

# 宫颈癌分子靶向治疗的研究进展

杨莉\* 综述 程玺 审校

复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 宫颈癌是世界范围内女性常见、死亡率高的恶性肿瘤。尽管其手术及放疗治疗日趋成熟, 但对晚期或转移性宫颈癌尚无满意的治疗手段。分子靶向治疗的进展为这类患者的治疗提供了新的思路。本文就针对血管内皮细胞生长因子通路、表皮生长因子受体、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、组蛋白去乙酰化酶、环氧化酶-2等的分子靶向类药物在宫颈癌治疗中的最新进展作一综述。

**[关键词]** 宫颈癌; 分子靶向治疗; 血管内皮细胞生长因子; 表皮生长因子受体; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 环氧化酶-2抑制剂

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.01.013

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)01-0073-08

**Update on the molecular targeted therapy for cervical cancer** YANG Li, CHENG Xi (Department of Gynecological Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHENG Xi E-mail: cheng\_xi1@hotmail.com

**[Abstract]** Cervical cancer is one of the most common and deadliest cancers in females worldwide. Despite the treatment methods of surgery, radiotherapy and chemotherapy are maturing, the prognosis of patients with recurrent, advanced or metastatic cervical cancer remains poor. Molecular targeted therapy provides new hope for these patients. This review focuses on the advances in agents targeting vascular endothelial growth factor pathway, epidermal growth factor receptor, mammalian target of rapamycin, histone deacetylases and cyclooxygenase-2 in cervical cancer.

**[Key words]** Cervical cancer; Molecular targeted therapy; Vascular endothelial growth factor; Epidermal growth factor receptor; Mammalian target of rapamycin; Histone deacetylases inhibitors; Cyclooxygenase-2 inhibitor

全世界范围内, 宫颈癌占女性肿瘤发病率的第五位, 占女性肿瘤死亡率的第四位<sup>[1]</sup>。据国际癌症研究所(International Agency for Research on Cancer, IARC)最新统计资料显示, 2012年全球有52.8万宫颈癌新发病例, 26.6万死亡病例<sup>[1]</sup>。

尽管手术和同步放化疗可以治愈80%~95%的早期宫颈癌患者, 但在局部晚期及复发转移的宫颈癌患者中未有令人满意的治疗手段。目前在晚期宫颈癌中广泛应用的顺铂联合紫杉醇或拓扑替康化疗方案的有效率波动于28.0%~46.3%之间, 预计总生存期小于12个月<sup>[2-3]</sup>。对复发性或转移性宫颈癌, 亟需寻找有效、低毒的治疗方式, 分子靶向治疗的发展为其提供了新的思路。

## 1 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

血管生成在肿瘤生长和转移中具有重要意义。VEGF是一种高度特异的血管内皮细胞有丝分裂原, 在生理和病理血管形成中发挥着重要的作用, 是目前所知的最强的直接作用于血管内皮细胞的生长因子。VEGF是由二个糖蛋白单体以二硫键形式结合而成的二聚体, 现已知人类VEGF有6种分泌型蛋白, 即VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E及胎盘生长因子PIGF-2, 其中, 最主要发挥促血管生成作用的是VEGF-A。当VEGF与其酪氨酸激酶受体VEGFR(vascular endothelial growth factor receptor)结合后可启动一系列复杂的信号传导通路, 最终刺激血管内皮细胞增殖、迁移和血管

通信作者: 程玺 E-mail: cheng\_xi1@hotmail.com

\*:现在浙江省肿瘤医院妇瘤科工作。

重建<sup>[4]</sup>。缺氧是促进血管生成的重要因素之一<sup>[5]</sup>，其他调节VEGF表达的因素还包括表皮生长因子、转移生长因子、胰岛素样生长因子1、成纤维细胞生长因子、血小板源性生长因子等<sup>[6]</sup>。

在宫颈癌中，在人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续性感染时，常伴有HPV病毒的基因组整合，并导致抑癌基因P53的表达变化。HPV E6通过2条途径导致P53基因发生功能失调。一方面，HPV E6阻止DNA损伤后引起的P53表达增加。另一方面，HPV E6与P53结合后导致P53泛素化，继而降解，致一系列血管生成信号通路被激活，包括VEGF的上调<sup>[7]</sup>。此外，在实验模型中发现，HPV E6可能独立诱导乏氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor -1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )表达，从而导致血管生成<sup>[8]</sup>。

既往研究发现，血管生成是宫颈癌的独立危险因素。宫颈癌组织中，VEGF表达较正常宫颈组织高<sup>[9-10]</sup>，且VEGF表达水平升高与宫颈癌分期增加及淋巴结转移率增高、无病生存期(disease free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)缩短等相关<sup>[11-12]</sup>。

目前已有一些针对VEGF通路的靶向治疗药物被开发，包括抗VEGF单克隆抗体及小分子VEGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)。

#### 1.1 贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin)

贝伐单抗是一种人源化单克隆抗体IgG1，通过拮抗VEGF-A发挥作用<sup>[13]</sup>，其为FDA第一个批准用于治疗晚期结直肠癌、非小细胞性肺癌及肾癌的抗血管生成药物。

一项国际Ⅲ期临床试验(GOG240)研究了顺铂联合紫杉醇+/-贝伐单抗与拓扑替康联合紫杉醇+/-贝伐单抗用于复发性、难治性或转移性宫颈癌的疗效及毒性反应<sup>[14]</sup>。研究纳入患者452

例，根据治疗方式不同，患者被随机分为4组(表1)。结果显示，拓扑替康联合紫杉醇治疗与顺铂联合紫杉醇治疗相比，发生肿瘤进展的风险更高，但OS类似。化疗联合贝伐单抗治疗与单纯化疗相比能延长OS3.7个月(17.0个月vs 13.3个月， $P=0.004$ )及无进展生存期(progression free survival, PFS)(8.2个月vs 5.9个月)，并能获得更高的缓解率(48% vs 36%， $P=0.008$ )。贝伐单抗联合化疗与单独化疗相比，2级及以上高血压的发生率更高(25% vs 2%)，3级及以上血栓形成率更高(8% vs 1%)，3级及以上胃肠道瘘发生率更高(3% vs 0%)。

Monk等<sup>[15]</sup>一项Ⅱ期临床试验(GOG227C)纳入46例经先期1~2种细胞毒药物治疗、有临床可测量病灶及GOG PS评分 $\leq 2$ 的晚期复发性或转移性宫颈癌患者，其中43例鳞癌、3例腺鳞癌。每3周应用贝伐单抗(15 mg/kg)治疗一次，直至疾病进展或患者发生难以耐受的毒性反应。5例(10.9%)部分缓解，11例(23.9%)疾病稳定。中位PFS和中位OS分别为3.40个月和7.29个月。在这类患者中，单药贝伐单抗治疗较以前报道的其它化疗药物获得了更长的中位PFS及OS。3~4级常见毒性主要包括：高血压(15.20%)、疼痛(13.04%)、血栓栓塞(10.87%)、胃肠道反应(8.69%)、贫血(4.35%)、其它心血管毒性(4.35%)、体质衰弱(4.35%)等。1例(2.17%)患者因感染死亡。表明贝伐单抗在复发性宫颈癌中作为二线或三线治疗有效，患者耐受性较好。

Ⅱ期临床试验GSK107278试验研究了顺铂联合拓扑替康及贝伐单抗在复发性宫颈癌中作为一线治疗的疗效及安全性<sup>[16]</sup>。27例患者6个月无进展生存率为59%。26例患者中，1例完全缓解，8例部分缓解，中位缓解期为4.4个月。中位PFS为7.1个月，中位OS 13.2个月。3~4级血

表 1 GOG240不同组用药情况

Tab. 1 Different treatment groups in clinical trial GOG240

Regimen	Patients' number	Drugs	Cycles
I	114	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> (or 175 mg/m <sup>2</sup> ) day 1 plus cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup>	Repeated q21 days to progression/toxicity
II	115	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> (or 175 mg/m <sup>2</sup> ) day 1 plus cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> plus bevacizumab 15 mg/kg day 1	
III	111	Topotecan 0.75 mg/m <sup>2</sup> days 1-3 plus paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> day 1	
IV	112	Topotecan 0.75 mg/m <sup>2</sup> days 1-3 plus paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> day 1 plus bevacizumab 15mg/kg day 1	

液系统毒性常见(82%患者血小板减少, 74%白细胞减少, 63%贫血, 56%中性粒细胞减少)。78%的患者需要住院治疗。因此顺铂联合拓扑替康治疗后加用贝伐单抗可导致明显毒性。

在Kikuchi等<sup>[17]</sup>进行的小型临床试验中, 12例复发性或转移性宫颈癌患者接受了贝伐单抗联合卡铂/紫杉醇, 其中7例联合索拉菲尼治疗, 结果显示, 患者的中位PFS和OS分别为6个月和12个月。2例患者获得临床缓解(16.7%), 联合索拉菲尼治疗组4例局部缓解(57%), 不联合组3例局部缓解(60%)。所有患者血液学毒性均小于1级, 常见毒性为高血压及鼻衄, 治疗后缓解。联合索拉菲尼组约一半患者出现手足综合征, 均无需治疗。

II期临床试验RTOG-0417评估了在宫颈癌I<sub>B</sub>-III<sub>B</sub>期患者中, 联合放疗和顺铂化疗以及贝伐单抗治疗的作用<sup>[18-19]</sup>。纳入49例患者, 结果显示, 3年OS、DFS和局控失败率(locoregional failure, LRF)分别为81.3%、68.7%和23.2%。主动脉旁淋巴结转移失败率及远处转移失败率分别为8.4%和14.7%。治疗期间无严重不良反应发生, 15例患者在治疗90天内发生不良反应, 主要是血液系统方面不良反应(80%), 共有18例患者在治疗期间及随访中出现不良反应。由此, 在局部晚期宫颈癌患者同期放化疗的同时联合贝伐单抗治疗是安全有效的, 但仍需进一步研究。

此外, 尚有一些病例数较少的回顾性研究分析了贝伐单抗在临床中的使用情况, 具体见

表2。

## 1.2 VEGFR-TKIs

VEGFR-TKIs通过抑制受体酪氨酸激酶活性, 特异性阻断VEGF介导的信号通路而发挥抗肿瘤作用。

### 1.2.1 舒尼替尼(Sunitinib)

苹果酸舒尼替尼(Sunitinib malate, SUTENT)是一种口服的针对VEGFR-1、-2及-3, PDGFR- $\alpha$ 、- $\beta$ 以及c-KIT等的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂。目前已被FDA批准用于转移性肾癌、胃肠道间质肿瘤以及胰腺的神经内分泌肿瘤<sup>[20-22]</sup>。

在一项II期临床试验中<sup>[23]</sup>, 对19例局部晚期或转移性宫颈癌患者应用舒尼替尼单药治疗, 这些患者均接受过一线化疗, 组织学类型为鳞癌或腺癌。结果显示无患者达到临床缓解。中位无瘤生存期(DFS)为3.5个月, 与贝伐单抗类似。5例患者出现瘘管形成(26.3%), 明显比II期临床试验中其它药物在同类患者中所导致的高。此5例患者之前均接受过放疗或联合放化疗。这种差异可能与患者入组标准不完全相同, 舒尼替尼多靶点作用所导致的脱靶效应有关。因此, 舒尼替尼作为单药应用于宫颈癌治疗可能无明显活性。

### 1.2.2 帕唑帕尼(pazopanib)

帕唑帕尼是一种口服的, 针对VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- $\alpha$ / $\beta$ 以及c-KIT等多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂。已被FDA批准用于治疗肾细胞癌<sup>[24-25]</sup>。

表2 贝伐单抗在临床上应用的回顾性分析及病例报道结果

Tab. 2 Case series of cervical cancer using bevacizumab treatment

Author/ investigator	Status	Patient population	No. of patients	Pathology	Agents	OS mo	TTP mo	RR%	Toxicity
Wright <i>et al.</i> <sup>[62]</sup>	Retrospective	Metastatic disease (median of 3 prior regimens)	6	Squamous cell (67%), adenocarcinoma (17%), poorly differentiated carcinoma (17%)	5-fluorouracil or capecitabine +BEV	5.1	/	33	Grade 3-4 toxicities: fatigue (33%), nausea (33%), neutropenia (17%), anemia (17%), thrombocytopenia (17%), diarrhea (17%), renal obstruction (17%), bowel obstruction (17%)
Takano <i>et al.</i> <sup>[63]</sup>	Retrospective	Recurrent metastatic or refractory disease	2	Squamous cell	BEV (2 mg/ kg) <sub>3</sub> Taxol (80 mg/m <sup>2</sup> ) +CBP(AUC=2) qw *4 cycles	/	> 10	100	Grade 3-5 toxicities: none
Tan <i>et al.</i> <sup>[64]</sup>	Case report	Platinum- resistant recurrent disease	1	Squamous cell	Low dose BEV (3mg/ kg) + CBP (AUC=5) q3w* 6 cycles	/	3	100	Grade 3-4 toxicities: anemia

一项Ⅱ期临床试验(VEG105281)<sup>[26-27]</sup>比较了帕唑帕尼单药及拉帕替尼单药以及两药联合在Ⅳ<sub>B</sub>期耐药性或复发性宫颈癌中作为二线或以上的治疗效果。228例患者纳入研究,在中期评价后联合治疗组未再继续治疗。研究结果显示:帕唑帕尼组( $n=74$ )较拉帕替尼组( $n=78$ )获得较长的中位PFS(18.1周vs 17.1周,  $P<0.05$ ),帕唑帕尼组中位OS 49.7周,拉帕替尼组44.1周,但2者之间差异无统计学意义。帕唑帕尼组7例患者(9%),拉帕替尼组(5%)获得临床缓解。主要的3-4级不良反应为腹泻,其中帕唑帕尼组发生率11%,拉帕替尼组13%,联合治疗组20%。由此可见,帕唑帕尼在晚期或复发性宫颈癌中具有较好的生物学活性和较低的毒性,需通过临床试验进一步验证。

### 1.2.3 布立尼布(Brivanib)

布立尼布(Brivanib alaninate)是一种选择性抑制VEGFR 2-3和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)1-3的口服药物<sup>[28]</sup>。有文献报道,VEGFR和FGFR通路在血管生成方面可能互相影响,肿瘤对VEGFR抑制剂的抵抗可能由FGFR通路介导。布立尼布通过抑制VEGFR发挥抗血管生成作用,同时阻断FGFR通路增强此作用,且可阻断FGF通路介导的促肿瘤增殖效应<sup>[29]</sup>。临床前研究中,布立尼布在乳腺癌、肝癌、结肠癌及肺癌等模型中显示了强力的抗血管生成的作用<sup>[30]</sup>。目前在耐药性或复发性宫颈癌中一项Ⅱ期临床试验(GOG227G)正在进行,拟评估口服丙氨酸布立尼布单药治疗在此类宫颈癌患者中作为二线治疗的疗效及安全性(www.clinicaltrials.gov)。

## 2 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)

EGF家族酪氨酸激酶受体由4种不同的受体组成:EGF1型(EGFR, ErbB-1或HER1), ErbB-2(HER2), ErbB-3(HER3)和ErbB-4(HER4),该蛋白家族成员都拥有一个胞外配体结合区域,一个疏水跨膜区和胞内含有酪氨酸激酶功能的区域。EGFR家族在细胞膜上以无活性单体形式存在,它的激活依赖于小分子配体和其它HER家

族成员的存在。与配体结合后,EGFR形成同源二聚体或与家族其它成员形成异源二聚体,导致受体自身磷酸化和酪氨酸激酶活化,即受体发生活化<sup>[31]</sup>。活化的受体随后启动一系列复杂的信号传导通路,包括PI3K/Akt/mTOR和Erk1/2等信号通路,最终诱导增殖、迁移、浸润和血管形成<sup>[32]</sup>。

EGFR是第一个作为肿瘤治疗靶点的生长因子受体,在人类多种恶性肿瘤中过度表达,且与预后不良相关<sup>[33]</sup>。EGFR在85%的宫颈鳞状细胞癌病例中高表达,且其表达水平高低与分级及预后呈正相关<sup>[34]</sup>。同时,EGFR具有调节肿瘤化疗敏感性的作用。在动物移植瘤中,EGFR抗体与顺铂或多柔比星具有协同抗肿瘤作用。

针对EGFR的靶向治疗药物包括2类:抗EGFR的单克隆抗体(cetuximab, matuzumab及panitumumab)和EGFR的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)(erlotinib、gefitinib及lapatinib),前者可直接作用于EGFR的细胞外配体结合区,阻滞配体的结合,从而阻断配体诱导的EGFR酪氨酸激酶的激活。而后者与ATP可逆性竞争结合EGFR细胞内酪氨酸激酶的催化区域,从而抑制EGFR自体磷酸化及下游信号传导,达到抑制EGFR功能的作用。

### 2.1 西妥昔单抗(Cetuximab, Erbitux)

西妥昔单抗是一种人/鼠嵌合型单克隆抗体IgG2,被批准与放疗联合用于治疗头颈部鳞状细胞癌,以及与化疗联合用于治疗结直肠癌<sup>[35]</sup>。临床前研究证实宫颈癌细胞对于西妥昔单抗介导的肿瘤细胞毒性及生长抑制具有高度的敏感性<sup>[36]</sup>。

在晚期宫颈癌中,Ⅱ期临床试验评价了西妥昔单抗单独、与顺铂联合及与拓扑替康和顺铂联合应用的情况,结果显示西妥昔单抗在宫颈癌治疗中作用有限<sup>[37-39]</sup>。在采用顺铂单药治疗的GOG-0227E试验<sup>[37]</sup>中,无临床缓解患者,中位PFS及OS分别为1.97个月及6.70个月。在GOG-0076DD<sup>[38]</sup>中,西妥昔单抗和顺铂联合用于晚期、耐药性或复发性宫颈癌,27%的

患者获得临床缓解,中位PFS和OS分别为3.91个月及8.77个月。GINECO试验<sup>[39]</sup>中,西妥昔单抗联合拓扑替康和顺铂用于晚期宫颈癌的治疗,结果此试验因骨髓毒性过大、感染率较高而被终止。在治疗过程中,5例患者(28%)死亡,其中3例与药物毒性相关(感染、发热性嗜中性粒细胞减少症及肺栓塞)。一项研究放疗和西妥昔单抗与顺铂联合应用的I期临床试验(GOG-9918)正在进行,目前正在进行的II期临床试验有:西妥昔单抗联合放疗和同期顺铂化疗在局部晚期宫颈癌中的应用(NCT00292955、NCT00957411);卡铂与紫杉醇化疗联合或不联合西妥昔单抗在晚期或转移性宫颈癌中的研究(www.clinicaltrials.gov)。

#### 2.2 马妥珠单抗(Matuzumab, EMD72000)

马妥珠单抗是一种人源性单克隆抗体,竞争性抑制EGFR配体与其相结合。在一项II期临床试验中<sup>[40]</sup>,马妥珠单抗用于晚期铂类化疗后进展的宫颈癌患者。38例患者中2例获得临床缓解,9例疾病稳定。3-4级毒性反应发生率,主要为腹痛、肝毒性、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶升高、腹泻、眩晕、血小板减少、厌食、嗜睡、皮肤干燥及胰腺炎。对马妥珠单抗在宫颈癌中的作用还需进一步临床试验证实。

#### 2.3 厄洛替尼(Erlotinib, OSI-774)

FDA批准厄洛替尼治疗肺癌,及与吉西他滨联合用于胰腺癌的一线治疗。在一项研究厄洛替尼单药治疗在耐药性或复发性宫颈鳞癌治疗的II期临床试验中,其疗效不明显<sup>[41]</sup>。但在厄洛替尼联合顺铂及放疗在局部晚期宫颈鳞状细胞癌的II期临床试验中<sup>[42]</sup>获得了较好的短期疗效,23例患者在9个月的随访期内,无1例进展,21例(91.3%)获得完全缓解,2例(8.7%)部分缓解。患者耐受性好,主要3级不良反应为皮疹(20%)及腹泻(12%)。

#### 2.4 吉非替尼(Gefitinib, ZD1839)

FDA批准用于治疗铂类及紫杉醇类耐药的非小细胞性肺癌。一项II期临床试验中<sup>[43]</sup>,吉非替尼被用于复发性宫颈癌的二线或三线治疗,但疗效不显著。中位TTP 37天,中位OS

107天。无患者获得临床缓解,20%的患者病情稳定。患者耐受性好,主要不良反应为胃肠道反应及皮肤反应。

#### 2.5 拉帕替尼(Lapatinib, GW572016)

拉帕替尼是一类口服的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可以同时抑制EGFR和Her-2的功能。在宫颈癌中,只有3%~9%的病例Her-2阳性,且在腺癌中比鳞癌常见<sup>[44-45]</sup>,Her-2的预后作用目前还存在争议。拉帕替尼在II期临床试验中被用于与帕唑帕尼比较在IV<sub>B</sub>期耐药性或复发性宫颈癌中的疗效及安全性<sup>[26]</sup>,结果参见前文叙述。

#### 3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)

mTOR是磷脂酸肌醇(PI3K)/AKT信号通路中的丝/苏氨酸蛋白激酶,在调节肿瘤细胞生长、代谢、细胞周期及增殖等方面起重要作用。PI3K信号通路异常可发生于一系列肿瘤中,包括卵巢癌、子宫内膜癌及宫颈癌。体外实验证实在宫颈癌中,mTOR信号通路高表达,对宫颈癌HeLa细胞采用siRNA沉默mTOR及采用雷帕霉素抑制其作用后,可以抑制细胞生长<sup>[46]</sup>。

Temsirolimus(CCI-779)被FDA批准用于转移性肾细胞癌。一项II期临床试验(NCT01026792)(www.clinicaltrials.gov)正在研究temsirolimus单药治疗在无法手术切除的局部晚期或转移性宫颈癌中的疗效及安全性。

#### 4 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylases inhibitors, HDACIs)

HDACIs能在体内和体外抑制肿瘤细胞的生长,逆转细胞形态变化,促进凋亡,促进细胞分化<sup>[47-48]</sup>。在宫颈癌中,表观遗传变异被认为在抑制抑癌基因、促进肿瘤形成中起作用,因此组蛋白去乙酰化酶可以作为宫颈癌治疗的靶点<sup>[49]</sup>。

#### 4.1 丙戊酸镁/丙戊酸(magnesium valproate/valproic acid)

丙戊酸镁/丙戊酸是一种抗癫痫药,近来发现其在抗癫痫的有效治疗范围内,具有抑制

组蛋白去乙酰酶的作用, 在多种肿瘤中具有潜在的抗肿瘤活性。I 期临床试验表明, 在宫颈癌患者中采用丙戊酸镁单药治疗或联合放化疗时耐受性较好<sup>[50-51]</sup>。目前, 有 II 期临床试验正在研究在宫颈癌中联合应用丙戊酸镁、井屈嗪以及放化疗在中治疗的疗效及安全性(NCT00404326)(www.clinicaltrials.gov)。

#### 4.2 Entinostat(MS275)

Entinostat是一种有效的口服HDAC抑制剂, 是一种具有抗肿瘤作用的苯甲酰胺衍生物。其在胃癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、非小细胞肺癌的移植瘤模型中均可有效缩小肿瘤体积<sup>[52]</sup>。目前仅有一项 I 期临床试验报道1例晚期宫颈癌患者应用Entinostat后, 获得10个月的疾病稳定<sup>[53]</sup>。其在宫颈癌中的作用需进一步临床试验证实。

### 5 环氧化酶-2抑制剂(cyclooxygenase-2 inhibitor)

环氧化酶(尤其是环氧化酶-2, cyclooxygenase-2, COX-2)是花生四烯酸代谢过程中的重要酶。它可以通过促进血管新生及侵袭以及抑制凋亡促进胰腺癌细胞的生长。报道表明, COX-2高表达与宫颈癌的局部进展、远处转移及预后差相关<sup>[54-55]</sup>。采用非甾体类抗炎药及COX-2特异性抑制剂, 例如塞来西布以及rofecoxib均可以在体外和体内对肿瘤细胞产生抗增殖作用<sup>[56]</sup>。

塞来西布(Celecoxib)是一类非甾体类抗炎药(NSAIDs), 可直接抑制COX-2。Celecoxib作用后能增强宫颈癌细胞对放疗敏感性及诱导细胞凋亡<sup>[56-57]</sup>。目前已有研究评价Celecoxib联合放化疗在局部晚期宫颈癌治疗中的作用。Herrera等<sup>[58]</sup>研究结果显示Celecoxib联合同步放化疗在宫颈癌治疗中未获益, 治疗后1年内缓解率为82%, 与报道的同步放化疗获得的缓解率、生存率结果相似<sup>[59]</sup>。除此之外, Celecoxib与放化疗联合后可以产生更多的晚期毒性。在RTOG0128试验<sup>[60-61]</sup>中, 78例患者接受了celecoxib、5-FU、顺铂、盆腔放疗及腔内近距离放疗治疗, 2年无瘤生存率及总生存率分别

为69%和83%, 31%的患者发生复发, 其中60%为初始治疗失败部位的复发。此外, 这种联合治疗导致了更多的急性毒性反应的发生。因此celecoxib联合放化疗在宫颈癌的研究没能继续进行。

随着针对宫颈癌分子靶点的研究深入, 新的靶向治疗药物不断涌现, 给患者带来了新的希望。但是, 目前对宫颈癌有确切疗效的靶向治疗药物还很有限, 其远期效果及毒副作用尚待进一步研究。我们期待更多有显著疗效的分子靶向药物早日研发成功, 单用或与化疗联合应用, 以提高晚期宫颈癌患者的生存和生活质量。

#### [参 考 文 献]

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [M/OL]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [2014-01-08]. <http://globocan.iarc.fr>.
- [2] PAPADIMITRIOU C A, SARRIS K, MOULOPOULOS L A, et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(3):761-766.
- [3] FIORICA J, HOLLOWAY R, NDUBISI B, et al. Phase II trial of topotecan and cisplatin in persistent or recurrent squamous and nonsquamous carcinomas of the cervix [J]. Gynecol Oncol, 2002, 85(1):89-94.
- [4] RAHIMI N. The ubiquitin-proteasome system meets angiogenesis [J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(3):538-548.
- [5] BROWN L M, COWEN R L, DEBRAY C, et al. Reversing hypoxic cell chemoresistance *in vitro* using genetic and small molecule approaches targeting hypoxia inducible factor-1 [J]. Mol Pharmacol, 2006, 69(2):411-418.
- [6] FERRARA N, DAVIS-SMYTH T. The biology of vascular endothelial growth factor [J]. Endocr Rev, 1997, 18(1):4-25.
- [7] WILLMOTT L J, MONK B J. Cervical cancer therapy: current, future and anti-angiogenesis targeted treatment [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2009, 9(7):895-903.
- [8] NAKAMURA M, BODILY J M, BEGLIN M, et al. Hypoxia-specific stabilization of HIF-1alpha by human papillomaviruses [J]. Virology, 2009, 387(2):442-448.
- [9] FERRARA N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. Endocr Rev, 2004, 25(4):581-611.
- [10] RANDALL L M, MONK B J, DARCY K M, et al. Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(3):583-589.

- [ 11 ] CHENG W F, CHEN C A, LEE C N, et al. Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma [ J ] . *Obstet Gynecol*, 2000, 96(5 Pt 1):721-726.
- [ 12 ] LONCASTER J A, COOPER R A, LOGUE J P, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix [ J ] . *Br J Cancer*, 2000, 83(5):620-625.
- [ 13 ] PRESTA L G, CHEN H, O' CONNOR S J, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders [ J ] . *Cancer Res*, 1997, 57(20):4593-4599.
- [ 14 ] TEWARI K S, SILL M W, LONG H R, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2014, 370(8):734-743.
- [ 15 ] MONK B J, SILL M W, BURGER R A, 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.
- [ 16 ] ZIGHELBOIM I, WRIGHT J D, GAO F, et al. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2013, 130(1):64-68.
- [ 17 ] KIKUCHI Y, TAKANO M, GOTO T, et al. Effects of weekly bevacizumab and paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib on heavily pretreated patients with recurrent or persistent cervical cancer [ C ] . *J Clin Oncol(ASCO Meeting Abstracts)*, 2011, 29: 5085.
- [ 18 ] SCHEFTER T E, WINTER K, KWON J S, et al. A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417 [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(4):1179-1184.
- [ 19 ] SCHEFTER T, WINTER K, KWON J S, et al. RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(1):101-105.
- [ 20 ] RAYMOND E, HAMMEL P, DREYER C, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *Target Oncol*, 2012, 7(2):117-125.
- [ 21 ] WOOD L. Sunitinib malate for the treatment of renal cell carcinoma [ J ] . *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(9):1323-1336.
- [ 22 ] BENAVENT M, DE MIGUEL M J, GARCIA-CARBONERO R. New targeted agents in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *Target Oncol*, 2012, 7(2):99-106.
- [ 23 ] MACKAY H J, 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.
- [ 24 ] PICK A M, NYSTROM K K. Pazopanib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma [ J ] . *Clin Ther*, 2012, 34(3):511-520.
- [ 25 ] STERNBERG C N, DAVIS I D, MARDIAK J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial [ J ] . *J Clin Oncol*, 2010, 28(6):1061-1068.
- [ 26 ] MONK B J, MAS L L, ZARBA J J, 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.
- [ 27 ] MONK B J, PANDITE L N. Survival data from a phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer [ J ] . *J Clin Oncol*, 2011, 29(36):4845.
- [ 28 ] CHOU T, FINN R S. Brivanib: a review of development [ J ] . *Future Oncol*, 2012, 8(9):1083-1090.
- [ 29 ] PRESTA M, DELL' ERA P, MITOLA S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis [ J ] . *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2):159-178.
- [ 30 ] BHITE R S, LOMBARDO L J, HUNT J T, et al. The antiangiogenic activity in xenograft models of brivanib, a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 kinases [ J ] . *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(2):369-378.
- [ 31 ] CITRI A, YARDEN Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level [ J ] . *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(7): 505-516.
- [ 32 ] HYNES N E, LANE H A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors [ J ] . *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(5): 341-354.
- [ 33 ] DHOMEN N S, MARIADASON J, TEBBUTT N, et al. Therapeutic targeting of the epidermal growth factor receptor in human cancer [ J ] . *Crit Rev Oncog*, 2012, 17(1): 31-50.
- [ 34 ] WILLMOTT L J, MONK B J. Cervical cancer therapy: current, future and anti-angiogenesis targeted treatment [ J ] . *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(7): 895-903.
- [ 35 ] MENDELSON J, BASELGA J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer [ J ] . *Semin Oncol*, 2006, 33(4): 369-385.
- [ 36 ] BELLONE S, FRERA G, LANDOLFI G, et al. Overexpression of epidermal growth factor type-1 receptor (EGF-R1) in cervical cancer: implications for Cetuximab-mediated therapy in recurrent/metastatic disease [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2007, 106(3): 513-520.
- [ 37 ] SANTIN A D, SILL M W, MCMEEKIN D S, et al. Phase II trial of cetuximab in the treatment of persistent or recurrent squamous or non-squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2011, 122(3): 495-500.
- [ 38 ] FARLEY J, SILL M W, BIRNER M, et al. Phase II study of cisplatin plus cetuximab in advanced, recurrent, and previously treated cancers of the cervix and evaluation of epidermal growth factor receptor immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group study [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2011, 121(2): 303-308.
- [ 39 ] KURTZ J E, HARDY-BESSARD A C, 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.
- [ 40 ] BLOHMER J, GORE M, KUEMMEL S, et al. Phase II study to determine response rate, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), safety, and tolerability of treatment with the humanized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody EMD 72000(matuzumab) in patients with recurrent cervical cancer [ C ] . *ASCO Meeting Abstracts*, 23, 2005:2534.
- [ 41 ] SCHILDER R J, SILL M W, LEE Y C, et al. A phase II trial of erlotinib in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study [ J ] . *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(5): 929–933.
- [ 42 ] FERREIRA C, ERLICH F, CARMO C, et al. Erlotinib (E) combined with cisplatin (C) and radiotherapy (RT) for patients with locally advanced squamous cell cervical cancer: a phase II trial [ C ] . *ASCO Meeting Abstracts*, 2008, 26: 5511.
- [ 43 ] GONCALVES A, FABBRO M, LHOMME C, et al. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2008, 108(1): 42–46.
- [ 44 ] KERSEMAEKERS A M, FLEUREN G J, KENTER G G, 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.
- [ 45 ] FADARE O, ZHENG W. HER2 protein (p185(HER2)) is only rarely overexpressed in cervical cancer [ J ] . *Int J Gynecol Pathol*, 2004, 23(4): 410–412.
- [ 46 ] JI J, ZHENG P S. Activation of mTOR signaling pathway contributes to survival of cervical cancer cells [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2010, 117(1): 103–108.
- [ 47 ] SHAO Y, GAO Z, MARKS P A, et al. Apoptotic and autophagic cell death induced by histone deacetylase inhibitors [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(52): 18030–18035.
- [ 48 ] MICHAELIS M, SUHAN T, CINATL J, et al. Valproic acid and interferon- $\alpha$  synergistically inhibit neuroblastoma cell growth *in vivo* and *in vivo* [ J ] . *Int J Oncol*, 2004, 25(6): 1795–1799.
- [ 49 ] TAKAI N, KIRA N, ISHII T, et al. Novel chemotherapy using histone deacetylase inhibitors in cervical cancer [ J ] . *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(3): 575–580.
- [ 50 ] MUNSTER P, MARCHION D, BICAKU E, et al. Phase I trial of histone deacetylase inhibition by valproic acid followed by the topoisomerase II inhibitor epirubicin in advanced solid tumors: a clinical and translational study [ J ] . *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 1979–1985.
- [ 51 ] CHAVEZ-BLANCO A, SEGURA-PACHECO B, PEREZ-CARDENAS E, et al. Histone acetylation and histone deacetylase activity of magnesium valproate in tumor and peripheral blood of patients with cervical cancer. A phase I study [ J ] . *Mol Cancer*, 2005, 4(1): 22.
- [ 52 ] SAITO A, YAMASHITA T, MARIKO Y, et al. A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-27-275, with marked *in vivo* antitumor activity against human tumors [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(8): 4592–4597.
- [ 53 ] RYAN Q C, HEADLEE D, ACHARYA M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced and refractory solid tumors or lymphoma [ J ] . *J Clin Oncol*, 2005, 23(17): 3912–3922.
- [ 54 ] KIM H J, WU H G, PARK I A, et al. High cyclooxygenase-2 expression is related with distant metastasis in cervical cancer treated with radiotherapy [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1): 16–20.
- [ 55 ] HUANG M, CHEN Q, XIAO J, et al. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 in cervical cancer: a meta-analysis [ J ] . *Int J Cancer*, 2013, 132(2): 363–373.
- [ 56 ] NAKATA E, MASON K A, HUNTER N, et al. Potentiation of tumor response to radiation or chemoradiation by selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(2): 369–375.
- [ 57 ] WANG A H, TIAN X Y, YU J J, et al. Celecoxib radiosensitizes the human cervical cancer HeLa cell line via a mechanism dependent on reduced cyclo-oxygenase-2 and vascular endothelial growth factor C expression [ J ] . *J Int Med Res*, 2012, 40(1): 56–66.
- [ 58 ] HERRERA F G, 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.
- [ 59 ] MORRIS M, EIFEL P J, LU J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 1999, 340(15): 1137–1143.
- [ 60 ] GAFFNEY D K, WINTER K, DICKER A P, 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.
- [ 61 ] GAFFNEY D K, WINTER K, DICKER A P, et al. A Phase II study of acute toxicity for Celebrex (celecoxib) and chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: primary endpoint analysis of RTOG 0128 [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1): 104–109.
- [ 62 ] WRIGHT J D, VIVIANO D, POWELL M A, et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2): 489–493.
- [ 63 ] TAKANO M, KIKUCHI Y, KITA T, et al. Complete remission of metastatic and relapsed uterine cervical cancers using weekly administration of bevacizumab and paclitaxel/carboplatin [ J ] . *Onkologie*, 2009, 32(10): 595–597.
- [ 64 ] TAN S J, JUAN Y H, FU P T, et al. Chemotherapy with low-dose bevacizumab and carboplatin in the treatment of a patient with recurrent cervical cancer [ J ] . *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010, 31(3): 350–353.

(收稿日期: 2014-06-16 修回日期: 2014-09-28)