

子宫内膜癌治疗药物的研究进展

邵佳琪¹, 宋捷², 何惠¹, 夏俊凯¹, 文雪梅¹, 梁文波^{1*}

1. 大连大学 新华临床学院, 辽宁 大连 116021

2. 大连大学 医学院, 辽宁 大连 116622

摘要: 药物治疗是子宫内膜癌治疗的重要组成部分, 常用药物包括激素治疗药物(孕激素、抗雌激素药物、促性腺激素释放激素激动剂)、化疗药物(紫杉醇、铂类、蒽环类)和靶向药物(表皮生长因子受体拮抗剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂等)。随着研究的深入, 越来越多的抗子宫内膜癌新靶点被发现, 包括血管内皮生长因子(VEGF)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)、程序性死亡受体1(PD-1)和PD-1配体(PD-L1), 中药和天然单体化合物也是目前的研究热点。对子宫内膜癌治疗药物的作用机制及研究进展进行综述, 以期对该病治疗及新药研发有所裨益。

关键词: 子宫内膜癌; 激素治疗; 化疗; 靶向治疗; 程序性死亡受体1; 中药

中图分类号: R979.1, R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)09-2028-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.033

Research progress in drug treatment of endometrial cancer

SHAO Jiaqi¹, SONG Jie², HE Hui¹, XIA Junkai¹, WEN Xuemei¹, LIANG Wenbo¹

1. Dalian University Xinhua Clinical College, Dalian 116021, China

2. School of Medicine, Dalian University, Dalian 116622, China

Abstract: Drug therapy is an important part of endometrial cancer (EC) treatment. Commonly used clinical drugs include hormone therapy drugs (progestins, anti-estrogen drugs, gonadotropin releasing hormone agonists), chemotherapy drugs (paclitaxel, platinum Drugs, anthracyclines) and targeted drugs (epidermal growth factor receptor antagonists, mammalian target of rapamycin inhibitors, etc.). With the in-depth study of the mechanism, more and more new anti-EC targets have been discovered, including vascular endothelial growth factor (VEGF), polyadenosine diphosphate ribose polymerase (PARP), programmed death receptor 1 (PD-1) and PD-1 ligand (PD-L1). At the same time, the treatment of EC with traditional Chinese medicine and natural monomer compounds is also a hot spot of current research. The mechanism of action of EC drugs and the research progress are summarized, hoping to be beneficial to the treatment and new drug development of EC.

Key words: endometrial cancer; hormone therapy; chemotherapy; targeted therapy; programmed death receptor 1 (PD-1); Chinese medicine

子宫内膜癌(EC)是发生于子宫内膜上皮的恶性肿瘤,位居全球女性恶性肿瘤第6位^[1]。在中国, EC发病率6.34/万,死亡率2.18/万,且发病率逐年升高^[2]。EC好发于绝经后女性,但对年轻女性的影响越来越大,高达10%的女性在被诊断时年龄小于40岁^[3]。虽然与绝经后女性相比,年轻女性的发病率较低,但由于肥胖和糖尿病的发病率不断升高,估计这一数字还会持续上升^[4]。

对于早期EC患者而言,子宫切除术是EC的标

准治疗,5年生存率超过95%,但该疗法并不适用于年轻女性^[5]。由于当代女性推迟生育年龄,越来越多的年轻女性在确诊EC时尚未生育,手术会导致这部分患者丧失生育功能,造成严重的身心创伤。晚期及复发性EC患者病情复杂,且手术并发症风险高,手术治疗有时不可行,5年生存率不超过20%^[6]。现阶段激素治疗、化疗和靶向治疗是无法手术或拒绝手术的EC患者临床治疗的基础^[7]。但目前EC药物治疗仍存在很多问题,如耐药、毒性反

收稿日期: 2021-05-19

第一作者: 邵佳琪(1995—),女,在读硕士,研究方向为抗肿瘤中药基础研究。E-mail: 77213727@qq.com

*通信作者: 梁文波(1962—),男,博士,教授,研究方向为抗肿瘤中药药理。E-mail: dllwb@126.com

应、疗效不佳等,迫切需要开发更为安全有效的药物提高EC患者的生存率和生活质量^[8-9]。越来越多的药物对EC的发生及转归有不同程度的改善,本文就EC治疗药物的现状及研究进展进行综述,以期对该病治疗及新药研发有所裨益。

1 激素类治疗药物

子宫内膜是激素反应性组织,80%的EC是在缺乏孕激素拮抗的情况下,雌激素过度暴露导致的^[10]。当前激素类治疗药物主要包括孕激素(progesterone)、抗雌激素类药物,以及促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)。

1.1 孕激素

孕激素是一种类固醇激素,可拮抗子宫内膜中雌激素驱动的生长和癌变,常用药物包括醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮。作用机制包括以下3点^[11]:(1)通过竞争性结合雌激素受体(ER),阻断雌激素活性,阻止和逆转EC和癌前病变。(2)调节多种细胞周期蛋白,促进细胞周期G₁/S阻滞,抑制癌细胞生长。(3)调控参与雌激素代谢的酶发挥抗癌作用。孕激素常单独或与抗雌激素药物联合用于治疗早期希望保留生育功能的年轻患者以及晚期或复发性患者,副作用包括血栓形成、糖脂代谢异常和肝功能受损等。

1.2 抗雌激素类药物

EC的发生、发展和复发都与雌激素活性密切相关,因此ER是治疗的有效靶点。抗雌激素药物通过竞争性结合ER,从而拮抗雌激素的作用。有3种不同类别的抗雌激素药物:选择性ER调节剂(SERMs)、选择性ER下调剂(SERDs)和芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors,AIs)。

1.2.1 SERMs SERMs是一类在不同组织中对ER有不同作用的化合物。他莫昔芬(tamoxifen,TAM)作为最常用的SERMs,在子宫内膜表现为雌激素拮抗作用,通过与ER结合,阻断雌激素的作用,抑制子宫内膜增生^[11]。TAM能上调孕激素受体(PR)表达水平,使部分患者对孕激素敏感性增强,增强孕激素的疗效^[12]。目前,TAM与孕激素交替使用是治疗晚期或复发性EC的有效方法,但部分患者发生严重的血栓。

1.2.2 SERDs 氟维司群(fulvestrant,FVT)作为第一个上市的SERDs,通过与ER结合降低其稳定性,促进其被蛋白酶体降解,减少ER的表达,同时通过改变ER的构象,破坏ER mRNA,阻断ER转录活性,减少ER的产生,从而拮抗雌激素的作用,抑制

子宫内膜增生^[13]。2018年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐其用于治疗复发、转移或高危EC。由于FVT口服生物利用度低,药效学特性差,只能通过肌肉注射给药,限制了该药的临床应用。

1.2.3 AIs 芳香化酶是绝经后女性雌激素产生的关键酶,广泛表达于乳腺、子宫内膜、卵巢、骨和脂肪等组织中,并且在EC组织中芳香化酶的表达明显增加。AIs通过竞争性抑制芳香化酶的活性,减少雌激素的产生,同时降低子宫内膜中ER的表达,抑制雌激素对子宫内膜的作用^[11]。来曲唑、阿那曲唑是常用的AIs。与单用AIs相比,AIs与孕激素或其他抑制剂联合治疗EC疗效更好^[14]。由于AIs不仅存在于癌组织中,还在骨、脂肪和其他外周组织中阻止雌激素的合成,导致循环中雌激素水平严重降低,长期使用会导致骨质疏松,甚至骨折。

1.3 GnRH-a

GnRH-a是一类人工合成的多肽类物质,作用于垂体,抑制促性腺激素分泌,减少雌激素的产生,从而抑制雌激素对子宫内膜的作用。GnRH-a与促性腺激素释放激素受体(GnRH-R)有高度的亲和力,对多种激素敏感性肿瘤的生长具有抑制作用^[15]。研究发现约80%EC组织中有GnRH-R的表达,为GnRH-a治疗EC提供了可能^[11]。GnRH-a直接与EC细胞上的GnRH-R结合,干扰MAPK信号传导通路,下调癌基因c-fos的表达,抑制癌细胞增殖,同时增加凋亡相关因子FasL的表达,促进EC细胞凋亡^[15]。亮丙瑞林、曲普瑞林是临床常用的GnRH-a。目前,GnRH-a常作为二线治疗或联合治疗用于EC保留生育功能的治疗,副作用主要为一些低雌激素水平而引起的不良反应,如潮热、情绪波动、睡眠质量差等。

2 化疗药物

如果可以耐受,化疗是术后以及晚期或复发性EC的首选治疗方法^[16]。目前,紫杉醇、铂类及蒽环类药物是用于EC最有效的药物,常联合使用增强抗癌效果,其中部分药物潜在作用机制已被阐明。

2.1 紫杉醇(taxol)

紫杉醇是从紫杉树皮中分离出的一种天然抗肿瘤药物,通过促进微管蛋白聚合,阻止其解聚而阻止细胞有丝分裂,抑制癌细胞增殖,同时诱导多极纺锤体上的染色体错聚引起细胞凋亡^[17]。目前,紫杉醇+卡铂(TC方案)是晚期或复发性EC联合化疗的首选方案^[16]。过敏反应是紫杉醇最常见的不良反应,也是最严重的不良反应,具有可致死性,严

重影响了该药的临床使用。

2.2 铂类

铂类药物是EC化疗中最常见的细胞周期非特异性药物,包括顺铂、卡铂、奥沙利铂等。主要通过形成链间和链内DNA交联,导致细胞周期G₁阻滞,从而抑制癌细胞增殖^[18]。但很多早期对铂类药物敏感的EC患者在治疗过程中逐渐产生较为严重的耐药或交叉耐药,限制了该类药物的临床应用。

2.3 蒽环类

蒽环类属于抗生素类化疗药,包括阿霉素、多柔比星、柔红霉素等,其作用机制^[19]:(1)通过嵌入DNA或RNA中而抑制核酸合成,抑制细胞增殖;(2)抑制拓扑异构酶II,影响DNA解螺旋,阻碍DNA复制与转录;(3)螯合铁离子,产生自由基从而破坏DNA、蛋白质及细胞膜结构。蒽环类药物由于其心脏毒性在临床上使用受到了严重限制。

3 靶向治疗药物

随着对EC发病机制和信号通路研究的深入,一些突变基因和异常通路被证实在EC治疗中起重要作用,靶向治疗成为研究的热点。靶向治疗药物通过阻断肿瘤细胞生长和存活所必需的信号通路或突变蛋白,阻止癌细胞的生长。

3.1 表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂

EGFR参与多种信号通路,在肿瘤的发生、发展和转移中发挥重要作用。EC中EGFR高表达,并与临床预后呈负相关,这意味着利用EGFR拮抗剂抑制EGFR的表达治疗EC是一种新策略。EGFR拮抗剂包括重组抗体和酪氨酸激酶抑制剂。

3.1.1 西妥昔单抗(cetuximab) 其是第1个上市的重组抗体,通过竞争性抑制EGFR和其配体结合,从而阻断细胞内信号传导途径,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡。II期临床试验结果显示,进展性或复发性EC患者接受西妥昔单抗治疗,耐受性良好,临床获益率(CRB)为15%^[20]。

3.1.2 厄洛替尼(erlotinib) 其是选择性酪氨酸激酶抑制剂,通过与三磷酸腺苷(ATP)竞争性结合EGFR中的ATP结合位点,从而抑制增殖信号传导。临床试验结果显示,厄洛替尼在复发或转移性未接受过化疗的EC女性中的缓解率为12.5%,耐受性良好^[21]。

3.2 血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂

VEGF是血管生成的主要驱动力,与靶细胞上的VEGF受体(VEGFR)结合,通过激动细胞信号传导,促进血管生成。因此,通过拮抗VEGF抑制血管

生成是抗肿瘤生长和转移的关键环节。

贝伐单抗(bevacizumab)是抗VEGF的重组抗体,通过竞争性结合VEGFR,抑制血管内皮细胞的增殖和活化,从而发挥抗血管形成和抗肿瘤的作用,在多种肿瘤细胞系中均具有临床活性。在II期临床试验中^[22],用贝伐单抗(15 mg/kg、每3周1次)治疗56名复发或持续性EC患者,其中13.5%患者出现临床反应,40.4%患者无进展存活至少6个月,中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)分别为4.2、10.5个月。在这项研究中,患者没有出现严重的不良反应,也未出现胃肠道穿孔或瘘管,具有良好的耐受性和抗肿瘤活性。

TC方案联合贝伐单抗联合治疗的II期临床试验发现,108名晚期或复发性EC患者随机接受TC标准剂量治疗6~8个周期或TC和贝伐单抗(15 mg/kg)联合化疗,维持直至疾病进展或出现不可接受的毒性,结果显示贝伐单抗联合化学疗法治疗是有效且可耐受,客观缓解率(ORR)从53.1%显著增加到74.4%,PFS从8.7个月显著增加到13个月,此疗法值得更进一步探索^[23]。

3.3 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)通路抑制剂

包括EC在内的许多癌症都存在PI3K/Akt/mTOR通路的异常激活。因此PI3K/Akt/mTOR抑制剂在癌症治疗中有很大的潜力。

依维莫司(everolimus)是mTOR抑制剂,作用机制包括以下2点^[24]:(1)通过抑制mTOR的过表达抑制细胞增殖,促进细胞周期停留在G₁期进入程序化死亡;(2)通过阻断PI3K/Akt/mTOR信号通路,减少VEGF释放,血管生成减少,血管内皮细胞更容易被破坏,促进肿瘤组织中微血管血栓形成从而导致肿瘤坏死。依维莫司单药在治疗复发性或持续性EC中显示出良好的抗肿瘤活性。由于依维莫司口服生物利用度高及毒性作用低,目前正在进行与其他药物联合的研究。1项II期研究表明,使用依维莫司(10 mg)、来曲唑(2.5 mg)和二甲双胍(500 mg)联合治疗62名晚期或复发性EC患者,其CBR为50%,ORR为28%,并且PR阳性的患者可能有更好的反应^[25]。这些结果与目前批准的晚期和复发性EC疗法相比具有优势,但需要进一步研究来验证。

3.4 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂

PARP是参与细胞损伤修复的多功能酶,PARP抑制剂通过抑制PARP活性,阻止DNA-PARP复合物解离,从而抑制DNA复制、转录和修复,促进细胞

凋亡。目前,PARP抑制剂在EC的临床研究尚处于起步阶段。PARP抑制剂单药治疗EC的II期临床研究正在进行中。Gockley等^[26]报道了1名骨盆复发的EC患者用PARP抑制剂奥拉帕尼治疗,10个月后的骨盆MRI显示附件包块减小,病情稳定。针对PARP抑制剂联合治疗的I期临床评估中得到了一些较理想的结果,9例癌症(包括1例EC)均对奥拉帕尼(200 mg,2次/d)、西地尼布(20 mg/d,服用5 d停药2 d)和度伐单抗(500 mg,1次/4周)联合治疗方案具有良好的耐性,没有患者出现剂量限制性毒性,3名患者病情稳定持续6个月以上,CRB为67%^[27]。

3.5 程序性死亡受体1(PD-1)/PD-1配体(PD-L1)抑制剂

PD-1是存在于活化的T细胞和B细胞表面的免疫抑制分子,PD-1与PD-L1结合而被激活,从而抑制免疫反应。肿瘤微环境会诱导T细胞高表达PD-1,肿瘤细胞高表达PD-L1,导致肿瘤微环境中PD-1通路持续激活,T细胞功能被抑制,抑制免疫反应,促进肿瘤的免疫逃逸作用^[28]。PD-1/PD-L1抑制剂通过阻断PD-1/PD-L1介导的信号传递,激活T细胞,触发自身免疫系统的抗肿瘤作用^[28]。

3.5.1 帕博利珠单抗(pembrolizumab) 是抗PD-1单克隆抗体,Le等^[29]评估PD-1阻断剂在一系列DNA错配修复功能缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)癌症的疗效研究中,首次证明了帕博利珠单抗治疗有dMMR的肿瘤具有临床有效性,其中15名具有dMMR的EC患者接受帕博利珠单抗治疗后,ORR为53.3%,疾病控制率73.3%。随后一系列临床试验证实了帕博利珠单抗治疗接受过一线治疗的微卫星高度不稳定(MSI-H)/dMMR复发或转移性EC是安全有效的^[30-31]。2019年,NCCN指南推荐其用于既往治疗失败的伴有MSI-H/dMMR EC的治疗。Makker等^[32]进行了1项II期临床试验,评估了帕博利珠单抗(200 mg,每3周1次)与血管生成抑制剂乐伐替尼20 mg/d联合治疗晚期或复发性EC患者的疗效,结果显示54例患者在治疗24周时ORR达39.6%。2019年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准帕博利珠单抗和乐伐替尼的组合用于治疗非MSI-H/dMMR的晚期EC患者。目前正在进行的帕博利珠单抗与抗血管生成药物、化疗药物、其他靶向药物等联合治疗晚期EC的临床研究。

3.5.2 阿特珠单抗(atezolizumab) 其是PD-L1阻断剂,可靶向PD-L1与PD-1结合,阻断其与PD-1的

相互作用,激活T细胞消灭肿瘤细胞。在针对晚期或复发性EC患者的Ia期试验显示,15名患有微卫星稳定(MSS)和微卫星不稳定(MSI)状态的晚期EC患者接受阿特珠单抗(15 mg/m²、每3周1次)治疗后,ORR为13%,中位PFS为1.7个月,中位OS为9.6个月,阿特珠单抗在EC中具有良好的临床益处,而且随着PD-L1表达的提高,PFS和总生存期有升高的趋势,表明PD-L1状态与对PD-L1阻断的反应之间存在联系^[33]。Konstantinopoulos等^[34]针对33名MSS、MSI和POLE突变的复发或持续性EC患者进行的II期临床试验,给予阿特珠单抗(10 mg/kg,每2周1次)治疗,结果显示MSS组的ORR和PFS率仅6.25%,但MSI/POLE组有很好的临床疗效,ORR和PFS率为26.7%和40.0%。这些临床试验结果显示PD-L1状态、dMMR、MSI和POLE突变是预测性生物标志物,可从EC人群中识别PD-L1阻断剂获益的患者。

4 中药及天然单体化合物

4.1 调节雌激素受体的表达

EC组织中雌激素通过ER发挥作用,因此可通过阻断雌激素与ER结合达到抗EC的目的。葛根属解表类中药,具有解肌退热、透疹、生津止渴、升阳止泻等功效,已有报道葛根具有抗肿瘤作用^[35]。葛根富含多种化学成分,其中金雀黄素与葛根的抗肿瘤作用密切相关。刘小丽等^[36]对人EC HEC-1B细胞的研究表明,金雀黄素可抑制EC细胞的增殖,随着金雀黄素浓度的增加(10、20、40、80、160 μmol/L)和作用时间的延长(24、48、72 h)其作用效果越强。荧光素酶报告基因表明,金雀黄素干预的EC细胞雌激素受体β(ERβ)表达水平的升高程度强于雌激素受体α(ERα),说明金雀黄素可通过调整ERβ/ERα值,抑制EC细胞的增殖。

4.2 调控雌激素稳态

雌激素及其代谢产物异常蓄积是EC发生的重要危险因素。因此可通过调控雌激素稳态达到抗EC的目的。尹弟等^[37]给甲基硝基亚硝基胍(MNNG)诱导的EC小鼠含有白藜芦醇800 mg/kg的纯化日粮配方饲料饲养,并以空白纯化日粮配方饲料饲养空白组和模型组作为对照,36周后测定雌激素及其代谢产物的含量。发现白藜芦醇可使EC小鼠体内具有保护作用的雌激素代谢产物2-甲氧雌酮(2-MeOE1)、2-甲氧雌二醇(2-MeOE2)和4-甲氧雌酮(4-MeOE1)的水平明显升高,同时具有毒性作用的代谢产物4-羟雌二醇(4-OHE2)的水平降低,白

藜芦醇治疗EC可能与其调控雌激素稳态有关。

4.3 促进细胞凋亡

细胞凋亡是生物体一种重要的自稳机制,促进EC细胞凋亡是治疗的有效方法。何凤仪等^[38]给EC小鼠ig 2.4 g/kg 桂枝茯苓汤,以20 mL/kg 去离子水ig的EC小鼠作为对照,连续给药21 d后,通过免疫组化检测肿瘤组织中凋亡因子天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达情况,发现桂枝茯苓汤可以通过上调caspase-3表达,同时下调Bcl-2表达,促进EC细胞凋亡,从而抗EC。

4.4 降低细胞侵袭力

转移是恶性肿瘤最显著的生物学特性,是癌症病人死亡的主要原因。降低EC细胞的侵袭力是目前研究的热点。大蒜具有“通五脏,达诸窍,去寒,祛邪,消痈肿”等功效,现代药理学研究发现大蒜及其有效成分具有良好的抗癌作用^[39]。贾丽^[40]观察不同质量浓度(12.5、25、50 $\mu\text{g/mL}$)大蒜素处理EC Ishikawa细胞48 h后对细胞侵袭和迁移的影响,发现大蒜素可降低侵袭相关蛋白基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、钙黏附蛋白E(E-cadherin)的表达及抑制PI3K/Akt通路活性,抑制肿瘤的转移和侵袭,从而抑制EC细胞增殖。

4.5 抗新生血管生成

VEGF可以促进肿瘤的血管生成,参与肿瘤的发生、发展及转移。通过抑制新生血管形成,阻断癌细胞的血供,阻止肿瘤的生长、转移,可以达到治疗的目的。中药雷公藤具有祛风除湿、通络消肿、解毒止痛的功效,常用于治疗湿热结节、癌瘤积毒。仲剑等^[41]给荷人EC HEC-1B细胞裸鼠ip不同剂量(2、4、8 $\mu\text{g/d}$)雷公藤甲素,给模型动物ip生理盐水0.2 mL/d作为对照,治疗15 d,观察治疗前后裸鼠体质量及移植瘤体积的变化,测定移植瘤组织中VEGF的表达。发现雷公藤甲素对EC有抑制作用,并且高剂量组VEGF表达较对照组明显下降,可能通过抑制血管生成发挥抗肿瘤作用。

4.6 减轻化疗毒副作用

化疗是肿瘤治疗的常规方法,然而化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时对正常细胞也造成伤害,产生毒副作用,严重影响肿瘤的治疗。改善EC化疗的毒副作用是目前中药抗肿瘤的研究热点。聂伟等^[42]报道300例EC术后患者随机分为对照组和观察组,对照组结合病情给予规范化疗(阿霉素30~50 mg/m^2 、顺铂50 mg/m^2 、环磷酰胺500 mg/m^2 、紫杉

醇135 mg/m^2 、依托泊苷100 mg/m^2);观察组在化疗的基础上加服中药汤剂宫康辅助治疗,均治疗3个月。结果中药汤剂宫康辅助治疗的EC患者生活质量、满意度、外周血白细胞计数和5年存活率均显著高于对照组,毒副反应显著低于对照组,说明EC患者术后化疗期服用中药汤剂宫康治疗,可以有效提高患者的免疫力,减轻化疗的毒副作用,改善患者生活质量、提高患者生存率。

4.7 增强机体免疫功能

肿瘤的发生与机体免疫功能异常有关,通过增强机体的免疫功能可有效治疗EC。王佳薇等^[43]报道88名EC患者在常规化疗(紫杉醇150 mg/m^2 、顺铂20 mg/m^2)基础上iv黄芪注射液辅助治疗,另外88名EC化疗患者为对照组,连续治疗3个周期。结果经黄芪注射液辅助治疗的患者外周血CD3⁺和CD4⁺/CD8⁺T细胞、ORR和CRB显著高于对照组,血清肿瘤标志物人附睾蛋白4(HE4)、糖类抗原125(CA125)和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)含量显著低于对照组,说明该药可以通过改善机体的免疫功能增强其抗EC作用。

琪美格等^[44]报道109例EC术后患者随机分为对照组54例和观察组55例。对照组根据病情给予放射治疗或(和)化疗;观察组在对照组治疗基础上加用完带汤治疗,均连续治疗3个月。发现经完带汤辅助治疗的EC患者临床症状、体征评分和总积分均低于对照组;癌症患者生命质量测定量表(FACT-G)各维度评分和总分均高于对照组;外周血VEGF、TGF- β 、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、白细胞介素-17(IL-17)和IL-10水平均低于对照组,自然杀伤细胞(NK)、CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺T细胞比值水平均高于对照组,说明完带汤可通过增强患者机体免疫功能,改善患者的临床症状,提高患者生活质量,辅助治疗EC。

5 结语

尽管手术是EC治疗的基石,但对于希望保留生育功能和有多种合并症且手术并发症风险高的患者,手术有时不可行,药物治疗为这部分患者姑息治疗或治愈提供了可能。常用治疗药物包括激素治疗药物、化疗药物和靶向药物,这些药物的应用一定程度上延缓了疾病的进展、延长了患者生存期^[7]。但仍然不能完全满足临床需求,主要表现在疗效有限、毒副作用严重及易产生耐药性等,导致晚期或复发性EC患者预后较差,远远不能改变EC治疗的现状^[8-9]。因此迫切需要寻求新的治疗方法。

随着对EC分子机制的研究不断深入,VEGF、PARP、PD-1/PD-L1等一系列新的作用靶点被发现,针对这些靶点的药物为EC患者带来了希望。

5.1 EC治疗药物研究的启示

首先,PD-1/PD-L1抑制剂的应用使EC进展得到了有效控制,成为近几年来EC药物治疗的重大突破。其中,帕博利珠单抗对既往治疗失败伴有MSI-H/dMMR的EC有明确的疗效^[29-31];阿特珠单抗对于PD-L1高表达、MSI、POLE突变的EC有更好的内在表现^[33-34]。因此,分子分型可作为预测性生物标志物从EC人群中识别PD-1/PD-L1抑制剂获益的患者。

其次,化疗药物和靶向药物是晚期或复发性EC的主要治疗药物,但不良反应发生率高。研究人员发现EC患者对化疗药物与靶向药物联用或者靶向药物与激素治疗药物联用的毒副反应耐受性好,且能有效延长了PFS,这些结果优于目前批准的疗法^[23,25]。因此,将激素治疗药物、化疗药物、靶向药物等多种药物联合起来协同治疗EC可提高患者生存期,改善患者预后,相对减轻化疗副反应。

最后,随着现代医学模式的转变,生存质量成为肿瘤综合治疗的重要内容。尤其是晚期EC患者自身免疫功能低下,耐受性差,治疗目的已不仅仅是消灭肿瘤细胞,更重要的是延长患者的生存期,提高患者生存质量。中药及天然药物具有低毒性、低耐药的特点,能通过提高机体免疫功能、逆转肿瘤细胞的多药耐药、诱导肿瘤细胞凋亡等途径协同抗肿瘤。研究发现中药及天然单体化合物与化疗药物联合治疗EC具有改善临床症状、提高化疗药物疗效、延长生存期等显著的优势^[42-44]。因此,中药及天然单体化合物治疗EC值得临床推广应用,同时加强中西医结合治疗EC的临床研究及药理作用机制研究,可以为临床治疗EC提供新的思路与方法。

5.2 EC药物未来研究注意的问题

未来对EC上述4种药物的研究应注意以下2个方面:

(1)相对于传统治疗药物,新开发的药物在晚期EC的治疗中取得了良好的疗效,但在使用过程中常出现不良反应和耐药,大大降低了患者的生活质量和治疗的依从性。如何减少毒副作用和耐药性的产生,是否通过开发具有协同作用的双靶点或多靶点药物,可提高药物疗效并降低耐药性;是否通过中药联合治疗,可增加疗效并减轻毒副作用;

是否通过改变用药剂量和用药顺序,可获得更大的临床效益和更小的副作用,将成为未来研究的重点,为减轻EC药物的不良反应和耐药,仍需要更进一步的研发和探索。

(2)近年来,越来越多的证据表明EC的分子分型可预测患者对特定分子靶点药物的反应。是否可以将分子检测纳入常规临床诊断,作为早期检测的方法和预后工具从EC人群中识别药物治疗的获益患者,避免过度治疗或治疗不足,也值得深入探讨。

尽管EC药物治疗仍存在很多的挑战,但相信不久的将来,随着对EC发病机制的深入了解并结合筛查手段的有效运用,EC的治疗必将进入一个全新的时代。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Cancer J Clinic*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *Cancer J Clinic*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 周蓉,鹿群,刘国莉,等.早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识[J].*中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(4): 369-373.
Zhou R, Lu Q, Liu G L, et al. Expert consensus on fertility-sparing treatment of early endometrial cancer [J]. *Chin J Clin Obst Gynecol*, 2019, 20(4): 369-373.
- [4] Corzo C, Barrientos S N, Westin S N, et al. Updates on conservative management of endometrial cancer [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018, 25(2): 308-313.
- [5] Clarke M A, Long B J, Del Mar Morillo A, et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(9): 1210-1222.
- [6] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *Cancer J Clinic*, 2019, 69(1): 7-34.
- [7] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 16-41.
- [8] 魏静,冯力民,杨保军,等.早期子宫内膜癌及子宫内膜不典型增生患者保留生育功能治疗的疗效及安全性分析[J].*中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(4): 354-357.
Wei J, Feng L M, Yang B J, et al. Efficacy and safety

- analysis of fertility preservation treatment in patients with early endometrial cancer and endometrial dysplasia [J]. Chin J Obstetr Gynecol, 2020, 21(4): 354-357.
- [9] 杨琳琳, 杨宏英, 魏向群, 等. TP化疗方案治疗晚期和复发子宫内膜癌回顾性分析 [J]. 中外医学研究, 2011, 9(13): 19-20.
Yang L L, Yang H Y, Wei X Q, et al. Retrospective analysis of TP chemotherapy regimens in the treatment of advanced and recurrent endometrial cancer [J]. Chin Foreign Med Res, 2011, 9(13): 19-20.
- [10] Kim J J, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer [J]. Semin Reprod Med, 2010, 28(1): 81-90.
- [11] 王巧莲, 梁元姣. 子宫内膜癌的激素治疗进展 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(33): 4780-4782.
Wang Q L, Liang Y J. Progress in hormone therapy for endometrial cancer [J]. Chin Mater Child Health Care, 2007, 22(33): 4780-4782.
- [12] Fiorica J V, Brunetto V L, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study [J]. Gynecol Oncol, 2004, 92(1): 10-14.
- [13] Battista M J, Schmidt M. Fulvestrant for the treatment of endometrial cancer [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(4): 475-483.
- [14] Zhang Z, Huang H, Feng F, et al. A pilot study of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitor as fertility-sparing treatment in obese patients with endometrial cancer [J]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(4): e61.
- [15] 赵 卉. GnRH-a 治疗子宫内膜癌研究进展 [J]. 基层医学论坛, 2012, 16(11): 1445-1446.
Zhao H. Research progress of GnRH-a in the treatment of endometrial cancer [J]. Forum Primary Med, 2012, 16(11): 1445-1446.
- [16] Neri M, Peiretti M, Melis G B, et al. Systemic therapy for the treatment of endometrial cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(16): 2019-2032.
- [17] 王薪懿, 倪 蓉. 紫杉醇靶向微管的抗肿瘤机制研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2012, 39(1): 56-60.
Wang X Y, Ni R. Progress in the anti-tumor mechanism of paclitaxel targeting microtubules [J]. Int J Pharm Res, 2012, 39(1): 56-60.
- [18] 祝天慧, 李裕鑫, 游 松. 铂类抗肿瘤药物的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(6): 512-518.
Zhu T H, Li Y X, You S. Research progress of platinum antitumor drugs [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2016, 33(6): 512-518.
- [19] Tacar O, Sriamornsak P, Dass C R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(2): 157-170.
- [20] Slomovitz B M, Chelariu-Raicu A, Schmeler K M, et al. Phase 2 study of cetuximab (Erbix) in patients with progressive or recurrent endometrial cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(11): 1733-1737.
- [21] Oza A M, Eisenhauer E A, Elit L, et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148 [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(26): 4319-4325.
- [22] Aghajanian C, Sill M W, Darcy K M, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(16): 2259-2265.
- [23] Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 — a randomized phase II trial [J]. Gynecol Oncol, 2019, 155(3): 406-412.
- [24] 袁 冰, 李晓蕊, 谭煌英. mTOR 抑制剂依维莫司在肿瘤临床中的应用进展 [J]. 中日友好医院学报, 2020, 34(2): 101-103.
Yuan B, Li X K, Tan H Y. Progress in clinical application of mTOR inhibitor everolimus [J]. J China-Japan Friendship Hosp, 2020, 34(2): 101-103.
- [25] Soliman P T, Westin S N, Iglesias D A, et al. Everolimus, letrozole, and metformin in women with advanced or recurrent endometrioid endometrial cancer: a multi-center, single arm, phase II study [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(3): 581-587.
- [26] Gockley A A, Kolin D L, Awtrey C S, et al. Durable response in a woman with recurrent low-grade endometrioid endometrial cancer and a germline BRCA2 mutation treated with a PARP inhibitor [J]. Gynecol Oncol, 2018, 150(2): 219-226.
- [27] Zimmer A S, Nichols E, Cimino-Mathews A, et al. A phase I study of the PD-L1 inhibitor, durvalumab, in combination with a PARP inhibitor, olaparib, and a VEGFR1-3 inhibitor, cediranib, in recurrent women's cancers with biomarker analyses [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 197.
- [28] 叶因涛, 王 晨, 孙 蓓. PD-1/PD-L1 抑制剂在肿瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(24): 1178-1182.
Ye Y T, Wang C, Sun B. Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in tumor immunotherapy [J]. Chin J Clin Oncol, 2015, 42(24): 1178-1182.
- [29] Le D T, Durham J N, Smith K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. Science, 2017, 357(6349): 409-413.
- [30] Marabelle A, Le D T, Ascierto P A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient

- cancer: results from the phase II Keynote-158 study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1): 1-10.
- [31] Chan J K, Lakomy D S, McDonald Y, et al. Long-term durable responses after pembrolizumab immunotherapy for recurrent, resistant endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol Rep, 2020, 33: 100581.
- [32] Makker V, Rasco D, Vogelzang N J, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 711-718.
- [33] Fleming G F, Emens L A, Eder J P, et al. Clinical activity, safety and biomarker results from a phase Ia study of atezolizumab (atezo) in advanced/recurrent endometrial cancer (rEC) [J]. J Clin Oncol, 2017, 35: 5585-5585.
- [34] Konstantinopoulos P A, Liu J F, Luo W X, et al. Phase 2, two-group, two-stage study of avelumab in patients (pts) with microsatellite stable (MSS), microsatellite unstable (MSI), and polymerase epsilon (POLE) mutated recurrent/persistent endometrial cancer (EC) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15): 5502-5502.
- [35] 张莉华, 崔明超, 陈少军. 基于网络药理学的葛根抗肿瘤潜在机制探讨 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(4): 547-553, 615.
- Zhang L H, Cui M C, Chen S J. Discussion on the anti-tumor potential mechanism of *Pueraria* based on network pharmacology [J]. Natl Prod Res Develop, 2018, 30(4): 547-553, 615.
- [36] 刘小丽, 薛晓鸥, 唐炳华, 等. 金雀黄素对 HEC-1B 细胞增殖及荧光素酶报告基因表达影响的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(4): 236-240.
- Liu X L, Xue X O, Tang B H, et al. The effect of genistein on the proliferation of HEC-1B cells and the expression of luciferase reporter gene [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2011, 34(4): 236-240.
- [37] 尹 弟, 陈春霞, 闵梦君, 等. 基于雌激素代谢调控的白藜芦醇对 MNNG 诱导子宫内膜癌变的抑制作用 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(7): 922-928.
- Yin D, Chen C X, Min M J, et al. Inhibitory effect of resveratrol based on estrogen metabolism regulation on MNNG-induced endometrial carcinogenesis [J]. Chin Pharmacol Bull, 2019, 35(7): 922-928.
- [38] 何凤仪, 王 弋, 罗艳华, 等. 桂枝茯苓汤对子宫内膜癌的药效及其机制初步探讨 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 43-47.
- He F Y, Wang Y, Luo Y H, et al. The efficacy and mechanism of Guizhi Fuling Decoction on endometrial cancer [J]. Chin J Compar Med, 2019, 29(3): 43-47.
- [39] 傅荣萍, 刘玉萍, 张毕桥, 等. 大蒜素二烯丙基三硫醚微乳的制备及其对肿瘤细胞增殖与迁移的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(23): 5541-5547.
- Fu R P, Liu Y P, Zhang B Q, et al. Preparation of diallyl trisulfide microemulsion and its effect on proliferation and migration of tumor cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(23): 5541-5547.
- [40] 贾 丽. 大蒜素对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞侵袭和迁移抑制作用的研究 [J]. 陕西中医, 2020, 41(8): 1042-1046.
- Jia L. The inhibitory effect of allicin on the invasion and migration of human endometrial cancer Ishikawa cells [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2020, 41(8): 1042-1046.
- [41] 仲 剑, 孙志华, 吴 强, 等. 雷公藤甲素对人子宫内膜癌抑制作用的裸鼠体内研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(6): 775-778.
- Zhong J, Sun Z H, Wu Q, et al. *In vivo* study of the inhibitory effect of triptolide on human endometrial cancer in nude mice [J]. J Nanjing Med Univ: Nat Sci Ed, 2009, 29(6): 775-778.
- [42] 聂 伟, 马迎萍. 中药汤剂宫康对子宫内膜癌术后化疗增效减毒作用的临床研究 [J]. 四川中医, 2016, 34(6): 107-109.
- Nie W, Ma Y P. Clinical study on the effect of traditional Chinese medicine decoction Gongkang on enhancing efficacy and reducing toxicity of postoperative chemotherapy for endometrial cancer [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2016, 34(6): 107-109.
- [43] 王佳薇, 殷一红, 刘红丹, 等. 黄芪注射液辅助治疗子宫内膜癌效果及其机制探析 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 212-216.
- Wang J W, Yin Y H, Liu H D, et al. The effect of Huangqi Injection in adjuvant treatment of endometrial cancer and its mechanism [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2021, 39(7): 212-216.
- [44] 琪美格, 李 莉, 祁 麟, 等. 完带汤辨治子宫内膜癌术后患者的临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 130-135.
- Qi M G, Li L, Qi L, et al. Clinical analysis of patients after endometrial carcinoma treated with Wandai Decoction [J]. Chin J Exp Form, 2019, 25(14): 130-135.

[责任编辑 李红珠]