

• 综述 •

## 卵巢癌靶向治疗的研究现状

郭坤蕾 综述, 张国楠<sup>△</sup> 审校

610072 成都, 成都中医药大学 研究生院(郭坤蕾); 610041 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院(张国楠)

[摘要] 卵巢癌是女性生殖器官最常见的恶性肿瘤之一, 其治疗方法主要以手术及术后联合化疗为主, 虽然手术技能与化疗方案不断地改进, 但卵巢癌的死亡率在妇科恶性肿瘤中仍居首位。靶向治疗是针对恶性肿瘤的一种新兴治疗手段, 利用肿瘤细胞与正常组织间分子生物学的差异, 有选择性地作用于特定因子、酶类以及信号通路, 抑制癌细胞的增殖甚至直接杀死癌细胞。本文通过复习相关文献, 对卵巢癌靶向治疗的研究现状进行总结, 为卵巢癌靶向治疗的进一步研究及临床应用提供依据。

[关键词] 卵巢癌; 靶向治疗; 肿瘤血管生成; 信号酶传导; 肿瘤细胞凋亡

[中图分类号] R737.31; R730.5 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2018.06.013

引文格式: Guo KL, Zhang GN. Progress in targeted therapy for ovarian cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2018, 31(6): 449-454. [郭坤蕾, 张国楠. 卵巢癌靶向治疗的研究现状 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(6): 449-454.]

### Progress in Targeted Therapy for Ovarian Cancer

Guo Kunlei, Zhang Guonan

Chengdu University of TCM, Chengdu 610037, China (Guo Kunlei); The Affiliated Cancer Hospital, School of Medicine, UESTC, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Chengdu 610041, Sichuan, China (Zhang Guonan)

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

[Abstract] Ovarian cancer is one of the most common malignant tumors in female genital organs. The main treatments of ovarian cancer include surgery and postoperative chemotherapy. Although surgical skills and chemotherapeutic strategies develop, the mortality rate of ovarian cancer is still the highest in gynecologic cancers. Targeted therapy is a new way to treat malignant tumor, which takes advantages of the divergence in the molecular biology between tumor cells and normal cells. Targeted therapy selectively manipulate specific factors, enzymes, or pathways, thereby killing and/or inhibiting the proliferation of tumor cells. There are many studies about targeted therapy of ovarian cancer, our study reviewed the current status of targeted therapy for ovarian cancer by reading literature, and provides a basis for further research and clinical application of targeted therapy for ovarian cancer.

[Key words] Ovarian cancer; Targeted therapy; Angiogenesis in Cancer; Signal transduction; Apoptosis

卵巢癌(ovarian cancer)是妇科三大恶性肿瘤之一, 发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌居第3位, 但其死亡率却居妇科恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>。目前针对卵巢癌的治疗以手术及化疗为主, 尽管手术技能与化疗方案不断改进, 但晚期卵巢癌的5年生存率仍然滞留在30%左右。卵巢癌的发生发展严重威胁着广大女性的健康。虽然目前致力于卵巢癌治疗新途

径及新方法的研究层出不穷, 但切实有效的方法却并不多, 因此寻找卵巢癌治疗的新途径及相关有效治疗药物具有其必要性。

靶向治疗是当前继手术、放疗和化疗后治疗恶性肿瘤的一种新方法。靶向治疗是利用肿瘤细胞与正常组织间分子生物学的差异, 有选择性地针对特定因子、酶类以及信号通路, 继而抑制癌细胞的增殖甚至直接杀死癌细胞的一种新型治疗手段<sup>[2]</sup>。与化疗药物不同, 靶向治疗不仅可以将致癌位点作为靶标发挥其作用, 杀死肿瘤细胞, 而且能利用对诱导

[收稿日期] 2018-05-28 [修回日期] 2018-10-09

[通讯作者] <sup>△</sup>张国楠, E-mail: zhanggn@hotmail.com

致癌基因分子机制具有特异性抑制作用的药物,减少抑制正常细胞的有丝分裂,从而降低治疗的副作用,如骨髓抑制、消化道症状、脱发等。靶向药物的作用机制各不相同,主要包括抑制肿瘤血管生成、抑制信号酶传导、诱导细胞凋亡等。

目前,针对卵巢癌的临床药物试验很多,新兴的靶向治疗是通过利用药物特异性地抑制肿瘤血管生成、抑制信号酶传导、诱导细胞凋亡等,旨在针对癌细胞特殊分子生物学特点设计一种更有效的、特异性高的治疗方法。本文将从以下几个方面综述卵巢癌靶向治疗的研究进展。

## 1 靶向抑制肿瘤血管生成

上皮性卵巢癌占有卵巢恶性肿瘤的 90% 左右<sup>[3]</sup>,且表现出所有恶性肿瘤都具有的特点:血管生成活性<sup>[4-5]</sup>。卵巢癌微血管密度的增加导致了卵巢癌患者总体生存率的降低以及无进展生存期的缩短<sup>[6]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的激活是造成卵巢癌组织中微血管密度增高的原因<sup>[7]</sup>,通过特异性地阻断血管生成通路中受体与配体之间的相互作用,可以提高卵巢癌的治疗效果并减少副作用<sup>[8]</sup>。因此推进抗血管生成药物在卵巢癌中的应用非常必要。

### 1.1 贝伐单抗(Bevacizumab, BEV)

BEV 在 2004 年第一个被美国食品药品监督管理局批准作为晚期膀胱癌的靶向治疗药物<sup>[9]</sup>。BEV 通过与血管内皮生长因子受体的结合,抑制表皮细胞的增殖以及血管生成达到抗肿瘤的作用<sup>[10]</sup>。现有关 BEV 单独或联合化疗药物用于初发或复发性卵巢癌的治疗及其有效性和安全性的研究有很多<sup>[11-14]</sup>。在一个 I 期临床实验中,将 242 例高级别上皮性卵巢癌患者分为 5 组:BEV 治疗组、VEGF 受体-酪氨酸激酶抑制剂治疗组、BEV + VEGF 受体-酪氨酸激酶抑制剂治疗组、其他抗血管生成药物治疗组、其他药物治疗组(无抗血管生成作用药物)。对 5 组患者的治疗效果进行观察发现:与其他使用抗血管生成药物组相比,接受 BEV 治疗的患者表现出更长的无进展生存期( $P=0.017$ )。同时接受 VEGF 受体-酪氨酸激酶抑制剂的患者相较于其他 4 组获得了更长的总体生存期(overall survival, OS)(12.2 月 vs 8.6 月,  $P=0.015$ )<sup>[15]</sup>。因此针对高级别上皮性卵巢癌,相比传统化疗,贝伐单抗表现出更好的治疗效果,是一个有效的治疗药物。

### 1.2 索拉菲尼(Sorafenib)

索拉菲尼在 2006 年作为治疗晚期肾脏恶性肿

瘤的药物被美国食品药品监督管理局批准上市<sup>[16]</sup>。它是一个口服的非选择性多激酶抑制剂,可抑制 RAF-1 和 RAF-2(RAF, 丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路成员)、丝氨酸/酪氨酸激酶的活性,同时可抑制细胞膜表面血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)2 和 3,以及血小板衍生生长因子受体  $\beta$  (platelet-derived growth factor beta, PDGF- $\beta$ )、FMS 样酪氨酸激酶 3(Fms related tyrosine kinase 3, FLT-3)的活性<sup>[17-18]</sup>。因此索拉替尼可以通过抑制 VEGFR 的活性,从而抑制肿瘤新生血管的形成,阻断肿瘤细胞营养的供应;同时还可以阻断细胞介导的 RAF/MEK/ERK 信号通路,达到双重抗肿瘤作用<sup>[19]</sup>。有研究将索拉替尼与吉西他滨联合用于复发性上皮性卵巢癌的治疗,且每例患者均已接受过  $\geq 3$  个周期的化疗。结果显示 2 例部分缓解,10 例在使用药物的前 6 个月内对药物反应性好并保持病情稳定;12 例表现为 CA125 的降低,中位肿瘤进展时间 5.4 个月,中位生存期 13.0 个月。该研究指出,索拉替尼与吉西他滨二者的联合应用可延长复发性上皮性卵巢癌患者的无进展生存期并降低 CA-125 水平,为延长复发性上皮性卵巢癌患者的生存时间提供可能<sup>[20]</sup>。

### 1.3 其他新型抗血管生成药物(Trebananib、Nintedanib)

1.3.1 Trebananib Trebananib 可靶向抑制血管生成素-Tie-2 复合物。因阻断血管内皮生长因子依赖性血管生成通路的药物在治疗过程中可出现细胞毒及耐药反应,因此 trebananib 成为抗肿瘤血管生成靶向药物研究的另一选择<sup>[21]</sup>。近期在一项关于使用 trebananib 抑制复发性卵巢癌血管生成的国际三期实验中,有 919 例同时满足治疗的无铂间期 < 12 个月以及治疗 < 3 个周期的复发性卵巢癌患者入组,结果显示 trebananib 可通过阻断血管生成途径中血管生成素 1 或血管生成素 2 与 Tie 受体结合,使血管内皮生长因子孤立,从而抑制肿瘤血管生成。该研究显示入组卵巢癌患者的平均无进展生存期延长了 2.8 个月[7.2 vs 5.4 月; 风险比(hazard ratio, HR):0.66; 95% 置信区间(confidence interval, CI):0.57 ~ 0.77;  $P < 0.001$ ],并表现出更少的相关副作用,如高血压、蛋白尿、血栓栓塞事件等<sup>[22-23]</sup>。

1.3.2 Nintedanib Nintedanib 是一种口服的三方血管激酶抑制剂,靶向抑制 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3,成纤维细胞生长因子受体 1、成纤维细胞生长因子受体 2、成纤维细胞生长因子受体(fibro-

blast growth factor receptor, FGFR) 3, PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ 。目前该药被作为卵巢癌的一线治疗药物进行研究。在一个包含 1 366 例卵巢癌患者的随机三期实验中发现,使用 nintedanib 后患者的平均无进展生存期从 16.6 个月延长到 17.3 个月( $HR = 0.84; 95\% CI = 0.72 \sim 0.98; P = 0.024$ )<sup>[24]</sup>。同时有学者对 nintedanib 用于卵巢癌的亚临床及临床研究进行系统回顾,就其药代动力学、药效学及安全性进行综述,发现当给药剂量分别为 250mg(口服,1 天 2 次,持续给药 36 周)或 200mg(口服,1 天 2 次,在给予化疗药物的第 2~21 天给药,每 3 周为 1 个周期,持续给药 120 周)时,因给药剂量及时间的不同会表现出明显不同的副作用,如肝酶升高、恶心、呕吐、腹泻等。但 nintedanib 在与卵巢癌一线化疗药物联合使用时,明显地延长了卵巢癌患者无进展生存期(17.2 月 vs 16.6 月, $HR:0.48, P = 0.024$ )<sup>[25]</sup>。因此在 nintedanib 应用于卵巢癌的临床治疗时,需要把握好使用剂量及给药时间,增加化疗药物疗效的同时减少副作用。但是,该回顾性研究并未明确给出 nintedanib 在治疗卵巢癌时具体的最佳给药剂量及给药时间,这需要更大容量样本的临床实验研究来证实。

## 2 靶向抑制信号传导通路的研究

细胞信号传导是实现细胞生物学功能的途径,通过干预细胞信号传导过程中关键酶的表达或直接阻断信息传导通路等方式可改变细胞生物学功能,因此靶向抑制肿瘤细胞信号传导中关键酶的表达以及直接阻断某条关键通路,可改变肿瘤细胞生物学功能,进而影响肿瘤细胞的增殖、转移、浸润,为卵巢癌靶向治疗的研究提供行之有效的方法。

### 2.1 降低信号酶的表达水平

S100 钙结合蛋白 A7(S100 calcium-binding protein A7, S100A7)可以调节细胞代谢的各个过程<sup>[26]</sup>,增加上皮性肿瘤的恶性程度<sup>[27-28]</sup>,在口腔癌与银屑病中可调节促分裂源活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路<sup>[29]</sup>。当 MAPK 被激活时可增加肿瘤细胞的生长、转移和浸润能力。因此有学者研究 S100A7 在卵巢癌中的表达及作用,结果显示该蛋白酶不仅在上皮性卵巢癌细胞株及组织中具有高表达,而且对上皮性卵巢癌细胞的增殖、浸润、转移以及化疗耐药均具有促进作用。该团队通过使用血管及化疗耐药抑制剂 microRN 蛋白 miR-330-5p 抑制上皮性卵巢癌中 S100A7 的表

达,极大地抑制肿瘤细胞的生长<sup>[30]</sup>。

鞘氨醇激酶 1(sphingosine kinase 1, SPHK1)也引起了许多的关注,它是一种可以产生鞘氨醇 1 磷酸酯(S1P)的酶。许多研究表明 SPHK1 广泛表达于高级别浆液性卵巢癌中,可促进促肿瘤相关成纤维细胞的突变,诱导肿瘤发生。SPHK1 的高表达可以促进肿瘤转移,降低生存率以及导致不良的预后。有研究表明 SPHK1 的表达可以减弱转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )诱导癌症相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)标志物的表达,抑制肿瘤细胞的生长和浸润。进一步证明了对 SPHK1 的抑制是治疗高级别浆液性卵巢癌一个潜在新靶点<sup>[31-32]</sup>。

### 2.2 影响肿瘤细胞增殖周期

另一个卵巢癌治疗靶点为:对细胞周期蛋白依赖性激酶通路的抑制。这类靶向药物包括周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)4 和 6 抑制剂,可靶向地抑制具有通过细胞周期促进癌细胞转变功能的 CDK4 或 CDK6。目前部分口服 CDK4 或 CDK6 抑制剂被广泛地运用于临床实验,包括 palbociclib, abemaciclib 和 ribociclib,有报道发现其毒副作用可以忽略不计<sup>[33]</sup>。

目前有研究发现化合异黄酮类似物(RY-2f)可以抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶点(phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)信号通路。在体内研究中已经显示治疗量的 RY-2f 可以有效地阻断卵巢癌 A2780 异种植瘤细胞的生长,并且几乎没有毒副作用。同时这种异黄酮类似物可抑制卵巢癌细胞的增殖、将细胞阻滞于 G2/M 期并通过上调 p21、细胞周期调节蛋白 B1、Bax、Bad、分裂聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)来诱导细胞凋亡,抑制细胞周期调节蛋白 A、CDK2 和 Bcl-2。与顺铂联合使用时,通过细胞增殖及克隆形成测定发现 RY-2f 可增加顺铂的抗肿瘤作用,且该作用主要通过抑制 PIK3/AKT/mTOR 实现<sup>[34]</sup>。因此 RY-2f 可能成为一个有效治疗卵巢癌的靶向药物。

### 2.3 靶向抑制信号通路传导

信号传导和转录活化蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是信号传导与转录活化蛋白家族成员之一,其作用是负责调节细胞与细胞生长因子之间的反应。当 STAT3 对细胞因子产生应答,便会通过两面神激酶(Janus kinase,

JAK) 被激活<sup>[35-36]</sup>。被激活的 STAT3 进入细胞核与调节细胞的重要基因结合并激活其转录, 从而影响细胞的增殖、血管产生和肿瘤免疫逃逸等<sup>[37]</sup>。正常情况下该过程是短暂且被严格调控的, 但在肿瘤细胞中 STAT3 呈持续活化状态<sup>[38-39]</sup>, 该持续活化状态与肿瘤患者的不良预后有关<sup>[40-41]</sup>。鲁索替尼(ruxolitinib) 是 JAK1、JAK2 的抑制剂, 目前已用于抑制骨髓纤维化的临床治疗。一项最新的研究将 ruxolitinib 用于卵巢癌的治疗。研究发现该药可通过抑制卵巢癌细胞中 STAT3 的活性, 从而达到抑制卵巢癌细胞生长的作用, 且当其与化疗药物联合使用时, 可增加化疗药物对卵巢癌肿瘤细胞活性的抑制作用。与 ruxolitinib 或紫杉醇单独用于卵巢癌相比, 二者联合使用可更大程度地抑制卵巢癌细胞的生长<sup>[42]</sup>。对 JAK1/STAT3 的靶向抑制可能是卵巢癌治疗的又一有效途径。而 ruxolitinib 对传统化疗药物的协同抗肿瘤作用, 是否可应用于晚期、复发性以及化疗耐药的卵巢癌患者, 增加治疗的有效性, 这需要进一步的实验数据来证明。

磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 是一个不稳定的癌症相关通路, 在卵巢癌中常不受控制。PI3K 的亚基 p110 $\alpha$  (PIK3CA) 和 p110 $\beta$  (PIKCB) 复制数量的增加与癌症低生存率相关。通过分析超过 500 例浆液性卵巢癌患者 PIK3CA 和 AKT 在癌组织中的表达水平, 发现二者的高表达与卵巢癌患者低生存率相关, 且 AKT 和/或 PIK3CA 的高表达是卵巢癌不良预后的一个独立预后因素<sup>[43]</sup>。一些研究发现随机抑制任意组织学类型卵巢癌细胞中 PI3K/AKT/mTOR 通路具有很少的甚至没有抗肿瘤作用, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路需要选择特殊的卵巢癌肿瘤组织学类型, 比如有磷脂酰肌醇-4,5-磷酸氢盐-3-激酶、亚基催化开端(PIK3CA) 或磷酸酯酶和张力素同源物变异的透明细胞或子宫内膜样卵巢癌。这就进一步表明 PI3K 通路抑制剂联合化疗或者其他包括 MEK 抑制剂、抗血管生成的靶向药物可能对特殊组织学类型的卵巢癌细胞具有更好的抑制作用<sup>[44]</sup>。阻断 PI3K/AKT/mTOR 通路是否只对特殊组织学类型卵巢癌细胞有抑制作用, 抑或其他组织学类型的卵巢癌细胞也有作用还需进一步的研究证实。

### 3 靶向诱导肿瘤细胞凋亡的研究

细胞凋亡指细胞为维持内环境稳定, 由基因控

制的细胞自主的有序的死亡。这是一种特殊的细胞学行为, 这其中涉及复杂的生物学机制。通过特殊地作用于卵巢癌细胞凋亡机制以诱导或促进癌细胞自主凋亡, 是卵巢癌靶向治疗的另一个研究方向。

#### 3.1 协同促凋亡靶向药

TRAIL 是肿瘤坏死因子家族的一个亚群, 是一个有效的且特殊的抗肿瘤载体, 用于妇科肿瘤的临床治疗<sup>[45]</sup>。CRM1 是调节细胞蛋白转运的核心出口, 其在卵巢癌中的高表达意味着化疗耐药及肿瘤细胞浸润。在一项靶向抑制 CRM1 的研究中, 用来普霉素 B、顺铂以及 TRAIL 单独或分别联合用于卵巢癌的治疗, 结果显示 TRAIL 和来普霉素 B 联合使用可使半胱天冬氨酸蛋白酶-3 和聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP) 裂解, 以此诱导卵巢癌细胞凋亡。同时二者还可协同降低多种抗凋亡因子的表达以及激活肿瘤凋亡相关信号通路增加耐药卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性<sup>[46]</sup>。因此 TRAIL 对 CRM1 具有靶向调节作用, 在促进癌细胞凋亡的同时, 增加卵巢癌耐药细胞株对化疗药物的敏感性。

#### 3.2 直接促凋亡靶向药

九里香在中国传统医学中被认为具有药用价值。《本草纲目》中记载其具有行气活血、散瘀止痛、解毒消肿的作用, 被用于腹痛、风湿、跌打损伤等的治疗。吉九里香碱(girinimbine) 是九里香中提取的一种咪唑生物碱。有学者将吉九里香碱用于卵巢癌的治疗, 评估其对卵巢癌细胞的增殖、转移、凋亡的作用。体外实验发现当给药浓度为 30 $\mu$ M 时, 与空白对照组相比, 吉九里香碱可增加卵巢癌 SKOV3 细胞株的凋亡(58.8% vs 2.2%)。且发现该作用的发生与增加 Bax/Bcl-2 的表达有关<sup>[47]</sup>。

## 4 小结

靶向治疗是继手术、放疗、化疗后的一种新的癌症治疗方法。相较于手术的直接性、放疗的局部性及化疗的全身性, 靶向治疗的精准性是其受广大研究者青睐的原因之一。靶向药物可识别癌细胞的特殊生物学行为, 作用于特殊的分子、酶类及信号通路, 从而相对精准地抑制癌细胞。对卵巢癌靶向治疗的相关研究将进一步推动卵巢癌治疗方法的创新, 为晚期及恶性程度较高的卵巢癌患者提供可能有效的治疗方法。根据患者的自身情况、卵巢癌组织学类型、病理分期等因素, 选择性地使用抑制肿瘤血管生成、抑制信号酶、诱导癌细胞凋亡等靶向药物, 有可能延长卵巢癌患者的总体生存率并提高患

者生活质量,改善卵巢癌患者的预后。

目前在临床实验中如 BEV、索拉菲尼等靶向药物对卵巢癌的确切疗效已得到广大学者及临床医师的认可,同时也有大量关于卵巢癌靶向治疗药物的研究正在进行中。靶向药物虽具有靶向精准性,但在治疗过程中仍会产生毒副作用,且有研究证明其毒副作用的发生与靶向药物的给药时间及剂量相关。对于靶向药物用于卵巢癌的临床治疗,仍需进一步就其有效性及安全性进行研究,在延长卵巢癌患者的总体生存率的前提下尽可能地提高患者生活质量是卵巢癌靶向治疗的重要目标之一。

**作者声明:**本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

**利益冲突:**本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

#### [参考文献]

- [1] 张宏涛,朱熠,张国楠,等. CD44 + /MyD88 + 卵巢癌转移、化疗耐药及预后的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2017, 30(4): 313-318.
- [2] Tang MK, Wong AS. Exosomes : Emerging biomarkers and targets for ovarian cancer[J]. Cancer Lett ,2015 ,367(1) :26-33.
- [3] Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum[J]. Int J Gynaecol Obstet ,2014, 124(1) :1-5.
- [4] de Vinuesa AG, Bocci M, Pietras K, et al. Targeting tumour vasculature by inhibiting activin receptor-like kinase ( ALK) 1 function[J]. Biochem Soc Trans,2016, 44(4) :1142-1149.
- [5] Reinhaller A. Antiangiogenic therapies in ovarian cancer[J]. Memo,2016, 9(3) :139-143.
- [6] Stone RL, Baggerly KA, Armaiz-Pena GN, et al. Focal adhesion kinase : An alternative focus for anti-angiogenesis therapy in ovarian cancer[J]. Cancer Biol Ther,2014,15(7) :919-929.
- [7] He L, Wang Q, Zhao X. Microvessel density as a prognostic factor in ovarian cancer : a systematic review and meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015,16(3) :869-874.
- [8] Wicki A, Rochlitz C, Orleth A, et al. Targeting tumor-associated endothelial cells : anti-VEGFR2 immunoliposomes mediate tumor vessel disruption and inhibit tumor growth[J]. Clin Cancer Res, 2012,18(2) :454-464.
- [9] Li J, Li S, Chen R, et al. The prognostic significance of anti-angiogenesis therapy in ovarian cancer : a meta-analysis[J]. J Ovarian Res,2015,8 :54.
- [10] Amini A, Masoumi Moghaddam S, Morris DL, et al. Utility of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of ovarian cancer : from concept to application[J]. J Oncol,2012,2012 : 540791.
- [11] Neyt M, Vlayen J, Devriese S, et al. First- and second-line bevacizumab in ovarian cancer : A Belgian cost-utility analysis[J]. PLoS One,2018,13(4) : e0195134.
- [12] Chellappan DK, Leng KH, Jia LJ, et al. The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers : A review[J]. Biomed Pharmacother,2018,102 : 1127-1144.
- [13] Komiyama S, Kugimiya T, Takeya C, et al. Platinum-resistant recurrent ovarian cancer with long survival on bevacizumab and gemcitabine[J]. J Obstet Gynaecol Res,2018,44(7) :1330-1334.
- [14] Shoji T, Komiyama S, Kigawa J, et al. An open-label, randomized, phase II trial evaluating the efficacy and safety of standard of care with or without bevacizumab in platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer patients previously treated with bevacizumab for front-line or platinum-sensitive ovarian cancer : rationale, design, and methods of the Japanese Gynecologic Oncology Group study JGOG3023[J]. BMC Cancer,2018, 18(1) :771.
- [15] Hou MM, Wang Z, Janku F, et al. Continuous anti-angiogenic therapy after tumor progression in patients with recurrent highgrade epithelial ovarian cancer : phase I trial experience[J]. Oncotarget,2016,7(23) :35132-35143.
- [16] Li J, Li S, Chen R, et al. The prognostic significance of anti-angiogenesis therapy in ovarian cancer : a meta-analysis[J]. J Ovarian Res,2015,8 :54.
- [17] Antar A, Otrrock ZK, El-Cheikh J, et al. Inhibition of FLT3 in AML : a focus on sorafenib[J]. Bone Marrow Transplant,2017, 52(3) :344-351.
- [18] Smolle E, Taucher V, Petru E, et al. Targeted treatment of ovarian cancer-the multiple - kinase - inhibitor sorafenib as a potential option[J]. Anticancer Res,2014,34(4) :1519-1530.
- [19] Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling[J]. Mol Cancer Ther,2008,7(10) :3129-3140.
- [20] Welch SA, Hirte H, Elit L, et al. Sorafenib in combination with gemcitabine in recurrent epithelial ovarian cancer : a study of the Princess Margaret Hospital Phase II Consortium[J]. Int J Gynecol Cancer,2010,20(5) :787-793.
- [21] Al Wadi K, Ghatage P. Efficacy of trebananib ( AMG 386 ) in treating epithelial ovarian cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016,17(6) :853-860.
- [22] Monk BJ, 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.
- [23] Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Impact of trebananib plus weekly paclitaxel on overall survival in patients with recurrent ovarian cancer and ascites : results from the phase III TRINOVA-1

- study[J]. *J Clin Oncol*, 2015,33 : abstract 5503.
- [24] du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGOVAR 12) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(1) :78-89.
- [25] Khalique S,Banerjee S. Nintedanib in ovarian cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*,2017 ,26(9) :1073-1081.
- [26] Ekman AK, Vegfors J,Eding CB,et al. Overexpression of Psoriasis (S100A7) contributes to dysregulated differentiation in Psoriasis [J]. *Acta Derm Venereol*,2017,97(4) :441-448.
- [27] Dey KK, Bharti R, Dey G, et al. S100A7 has an oncogenic role in oral squamous cell carcinoma by activating p38/MAPK and RAB2A signaling pathway[J]. *Cancer Gene Ther*,2016,23(11) :382-391.
- [28] Tian T, Li X, Hua Z, et al. S100A7 promotes the migration, invasion and metastasis of human cervical cancer cells through epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 ( 15 ) : 24964-24977.
- [29] Lei H, Li X, Jing B,et al. Human S100A7 induces mature interleukin1alpha expression by RAGE-p38 MAPK-Calpain1 pathway in psoriasis[J]. *PLoS One*,2017,12(1) : e0169788.
- [30] Lin M, Xia B, Qin L, et al. S100A7 regulates ovarian cancer cell metastasis and chemoresistance through MAPK signaling and is targeted by miR-330-5p[J]. *DNA Cell Biol*,2018,37(5) :491-500.
- [31] Beach JA, Aspuria PJ, Cheon DJ, et al. Sphingosine kinase 1 is required for TGF- $\beta$  mediated fibroblast-to-myofibroblast differentiation in ovarian cancer[J]. *Oncotarget*,2016,7(4) :4167-4182.
- [32] Zhang Y,Wang Y,Wan Z,et al. Sphingosine kinase 1 and cancer : a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS one*,2014,9(2) : e90362.
- [33] Konecny GE. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for women's cancer treatment[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*,2016,28(1) :42-48.
- [34] Liu M, Qi Z, Liu B, et al. RY-2f, an isoflavone analog, overcomes cisplatin resistance to inhibit ovarian tumorigenesis via targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2015,6(28) :25281-25294.
- [35] Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-stat pathways and transcriptional activation in response to ifns and other extracellular signaling proteins[J]. *Science*,1994,264(5164) :1415-1421.
- [36] Darnell JE Jr. STATs and gene regulation[J]. *Science*,1997,277(5332) :1630-1635.
- [37] Yu H, Pardoll D, Jove R. Stats in cancer inflammation and immunity : a leading role for stat3[J]. *Nat Rev Cancer*,2009,9(11) :798-809.
- [38] Bromberg JF,Wrzyszczynska MH,Devgan G,et al. Stat3 as an oncogene[J]. *Cell*,1999,98(3) :295-303.
- [39] Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM,et al. Constitutive activation of stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human u266 myeloma cells[J]. *Immunity*,1999,10(1) :105-115.
- [40] Rosen DG, Mercado-Urbe I, Yang G,et al. The role of constitutively active signal transducer and activator of transcription 3 in ovarian tumorigenesis and prognosis[J]. *Cancer*,2006,107(11) :2730-2740.
- [41] Anglesio MS, George J, Kulbe H, et al. Il6-stat3-hif signaling and therapeutic response to the angiogenesis inhibitor sunitinib in ovarian clear cell cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 ( 8 ) : 2538-2548.
- [42] Han ES, Wen W, Dellinger TH, et al. Ruxolitinib synergistically enhances the anti-tumor activity of paclitaxel in human ovarian cancer[J]. *Oncotarget*,2018,9(36) :24304-24319.
- [43] Huang J, Zhang L, Greshock J, et al. Frequent genetic abnormalities of the PI3K/AKT pathway in primary ovarian cancer predict patient outcome[J]. *Genes Chromosomes Cancer*,2011,50(8) :606-618.
- [44] Cheaib B, Auguste A, Leary A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer : therapeutic opportunities and challenges[J]. *Chin J Cancer*,2015,34(1) :4-16.
- [45] Vogler M, Dürr K, Jovanovic M, et al. Regulation of TRAIL-induced apoptosis by XIAP in pancreatic carcinoma cells[J]. *Oncogene*,2007,26(2) :248-257.
- [46] Fabi F, Adam P, Vincent K, et al. Inhibition of CRMI activity sensitizes endometrial and ovarian cell lines to TRAIL-induced cell death[J]. *Cell Commun Signal*,2018,16(1) :39.
- [47] Xin Q, Muer A. Girinimbine inhibits the proliferation of human ovarian cancer cells in vitro via the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt and the mammalian target of rapamycin (mTOR) and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways[J]. *Med Sci Monit*,2018,24 :5480-5487.