

卵巢癌的靶向药物治疗研究进展

吴慧芳¹ 王海琳^{2△}

(1 兰州大学第一临床医学院 甘肃 兰州 73000; 2 甘肃省人民医院 甘肃 兰州 73000)

摘要 卵巢癌死亡率居女性生殖系统恶性肿瘤之首,早期诊断困难,晚期患者治疗效果差,分子靶向药物成为近年的研究热点。目前许多靶向药物已经进入临床试验阶段,给卵巢癌特别是术后复发及化疗耐药患者的治疗带来新的希望。本文主要对单克隆抗体,酪氨酸激酶抑制剂等几种药物在卵巢癌的研究进行综述。

关键词 卵巢癌 靶向药物 治疗

中图分类号 R737.31 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012) 06-1195-03

Targeted Drug in Ovarian Cancer

WU Hui-fang¹, WANG Hai-lin^{2△}

(1 First Clinical Medical College of Lanzhou University Lanzhou, GanSu 730000, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, The People's Hospital of GanSu Province Lanzhou, GanSu 730000, China)

ABSTRACT: Ovarian cancer is the first leading cause of death among gynecologic malignancies. It is difficult to diagnose early and often had bad therapeutic effect at later period. So molecule targeted drug becomes the focus in recent years of research. At present, many molecule targeted drugs has been gaining interest and already made impressive progress in both the pre-clinical and clinical settings, bring new hopes for patients with ovarian cancer, especially for patients with recurrent and chemotherapy resistant cancers. This paper mainly reviews the recent achievements in the development of Monoclonal Antibodies and tyrosine kinase inhibitor for ovarian cancer therapy.

Key Words: Ovarian cancer; Targeted Drug; Therapy

Chinese Library Classification (CLC) : R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 06-1195-03

卵巢癌是死亡率最高的女性生殖系统肿瘤,主要的致死原因是缺少有效的早期筛选方法和对化疗药物的耐药。虽然经过综合治疗,部分患者可以达到临床缓解,但仍然有 70% 的患者在十八个月内会复发。二线的化学疗法仅对 10%-20% 的患者有效^[1],因此临床上急需探索研究疗效好副作用少的抗肿瘤药物。靶向治疗药物与传统药物相比毒副作用小无须最大耐受剂量即可获得较好的临床疗效,受到广泛关注。

1 以血管上皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 为靶点的抗肿瘤血管药物

VEGF 在多种恶性肿瘤中高表达,在肿瘤新生血管的生成中起着重要作用。在卵巢癌组织中 VEGF 高表达,且与复发性卵巢癌病灶的转移和肿瘤血管的新生有密切联系^[2]。抑制 VEGF 及其作用可以阻断血管生成从而阻止肿瘤的生长或转移。

1.1 贝伐单抗 (bevacizumab)

贝伐单抗是直接作用于 VEGF 的人源化单克隆抗体,与内源性的 VEGF 竞争性的结合 VEGF 受体,抑制内皮细胞的有丝分裂,减少新生血管的形成,从而阻断肿瘤生长的营养供应,限制肿瘤的生长,发挥抗癌作用。Burger 等^[3]进行的贝伐单抗对于顽固性及复发性上皮性卵巢癌及原发性腹膜癌的二期临床试验中,62 例患者中 13 例患者达到了临床症状缓解。同时 25 例

患者达到 6 个月的无进展生存期。Cannistrò 等^[4]将贝伐单抗和口服低剂量环磷酰胺联用的 II 期临床试验结果显示,24% 的复发性卵巢癌患者有应答,平均缓解时间和生存时间分别是 7.2 和 16.9 个月,疗效肯定。在其他一些贝伐单抗、卡铂和紫杉醇等联用治疗晚期卵巢癌的临床试验中,疗效也都值得关注。试验中贝伐单抗产生的主要副作用有高血压、疼痛和胃肠道穿孔,出血等。国际妇科肿瘤协会 (Gynecologic Oncology Group, GOG)^[5]准备开展一项 III 期临床试验 (GOG218),将贝伐单抗作为一线药物联合铂类药物或者紫杉醇目前正在采集病例并积极开展。

1.2 VEGF-Trap

VEGF Trap 是一种包含两种不同的血管内皮生长因子受体胞外结构域的融合蛋白。作用于 VEGF、PDGF、VEGF-B,与 VEGF 结合从而阻断其与 VEGFR 结合。VEGF Trap 阻断了血管内皮生长因子的正常生理活性,不能形成新的血管从而抑制了肿瘤的生长。Hofmann J^[6]等研究发现在卵巢癌动物模型中,VEGF Trap 联合紫杉醇可以显著抑制肿瘤生长,减少腹水形成延长模型动物生存时间。Aflibercept 是 Regeneron 和拜耳公司共同推出的 VEGF Trap,2006 年美国国家癌症研究所和 Regeneron 共同提出二期临床试验在美国和加拿大展开。试验包含了 82 例局部进展期,转移或者无法手术的妇科肿瘤病人,这项试验将评价 Aflibercept 的功效^[7]。

2 抗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 靶点治疗

表皮生长因子受体家族由四个成员组成,分别是 EGFR

作者简介 吴慧芳 (1985),女,硕士,研究方向 妇科肿瘤。

Tel: 15294180396 E-mail: wuhuifang163@163.com

△通讯作者 王海琳 E-mail: wanghailinyx@163.com

(收稿日期: 2011-08-06 接受日期: 2011-08-30)

(HER1/erbB1)、HER2(NEU/erbB2)、HER3(erbB3)、HER4(erbB4)组成。其中 EGFR 和 HER2 在卵巢癌中高表达,与肿瘤的发生生长、抑制肿瘤细胞凋亡、促进血管生成增加肿瘤细胞的侵袭能力以及转移有关,目前已成为重要的治疗靶点。EGFR 在大约 35%-70%的卵巢癌中高表达,且与不良预后有关。

2.1 西妥昔单抗(cetuximab IMC-C225,erbitux)

西妥昔单抗是一种 IgG1 单克隆抗体,是人鼠的 EGFR 单克隆抗体的嵌合体,通过竞争性抑制 EGFR 及其配体的结合阻断受体相关酶的磷酸化,抑制细胞生长诱导细胞凋亡控制细胞转移,发挥抗癌作用。在临床前期研究中发现西妥昔单抗可以显著减少包括卵巢癌在内的多种肿瘤细胞的化疗或者放疗耐受性。I 期临床试验表明西妥昔单抗无论是单药用药还是联合卡铂都有很好的耐受性,常见的不良反应有皮疹、过敏反应、间质性肺疾病等。国际妇科肿瘤协会^[8]公布了采用西妥昔单抗联合卡铂治疗复发性卵巢癌的 II 期试验结果。在可评估的 28 例病人中 26 位有 EGFR 的高表达。西妥昔单抗在第 1 疗程第一天剂量为 400mg/m² 之后 250mg/m² 每周 1 次;卡铂 AUC6,每 3 周 1 次。28 例患者中 9 例有效,中位疾病无进展期为 9.4 个月。

2.2 曲妥珠单抗(Trastuzumab,Herceptin 赫赛汀)

Herceptin 是人源化得抗 HER2 单抗,通过抑制 HER2 二聚化,阻止 AKT 活化,抑制血管生成激活 NK 细胞诱导抗体依赖的细胞毒性效应(ADCC)下调 HER2 表达抑制 DNA 损伤修复抑制肿瘤细胞生长,促进细胞凋亡。GOG 160 号方案对 837 例卵巢癌患者 HER2/neu 的表达进行检测,结果 HER2/neu(++)61 例 (7%),(+++)34 例 (4%),41 例患者采用 Trastuzumab(Herceptin,Anti-HER2/neu),结果完全缓解 1 例,部分缓解 2 例,稳定期 16 例,提示 Herceptin 与某些化疗药在治疗卵巢癌时有协同作用,有可能用于复发性卵巢癌的治疗。但美国妇科肿瘤协会(GOG)的 - 项 II 期临床试验却否定了该说法。他们评价了单用 Trastuzumab 对 HER2 高表达的复发或难控卵巢癌、原发性腹膜癌的治疗作用,结果发现,在他们所筛查的 837 份肿瘤标本中,只有 95(11.4%)个病人的肿瘤组织呈 HER2 高表达,而病人对 Trastuzumab 治疗的反应率也只有 7.3%,所以他们认为 HER2 在卵巢癌和原发性腹膜癌过度表达的低频率和病人对治疗的低反应率使 Trastuzumab 治疗卵巢癌的临床价值十分有限。

3 小分子酪氨酸激酶抑制剂

3.1 吉非替尼(Gefitinib,易瑞沙)

易瑞沙是一种口服的苯胺喹啉化合物,可以通过抑制 EGFR 的酪氨酸激酶的活性阻断信号传导,阻断细胞增殖的信号传导通路,减少血管生成,目前已经被美国 FDA 批准用于非小细胞肺癌的治疗。在体外实验中,吉非替尼可抑制人卵巢癌细胞株的生长,Pautier P 等^[9]报告了吉非替尼联合紫杉醇、铂类作为二线治疗卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的 II 期临床实验结果。69 例病人 (26 例铂类耐药着和 42 例铂类敏感者),铂类耐药者总体有效率和疾病控制率分别为 19.2%和 69.2%,铂类敏感者分别为 61.9%和 81.0%。主要的不良反应有嗜中性白细胞减少症,腹泻,贫血,痤疮,骨髓异常综合症。

3.2 埃罗替尼(Erlotinib,Tarceva)

埃罗替尼是一种口服的 EGFR 酪氨酸激酶 ATP 竞争性抑

制剂,选择性阻断人 EGFR 酪氨酸激酶,降低 EGFR 的自身磷酸化作用,可抑制肿瘤细胞的增生诱导凋亡,抑制血管生成。埃罗替尼联合卡铂治疗复发性卵巢癌的 II 期临床研究^[10]显示 55 例患者,30 例可评估,其中有 14 例有局部反应。主要毒性反应为腹泻和皮疹。

3.3 拉帕替尼(Lapatinib)

拉帕替尼是一种口服的小分子酪氨酸激酶抑制剂,具有同时抑制 EGFR 和 HER2 的双重作用,还可以抑制 MAPK 的激活,从而抑制细胞增殖,还可以抑制 AKT 的激活导致肿瘤细胞凋亡增加。拉帕替尼联合卡铂治疗复发性卡铂敏感性卵巢癌的一期临床研究^[11]显示 11 例患者中三位有局部反应,三位疾病稳定,主要的毒副反应有腹泻、皮疹、恶心、疲劳等。Werocha SJ 等^[12]研究的拉帕替尼和拓扑替康治疗铂类抵抗的卵巢癌和原发性腹膜癌的 II 期临床试验中 18 例患者只有 1 例局部有效,3 例病情稳定。尽管这次研究疗效不显著,但 GOG 对该药物治疗晚期卵巢癌的 II 期临床研究仍在继续。

4 CA125 抑制剂

Oregovomab(B43.13,OvaRexTM)是一种鼠源性 CA125 单抗,通过结合 CA125 抗原形成免疫复合物,启动经典独特型免疫应答,进而引起针对 CA125 的多克隆抗体体液免疫应答。Ehlen^[13]等进行的一项观察 oregovomab 对复发性卵巢癌的疗效和免疫活性的实验中,13 例患者均接受铂类为基础的化疗,且 CA125>35U/L,应用 oregovomab 组 58%的患者出现抗体或者针对 oregovomab 和 CA125 特异性 T 细胞的免疫反应,23%的患者疾病稳定,受试者未出现严重的药物不良事件。研究认为 oregovomab 对复发性卵巢癌有较好的耐受性和免疫疗效。一项随机对照双盲安慰研究显示 145 例三期或四期卵巢癌患者随机分成 oregovomab 治疗组和安慰剂组,主要研究终点为复发时间(TTP) 尽管两组中位 TTP 无明显统计学差异,但在后续的长期研究^[14]中发现 oregovomab 治疗组的中位生存时间 58 个月而安慰剂组是 49 个月(HR0.72, 95%CI, 0.41_1.25)。

5 其它靶向药物

在卵巢癌中进行研究并已经进入化疗和联合化疗治疗复发性或难治性卵巢癌的 II 期临床研究的药物还有甲磺酸伊马替尼、反应停、脂质体阿霉素、硼替佐米、PI3K/AKT 信号通路抑制剂等,初步的临床实验显示它们在卵巢癌中有一定疗效,大样本的临床实验正在进行。

总之,最新的临床实验的结果说明分子靶向治疗在治疗卵巢癌中的重要作用,随着对分子生物学和免疫学的不断进步和卵巢癌发病机制的研究深入,分子靶向治疗越来越被重视,已经成为未来研究的方向和热点,越来越多的靶向药物被开发并进入临床。许多分子靶向药物和化疗药物有协同或相加作用,早期的临床研究也显示出将化疗药物与分子靶向药物联用的可行性,但是分子靶向药物大规模进入临床或者改变卵巢癌治疗标准仍需要严谨的前瞻、随机、对照研究。

参考文献(References)

- [1] Markman M. New, expanded, and modified use of approved antineoplastic agents in ovarian cancer [J]. Oncologist, 2007, 12 (2):

- 186-190
- [2] Dutta S, Wang FQ, Wu HS, et al. The NF-kappaB pathway mediates lysophosphatidic acid (LPA)-induced VEGF signaling and cell invasion in epithelial ovarian cancer (EOC) [J]. *Gynecol Oncol*, 2011 Oct, 123(1): 129-137
- [3] Metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *Journal*[J]. *J. Clin Oncol*, 2008, 26(Issue): 76-82
- [4] Jayson GC, Mulatero C, Ranson M, et al. Phase I investigation of recombinant anti-human vascular endothelial growth factor antibody in patients with advanced cancer [J]. *Eur J Cancer*;2005, 41 (4): 555-563
- [5] Santillan A, Montero AJ, Kavanagh JJ, et al. Vulvar Langerhans cell histiocytosis: a case report and review of the literature [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 91(1): 241-246
- [6] Hu L, Hofmann J, Holash J, et al. Vascular endothelial growth factor trap combined with paclitaxel strikingly inhibits tumor and ascites, prolonging survival in a human ovarian cancer model [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 6966-6971
- [7] Moroney JW, Sood AK, Coleman RL. Aflibercept in epithelial ovarian carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2009, 5(5):591-600
- [8] Secord AA, Blessing JA, Armstrong DK, et al. Phase II trial of cetuximab and carboplatin in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer and evaluation of epidermal growth factor receptor expression: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(3): 493-499
- [9] Pautier P, Joly F, Kerbrat P, et al. Phase II study of gefitinib in combination with paclitaxel (P) and carboplatin (C) as second-line therapy for ovarian, tubal or peritoneal adenocarcinoma (1839IL/0074)[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(2): 157-162
- [10] Hirte H, Oza A, Swenerton K, et al. A phase II study of erlotinib (OSI-774) given in combination with carboplatin in patients with recurrent epithelial ovarian cancer (NCIC CTG IND.149) [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 118(3): 308-312
- [11] Kimball KJ, Numnum TM, Kirby TO, et al. A phase I study of lapatinib in combination with carboplatin in women with platinum sensitive recurrent ovarian carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111 (1): 95-101
- [12] Werooha SJ, Oberg AL, Ziegler KL, et al. Phase II trial of lapatinib and topotecan (LapTop) in patients with platinum-refractory/resistant ovarian and primary peritoneal carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 116-120
- [13] Ehlen TG, Hoskins PJ, Miller D, et al. A pilot phase 2 study of oregovomab murine monoclonal antibody to CA125 as an immunotherapeutic agent for recurrent ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15: 1023-1034
- [14] Berek JS, Taylor PT, Nicodemus CF. CA125 velocity at relapse is a highly significant predictor of survival post relapse: results of a 5-year follow-up survey to a randomized placebo-controlled study of maintenance oregovomab immunotherapy in advanced ovarian cancer [J]. *Journal of Immunotherapy*, 2008, 31(2): 207-214