

分子靶向药物及其在妇科恶性肿瘤中的应用

卢淮武 谢玲玲 陆晓楣 吴妙芳 王丽娟 周晖 林仲秋

中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科 (广州 510120)

【关键词】 分子靶向药物; 妇科; 恶性肿瘤

【中图分类号】 R737.3; R97

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.005

近年来, 分子医学在肿瘤学的领域得到充分的发展, 分子靶向治疗的研发是癌症治疗的一个新方向。分子靶向治疗以肿瘤组织或细胞的某一特异性结构分子为靶点, 利用某些能与这些靶分子特异结合的抗体等达到直接治疗或导向治疗目的的疗法。现阶段, 分子靶向治疗已在肺癌、大肠癌、乳腺癌等肿瘤中取得令人瞩目的成就, 在妇科恶性肿瘤中分子靶向治疗药物也逐渐成为研究的热点。本文简要介绍各类常见的分子靶向药物, 重点阐述其在妇科恶性肿瘤中的研究情况及应用前景。

1 分子靶向药物的种类

1.1 抗血管生成靶向治疗

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种多功能细胞因子, 由不同肿瘤细胞分泌, 也可在发育正常的细胞和组织中表达。VEGF 是一种有效的血管通透性诱导因子, 也是脱氨酸生长因子超家族的一员, 在肿瘤血管生成中起关键作用, 其结构和生物学特征对肿瘤发生、肿瘤转移及预后具有重要意义, 是重要的血管生成抑制治疗靶点。

1.1.1 抗血管内皮生长因子抗体 贝伐珠单抗 (bevacizumab) 是第一个人源化的抗 VEGF 单克隆抗体, 可以识别和中和 VEGF 的所有亚型, 使其不能与受体结合, 阻断 VEGF 诱导的血管内皮细胞增殖、迁徙、存活以及血管的形成。贝伐珠单抗是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批

准被用来治疗晚期结肠癌和晚期非小细胞肺癌和肾癌的一线药物。

1.1.2 血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 代表药物是舒尼替尼 (sunitinib) 和帕唑帕尼 (pazopanib)。舒尼替尼是一种口服、多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 能够抑制 VEGFR-1。

1.2.3 血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) -a/-b, 以及其他多种酪氨酸激酶 帕唑帕尼是一种强有力的选择性多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 能够抑制 VEGFR-1, 2, 3, PDGFR-a/-b, 以及 c-kit, 阻止肿瘤的生长与抑制血管的生成。这两种药物均已被美国 FDA 批准分别用于胃肠间质瘤和肾细胞癌的治疗。

1.2 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和 HER-2 抑制剂

表皮生长因子受体 (EGFR) 是一种跨膜的糖蛋白, 属于酪氨酸激酶生长因子受体的亚族。EGFR 是癌症一个重要的药物治疗靶点, 在绝大多数肿瘤中都过表达。EGFR 信号途径参与控制细胞的存活、增殖、血管生成、细胞运动、细胞的入侵及转移等。

HER-2/neu (c-erbB-2) 是一种跨膜酪氨酸激酶受体, 属于人类表皮生长因子受体 (HER) 家族 (HER-1, 2, 3, 4) 的一员。HER-2 无可溶性配体, 始终以活性形式存在。

HER-2/neu 在肿瘤的发展、发生过程中可能存在的作用机制: (1) 促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 分泌, 改变组织结构, 使肿瘤细胞易发生移位或转移, 从而促进肿瘤细胞浸润和 (或) 转移; (2) 激活 VEGF 的启动子从而增加其在 mRNA 和蛋白质水平的表达; (3) 可激活丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (serine/threonine kinase, AKT) 及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 使癌细胞产生对肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的抵抗, 宿主对肿瘤细胞的免疫能力降低; (4) 通过 PI3K/AKT 转导通路, 抑制细胞凋亡及加速细胞周期。

1.2.1 抗表皮生长因子受体抗体 代表药物是西妥昔单抗 (cetuximab) 和马妥珠单抗 (matuzumab)。西妥昔单抗是一种免疫球蛋白 G1 的单克隆抗体, 对 EGFR 具有高亲和力, 能竞争性阻断配体结合, 抑制酪氨酸激酶的活化, 使受体下调。马妥珠单抗是一种人源化抗体, 能竞争性抑制 EGFR 与配体的天然结合, 从而阻断 EGFR 下游信号。

1.2.2 抗表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂 酪氨酸激酶抑制剂是一种可口服小分子制剂, 它能够抑制酪氨酸激酶结合域内的 ATP, 完全抑制 EGFR 自身磷酸化和信号的转导, 从而抑制肿瘤细胞的损伤修复; 阻滞细胞在 G₁ 期; 诱导和维持细胞的凋亡; 抗新生血管的形成。代表药物有吉非替尼 (gefitinib) 和埃罗替尼 (erlotinib)。吉非替尼已经被美国 FDA 批准用于铂类和多西他赛耐药的非小细胞肺癌的治疗。埃罗替尼被美国 FDA 批准与吉西他滨联合应用于胰腺癌和肺癌的一线治疗。

1.2.3 抗 HER-2 药物 代表药物是曲妥珠单抗 (trastuzumab) 和拉帕替尼 (lapatinib)。曲妥珠单抗, 1988 年美国 FDA 正式批准用于转移性乳腺癌, 对于 HER-2/neu 过表达的乳腺癌患者已经取得良好的疗效。拉帕替尼是另一种 HER-2 重组单克隆抗体, 不仅对 HER-2 过表达的乳腺癌有效, 对于 HER-2 低表达的乳腺癌同样有效。它们通过阻断上述提及的作用机制发挥抗肿瘤的作用。

1.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂

哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白在细胞生长、分化、增殖、迁移和生存有重要的意义。它是磷脂激酶相关激酶家族中非典型丝氨酸 / 苏氨酸激酶成员, 是生长因子、营养要素、ATP 和氧气的传感器。多种免疫性疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病和心血管疾病等与 mTOR 的调节异常有关。

代表药物是依维莫司 (everolimus) 和坦西莫司 (temsirolimus)。依维莫司是瑞士诺华公司研发的具水溶性的西罗莫司衍生物, 可口服给药, 于 2003 年在瑞典首次上市, 并分别于 2008 年 8 月和 2009 年 3 月获欧盟和美国批准, 用于晚期肾细胞癌患者治疗。坦西莫司由惠氏公司开发, 于 2007 年 5 月获美国 FDA 批准上市, 同年获欧盟批准。本品是 mTOR 抑制剂类药物中首个用于恶性肿瘤治疗的药物, 可作为初步治疗无效的晚期肾细胞癌患者的一线用药。

1.4 环氧合酶-2 抑制剂

环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 是花生四烯酸转化为前列腺素 (prostaglandins, PGs) 的限速酶, 以 COX-1 和 COX-2 两种形式存在。COX-1 在许多组织之中参与机体生理功能的调节, 如保持胃黏膜的完整性, 控制血小板聚集等; COX-2 在大多数组织中无法测出, 在细胞受到各种诱导因子刺激时表达上调。因此, COX-2 表达提示炎症或肿瘤的存在。COX-2 抑制剂抗肿瘤机制是通过不可逆的乙酰化和竞争性抑制作用抑制 COX-2 而减少肿瘤的发生和发展。一方面, 其减少了 PGs 生成或使其前体氨基酸浓度增加, 刺激神经鞘脂转化为促进细胞凋亡的神经酰胺; 另一方面, 通过非 COX 途径, 如影响核内受体转化为 DNA 而抑制肿瘤基因的激活, 或抑制 NF- κ B 活性等。

目前已有两代制剂。第一代制剂包括美洛昔康 (meloxicam)、塞来昔布 (celecoxib)、罗非昔布 (rofecoxib); 第二代制剂包括伐地昔布 (valdecoxib), 帕瑞昔布 (parecoxib), 依托考昔 (etoricoxib)。

1.5 组蛋白脱乙酰酶抑制剂

组蛋白脱乙酰酶抑制剂 (HDACIs) 能在体内和体外抑制癌细胞的生长, 恢复癌基因转化细胞的细胞形态, 诱导细胞凋亡, 增强细胞分化。有以下三种代表药物: 恩替诺特 (entinostat) 是一种人工合成的苯甲酰胺衍生物, 是有效的组蛋白脱乙酰酶抑制剂, 同时也是一种有潜在抗肿瘤活性的药物; 丙戊酸镁 (magnesium valproate) 是一种抗癫痫药物, 根据美国国立卫生研究院报道其具有潜在抗肿瘤活性, 可以用于多种肿瘤的治疗; 胍屈嗪 (hydralazine) 是一种非核苷类似物, 它能抑制 DNA 甲基化, 重新激活抑癌基因, 与丙戊酸联用有协同作用。

1.6 其他

甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate) 是一种 2- 苯氨基密啶衍生物, 它是多种酪氨酸酶的特异性抑制剂, 对 abl 原癌基因、c-kit 和 PDGFR 的酪氨酸域有特异性作用。对慢性髓性白血病和胃肠间质瘤有显著的疗效。

TNP-470 是烟曲霉素的类似物, 在体内和体外均有强效的抗血管生成活性, 它能抑制蛋氨酸氨酶 - II, 有效地抑制血管内皮细胞的增殖。

姜黄素 (Curcumin) 是多种与细胞增殖相关分子的抑制剂, 能阻断 NF- κ B 介导的转录, 调节如 Bcl2、BclXL、COX-2、cyclin-D1 和 surviving 等基因产物的表达。

利妥昔单抗 (rituximab) 是抗 CD20 蛋白的嵌合单克隆单体。它已经被美国 FDA 批准用于对其他化疗方案耐药的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的治疗。2010 年, 欧盟委员会批准其用于滤泡性淋巴瘤初始治疗后的维持治疗。

2 分子靶向药物在妇科恶性肿瘤中的应用

2.1 宫颈癌

近年来, 分子靶向药物治的开发以及应用于临床, 为这类病人开辟了一条新的治疗途径。VEGF 在宫颈癌中表达, 表达水平与分期、淋巴结转移、复发和总体生存率相关。人类乳头状瘤病毒能通过上调 E6 癌蛋白从而增加 VEGF

的产物, 减少 VEGF 表达能抑制血管和肿瘤细胞生长。贝伐珠单抗是针对 VEGF 的单克隆抗体, 已有研究对贝伐珠单抗用于复发性宫颈癌的疗效进行评价。Monk 等^[1]报道贝伐珠单抗单药用于复发性宫颈癌的研究, 样本量为 46 例, 共有 11 例无进展生存期至少达 6 个月, 5 例部分缓解, 无进展生存中位时间和总生存中位时间分别为 3.4 个月和 7.29 个月, 提示贝伐珠单抗可作为复发性宫颈癌的二线或三线治疗药物。目前其他评价贝伐珠单抗联合其他化疗药物治疗复发性宫颈癌的 III 期临床试验正在进行中。VEGF 酪氨酸酶抑制剂应用于宫颈癌也有相关报道。舒尼替尼用于局部晚期或转移性宫颈癌疗效不明显但毒性较大^[2]。Monk 等^[3]报道帕唑帕尼能改善复发性宫颈癌的无进展生存时间和总体生存时间, 总体生存时间的中位数为 50.7 个月, 缓解率为 9%。

EGFR 在 54%~71% 的宫颈癌中呈中度至强表达, 其表达水平与预后和肿瘤的侵袭性相关。目前有两个针对 EGFR 的单克隆抗体用于宫颈癌的治疗, 分别是西妥昔单抗和马妥珠单抗。有研究评价西妥昔单抗作为单药、联用顺铂、联用顺铂和拓扑替康用于宫颈癌治疗, 但是疗效不尽人意, 客观缓解率 0%~32%, 总生存中位时间为 6.7~8.77 个月。马妥珠单抗则对于铂类为基础化疗后疾病进展的宫颈癌患者有一定的前景, 38 例中有 2 例部分缓解, 9 例疾病稳定。EGFR 小分子酪氨酸酶抑制剂吉非替尼与埃罗替尼作为单药用于复发性宫颈癌疗效甚微。而 Nogueira-Rodrigues 等^[4]报道埃罗替尼联合顺铂与放疗治疗 37 例局部晚期宫颈鳞癌患者, 随访中位时间为 9 个月, 均无疾病进展, 91.3% 的患者获得完全缓解, 8.7% 的患者获得部分缓解。HER-2 在宫颈癌表达率仅 3%~9%, 且腺癌较鳞癌多见^[5-6]。与乳腺癌不同, HER-2 阳性与宫颈癌的预后目前存在争议, 抗 HER-2 治疗在宫颈癌中无显著作用^[7]。

宫颈癌 COX-2 过表达与分期、远处转移与不良预后相关, 抑制 COX-2 活性能在体内外抑制宫颈癌细胞的增殖。塞来昔布是抑制 COX-2

酶的非甾体抗炎药, 国外已有用于宫颈癌治疗的报道。Herrera 等^[8]报道晚期宫颈癌同期放化疗同时使用塞来昔布与单纯同期放化疗结果相当, 第一年完全缓解率为 81%。Gaffney 等^[9]报道, 塞来昔布与氟尿嘧啶和顺铂、盆腔外照射和阴道近距离照射用于 78 例晚期宫颈癌的治疗, 结果 2 年无瘤生存率与总生存率分别为 69% 和 83%, 复发率为 30.77%, 而急性毒性反应较大。

其他靶向治疗药物如 mTOR、组蛋白脱乙酰酶抑制剂等也有用于宫颈癌的报道, 但文献数量很少, 多限于体外研究。

2.2 卵巢癌

卵巢癌 5 年生存率仅 30% 左右, 寻求新而有效的治疗方法以降低其死亡率是迫在眉睫的事情。

VEGF 与卵巢癌恶性进展和腹水形成相关, VEGF 过表达则与微血管密度和不良预后相关。针对 VEGF 的单克隆抗体或小分子抑制剂已经用于卵巢癌的治疗。贝伐珠单抗是一个作用比较肯定的药物。GOG 170D II 期临床研究^[10]评价了贝伐珠单抗单药用于复发性卵巢癌的二线、三线治疗的疗效。总共 62 例患者纳入研究, 贝伐珠单抗剂量为 15mg/kg, 每 3 周 1 次, 结果 18% 患者部分缓解, 55% 患者疾病稳定, 39% 患者 6 个月的无进展生存。目前已有 2 个双盲、大样本、随机对照的 III 期临床试验对贝伐珠单抗和紫杉醇 + 卡铂 (TC) 方案作为卵巢癌一线治疗进行了评价。GOG 0218 研究^[11]入选病人为 1873 例 III - IV 期卵巢癌病人, 随机分为 3 组, 组 1 为贝伐珠单抗 + TC 方案 3 周疗法, 第 6 疗程结束后每 3 周服用贝伐珠单抗 15mg/kg, 组 2 为贝伐珠单抗 + TC 方案 3 周疗法, 第 6 疗程结束后服用安慰剂, 组 3 为 TC 方案 3 周疗法 + 安慰剂疗法。结果组 1 无进展生存中位时间为 14.1 个月, 组 2 为 11.2 个月, 组 3 为 10.3 个月, 提示加用贝伐珠单抗能延长 4 个月无进展生存时间。ICON7 研究^[12]入选病人为 1528 例具有高危因素的早期和 III 期、IV 期病例, 随机分两组。组 1 为贝伐珠单抗 + TC 方案共 6 个疗程,

贝伐珠单抗每 3 周 1 次至出现疾病进展或 12 个疗程, 组 2 为 TC 方案共 6 个疗程。随访 42 个月, 组 1 无进展生存中位数为 18.1 个月, 而组 2 为 14.5 个月, 提示加用贝伐珠单抗能延长约 4 个月无进展生存时间。另一个多中心、随机双盲的 III 期临床试验 OCEANS^[13]评价吉贝伐珠单抗联合 GC 方案 (吉西他滨 + 卡铂 3 周疗法) 用于铂敏感复发性卵巢癌的疗效。总共 484 例病人入选, 随机分为 2 组。组 1 为贝伐珠单抗 + GC 方案共 6~10 个疗程, 贝伐珠单抗用至出现疾病进展, 组 2 为 GC 方案 + 安慰剂, 结果组 1 无进展生存中位时间为 12.4 个月, 组 2 为 8.4 个月, 提示加用贝伐单抗能提高 4 个月无进展生存时间。其他针对 VEGFR 的制剂如舒尼替尼、索拉菲尼等也有用于卵巢癌的报道, 但是疗效不如贝伐珠单抗肯定。

EGFR 在 35%~70% 的卵巢癌过表达, 而且与预后不良相关。针对 EGFR 的靶向药物目前已应用于临床。文献报道, 抗 EGFR 小分子酪氨酸酶抑制剂和抗 EGFR 单抗单药用于卵巢癌结果不尽人意, 缓解率 <5%, 因其样本量小, 有待进一步研究。而与不同化疗方案联合使用, 可使病人在不同程度获益。Pautier 等^[14]报道一个关于酪氨酸酶抑制剂吉非替尼与紫杉醇和卡铂作用于卵巢癌的治疗。该研究样本量为 68 例, 包括 26 例耐药和 42 例敏感患者, 所有患者均接受 6~8 个疗程吉非替尼 500mg/d, 紫杉醇 (175mg/m²) 和卡铂 (曲线下面积 AUC 5), 间隔 3 周的方案, 结果显示, 耐药组客观缓解率和疾病控制率为 19.2% 和 69.2%, 敏感组则为 61.9% 和 81.0%。耐药组疾病进展中位时间和总中位生存时间分别为 6.1 个月和 16.9 个月, 敏感组则为 9.2 个月和 25.7 个月。Hirte 等^[15]报道酪氨酸酶抑制剂埃罗替尼与卡铂联合方案在铂类敏感的复发性卵巢癌有效, 客观缓解率为 57%, 而对铂类不敏感的复发性卵巢癌无效, 客观缓解率为 7%。抗 VEGFR 单克隆抗体西妥昔单抗与卡铂联合应用于复发性卵巢癌, 其客观缓解率为 35%^[16], 而与卡铂和紫杉醇联用, 缓解率则达到 70%, 无进展生存率中位数为 14.4 个月^[17]。

抗 HER-2 药物拉帕替尼与拓扑替康联用于复发性卵巢癌, 6 个月内复发和 6 个月后复发的总体有效率分别为 37% 和 62%^[18]。

2.3 子宫内膜癌

子宫内膜癌可分为两型: I 型子宫内膜癌, 在分子生物学上与 PTEN 抑癌基因缺失、突变或者错配修复导致微卫星不稳定性相关。II 型子宫内膜癌, 主要与 p53 突变和 HER-2 过表达有关。早期内膜样癌病例的疗效理想, 而晚期或者复发的病例预后却很差。

文献报道, 子宫内膜癌的标本中 VEGF 的阳性率为 56%~100%, 与肌层浸润深度、高级别病理类型、淋巴脉管浸润、淋巴结转移及预后差相关, 提示抗血管生成可能有效。GOG 229-E 研究^[19]评价了贝伐珠单抗单药治疗复发性子宫内膜癌的作用。这个研究采用贝伐珠单抗 15mg/kg, 每 3 周 1 次的方案, 获得 15.1% 的临床缓解率和 35.8% 患者 6 个月的无进展生存率。总无进展生存率中位时间是 4.2 个月, 总生存率中位时间为 10.5 个月。

I 型子宫内膜癌常存在 PTEN 突变, PTEN 的缺失激活 Akt 导致 mTOR 的上调。mTOR 抑制剂能调节细胞周期信号转导通路而发挥抗肿瘤细胞增殖作用。目前有三个代表药物用于治疗子宫内膜癌的研究, 分别是替西罗莫司、依维莫司和雷帕霉素。多个 II 期临床试验^[20-22]评价了这类药物用于晚期和复发性子宫内膜癌患者的作用。有研究还证实雷帕霉素与顺铂、紫杉醇等化疗药物体外杀伤子宫内膜癌细胞有协同作用。

I 型和 II 型子宫内膜癌常过表达 EGFR, 而 EGFR 过表达常常与肿瘤级别、深肌层浸润和预后不良相关。理论上抗 EGFR 应该是有效的治疗手段, 但 GOG 181-B 研究评价了曲妥珠单抗在晚期和复发性子宫内膜癌的作用, 结果显示曲妥珠单抗的疗效并不明显。另一个评价埃罗替尼治疗复发或转移性子宫内膜癌的 II 期临床试验结果显示 4% 患者达部分缓解, 而 52% 的患者疾病稳定^[23]。这些试验的样本量均比较小, 结果需要大样本和多中心试验进一步证实。

2.4 子宫肉瘤

子宫肉瘤约占子宫癌的 8.4%。病理类型多样, 主要分为子宫平滑肌肉瘤、子宫内膜间质肉瘤和恶性混合性苗勒管瘤, 恶性程度较高, 预后差。对于晚期以及复发性疾病, 综合治疗的疗效不理想。靶向治疗在子宫肉瘤中的使用为患者带来了曙光。

Cimbaluk 等^[24]报道 VEGF 在子宫内膜癌肉瘤的上皮和间质中强表达, 抑制血管生成可能是一个靶点。Adamo 等^[25]报道一个关于贝伐珠单抗联合应用多柔比星治疗转移性软组织肉瘤的 II 期临床试验, 其中包括了 7 例子宫平滑肌肉瘤。结果显示, 有效率仅有 12%, 与多柔比星单药应用比较没有明显优势, 但是, 贝伐珠单抗组 65% 患者能获得大于 4 个疗程的疾病稳定, 疾病出现进展的中位时间为 8 个月, 提示贝伐珠单抗值得深入研究。目前评价吉西他滨和多西他赛±贝伐珠单抗治疗复发性子宫平滑肌肉瘤的 III 期临床试验正在进行中。酪氨酸酶抑制剂舒尼替尼和索拉菲尼也有应用于子宫平滑肌肉瘤的报道, 但是临床效果均不太理想。

2.5 外阴癌

研究证实, EGFR 在外阴鳞状细胞癌的表达率达 90%, EGFR 过表达或者扩增则与预后不良相关。已有相关文献报道 EGFR 抑制剂用于外阴鳞状细胞的治疗。Olawaiy 等^[26]和 Richard 等^[27]报道埃罗替尼和西妥昔单抗联合化疗在复发性外阴癌的病人获得良好的缓解。目前已经有一个 II 期临床试验正在评价埃罗替尼用于外阴鳞状细胞癌的疗效。Fukutome 等^[28]报道外阴癌中 HER-2 表达增加, 抗 HER-2 与 EGFR 抑制剂联合能增加外阴鳞状细胞癌癌细胞系 (A431) 放疗敏感性。另外, Plaza 等^[29]报道原发和复发外阴 Paget 病 HER-2 表达增加, HER-2 抑制剂能使某些 HER-2 过表达的复发性病人获益。VEGF 过表达也与外阴癌不良预后相关, 且会增加外阴鳞状上皮内瘤变转变为浸润癌的风险, 因此, 抗血管生成制剂可能成为外阴癌另一种有效的治疗方法。

2.6 生殖道黑色素瘤

c-KIT 是黑色素瘤一个重要的癌基因，在黑色素瘤常常存在有 c-KIT 外显子 11 突变。Quintas-Cardama 等^[30]和 Hodi 等^[31]报道伊马替尼与舒尼替尼治疗 c-KIT 突变的转移性黑色素瘤有较好的临床缓解。针对 c-KIT 的酪氨酸酶抑制剂可能是治疗 c-KIT 异常黑色素瘤的有效药物。研究显示，mTOR 抑制剂、抗血管生成药物等其他靶向药物单独使用对黑色素瘤并无效果，但与化疗联合，则十分有前景。研究显示贝伐珠单抗与化疗有协同效应。贝伐珠单抗联合紫杉醇 + 卡铂治疗黑色素瘤，17% 的病人部分缓解，58% 的病人疾病稳定，因此，75% 病人临床获益^[32-33]。

2.7 滋养细胞肿瘤

滋养细胞肿瘤是一种高度血管化的肿瘤，很多血管生成因子如 VEGF、纤维母细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）和胎盘生长因子都在人类滋养层表达。Nagymanyoki 等^[34]报道人绒毛促性腺激素释放激素（HCG）可以当做葡萄胎种植的一个血管生成因子，与滋养细胞过度增殖相关。因此，抗血管生成抑制剂有可能成为治疗滋养细胞肿瘤最有前景的药物。Tuncer 等^[35]报道 EGFR 在绒毛膜癌和完全性葡萄胎高表达，而在部分性葡萄胎和正常胎盘低表达，EGFR 过表达与妊娠滋养层持续瘤变显著相关。

总之，虽然靶向治疗药物在治疗妇科恶性肿瘤有很大的前景和优点，但是目前尚处于研究阶段，存在诸多问题有待解决：多数研究都是小样本，非随机对照，研究的结果可能存在一定的偏倚，有待于以后开展多中心、大样本、双盲随机对照的研究进行证实。另外，靶向药物具有较多的不良毒性反应，包括乏力、恶心、腹泻、皮疹、发热、高血压、血栓形成、蛋白尿、肠穿孔和出血性疾病等等，如何在达到治疗效果的同时使不良反应减至最低是以后研究的重点。

【参考文献】

- [1] Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(7):1069-1074.
- [2] Mackay HJ, Tinker A, Winquist E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic cervical carcinoma: NCIC CTG Trial IND.184[J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(2):163-167.
- [3] Monk BJ, Mas LL, Zarba JJ, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(22):3562-3569.
- [4] Nogueira-Rodrigues A, do Carmo CC, Viegas C, et al. Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(19):6324-6329.
- [5] Kersemaekers AM, Fleuren GJ, Kenter GG, et al. Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix: overexpression of the epidermal growth factor receptor is associated with poor prognosis[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(3):577-586.
- [6] Fadare O, Zheng W. HER2 protein (p185(HER2)) is only rarely overexpressed in cervical cancer[J]. Int J Gynecol Pathol, 2004, 23(4):410-1; author reply 411-412.
- [7] Kurtz JE, Hardy-Bessard AC, Deslandres M, et al. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: A phase II GINECO trial[J]. Gynecol Oncol, 2009, 113(1):16-20.
- [8] Herrera FG, Chan P, Doll C, et al. A prospective phase I-II trial of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in patients with carcinoma of the cervix with biomarker assessment of the tumor microenvironment[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(1):97-103.
- [9] Gaffney DK, Winter K, Dicker AP, et al. Efficacy and patterns of failure for locally advanced cancer of the cervix treated with celebrex (celecoxib) and chemoradiotherapy in RTOG 0128[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69(1):111-117.
- [10] Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33):5165-5171.
- [11] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26):2473-2483.
- [12] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26):2484-2496.
- [13] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2039-2045.
- [14] 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):157-1562.
- [15] 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.
- [16] 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):493-439.
- [17] Konner J, Schilder RJ, DeRosa FA, et al. A phase II study of cetuximab/paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced-stage ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(2):140-145.
- [18] Lheureux S, Krieger S, Weber B, et al. Expected benefits of topotecan combined with lapatinib in recurrent ovarian cancer according to biological profile: a phase 2 trial[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(9):1483-1488.
- [19] Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, 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.
- [20] Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24):3278-3285.
- [21] Colombo N, McMeekin DS, Schwartz PE, et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(5):1021-1026.
- [22] Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(23):5415-5419.
- [23] Oza AM, Eisenhauer EA, 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.
- [24] Cimbaluk D, Rotmensch J, Scudiere J, et al. Uterine carcinosarcoma: immunohistochemical studies on tissue microarrays with focus on potential therapeutic targets[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(1):138-144.
- [25] D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28):7135-7142.
- [26] Olawaiye A, Lee LM, Krasner C, et al. Treatment of squamous cell vulvar cancer with the anti-EGFR tyrosine kinase inhibitor Tarceva[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(3):628-630.
- [27] Richard SD, Krivak TC, Beriwal S, et al. Recurrent metastatic vulvar carcinoma treated with cisplatin plus cetuximab[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(5):1132-1135.
- [28] Fukutome M, Maebayashi K, Nasu S, et al. Enhancement of radiosensitivity by dual inhibition of the HER family with ZD1839 ("Iressa") and trastuzumab ("Herceptin")[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(2):528-536.
- [29] Plaza JA, Torres-Cabala C, Ivan D, et al. HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy[J]. *J Cutan Pathol*, 2009, 36(7):729-733.
- [30] Quintas-Cardama A, Lazar AJ, Woodman SE, et al. Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(12):737-740.
- [31] Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):2046-2051.
- [32] Gonzalez-Cao M, Viteri S, Diaz-Lagares A, et al. Preliminary results of the combination of bevacizumab and weekly Paclitaxel in advanced melanoma[J]. *Oncology*, 2008, 74(1-2):12-16.
- [33] Perez DG, Suman VJ, Fitch TR, et al. Phase 2 trial of carboplatin, weekly paclitaxel, and biweekly bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N047A[J]. *Cancer*, 2009, 115(1):119-127.
- [34] Nagymanyoki Z, Growdon WB, Sarno J, et al. Vascularization and expression of angiogenic factors in partial and complete molar pregnancies[J]. *J Reprod Med*, 2008, 53(8):589-594.
- [35] Tuncer ZS, Vegh GL, Fulop V, et al. Expression of epidermal growth factor receptor-related family products in gestational trophoblastic diseases and normal placenta and its relationship with development of postmolar tumor[J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 77(3):389-393.