



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.06

文章编号: 2095-1264(2025)01-0046-07

## 抗血管生成药物在复发性卵巢癌中的研究进展\*

林 森<sup>1</sup>, 王瑞淇<sup>2</sup>, 张 颐<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>中国医科大学附属第一医院 妇科, 辽宁 沈阳, 110001; <sup>2</sup>辽宁中医药大学附属医院 中医妇科, 辽宁 沈阳, 110000)

**摘要:** 卵巢癌的复发率和病死率在妇科恶性肿瘤中居首位,而恶性肿瘤的生长需要充足的血运支持,因此,目前正在开发不同的靶向疗法如抗血管生成治疗,以提高患者生存率。本文总结了不同抗血管生成药物的分类、作用机制、不良反应及其治疗复发性卵巢癌临床试验的研究进展。

**关键词:** 复发性卵巢癌; 抗血管生成药物; 贝伐珠单抗; 酪氨酸激酶抑制剂

**中图分类号:** R737.31 **文献标识码:** A

## Research progress of anti-angiogenic drugs in recurrent ovarian cancer\*

LIN Miao<sup>1</sup>, WANG Ruiqi<sup>2</sup>, ZHANG Yi<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Gynaecology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang, 110001, Liaoning, China;

<sup>2</sup> Department of TCM Gynecology, the Affiliated Hospital of Liaoning University of Chinese Traditional Medicine, Shenyang, 110000, Liaoning, China)

**Abstract:** Ovarian cancer ranks first in recurrence rate and mortality among gynecological malignant tumors. The progression of malignant tumors relies on sufficient blood supply, driving the development of targeted therapies such as anti-angiogenic treatments to improve patient survival. This review summarizes the classification, mechanisms of action, adverse effects, and recent advances in clinical trials of anti-angiogenic agents for recurrent ovarian cancer.

**Keywords:** Recurrent ovarian cancer; Anti-angiogenic drug; Bevacizumab; Tyrosine kinase inhibitors

### 0 前言

近年来,妇科恶性肿瘤发病率逐年上升。卵巢癌(ovarian cancer, OC)是常见的妇科恶性肿瘤之一,其复发率和死亡率均居首位<sup>[1]</sup>。2020年,中国约有55 342名女性被诊断为卵巢癌,约占全球卵巢癌病例的17.6%,约有37 519例患者死亡,约占全球卵巢癌病例的18.1%<sup>[2]</sup>。卵巢癌因起病隐匿,早期难以发现和诊断,大多数患者初次就诊时已为晚期(FIGO III~IV期)。对于晚期卵巢癌患者,标准治疗方案为手术及以铂类为基础的化疗,多数患者可在标准治疗后获益,但70%会在短期内复发,最终导

致化疗耐药,预后很差<sup>[3]</sup>,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)仅为1~1.5年<sup>[4]</sup>,5年生存率仅约30%<sup>[5]</sup>,因此,迫切需要探索临床治疗复发性卵巢癌的新策略。靶向治疗是指在分子水平上针对已经明确的致癌位点通过特异性结合作用定向杀伤肿瘤细胞,同时尽量保护周围正常细胞和组织,减少治疗所造成的不良反应。近年来,靶向治疗药物在恶性肿瘤综合治疗中显现出良好的疗效,特别是抗肿瘤血管生成药物,在恶性肿瘤中应用越来越广泛。新生血管密集是导致卵巢癌预后不良的重要因素,抗血管生成疗法现在也经常应用于晚期妇科肿瘤的治疗<sup>[6]</sup>,如晚期卵巢癌患者的一线治

\*基金项目:辽宁省应用基础研究计划(2022JH2/101300039)。

作者简介:林森,女,硕士研究生,研究方向:妇科、妇科肿瘤。

\*通信作者:张颐,女,博士,教授、主任医师、博士研究生导师,研究方向为妇科、妇科肿瘤。

疗及复发性卵巢癌患者的治疗。本文探讨了抗血管生成药物的作用机制,回顾了评估其在复发性卵巢癌中的疗效和安全性的相关临床试验,并行综合叙述。

## 1 新生血管形成在卵巢癌进展中的科学依据

Folkman 首先提出,可通过抑制肿瘤血管生成消灭肿瘤<sup>[7]</sup>。血管生成是由先前存在的脉管系统形成新血管的多步骤过程。肿瘤的生长常伴随着高代谢需求,血管化可以为生长中的实体瘤提供营养和氧气,以及处理代谢废物,从而促进肿瘤生长、侵袭和转移<sup>[8-9]</sup>;同时,血管生成也是转移级联反应的重要环节<sup>[10]</sup>。正常组织器官通过平衡血管生成和抗血管生成的能力维持正常的生长和发展。新生血管的支持在实体肿瘤的生长和转移中起着关键作用,在没有新生血管支持的微环境下,肿瘤直径达到 1~2 mm 时将不再增大<sup>[11]</sup>。故血管调控学说提出,抑制肿瘤新生血管的形成可靶向治疗肿瘤<sup>[12]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是新生血管形成的重要因素,主要通过促进内皮细胞增殖和迁移,增加血管通透性和抑制内皮细胞凋亡来促进新生血管形成,进而促进肿瘤生长和转移<sup>[13-14]</sup>。VEGF 介导的血管生成在正常卵巢功能中起重要作用,卵泡的周期性生长和发育、黄体功能的维持都与之有关。卵巢癌的发生、发展与 VEGF 过表达、血管生成增加也密切相关<sup>[15]</sup>。Takeshita 等<sup>[16]</sup>研究发现,血清 VEGF 水平可作为卵巢癌的预后指标,VEGF 在低分化卵巢癌组织中的阳性率明显高于分化良好的卵巢癌和良性卵巢肿瘤组织,肿瘤切除术后患者血清 VEGF 水平明显下降并在复发时再次升高。以腹水中脱落的卵巢癌细胞建立的模型证实:晚期恶性肿瘤患者腹水中的 VEGF 水平要比同一患者的血清 VEGF 水平及非恶性疾病(如肝硬化)患者腹水中的 VEGF 水平高得多。因此,VEGF 的过度表达可导致病灶在腹腔内播散和腹水的形成,促进卵巢癌的发展并导致预后不良<sup>[17]</sup>。

## 2 抗血管生成药物的作用机制及分类

抗血管生成药物的主要作用靶点是 VEGF 受体(VEGF receptor, VEGFR)及其配体。VEGF 通过与 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 结合,导致受体发

生二聚化和磷酸化,随后激活信号转导级联反应,促进内皮细胞增殖、迁移和侵袭。

非 VEGF 依赖性途径亦可以介导新生血管生成,如血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是募集周细胞的关键,而周细胞是成熟血管的重要组成部分,因此,从正常到异常血管生成的转变可不完全取决于 VEGF,而通过 VEGF 的内皮刺激和 PDGF-BB 的周细胞募集之间的平衡促进正常和功能性微血管生长。因此,PDGF 受体(PDGF receptor, PDGFR)激活可导致血管生成增加<sup>[18]</sup>。与 PDGF 相似,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族是公认的血管生成激活剂。有研究表明,卵巢癌中 FGF-2 水平高于正常卵巢组织,并与肿瘤临床分期和分化程度有关<sup>[19]</sup>。同时有研究显示,FGF-9 具有致癌特性,并可调节卵巢癌细胞的侵袭行为<sup>[20]</sup>。此外,随着对血管生成过程的研究不断深入,还发现其他分子,如一些转录因子、神经菌毛蛋白、簇蛋白等,均可作为血管生成抑制剂的新靶点。

根据作用机制,抗血管生成药物可分为以下几类:(1)VEGF 抑制剂,如贝伐珠单抗、雷莫芦单抗;(2)小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI),如安罗替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿帕替尼、阿昔替尼、凡德他尼等;(3)血管生成素抑制剂,靶向血管生成素-Tie-2 途径,具有与 VEGF 依赖途径抑制剂不同的毒性谱,如 trebananib (AMG386)<sup>[22]</sup>;(4)整合素抑制剂,通过阻断整合素和纤连蛋白之间的相互作用来抑制肿瘤新生血管生成,如伏洛昔单抗<sup>[23]</sup>。

## 3 抗血管生成药物治疗复发性卵巢癌的疗效及不良反应

### 3.1 VEGF 抑制剂

贝伐珠单抗是一种单克隆 IgG 抗体,能够特异性阻止 VEGF 与其受体结合,竞争性抑制 VEGF 及组织信号转导,抑制肿瘤血管生成,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[24]</sup>。对于铂敏感复发性卵巢癌患者,OCEANS 试验<sup>[25]</sup>将 484 例患者随机分为两组,应用卡铂+吉西他滨化疗方案治疗 6 个周期后,试验组给予贝伐珠单抗(15 mg·kg<sup>-1</sup>)、对照组给予安慰剂继续治疗,直到疾病进展。随访时间为 5 年,与单纯化疗相比,化疗加贝伐珠单抗组中位 PFS 显著获益(12.4 个月 vs. 8.4 个月,  $P < 0.0001$ )。然而,在最终分析中

未观察到总生存期(overall survival, OS)的显著差异(58.2个月 vs. 56.4个月)<sup>[26]</sup>。GOG-0213<sup>[27]</sup>是一项针对首次复发的铂敏感复发性卵巢癌患者的开放标签、随机Ⅲ期试验,目的是评估贝伐珠单抗和二次减瘤术对OS的影响。该研究纳入674例患者,随机接受卡铂+紫杉醇或卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗治疗6~8个周期,然后应用贝伐珠单抗维持治疗,直至疾病进展或发生药物中毒或其他药物相关不良事件,最终有25%的患者被确定为铂敏感患者,表明在化疗中加用贝伐珠单抗可有效延长中位PFS(3.4个月,  $P < 0.0001$ )。贝伐珠单抗组中位OS为49.6个月,而单纯化疗组为37.3个月( $HR = 0.823$ , 95%  $CI$ : 0.680~0.996),这表明在紫杉醇和卡铂的基础上添加贝伐珠单抗可能对铂敏感复发性卵巢癌患者的OS率产生有利影响,并显著改善PFS和客观反应。化疗联合贝伐珠单抗治疗一线治疗后复发的铂敏感卵巢癌患者的随机Ⅲ期试验MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17发现,初治接受贝伐珠单抗治疗的患者复发后继续应用贝伐珠单抗,PFS仍可获益(8.8个月 vs. 11.8个月);对于既往接受过贝伐珠单抗治疗的复发性卵巢癌患者,最后一次铂类药物治疗后 $\geq 6$ 个月应用贝伐珠单抗联合铂类的再次激发与PFS显著延长有关,且未发生意外的毒性<sup>[28]</sup>。

AURELIA研究<sup>[29]</sup>将贝伐珠单抗应用于铂耐药复发性卵巢癌(接受以铂类为基础的化疗后半年内复发),共纳入361例患者随机分组,结果显示,加用贝伐珠单抗及仅应用化疗药物的患者中位PFS分别为6.7个月和3.4个月,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),并在独立的影像学评价中得到证实<sup>[30]</sup>。此外,Mehmet等<sup>[31]</sup>将复发性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者根据无铂间隔时间进行分组,计算仅接受化疗和贝伐珠单抗联合化疗患者的PFS和OS,结果显示,在铂敏感复发性上皮性卵巢癌患者中,中位PFS分别为7个月和13个月,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在铂耐药复发性卵巢癌患者中,中位PFS分别为2个月和10个月,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但两组患者的OS无显著差异。由此可见,化疗联合贝伐珠单抗可以明显延长复发性卵巢癌患者的PFS,不论铂敏感型或铂耐药型均可获益,对于OS的改善效果则需进行更多的临床试验。基于GOG-0213和OCEANS两项临床研究的数据,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)2016年批准贝伐珠单抗联合化疗(卡铂+紫杉醇/卡

铂+吉西他滨)用于铂敏感复发性卵巢癌的治疗,且后续可应用贝伐珠单抗单药维持治疗。目前,贝伐珠单抗联合含铂化疗作为2A类证据推荐用于铂敏感复发性卵巢癌的治疗已载入中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南。目前,多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂的出现开启了复发性卵巢癌治疗的新篇章,多项试验正在研究贝伐珠单抗与PARP抑制剂和免疫检查点抑制剂联合使用的治疗效果<sup>[32-34]</sup>。Ray等<sup>[35]</sup>在卵巢癌一线治疗中的首次试验结果表明,贝伐珠单抗联合PARP抑制剂奥拉帕尼维持治疗可使患者PFS获益,这也将为复发性卵巢癌的治疗提供新的思路。

大量临床试验表明,贝伐珠单抗的不良反应主要有高血压、血栓形成、出血、疲劳、蛋白尿和胃肠道穿孔或阻塞等。在OCEANS和AURELIA研究中,安全性方面,试验组 $\geq 3$ 级不良事件如高血压(17.4%和 $< 1\%$ )和蛋白尿(8.5%和 $< 1\%$ )的发生率均高于对照组。在AURELIA研究中,试验组更易出现 $\geq 2$ 级不良事件,如高血压、蛋白尿和胃肠道穿孔等。研究表明,长期应用贝伐珠单抗维持治疗的过程中,因不可接受的毒性而停药的中位时间为9.9个月<sup>[36]</sup>。对于毒性反应更严重的患者,可延迟给药或停药,但不推荐减量。化疗期间的其他副作用,如中性粒细胞减少、血小板减少、神经病变和超敏反应,在各项研究中都很常见,但不认为是由贝伐珠单抗引起的。一般来说,大多数不良事件发生在贝伐珠单抗联合化疗阶段<sup>[37]</sup>。有证据表明,贝伐珠单抗对于既往接受过3种及以上细胞毒性化疗方案的患者是可耐受的,但鉴于早期就可能发生的胃肠道穿孔等相关不良反应,FDA未批准其作为贝伐珠单抗的适应证<sup>[38]</sup>。因此,应用贝伐珠单抗治疗时需合理用药,实现个体化治疗,并定期监测随访。

### 3.2 TKI

小分子TKI在多种恶性肿瘤中表现出优秀的抗肿瘤活性,主要通过抑制酪氨酸激酶及其受体间相互作用影响肿瘤生长和血管生成<sup>[39]</sup>,其优势在于口服生物利用度高。安罗替尼是我国自主研发的新型口服多靶点TKI,已获批用于晚期非小细胞肺癌、小细胞癌患者的治疗<sup>[40]</sup>。安罗替尼能有效抑制细胞中VEGFR2/3、PDGFR $\alpha$ /b、FGFR1-4等激酶的活性,在转染和c-Kit中发挥抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长的作用<sup>[41]</sup>。一项回顾性观察性研究中,安罗

替尼单药组中位 PFS 为 7.7 个月 (95% CI: 6.3~9.1), 安罗替尼+化疗组中位 PFS 为 8.0 个月, (95% CI: 4.8~11.2); 客观缓解率 (objective remission rate, ORR) 为 42.1%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 86.8%; 最常见的不良反应是高血压 (31.6%)、疲劳 (28.9%)、厌食症 (26.3%) 和手足综合征 (23.7%)。上述结果表明, 安罗替尼可改善铂耐药或铂难治性卵巢癌患者的 PFS, 可能是该类患者新的治疗选择<sup>[42]</sup>。Jing 等<sup>[43]</sup>评估了安罗替尼在铂耐药复发性卵巢癌中的疗效及安全性, 5 例患者达到疾病稳定 (stable disease, SD), 1 例患者达到部分缓解 (partial response, PR), 1 例患者单药治疗后疾病进展 (progressive disease, PD), ORR 为 14.3% (95% CI: 0.01~0.58), DCR 为 85.7% (95% CI: 0.42~0.99); 大多数 1~2 级不良事件如恶心、高血压、疲劳等, 严重不良事件 (3~4 级) 如手足综合征和口腔溃疡等, 减量后均可缓解, 表明安罗替尼对铂耐药复发性卵巢癌患者具有良好的疗效和耐受性。Sun 等<sup>[44]</sup>报告了 1 例应用安罗替尼+依托泊苷治疗铂耐药复发性卵巢癌的病例, 患者至少 18 周无进展, 唯一的不良反应为手足皮肤反应。此外, 评估安罗替尼在铂耐药或难治性卵巢癌中的疗效及毒性的 II 期试验正在进行中。在我国进行的一项多中心、单臂、II 期研究 (ANNIE) 评估了尼拉帕利与安罗替尼联合对铂耐药复发性卵巢癌患者的疗效和安全性, 中位 PFS 和 OS 分别为 9.2 个月 (95% CI: 7.4~11.9) 和 15.3 个月 (95% CI: 13.9 - 无法评估), 并报告了 3 例治疗紧急不良事件, 未发生与治疗相关的死亡, 提示安罗替尼联合尼拉帕利在铂耐药复发性卵巢癌患者中具有较好的疗效, 为该类型患者提供了新的、潜在的、有效的治疗方案, 但仍需进一步研究<sup>[45]</sup>。目前的研究结果显示安罗替尼对于复发性卵巢癌具有可观的疗效, 不良反应多为 1~2 级, 可耐受, 3~4 级严重事件可通过减量缓解, 但仍需要大样本量试验验证其有效性及安全性。

索拉非尼也是一种口服 TKI。Radoslav 等<sup>[46]</sup>在一项 II 期试验中评估了铂耐药卵巢癌应用索拉非尼联合拓扑替康的疗效, 共有 174 例铂耐药卵巢癌患者纳入研究, 结果表明, 索拉非尼组中位 PFS 和中位 OS 均有获益, 分别为 6.7 个月 vs. 4.4 个月和 17.1 个月 vs. 10.1 个月, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 最常见的 3~4 级不良事件是白细胞减少症 (69%)、中性粒细胞减少症 (55%) 和血小板减少症 (28%),

索拉非尼组严重不良事件发生率为 59%, 索拉非尼的使用与手足综合征 (13%) 和脱发 (29%) 发生率升高相关。索拉非尼虽对铂耐药卵巢癌有一定疗效, 但其毒副作用较大, 需要密切监测, 随时调整剂量。

帕唑帕尼是多种激酶蛋白受体的口服 TKI, 可作用于 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  等, 还可靶向 c-Kit、IL-2 诱导型 T 细胞激酶、淋巴细胞特异性酪氨酸激酶和集落刺激因子-1<sup>[47]</sup>。MITO11 研究结果表明, 应用帕唑帕尼联合紫杉醇的患者中位 PFS 和 OS 较单用紫杉醇的患者明显延长, 但周围性水肿、高血压、疲惫乏力、贫血、中性粒细胞减少和肝功能异常等不良反应更常见<sup>[48]</sup>。另一项研究提示, 帕唑帕尼联合口服环磷酰胺对铂耐药或铂难治复发性卵巢癌患者有临床获益, 且耐受性良好<sup>[49]</sup>。有研究表明, 帕唑帕尼联合依托泊苷+环磷酰胺也在上述患者中体现了较好的效果, 可能是一种新的联合用药方案<sup>[50]</sup>。帕唑帕尼的安全性及有效性仍需大量临床试验证实, 目前尚未被 FDA 批准用于卵巢癌的治疗。

### 3.3 血管生成素抑制剂

Trebananib (AMG386) 是一种研究性肽-Fc 融合蛋白, 通过中和 Tie2 受体与血管生成素 1/2 之间的相互作用减少肿瘤血管生成<sup>[22]</sup>。研究表明, 对于复发性卵巢癌患者, 每周在低剂量紫杉醇的基础上给予 10 mg·kg<sup>-1</sup> trebananib, 对比单独应用紫杉醇 (PFS 为 4.6 个月), 可使 PFS 延长至 7.2 个月, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组腹痛、腹水及中性粒细胞减少等  $\geq 3$  级不良事件的发生率相似; 此外, 因为其与 VEGF 抑制剂的作用机制存在差异, 在临床上可将 trebananib 与 VEGF 抑制剂贝伐珠单抗联合应用, 在提高疗效的同时可能降低贝伐珠单抗严重不良反应的发生率<sup>[51]</sup>。TRINOVA-1<sup>[52]</sup> 研究评估了 trebananib 联合紫杉醇周疗治疗复发性卵巢癌的疗效和安全性, 结果显示, trebananib 组中位 PFS 较安慰剂组延长了 1.8 个月 (7.2 个月 vs. 5.4 个月,  $HR=0.66$ , 95% CI: 0.57~0.77,  $P < 0.0001$ ); 在意向治疗 (intention-to-treat, ITT) 人群 ( $n=919$ ) 中, 与安慰剂相比, Trebananib 组中位 OS 没有显著改善 (19.3 个月 vs. 18.3 个月,  $HR=0.95$ , 95% CI: 0.81~1.11,  $P=0.52$ ); 在亚组分析中, 与安慰剂相比, trebananib 改善了中位 OS (14.5 个月 vs. 12.3 个月,  $HR=0.72$ , 95% CI: 0.55~0.93,  $P=0.011$ ), 且显著改善了中位 PFS-2 (即从随机化开始至首次序贯治疗后再次出现疾病进展的时间) (12.5

个月 *vs.* 10.9 个月,  $HR=0.85$ , 95%  $CI: 0.74\sim 0.98$ ,  $P=0.024$ )。一项探索性亚组分析发现,在合并腹水的患者中,trebananib 改善了 PFS 和 OS,表明 trebananib 与其他抗血管生成药物一样,可能对合并腹水的患者有更好的疗效,尽管 OS 没有显著改善,但 PFS-2 证实,第二次疾病进展中 PFS 的改善得益于 trebananib 的应用,且与后续治疗的选择无关<sup>[53]</sup>。Trebananib 组最常见的不良反应为水肿,3 级及更高级别的不良事件包括腹水(11%)、中性粒细胞减少(6%)和腹痛(5%),但在后续健康相关生活质量(health-related quality of life, HR-QOL)的研究中,大多数患者(57%)日常活动未受影响,且腹水患者可在接受治疗有所缓解<sup>[54]</sup>,表明 trebananib 组患者 PFS 的改善并不影响其生活质量。

### 3.4 整合素抑制剂

整合素抑制剂通过阻断整合素和纤连蛋白之间的相互作用来抑制肿瘤新生血管生成,从而阻止卵巢癌腹膜腔内血行转移。有研究评估了  $\alpha 4\beta 1$  整合素抑制剂在铂耐药复发性卵巢癌中的作用,结果显示,卡铂联合  $\alpha 4\beta 1$  整合素抑制剂可加快肿瘤细胞死亡,显著缩小肿瘤体积和病灶数量,表明卡铂联合  $\alpha 4\beta 1$  整合素抑制剂可能对铂耐药复发性卵巢癌有一定疗效,有望在将来应用于铂耐药复发性卵巢癌患者的临床治疗,改善其预后<sup>[55]</sup>。

## 4 问题与展望

抗血管生成药物的出现为复发性卵巢癌的治疗提供了新的可能,为改善复发患者的预后带来了新的契机,但其临床疗效及不良反应还需要更深入的研究探讨。迄今为止,大多数抗血管生成药物的临床研究未考虑不同组织类型的卵巢癌在化疗敏感性、疾病进展及 OS 等方面存在明显差异。因此,今后的研究还需注重卵巢癌组织学分类及治疗个体化,关注抗血管生成治疗的最佳时机,以及多种靶向药物和(或)细胞毒性化疗药物组合的可能性。目前有多项研究正在探索抗血管生成药物与 PARP 抑制剂联合使用对复发性卵巢癌的治疗效果,复发性卵巢癌的治疗模式也将继续突破创新。虽然目前存在许多尚未解决的问题,但越来越多的证据表明,抗血管生成治疗将作为一种新兴治疗手段改善复发性卵巢癌患者的生存结局,其与化疗联合应用展现了更可观的疗效和生存结局,将为更多患者提供更优的预后和新的希望。

## 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783–791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [3] OAKNIN A, OZA M A, LORUSSO D, et al. Maintenance treatment with rucaparib for recurrent ovarian carcinoma in ARIEL3, a randomized phase 3 trial: the effects of best response to last platinum-based regimen and disease at baseline on efficacy and safety [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(20): 7162–7173. DOI: 10.1002/cam4.4260.
- [4] LEDERMANN J A, RAJA F A, FOTOPOULOU C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24: vi24–vi32. DOI: 10.1093/annonc/mdt333.
- [5] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393(10177): 1240–1253. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32552-2.
- [6] MURALI R, GRISHAM R N, SOSLOW R A. The roles of pathology in targeted therapy of women with gynecologic cancers [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(1): 213–221. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.11.020.
- [7] SHERWOOD L M, PARRIS E E, FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182–1186. DOI: 10.1056/nejm197111182852108.
- [8] MULLEN M M, KUROKI L M, THAKER P H. Novel treatment options in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a review [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(2): 416–425. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.023.
- [9] GARCIA J, HURWITZ H I, SANDLER A B, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.
- [10] PARK J A, KWON Y G. Hippo-YAP/TAZ signaling in angiogenesis [J]. *BMB Rep*, 2018, 51(3): 157–162. DOI: 10.5483/bmbrep.2018.51.3.016.
- [11] EISENHAEUER E L, ZANAGNOLO V, COHN D E, et al. A phase II study of gemcitabine, carboplatin and bevacizumab for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2): 262–266. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.030.
- [12] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423–1437. DOI: 10.1038/nm.3394.
- [13] GIANNI-BARRERA R, TRANI M, REGINATO S, et al. To sprout or to split? VEGF, Notch and vascular morphogenesis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(6): 1644–1648. DOI: 10.1042/BST20110650.
- [14] SCARTOZZI M, FALOPPI L, BARONI G S, et al. VEGF and VEGFR genotyping in the prediction of clinical outcome for HCC patients receiving sorafenib: the ALICE-1 study [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(5): 1247–1256. DOI: 10.1002/ijc.28772.
- [15] GEVA E, JAFFE R B. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology [J]. *Fertil Steril*, 2000,

- 74(3): 429–438. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00670-1.
- [16] TAKESHITA N, HASEGAWA M, SASAKI K, et al. In vivo expression and regulation of genes associated with vascularization during early response of sutures to tensile force [J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(1): 40–51. DOI: 10.1007/s00774-016-0737-z.
- [17] GENG Z, PAN X X, XU J, et al. Friend and foe: the regulation network of ascites components in ovarian cancer progression [J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(3): 391–407. DOI: 10.1007/s12079-022-00698-8.
- [18] GIANNI-BARRERA R, BUTSCHKAU A, UCCELLI A, et al. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(4): 883–900. DOI: 10.1007/s10456-018-9634-5.
- [19] MEIJUAN W, MAO X, WANG S. Clinical significance of miR-139-5p and FGF2 in ovarian cancer [J]. *J BUON*, 2021, 26(3): 663–669.
- [20] BHATTACHARYA R, CHAUDHURI SRAY, ROY S S. FGF9-induced ovarian cancer cell invasion involves VEGF-A/VEGFR2 augmentation by virtue of ETS1 upregulation and metabolic reprogramming [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 8174–8189. DOI: 10.1002/jcb.26820.
- [21] GRIMM M O, LEUCHT K, GRÜNWARD V, et al. New first line treatment options of clear cell renal cell cancer patients with PD-1 or PD-L1 immune-checkpoint inhibitor-based combination therapies [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 565. DOI: 10.3390/jcm9020565.
- [22] LIONTOS M, LYKKA M, DIMOPOULOS M A, et al. Profile of trebananib (AMG386) and its potential in the treatment of ovarian cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1837–1845. DOI: 10.2147/OTT.S65522.
- [23] KOBAYASHI M, SAWADA K, KIMURA T. Potential of integrin inhibitors for treating ovarian cancer: a literature review [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(7): 83. DOI: 10.3390/cancers9070083.
- [24] RAMJIAWAN R R, GRIFFIOEN A W, DUDA D G. Anti-angiogenesis for cancer revisited: is there a role for combinations with immunotherapy? [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(2): 185–204. DOI: 10.1007/s10456-017-9552-y.
- [25] AGHAJANIAN C, BLANK S V, GOFF B A, 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. DOI: 10.1200/jco.2012.42.0505.
- [26] AGHAJANIAN C, GOFF B, NYCUM L R, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(1): 10–16. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.08.004.
- [27] COLEMAN R L, BRADY M F, HERZOG T J, et al. Bevacizumab and paclitaxel + carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG oncology/gynecologic oncology group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 779–791. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30279-6.
- [28] PIGNATA S, LORUSSO D, JOLY F, et al. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17 [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(15\_suppl): 5506. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.5506.
- [29] PUJADE-LAURINE E, HILPERT F, WEBER B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the *AURELIA* open-label randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13): 1302–1308. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
- [30] HUSAIN A, WANG Y, HANKER L C, et al. Independent radiologic review of *AURELIA*, a phase 3 trial of bevacizumab plus chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(3): 465–470. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.011.
- [31] SAIT BAKIR M, BIRGE O, KARADAG C, et al. Bevacizumab in recurrent ovarian cancer [J]. *J BUON*, 2021, 26(4): 1271–1278.
- [32] LIU J F, HEROLD C, GRAY K P, et al. Assessment of combined nivolumab and bevacizumab in relapsed ovarian cancer: a phase 2 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1731–1738. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3343.
- [33] KURTZ J E, MARTH C, OAKNIN A, et al. ATALANTE (ENGOT-ov29): a randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): TPS5607. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15\_suppl.tps5607.
- [34] PENSON R, PATEL S, WENZEL L, et al. Patient-reported outcomes in the randomized phase III IMagyn050/GOG3015/ENGOT-ov39 trial evaluating atezolizumab (atezo) with carboplatin/paclitaxel/bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162: S229–S230. DOI: 10.1016/S0090-8258(21)01088-X.
- [35] RAY-COQUARD I, PAUTIER P, PIGNATA S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2416–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.
- [36] OZA A M, SELLE F, DAVIDENKO I, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer: ROSiA single-arm phase 3B study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(1): 50–58. DOI: 10.1097/igc.0000000000000836.
- [37] HAUNSCHILD C E, TEWARI K S. Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(7): 225–246. DOI: 10.2217/fon-2019-0042.
- [38] MARTIN J Y, URBAN R R, LIAO J B, et al. Bevacizumab toxicity in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers [J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(5): e47. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e47.
- [39] KIM Y, APETRI M, LUO B B, et al. Differential effects of tyrosine kinase inhibitors on normal and oncogenic EGFR signaling and downstream effectors [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(4): 765–774. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0326.
- [40] SHEN G S, ZHENG F C, REN D F, et al. Anlotinib: a novel

- multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 120. DOI: 10.1186/s13045-018-0664-7.
- [41] GAO Y, LIU P F, SHI R H. Anlotinib as a molecular targeted therapy for tumors [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1001-1014. DOI: 10.3892/ol.2020.11685.
- [42] CUI Q L, HU Y H, MA D Y, et al. A retrospective observational study of anlotinib in patients with platinum-resistant or platinum-refractory epithelial ovarian cancer [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 339-347. DOI: 10.2147/DDDT.S286529.
- [43] NI J, CHENG X Z, CHEN J, et al. Anlotinib as exploratory therapy for platinum-resistant ovarian cancer: a retrospective study on efficacy and safety [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 9857-9863. DOI: 10.2147/OTT.S268613.
- [44] SUN L, YANG M, ZHANG X, et al. Anlotinib combined with etoposide for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(20): e20053. DOI: 10.1097/MD.00000000000020053.
- [45] LIU G C, FENG Y L, LI J, et al. A novel combination of niraparib and anlotinib in platinum-resistant ovarian cancer: efficacy and safety results from the phase II, multi-center ANNIE study [J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 54: 101767. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101767.
- [46] CHEKEROV R, HILPERT F, MAHNER S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (*TRIAS*): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1247-1258. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30372-3.
- [47] DAVIDSON B A, SECORD A A. Profile of pazopanib and its potential in the treatment of epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Womens Health*, 2014, 6: 289-300. DOI: 10.2147/IJWH.S49781.
- [48] PIGNATA S, LORUSSO D, SCAMBIA G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (*MITO 11*): a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 561-568. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70115-4.
- [49] GULIA S, GHOSH J, BAJPAI J, et al. Pazopanib and oral cyclophosphamide in women with platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer [J]. *JCO Glob Oncol*, 2020, 6: 542-547. DOI: 10.1200/JGO.19.00331.
- [50] SHARMA A, SINGH M, CHAUHAN R, et al. Pazopanib based oral metronomic therapy for platinum resistant/refractory epithelial ovarian cancer: a phase II, open label, randomized, controlled trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(2): 382-388. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.05.025.
- [51] LU J F, RASMUSSEN E, KARLAN B Y, et al. Exposure-response relationship of AMG 386 in combination with weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer and its implication for dose selection [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(5): 1135-1144. DOI: 10.1007/s00280-011-1787-5.
- [52] MONK B J, POVEDA A, VERGOTE I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (*TRINOVA-1*): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 799-808. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70244-X.
- [53] MONK B J, POVEDA A, VERGOTE I, et al. Final results of a phase 3 study of trebananib plus weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer (*TRINOVA-1*): Long-term survival, impact of ascites, and progression-free survival-2 [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(1): 27-34. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.112.
- [54] FUJIWARA K, MONK B J, LHOMMÉ C, et al. Health-related quality of life in women with recurrent ovarian cancer receiving paclitaxel plus trebananib or placebo (*TRINOVA-1*) [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6): 1006-1013. DOI: 10.1093/annonc/mdw147.
- [55] SCALICI J M, HARRER C, ALLEN A, et al. Inhibition of  $\alpha 4\beta 1$  integrin increases ovarian cancer response to carboplatin [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(2): 455-461. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.031.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 林淼, 王瑞淇, 张颐. 抗血管生成药物在复发性卵巢癌中的研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(1): 46-52. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.06.

Cite this article as: LIN Miao, WAGN Ruiqi, ZHANG Yi. Research progress of anti-angiogenic drugs in recurrent ovarian cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(1): 46-52. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.06.