

抗血管生成治疗中晚期宫颈癌的研究进展

位 凤¹, 张晓兰^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院妇科肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月16日; 发布日期: 2023年8月23日

摘 要

宫颈癌在女性恶性肿瘤中较为常见, 发病率和死亡率均较高。早期宫颈癌可通过手术根治, 而中晚期宫颈癌通过手术常无法达到根治目的, 主要采用放化同步治疗。然而, 宫颈癌组织中存在异常的血管生成, 往往造成肿瘤内部缺血缺氧, 使放化疗不能得到满意的效果, 为肿瘤的生长和转移提供了有利的条件。因此, 通过抗血管生成来抑制恶性肿瘤的生长、增殖和转移成为宫颈癌治疗的新方向。

关键词

中晚期宫颈癌, 抗血管生成治疗, 抗血管生成药物, 恩度

Advances in Anti-Angiogenesis Therapy for Middle and Advanced Cervical Cancer

Feng Wei¹, Xiaolan Zhang^{2*}

¹College of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gynecologic Oncology Surgery of Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Jul. 26th, 2023; accepted: Aug. 16th, 2023; published: Aug. 23rd, 2023

Abstract

Cervical cancer is a common malignancy in women with high morbidity and mortality. Early cervical cancer can be treated by radical surgery, while middle and advanced cervical cancer often cannot be treated by radical surgery, the main treatment is radiochemical simultaneous therapy. However, abnormal angiogenesis in cervical cancer tissues often leads to internal tumor ischemia and hypoxia, which makes chemoradiotherapy unable to achieve satisfactory results and provides favorable conditions for tumor growth and metastasis. Therefore, anti-angiogenesis to inhibit the

*通讯作者。

growth, proliferation and metastasis of malignant tumors has become a new direction of cervical cancer treatment.

Keywords

Middle and Advanced Cervical Cancer, Antiangiogenic Therapy, Antiangiogenic Drugs, Endu

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 宫颈癌流行病学及治疗现状

宫颈癌是严重威胁女性健康与生命的肿瘤, 高发年龄为 50~55 岁。在发展中国家, 宫颈癌的发病率仅次于乳腺癌, 是最常见的女性生殖道恶性肿瘤。其病死率居各类妇科肿瘤的首位, 严重威胁妇女健康。临床治疗过程中对于早期宫颈癌可通过手术根治, 而中晚期宫颈癌通过手术常无法达到根治目的, 主要采用放化同步治疗[1]。世界范围流行病学数据分析显示:

发展中国家女性宫颈癌发病率死亡率远高于发达国家; 宫颈癌发病率在发展中国家排名第 2 位, 而在发达国家发病率未排入前 10 名。2020 年, 全球宫颈癌发病率和死亡率最高的是非洲东部(40.1/10 万和 28.6/10 万)、南部(36.4/10 万和 20.6/10 万)和中非地区(31.6/10 万和 22.7/10 万), 而澳大利亚、新西兰、北美和欧洲等高收入国家和地区发病率已低于 3/10 万, 国家、地区间发病、死亡率差异已达 10 倍之多; 90% 因患宫颈癌死亡的患者发生在发展中国家[2]。单纯放疗通常难以阻止组织肿瘤细胞扩散及转移, 引起治疗失败。放化同步治疗可以进一步改善预后, 但经过同步放化疗治疗的局部晚期患者, 5 年生存率为 60%~75%, 仍然不够理想[3]。是否存在更加优良高效的治疗方法呢? 对于中晚期及复发性宫颈癌靶向治疗已有充分研究, 其中抗肿瘤血管生成的研究更是研究热点。

2. 抗血管生成治疗

现代分子生物学飞速发展, 中晚期及复发性宫颈癌的治疗也随之发展, 其中靶向治疗早已成为热点。针对细胞分子水平上已经明确的致癌位点设计出的药物, 即为靶向治疗药物。它在人体内与致癌位点特异性结合而发生作用, 特异性地抑制肿瘤生长、促进肿瘤死亡, 但不会波及正常组织细胞。靶向治疗因精准、毒副作用小又被称为“生物导弹”。血管生成是恶性肿瘤的标志之一[4], 早在 1971 年 Folkman 教授首次提出“肿瘤的生长依赖于血管生成”, 即超过 2~3 mm 的实体瘤的生长即需要依赖新生血管。通过阻断肿瘤的血管新生及抑制肿瘤的生长及转移, 达到治疗肿瘤的目的[5]。

血管生成(Angiogenesis)是新血管从先前存在的血管中发展的生物学过程。通过血管生成形成新的毛细血管允许血管网络扩展到新生的无血管的组织中。生理情况下, 血管生成在成年人非常罕见, 几乎只发生于女性特定的生理周期。但在一些病理情况下, 如恶性肿瘤、动脉粥样硬化及糖尿病性视网膜病变等疾病中, 血管生成可被异常激活, 抗血管生成对于这些疾病的治疗具有重要意义。血管生成(Angiogenesis)不同于血管发生(vasculogenesis), 血管发生(vasculogenesis)发生在胚胎发育期间, 血管母细胞分化成内皮细胞, 进而形成毛细血管网的过程。虽然这两个过程都扩展了血液脉管系统, 但它们是通过非常不同的机制来实现的。在正常组织中, 促血管生成因子与血管生成抑制因子之间处于平衡状态。生理性血管生成是一个受控良好的过程, 当新生血管的需求得到满足时此过程会减弱。然而在肿瘤中, 由于促血管生成因子的过度表达, 血管生成过程会持续性存在。在促血管生成因子(如 VEGF、BFGF 等)

的作用下, 肿瘤血管迂曲、缠绕、膨大且分布紊乱, 新生血管渗漏, 周细胞覆盖松散, 导致血管通透性增加, 从而使组织间质压力增加。高间质压力进一步使血管塌陷、肿瘤细胞灌注减少, 产生缺氧和酸中毒的肿瘤免疫微环境(tumor microenvironment, TME)。血管异常及灌注受损也会限制抗肿瘤药物和免疫细胞等从血液循环中进入肿瘤, 抑制其抗肿瘤活性[6]。抗血管生成治疗可以通过降低血管通透性、降低间质压力, 改善肿瘤的血流和灌注, 使肿瘤血管的结构和功能表型与正常血管的表型更接近, 此状态称为“血管正常化”。有研究表明, 在放射治疗过程中及放射治疗后, 抗血管靶向药物可使肿瘤中央区域的血液灌注得以维持, 氧合状态得到改善, 进一步提高放疗的疗效, 抗血管生成治疗和放射治疗在抗肿瘤治疗中显示出协同作用[7]。肿瘤血管的生长过程中, 当其获得的营养不能满足自身的生长需求时, 肿瘤及周围间质细胞表达各种血管生长因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)及血小板衍生生长因子(Platelet derived growth factor, PDGF)等促进新生血管生成, 为肿瘤生长提供营养。其中, VEGF 和 VEGFR 起到尤为重要的作用。VEGF 家族由 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 等组成[8], VEGF-A 在肿瘤新生血管的生成中发挥主导作用。大部分肿瘤因微环境缺氧会高水平表达 VEGF-A, 其与相应的受体结合(主要为 VEGFR-2)激活下游信号通路, 导致杂乱、有过多分支的新生血管生成, 从而造成肿瘤微环境中低氧、低 PH 和间质高压的特性, 进而使机体对射线和化学药物的敏感性降低, 导致肿瘤未控、复发或转移[9]。

3. 抗血管生成药物

由于肿瘤微环境中促血管生成因子, 如血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子 2 (FGF-2)、血小板衍生生长因子(PDGF)、血管生成素(ANGPT)、APLN 和趋化因子等, 多由肿瘤细胞和间质细胞产生和分泌, 大量血管化导致肿瘤复发、进展、侵袭和转移。VEGFR、PDGFR 和 FGFR 所介导的三条信号通路及其之间的信号通路是调控肿瘤血管新生的主要机制[10], 以 VEGFR2 所介导的信号通路最为重要。随着通过阻断肿瘤血管扼杀癌细胞抗癌理念的形成, 以肿瘤细胞为中心的传统抗肿瘤疗法开始向抗肿瘤血管生成转化。截至目前, 抗血管生成药物主要分成三大类: 一类是大分子单抗类药物, 作用靶点唯一; 另一类是小分子抑制剂, 作用靶点多样; 第三类是泛靶点的重组人血管内皮抑制素[11]。

1) 大分子单抗类药物

贝伐珠单抗 贝伐珠单抗是第一个获批上市的抗肿瘤血管生成靶向药物, 是一种重组人源化靶向 VEGF 的单克隆抗体。通过特异性与 VEGF 结合, 阻断 VEGF 与 VEGFR 结合, 阻断血管生成的信号传导途径, 抑制肿瘤新生血管形成[12]。目前靶向干预血管生成通路实现抑制肿瘤生长、转移的方法已较为成熟。贝伐珠单抗应用于中晚期宫颈癌患者的治疗能够延长患者生存时间, 被批准用于治疗中晚期宫颈癌[13]。随着相关研究增多, 有研究报道贝伐珠单抗对复发性宫颈癌也具有较好的疗效[14]。几年来, 贝伐单抗做为一线药物已经广泛应用于多种肿瘤的治疗, 已被推荐为转移性非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗药物[15]。临床数据显示, 贝伐单抗联合卡铂加紫杉醇治疗 NSCLC, 且能提高患者对放疗的敏感性[16], 患者死亡风险降低 21%, 中位 OS 从 10.3 个月增加到 12.3 个月! 这再次肯定了贝伐单抗在宫颈癌放化同步治疗中的意义[17] [18] [19]。尽管贝伐单抗已显示出可提高中晚期宫颈癌患者的生存获益, 但其成本较高, 因此贝伐单抗在发展中国家的应用可能受到限制[20]。

2) 小分子多靶点抑制剂

以竞争或变构的方式来抑制催化域血管生成受体酪氨酸激酶(RTK)活性的策略已演变为癌症的系统治疗方式之一。虽然大分子抗血管生成靶向药物在临床上取得了良好的效益, 但有效治疗时间过去后, 肿瘤细胞不可避免地会产生多种耐药性[21]。主要的耐药机制包括: ① 是缺氧: 血管耗竭使缺氧增加, 反而促进了肿瘤的侵袭和转移; ② 是肿瘤细胞直接利用非恶性组织原有的血管系统作为氧气和营养物质

的供应; ③ 是血管模仿: 肿瘤细胞可发展血管拟态[22], 作为一种替代的血液运输系统; ④ 是促血管生成因子的适应性上调等。因此, 同时或序贯靶向多个生长因子/通路是克服耐药最好的方法。多靶点完美弥补了第一代单靶点血管靶向药物的短板。

① 阿帕替尼 阿帕替尼作为国内首创的口服小分子 TKI, 可特异性地抑制 EGFR-2 的酪氨酸激酶活性, 抑制 VEGF 刺激的内皮细胞增殖和迁移, 降低肿瘤微血管密度, 阻断肿瘤组织中新生血管的形成[23][24]。同时通过口服给药, 现已被 CFDA 批准用于晚期胃或胃食管交界性腺癌患者二线化疗失败后用药, 其主要靶点是 VEGFR-2。在非小细胞肺癌、肝癌、结直肠癌、卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤等实体瘤中也显示出良好的安全性和疗效[25]-[31]。阿帕替尼在体外实验中可使宫颈癌细胞 G0/G1 期受到阻滞, 细胞增殖受限, 使紫杉醇对恶性肿瘤细胞的杀伤作用得到强化[32], 同时还与放疗显示出协同作用[33]。有学者的研究认为阿帕替尼单药使复发和转移的宫颈癌得到控制, 延缓肿瘤进展, 疗效肯定, 不良反应轻微[34], 其他学者的研究也证明了这一观点[35][36][37][38]。不良反应可以耐受, 主要不良反应为高血压、尿蛋白异常、骨髓抑制、浑身乏力、手足综合征、喉咙嘶哑、口腔黏膜溃疡等, 大部分患者症状为 1~2 级, 仅有少数 7 例不良反应者达到 3~4 级。用药途中出现的多数不良反应除 1 例因为高血压用药效果不理想停止用药外, 其余 26 例患者在不良反应出现时, 可以使用药物剂量调整或执行对症治疗手段来达到控制目的, 没有发现可以导致生命危险的严重的不良反应。此外, 该临床试验样本量小, 可能导致分析不准确。但预示着阿帕替尼有望成为中晚期宫颈癌的首选。

② 舒尼替尼 舒尼替尼是一种新型吡咯酮类口服、选择性多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 作用靶点包括 PDGFR、VEGFR1-3、FLT-3、RET、CSF-1R、KIT 等, 同样具有抗血管生成和抗肿瘤活性的双重作用; 舒尼替尼是一类口服的 TKI 药物, 可有效抑制 VEGFR, 减少肿瘤血管生成。目前是转移性肾细胞癌的治疗药物[39]。Mackay 等[40]研究中观察到单用舒尼替尼组的中位 PFS 为 3.5 个月, 联用放疗组中位 PFS 为 7.4 个月, 但 26.3% 的患者并发瘘管形成, 表明舒尼替尼联合放疗对晚期宫颈癌有一定的效果, 但单用时的疗效欠佳, 毒副作用明显。

3) 泛靶点重组人血管内皮抑制素

重组人血管内皮抑制素 重组人血管内皮抑制素——恩度, 是一款国产的抗血管生成靶向药物。主要作用于 VEGFR, 使 VEGF 和内皮细胞的结合受阻, 还可使 VEGF 的 mRNA 和蛋白表达下调, 从而使 VEGFR 不能发挥信号转导作用来抑制血管生成。恩度的半衰期较血管内皮抑制素更长, 纯度(超过 99%)较之更高、生物活性较之更稳定且价格低廉[41]。恩度在宫颈癌的研究中更是展现出良好的安全性和疗效, 多以中晚期宫颈癌研究为主, 柯庆华等[42]治疗中晚期(IIb~IVa 期)宫颈癌, 结果显示恩度联合放射治疗和化疗的有效率达 96.2%。郭峰等[43]研究报道: 恩度联合化疗比单纯化疗在客观缓解率上提高了近 1 倍, 在中位生存期上延长约 2 个月, 且安全可靠, 不良反应可耐受。恩度在非小细胞肺癌、乳腺癌、食管癌、结直肠癌的治疗中均取得良好效果[44]。因而, 恩度联合同步放化疗对于中晚期宫颈癌患者具有重要的临床应用价值。

4. 结语和展望

近年来多种抗血管生成药物被批准用于治疗肿瘤, 改变了肿瘤治疗的模式。对于中晚期宫颈癌患者, 抗血管生成治疗疗效肯定、毒性可控, 已经成为除同步放化疗外宫颈癌治疗的新选择, 但部分抗血管生成药物及其作用机制的进一步研究是未来妇科肿瘤治疗的方向。

参考文献

- [1] Zhao, F.J., Su, Q., Zhang, W., *et al.* (2021) Endu Combined with Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for

- Stage IIB-IVA Cervical Squamous Cell Carcinoma Patients. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 8061-8070. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i27.8061>
- [2] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., *et al.* (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [3] Datta, N.R., Stutz, E., Liu, M., *et al.* (2017) Concurrent Chemoradiotherapy vs. Radiotherapy Alone in Locally Advanced Cervix Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecologic Oncology*, **145**, 374-385. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.033>
- [4] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [5] Jain, R.K. (2005) Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy. *Science*, **307**, 58-62. <https://doi.org/10.1126/science.1104819>
- [6] Lee, W.S., Yang, H., Chon, H.J., *et al.* (2020) Combination of Anti-Angiogenic Therapy and Immune Checkpoint Blockade Normalizes Vascular-Immune Crosstalk to Potentiate Cancer Immunity. *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 1475-1485. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00500-y>
- [7] Koo, H.J., Lee, M., Kim, J., *et al.* (2016) Synergistic Effect of Anti-Angiogenic and Radiation Therapy: Quantitative Evaluation with Dynamic Contrast Enhanced MR Imaging. *PLOS ONE*, **11**, e148784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148784>
- [8] Apte, R.S., Chen, D.S. and Ferrara, N. (2019) VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, **176**, 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- [9] 罗红, 张瑞新, 宁方玲. 抗肿瘤血管靶向药物的作用及应用研究[J]. 医学信息, 2021, 34(6): 40-42.
- [10] Pinheiro, C., Garcia, E.A., Morais-Santos, F., *et al.* (2015) Reprogramming Energy Metabolism and Inducing Angiogenesis: Co-Expression of Monocarboxylate Transporters with VEGF Family Members in Cervical Adenocarcinomas. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 835. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1842-4>
- [11] Falcon, B.L., Chintharlapalli, S., Uhlik, M.T., *et al.* (2016) Antagonist Antibodies to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR-2) as Anti-Angiogenic Agents. *Pharmacology & Therapeutics*, **164**, 204-225. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.001>
- [12] Jiang, X., Wang, J., Deng, X., *et al.* (2020) The Role of Microenvironment in Tumor Angiogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01709-5>
- [13] Liu, F.W., Cripe, J. and Tewari, K.S. (2015) Anti-Angiogenesis Therapy in Gynecologic Malignancies. *Oncology (Williston Park)*, **29**, 350-360.
- [14] Seol, H.J., Ulak, R., Ki, K.D., *et al.* (2014) Cytotoxic and Targeted Systemic Therapy in Advanced and Recurrent Cervical Cancer: Experience from Clinical Trials. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **232**, 269-276. <https://doi.org/10.1620/tjem.232.269>
- [15] 王俊杰, 徐辉, 齐华, 等. 贝伐珠单抗在宫颈癌肺转移中的疗效及安全性评价[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2022, 5(2): 142-146.
- [16] Schefter, T.E., Winter, K., Kwon, J.S., *et al.* (2012) 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **83**, 1179-1184. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.060>
- [17] Schefter, T., Winter, K., Kwon, J.S., *et al.* (2014) RTOG 0417: Efficacy of Bevacizumab in Combination with Definitive Radiation Therapy and Cisplatin Chemotherapy in Untreated Patients with Locally Advanced Cervical Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **88**, 101-105. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.10.022>
- [18] Waliany, S., Sainani, K.L., Park, L.S., *et al.* (2019) Increase in Blood Pressure Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors Targeting Vascular Endothelial Growth Factor. *JACC: CardioOncology*, **1**, 24-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.012>
- [19] Sandler, A., Gray, R., Perry, M.C., *et al.* (2006) Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 2542-2550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061884>
- [20] Gyawali, B. and Iddawela, M. (2017) Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer: Issues and Challenges for Low- and Middle-Income Countries. *JCO Global Oncology*, **3**, 93-97. <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.004895>
- [21] Wang, Y., Deng, M., Chen, Q., *et al.* (2019) Apatinib Exerts Anti-Tumor Activity to Non-Hodgkin Lymphoma by Inhibition of the Ras Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **843**, 145-153. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.11.012>
- [22] Serova, M., Tijeras-Raballand, A., Dos, S.C., *et al.* (2016) Everolimus Affects Vasculogenic Mimicry in Renal Carci-

- noma Resistant to Sunitinib. *Oncotarget*, **7**, 38467-38486. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9542>
- [23] 张海利, 董桂兰, 刘丽丽, 等. 阿帕替尼治疗多线化疗后复发的广泛期小细胞肺癌的效果及对患者生存的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(26): 100-103.
- [24] 潘国友, 郭慧, 王聪, 等. 阿帕替尼对二线化疗耐药复发宫颈鳞状细胞癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(15): 813.
- [25] Li, F., Liao, Z., Zhao, J., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Apatinib in Stage IV Sarcomas: Experience of a Major Sarcoma Center in China. *Oncotarget*, **8**, 64471-64480. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16293>
- [26] Xu, J., Liu, X., Yang, S., *et al.* (2018) Clinical Response to Apatinib Monotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **14**, 264-269. <https://doi.org/10.1111/ajco.12834>
- [27] Liang, L., Wang, L., Zhu, P., *et al.* (2018) A Pilot Study of Apatinib as Third-Line Treatment in Patients with Heavily Treated Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, **17**, e443-e449. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.02.011>
- [28] Kong, Y., Sun, L., Hou, Z., *et al.* (2017) Apatinib Is Effective for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 105596-105605. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22337>
- [29] Zhu, B., Li, J., Xie, Q., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Apatinib Monotherapy in Advanced Bone and Soft Tissue Sarcoma: An Observational Study. *Cancer Biology & Therapy*, **19**, 198-204. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1416275>
- [30] Li, L., Xiao, S., Zhang, L., *et al.* (2018) An Open Label, Single-Armed, Exploratory Study of Apatinib (a Novel VEGFR-2 Tyrosine Kinase Inhibitor) in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Oncotarget*, **9**, 16213-16219. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23806>
- [31] Miao, M., Deng, G., Luo, S., *et al.* (2018) A Phase II Study of Apatinib in Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **148**, 286-290. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.013>
- [32] 刘秋利, 李婧, 李娟, 等. 阿帕替尼对宫颈癌细胞增殖及化疗敏感性的影响[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(11): 806-809.
- [33] 刘伟, 张建文. 阿帕替尼对宫颈癌 HeLa 细胞体外放射作用的研究[J]. 中国药业, 2017, 26(19): 27-30.
- [34] Xiao, Y., Cheng, H., Wang, L., *et al.* (2020) Clinical Response and Safety of Apatinib Monotherapy in Recurrent, Metastatic Cervical Cancer after Failure of Chemotherapy: A Retrospective Study. *Gynecologic Oncology*, **31**, e2. <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e2>
- [35] Li, N., Wang, Z., Yuan, G., *et al.* (2020) An Oral Small Molecule VEGFR2 Inhibitor, Apatinib, in Patients with Recurrent or Refractory Cervical Cancer: A Real World Study. *Journal of Oncology*, **2020**, Article ID: 3852373. <https://doi.org/10.1155/2020/3852373>
- [36] Yu, J., Xu, Z., Li, A., *et al.* (2019) The Efficacy And Safety of Apatinib Treatment for Patients with Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: A Retrospective Study. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 3419-3424. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S214743>
- [37] Chen, C., Qin, S., Li, Z., *et al.* (2019) A Retrospective Six-Patient Series of Apatinib for the Treatment of Persistent or Recurrent Carcinoma of the Cervix. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 5805-5811. <https://doi.org/10.2147/OTT.S212536>
- [38] Xia, X., Jiang, W., Qi, W., *et al.* (2020) Clinical Efficacy and Safety of Apatinib for the Treatment of Patients with Metastatic, Recurrent Cervical Cancer after Failure of Radiotherapy and First-Line Chemotherapy: A Prospective Study. *Oncology Research and Treatment*, **43**, 649-655. <https://doi.org/10.1159/000510355>
- [39] Funakoshi, T., Latif, A. and Galsky, M.D. (2013) Risk of Hematologic Toxicities in Cancer Patients Treated with Sunitinib: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews*, **39**, 818-830. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.01.004>
- [40] Mackay, H.J., Tinker, A., Winkler, E., *et al.* (2010) A Phase II Study of Sunitinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Cervical Carcinoma: NCIC CTG Trial IND.184. *Gynecologic Oncology*, **116**, 163-167. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.08.012>
- [41] Song, H.F., Liu, X.W., Zhang, H.N., *et al.* (2005) Pharmacokinetics of His-tag Recombinant Human Endostatin in Rhesus Monkeys. *Acta Pharmacologica Sinica*, **26**, 124-128. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00009.x>
- [42] 柯庆华, 周世琼, 胡艳, 等. 重组人血管内皮抑制素(恩度)联合放疗同步治疗中晚期宫颈癌 48 例的近期疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(10): 2066-2068.
- [43] Guo, F., Chen, C., Liang, Y., *et al.* (2020) Efficacy of the Combination of Endostar with Chemotherapy on Stage IVb and Recurrent Metastatic Cervical Cancer. *Journal of Central South University. Medical Sciences*, **45**, 1412-1418.
- [44] 邹怡华, 王侠, 毕春, 等. 恩度联合同步放化疗治疗宫颈癌疗效的 Meta 分析[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(1): 158-163.