

• 最新医学综述 •

奥沙利铂治疗肝癌的研究进展

柯飞燕, 伍志伟 (通信作者*)

(桂林医学院基础医学院, 广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室, 广西 桂林 541199)

摘要: 肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 发病率高, 预后差。由于肝切除术后的复发和转移高频发生, 患者的总体生存率令人不是很满意。奥沙利铂是标准化疗中最新的铂衍生物, 与其他铂类药物无交叉耐药性, 在治疗肝癌的患者中显示了其抗肿瘤活性。本文就奥沙利铂的概述、在肝癌治疗中的耐药机制以及治疗进展进行综述。

关键词: 肝癌; 奥沙利铂; 耐药机制

中图分类号: R91

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.030.006

本文引用格式: 柯飞燕, 伍志伟. 奥沙利铂治疗肝癌的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(030): 24-28.

Advances in Oxaliplatin Therapy for Liver Cancer

KE Fei-yan, WU Zhi-wei*

(College of Preclinical Medicine, Guilin Medical University, Guangxi Key Laboratory of Tumor Immunity and Microenvironment Regulation, Guilin Guangxi 541199)

ABSTRACT: Liver cancer is one of the most common malignant tumors in the world, with high incidence and poor prognosis. Due to the high frequency of recurrence and metastasis after hepatectomy, the overall survival rate of patients is not very satisfactory. Oxaliplatin is the latest platinum derivative in standard chemotherapy, it has no cross-resistance with other platinum drugs and shows its anti-tumor activity in patients with liver cancer. This article review the overview of oxaliplatin, the mechanism of drug resistance in the treatment of liver cancer and the progress of treatment.

KEY WORDS: liver cancer; oxaliplatin; resistance mechanisms

0 引言

根据 2018 年世界卫生组织最新发布的数据显示, 肝癌成为全球第六大最常见的癌症, 也是导致癌症死亡的第四大原因, 每年约有 84.1 万新病例和 78.2 万人死亡。依据发病原因, 肝癌分为原发性肝癌和继发性肝癌。原发性肝癌包括肝细胞癌 (HCC)、肝内胆管细胞癌 (ICC) 以及其他少见类型。其中, HCC 占到 75% 以上^[1]。肝癌的治疗方法包括手术治疗、化学药物治疗、放射治疗、生物治疗等。然而, 由于早期肝癌症状较为隐匿, 进展迅速, 等到发现时往往已经到了肝癌晚期, 失去手术机会, 仅接受化疗或靶向治疗。目前, 临床上治疗中晚期肝癌的主要药物是索拉菲尼。尽管如此, 索拉菲尼的疗效仍然不大: 报道的中位生存期不到 1 年, 肿瘤应答率不到 5%。因此, 积极研发更为有效的晚期肝癌治疗药物仍是世界各国面临的一个迫切问题^[2]。源于上世纪 60 年代开发的铂类细胞周期特异性抗癌药物, 因其独特的抗癌机制、广泛的

抗癌谱和轻微的毒副作用从而倍受患者和临床工作者的青睐。近年来, 以 1, 2- 二氨基环己烷为载体的第 3 代铂类抗癌药 - 奥沙利铂已被应用于临床肝癌的治疗并取得良好的疗效。本文就近期奥沙利铂在中晚期肝癌治疗的研究进展作一综述, 以为相关研究者和临床医生提供参考。

1 奥沙利铂的概述

1.1 奥沙利铂的特点及作用机制

奥沙利铂最初于 1976 年在日本首次发现^[3], 2002 年获得 FDA 的批准用于转移性结直肠癌中^[4], 2013 年被中国食品药品监督管理局 (CFDA) 批准为晚期肝癌的系统治疗方案, 为晚期肝癌患者治疗带来了福音^[5]。目前, 奥沙利铂已广泛应用于胃肠道恶性肿瘤的化疗, 如结直肠癌、胃癌、食管癌等。奥沙利铂作为铂类化疗药物的家族成员之一, 与顺铂、卡铂相比, 在细胞内靶点、活性光谱和作用机制方面都有显著差异, 具有更强的细胞毒效应, 同

时克服了顺铂、卡铂的交叉耐药性。奥沙利铂抗癌的作用机制是抑制 DNA 合成。奥沙利铂经机体吸收入细胞后,与细胞内 DNA 上的鸟嘌呤(N)或鸟嘌呤和腺嘌呤结合,形成链内加合物,从而影响 DNA 的复制和转录,达到诱导癌细胞死亡的目的。此外,经临床应用发现,奥沙利铂在较低浓度下还可以通过诱导核糖体生物合成应激来杀细胞^[6]。

1.2 奥沙利铂的不良反应

与顺铂和卡铂相比,尽管奥沙利铂具有高效、低毒、无交叉耐药等优点,但其仍然存在胃肠道不适、中性粒细胞减少、过敏、周围神经病变等不良反应。其中,以周围神经病变最为严重,其特征表现为远端和口周刺痛、肌肉僵硬,以及接触冷物时刺痛的感觉障碍和疼痛的冷过敏^[7],发病率最高的身体部位是手指,其次是咽部、口周和足部^[8]。基于奥沙利铂化疗的研究表明,间歇性使用奥沙利铂,可以防止奥沙利铂毒性的积累,缓解延长治疗副作用和保持临床疗效^[9]。然而,奥沙利铂引起周围神经病变的潜在机制尚不清楚,有待相关学者进一步探究。

2 奥沙利铂在肝癌治疗中的耐药机制

2.1 自噬

自噬是细胞内一些损坏的蛋白或细胞器被含有双层膜的自噬小泡包裹后,送入溶酶体(动物)或液泡(酵母和植物)中进行降解并得以循环利用的一个高度保守的进化过程,经常能在多肿瘤环境中被激活^[10]。已有研究表明,自噬能通过 IL-17/IL-17R-JAK2/STAT3 信号通路抑制奥沙利铂诱导的肝癌细胞凋亡^[11]。2020 年, Fu 等^[12]将 HCC 细胞与巨噬细胞在体内外共同培养后,发现巨噬细胞可以通过激活肝癌细胞中的自噬来增强肝癌细胞对奥沙利铂化疗的耐药性。由此可见,自噬在一定程度上可能增强肝细胞癌对奥沙利铂的耐药性。

2.2 细胞凋亡

细胞凋亡的扩散是促进肿瘤好转的原因之一,机体可通过外在和内在两种途径引起细胞凋亡。内在途径主要包括 Bcl-2 基因家族、p53 蛋白、细胞色素 c(Cyt C)、Caspase 家族蛋白等。奥沙利铂通过上调 Bax 和下调 Bcl-2 与 Bcl-xL 表达,激活 caspase-9,从而诱导 HCC 细胞凋亡^[13]。同时,凋亡基因的突变是导致癌细胞对化疗药物耐药的重要机制。Xiu 等^[14]通过实验证实,在 P53 基因发

生突变时,奥沙利铂的敏感性减弱,从而促进了肿瘤耐药。

2.2.1 长链非编码 RNA

长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸、具有多种调节功能的非编码 RNA。近年来,随着人们对 lncRNA 研究逐步深入,研究者发现 lncRNA 表达水平与多种人类疾病存在着关联^[15]。2016 年,研究人员利用基因芯片技术,证实了 lncRNAENST00000518376、ENST00000438347、NR_073453 和 ENST00000502804 在 MHCC97H-OXA 细胞和奥沙利铂耐药肝癌患者组织中表达上调,这一结果提示 lncRNA 参与了肝癌的化疗耐药过程^[16]。

2.2.2 其他

同源盒 8(HOXC8)是同源异型盒基因家族的重要成员之一,在控制细胞增殖、分化和凋亡中发挥重要作用,与不同肿瘤的发生和发展存在一定的关系。有研究发现,当 HOXC8 在 HCC 肿瘤组织中过表达时,HCC 预后通常不良;若将此基因敲除,则会延迟 G1-S 期的转变,抑制细胞增殖,减弱了肿瘤细胞对奥沙利铂的耐药程度^[17]。

2.3 上皮-间充质转化(EMT)

上皮-间充质转化是上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,使正常细胞失去细胞极性和与基底膜的连通性,获得迁移、侵袭、耐化疗等特征,Snail 是 EMT 的重要转录因子。在采用逐步增加奥沙利铂浓度建立的耐奥沙利铂细胞系 Bel7402/OXA 实验中发现,细胞内 E-cadherin 表达水平降低,波形蛋白、snail 表达水平升高,细胞迁移和侵袭的能力增强,呈现出 EMT 典型特征表型;若敲除转录因子 snail,则导致 EMT 发生逆转,提高了该细胞系对奥沙利铂敏感性^[18]。

3 奥沙利铂在肝癌治疗中的研究进展

3.1 单药治疗

将 60 例不同肝功能障碍的成人癌症患者以剂量递增的方式,接受奥沙利铂 60~130 mg/m²/每 3 周 1 次的化疗。结果证实,单药奥沙利铂 130 mg/m²可以安全地每 3 周给有肝功能障碍的癌症患者使用。奥沙利铂相关的铂从血浆超滤液中的清除率与肝功能的任何指标都无相关性,在任何程度的肝功能障碍患者中也没有观察到奥沙利铂诱导的毒性增加^[19]。

近年来,有研究表明,奥沙利铂可以诱导来自不同物种的 HCC 细胞的免疫原性凋亡,随后产生有效的抗肿瘤免疫反应。用奥沙利铂处理小鼠和人肝癌细胞,观察到奥沙利铂可启动未成熟树突状细胞成熟和 CD8⁺T 细胞活化、减少体内 Treg 细胞数量,从而以剂量依赖的方式抑制实体瘤生长和小鼠 H22 细胞的增殖;随着药物浓度的增加,细胞存活率下降,而凋亡率增加^[20]。此外,奥沙利铂还可以通过上调生长停滞特异性因子 7(GAS7C) 和激活 N-WASP/FAK/F-actin 途径抑制肝细胞癌增殖和迁移能力^[21]。

奥沙利铂单独用药对多种肿瘤的治疗都有明显的效果,但是因为该药的半衰期较短,所以必须加大剂量持续给药才能维持有效的药用浓度。这种持续给药会带来很强的毒副作用,临床表现为血小板减少、肝损伤、细胞因子谱改变、脾肿大等,大大影响了其临床效果^[1,2]。

3.2 联合用药

由于奥沙利铂单独用药疗效欠佳、大剂量使用引发不良反应等的局限,因此,采用具有协同药物效应和降低单药不良反应的药物与其联合来治疗癌症已成为众多学者研究的焦点^[22]。

3.2.1 奥沙利铂 + 天然药用植物

从药用植物中提取安全高效、毒副作用低、具有化疗增敏功效的天然产物,是目前癌症治疗的又一理想手段。已有研究发现,从香菇中提取的 β-1,3-葡萄糖可作为癌症治疗的辅助药物与奥沙利铂联合应用,经体外细胞实验和体内 H22 荷瘤小鼠试验检测表明,二者联合后可通过线粒体途径和抑制 NF-κB、STAT3 和 Survivin 信号通路发挥明显的协同抗肿瘤作用,同时减轻了奥沙利铂单独用药引起的副作用^[23-25]。此外,莲子的天然成分 - 甲基莲心碱与奥沙利铂联合使用时,甲基莲心碱通过 Snail 信号通路抑制肝癌细胞的 EMT,来增强肿瘤细胞对奥沙利铂的敏感性和改善肝癌患者的化疗反应^[26],但其对肝癌侵袭和化疗敏感性的作用机制尚不明确。

3.2.2 奥沙利铂 + 雷替曲塞

雷替曲塞是一种胸苷酸合成酶抑制剂,为目前肝动脉灌注化疗 (HAI) 的优质候选药物,在肝癌治疗中具有吸收快、见效显著 (1 小时内) 等优点,在体外也显示出比 5-氟尿嘧啶更高的剂量依赖性^[27]。一项前瞻性研究表明,将奥沙利铂和雷替曲塞联合经微导管进行 HAI,每 3 周重复一次;结

果发现,在接受 HAIC 治疗的中晚期肝癌患者中,有 46.2% 的患者达到了客观应答,中位 TTP 为 6.7 个月,中位 PFS 为 5.2 个月,6 个月和 12 个月生存率分别为 73.9% 和 43.2%;与口服索拉菲尼和 FOLFOX HAI 相比,疗效较显著,但出现了可通过药物治疗或减少剂量来控制的胃肠道毒性、血液毒性、肝功能障碍、腹痛等不良反应;从而显示出对中晚期肝癌患者 HAI 的良好疗效和低毒性^[28]。对于接受肝动脉化疗栓塞状 (TACE) 治疗的不能切除的肝癌患者而言,该方案可能是一个理想的选择^[29]。

3.2.3 奥沙利铂 + 伏力诺他

伏力诺他是一种广谱的组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂,和奥沙利铂联合应用可诱导细胞发生 G2/M 期阻滞,触发 caspase 依赖的细胞凋亡,降低体外和体内的致瘤性,或将成为晚期肝癌治疗的一种很有前途的新策略^[30]。

3.2.4 奥沙利铂 + SGI-100

SGI-100 是由地西他滨和脱氧鸟苷组成的二核苷酸去甲基化药物,而启动子 DNA 甲基化是肝细胞癌的一个重要生物标志物。在肝细胞癌模型测试中,SGI-100 与奥沙利铂联合呈现出显著的抗肿瘤活性;与奥沙利铂单独用药相比,SGI-110 和奥沙利铂组合在肝癌模型小鼠中具有良好的耐受性和显著延迟肿瘤生长的作用;分子检测分析发现,二者联合抑制了 Wnt/β-catenin、EGFR、IGFR 三条信号通路。因此,将 DNA 去甲基化剂与具有细胞毒副作用的抗肿瘤药物联合为肝细胞癌治疗开辟了新的道路^[31]。

3.2.5 奥沙利铂 + S-1 (SOX)

S-1 是由替加氟、吉美拉西和奥替拉西组成的口服氟嘧啶类药物。吉美拉西和奥替拉西能降低 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的抗代谢产物降解,提高 5-FU 在血浆和肿瘤组织中的浓度^[32]。在接受 S-1 和奥沙利铂联合治疗的患者研究中发现,中位 TTP 为 3.0 个月,中位 OS 为 10.3 个月,客观有效率为 13.9%;治疗过程中未发生 4 级毒性反应或不良反应死亡,多为 1 或 2 级。由于 SOX 与 5-FU、亚叶酸钙和奥沙利铂 (FOLFOX) 方案疗效具有相同的安全性,且更容易被患者所接受。因此,SOX 方案将可能替代 FOLFOX 成为晚期肝癌患者治疗的替代品^[33]。

4 总结与展望

肝癌,尤其是肝细胞癌 (HCC),为世界上最常

见的恶性肿瘤之一,也是癌症相关死亡的主要原因。对于晚期患者而言,化疗是其症状得以缓解主要的治疗方式。然而,由于化疗药物的大规模使用,使患者不可避免的对化疗药物产生了单重或多重耐药现象,从而为肝癌的治疗带来了困难。与其他铂类药物相比,奥沙利铂单独治疗肝癌虽然具有副作用小和调节细胞增殖、凋亡和自噬的功效,但仍然不能忽视其在肝癌治疗中的耐药性和副作用,这为我们在寻找新的治疗方案或靶点提出了新的考验。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2018,68(6):394-424.
- [2] Ikeda M, Morizane C, Ueno M, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2018,48(2):103-114.
- [3] Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer[J]. *Clinical Colorectal Cancer*,2015,14(1):1-10.
- [4] Riddell I A. Cisplatin and Oxaliplatin: Our current understanding of their actions[J]. *Met Ions Life*,2018,18:1-42.
- [5] Liu X, Xu J, Wang S, et al. Synergistic inhibitory effects on hepatocellular carcinoma with recombinant human adenovirus Asp2 and oxaliplatin via p53-independent pathway in vitro and in vivo[J]. *International Journal of Oncology*,2017,51(4):1291-1299.
- [6] Bruno P M, Liu Y, Park G Y, et al. A subset of platinum-containing chemotherapeutic agents kills cells by inducing ribosome biogenesis stress[J]. *Nature Medicine*,2017,23(4):461-471.
- [7] Pachman DR, Rui Q, Seisler DK, et al. Clinical course of Oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance)[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*,2015,33(30):3416-3422.
- [8] Matsumoto Y, Yoshida Y, Kiba S, et al. Acute chemotherapy-induced peripheral neuropathy due to oxaliplatin administration without cold stimulation[J]. *Supportive Care in Cancer*,2020,28(1):5405-5410.
- [9] Nakayama G, Ishigure K, Yokoyama H, et al. The efficacy and safety of CapeOX plus bevacizumab therapy followed by capecitabine plus bevacizumab maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a multi-center, single-arm, phase II study (CCOG-0902)[J]. *BMC Cancer*,2017,17(1):243.
- [10] Apel A, Zentgraf H, Büchler MW, et al. Autophagy-A double-edged sword in oncology[J]. *International Journal of Cancer*,2010,125(5):991-995.
- [11] Wu J, Guo J, Cao Q, et al. Autophagy impacts on oxaliplatin-induced hepatocarcinoma apoptosis via the IL-17/IL-17R-JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Oncology Letters*,2017,13(2):770-776.
- [12] Fu X T, Song K, Zhou J, et al. Tumor-associated macrophages modulate resistance to oxaliplatin via inducing autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*,2019,19:71.
- [13] Xiu P, Dong X, Dong X, et al. Secretory clusterin contributes to oxaliplatin resistance by activating Akt pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Science*,2013,104(3):375-382.
- [14] Therachiyil L, Haroon J, Sahir F, et al. Dysregulated phosphorylation of p53, autophagy and stemness attributes the mutant p53 harboring colon cancer cells impaired sensitivity to oxaliplatin[J]. *Frontiers in Oncology*,2020,10.
- [15] Furuno M, Pang K C, Ninomiya N, et al. Clusters of internally primed transcripts reveal novel long noncoding RNAs[J]. *PLoS Genetics*,2006,2(4):e37.
- [16] Yin X, Zheng SS, Zhang L, et al. Identification of long noncoding RNA expression profile in oxaliplatin-resistant hepatocellular carcinoma cells[J]. *Gene*,2017,596:53-88.
- [17] Xu P, Zhang X, Ni W, et al. Upregulated HOXC8 Expression Is Associated with Poor Prognosis and Oxaliplatin Resistance in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Dig Dis*,2015,60(11):3351-3363.
- [18] Ma J, Zeng S, Zhang Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition plays a critical role in drug resistance of hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin[J]. *Tumor Biology*,2016,37(5):6177-6184.
- [19] Synold TW, Takimoto CH, Doroshow JH, et al. Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: A national cancer institute organ dysfunction working group study[J]. *Clinical Cancer Research*,2010,13(12):3660-3666.
- [20] Zhu H, Shan Y, Ge K, et al. Oxaliplatin induces immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma cells and synergizes with immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cellular Oncology*,2020,43(6):1203-1214.
- [21] Dan L, Zhang B, Chao H. Oxaliplatin inhibits proliferation and migration of human hepatocellular carcinoma cells via GAS7C and the N-WASP/FAK/F-actin pathway[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*,2017,49(7):581-587.
- [22] Van Hasselt JGC, Iyengar R. Systems pharmacology: defining the interactions of drug combinations[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,2019,59:21-40.
- [23] Banerjee S, Wang Z, Kong D, et al.

- 3,3'-Diindolylmethane enhances chemosensitivity of multiple chemotherapeutic agents in pancreatic cancer[J]. *Cancer research*,2009,69(13):5592-5560.
- [24] Oba K, Kobayashi M, Matsui T, et al. Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer[J]. *Anticancer research*,2009,29(7):2739-2745.
- [25] Zhang Y, Li Q, Wang J, et al. Polysaccharide from *Lentinus edodes* combined with oxaliplatin possesses the synergy and attenuation effect in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Letters*,2016,377(2):117-125.
- [26] Deng G, Zeng S, Ma J, et al. The anti-tumor activities of Neferine on cell invasion and oxaliplatin sensitivity regulated by EMT via Snail signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*,2017,7: 41616.
- [27] Culy CR, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies[J]. *Drugs*,2000,60(4):895-924.
- [28] Chen S, Zhang K, Liu W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus raltitrexed in patients with intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma: A phase II, single-arm, prospective study[J]. *European Journal of Cancer*,2020,134:90-98.
- [29] Shao W, Li C, Tang J, et al. Efficacy And safety of raltitrexed plus oxaliplatin-based transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*,2019,11:9863-9869.
- [30] Liao B, Zhang Y, Sun Q, et al. Vorinostat enhances the anticancer effect of oxaliplatin on hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Med*,2018,7(1):196-207.
- [31] Kuang Y, Ei-Khoueiry A, Taverna P, et al. Guadecitabine (SGI-110) priming sensitizes hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin[J]. *Molecular Oncology*,2015,9(9):1799-1814.
- [32] Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M, et al. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study[J]. *European Journal of Cancer*,2013,49(17):3616-3624.
- [33] Lee DW, Lee KH, Kim HJ, et al. A phase II trial of S-1 and oxaliplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*,2018,18(1):252.