

宫颈癌放化疗敏感性及交叉耐受性研究进展

李霞,段晶晶,孔为民

(首都医科大学附属北京妇产医院,北京 100006)

摘要: 宫颈癌对放化疗不敏感或在治疗过程中产生耐药性或抗性是造成复发转移、预后差的重要原因,因此研究宫颈癌化疗及放疗敏感性的相关机制,对克服宫颈癌患者的化疗耐药、放疗耐受以及延长患者生存期具有重要意义。全文对宫颈癌放化疗敏感性及交叉耐受性作一综述。

关键词: 宫颈癌;化学治疗;放射治疗;交叉耐受

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)01-0063-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B015

Progress on Chemoradiotherapy Sensitivity and Cross Resistance of Cervical Cancer

LI Xia, DUAN Jing-jing, KONG Wei-min

(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: Cervical cancer is a common gynecological malignancy. The resistance to radiotherapy and chemotherapy is the main reason for recurrence, metastasis and poor prognosis of cervical cancer, so study of the mechanisms related to the therapeutic resistance of cervical cancer is of importance for prolonging survival of patients with cervical cancer. This article reviews the recent progress of the chemoradiotherapy resistance and the cross resistance of cervical cancer.

Subject words: cervical cancer; chemotherapy; radiotherapy; cross-tolerance

中晚期宫颈癌或复发的宫颈癌患者,目前多建议放化疗联合治疗。放射治疗是中晚期宫颈癌的首选治疗方法^[1],但是即使随着放疗技术的提高及放疗经验的积累,中晚期宫颈癌治疗效果仍不理想,有研究显示化疗可有效提高放疗的敏感性^[2],同步放化疗可提高中晚期宫颈癌患者的治疗效果^[3,4]。近年来,同步放化疗作为中晚期宫颈癌的标准治疗方案已广泛应用于临床^[5],但是仍有部分中晚期宫颈癌患者的疗效不佳,主要原因是宫颈癌患者对化疗和(或)放疗产生了耐受性。因此,研究宫颈癌化疗及放疗敏感性及其交叉耐受性是十分必要的。

基金项目: 北京市科委生命科学领域前沿技术培育课题资助(Z161100000116030)

通信作者: 孔为民,主任医师,教授,博士生导师,医学博士;首都医科大学附属北京妇产医院妇科,北京市东城区骑河楼街17号(100006);E-mail: kwm1967@163.com

收稿日期: 2017-09-21; **修回日期:** 2017-11-10

1 宫颈癌化疗敏感性

肿瘤对化疗药物的耐药性可分为先天性耐药和获得性耐药。前者在化疗前就存在于肿瘤细胞中,与药物的使用无关,后者是由化疗药物诱导产生的,即在药物使用前对药物敏感,而在药物应用后产生耐药。获得性耐药根据耐药谱不同可分为原药耐药(primary drug resistance, PDR)和多药耐药(multi-drugs resistance, MDR)。PDR 只对使用过的药物产生耐药,对其他药物不产生交叉耐药;而 MDR 是指肿瘤细胞长期接触某一化疗药物,不仅对此种化疗药物产生耐药,而且对其他结构和功能不同的多种药物产生交叉耐药性,导致一些联合方案的失败,是造成肿瘤化学药物治疗失败的主要原因。

顺铂(DDP)是宫颈癌公认的放射增敏剂,顺铂联合同步放疗的治疗方案已经逐步在中晚期宫颈癌

治疗中得到推广。根据研究结果显示,铂类药物化疗联合放疗方案能够显著性提高患者生存率及无瘤生存率^[6]。5-Fu 为嘧啶类的氟化物,是一种广谱抗肿瘤药,5-Fu 与铂类药物一样具有放疗增敏作用,能抑制胸腺嘧啶核苷酸合成生存率及无瘤生存率^[6,7]。目前,宫颈癌同步放化疗选用化疗方案时,多选用顺铂周疗或者顺铂+5-Fu 方案,这也是 NCCN 指南和常见妇科恶性肿瘤诊治指南所推荐的方案。尽管以铂类为基础的联合放化疗改善了生存率,但总有 30%~40% 患者治疗失败^[8],可能是由于部分宫颈癌患者对化疗药物产生耐受。目前国内外对于宫颈癌化疗耐药研究较多的基因主要是 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、谷胱甘肽-S-转移酶(Glutathione S-transferase-pi, GST- π) 和 DNA 拓扑异构酶 II (topoisomerase, TOPO II)。

P-gp 是 1976 年 Juliano 和 Ling 在具有多药耐药性表型的中国仓鼠(CHO)细胞中发现一种与耐药程度呈正相关的高分子糖蛋白^[9]。P-gp 表达增加与多种恶性肿瘤细胞(如乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌)的多药耐药相关^[10]。早在 1992 年,就有研究表明 P-gp 可能参与宫颈癌化疗耐药的一部分^[11]。多数研究发现, P-gp 表达阳性的患者化疗有效率显著性低于 P-gp 阴性的患者,战妍姝等^[12]对 60 例晚期宫颈癌患者的研究发现 26 例 P-gp 阴性的患者新辅助化疗全部有效,而 34 例 P-gp 阳性患者中仅有 22 例新辅助化疗有效。

GST- π 是人类肿瘤细胞中最丰富的谷胱甘肽 S 转移酶,研究证明 GST- π 的过度表达是获得性耐药的原因之一^[13]。GST- π 一方面通过抑制丝裂原活化蛋白激酶凋亡通路,使药物失活,另一方面可直接催化药物与 GSH 结合,致使药物外排^[14]。GST- π 在宫颈癌中表达,主要参与 5-Fu 和顺铂耐药。郭慈仁等^[15]研究发现,新辅助化疗后 GST- π 的表达率升高,且 GST- π 表达阳性者新辅助化疗的有效率明显低于 GST- π 表达阴性的患者。Topo II 是 DNA 拓扑异构酶的其中的一个亚型,是存在于细胞核内的一类核酸酶。肿瘤细胞内 Topo II 表达水平下降,活性减低或基因突变,可使抗肿瘤药物的靶点减少或丧失,引起肿瘤细胞耐药。Smrkolj S 等^[16]对 114 例宫颈癌患者的研究发现 Topo II 表达率高达 55.3%,且可能影响宫颈癌患者的预后。郭慈仁等^[15]研究发现新辅助化

疗后 Topo II 的表达率降低,且 Topo II 阳性的患者新辅助化疗的有效率明显高于 Topo II 阴性的患者。

此外,有研究显示热休克蛋白(HSP)70 其与肿瘤的发生发展、肿瘤免疫与治疗以及机体对肿瘤治疗药物耐药性的发生和肿瘤的预后等密切相关^[17]。刘健等^[18]研究结果显示,抑制 HSP70 表达可增强宫颈癌细胞对顺铂的敏感性。OTUB1 基因参与肿瘤生物行为的调节,肖又德等^[19]的研究结果显示 OTUB1 基因可以增加宫颈癌 Hela 细胞对顺铂化疗的敏感性,其机制可能与 OTUB1 基因的表达抑制了细胞增殖,促进细胞凋亡有关。

2 宫颈癌放疗敏感性

放射敏感性是指放射效应,按放射治疗肿瘤的效应把不同肿瘤分成放射敏感、中等敏感及放射抗拒的肿瘤。中晚期宫颈癌以根治性放射治疗为首选,但总有 30%~40% 患者治疗失败^[8]。研究发现局部或远距离转移性宫颈癌患者对放疗产生抗性,导致预后不良^[20]。

肿瘤的放射敏感性与多种因素有关。第一,细胞周期检测点的激活。当细胞周期中出现异常事件时(如 DNA 损伤),细胞周期检测点被激活,延缓细胞周期进展,直到错误被修复。当细胞周期检测点无法正确活化时,受损细胞未进行修复直接进入有丝分裂,因此对放疗更敏感^[21]。第二,信号转导通路诱导的细胞凋亡。在诸多信号转导中,与肿瘤关系最密切、调节细胞增殖、维系恶性肿瘤特征的最重要信号是,酪氨酸激酶受体、磷脂酶 C 穿膜蛋白受体、腺苷酸环化酶穿膜蛋白受体及其相应的下游转导分子为重要的三条信号转导途径。潘雨露等^[22]研究结果显示,miR-421 表达可能通过激活细胞凋亡通路诱导细胞凋亡从而增强宫颈癌细胞对放疗的敏感性。第三, DNA 双链损伤。DNA 双链损伤修复过程中涉及众多 DNA 损伤应答蛋白。Li 等^[23]研究显示在 Hela 细胞中过表达的泛素样含 PHD 和环指域(UHRF1)可能通过加强 DNA 损伤修复,增加 DNA 修复通路中 XRCC4 的表达,使细胞对放射不敏感。第四,乏氧,乏氧会大大降低肿瘤组织的放射敏感性。Moeller BJ 等^[24]研究表明在乏氧条件下肿瘤细胞的放射抗拒性是常氧状态下的 3 倍。乏氧诱导因子

(hypoxia-inducible, HIF)是调节细胞适应缺氧状态的重要转录因子, HIF 高表达与肿瘤的放射敏感性降低密切相关^[25]。国内亦有研究表明, 在宫颈癌患者中, 放射敏感的 HIF-1 表达率明显低于放射不敏感组^[26]。此外, 童婷婷等^[27]对 80 例宫颈癌患者的研究显示, p53 高表达与宫颈癌放射抗拒有关, HPV 的 DNA 多重感染的宫颈癌患者对放疗敏感性较差。

3 肿瘤放化疗交叉耐受性的研究

肿瘤细胞对化疗药物与电离辐射的交叉耐受性是指肿瘤细胞在对化学治疗药物产生耐药性以后, 对放射治疗也产生了耐受性, 或者是肿瘤细胞对放射治疗产生耐受性以后, 对化学药物治疗也产生了耐药性。

目前国内外主要集中于射线照射对肿瘤细胞化疗耐药的影响与化疗耐药对肿瘤放射敏感性的影响的研究。Schwartz 等^[28]对 10 种人肿瘤细胞的研究发现, 肿瘤细胞对 CDDP 的耐受性和对辐射的耐受性之间有很强的相关性。Ensley JF 等^[29]在人头颈部鳞癌中也发现了化疗及放疗的交叉耐受性, 研究发现, 42 例对化疗有反应的头颈部鳞癌中 41 例对放疗亦敏感, 18 例对化疗耐药的头颈部鳞癌中仅有 1 例对放疗敏感。国内亦有类似的研究。贺礼理等^[30]研究显示肺腺癌细胞的化疗耐药性与放射敏感性之间有一定的内在联系, 化疗耐药性导致放疗敏感性降低, 肺腺癌细胞的耐药性使放射线照射后细胞的凋亡率减少和细胞周期的放疗抗拒期延长, 从而导致放化疗的交叉耐受。Gigante 等^[31]对人卵巢癌细胞 2008 和其 CDDP 耐药株 C13 的研究表明, C13 细胞不仅对 CDDP 具有耐药性, 对放射线也有交叉耐受性, 而且其对放射线的交叉耐受性可以被 GSH 生物合成抑制剂 BSO 所部分逆转。放射抗拒和化疗耐药两者之间可能有共同的基础, 射线和化疗药物同样都可以改变基因表达和细胞周期信号传导等。某些基因上调及下调, 影响细胞周期进程及“关卡”的通过及停滞, 从而引起细胞的增殖及分化、存活及死亡等一系列的生物学改变。在杀伤肿瘤细胞同时, 必然会引起肿瘤细胞 DNA 损伤和修复, 这一过程促使其抗损伤基因表达。肿瘤细胞抗损伤反应的同时又可能产生放射抗拒及化疗耐药。有关宫颈癌放化疗耐受性

的问题尚无一致的结论。若宫颈癌存在放化疗交叉耐受性, 对于耐顺铂的宫颈癌患者, 加用放疗需谨慎, 放疗的疗效可能较差, 且会进一步加剧顺铂的耐药性, 需重新制定合理有效的治疗方案。因此, 我们在选择小剂量化疗药物进行放射增敏治疗中不应忽视肿瘤细胞存在一定比例耐药的现象, 在对肿瘤患者施行有的放矢的个体化治疗的背景下, 考虑到化疗药物对患者产生的毒性反应和经济负担, 选择肿瘤相对敏感的抗癌药物应该引起临床医生的进一步重视和关注。

参考文献:

- [1] Wang LL, Kong WM. Advances of radiotherapy in cervical cancer treatment[J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2013, 48(10): 792-794. [王璐璐, 孔为民. 放疗新技术在子宫颈癌治疗中应用的进展[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(10): 792-794.]
- [2] Noordhuis MG, Eijsink JJ, Roossink F, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: a systematic review[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(2): 325-334.
- [3] Minig L, Patrono MG, Romero N, et al. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage I B2-II B [J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(2): 86-92.
- [4] Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, Jhingran A, et al. ACR appropriateness criteria® on advanced cervical cancer expert panel on radiation oncology-gynecology [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(3): 609-614.
- [5] Sonoda K, Yahata H, Ichinoe A, et al. Retrospective analysis of concurrent chemoradiation with triweekly cisplatin plus 5-fluorouracil versus weekly cisplatin in cervical cancer[J]. Anticancer Res, 2015, 35(6): 3447-3454.
- [6] Li XF, Li YH, Gao YN, et al. Comparison of two different chemotherapy regimens for concurrent chemoradiotherapy in stage I b2 to IVa squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2013, 48(10): 763-767. [李小凡, 李永恒, 高雨农, 等. 两种同步放化疗方案治疗 I b2~IVa 期子宫鳞癌的临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(10): 763-767.]
- [7] Kuzuya K. Chemoradiotherapy for uterine cancer: current status and perspectives [J]. Int J Clin Oncol, 2004, 9(6): 458-470.
- [8] Jiang L, Hao Q, Wang HY, et al. Curative effect of three chemotherapy programs in concurrent with radiotherapy on medium-and advanced stage cervical cancer[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2009, 25(5): 293-295. [姜丽, 郝权, 王慧玉, 等. 3 种方案同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效对比观察 [J]. 实用妇产科杂志,

- 2009, 25(5):293-295.]
- [9] Ling V, Juliano RL. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1976, 455(1):152-162.
- [10] Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(3):273-286.
- [11] Schneider J, Efferth T, Mattern J, et al. Immunohistochemical detection of the multi-drug-resistance marker P-glycoprotein in uterine cervical carcinomas and normal cervical tissue [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(3):825-829.
- [12] Zhan SY, Yao J. Expression and its significance of PCNA, p53, P-gp in cervical carcinoma before and after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Shandong Medical Journal*, 2011, 51(50):19-21. [战姝妍, 姚军. NACT 前后宫颈癌组织中 PCNA、p53、P-gp 的表达变化及意义 [J]. *山东医药*, 2011, 51(50):19-21.]
- [13] Di Pietro G, Magno LAV, Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research [J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2010, 6(2):153-170.
- [14] Housman G, Byler S, Heerboth S, et al. Drug resistance in cancer: an overview [J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3):1769-1792.
- [15] Guo CR, Chen GL, Huang YL, et al. The expression of P-gp, GST- π and Topo II and their correlation with neoadjuvant chemotherapy in bulky cervical carcinoma [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2013, 12(2):120-123. [郭慈仁, 陈桂林, 黄燕玲, 等. P-gp、GST- π 和 Topo II 在巨块型宫颈癌中的表达及其与新辅助化疗的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2013, 12(2):120-123.]
- [16] Smrkolj S, Erzen M, Rakar S. Prognostic significance of topoisomerase II α and collagen IV immunorepression in cervical cancer [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010, 31(4):380-385.
- [17] Kumar S, Stokes J 3rd, Singh UP, et al. Targeting Hsp70: a possible therapy for cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(1):156-166.
- [18] Liu J, Liu J, Li SZ, et al. Inhibiting HSP70 expression enhances cisplatin sensitivity of cervical cancer cells [J]. *South Med Univ*, 2017, 37(4):475-481. [刘健, 刘静, 李胜泽, 等. 抑制热休克蛋白 70 表达可增强宫颈癌细胞对顺铂化疗的敏感性 [J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(4):475-481.]
- [19] Xiao YD, Zhou AL, Zhuang YF, et al. Effects and mechanisms of OTUB1 gene on chemotherapy sensitivity to cisplatin of cervical cancer Hela cell [J]. *Journal of New Medicine*, 2017, 27(3):213-216, 232. [肖又德, 周树良, 庄亚飞, 等. OTUB1 基因对宫颈癌 Hela 细胞顺铂敏感性的影响及机制 [J]. *医学新知杂志*, 2017, 27(3):213-216, 232.]
- [20] Powell ME. Modern radiotherapy and cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*. 2010, (11 Suppl 2):S49-S51.
- [21] Marc J, Bellé R, Morales J, et al. Formulated glyphosate activates the DNA-response checkpoint of the cell cycle leading to the prevention of G2/M transition [J]. *Toxicol Sci*, 2004, 82(2):436-442.
- [22] Pang YL, Wu SX, Shi CG, et al. Inhibition of miR-421 expression enhances radiosensitivity of cervical cancer cells [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2017, 33(5):798-804. [潘雨露, 吴淑霞, 石翠格, 等. 抑制 miR-421 表达增强宫颈癌细胞放疗敏感性 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(5):798-804.]
- [23] Li XL, Meng QH, Fan SJ. Adenovirus-mediated expression of UHRF1 reduces the radiosensitivity of cervical cancer HeLa cells to gamma-irradiation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(4):458-466.
- [24] Moeller BJ, Dewhirst MW. HIF-1 and tumour radiosensitivity [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(1):1-5.
- [25] Bachtary B, Schindl M, Pötter R, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α indicates diminished response to radiotherapy and unfavorable prognosis in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(6):2234-2240.
- [26] Yang B, Qu QX. Expressions of HIF-1 α and TRAIL-DR4 in cervical cancer and their relationships with radiosensitivity [J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2007, 16(1):21-24. [杨斌, 瞿全新. HIF-1 α 与 TRAIL-DR4 在宫颈癌组织中的表达及与放疗敏感性的研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2007, 16(1):21-24.]
- [27] Tong TT, Dong LJ, Wang L, et al. Impact of HPV typing and p53 expression on radiosensitivity in patients with cervical cancer [J]. *Chin J Radial Oncol*, 2017, 26(4):448-452. [童婷婷, 董丽杰, 王莉, 等. HPV 分型及 p53 表达对宫颈癌放疗敏感性影响 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(4):448-452.]
- [28] Schwartz JL, Rotmensch J, Beckett MA, et al. X-ray and cis-diamminedichloroplatinum (II) cross-resistance in human tumor cell lines [J]. *Cancer Res*, 1988, 48(18):5133-5135.
- [29] Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck [J]. *Cancer*, 1984, 54(5):811-814.
- [30] He LL. Radiosensitivity of human lung adenocarcinoma drug resistant cell line [D]. Changsha: Changsha Central South University, 2010. [贺礼理. 人肺腺癌耐药细胞株的放射敏感性研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.]
- [31] Gigante M, Toffoli G, Bertola A, et al. Radiosensitivity in multidrug-resistance and Cisplatin-resistance human carcinoma cell lines [J]. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26(4):e73-e79.