暴露于高血红素浓度会使组织暴露于高氧化应激和反应性氧化物质(reactive oxidizing substances, ROS)的形成,ROS 具有促进 DNA 损伤和早期致癌作用。子宫内膜异位囊肿中的铁属于血红素铁,而不是游离铁^[11]。通过抗氧化作用,血红素铁被超氧阴离子氧化为高铁血红蛋白,ES 患者的血清和腹膜液中一氧化氮可分解代谢从氧合血红蛋白到高铁血红蛋白的反应,进一步诱导自由基的产生,从而破坏 DNA,致使几种肿瘤抑制基因(如 ARID1A、P53、PTEN)失活,促进异位内膜发生恶变,这表明氧化应激和抗氧化剂之间的失衡有利于 EAOE 的发生^[12]。因此,ES 恶性转化的概念表明,铁代谢参与 ES 的恶性转化为两步,先是血红素代谢的副产物诱导 ROS 和氧化应激,然后合成抗氧化剂,具有抗凋亡和肿瘤起始的作用。

1.3 表观遗传学和雌激素水平改变 目前正在研究表观遗传基因调控在 ES 和 EAOE 中的作用。EAOE 尽管具有普遍的常见遗传畸变,但其生物学行为却有所不同,可能是表观遗传基因沉默或激活的结果。EAOE 的两种主要类型是 OCCC 和 OEC,具有不同

的生物标志物,肝细胞核因子 1 β (HNF1 β)是 OCCC 组织学的生物标志物,但不是 OEC 的生物标志物。在 OCCC 和邻近的 ES 中均发现 HNF1 β 阳性细胞, HNF1 β 主要作用是促进糖原合成、抗氧化防御、抗凋亡和对化学疗法的抵抗。HNF1 β 在透明细胞癌中过表达,上调糖酵解并增加乳酸的产生,可避免癌细胞产生过多 ROS,从而在子宫内膜癌中具有生存优势。此外, HNF1 β 上调谷胱甘肽和抗氧化剂的合成,有利于癌细胞的生存。而 OEC 具有高表达的雌激素受体(estrogen receptor, ER),分为 ER α 和 ER β ,该表达明显高于透明细胞癌^[12]。雌激素受体的表达易动态改变,例如通过表观遗传(甲基化、乙酰化)改变或血红素结合,在 ES 中, ER β 甲基化不足,因此该蛋白过表达,但 ER α 较低,ES 中 ER 的上调和高雌激素状态可能导致其恶性转化为 OEC。ER 的过表达实际上与 OEC 和 OCCC 的预后较好有关,而在癌症进展中没有作用^[13]。有研究认为,ER 基因启动子的低甲基化与 EC 中 HNF1 β 基因启动子的高甲基化相关,低 ER 和高 HNF1 β 的组合是 OEC 的潜在标志^[14]。此外, EAOE 中涉及的表观遗传修饰还包括 DNA 甲基化、非编码 miRNA 和组蛋白修饰^[15]。研究显示,在 ES 和卵巢恶性肿瘤之间,存在共同表观遗传学特征。DNA 甲基化是可遗传的表观遗传事件,发生在 CpG 二核苷酸序列内胞嘧啶的 C-5 位置,常导致基因转录抑制^[16],当激活的癌基因被转录并且该蛋白具有活性时,基因的高甲基化有助于癌症的发生。

1.4 基因突变 在 EAOE 和邻近的良性 ES 中都发现了相似的基因突变,这表明它们具有共同的克隆起源^[17]。在良性子宫内膜异位囊肿、OEC 和 OCCC 中均发现了抑癌基因突变,揭示抑癌基因可能参与 ES 的早期恶性转化^[18]。一项研究显示,在 EC 和 OCCC 中, ARID1A 蛋白表达的丢失频率很高, ARID1A 表达的丧失和肿瘤抑制功能的丧失是由 ARID1A 中的突变引起的,因此, ARID1A 突变的存在被认为是 ES 恶性转化中最重要的遗传改变^[19]。最近, Ishikawa 等^[20]使用一种称为“液体显微解剖”的方法,发现在 EAOE 中高频率的 ARID1A 突变,其中 40.0% 的 EC 和 33.3% 的透明细胞癌的 ARID1A 和 p53 都有体细胞突变。ARID1A 突变经常与其他突变同时发生,从而导致磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT 途径激活^[21], PI3K/AKT/mTOR 是哺乳动物细胞中的一种信号通路,可维持重要的细胞活性。PI3K 途径在响应生长因子、激素和细胞因子的细胞增殖和存活中起关键作用。

PI3K 途径在包括子宫内膜癌、子宫颈癌和卵巢癌在内的各种类型的癌症中经常发生变化^[22-23]。

1.5 异常免疫状态 有研究表明,ES 妇女几乎所有类型的免疫细胞功能异常:(1)T 细胞反应性降低和 NK 细胞毒性;(2)B 细胞的多克隆激活和抗体产生的增加^[24];(3)腹膜巨噬细胞数量增加和活化^[25];(4)凋亡途径的改变,以及恶性介质的变化,由内吞作用发展卵巢癌的潜在过程^[26]。

2 靶向治疗

关于 ES 的管理,欧洲人类生殖与胚胎学学会指南建议,即使 ES 会增加患卵巢癌的风险,也无法降低其发生率,不应过度进行治疗^[27]。但有研究仍然强调 ES 发生恶性转化的风险,并提出“预防恶性转化”的概念,特别是在 40 岁以上的患者中,出于组织学恢复的目的考虑行卵巢切除术^[28]。目前尚无管理 EAOC 患者的既定指南,根据组织学类型和疾病阶段的不同和疾病的稀有性,治疗方法有多种,包括预期治疗、辅助化疗、放疗或联合治疗^[29]。对于 EAOC,尤其是对于化疗耐药的 OCCC,新型靶向治疗的发展将在改善 EAOC 的预后中起重要作用。

2.1 血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody,VEGF)抗体 治疗 VEGF 单抗(贝伐珠单抗)多用于与化疗联用的一线治疗中,以及作为单药治疗晚期和铂耐药性复发性卵巢癌。与子宫内膜异位相比,EAOC 中血管生成因子 VEGF 的表达显著升高,而在 OCCC 病例中 90% 以上都表达了 VEGF^[30]。目前,作为血管生成抑制剂的抗 VEGF 抗体已被广泛用于包括 EAOC 在内的卵巢癌^[31]。多项临床试验结果表明,该药显著增加卵巢癌患者无进展生存期^[32]。尽管没有数据证实,抗 VEGF 抗体比其他组织学类型更可能在 EAOC 中有效,但将来在与其他药物联合使用时有可能获得较好的效果。

2.2 聚(ADP-核糖)聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase,PARP]抑制剂 PARP 抑制剂已被证明对卵巢癌有效,尤其在具有 BRCA 突变的复发性卵巢癌的应用中具有明显优势^[33],其 BRCA1/BRCA2 基因突变导致同源重组缺陷,尽管在 6%~8% 的 EAOC 中发现同源重组缺陷,PARP 抑制剂仍然对该突变有效^[34-35]。

2.3 免疫疗法 免疫疗法主要包括抗程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1,PD-1)/程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1,PDL-1)抗体和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(anti-cytotoxic T lymphocyte associated protein 4,CTLA-4)抗体,主要增

强对免疫介导的识别和癌细胞的特定攻击^[36]。在针对耐药性卵巢癌的抗 PD-1 抗体 nivolumab 的 II 期临床试验中,20 例患者中有 2 例完全缓解,总缓解率为 15%,其中 1 例是病理性 OCCC^[36]。此外,抗 PD-1 抗体 pembrolizumab 对晚期和复发性卵巢癌的 II 期临床试验验证了 376 例 OEC 复发患者的抗 PD-1 抗体 pembrolizumab 的抗肿瘤活性和安全性,整体队列的缓解率为 8%,而 OCCC 患者的缓解率为 15.8%,高于其他组织病理学类型^[37]。这些试验的结果表明,除其他 EAOC 外,免疫疗法更可能对 OCCC 效果更好。

3 结语

ES 发病时间较长,时间窗不被重视,严重影响患者的生活质量,甚至发生恶变。随着研究技术的发展,ES 和 EAOC 相关的分子途径被越来越多的学者发现,有望为该疾病提供新的诊断标志物和相关预后检测点,为监测肿瘤的复发、预测肿瘤恶性程度和患者总体生存期方面提供应用价值,同时有利于发现和制定敏感的治疗靶标,促进 EAOC 患者的传统治疗、靶向治疗和免疫治疗相结合的新型个体化治疗方案的形成,这无疑将成为 EAOC 患者未来精准治疗的一部分。

参考文献

- [1] de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management[J]. Lancet, 2010,376(9742):730-738.
- [2] Baldi A, Campioni M, Signorile PG. Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer(review)[J]. Oncol Rep, 2008,19(4):843-846.
- [3] Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory[J]. Am J Surg Pathol, 2010,34(3):433-443.
- [4] Mostoufizadeh M, Scully RE. Malignant tumors arising in endometriosis [J]. Clin Obstet Gynecol, 1980,23(3):951-963.
- [5] Hogg C, Horne AW, Greaves E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2020,11:7.
- [6] Edwards RP, Huang X, Vlad AM. Chronic inflammation in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer: new roles for the “old” complement pathway[J]. Oncoimmunology, 2015,4(5):e1002732.
- [7] Cai Y, Yin J, Jin Y, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer is not a distinct clinical entity among young patients: a 12-year cohort study[J]. Eur J Surg Oncol, 2020,46(5):876-882.
- [8] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. AIM2 inflammasome in infection, cancer, and autoimmunity: role in DNA sensing, inflammation, and innate immunity[J]. Eur J Immunol, 2016,46(2):269-280.
- [9] Wu H, Liu J, Zhang Y, et al. miR-22 suppresses cell viability and EMT of ovarian cancer cells via NLRP3 and inhibits PI3K/AKT sig-

- naling pathway[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021,23(2):257-264.
- [10] Chang CM, Wang ML, Lu KH, et al. Integrating the dysregulated inflammasome-based molecular functionome in the malignant transformation of endometriosis-associated ovarian carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017,9(3):3704-3726.
 - [11] Su KM, Wang PH, Yu MH, et al. The recent progress and therapy in endometriosis-associated ovarian cancer[J]. *J Chin Med Assoc*, 2020,83(3):227-232.
 - [12] Kobayashi H, Yamada Y, Kawahara N, et al. Integrating modern approaches to pathogenetic concepts of malignant transformation of endometriosis[J]. *Oncol Rep*, 2019,41(3):1729-1738.
 - [13] Rambau P, Kelemen LE, Steed H, et al. Association of hormone receptor expression with survival in ovarian endometrioid carcinoma: biological validation and clinical implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2017,18(3):515.
 - [14] Yamaguchi K, Huang Z, Matsumura N, et al. Epigenetic determinants of ovarian clear cell carcinoma biology[J]. *Int J Cancer*, 2014,135(3):585-597.
 - [15] Grimstad FW, Decherney A. A review of the epigenetic contributions to endometriosis[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2017,60(3):467-476.
 - [16] Smith HJ, Straughn JM, Buchsbaum DJ, et al. Epigenetic therapy for the treatment of epithelial ovarian cancer: a clinical review[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2017,20:81-86.
 - [17] Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017,376(19):1835-1848.
 - [18] 徐万里,戴淑真,王培林,等. 卵巢子宫内膜异位症恶变过程中 PTEN 突变及微卫星不稳定的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2009,9(22):4346-4349.
 - [19] Winarto H, Tan MI, Sadikin M, et al. ARID1A expression is down-regulated by oxidative stress in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer[J]. *Transl Oncogenomics*, 2017,9:1177272716689818.
 - [20] Ishikawa M, Nakayama K, Nakamura K, et al. Affinity-purified DNA-based mutation profiles of endometriosis-related ovarian neoplasms in Japanese patients[J]. *Oncotarget*, 2018,9(19):14754-14763.
 - [21] Samartzis EP, Noske A, Dedes KJ, et al. ARID1A mutations and PI3K/AKT pathway alterations in endometriosis and endometriosis-associated ovarian carcinomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2013,14(9):18824-18849.
 - [22] Hussein Zadeh N, Hussein Zadeh HD. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review[J]. *Gynecol Oncol*, 2014,133(2):375-381.
 - [23] 余展鹏,彭亮,姜巧. 卵巢癌发生发展关键基因的生物信息学筛选[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(2):174-180.
 - [24] Laganà AS, Triolo O, Salmeri FM, et al. Natural Killer T cell subsets in eutopic and ectopic endometrium: a fresh look to a busy corner[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016,293(5):941-949.
 - [25] Hanada T, Tsuji S, Nakayama M, et al. Suppressing regulatory T cells and latent transforming growth factor- β -expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018,16(1):9.
 - [26] Vetvicka V, Laganà AS, Salmeri FM, et al. Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016,294(5):897-904.
 - [27] Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2014,29(3):400-412.
 - [28] Kawaguchi R, Matsumoto K, Akira S, et al. Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2017 edition[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019,45(4):766-786.
 - [29] Barreta A, Sarian L, Ferracini AC, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer: population characteristics and prognosis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018,28(7):1251-1257.
 - [30] Barreta A, Sarian LO, Ferracini AC, et al. Immunohistochemistry expression of targeted therapies biomarkers in ovarian clear cell and endometrioid carcinomas (type I) and endometriosis[J]. *Hum Pathol*, 2019,85:72-81.
 - [31] 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.
 - [32] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015,16(8):928-936.
 - [33] Ledermann JA. First-line treatment of ovarian cancer: questions and controversies to address[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018,10:1758835918768232.
 - [34] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019,381(25):2391-2402.
 - [35] Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(5):710-722.
 - [36] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015,33(34):4015-4022.
 - [37] Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study[J]. *Ann Oncol*, 2019,30(7):1080-1087.
- [收稿日期 2021-05-24][本文编辑 韦颖 吕文娟]

本文引用格式

赵晶,张勤,刘健,等. 子宫内膜异位症相关性卵巢癌发病机制及靶向治疗的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(11):1147-1150.