

• 综 述 •

卵巢癌的治疗药物研究进展

田 红¹, 于 鹏¹, 吴小茗², 田 苗¹, 肖桂芝¹, 沈雪砚¹, 陈常青¹

1. 天津药物研究院有限公司 医药信息中心, 天津 300193

2. 吉林康乃尔药业有限公司, 吉林 吉林 132013

摘 要: 卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率居妇科恶性肿瘤首位, 且发病率逐年增加。全球新批准并上市的治疗卵巢癌的药物有贝伐单抗、曲贝替定、人參皂昔以及一些新制剂, 处于研发后期的抗卵巢癌药物有奥拉帕尼、西地尼布、nintedanib、trebananib 以及一些抗卵巢癌药的新剂型品种等。对近年来上市和处于研发后期的卵巢癌的治疗药物进行了详细介绍, 同时对抗卵巢癌药的未来发展方向进行了展望, 以期为抗卵巢癌药物的研发提供参考。

关键词: 治疗药物; 卵巢癌; 贝伐单抗; 奥拉帕尼; 西地尼布

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)01-0103-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.023

Research progress on drugs in treatment of ovarian cancer

TIAN Hong¹, YU Peng¹, WU Xiao-ming², TIAN Miao¹, XIAO Gui-zhi¹, SHEN Xue-yan¹, CHEN Chang-qing¹

1. Centre of Pharmaceutical Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd, Tianjin 300193, China

2. Jilin Connell Pharmaceutical Co., Ltd, Jilin 132013, China

Abstract: Ovarian cancer is one of the most common gynecological malignant tumors in women, and its mortality heads the list. The incidence rate has increased year by year. Drugs in treatment of ovarian cancer approved for sale include bevacizumab, trabectedin, ginsenoside, and some new formulations; Ovarian cancer drugs under development include olaparib, cediranib, nintedanib, trebananib, and some new formulations. Ovarian cancer drugs (launched and R & D) are introduced, and the future development direction of ovarian cancer drugs is prospected in this paper, in order to provide a basis for ovarian cancer drugs.

Key words: therapeutic drugs; ovarian cancer; bevacizumab; olaparib; cediranib

卵巢癌是女性生殖器 3 大恶性肿瘤之一, 然而病死率却居妇科恶性肿瘤的首位。近年来, 卵巢癌的发病率逐年增加。卵巢癌早期症状隐匿, 常在症状出现之前已经出现腹腔转移, 60%~70% 的患者就诊时已处于晚期^[1]。卵巢癌初始治疗以手术为主, 化疗为辅, 配合放疗、生物学治疗等。尽管经过初次手术和化疗可达到完全缓解, 但多数晚期患者仍会在 2~3 年复发, 并最终衍变为化疗耐药而死亡^[2]。

卵巢癌的药物治疗始于单药烷化剂^[3], 其后证明非顺铂联合化疗有效, 再后来研制成功了治疗卵巢癌最有效的药物顺铂, 并很快被临床广泛应用。20 世纪 80 年代顺铂联合化疗取代了非顺铂化疗,

最终成为晚期癌术后的标准化疗法。1989 年新细胞毒药物紫杉醇问世, 解决了对顺铂联合化疗耐药肿瘤治疗的棘手问题。紫杉醇具有独特的抗癌机制: 抑制肿瘤细胞微管蛋白的解聚使其停止在 G₂/M 期, 并与顺铂、卡铂、多柔比星等无交叉耐药^[4]。临床试验表明, 紫杉醇用于治疗顺铂化疗中肿瘤进展或 6 个月内复发的有效率达 30%~40%。20 世纪 90 年代初紫杉醇被广泛用于治疗复发耐药的卵巢癌^[5]。

之后, 抗癌新药不断涌现, 主要是治疗卵巢癌的二线有效药如拓朴替康、吉西他滨、口服依托泊苷胶囊、多西他滨、多柔比星脂质体、奥沙利铂等, 近年来多组临床试验发现这些新药疗效相近, 对耐

收稿日期: 2014-11-12

作者简介: 田 红 (1974—), 女, 副研究员, 主要从事抗肿瘤药物的信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: tianh@tjipr.com

药卵巢癌均属中度有效,有效率为 20%左右。目前应用最多的是拓朴替康。拓朴替康是半合成的喜树碱类似物,通过抑制细胞核的拓朴异构酶 I 达到抗肿瘤作用。《2012 NCCN 卵巢癌临床实践指南(第 2 版)》指出,卵巢癌首选的治疗方法是手术治疗,然后是化疗、生物学治疗、激素治疗、放疗等^[6]。用于化学治疗的药物主要是细胞毒类药物,在临床应用,多采用联合用药。对于铂类敏感的卵巢癌多采用卡铂分别与紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、多柔比星脂质体联合,或顺铂与吉西他滨联合用药。对于铂类耐药的卵巢癌患者可采用非铂类的单一用药,包括多西他赛、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星脂质体、紫杉醇或拓朴替康。晚期卵巢癌术后辅助化疗是目前国内外公认的标准治疗原则,以铂类与紫杉醇联合化疗的标准方案明显提高卵巢癌患者的 5 年存活率。

近年来,随着医学分子生物学理论和技术的发展,卵巢癌的生物学治疗和小分子靶向治疗成为大

家关注的热点,并在临床上取得了较好的疗效和安全性,具有很好的应用前景。全球新批准并上市的治疗卵巢癌的药物有贝伐单抗、曲贝替定、人参皂苷和铂类升级产品奈达铂以及一些新制剂,处于研发后期的抗卵巢癌药物有奥拉帕尼、西地尼布、nintedanib、trebananib 以及一些抗卵巢癌药的新剂型品种等,本文对近年来上市和处于研发后期的卵巢癌的治疗药物进行了详细介绍,同时对抗卵巢癌药的未来发展方向进行展望,以期对抗卵巢癌药物的研发提供参考。

1 上市药物

用于治疗卵巢癌的药物很多,主要包括紫杉醇类、铂类、生物靶向类和激素类等。2008—2013 年,全球新批准并上市的治疗卵巢癌的药物有生物靶向药物贝伐单抗、海洋生物提取物曲贝替定、铂类升级产品奈达铂及一些新制剂(紫杉醇脂质体注射液、盐酸多柔比星脂质体、多西他赛聚合胶束、奈达铂静脉注射液),见表 1。

表 1 上市的卵巢癌治疗药物

Table 1 Ovarian cancer drugs on sale

药品名称	原研公司	最高开发状态	卵巢癌适应症		
			开发状态	批准国家	时间
贝伐单抗	美国基因泰克公司	上市	已注册	澳大利亚等	2012
曲贝替定	美国强生、西班牙 PharmaMar	上市	上市	英国	2009
多西他赛胶束	韩国三洋公司	上市	上市	韩国	2013
紫杉醇脂质体	绿叶思科药业	上市	上市	中国	2013
多西他赛注射液	Dong-A ST Co., Ltd	上市	上市	韩国	2010
盐酸多柔比星脂质体	Zydus-Cadila Group	上市	上市	印度	2008
注射用奈达铂	江苏奥赛康药业股份有限公司	上市	上市	中国	2011
重组人干扰素 α -2b	深圳市海王英特龙生物技术股份有限公司	上市	上市	中国	2012
人参皂苷	加拿大博新药业股份有限公司	已注册	已注册	格鲁吉亚	2010
注射用胶束化紫杉醇	韩国三洋公司	上市	上市	韩国	2013

1.1 贝伐单抗

贝伐单抗,商品名为阿瓦斯汀,2004 年获得美国 FDA 批准上市。其是罗氏旗下基因泰克公司开发的一种单克隆抗体,可特异性结合并抑制血管内皮生长因子(VEGF)的生物效应。VEGF 是肿瘤血管生成的关键驱动因素,而血管生成是肿瘤生长、扩散、转移所必需的。贝伐单抗可抑制肿瘤生长、延长生存期,且对化疗副作用的影响有限。迄今为止,贝伐单抗获批的适应症包括晚期乳腺癌、晚期结直肠癌、晚期非

小细胞肺癌、晚期肾细胞癌、晚期卵巢癌和复发性胶质细胞瘤。此外,贝伐单抗已获全球 110 多个国家批准,用于卵巢癌的一线治疗。其既可单药治疗卵巢癌,亦可联合化疗用于卵巢癌的治疗。

1.2 曲贝替定

曲贝替定由强生和西班牙 PharmaMar 公司联合开发,是从海洋生物加勒比海海鞭子 *Ecteinascidia turbinata* 中分离出来的天然产物。其作为一种全新概念的抗肿瘤生物制剂,直接作用于肿瘤细胞中

DNA 短支的缺口,影响并抑制蛋白质的合成,从而抑制肿瘤细胞的分裂和生长,达到抑制恶性肿瘤的作用。但因其含量极低,实际上,曲贝替定的来源是通过其类似物 cyanosafracin B 半合成而来,而 cyanosafracin B 由生物发酵法获得千克级的产物。至今已有 78 个国家批准本品用于治疗卵巢癌和软组织肉瘤。

1.3 人参皂苷

人参皂苷,商品名为 HemoMex S,是从人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 中提取,由加拿大博新药业股份有限公司开发的达玛烷皂苷口服胶囊制剂(80、150 mg),为治疗卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、胃癌等的小分子药物。本品能消除细胞的快速增长、启动细胞凋亡、促使化疗药抵抗的癌症患者的再应答。另外,还开发了本品的静脉注射剂型。目前,人参皂苷在亚美尼亚和格鲁吉亚完成了注册。

加拿大博新药业股份有限公司利用两项平台技术开发了本品。通过选择性代谢化合物(SMCD)平台研究人参皂苷在体内的代谢,证明其可被开发成新药;通过口服生物利用度增强技术(OBET)平台,利用有机溶剂和条件制备增强了其在胃酸环境内的成分稳定性,使有效成分达到更高的生物利用度^[7]。

2008 年 8 月,一项在复发性乳腺癌患者(同时接受放射治疗)中开展的预期的单组临床研究结果表明,患者一般情况转好,如心情和精神转好、电解质平衡得到修正。2009 年 10 月,公司开展了一项由亚美尼亚乳腺癌和卵巢癌患者($n=40$)组成的人参皂苷联合标准化疗的单组临床研究。结果表明,本品能改善标准化疗的耐受性^[7]。

1.4 其他

多西他赛胶束为多西他赛的多聚体微粒剂,由韩国的三洋公司开发,它在提高药物的溶解性、稳定性和靶向性上表现出了明显的优势。多西他赛胶束相对于传统药物可以有效地在肿瘤内积累,效果增强,而较少地损害人体正常组织。对于深受化疗副作用之苦的癌症患者,这无疑是一个福音,必然会在抗肿瘤药物市场迅速得到认可。

紫杉醇脂质体,商品名为力扑素,是由绿叶思科药业与江苏省药物研究所自主研发出的紫杉醇药物新剂型,于 2003 年批准上市,累计实现销售额近 30 亿元。脂质体剂型解决了紫杉醇难溶性问题,避免了紫杉醇注射液中聚氧乙基代蓖麻油引发的诸多

不良反应和超过过敏反应,使原来因对紫杉醇注射液溶剂过敏、以及伴有糖尿病、高血压、溃疡病的肿瘤病人获得了治疗机会,拓宽了紫杉醇的临床应用范围,增强了机体的耐受性及顺应性,提高了药物的稳定性。

Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd 开发的多西他赛注射液,使用时不需要预混,用药更加方便。

2 在研药物

处于研发后期的抗卵巢癌药物有 18 个,包括小分子替尼类奥拉帕尼、西地尼布、nintedanib、trebananib、厄洛替尼、binimetinib(III期)、niraparib 和生物单抗类 farletuzumab 以及一些抗卵巢癌药的新剂型品种等,见表 2。

2.1 奥拉帕尼

奥拉帕尼由阿斯利康公司开发,是一个全新的口服聚腺苷二磷酸酯核糖聚合酶(PARP)抑制剂,其利用 DNA 修复途径的缺陷,优先杀死癌细胞。如果获批,奥拉帕尼将成为用于乳腺癌 1 号基因(BRCA)突变铂敏感复发性卵巢癌的首个 PARP 抑制剂。2014 年 5 月 1 日, FDA 已授予抗癌药奥拉帕尼新药申请优先审查资格。10 月 23 日,欧盟委员会给予其阳性意见,推荐批准其作为一种单药疗法,用于携带 BRCA 突变铂敏感的上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的维持治疗。欧盟委员会要求阿斯利康公司做好上市后监测,并尽可能早的提交获得的试验数据^[8]。临床研究显示奥拉帕尼维持治疗有助于延长铂类敏感复发卵巢癌的无进展生存期(PFS)。

2014 年,美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上报告了奥拉帕尼的最新 II 期临床研究结果^[7]。在对铂类药物敏感的卵巢癌复发患者中,与奥拉帕尼单药应用相比,奥拉帕尼联合西地尼布能降低上述患者群体病情进展风险达 58%。这项多中心开放式标签研究纳入的受试者为对铂类药物治疗敏感的卵巢癌复发患者,为高级别的浆液性细胞癌或 BRCA 相关的卵巢癌。将受试者随机分为两组,一组(46 例)接受奥拉帕尼 400 mg 治疗,2 次/d,而联合治疗组(44 例)的治疗方案是奥拉帕尼 400 mg,2 次/d,以及西地尼布 30 mg,1 次/d,治疗持续至患者病情出现进展。本研究的主要终点事件是无进展生存期。研究者对受试者的中位随访时间为 16.6 个月。在联合治疗组中,受试者的 PFS 为 17.7 个月,而在单药治疗组中仅为 9 个月,联合治疗组的 PFS 得到显著

表2 在研的卵巢癌治疗药物

Table 2 Ovarian cancer drugs under development

药品名称	原研公司	最高开发状态	卵巢癌适应症		
			开发状态	国家	时间
奥拉帕尼	阿斯利康公司	注册前	注册前	欧盟	2013
西地尼布	阿斯利康公司	III期	III期	英国	2007
尼达尼布	勃林格殷格翰公司	上市	III期	美国	2009
trebananib	安进公司	III期	III期	美国	2010
依托泊苷胶囊	日本化药	注册前	注册前	日本	2011
紫杉醇脂质体	Oasmia Pharmaceutical A B	注册前	注册前	俄国	2013
厄洛替尼	OSI 制药	上市	III期	欧盟	2005
法利珠单抗	Ludwig 癌症研究院	III期	III期	美国	2008
binimetinib	Array 生物制药	III期	III期	美国	2013
niraparib	默克	III期	III期	美国	2013
白蛋白结合型紫杉醇纳米粒	美国生物科学公司	上市	III期	美国	2010
CVac	癌症疫苗公司	已注册	III期	美国	2012
聚谷紫杉醇	美国安德森癌症中心	III期	III期	美国	2002
phenoxodiol	MEI Pharma Inc	III期	III期	美国	2006
可司替康	BioNumerik Pharmaceuticals Inc	III期	III期	全球	2008
idronoxil	MEI 制药	III期	III期	澳大利亚	2005
紫杉醇静脉注射乳剂	OncoGenex 制药	III期	III期	美国	2013
rucaparib phosphate	纽卡斯尔大学	III期	III期	美国	2014

改善,中位生存期(HR)为0.42。对治疗的客观缓解率联合治疗组为80%,而单药治疗组仅为48%,两组差异同样具有统计学意义。联合治疗组有5例受试者在治疗后达到了完全缓解,达到部分缓解的受试者有30例,而在单药治疗组中,达到完全缓解的受试者有2例,达到部分缓解的受试者有20例。

与联合治疗相关的3级或以上的不良反应事件包括无力、腹泻和高血压。这些毒性反应通过对症治疗即可处理,不需要停药或减少药物治疗剂量。

有专家认为,在一些卵巢癌复发的患者中,奥拉帕尼联合西地尼布作为初始治疗可能预示着可以避免进行化疗。更加引人注意的结果是在BRCA野生型或BRCA突变状态不明的患者中,联合治疗的效果更加明显。不具有BRCA突变或突变状态不明的受试者中联合治疗组和单药治疗组的PFS分别为16.5、5.7个月;而对于BRCA突变的受试者,联合治疗组和单药治疗组的PFS分别为19.4、16.5个月^[9]。

最后一个研究是针对复发性卵巢癌患者,联合靶向治疗能延缓肿瘤的恶化。与奥拉帕尼单药应用相比,在复发性卵巢癌患者中奥拉帕尼联合西地尼

布能延缓病情恶化近9个月。这是第一个将两个靶向治疗药物联合应用的研究,在卵巢癌的治疗方案中填补了空白。

2.2 西地尼布

西地尼布由阿斯利康公司开发,是一种针对VEGFR 1~3及C-kit的口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。在INCON6研究中^[10],456名铂类化疗后初次复发的卵巢癌患者入组研究,受试者接受6周期铂类为主方案化疗,与此同时2:3:3随机分组,分别接受安慰剂治疗(对照组),西地尼布与化疗同期治疗序贯安慰剂维持治疗(同期治疗组),或西地尼布与化疗同期治疗序贯西地尼布维持治疗(同期+维持治疗组)。对照组与同期+维持治疗组间PFS的差异具有统计学意义,PFS从9.4个月提高到12.6个月,总生存期从17.6个月提高至20.3个月。西地尼布是截至目前首个在临床试验中显示出总生存期(OS)获益的血管生成抑制药物。

对于复发性卵巢癌患者,西地尼布与铂类化疗药物同时使用可改善PFS,与对照组相比,PFS期延长2.0个月;当继续作为维持治疗时,PFS和OS均改善,与对照组相比,至肿瘤再次开始生长的时

间延长 3.2 个月, OS 期延长 2.7 个月^[11]。

2.3 尼达尼布

尼达尼布由德国勃林格殷格翰公司开发, 商品名为 Ofev, 是一种有效的三重血管激酶抑制剂, 对 VEGFR 1~3、FGFR 1~3 和 PDGFR α/β 均有抑制作用, 获得 FDA 的快速审批、优先审批、突破性药物、孤儿药四重地位。2014 年 10 月获 FDA 批准用于治疗特发性肺纤维化。其卵巢癌适应证处于 III 期临床研究中。

一项 II 期临床研究 NCT00710762 的最终结果表明, 与安慰剂组比较, 主要终点治疗 36 周的 PFS 没有显著增加。入组患者为先前经化疗有反应的复发性卵巢癌患者。与安慰剂组比较, 尼达尼布延长了疾病进展的时间^[12]。

2.4 trebananib

trebananib 由美国安进公司研发, 为新型抗血管生成抑制剂, 通过结合 Tie2 受体抑制血管生成素 1 和 2, 进而阻止血管生成。研究表明, 其可以延长卵巢癌患者 PFS, 避免抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗中不确定的副作用。

在一项 III 期临床研究中, 919 名复发性卵巢上皮癌、原发性腹膜癌或输卵管癌患者被随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予静脉注射紫杉醇 (80 mg/m²) 和 trebananib (15 mg/kg), 对照组给予紫杉醇 (80 mg/m²) 加安慰剂组, 均每周 1 次。当出现病情恶化、毒副作用显现、撤销同意时, 治疗随即停止。该研究达到了主要研究终点, 治疗组和对照组的中位 PFS 分别为 7.2、5.4 个月^[13]。

两组出现 3 级及以上不良事件的比率基本一致。治疗组 17% 的患者由于副作用中断了治疗, 而对照组只有 6%; 治疗组有 64% 的患者出现了水肿, 而对照组只有 28%。

3 展望

卵巢癌是一种发病率高、死亡率高的恶性肿瘤, 近年来发病率呈逐年增加的趋势。目前, 治疗卵巢癌的药物主要有紫杉醇、铂类、贝伐单抗、曲贝替定等。在这一领域, 在研的抗卵巢癌药物以靶向小分子药物为主, 同时发展紫杉醇等药物的多剂型品种, 丰富和方便卵巢癌患者的使用, 并延长患者的 PFS 和 OS。未来卵巢癌治疗中, 在现有治疗基础上

联合靶向药物是一个具有潜力的发展方向。明确个体中是否存在靶向药物作用的靶点, 针对这些分子水平的变化进行个体化的治疗, 才能使靶向治疗发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 覃利菊. 卵巢癌诊断和治疗的现状及进展 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(19): 147-149.
- [2] 胡元品. 卵巢癌抗血管靶向治疗临床研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2010, 37(4): 271-273.
- [3] 韩锐, 孙燕. 新世纪癌的化疗预防与药物治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 860-861.
- [4] 黄歆, 杨尚金. 与微管作用的抗肿瘤天然产物的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(1): 1-5.
- [5] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [6] 2012 NCCN 卵巢癌临床实践指南 (第二版) [S]. 2012.
- [7] Pegasus Pharmaceuticals Group Inc. [EB/OL]. (2014-10-23). [2014-11-01]. <http://www.panagin.com/>.
- [8] CHMP. Lynparza [EB/OL]. (2014-10-23). [2014-11-01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003726/WC500176336.pdf.
- [9] ASCO. The combination of olaparib and cediranib significantly improves progression-free survival in recurrent ovarian cancer [EB/OL]. (2014-06-01). [2014-11-01]. <http://am.asco.org/combination-olaparib-and-cediranib-significantly-improves-progression-free-survival-recurrent>.
- [10] 吴小华. 吴小华谈复发卵巢癌联合靶向治疗试验 [EB/OL]. (2014-05-28). [2014-11-01]. <http://cancer.cmt.com.cn/detail/514317.html>.
- [11] 许景红. cediranib 可改善铂敏感复发性卵巢癌的生存 [EB/OL]. (2013-10-17). [2014-11-01]. <http://cancer.cmt.com.cn/detail/341613.html>.
- [12] ASCO. A randomised placebo-controlled phase II study of continuous maintenance treatment with BIBF 1120 following chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer [EB/OL]. (2014-05-28). [2014-11-01]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00710762>.
- [13] 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.