

# 生命奥秘

总 141 期 / 2022/07

LIFEOMICS

## 卵巢癌



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

# 目录 CONTENTS

## 专题：卵巢癌

|                      |    |
|----------------------|----|
| 前言                   | 01 |
| 一、PARP抑制剂未来可期        | 02 |
| 二、健康差异需要有意识的行动       | 09 |
| 三、微生物间的关联            | 12 |
| 四、卵巢癌起源              | 17 |
| 五、克服耐药性              | 23 |
| 六、卵巢癌疾病负担一览          | 29 |
| 七、基因检测的前景和隐患         | 35 |
| 八、Usha Menon：改变方向    | 41 |
| 九、如何利用合成致死作用来开发癌症疗法？ | 45 |

# 专题

## 卵巢癌

### 前言

卵巢癌是最致命的癌症之一。据统计，2020年，全世界估计有314,000人罹患卵巢癌。在未来5年内，大约一半患者将死亡。相比之下，大约90%的乳腺癌患者在确诊后至少能存活5年。

按理来说，如此低的生存率，值得人们投入大量的资金来开展相关的研究。但在某种程度上，卵巢癌的治疗还是被忽视了。从2007年到2014年，美国国家癌症研究所（US National Cancer Institute）为乳腺癌研究提供的资金大约是卵巢癌研究的19倍，这是根据“资金与致命性”的比率判断的。

幸运的是，随着研究人员对这个疾病机制越来越深入的了解，其疾病治疗、护理方面的进步越来越大。

## 一、PARP抑制剂 未来可期



当PARP抑制剂获得突破性批准，可用于治疗卵巢癌后，科学家的注意力已转向如何扩大PARP抑制剂的适用范围，以使更多患者受益。



卵巢癌的预后很差，主要是因为它在被检测到时通常已处于晚期。现在，90%的乳腺癌患者能被治愈，而50%的卵巢癌患者将在确诊后五年内死亡。自1960年代以来，卵巢癌的标准治疗——手术和化疗的结合——几乎没有变化。几年前，一类新药开始改变卵巢癌的治疗方式，即聚(ADP-核糖)聚合酶(poly(ADP-ribose) polymerase)抑制剂，简称PARP抑制剂。它通过阻断癌细胞繁殖时依赖的DNA修复酶而发挥作用。伊利诺伊州芝加哥市西北大学(Northwestern University)的肿瘤学家Daniela Matei指出，PARP抑制剂是过去十年治疗卵巢癌的突破性进展。

过去三年的临床试验结果有利地支持了

PARP抑制剂可直接用于新确诊患者，而不是在其他疗法失败后才使用。到目前为止，已有两种这样的抑制剂被批准用于一线维持治疗(维持治疗是在化疗后进行治疗，目的是预防或延迟复发)，而其他抑制剂则还在数据积累中。随着可用PARP抑制剂数量的增长，它们的应用范围也会扩大。开发PARP抑制剂是为了对抗带有BRCA突变的癌症，该突变会大大增加个体患乳腺癌和卵巢癌的风险。但越来越多的证据表明，不携带这些突变的个体也会对PARP抑制剂有响应。研究人员希望通过开发更好的PARP抑制剂、寻找它与其他药物的协同作用以及改进其对谁将受益的预测来进一步扩大该药物的适用人群，使更多患者受益。

### DNA复制

PARP抑制剂利用了合成致死效应，即细胞具有多个缺陷导致其死亡。这些药物靶向PARP酶，后者是负责启动修复DNA单链断裂的重要机制。PARP抑制剂阻止了这个修复过程，导致单链断裂发展为双链断裂。

大多数细胞中存在另一种修复双链断裂的机制，名为同源重组。在发生双链断裂的情况下，该机制会发挥作用，修复DNA损伤，并拯救细胞。然而，在某些细胞中，这防线也受损——这种情况称为同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)。大约一半的卵巢癌表现出HRD，其中大约五分之一是由于BRCA基因发生突变——BRCA基因编码是参与DNA修复的蛋白质。简而言之，BRCA突变细胞无法修复PARP抑制剂造成的DNA损伤。

2005年同时发表在《自然》(Nature)

杂志上的两项研究表明，具有BRCA突变的人癌细胞极易受到PARP抑制剂的影响。研究人员很快开展了临床试验，第一个PARP抑制剂——olaparib——于2014年获得批准。Rucaparib和niraparib紧随其后，这三种药物均被批准用于治疗具有BRCA突变的晚期复发性癌症。

这些药物的疗效现已得到充分证实，可将患者在没有肿瘤生长的情况下的存活时间(称为无进展生存期)延长约6个月。无论BRCA状态如何，这些药物的使用最终将扩展到复发性疾病的维持治疗。然而，对最后一次化疗有反应的患者才能使用PARP抑制剂作为维持治疗。因为用于治疗卵巢癌的铂类化疗也会攻击DNA，所以对该治疗有响应是预测患者对PARP抑制剂是否有响应的良好指标。

## 继续努力

最先接受这些新疗法的是那些患有晚期、复发性疾病的患者，他们可能已经对其他治疗没有响应。因此研究人员、制药公司和患者想知道，PARP抑制剂作为一线治疗，能不能在新确诊患者身上取得良好效果。Matei表示，在治疗早期接受PARP抑制剂治疗的益处可能更大，因为肿瘤负荷更小，细胞更敏感。潜在的好处甚至可以达到治愈的水平。法国里昂克劳德伯纳大学（Claude Bernard University）的肿瘤学家 Isabelle Ray-Coquard也指出，作为维持疗法，是不可能治愈复发性患者的，但作为一线治疗，是有可能治愈患者的。因此，当PARP抑制剂在复发性疾病中的益处变得明确后，研究人员就立刻开始了测试PARP抑制剂作为一线治疗的试验。

在2018年的最后几天，一项名为SOLO-1的、具有里程碑意义的临床试验发表了喜人的成果。该试验旨在测试olaparib作为BRCA突变患者的一线维持治疗。试验结果显示，与安慰剂相比，该药物将无进展生存期提高了大约3年——增加了260%。美国食品和药物管理局（US Food and Drug Administration, FDA）和欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）很快批准了olaparib用于一线维持治疗。2020年的一项随访分析显示，接受2年olaparib维持治疗的近一半患者的肿瘤在5年后仍无进展，而安慰剂组只有20%。Matei自豪地表示，该领域的许多人，包括他在内，可以大胆地讲，部分BRCA突变肿瘤患者甚至可能被治愈。过去大家都认为这在我们有生之年是不可能实现的事情。

接下来，研究人员想知道PARP抑制剂是否对不携带BRCA突变的患者的一线治疗有益——既包括通过其他方式引起HRD的人，

也包括肿瘤能够进行同源重组的人。2019年12月，三项PARP抑制剂用于治疗新诊断癌症患者的试验结果发表。这些试验都测试了PARP抑制剂单独或与其他疗法联合用于有和没有BRCA突变的人。第一个试验PAOLA-1，将olaparib与当时批准用于一线维持治疗的另一种药物（贝伐单抗（bevacizumab），一种抗血管生成剂，可以使供氧脉管系统的肿瘤挨饿）相结合。PRIMA试验则在高复发风险人群中测试了niraparib。而VELIA试验测试了第四种药物veliparib，并结合化疗。Veliparib与其他PARP抑制剂的副作用略有不同，它对血细胞的抑制较少。这意味着，它可以与化疗一起使用，因为化疗本身具有骨髓抑制作用。然而，人们认为veliparib不像其他抑制剂那样能将PARP酶锁定在受损的DNA上——这被称为PARP捕获——对于防止DNA修复至关重要。因此，预计Veliparib作为单一疗法的效果可能较差。

其他副作用因PARP抑制剂而异，包括疲劳、恶心和高血压。然而，SOLO-2（在复发性疾病中测试olaparib）的5年随访发现，接受olaparib治疗的患者血癌发生率为8%，而安慰剂组为4%（参见go.nature.com/3d61apn）。Matei强调，这是一个主要问题。研究人员目前无法预测谁会出现这种情况，也不确定治疗持续时间是否是一个影响因素。由于化疗也会产生这些影响，目前尚不完全清楚因果关系，但医生会仔细监测患者。

这些试验在许多方面存在差异，因此无法对它们进行比较。尽管如此，与安慰剂相比，所有接受治疗的参与者的无进展生存期均显著改善。这个结果有力地支持使用PARP抑制剂作为一线治疗。然而，疗效存在显著的梯度：

有BRCA突变的人受益最多，其次是有HRD但没有BRCA突变的人，最后是两者都没有的人。只有niraparib的PRIMA试验在最后一组中显示出统计学上的显著优势，而且在三个月以内的服药时间这一差距很小。

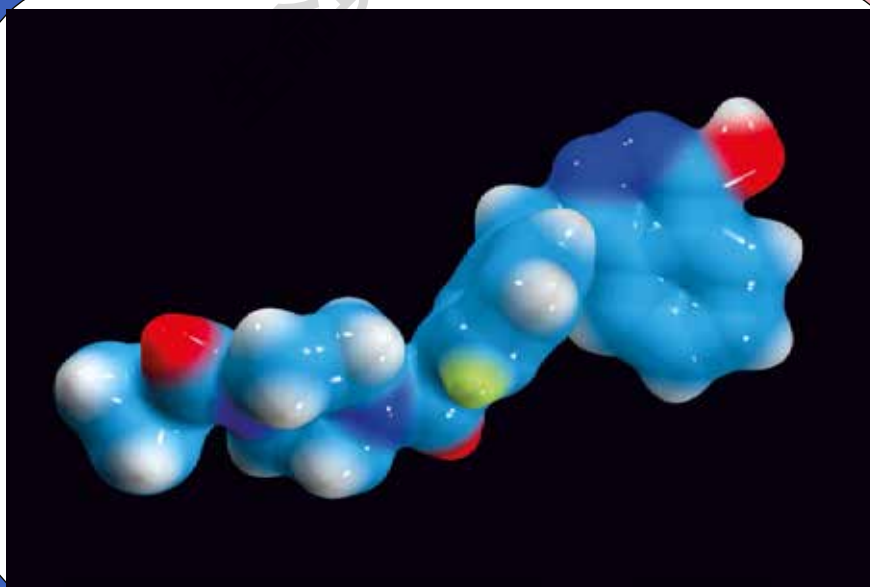
在这些试验的基础上，2020年4月，FDA批准了olaparib联合bevacizumab用于HRD患者的一线维持治疗。EMA在11月效仿。由于这种治疗方法的使用不再局限于BRCA突变患者，因此HRD检测成为另一个关键战场（见文后“检测时代”）。

与此同时，Niraparib也获得了FDA和EMA的批准，用于所有患者的一线维持治疗——无论HRD状态如何。这似乎意味着Niraparib在具有同源重组能力的肿瘤患者中的表现优于其他PARP抑制剂。然而，我们应该谨慎对待这个结论，因为不同PARP抑制剂试验中使用的纳入标准不同，对照组也有差异，

所以很难简单比较它们的疗效。Matei怀疑这些药物之间没什么区别。

药物分子特征的差异也不能排除。例如，2020年的一项实验室研究表明，PARP抑制剂的分子构象有助于确定PARP捕获强度。然而，这项研究的结果预测，olaparib的捕获强度比Niraparib更强——这与前面的试验结果恰恰相反。

无论某些PARP抑制剂比其他抑制剂是否更有效，Ray-Coquard指出，至少我们为患者提供了选择。能够在一线治疗中使用它们会对卵巢癌的治疗带来巨大影响。SOLO-1与SOLO-2试验中的无进展生存期都增加了约70%——但在SOLO-211中为13个月，在SOLO-14中为3年。更多选择可能即将出现。ATHENA试验将rucaparib作为一线维持治疗进行测试，预计将在2024年底初步完成。



Olaparib在2014年首次获批。





图为德克萨斯州 MD 安德森癌症中心的肿瘤学家 Timothy Yap（右）和一位同事。

### 广泛适用

既然PARP抑制剂已被批准用于复发和新诊断的卵巢癌。那么，下一步是确定给已接受 PARP抑制剂治疗后癌症复发的患者使用PARP抑制剂的益处。OReO是olaparib的3期试验，旨在回答这个问题。该试验于9月在欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology Congress）大会上报告了

令人鼓舞的数据。无论BRCA或HRD状态如何，铂类敏感癌症患者在接受第二种PARP抑制剂治疗时似乎都有更长的无进展生存期。

然而，值得注意的是，OReO试验通过评估在初始治疗结束后癌症复发的患者认为：那些在使用PARP抑制剂治疗期间肿瘤复发的人不太可能从更多相同的药物中获益。有些人从

治疗开始就对这些药物产生抗药性，而大多数其他人最终会产生抗药性。休斯顿德克萨斯大学MD安德森癌症中心（University of Texas MD Anderson Cancer Center）的肿瘤学家Timothy Yap指出，对于同时具有原发性和获得性耐药性的患者，我们目前没有任何针对性的、已获批准的药物。他们的下一个选择基本上是化疗，效果会比这好得多。

Yap和其他研究人员希望我们对DNA损伤反应生物学的理解可以帮助开发出对更多人更有效的方法。他们希望更多的患者能产生响应，还希望每位患者的响应更深入、更持久。

为了扩大受益人群，Yap正在与英国剑桥的阿斯利康制药公司合作开发一种更具选择性的PARP抑制剂。他表示，他们目前正在与该公司合作进行试验，有很多令人兴奋的事情。除了阻断PARP-1之外，当前的PARP抑制剂还会阻断另一种称为PARP-2的PARP酶，但效果可能并不理想。据他解释，很多血液学毒性是由PARP-2抑制引起的，通过提高对PARP1的抑制强度，且不影响PARP-2，可能会获得更大的效力，因此可能获得更大的疗效。

与此同时，一种可以使更多人受益的策略可能是赋予癌细胞一定程度的HRD。例如，抑制BRCA蛋白的药物可以模拟BRCA突变的影响。研究人员还在开发其他成分的抑制DNA修复机制的药物。Yap表示，有许多令人兴奋的

新药剂也针对DNA损伤反应，它们非常独特，它们的患者群体超出了BRCA突变癌症，我们现在只是处于冰山一角。

如果与其他DNA修复抑制剂联合使用，这些药物可能有助于对抗耐药性，使癌细胞更难在不同修复机制之间转移依赖——这是研究人员的一个关键目标。Yap提醒，这一切都与药物组合有关。一些研究还表明，将PARP抑制剂与免疫疗法相结合可能会取得成果。马萨诸塞州波士顿哈佛医学院（Harvard Medical School）的肿瘤学家Ursula Matulonis指出，目前已经启动了几项试验，这些试验将证实或证伪这一观察结果。

PARP抑制剂改变了卵巢癌的治疗，未来可能会有更多进展。在将PARP抑制剂升级为一线维持治疗后，一些研究人员想知道是否可以将它们进一步升级并在化疗之前给予——甚至代替化疗。在BRCA突变的人群中进行测试可能会找到这个问题的答案。Matulonis认为，最好在癌症最敏感的患者身上进行测试，毕竟为了避免影响护理，所有临床试验都经过了精心设计。Matei对推进到下一个级别的潜在成本持谨慎态度。据她解释，接受手术和化疗的患者中有10-15%能治愈，要尽量降低对这部分患者的影响。这是一个困难但有趣的问题。

## 检测时代

olaparib和bevacizumab联合作为一线维持治疗，于2020年在PAOLA-1试验后获得批准，仅适用于患有同源重组缺陷（HRD）的肿瘤患者，它们修复双链DNA损伤的机制受损。因此，识别肿瘤的HRD状态在临床上变得越来越重要。

自PARP抑制剂问世以来，对人体进行BRCA突变检测（HRD的一个原因）已被整合到临床实践中。然而，检测其他方式导致的HRD还相对不成熟。当前的测试成本高昂，并且涉及很大的不确定性。许多PARP抑制剂的试验，包括PAOLA-1，都使用了由犹他州盐湖城的Myriad Genetics制造的市售HRD测试。该测试使用测序来发现BRCA突变，并产生与DNA损伤相关的“基因组不稳定性”评分。然而，数据显示HRD的阈值是有争议的。VELIA

试验使用了与PAOLA-1略有不同的值——报告的HRD患病率略高。目前的测试还错误地将许多患者识别为没有突变，因此它们不是PARP抑制剂获益的可靠预测指标。

多个小组正在研究更好的测试。一些努力涉及下一代测序或基因转录分析。还有一种方法是功能测试。伊利诺伊州芝加哥市西北大学的肿瘤学家Daniela Matei指出，HRD是一个功能性术语，但目前的测试无法衡量其功能，测量的是突变或基因组疤痕。探索细胞实际作用的测试可能更适合开发实时读数，这对于指导治疗决策非常重要。因为确定HRD状态的任务因癌症固有的异质性而变得复杂：肿瘤的一部分可能能够进行同源重组，而另一部分则不能。而且这可能随着治疗而改变，因此在某些情况下监测HRD状态将是一项持续的任务。

## 二、健康差异需要有意识的行动



Sophia George是西尔维斯特综合癌症中心的乳腺癌和卵巢癌研究员，该中心隶属于佛罗里达州迈阿密大学健康系统（University of Miami Health System）。

Sophia George表示，患有卵巢癌的黑人妇女需要更多关注。

来自非洲散居国外的女性不同程度地受到高级别侵袭性卵巢肿瘤的影响。在美国，卵巢癌的死亡率总体呈下降趋势。然而，与非西班牙裔白人妇女相比，黑人妇女的卵巢肿瘤生存

率仍然较低，复发率较高。她们也更有可能会产生化疗耐药性。

来自马里兰州贝塞斯达的美国国家癌症研究所（US National Cancer Institute）的数据显示，黑人妇女诊断出各种亚型的卵巢肿瘤的频率与白人妇女不同。例如，黑人妇女更有可能患生殖细胞和基质细胞肿瘤，而患上皮性卵巢癌的可能性较小。

尽管存在这些差异，但在这一人群中，新的临床护理方法（包括基因组医学）并未得到充分利用。从历史上看，黑人妇女在医学上和科学上一直被边缘化，疾病病因和结局的持续差异被认为是种族社会化的副作用。我们需要做更多的工作来承认这种想法的危害，并改善患有侵袭性癌症的黑人妇女的治疗。

### 影响因素

长期以来，人们一直认为，当每个人都获得平等的医疗服务时，不同种族和民族的女性之间卵巢癌结局的差异就会消失了。限制获得最佳医疗服务结构性种族主义确实在黑人妇女的不良结局中发挥了作用。例如，抑制聚（ADP-核糖）聚合酶（PARP）的药物正在改变卵巢癌的治疗前景。而美国食品和药物管理局最近批准一种PARP抑制剂的依据是一项治疗组有10名妇女，对照组有2名妇女的临床试验，其中只有1.6%的参与者是黑人。这意味着PARP抑制剂对黑人妇女的疗效仍然没有得到很好的描述。

此外，黑人妇女不太可能进行肿瘤的遗传学分析。这加剧了她们在接受治疗方面的差异，并限制了家庭成员的癌症预防机会。黑人

群体的医疗不信任，源于长期的虐待历史，表现为拒绝接受手术和化疗。

然而，仅靠提供平等的医疗服务并不足以实现结果的平等。去年基于美国国家癌症数据库2010年至2014年数据的一项研究表明，即使控制了癌症分期、肿瘤分级和治疗方案，黑人女性对铂类化疗的反应仍比白人妇女差得多。这种现象的生物学基础尚不清楚，但遗传学可能起了作用。与白人女性一样，西非和非裔美国女性中相似比例的乳腺癌和卵巢癌可归因于遗传变异。但是，某些黑人女性亚群患遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征的几率与德系犹太人的发病率相当或更高，后者的这些癌症发病率远高于全球平均水平。



### 所需解决方案

到2040年，北美的卵巢癌负担预计将增加25%，拉丁美洲和加勒比地区将增加49%，非洲将增加87%。因此，当务之急是科学界和医学界迅速行动起来，解决黑人妇女在卵巢癌治疗结果上的差异。

目前有一些改变正在发生。几个包括非洲-加勒比癌症联盟（**African-Caribbean Cancer Consortium**）、跨大西洋妇科癌症研究联盟（**Transatlantic Gynecologic Cancer Research Consortium**）和国际乳腺癌亚型研究中心（**International Center for the Study of Breast Cancer Subtypes**）的联盟，正在优先考虑涉及非洲血统的研究。在遗传学、流行病学、心理学和社会学等领域具有互补性的科学团队正在研究美国、非洲、加勒比海和拉丁美洲的多数和少数非洲人口的癌症患者，寻找影响癌症风险和结局的因素。这些联盟开展的工作将有助于改进包容性，有利于交流、培训和

创新的公平传播。

此外，美国国家卫生研究院（**National Institutes of Health, NIH**）正在资助一项关于结构性种族主义对影响健康的研究，包括专门针对解决少数群体妇女中卵巢癌的差异的研究。美国国立卫生研究院还致力于提高生物医学工作队伍的多样性。一个由临床和研究不同角色组成的多元化群体可以增加信任，使之更容易与病人的倡导者和护理者建立关系。随着这些变化，少数族裔人口将更多地参与研究，而缺乏这种参与是目前公平医疗服务的一个相当大的结构性障碍。

我们生活在一个种族化的社会，这导致获得医疗服务的机会和对卵巢肿瘤生物学的理解都受到影响。在研究和医学中实施公平实践以改善结果是一个可以实现的目标，但在减少差异方面取得的任何进展都是需要有意识的，因为这不会偶然发生。

### 三、微生物间的关联



Martin Widschwendter教授正在研究阴道微生物群与卵巢癌之间的联系。

众所周知，阴道微生物群会影响女性生殖系统的健康，但其在卵巢癌中的作用尚待研究。

在2019年的一项研究中，Martin Widschwendter假设，患有卵巢癌的绝经前妇女阴道微生物群是不平衡的。他和他在伦敦大学学院（University College London）的团队

与其他机构的同事一起发现，与没有这种疾病的妇女相比，50岁以下的卵巢癌妇女拥有以乳酸杆菌（*Lactobacillus*）为主的阴道微生物群的可能性较小。然而，尽管该研究证实了这种

关联，但更大的问题仍然存在：改变的微生物群是卵巢癌的原因，还是结果？

尽管卵巢癌有很强的遗传因素（讨论最多的罪魁祸首是*BRCA1*和*BRCA2*基因的突变），但很明显的是，其它因素也和患这种疾病的风险相关。妇科肿瘤学专业的外科医生

Widschwendter表示，只有大约10%的卵巢癌妇女有*BRCA*胚系突变。

因此，研究人员正在调查受环境和荷尔蒙因素影响的阴道微生物群的变化是否会影响卵巢癌和其它妇科癌症的进程。监测这些变化可能引领新的治疗、预防和早期诊断方式。

### 不寻常的多样性

在21世纪，当微生物种群的基因测序费用变得可负担时，研究人员开始注意到阴道的微生物群是如何随年龄、种族和疾病而变化的。与肠道不同，阴道内微生物的多样性并不是健康的标志。位于里士满的弗吉尼亚联邦大学（Virginia Commonwealth University）阴道微生物群联盟（Vaginal Microbiome Consortium）的首席调查员、微生物学家Gregory Buck表示，阴道微生物群的特点是缺乏多样性。

相反，健康的阴道微生物群是由一种或多种乳酸杆菌主导的，包括：卷曲乳杆菌（*L. crispatus*）、加氏乳杆菌（*L. gasseri*）、惰性乳杆菌（*L. iners*）、詹氏乳杆菌（*L. jensenii*）和阴道乳杆菌（*L. vaginalis*）。乳酸杆菌维持一个保护性的、不适宜生存的酸性环境，可杀死其它细菌、酵母菌和病毒，或阻止它们的繁殖。这些乳酸菌通过摄取一种由阴道细胞产生的名为糖原的碳水化合物来做到这一点，它们将糖原转化为乳酸，降低了阴道的pH值。乳酸杆菌水平异常低（一种被称为阴道菌群失调的疾病），可以影响免疫和代谢过程，并导致健康问题，如细菌性阴道病（由细菌过度生长引起的炎症）、盆腔炎症、早产甚

至癌症。凤凰城亚利桑那大学（University of Arizona）妇女健康研究项目和微生物群计划（Women's Health Research Program and Microbiome Initiative）主任、传染病研究员Melissa Herbst-Kralovetz表示，感染了人类乳头瘤病毒（这是宫颈癌的一个风险因素）的人更有可能出现阴道菌群失调。

但Buck表示，尽管乳酸杆菌都与身体健康有关，但其中一些类型的乳酸杆菌比其他类型的乳酸菌对人体更有益处。例如，阴道主要由卷曲乳杆菌定植的人患细菌性阴道病的风险比那些有其他定植菌种的人低5倍。相比之下，惰性乳杆菌似乎对有害微生物没有提供多少保护，而且经常在那些患有细菌性阴道病或感染了衣原体的人阴道中发现。

Buck表示，让问题变得更复杂的是，细菌群落因人而异。2014年，Buck等人报告称，非洲裔美国妇女的阴道微生物群中有更多样化的细菌物种，并且更有可能被惰性乳杆菌定植，而欧洲血统的妇女则可能以卷曲乳杆菌为主。其他研究表明，撒哈拉以南的非洲裔妇女更有可能拥有包含厌氧微生物阴道加德纳菌（*Gardnerella vaginalis*）的多样化微生物群，这通常与细菌性阴道病有关。

一些研究人员认为，这些差异可以解释为什么非裔美国人面临某些健康问题的风险更高，如细菌性阴道病、早产和宫颈癌。在某些

情况下，有迹象表明一个人的基因会影响其阴道微生物群的构成，而社会经济和行为因素可能也有影响。

### 创建联系

为了探索阴道细菌和卵巢癌之间的联系，Widschwendter的团队分析了109名有*BRCA1*基因突变的欧洲妇女（这使她们患卵巢癌的风险高出40%）的宫颈检查样本，97名没有*BRCA*突变的妇女样本，以及14名遗传风险未知的妇女样本。他们发现，有*BRCA1*基因突变的年轻女性的阴道微生物群以乳酸杆菌为主的可能性，比没有携带突变基因的女性低近3倍。而那些有近亲患卵巢癌的妇女甚至更有可能缺乏乳酸杆菌。Widschwendter表示，这是第一次将基因突变与阴道微生物群的变化联系起来。

瑞典于默奥大学（Umeå University）的妇产科医生Annika Idahl表示，这是一个非常有趣的发现。现在的问题是，在*BRCA*突变中，是什么让这些女性的阴道微生物群与卵巢癌中的微生物群相似。然而，Herbst-Kralovetz更希望知道哪些微生物在有突变的人中击败了乳酸杆菌。她表示，这才是真正需要了解的，之后才能弄清“司机和乘客”的情况。

Widschwendter承认，他团队的结果远不能证明不平衡的微生物群会导致卵巢癌，但他指出了其他间接证据。例如，已经发现清洗阴道不但能减少乳酸杆菌，而且能增加细菌性阴

道病和卵巢癌的风险。他表示，如果人为地减少阴道的正常微生物群，可能会有更高的罹患卵巢癌风险。

怀孕个体的胎膜早破也与阴道微生物群的不平衡密切相关。2019年，Buck的团队发现，与足月分娩的妇女相比，早产妇女的卷曲乳杆菌水平较低，而厌氧微生物（如BVAB1、*Sneathia amnii*和TM7-H1）的水平较高。因为早产的妇女患卵巢癌的风险几乎翻倍，Idahl表示，早产和卵巢癌的一个共同风险因素可能是阴道微生物群的变化。

尽管结果是矛盾的，但下面的研究还是将盆腔炎和衣原体感染与卵巢癌风险联系起来。Idahl解释到，免疫系统与沙眼衣原体（*Chlamydia trachomatis*）等细菌之间的斗争会损害输卵管。然而，尽管她的一项研究在卵巢组织中检测到沙眼衣原体DNA，但另一项研究却没有。在患有癌症和没有癌症的人之间，以及在一个人的健康和恶性组织之间，卵巢组织中的小型微生物群落也有着更广泛的差异。尽管如此，微生物组成和癌症之间关系的性质仍然不清楚。Idahl表示，关联是非常有趣的，应该进行更多的探索，但从关联到预防仍然是一条漫长的道路。

## 做出改变

**Widschwendter**表示，有一个假说是种类少的乳酸杆菌属微生物群导致卵巢癌，因为种类少的乳酸杆菌属微生物群更容易使有害细菌到达输卵管和卵巢并引起感染。因为大多数卵巢癌起源于输卵管的一端，输卵管的细胞特别容易受到炎症事件的表现遗传重编程的影响。与基因突变不同，表现遗传学变化改变了基因表达，而不是DNA序列本身。**Widschwendter**补充到，上皮对炎症的记忆可能促进卵巢癌的发生，正如最近在胰腺中看到的那样。

**Widschwendter**还表示，如果真是如此，我们可以为这些妇女提供乳酸杆菌替代品。然而，他认为仅凭这一点就能远离癌症是不太可能的。因为不能排除系统性的影响，如环境和荷尔蒙因素，而这些因素实际上导致了所有这些问题。

例如，雌激素的水平对阴道微生物群的组成有深远的影响。这种促进糖原合成和储存的激素在青春期前的女孩和绝经后的妇女中含量较低。因此，绝经后个体的微生物群被多种多样的厌氧细菌所定植也就不足为奇了。**Widschwendter**还发现，具有**BRCA**突变的绝经前妇女具有更高的雌二醇和孕酮激素水平，这表明孕酮可能影响阴道上皮细胞，拮抗雌激素并产生了一个不平衡的微生物群。**Herbst-Kralovetz**提示，肠道中的细菌也可能通过影响雌激素的代谢而影响阴道上皮细胞。

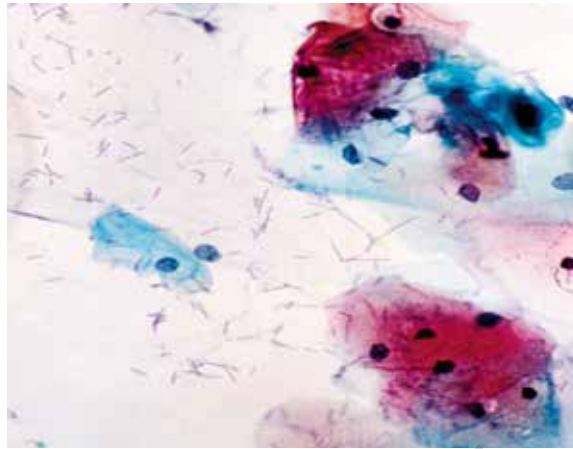
一个人的微生物群可能影响他们的癌症风险的观点，拓展了使用微生物及其影响作为检

测卵巢癌的生物标志物的前景。早期症状往往很细微，容易被忽视，因此大多数人在癌症进展之前都没有被诊断出来，因此生存率也比较低。**Idahl**表示，受微生物群影响的代谢特征有可能被用作检测卵巢癌的几个生物标志物之一。

2020年，**Widschwendter**的团队确定了一个不平衡的微生物群的表现遗传特征。表现遗传学的变化，如DNA甲基化的变化是可逆的。因此，微生物群对表现遗传组的影响可能会影响细胞的身份和功能，但如果微生物平衡和任何其他影响因素（如吸烟）得到解决，也应该是可逆的。在《自然-通讯》（*Nature Communications*）杂志的一项研究中，**Widschwendter**等人已经成功地确定了一个与卵巢癌相关的DNA甲基化特征。他表示，除了**BRCA**检测乳腺癌和卵巢癌之外，这可能是一种临床有用的工具。而且它的好处在于，可以被加入到通常的宫颈筛查中。

然而，尽管随着对微生物组与卵巢癌之间关系的了解越来越多，因果关系的问题仍然存在。由于这种疾病出现在生命的后期，而且考虑到开展大型纵向研究的困难，证明因果关系将是艰难的。**Widschwendter**提到，阴道中的微生物群是否真的与卵巢癌的发展有因果关系，并且可以利用它来进行初级卵巢癌预防？这仍然是悬而未决的问题。但他和其他人希望，他们至少是在正确的轨道上。





阴道乳杆菌（黑线）。

热点 · 频道

www.LifeOmics.com

## 四、卵巢癌起源



图为医生对携带卵巢癌风险基因（例如*BRCA2*）的人进行切除输卵管和卵巢的手术。该手术可降低发生卵巢癌的风险。

随着输卵管被识别为最常见的卵巢癌的起源，研究人员和临床医生正在制定预防这种疾病的策略。

两年前，Ana Castillo接受了双侧乳房切除术，随后她问医生下一步要做什么？

Castillo携带一种名为*BRCA2*的基因，这使得她患乳腺癌的可能性比普通人群高3-5

倍，患卵巢癌的可能性则高9到14倍。切除双侧乳房大大降低了Castillo患乳腺癌的风险。为了解决她患卵巢癌的风险，德克萨斯州休斯顿的MD安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center）的医生给她提了两种可能的方案。她可以在45岁左右摘除卵巢和输卵管——这是针对携带BRCA2或其它卵巢癌风险基因突变的人的标准降低风险手术。或者，可以在36岁时切除她的输卵管，10年后再次切除卵巢。

第二种选择是过去二十年来在了解卵巢癌起源方面取得的划时代的成果。现在人们普遍认为，大多数（如果不是全部）最常见的卵巢癌病例，即高级别浆液性卵巢癌（high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC），发生在将卵子从卵巢输送到子宫的两条输卵管之一。

加拿大温哥华不列颠哥伦比亚大学

（University of British Columbia）的妇科肿瘤学家 David Huntsman认为，这具有很大的临床意义。这一发现提供了一个巨大的卵巢癌预防机会。这意味着，像Castillo这样的患者可能有新的手术选择来降低癌症风险，这些手术的副作用比传统方法要少得多。切除卵巢会立即引发更年期：雌激素的突然流失会导致盗汗、潮热和性欲降低，并会增加患心脏病和骨质疏松症的风险。这些不利影响会一下子发生，而且可能比自然更年期提前很多年。

临床试验正在进行中，以测试先切除输卵管再切除卵巢的癌症预防效果。更重要的是，更清楚地了解卵巢癌的起源不仅可以为具有增加卵巢癌风险基因的人带来益处，还可以为大多数没有这些基因的卵巢癌患者带来益处。它甚至可能会促进在更早和更可治疗的阶段检测致命疾病方面取得有益进展。

### 找到线索

一个多世纪以来，医生和科学家一直认为卵巢癌是由卵巢表面的细胞发展而来的，这是英国外科医生Thomas Spence Wells于1873年首次提出的解释。这很直观，容易获得普遍接受：卵巢上和周围发现的大肿瘤可能是从卵巢组织发展而来的。

但这种卵巢癌模型与临床现实相矛盾。事实上，医生几乎从未发现局限于卵巢的早期癌症，甚至也未在卵巢上发现前驱病变。Huntsman表示，根据这种疾病的表现方式，这种疾病起源于卵巢上皮的说法并不可信。

1999年，洛杉矶南加州大学（University

of Southern California）的病理学家 Louis Dubeau 提出了一个可信的替代假设。他指出，卵巢肿瘤细胞与来自输卵管和子宫内膜的健康细胞具有相同的特征，因此癌症可能起源于具有相似发育起源的组织。几年后，来自卵巢癌风险基因突变的人的数据提供了将输卵管作为来源的证据。由妇科肿瘤学家 Jurgen Piek领导的荷兰研究人员报告指出，在降低风险的手术中切除的输卵管有时会含有称为浆液性输卵管上皮内癌（serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC）的癌前病变。（常规手术通常将输卵管连同卵巢一起移

除，因为这样做比较方便，而且在没有卵巢的情况下，输卵管被认为没有功能。)

以往在这样的手术中取出输卵管后，病理学家通常只粗略地检查，因此这些STIC病变的意义起初并不明确。当马萨诸塞州波士顿布莱根妇女医院 (Brigham and Women's Hospital) 的病理学家Christopher Crum决定在2000年代中期更系统地研究这些结构时，他和他的团队发现STIC病变广泛存在于有卵巢癌基因风险的个体的输卵管中，特别是在最接近卵巢的末端。参与该项研究的费城宾夕法尼亚大学 (University of Pennsylvania) 妇科病理学家Ronny Drapkin认为，这是石破天惊的发现。

在接下来的十年中，研究人员发现了越来越多的证据表明输卵管与HGSOC相关。对风

险基因携带者的更多病理学研究也证实了输卵管中存在STIC病变，以及输卵管上皮细胞的早期变化，包括肿瘤抑制基因*TP53*的丢失。小鼠模型研究表明输卵管上皮细胞如何逐渐转化为HGSOC细胞。此外，研究追踪了基因突变和基因表达变化，以详细确定健康的输卵管细胞如何转变为癌前病变，然后发展为转移性疾病。

然而，输卵管并不是所有卵巢癌的起源。某些罕见的卵巢肿瘤似乎来自卵巢本身或其它组织。在不超过60%的HGSOC患者的输卵管中可以发现STIC病变。科学家一直在争论这是否意味着癌症在某些情况下会出现在其它地方，或者是否意味着STIC病变很小，有时只是被忽略了。

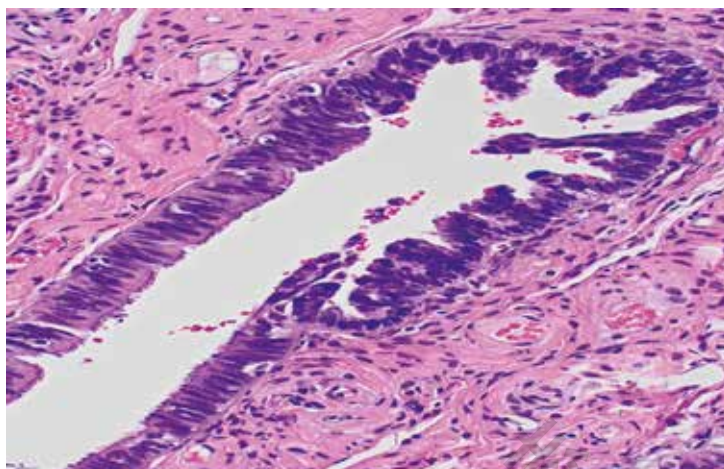
### 自行选择

到2010年代初，支持HGSOC的输卵管起源假说的证据已经足够确凿，因此医生、科学家，甚至一些卵巢癌风险基因携带者开始考虑早期切除个体的输卵管可能是有效的。当患者接近更年期时，再进行第二次切除卵巢的手术。

目前科学家们已经在多个国家开展了临床试验，以测试该方案的可行性。鉴于卵巢癌非常致命，但是已经可以有效地降低风险的手

术，研究人员谨慎地处理了这个问题。他们还收集了患者群体的信息和意见。在荷兰，研究人员组成了风险基因突变人群的焦点小组，讨论他们研究的目的和预期方法。荷兰奈梅亨Radboud大学 (Radboud University) 的妇科肿瘤学家Joanne de Hullu表示，焦点小组参与者所说的主要内容之一是试验不应该随机化。患者想自己做决定。





带有癌前病变的输卵管。

这些焦点小组的研究名为**TUBA**试验，他们招募了577名患有风险基因突变的人，并为患者提供了两种选择：1，一次切除卵巢和输卵管；2，进行两次手术：第一次切除输卵管，第二次，在40-50岁时切除卵巢。

在迄今为止接受过手术的参与者中，72%的人选择先切除输卵管，28%的人选择传统手术。研究人员在6月10日报指出，那些只切除输卵管的人一年后与更年期相关的症状更少。

美国于2016年启动了一项类似的多站点试验，名为**WISP**，并且接近尾声。该试验由MD安德森癌症中心的妇科医生**Karen Lu**领导，招募了400多名患有风险基因突变的人。他们大约一半选择了标准的降低风险手术，另一半选择了两阶段手术。**Ana Castillo**是第二组的受

试者。因为她已经30多岁了，所以她觉得选择很直接。她想采取两阶段手术，之后也会更留心相关情况——如果**Castillo**可以成为研究的一部分，为什么不呢，她希望她们能够为后代找到一些答案。

与**TUBA**试验类似，**WISP**试验旨在调查与标准手术相比，两阶段手术是否具有生活质量优势。研究人员目前正在分析**WISP**试验数据，以确定延迟切除卵巢是否与更高的生活质量相关，包括提高参与者对性生活的满意度。

然而，**TUBA**和**WISP**试验的规模都不足以正确评估这两种方案在降低卵巢癌风险方面的有效性。**de Hullu**指出，这两项试验都有一个停止研究的机制，即两阶段手术组的受试者中有多数发生癌症——癌症的门槛设置得非常低。目前两阶段手术组和常规手术组都没有触



发这个停止条件。但严格评估两阶段手术在降低卵巢癌风险上的有效性将需要更大规模的试验和更长的随访期。

这些试验现在正在进行中。Lu和de Hullu正在合作开展一项名为TUBA-WISP2的国际研究，该研究计划招募3,000名患有卵巢癌风险基因的人，同样地，他们将可以选择一次或两次手术。另一项名为SOROCK的试验具有类

似的设计，但侧重于携带BRCA1基因突变形式的人，这些人患卵巢癌的风险特别高（携带有害性BRCA2突变的个体在一生中发生卵巢癌的概率是11-17%，普通人仅为1.2%。而携带BRCA1突变的个体发生卵巢癌的概率则是39-44%）。研究人员表示，这些试验可能还需要十年才能获得明确的结果。

### 更广泛的益处

大约80%的卵巢癌发生在不携带已知风险基因的人群中。在这些平均风险个体中几乎没有关于卵巢癌起源的直接证据，但许多研究人员认为输卵管也可能在该组的许多HGSOC病例中发挥作用。Huntsman指出，这将为更广泛的人群提供了预防癌症的机会。

十年前，加拿大不列颠哥伦比亚省的医生开始为接受绝育手术的人提供切除输卵管的选择，当时的标准操作是烧灼输卵管与卵巢连接的末端。作为子宫切除术的一部分，切除输卵管也成为外科医生的标准做法。包括Huntsman在内的一组研究人员一直在跟踪这些群体与普通人群相比的卵巢癌发病率。

到目前为止，这项随访表明，切除输卵管不会增加手术成本或风险，也不会导致过早绝经。该手术被称为机会性输卵管切除术，现在在加拿大和其他国家变得普遍。医生们还在讨论将其扩展到与其他腹部手术一起进行，例如切除阑尾或胆囊。

Huntsman指出，十年后，他们看到了第一个有效信号。虽然这些数据尚未公布，但Huntsman认为这项研究将改变讨论，这种做

法之后会变成标准护理。

只有少数人会在合适时机进行腹部手术，以便进行输卵管的移除。因此，研究人员也在寻找侵入性较小的方法来避免卵巢癌。例如，人们早就知道口服避孕药可以降低患病风险，怀孕和哺乳也是如此。过去，人们认为通过抑制排卵可以防止卵巢表面的反复损伤——随着时间的推移，这可能会增加患癌症的风险。但现在，研究人员正在研究排卵期间卵巢和输卵管之间的相互作用。

激素和细胞因子的释放可能促使输卵管细胞转化为癌细胞。佛罗里达州迈阿密大学（University of Miami）的乳腺癌和卵巢癌研究员Sophia George指出，这些细胞每个月都会受到这些细胞因子和激素的轰炸。卵巢表面的破裂也可能使从输卵管脱落的细胞有机会进入卵巢、在里面扎根，甚至可能进一步转化。

然而，尽管人们认为癌前STIC病变是在生育期形成的，但卵巢癌通常要到绝经后才会发生。因此，研究人员正在研究荷尔蒙变化如何推动这一进程。这些研究的结果可能会催动口服避孕药、激素替代疗法或旨在对卵巢癌具

有保护作用的避孕装置的推广。甚至有可能基于这些成果开发出一种药物来阻止早期卵巢癌的发展，或者完全预防这种疾病。George表

示，这些进步在低收入国家将是一个特别的福音，预计卵巢癌的患病率将在未来几十年内上升，而降低风险的手术可能无法广泛应用。

### 检测窗口

研究人员指出，了解卵巢癌的输卵管起源有助于解释为什么这些肿瘤如此致命。输卵管中的前体STIC病变很小——可能只有1-2毫米宽，有时只有一个细胞厚——因此不太可能被医学成像检测到。而且由于输卵管位于腹腔内，因此脱落的异常细胞很容易进入卵巢或其它地方。这基本上意味着大多数情况下，当卵巢癌被诊断出来时，它已经转移了。

输卵管起源也为筛查和早期发现带来了新的思路，这一直是卵巢癌特别难以解决的问题。在2017年一项追踪正常输卵管细胞中HGSOC进化的研究中，研究人员计算了一种卵巢癌的分子时钟。他们发现，STIC病变通常需要大约7年才能演变成卵巢肿瘤，而癌症进一步扩散通常需要两年。

研究小组成员、巴尔的摩约翰霍普金斯大学医学院（Johns Hopkins University School of Medicine）肿瘤学研究员Victor Velculescu提醒，它提供了一个窗口：如果在这段期间能检测出癌症，就可以在癌症变成一种更致命的

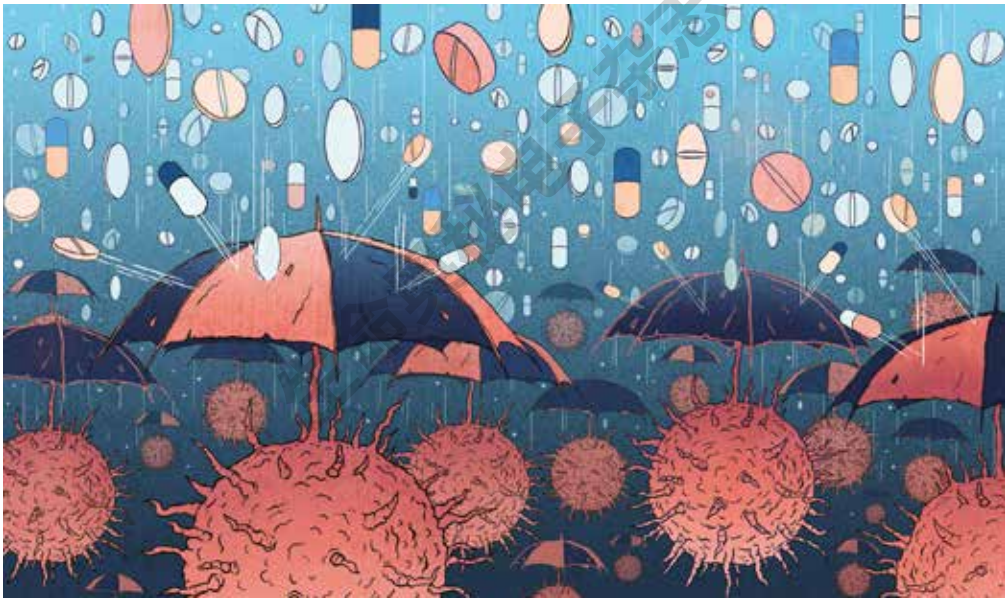
疾病之前进行手术。

Velculescu 正在开发一种测试，即寻找血液中作为癌症指纹的无细胞DNA片段的模式。他认为，如果我们能及早发现癌症，那么就有可能切除输卵管，这样手术治疗就可以更专注于输卵管而不是卵巢本身。

其他研究人员正在从子宫收集的液体中和宫颈涂片检查中寻找卵巢癌的迹象。研究人员表示，到目前为止，这些方法更适用于检测晚期癌症，而非早期癌症，尽管癌症在疾病早期可能也会产生可以在血液中检测到的生物标志物。另一个想法是使用一种名为输卵管的仪器来检查输卵管的癌前病变和样本细胞——就像结肠镜检查用于结肠癌筛查一样。然而，一些研究人员怀疑这对处于平均风险的人来说是否具有成本效益。

这些可能的策略都还不足以进入广泛的临床推广。但正如Castillo所料，科学将在几年内取得更大进步。

## 五、克服耐药性



研究人员尝试为那些对铂类化疗没有响应的卵巢肿瘤患者扩大选择范围

20世纪90年代末，肿瘤学家发现了一个治疗卵巢癌的成功组合。当与一种名为紫杉醇（paclitaxel）（可以阻断细胞分裂的药物）

的药物一起使用时，基于铂类的化疗药物顺铂（cisplatin）成功地缩小，并杀死了70-80%的患者术后残余的肿瘤。从那时起，这种药物组

合一直是治疗最常见和最致命的疾病形式——高级别的浆液性卵巢癌的首选。休斯顿德克萨斯大学MD安德森癌症中心（University of Texas MD Anderson Cancer Center）的妇科肿瘤学家和研究员Anil Sood表示，这些疗法的前期响应率非常高，以至于如果不得不选择一种单一的药物进行治疗，那么毫无疑问将是铂类。

但铂类存在耐药问题。约有10-15%的患者的肿瘤对顺铂没有响应，即使肿瘤最初有响应，80%以上的肿瘤会复发，最终则会出现耐药性。Sood认为，大多数复发的病人会在某个时刻发展为铂类耐药。

如果癌症在化疗结束后的6个月内复发，则被视为耐药，后续治疗将依靠非铂类药物。患者可能会被单独施以一种替代化疗，或其与抑制血管生长的药物联合使用，或被纳入一种新疗法的试验中。但这些方法只能使肿瘤在治

疗期间缩小约10-15%，平均而言，铂类耐药的卵巢癌患者存活时间不超过一年。

在过去的几年里，已经出现了许多解决铂类耐药性肿瘤的替代方法。大多数是建立在即使这些恶性肿瘤如此顽固的原因越来越了解的基础上，这些替代方法包括消除DNA损伤和促进血管生成的能力增强等。位于马里兰州贝塞斯达的美国国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）的肿瘤学家Elise Kohn表示，他们开始真正挖掘过去15年中所积累的知识。

虽然在对癌症生物学的理解取得了进展后引领了一系列的临床试验，但结果往往令人失望。加拿大多伦多玛格丽特公主癌症中心（Princess Margaret Cancer Centre）的肿瘤内科医生Stéphanie Lheureux表示，过去的铂类抗性试验大多是阴性的，这是一种治疗起来非常具有挑战性的疾病。



Katherine Fuh（右）是密苏里州圣路易斯华盛顿大学的肿瘤学家。



## 不可预测的响应

铂类药物通过附着在DNA上并导致分子断裂而发挥作用。这些断裂干扰了细胞复制其基因组的能力，从而杀死细胞。但铂类诱导的DNA损伤也激活了细胞的自我修复机制。

其中一个过程称为同源重组 (homologous recombination) ——利用体细胞携带每条染色体的两个拷贝 (Y染色体除外) 这一事实，用另一条染色体上完整的对应部分替换一条染色体上的基因断裂部分。基因BRCA1和BRCA2在这一过程中起着主要作用。尽管这两个基因中任一基因的突变都会增加患卵巢癌的风险，但携带这两个基因突变的人缺乏一个充分运作的DNA修复工具，因此可以预测他们对基于铂类的治疗响应良好。

肿瘤学家可以通过量化肿瘤的基因组缺陷来进一步评估其修复DNA的能力，如缺失或重新排列的大部分或某些类型突变的积累。这些基因组疤痕越多，同源重组就越有可能无法很好地发挥作用，但这对基于铂类的疗法来说是个好消息。密苏里州圣路易斯市华盛顿大学 (Washington University) 的肿瘤学家和研究员Katherine Fuh表示，对于那些基因组疤痕水平低，且没有BRCA突变的人来说，情况通常不是很乐观。因为他们知道这些人是一个更难治疗的群体，而且通常会产生铂类耐药。

然而，基因组疤痕和BRCA突变并不能精确预测个体对基于铂类化疗的响应。首先，Kohn提醒到，尽管这些标记物的测试常常与对基于铂类疗法的响应相关，但这并不是它们的预期用途。检测基因组疤痕的测试 (其中两项已经获得美国食品和药物管理局的批准) 旨在寻找那些可能对一类称为“聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP) 抑制剂”的治疗有响应的患者，这类药物会干扰另一种DNA修复方式。卵巢癌的基

因组也可以随着时间的推移发生很大的变化，这意味着肿瘤可能获得突变，改变其在接受测试后进行DNA修复的能力。影响细胞的DNA修复能力的表观遗传学修饰也可能检测不到。

鉴于目前的DNA修复能力与个体对铂或其它化学疗法的响应并不严格一致，新加坡国立大学癌症研究所 (National University Cancer Institute) 的肿瘤学家David Tan认为，研究人员需要找到对铂类疗法敏感的其它分子特征，还可以在现有测试的基础上进行分层。

3月，Tan和一个国际研究小组使用一种基于显微镜的方法来检测铂类响应性的一个潜在标志物：一种参与同源重组的蛋白质，称为RAD51。该研究小组检测了仅接受铂类化疗作为一线治疗的患者组织样本中的RAD51水平。他们发现，RAD51表达水平最低的患者比表达水平最高的患者有更好的预后，而且癌症复发的时间更晚。由于这些肿瘤样本只接触过铂类，Tan认为低RAD51活性可能是一个表明不太可能会发展为铂类耐药的标志物。他建议临床医生在以下情况时检测RAD51：决定是否在第一轮治疗期间将另一种药物与基于铂类的化疗联合使用、是否在化疗完成后开始使用第二种维持药物、或是否鼓励患者参加临床试验。

由于获取肿瘤组织的途径有限，寻找生物标志物的工作变得复杂。活检很昂贵，而且很少在治疗开始后进行。当可以重复活检时，得出的结论也很复杂，因为肿瘤某个部位的组织中观察到的变化可能不存在于其它部位。一些研究人员希望，卵巢类器官 (在培养皿中生长的微型结构) 或从血流中提取的循环肿瘤细胞可以提供实时跟踪肿瘤对药物响应以及DNA修复基因发生变化的方法，但这些工具刚刚开始建立。



## 组合取胜？

Sood认为，铂类耐药很难预测和治疗，因为它没有单一的原因。除了表现出增强的DNA修复能力外，肿瘤细胞可能会提升改善细胞生存的进程，制造更高水平的分子泵来分流药物，或产生将铂类从基因组中隔离的蛋白质。任何这些机制的组合都可能在个体中发挥作用。

几十年的临床试验已经测试了单独靶向以上进程的药物。但是，由于卵巢肿瘤在不断地适应，只针对一种耐药机制是不够的。Sood表示，除非采取一种广泛的方法，否则会被肿瘤细胞其它策略所躲避。因此，从多个角度攻击铂类耐药性肿瘤是最有希望的策略。

例如，在2014年的一项研究中，研究人员将紫杉醇与一种名为贝伐单抗（bevacizumab）的单克隆抗体结合起来，贝伐单抗通过抑制血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）来阻断血管的形成。与那些单独接受化疗的人相比，这种组合使铂类耐药肿瘤患者的生存时间延长了三个月。Sod表示，这种抗体的工作方式与铂类耐药本身无关，但这种组合无疑已经成为肿瘤耐药患者的用药标准。

实验室研究显示，VEGF抑制剂能够减少BRCA和RAD51蛋白的生成，这促使一些研究小组将这些化合物与PARP抑制剂结合使用，希望这种组合能使铂类耐药的癌细胞对PARP抑制剂的响应更加灵敏。就其本身而言，PARP抑制剂能使25%具有BRCA突变的铂类耐药患者的肿瘤缩小，并使5%无BRCA突变的患者肿瘤缩小。2018年，马萨诸塞州波士顿丹娜法伯癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute）的研究人员以及NCI发现，无论患

者的BRCA基因是否发生突变，将PARP抑制剂奥拉帕利（olaparib）与VEGF抑制剂相结合，可以使20%的铂类耐药患者的肿瘤缩小。同样的药物组合现在正在一项2/3期试验中对680名有几种类型的卵巢癌和输卵管癌的患者进行测试，这些患者要么对铂类产生了耐药，要么对铂类药物一直没有响应。

联合治疗方法也可能使免疫疗法药物对耐铂类耐药的卵巢癌起作用。自从2003年的一项研究发现肿瘤中大量的T细胞与较长的生存期之间存在关联以来，人们对卵巢癌免疫疗法的兴趣不断增加。但检查点抑制剂（促使T细胞攻击肿瘤的药物）的试验一直令人失望。例如，在6月发表的一项研究中，跨国制药商默克（Merck）和辉瑞（Pfizer）报告称，在一项针对铂类耐药或无响应性卵巢癌患者的3期试验中，检查点抑制剂阿维单抗（avelumab）对生存率或肿瘤大小没有影响。

尽管这些发现令人沮丧，但Sood认为免疫疗法并不是完全没有希望。他认为他们只是需要了解生物学。研究人员正在开始了解由DNA损伤激活的蛋白质如何与免疫系统相互作用。在细胞系和小鼠实验中，在PARP抑制剂存在的情况下积累的DNA损伤会诱导肿瘤细胞产生更高水平的免疫检查点蛋白PD-L1，从而抑制T细胞。这引发了以下想法的产生：中和PD-L1的作用可以使PARP抑制剂在铂类耐药的癌症中获得更好的机会。

这一观点得到了总部位于马萨诸塞州沃尔瑟姆的Tesarco公司（现在是跨国企业葛兰素史克的一部分）在2019年资助的一项1/2期试验的支持，该试验中复发性铂耐

药卵巢癌患者接受了检查点抑制剂派姆单抗（pembrolizumab）和PARP抑制剂尼拉帕尼（niraparib）治疗。这种组合使19%无BRCA突变的患者的肿瘤缩小，而单独使用PARP抑制剂的响应率平均为5%。

有几个团队还在研究一种结合了VEGF抑

制剂、PARP抑制剂和检查点抑制剂的三联疗法。曾参与其中一些组合试验的Kohn表示，她对迄今为止的结果不以为然。Kohn认为，她不是免疫疗法的虚无主义者，但她不知道她们是否有足够的信息来制定一个科学的计划。

### 移除检查点

Kohn表示，靶向铂类耐药疾病中细胞周期的药物数据更令人鼓舞。她认为现在的科学真的很有意义。

当一个细胞感应到DNA损伤时，它会激活一组蛋白质，使分裂停止，让细胞在试图复制DNA之前有时间来修复。用药物抑制这些蛋白质，就能消除这一检查点，肿瘤细胞就会在任何修复开始之前继续前进。这可能导致细胞停滞，然后在试图分裂时死亡，或传递DNA损伤，从而削弱肿瘤。在高级别浆液性卵巢癌中，这些检查点之一已经被损坏，因此研究人员正在利用这种生物学特性，靶向其它检查点。

两项2期试验在患有铂类耐药和无响应的卵巢癌患者中测试了这个观点。其中一项由Dana-Farber和NCI研究人员进行，测试了一种阻断细胞周期控制蛋白ATR的化合物，并与一种名为吉西他滨（gemcitabine）的化疗药物相结合。在以这种方式治疗的34名参与者中，有一半人存活了6个月而没有任何疾病恶化，而在单独接受吉西他滨治疗的36人中，仅11人存活了6个月。

在1月份发表的另一项试验中，NCI和玛格丽特公主癌症中心的研究人员发现，细胞

周期控制蛋白Wee1的抑制剂与吉西他滨联合使用，可使23%的参与者的肿瘤缩小，而单独使用吉西他滨治疗的参与者中这个数字只有6%。这种方式还将患者总生存期从7.2个月的中位数提高到11.4个月。共同引领这项研究的Lheureux表示，这很令人兴奋。这表明，如果选择一个好的靶点，铂类耐药是可以克服的。

Koh认为，这些组合是有前景的，因为吉西他滨通过剥夺细胞的核苷酸（DNA的构建块）来发挥作用。因此，当ATR或Wee1抑制剂迫使肿瘤细胞试图复制其受损的DNA时，吉西他滨使其细胞缺乏成功这样做的建筑材料，从而导致其死亡。Kohn表示，这真的是对肿瘤进行了双重打击。

鉴于旨在克服铂类耐药的试验更多的是为了延长生存期，而不是寻找治愈方法，因此任何副作用都是可以容忍的，这一点至关重要。Fuh表示，对于那些已经经历过多轮治疗的复发性和耐药的卵巢癌患者来说，毒性是一个主要问题。当妇女们带着长期的疲劳和被抑制的骨髓功能来找他们时，有时很难厘清可以把新药与什么结合起来。避免额外副作用的一个方法是将药物靶向于仅在肿瘤中高水平表达的分

2019年，Fuh等人报告称，在对化疗有耐药性的人的肿瘤样本中，一种名为AXL的蛋白质的表达水平特别高。位于德克萨斯州休斯顿的一家名为Aravive的生物技术公司现在正在对一种药物进行1期试验，该药物可阻断AXL在铂类耐药性癌症中的激活。3月，Fuh展示了一项小型试验的数据，显示36%的参与者对这种药物和紫杉醇的组合有响应。她自己参加试验的病人除了紫杉醇引起的副作用外，没有出现任何新的副作用，Fuh认为，这是卵巢癌试验的一个独特结果。现在正在进行第三阶段的试验。

在一个更有针对性的方案中，研究小组正在测试附着在抗体上的药物，这些抗体与卵巢肿瘤表达的蛋白质结合，但不与周围组织结合。6月发表的一项2期试验结果表明，这些抗体中的一种，可将化疗药物携带至表达叶酸受体蛋白的细胞中，与传统的化疗药物相比，引起的副作用较少且更轻。这种被称为mirvetuximab soravtansine的治疗方法没有提

高生存率，但24%的参与者肿瘤缩小了，而接受标准化疗的参与者中只有10%。

另一项试验提示，这种抗体靶向药物在与VEGF抑制剂联合使用时可以改善生存率。在一项没有对照组的安全试验中，其结果在6月的美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology）会议上公布，该组合使60名参与者中的28人（47%）的肿瘤缩小。对于那些带有高水平叶酸受体的肿瘤，响应率则上升到了64%。该组患者的平均生存期为10个月，且没有疾病进展，是标准非铂类治疗的平均生存期的两倍多。

随着研究人员对铂类耐药生物学的研究，这类有针对性的个性化方法可能会变得更加普遍。Kohn表示，紫杉醇和VEGF抑制剂等药物已经为成千上万的铂类耐药卵巢癌妇女带来了巨大的变化。她希望带领研究人员迈出下一步以加深对这种疾病的了解。她表示她很乐观，科学将使我们在正确的方向上思考并开发新的想法，这是一种谨慎的乐观。

## 六、卵巢癌疾病负担一览

在全球范围内标准化医疗数据收集可以对卵巢癌的分布产生有价值的见解。

在尼日利亚北部最大的肿瘤诊所之一，医生们用一本破烂不堪的笔记本作为患者入院登记处。扎里亚艾哈迈杜贝洛大学教学医院（Ahmadu Bello University Teaching Hospital）的妇产科顾问Aisha Mustapha表示，手动数据收集的方式令人难过和不可接受，因为这不能给他们足够的信息。

癌症登记可用于描述医疗保健系统负担的规模和性质。这些数据有助于指导公共卫生优先事项、开展癌症病因研究以及评估某些预防方法的有效性。根据WHO的数据，2019年，超过三分之一的国家没有癌症登记处（图：数数计数器）。在那些有登记处的国家中，只有大约一半向国际癌症研究机构（International Agency on Cancer Research, IARC）报告了高质量的数据。就卵巢癌而言，大多数国家缺乏必要的数据来制定政策，正如世界卵巢癌联盟（World Ovarian Cancer Coalition，一个与来自全球各地的患者群体合作的非营利组织）

所说的那样。

然而，在IARC从事卵巢癌监测工作的Citadel Cabasag表示，发病率高的国家通常非常努力地收集尽可能完整的数据。与此同时，有些地方根本没有数据。

这是Mustapha熟悉的困境。她发现尼日利亚官方卵巢癌的统计数据与其日常工作的实际情况之间存在明显差距。她指出，人们认为卵巢癌在非洲非常罕见，他并不认为这是真的。很多女性还没得到诊断便已死亡。

尽管美国、澳大利亚和欧洲国家通常拥有高水平的癌症登记处，但其他大多数国家都比较落后。因此，大量病例没有被计算在内，这使得科学家更难了解这种疾病及其发展模式。流行病学家发现很难确定哪些人群受影响最大，因为难以确定较高的卵巢癌发病率可以归因于遗传或生活方式的差异，或者仅仅是计数良好的生物标志。

## 寻找答案

在北欧和西欧国家，如丹麦、挪威和北爱尔兰，可以找到一些条件最好的卵巢癌登记处。**Cabasag**指出，这些地区的卫生当局已经能够投资数字基础设施和技术工作，以便从大多数人口中获取并分析详细癌症信息。

例如，这些高质量的登记信息通常包括跟疾病阶段相关的数据（图：卵巢癌阶段分布）。这有助于流行病学家了解卵巢癌是早期还是晚期发现的——这种差异对预后有很大影响。英国贝尔法斯特女王大学北爱尔兰癌症登记处（Northern Ireland Cancer Registry at Queen's University Belfast）的创始主任 **Anna Gavin** 指出（图：确诊越早，疗效越好），如果癌症已经扩散到其它器官，那么治疗选择就会减少，预后会非常糟糕，生存率非常低。（图：致命威胁）

整个欧洲的数据收集通常是标准化的，特别是死亡率数据在大多数国家的记录方式类似，可以进行可靠的跨国比较。意大利米兰大学（University of Milan）的统计学家 **Matteo Malvezzi** 指出，在规则非常明确的情况下，记录出错的概率会大大降低。然而，**Cabasag** 表示，考虑到即使是拥有良好癌症登记数据的国

家也可能使用不同的程序和疾病分类，发病率数据更难比较。

**Malvezzi**提醒，部分结果是，卵巢癌发病率的许多地理模式仍然“难以解释”。中欧和东欧国家的发病率可能高于其他欧洲国家，可能的原因包括：口服避孕药的使用率较低——众所周知，这些药物可以预防卵巢癌。但数据无法提供明确的解释（图：缓慢下降）。

在低收入和中等收入国家，数据收集的质量使得就卵巢癌负担得出明确的结论更具挑战性。**Malvezzi**表示，尤其是非洲地区，完全没有数据。

非洲的卵巢癌发病率似乎很低，**Mustapha**等研究人员确信这是因为官方数据没有登记大量癌症患者信息的缘故。但是，即使确实是因为信息缺乏，低发病率也不能单纯地归结为数据的记录方式。根据她从医院破旧的笔记本中提取的条目，在未发表的工作中，**Mustapha**发现，在三年的时间里，只有23%通过她的医院接受高度提示卵巢癌的扫描的人接受了确诊结果。然而，其中大多数人无力支付该程序的费用，因此关于他们的具体情况了解非常少。



## 展望

根据现有数据，国际癌症研究机构预测，到2040年，非洲的卵巢癌病例数量将增加87%——在预期人口增长的推动下，这一增幅将超过世界其他任何地方（图：负担暴增）。这将转化为医疗保健系统的更高成本，因为需要更多的医生、设备和药物来治疗卵巢癌。世界卵巢癌联盟的项目主任Frances Reid指出，即使各国现在没有意识到这是一个问题，但在20年内它将成为一个更大的问题。

为了让世界更好地规划未来，科学家正在努力改善世界范围内的卵巢癌数据收集。例如，世界卵巢癌联盟正在与国际妇科癌症协会（International Gynecologic Cancer Society）合作开展一项大型研究，该研究旨在从31个低收入和中等收入国家的300多家医院收集信息，其中包括位于扎里亚的Mustapha医院。它将记录患者从诊断到治疗

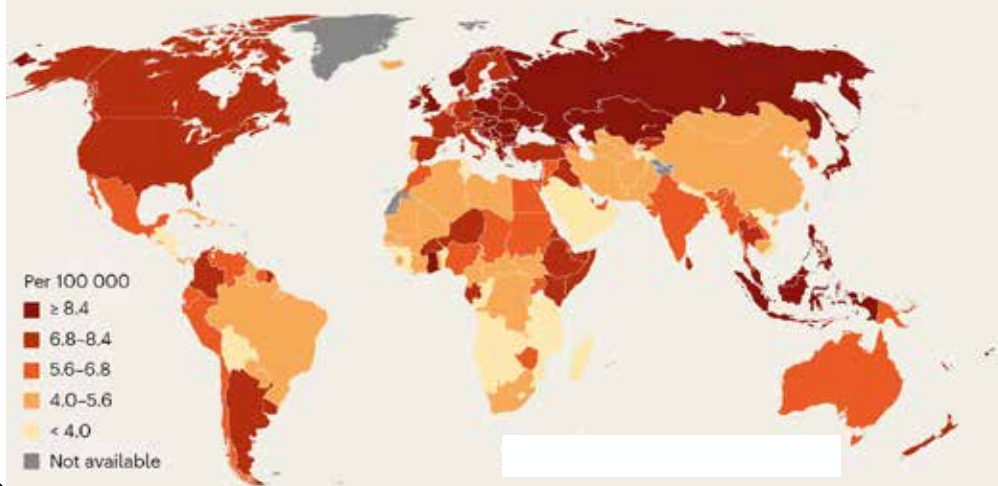
及以后的经历，并阐明有多少人受到这种疾病的影响。Reid表示，他们真的希望能够拥有一个良好的证据基础，从而可以推进地方、国家和国际的宣传工作。

科学家还正在采取措施在全球范围内更好地标准化数据收集实践。例如，Gavin在贝尔法斯特的团队与IARC和其他机构合作开发了一种名为CanStaging+的工具，旨在帮助世界各地的医生根据相同的规则集对卵巢癌进行分期和分类。Gavin指出，他们正在努力协调这个阶段，以致于当人们说它是第四阶段[癌症]时，它真的是第四阶段。

Mustapha认为，这种数据收集实践的标准化将为她的患者带来更好的癌症控制策略和更好的结果。我们都需要与每个利益相关者一起努力，看看我们如何才能改善这个问题。

全球卵巢癌发病率的差异图

世界各地卵巢癌的发病率差异很大。根据世 WHO 的数据，北欧和东欧以及东南亚的发病率最高。



### 数数计数器

了解一个国家有多少人患有哪种疾病对于规划患者护理至关重要。然而，超过三分之一的国家目前没有设立国家癌症登记处。

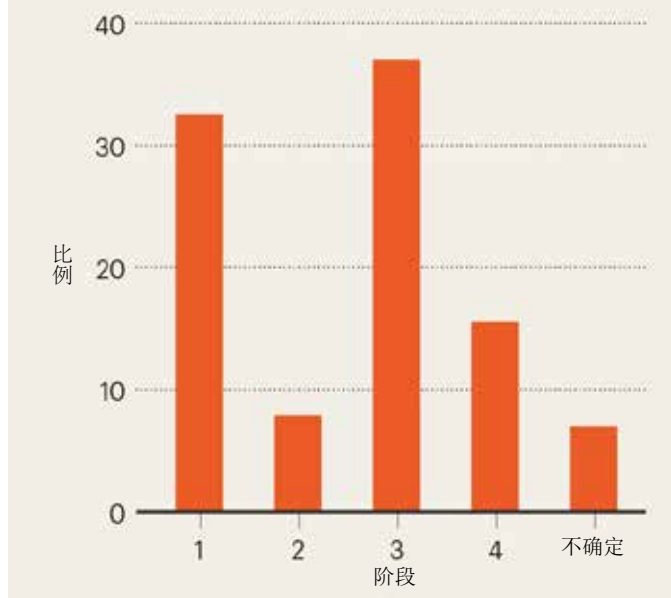


# 99.8%

是2016年到2020年期间，挪威癌症登记处卵巢癌数据的完整性评估数目。

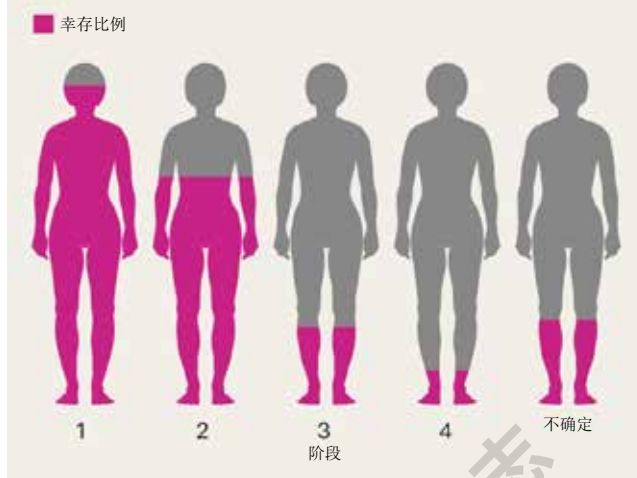
### 卵巢癌阶段分布

北爱尔兰的数据显示，大部分卵巢癌患者在确诊时已经是3期，该阶段癌症已经沿着骨盆扩散。



### 确诊越早，疗效越好

1 期卵巢癌的五年生存率超过 90%，五年生存率随着癌症的生长和扩散而急剧下降。



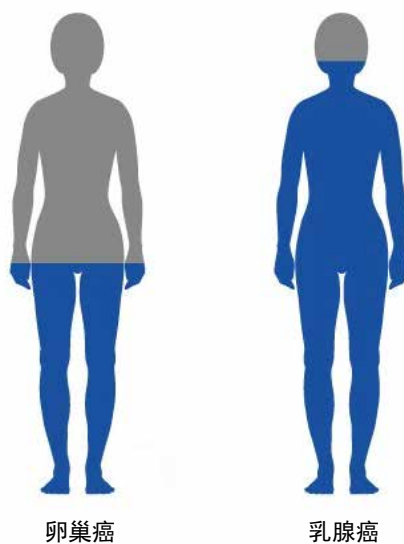
# 1/5

的妇女在被诊断罹患卵巢癌前从没听说过这个疾病。

### 致命威胁

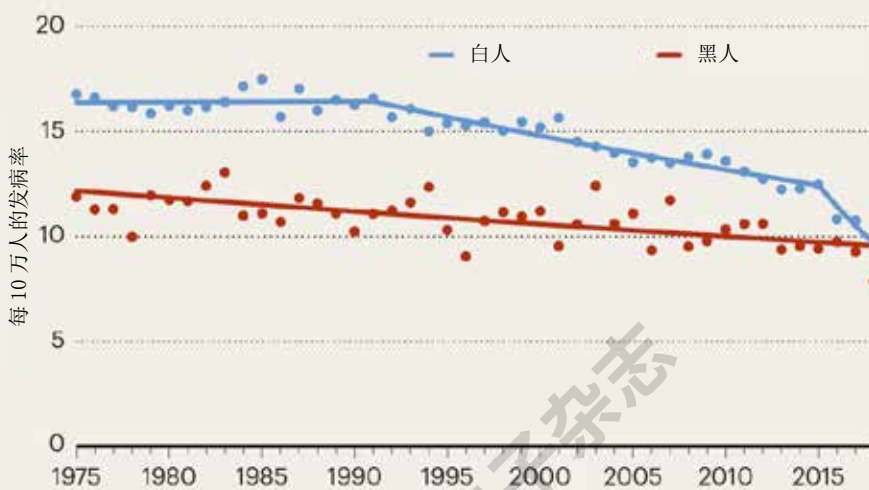
在美国，只有不到 50% 的卵巢癌患者在确诊后存活五年以上。对于患有乳腺癌的人来说，这个数字约为 90%。

幸存比例



### 缓慢下降

在美国，卵巢癌的发病率在过去 50 年中有所下降——尤其是在白人中。  
降低卵巢癌风险的口服避孕药的使用可能起到了一定的作用。



### 负担暴增

尽管某些地方的卵巢癌发病率可能正在下降，但人口增长意味着需要治疗该疾病的人数将在未来 20 年内会大幅增加。



## 七、基因检测的前景和隐患



明确自身携带具有罹患卵巢癌风险的突变基因有助于预防死亡。但是，由于这些存在基因变异的个体，在检测后需要作出复杂的决定，因此许多人选择不接受测试。

**Melissa Cook**独自躺在康复室里。手术进行了大约七个小时，切除了压在其膀胱上的增生物，**Cook**现在感觉嘴巴很干燥。麻醉过后，仍然昏昏沉沉，无法睁开眼睛，她感觉到

一名护士用湿润的纱布擦拭她干燥的嘴唇。然后她听到有人说：我们有一个39岁的病人接入了端口。**Cook**一下子就感觉到胃疼了。



这个端口是植入她手臂静脉中的一个贮存库，是蜿蜒进出她身体的许多导管和管子中的一个，通常用于输送化疗药物。护士想知道Cook（这位单身母亲）如何得知自己患有晚期卵巢癌。据Cook回忆，他的医生告诉她，如果检测得知是第三阶段或更高级别的癌症，他们会植入一个端口，但没有什么能让她为那一刻做好准备。

那是2016年6月，也是Cook疾病旅程的开始。对于当时年仅12岁、她的女儿Ella Chmielewski而言，发现她的母亲患有第三期卵巢癌是她所听到的最可怕的事情。当Ella离开Cook所在的医院，在他们居住的明尼苏达州明尼阿波利斯附近的一个游乐园进行班级旅行时，知晓了母亲的诊断结果。她表示她从来没有为这么大的事情担心过。她还不知道该怎么处理自己的事情，接下来应该做什么呢？

Cook患有癌症的时间很早，大多数卵巢癌是在绝经后出现的，而在美国所有患有这种疾病的妇女中，一半患者超过63岁。部分原因由于她相对年轻，Cook的肿瘤专家建议她做一个检测，检查可能刺激肿瘤生长的基因突变。该测试显示她携带了BRCA1基因的疾病相关变异，增加了患卵巢癌、乳腺癌和其它癌症的风险。对于正常人群中的妇女，卵巢癌的终身风险低于2%，但是BRCA1基因突变将这些几率提高到35%到45%，并且这可能是一个

她已经遗传给女儿的风险因素。

在过去的十年里，世界上许多地方都可以通过基因测试来评估这种可能性。加利福尼亚州斯坦福大学（Stanford University）的肿瘤医学家Allison Kurian称，研究人员最初对成本、该检测与病人护理的相关性以及家庭对遗传风险的困扰等方面的担忧尚未出现。她表示，相反，临床医生对遗传学重要性的认识不断提高，引领了更好的筛查和预防护理，以及针对疾病相关突变的药物的开发，基因检测的成本也有所下降。Kurian表示，在过去的二十年里，他们已经看到了这些干预措施在降低癌症风险方面取得成功的有力证据。这是将基础科学与病人护理相结合的一个激动人心的例子，而且它确实产生了积极影响。

尽管如此，根据在美国两个州进行的一项研究，只有大约三分之一的卵巢癌患者接受基因检测，尽管国家指南建议所有被诊断患有这种疾病的人都要进行遗传风险评估。评估结果可以帮助妇女在预防和治疗措施方面做出选择，包括靶向携带突变的细胞的新型药物。当一个人被发现携带一个已知的风险遗传标记时，临床医生就会建议对有可能遗传相同标记的亲属进行基因测试。那些遗传者，有时被称为存活者（previvor），需要面临一系列复杂的健康决定。



Melissa Cook的卵巢癌经历影响了她的女儿Ella Chmielewski（左）就自己的健康所做出的决定。

### 沉默的杀手

与许多其它种类的癌症不同，卵巢肿瘤症状不明显，而且不容易通过影像学识别。**Cook**在被诊断前近两年所经历的疲劳、腹胀和胃部不适被认为是接近更年期或年龄增长迹象。像她一样，许多人是在疾病的晚期阶段被诊断出来的。因此，预防措施是至关重要的。

已知因遗传而具有高风险的人面临着频繁的筛查测试。他们必须考虑是否使用可能影响其癌症发展风险的常规药物，以及是否进行预

防性手术和激素治疗，这两者都有各自的风险和益处。做出这些决定是复杂的。遗传风险并不确定，而对过去相关事件的情绪或对未来疾病的恐惧同样可以成为个人选择的强大动力。虽然没有正确的答案，但做出明智的决定可以帮助个体感觉到力量。

**Cook**表示，当被诊断出患有癌症时，她感觉别无选择。但总会有一个选项，如果这就是结果，我们也可以选择将如何死去。

## 复杂的联系

当Cook发现自己携带*BRCA1*变异时，她的护理团队就在其完成化疗后不久，建议她的家人接受检测。结果Cook的母亲没有携带这种风险因素，这表明遗传变异可能是从她的父亲那里继承的。

通过这种方式追踪基因在家族中的轨迹，可以帮助更早的发现某些癌症，并为医疗决策提供信息。伦敦的临床心理学家Sue Gessler表示，但基因测试与个人历史密不可分。Gessler知道一些遗传咨询师的客户在发现他们有癌症遗传风险时，就会去挖掘过去的家庭创伤、地下情对自己造成的伤害，或怀疑父子关系的不协调和遗传因素。

Cook的父亲在她生命中的大部分时间里都未陪伴在她左右。当她把护理团队提供的关于遗传风险如何通过家庭传递的信息发给他时，父亲只是让她应该更好地照顾自己。她在寻找自己的风险来源时，试图在网上追踪她的大家庭，在那里她找到了她父亲谱系的第一个堂姐。这名妇女的个人资料照片上有一条粉红色的乳腺癌丝带，暗示她有一些疾病的经历。但她没有回复Cook的信息，而Cook仍然想知道癌症是否已经触及未知亲属的生活。

具有*BRCA1*风险变异的人可能需要应对预防性手术以在肿瘤形成之前切除器官的可能

性。临床医生通常建议卵巢癌遗传风险增加的人在40岁或50岁时切除卵巢和输卵管，具体取决于特定的风险变异类型。

但是遗传风险的增加并不意味着这种疾病是一定会发生的。尽管临床医生根据生物学和病史提出建议，但个人的选择取决于他们自己的个人疾病史或风险承受能力。在2020年的一项研究中，康涅狄格州纽黑文耶鲁大学（Yale University）的遗传学研究员Michael Murray等人着手了解人们在发现自己携带与疾病相关的*BRCA1*或*BRCA2*变异时做了什么。该团队检查了5万多名生物库参与者的电子健康记录，并确定了59名被告知携带*BRCA1*或*BRCA2*变异但没有癌症史的妇女。这些人中约有一半在收到消息后一年内见过遗传顾问，45%的人做了乳房X光检查，32%的人做了磁共振成像扫描。大约3%的人做了乳房切除术，近12%的人选择切除卵巢。

有趣的是，Murray认为，与突然得知自己携带致病性*BRCA1*变异的人相比，目睹家族成员罹患晚期卵巢癌的女性更容易接受手术预防的理念。但他补充到，作为医疗工作者，他们的职责是让人们知道他们的各种选择，但这些选择并没有正确的答案。

## 艰难的决定

虽然有些人可能会将基因测试的结果作为辅助他们决定的一种方式，但其他人可能会发现这些是焦虑的根源。同样，人们对基于这些信息采取预防性手术的看法也不尽相同。例如，Gessler表示，切除卵巢和输卵管的情感负担在从未生育过的女性中也可能比已经生育过的女性更重。

在实践中，Gessler遇到了那些乐于发现自己的遗传风险，但无法忍受预防性手术的患者，还有一些患者愿意接受手术，以及其他愿意接受手术，但因想到有瑕疵的遗传基因而受到创伤的人。她表示，这些测试的意义因人而异，并非通用。

许多有癌症风险的人担心的一个问题是手术后的绝经，因为它可能比激素自然消退早十年发生。为了应对这些症状，切除卵巢的患者通常被给予一种称为激素替代疗法（hormone replacement therapy, HRT）的药物混合物。在21世纪初，美国一项名为“妇女健康倡议”（Women's Health Initiative）的大型HRT研究的初步结果导致一些女性出于安全考虑而停止接受该疗法，结果导致患乳腺癌的风险小幅增加。然而，随后的数据分析表明，使用单纯雌激素HRT疗法的妇女实际上降低了患乳腺癌以及死亡的风险。那些接受联合HRT（雌激素和孕激素）的人患乳腺癌的风险确实略有增加，但重要的是，这并没有增加死亡风险。

然而，Kurian指出，这些数据反映了在自然绝经后使用HRT的普通女性群体的风险，而不是那些年轻时服用激素，随后通过手术降低疾病风险，从而更早绝经的女性群体的风险。

尽管尚未对这一病人群体进行HRT随机试验，但Kurian表示，携带BRCA1突变的人应该与他们的临床医生讨论，权衡他们的选择，同时考虑到个人遗传风险和预防性手术后采用HRT的潜在风险。

尽管某些突变可能需要紧急和极端的预防性护理，但具有其他低风险变异的人可能会选择延迟预防性手术。例如，基因BRIP1的某些突变赋予了中度的卵巢癌患病风险（高于一般人群），但仍远低于携带BRCA1突变的风险。Kurian表示，携带BRIP1风险突变的人可能会在自然绝经前后而不是更早地切除卵巢。他们采取的行动与变异造成的风险水平相当。

例如，在Cook的案例中，携带BRCA1变异也增加了她患乳腺癌的几率，这种概率导致一些妇女选择预防性乳房切除术。Cook清楚癌症复发的情景：她的癌症在第一次手术和几轮化疗后再次出现。2018年，她接受了9个小时的手术，这样外科医生就可以取出遍布她腹部以及部分结肠的小型转移性肿瘤。在经历了大手术和化疗的痛苦之后，Cook更愿意承担着风险来生活，至少目前就是这样的。Cook发现自己的BRCA1突变情况时，刚刚接受了手术和化疗。而现在要考虑做双乳切除手术，她不知道是否能做到。

Cook仍继续频繁地进行乳房X光检查和筛查，而且自2019年初以来，她服用了一类被称为PARP抑制剂的药物。这些药物阻断一种酶，这种酶对于修复由癌症相关的BRCA1突变所造成的某些类型的DNA损伤至关重要，因此带有突变的细胞会被杀死。

## 知情选择

尽管收到基因结果后做出决定不是一件容易的事，但它并不能完全解释人们当初在接受检测时的选择。目前还不清楚为什么只有大约30%的人选择接受检测。在两项研究中，Kurian等人发现，在2012年至2019年期间，在加利福尼亚州和乔治亚州被诊断患有乳腺癌或卵巢癌的个体中，这一趋势持续存在。黑人患者的基因检测率低于白人患者，没有保险的患者低于有健康保险的患者。

宾夕法尼亚州丹维尔的Geisinger卫生系统（Geisinger Health System）的遗传顾问Alanna Rahm表示，仅仅发布指导方针称所有卵巢癌患者都应该接受基因检测是不够的，它必须被执行。不接受检测的原因可能来自很多层面的问题：个人、提供者、系统性的担忧，或者只是比明确癌症是否遗传更需担忧的事情。

此外，一些接受过检测的人可能会发现他们对于结果束手无策。例如，个人可能会了解到他们的基因有“意义不明的变异”，这意味着尽管基因中的某些突变是致病的，但他们特定变异的序列携带功能未知的替代突变。对于这样的携带者，临床医生无法提供任何建议，只能等待和观察，并跟踪揭示针对该基因的研究。

较年轻的存活者也可能因为年龄原因

而发现自己处于“等待和观察”的状态。在Chmielewski生命的三分之一时间里，她已经知道可能会携带遗传自母亲的BRCA1突变所带来的卵巢癌风险，但家庭医生建议她等到18岁时再进行基因测试。然而，Cook的病史表明，激素类避孕药可能已经阻止了其第一个肿瘤的生长，所以Chmielewski已经在服用这些药物。Cook表示，她们谈到了她的未来，以及现在应该做什么来进行预防。医生建议她立即服用避孕药，因为这可能有助于阻止肿瘤的发展。

Chmielewski母亲患病的经历指引了她的许多选择。在中学时，Chmielewski开始选修大学的遗传学课程，并计划尽早生育。但是家庭成员不必根据癌症是否会在家族遗传来决定他们的生活。Kurian表示，发现没有共享风险基因可能是一种解脱。这一直是基因检测的前景。但对一些人而言，明确自身携带了一种变异基因本身就是一种解脱。

Chmielewski在今年生日后不久接受了检测，并得知她遗传了母亲的癌症风险。她表示，如果没有看到母亲所经历的一切，接受检测可能会让其感到焦虑。但是看到母亲经历了这么多，她从来没有怀疑过是否要接受检测。不管检测结果有多可怕，她宁愿知情。



## 八、Usha Menon: 改变方向



长期以来，研究人员无法可靠地开展卵巢癌早期诊断，这一直被认为是该疾病死亡率高的一个主要原因。但一项为期20年的卵巢癌筛查试验在今年5月公布了最终结果，数据无法表明更早发现卵巢癌会减少死亡人数。带领英国卵巢癌筛查合作试验（UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening）的伦敦大学学院（University College London）妇科癌症研究员 Usha Menon 向《自然》（*Science*）杂志讲述了这一惊人发现。

### 为什么早期发现卵巢癌有望降低死亡率？

许多癌症的治疗通常在早期阶段效果更好，因为此时肿瘤很小。无论是进行手术还是其他治疗，越早发现越好，这意味着能够发现体积越小的肿瘤。

### 试验是如何设计的？

这个想法早在20世纪90年代末就开始了，当时国内的氛围是支持全国性的卵巢癌筛查计划。试验本身开始于2001年，当时Menon团队开始招募20万名妇女。其中，10万名是对照

组，没有进行筛查；另一半则通过检测血液一种名为CA125的蛋白质进行筛查。当时的证据表明，CA125随时间推移的变化将是进行卵巢癌早期检测的良好生物标志物。

### 为什么更早地发现了一些癌症却没有使死亡人数减少？

Menon团队实现了早期诊断，但还没有达到她们需要的“早期”。早期癌症的检测率提高了约10%。有些人认为更早地检测出更多的

癌症可能会有所作为，但Menon并不确定。她认为她们可能需要比目前能做到的更早对其进行检测。

### 工作20年得到这些结果是什么感受？

这对Menon团队来说很困难，因为她们不知道这会发生。她们对结果并不知情，直到去年12月才知道死亡率并没有改善，所以她们还没有大量的时间来处理这一切。

Menon表示，她们在这方面工作了这么久，而且已经进行了巨大的投资，不仅是研究

经费，还有来自成千上万参与其中的妇女，以及照顾她们的医生。Menon团队曾希望自己能做出某种程度的改变，即使这不是一个巨大的改变，但她们没能做到这一点。Menon为整个卵巢癌群体感到难过，但她们确实在一些领域取得了进展。

### 妇女们能从Menon的试验中获取何种益处？

一个主要的结果是，Menon团队现在有了一个宝贵的生物资源。在整个试验过程中，所有的妇女在做血液检查时都捐献了血液，这意味着她们现在有一套独一无二的妇女个体每年的血清样本。在妇女们自己的授权下，这些记录与英国的癌症和死亡登记记录相连接。并

且，对于所有这20万名妇女，Menon团队知道谁患有癌症，哪种类型的癌症以及患癌的时间。因此，现在有机会评估，如果她们使用CA125以外的其它生物标志物，这些癌症是否会提前一两年甚至提前五到十年被发现。

### 类似Menon这样的试验在其他癌症中成功了吗？

Menon认为是肯定的。这在Menon团队的试验中并不奏效，但癌症都是不同的。对于卵巢癌，她们才开始了解其自然史，例如大多数侵袭性癌症是在卵巢还是输卵管发展的。但对于其他癌症，她们知道得更多。例如，宫颈癌筛查计划在美国和欧洲的广泛实施，降低了该

疾病的死亡率。

乳腺癌筛查更具争议性。目前的乳腺癌筛查是否能降低死亡率存在一些争议。除了宫颈癌，所有这些筛查项目都是通过一项随机对照试验启动的，就如同Menon团队所做的那样。

### 围绕卵巢癌检测的研究接下来会走向何方？

目前，所有人都在关注能够实现早期检测的新型生物标志物。正在开发的一种检测形式是基于循环肿瘤DNA（circulating tumour DNA, ctDNA），用于检测多种癌症。该测试试图捕捉肿瘤DNA，它与正常DNA不同，所以它应该

比使用CA125更有针对性。

然而，当需要捕获ctDNA时，肿瘤非常小，此时血液中是否会有可检测到的ctDNA尚不清楚。还有其它生物标志物正在研究用于多癌症检测，例如微小RNA（microRNAs）。

### 这项工作还需要下一个20年吗？

**Menon**希望不会。这将需要进一步的试验，而且是更大型试验，必然需要很长的时间，可能超过十年。死亡必须是监测的主要结果，这样**Menon**团队才能证明她们可以减少死亡率，但这需要时间才能变得清晰。此外，她们不知道还需要做出多少检测转变才能拯

救生命。20%的早期检测会有帮助吗？是否需要30%？这些都是下一代试验的问题。与此同时，**Menon**提到的多癌症检测工作已经开始。这些试验目前的重点是减少被诊断为晚期癌症的妇女人数。

生命奥秘电子杂志

## 九、如何利用合成致死作用来开发癌症疗

### 癌症治疗史

肿瘤学（Oncology）在医学中是一个发展迅速的领域。人们正处在一个精准医学的时代，靶向治疗和新型科学技术迅速推动了肿瘤学的进步，并对患者护理产生了积极影响。靶向疗法和免疫疗法构成了目前新批准药物的主要研制方式。这些疗法代表了研究人员目前对疾病和癌症治疗的认知。然而，癌症疗法已经经历了数千年的演变。

在有历史记载以来的最初几千年里，癌症都是通过手术切除的，但其成功率相当低。第一个重大进展是在19世纪，当时人们首次认识到某些肿瘤类型与激素水平有关。

第一次成功的非手术癌症干预始于二十世纪初放射线和镭的引入。在四十多年后的二十世纪四十年代，随着化学疗法的引入，癌症治疗的下一个重大进展出现了。化学疗法代表了一个重大的模式转变。虽然这些高效的治疗方法通过杀死快速分裂的细胞而广泛发挥作用，

但它们确实会对患者的正常细胞造成附带损害。

尽管做出了巨大的研究努力，但又过了40年，下一波创新浪潮才出现，专注于研究可以用药物干预的特定靶点，以改善系统性癌症治疗方法并减少化疗的严重副作用。靶向疗法最早出现于二十世纪八十年代，是一种能够精确识别并攻击癌细胞表面蛋白质等分子实体的药物。这些创新引领了治疗方法的发展，改善了多种癌症类型患者的预后。

在引入靶向疗法后，免疫疗法从二十世纪九十年代末开始发展。免疫疗法利用人体自身的免疫系统来抵御癌细胞。

在发展靶向治疗和免疫治疗的同时，最近还出现了另一种被称为“合成致死”（synthetic lethality）的创新治疗方法。合成致死是开发癌症疗法的一种策略，并不完全符合先前对癌症治疗的定义。



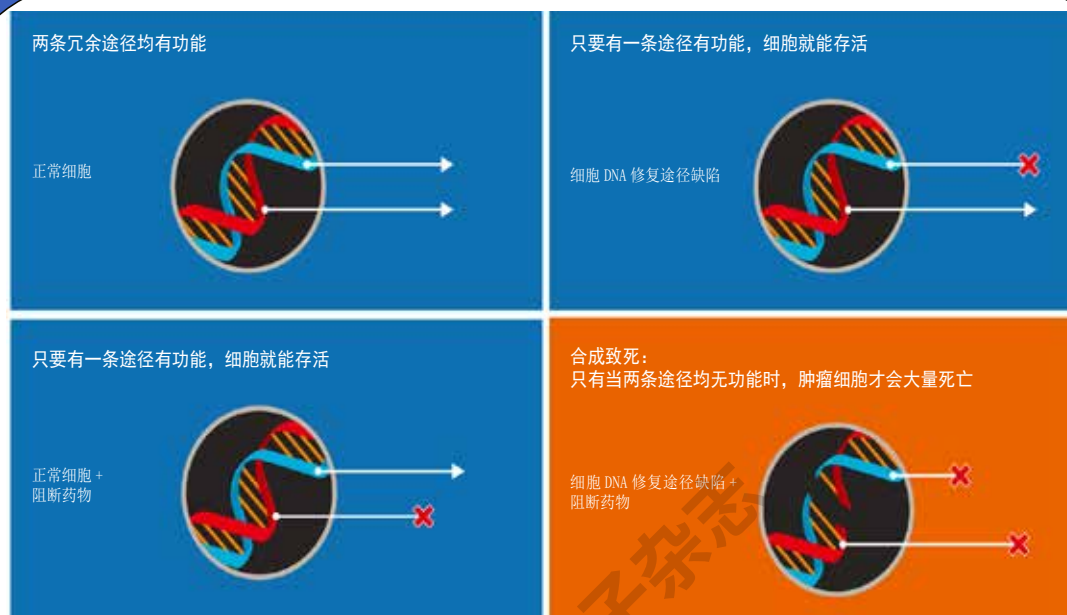


图1. 合成致死的概念图解。蓝色版块表示允许细胞存活的条件，橙色版块表示已经诱导合成致死的情况。

### 什么是合成致死？

合成致死是最初在遗传学研究中创造的一个术语。尽管该概念首次被描述于1922年，但该术语首次使用却是在1946年。合成致死描述了一种致死的细胞相互作用，其中两个事件的共同发生导致了细胞死亡。从本质上讲，由于功能冗余，细胞可以容忍单个基因的丢失，但冗余基因或途径的组合丢失会导致细胞死亡。

冗余途径使得细胞或生物体在一个重要途径失能的情况下可以继续实现功能并复制。

当主要的和冗余的基因或途径失活时，就会出现合成致死，仅阻断其中一个途径不会导致细胞死亡，但两个途径均被阻断后细胞则不能生存。合成致死可以通过基因突变、药物干预或各种因素的组合来诱导。

## 为什么将合成致死作为肿瘤学中的一种方法？

靶向疗法已经被开发用于抑制癌症相关的特定基因或蛋白质的过度活动。当靶点易受药物控制而改变时，如在表皮生长因子受体突变的非小细胞肺癌中使用酪氨酸激酶抑制剂，就没有必要采用合成致死的方法。当直接靶向起作用时，抑制剂的效果就会很好。然而，到目前为止，拥有药物可控靶点的肿瘤只占少数。在肿瘤抑制基因功能丧失的情况下，合成致死才更有可能被考虑。因为在这种情况下，使用抑制剂的常规疗法是无效的。

癌细胞中经常存在突变累积，在涉及DNA修复的途径中非常普遍。虽然并不是很清楚这

些缺陷是肿瘤发生的原因还是结果，但这些突变通常在患者最初被诊断时就已存在。癌症相关的DNA修复蛋白的突变迫使细胞依靠替代途径进行修复。因此，这些与肿瘤相关的突变阻断了第一个途径，而合成致死可以通过靶向阻断另一个替代途径来实现（图1）。

合成致死作为一种策略并不取决于特定的药物类型。因此，化疗、靶向治疗或免疫治疗都可以用来诱导癌细胞的合成致死。在肿瘤学中，合成致死是思考如何进行癌症治疗的一项创新。

## 肿瘤学中的合成致死

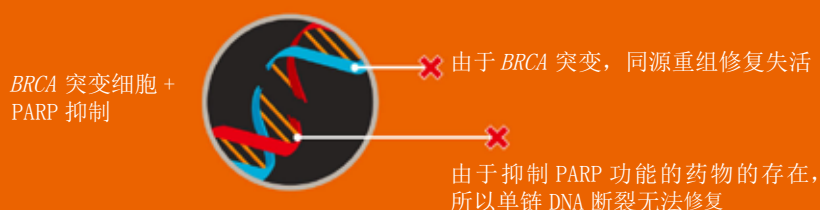
### PARP抑制剂：从实验室进入临床的成功故事

从2014年开始，聚ADP核糖聚合酶（poly（ADPribose）polymerase, PARP）抑制剂成为第一个依赖合成致死的肿瘤药物被批准用于卵巢癌的临床治疗。PARP抑制剂的合成致死作用是一个简单明了的机制：PARP蛋白参与单链和双链DNA断裂的修复。PARP抑制剂阻止PARP修复单链断裂，加剧DNA损伤并导致双链断裂（图2）。在PARP被抑制的情况下，细胞必须依靠其它途径来修复累积的双链断裂。在具有乳腺癌基因（BRCA）突变的细胞中，同源重组修复（检测和修复双链断裂的主

要途径）不起作用。DNA无法完全修复，DNA损伤的积累导致基因组不稳定性增加，并最终导致细胞死亡。

PARP抑制剂的活性被认为是通过几种机制发挥作用的。虽然通过PARP抑制剂造成的合成致死，联合同源重组途径的缺陷，被认为是主要机制，但PARP抑制剂已证明对缺乏BRCA突变或具有其它同源重组突变的肿瘤有效。对合成致死之外的机制探索是正在进行的研究主题。

### 通过 PARP 抑制在 *BRCA* 突变肿瘤中诱导合成致死



### *BRCA* 突变肿瘤中 PARP 抑制的合成致死逃逸机制



### 通过聚合酶 $\theta$ 抑制剂在 *BRCA* 突变肿瘤中重新诱导 PARP 抑制的合成致死



图2. 合成致死和PARP抑制剂。在乳腺癌相关基因（*BRCA*）突变的细胞中使用PARP抑制剂诱导合成致死（上图）。逃避PARP抑制剂诱导的合成致死（中图），以及在乳腺癌相关基因（*BRCA*）突变的细胞中通过聚合酶theta（ $\theta$ ）抑制重新诱导合成致死（下图）。

## 聚合酶 $\theta$

虽然PARP抑制剂对特定的癌症类型（如卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌）是一种有效的治疗方法，但这些抑制剂并不是对每个患者都有效。识别出可使用合成致死方法和靶向重叠途径的新分子，可能会引领开发出更多的药物或为患者提供现有药物以外的替代治疗方案。

聚合酶  $\theta$ （也称为POLQ）抑制剂是目前正在开发的一类化合物，它们利用一种新的方法在特定肿瘤类型中诱导合成致死，并且可与PARP抑制剂和其他抗癌疗法协同工作。

与PARP相似，聚合酶  $\theta$  蛋白参与DNA缺

陷的修复。研究表明，聚合酶  $\theta$  介导的DNA修复可能是一种可以使细胞逃避PARP抑制的合成致死机制。因此，聚合酶  $\theta$  的抑制可能有助于使对PARP抑制剂有天然或获得性抵抗的癌细胞重新敏感化（图2）。

聚合酶  $\theta$  具有作为单一药物（单一疗法）或作为与PARP抑制剂或其他药物的联合治疗的潜在用途。这是一个活跃的研究领域，有朝一日可以为卵巢癌等较难治疗的癌症提供新的治疗方案。

## Werner解旋酶

与聚合酶  $\theta$  类似，Werner解旋酶也在研究中。聚合酶  $\theta$  在某种程度上适用于对PARP抑制剂耐药的癌症，而Werner解旋酶正用于治疗具有不同类型DNA修复缺陷（称为错配修复缺陷（mismatch repair deficiency, dMMR）并且对目前用于这些癌症的药物具有抗药性）的癌症。dMMR常见于子宫内膜癌和结直肠癌，但在卵巢癌中不太常见。与卵巢癌类似，患者最初可能对手术和化疗有响应，但随后癌症可能反复，导致患者复发。免疫疗法通常用于dMMR癌症患者，并显示出有前景的预后。尽管治疗选择有所进步，但一些患者对常规治疗没有响应，或者患者可能有响应，但

随后会对这些相同的疗法产生耐药性。

与BRCA突变和导致DNA不稳定的同源重组缺陷不同，dMMR细胞在基因组中显示出过度重复的短序列积累。这些过多的重复会使DNA复制变得困难，并且癌细胞变得依赖于Werner解旋酶（Werner helicase activity, WRN）活性来绕过这些病变。阻断WRN活性会在这些dMMR癌细胞中特异性诱导合成致死（图3）。

Werner解旋酶抑制剂有可能成为一种转化药物，用于治疗dMMR相关癌症对当前治疗无响应或尽管最初有响应但后续产生了抗药性的患者。

### Werner 解旋酶抑制在 dMMR 细胞中实现合成致死

存在 dMMR 和 Werner  
解旋酶抑制的细胞



由于错配修复途径的缺失,  
DNA 中短重复序列积累

Werner 解旋酶的抑制导致基因组  
不稳定和丢失错配修复的细胞死亡

图3. Werner解旋酶抑制诱导dMMR细胞发生合成致死。

### MAT2A

合成致死中正在开发的一个更复杂的例子是在S-甲基-5'-硫腺苷磷酸化酶（S-methyl-5'-thioadenosine phosphorylase, *MTAP*）缺失癌症中抑制甲硫氨酸腺苷转移酶2A（methionine adenosyltransferase 2A, *MAT2A*, 图4）。

在大约15%的癌症中，位于CDK2A肿瘤抑制基因附近的*MTAP*基因被附带缺失。在正常细胞中，*MTAP*参与将甲硫腺苷（methylthioadenosine, MTA）转化为腺嘌呤。如果没有一种功能正常的*MTAP*，MTA就会积累。细胞中较高浓度的MTA将部分抑制蛋白质精氨酸甲基转移酶（protein arginine methyltransferase 5, *PRMT5*），但这种抑制不足以诱导细胞死亡。

*PRMT5*甲基化许多细胞内靶点，包括参与前mRNA（pre-mRNA）剪接的几种蛋白质。由于这种剪接缺陷，*PRMT5*活性的破坏已被证明可导致几种DNA修复蛋白减少。尽管存在MTA积累，但*MTAP*缺失的细胞仍能继续发挥功能，这是因为*PRMT5*没有被完全抑制。*PRMT5*的作用需要S-腺苷-L-甲硫氨酸（S-adenosyl-L-methionine, SAM）。*MAT2A*是催化SAM生成的主要激酶，因此，抑制*MAT2A*可导致SAM耗竭，进一步抑制*PRMT5*可导致合成致死，尤其是在*MTAP*缺失的细胞中。

在图4所示的途径中，对于潜在的第二个（或合成致死的）靶标有两种选择，一种是抑制SAM上游的*MAT2A*，另一种是与MTA联合



作用的PRMT5抑制剂。研究表明，*MTAP*缺失的肿瘤模型对PRMT5抑制敏感。同样的合成致死作用也可以通过将MTA积累和MAT2A抑制（导致SAM水平的耗竭）相结合来实现。

PRMT5甲基化功能的丧失导致RNA剪接、基因表达和基因组完整性的缺陷，最终导

致癌细胞死亡。基于PRMT5的合成致死有潜力应用于多种肿瘤类型，包括乳腺癌、肺癌、胃癌以及B细胞淋巴瘤。与上述PARP抑制和聚合酶θ作为癌症逃避合成致死的一种选择的例子类似，具有多种靶向PRMT5途径的方式将提供额外的治疗选择和更好的个体化护理。

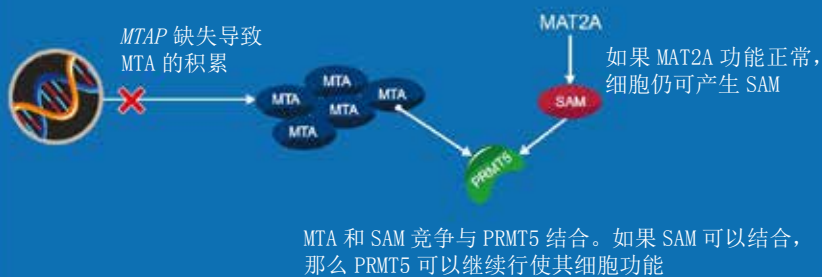
### 合成致死的未来前景

虽然目前的合成致死药物倾向于小分子，但这一重点可能反映了用于发现这些靶点的第一代CRISPR筛选的类型。

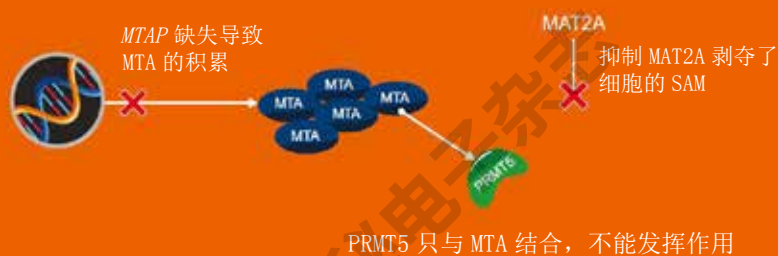
随着新型CRISPR筛选的使用（例如将肿瘤细胞和免疫细胞混合），合成致死仍将是一个利用固有的弱点，以及使用更多样的药物类型攻击无成药性靶点的相关概念。

随着靶向难以治疗的癌症患者的新疗法类型的出现，合成致死仍然是一个利用固有弱点和攻击无成药性靶点的相关概念。合成致死将在治疗难治性癌症的替代机制中发挥重要作用，并为思考如何利用免疫疗法、细胞疗法和靶向疗法来治疗癌症提供不同的方法。

### 内源性 MTAP 缺陷的途径示意



### 通过靶向 MAT2A 诱导合成致死



### 通过靶向 PRMT5 诱导合成致死

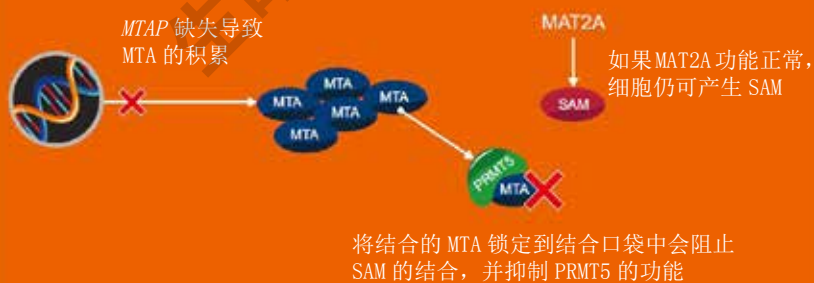


图4. MTAP缺失细胞中的合成致死。图片显示了两不同的靶向策略来实现合成致死，或者通过靶向MAT2A来抑制SAM的产生，或者通过将MTA置于PRMT5的结合口袋中。

## 原文检索:

Simon Makin. (2021) What' s next for PARP inhibitors? *Nature*, 600: S36-S38.

Sophia George. (2021) Health disparities require intentional action. *Nature*, 600: S39.

Julianna Photopoulos. (2021) The microbial connection. *Nature*, 600:S40-41.

Sarah DeWeerd. (2022) The importance of origin. *Nature*, 600: S42-S44.

Amanda B. Keener. (2021) Overcoming resistance. *Nature*, 600: S45-47. 郭庭玥/编译

Andrada Fiscutean. (2021) Clarifying the burden of ovarian cancer. *Nature*, S48-S49.

Jyoti Madhusoodanan. (2021) The promise and pitfalls of gene testing. *Nature*, 600: S50-52.

Conor Purcell (2021) Usha Menon: A change of direction, *Nature*, 600: S53. 郭庭玥/编译

Hesham A. Abdullah & Benjamin Schwartz. How GSK is using synthetic lethality to develop cancer therapies.

张洁、郭庭玥/编译

## 特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

### 岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

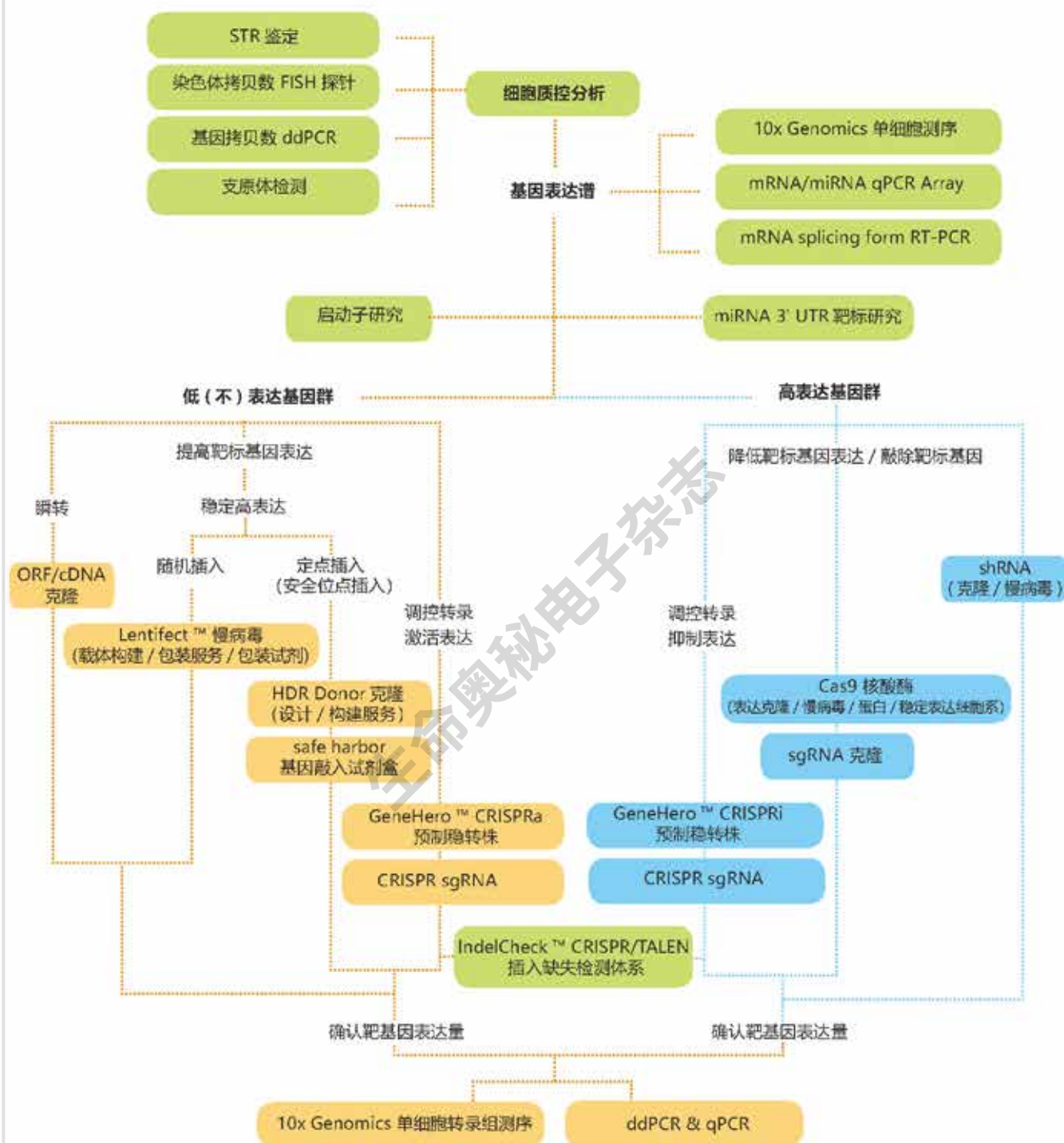
### 要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 [editor@lifeomics.com](mailto:editor@lifeomics.com)



## 基因功能研究产品和服务指南



◆ 相关产品及服务: 【转染试剂】 【AAV 包装服务】 【荧光素酶检测试剂盒】 【细胞系构建服务】

◆ 客户发表文章超过 100,000 篇



扫码进入网页版



A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid is composed of several layers of people standing on each other's shoulders. The people at the base are looking up at the pyramid. The sky is filled with soft, white clouds. The overall tone of the image is inspirational and collaborative.

**合办专题专刊**  
**网站广告合作**  
**邮件群发推广**

请致电 (020) 32051255



生命奥秘电子杂志

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)