·综 述·

肿瘤分子靶向治疗药物的临床应用研究进展

Progress of clinical application of molecular targeted cancer therapy

陈志朋,王德林 (重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400038)

[**关键词**] 肿瘤;靶向治疗;药物
[**中图分类号**] R979.1 [**文献标识码**] B [**文章编号**] 1672-5042(2012)02-0186-03

恶性肿瘤严重威胁人类生命和健康,其发病率和死亡率高居不下,根据世界卫生组织国际癌症研究机构(international agency of research on cancer,IARC)报告,2008 年全球癌症新发病例 1 270 万,死亡病例 760 万,已为人类健康最大杀手[1]。我国研究也表明 2008 年癌症居我国城乡居民疾病死亡原因首位。恶性肿瘤因难以早期发现、诊断及治疗,成为危害人们健康和影响生活质量的严重疾病,如何有效治疗癌症已成为医学研究的重中之重。随着分子生物学技术的进步,从细胞受体和增殖调控的分子水平对肿瘤发病机制的认识进一步加深,一种新的疗法 - 肿瘤分子的靶向治疗为广大癌症患者带来了福音,与之对应的分子靶向药物也不断涌现,因其高选择性和非细胞毒性,对比传统的放、化疗药物,具有更好疗效以及更低毒副作用。现将临床应用的靶向药物及其治疗效果综述如下。

1 靶向药物的分类及作用机制

1.1 单克隆抗体

1.1.1 概述 分子靶向治疗药物按照药物分子大小可分为大分子单克隆抗体(单抗)和小分子化合物两类。单克隆抗体是利用大分子物质(抗体)通过识别受体的胞外可辨区,与生长因子竞争结合受体,抑制信号传导系统的激活,从而抑制癌细胞的增殖和扩散。自 1997 年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准第一个分子靶向药物利妥昔单抗应用于临床以来,随着对肿瘤发生机制的深入研究,分子生物技术的发展,以及人源化抗体制备技术的成熟,靶向治疗药物迅猛发展。目前进入临床试验阶段的治疗性单克隆抗体已有 100 多种,治疗性单抗每年市值高达 150 亿美元以上。已应用于临床的单抗药物有 Zevalin(泽娃灵,替伊莫单抗)、Mylotarg(麦罗塔,吉妥单抗)、Bexxar(百克沙,托西莫单抗)、Mabthera(美罗华,利妥昔单抗)、Erbitux(爱必妥,西妥昔单抗)、Avastin(安维汀,贝伐单抗)、Herceptin(赫赛汀,曲妥珠单抗)、Campath(坎帕斯)等。

1.1.2 肿瘤特异性或相关抗原单抗 肿瘤特异性或相关抗原单抗(prostate specific membrane antigen, PMSA)为高度表达于前列腺癌上皮细胞的细胞表面肽酶,单克隆抗体 J591 是对人体无免疫原性的人源化单克隆抗体,其 PMSA 胞外区结合,再结合放射性核素,可用于雄激素非依赖前列腺癌(HRPC)骨和软组织转移灶的治疗。

1.1.3 肿瘤细胞表面表达的分化抗原单抗 主要有 3 种作用方式:①作用于白细胞膜表面分化抗原 CD20 的单抗药物。Bexxar 是一种鼠源性单抗,以 Tositumaomab 抗体为载体,通过放射性 I^{131} 与非霍奇金淋巴瘤(NHL)癌变的 B-淋巴细胞表面特有白蛋白 CD20 结合后杀灭癌细胞;Mabthera 是一种人鼠嵌合性单抗,能特异性结合抗原 CD20,来介导 B 细胞溶解;Zevalin 是放射性标记单抗,通过识别 CD20 靶点,而粘附到靶细胞表面并释放致死量的放射线来杀灭肿瘤细胞。②作用于白细胞膜表面分化抗原 CD33 的单抗药物。Mylotarg 是重组人源化单抗结合细胞毒药物卡奇霉素的复合物,复合物可被靶细胞胞饮,复合物进入细胞后解离出卡奇霉素,结合 DNA 使其双螺旋断列,导致细胞死亡。③作用于白细胞膜表面分化抗原 CD52 的单抗药物。Campath 是一种人源性单抗,主要作用于 B 和 T 淋巴细胞 CD52 抗原,从而破坏淋巴细胞。

1.1.4 肿瘤细胞膜表面过表达受体单抗 目前主要有表皮生长因子受体(EGFR)、人类表皮生长因子受体-2(HER-2)、胰岛素生长因子 I 受体(IGF-IR)等。①作用于 EGFR 的单抗药物。Erbitux 是一种人鼠嵌合型 IgG_1 单抗,与 EGFR 受体结合区结合,干扰 EGFR 及下游信号激活,抑制细胞分化、转移、血管生成,以及诱导细胞凋亡。②作用于 HER-2 的单抗药物。Herceptin 是一种重组 DNA 衍生的人源化单抗,结合 HER-2 受体后阻碍 HER-2/HER-3、HER-2/HER-4 异源二聚体形成;减少 S 期细胞数量,抑制细胞增殖;逆转细胞因子,减少血管上皮生长因子(VEGF)形成;诱导针对肿瘤细胞抗体介导的细胞毒效应。③针对 IGF-IR 的单抗药物临床前研究发现其效果也非常显著[2]。

1.1.5 血管内皮生长因子及其受体单抗 主要作用方式:①抗 VEGF 的单抗药物。Avastin 是一种重组人源化单抗,特异性结合 VEGF 后阻断 VEGFR 活化,抑制 VEGF 的生物活性,达到抑制肿瘤生长的目的。②抗 VEGFR-2 的嵌合抗体。IMC-1C11 与 VEGFR-2 细胞外区域特异相连,阻止 VEGF 激活 VEGFR-2,有效抑制新生血管形成。

1.2 小分子化合物

1.2.1 概述 小分子化合物能通过细胞膜,在细胞内发生

[**基金项目**] 国家自然基金资助项目(30972999)
[**收稿日期**] 2011-10-19 [**修回日期**] 2011-12-01

作用,抑制 EGFR 或分裂激酶功能域受体酪氨酸激酶的磷酸化和底物磷酸化,来阻断信号传导,从而抑制癌细胞增值和扩散。小分子化合物类靶向治疗药物易于结构修饰或结构改造,不依赖基因作用,不引起免疫反应,更适合临床需要,是肿瘤分子靶向治疗研究的热点。目前大多数都处于临床试验中,已用于临床的有:Glivec(甲磺酸伊马替尼,格列卫),Iressa(吉非替尼,易瑞沙),Tarceva(厄洛替尼,特罗凯),Sorafenib(索拉非尼,多吉美),Suntinib(舒尼替尼,索坦),Lapatinib(拉帕替尼)等。根据药物作用靶点可分为:

1.2.2 分裂激酶功能域受体酪氨酸激酶亚群抑制剂 Glivec/Veenat 为一种小分子化合物,作用于 STI571(酪氨酸激酶第 571 号信号转导)、融合蛋白 Bcr-Abl 等多重亚群和酪氨酸抑制剂,在细胞膜内与底物竞争,抑制 Ber-Abl 酪氨酸激酶磷酸化,阻断肿瘤细胞信号传导,抑制肿瘤细胞生长,诱导其调亡。临床上应用于治疗慢性粒细胞白血病(CML)及胃肠恶性间质瘤(IST)。

1.2.3 表皮生长因子受体酪氨酸激酶家族抑制剂 Iressa/Geftinat 为一种苯胺喹唑啉类小分子化合物,作用于表皮生长因子受体-酪氨酸激酶(EGFR-TK),在细胞膜内与底物中 ATP 竞争,抑制 PTK 磷酸化,阻断肿瘤细胞信号传导,抑制肿瘤细胞增殖,诱导其调亡。临床主要用于治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC),对头颈部肿瘤、前列腺癌及乳腺癌均有疗效。Tarceva 为一种小分子化合物,作用于生长因子受体-酪氨酸激酶(EGFR-TK),抑制 EGFR-TK 磷酸化,阻断肿瘤细胞信号转导,抑制肿瘤细胞生长,诱导其调亡。主要用于治疗晚期和转移性 NSCLC 患者[3]。

1.2.4 多靶点激酶抑制剂 Sorafenib 为一种多激酶抑制剂,是 FDA 批准临床应用的首个多靶点靶向治疗药物。其作用于肿瘤细胞及肿瘤血管丝氨酸/苏氨酸激酶及受体酪氨酸激酶,包括 RAF 激酶,VEGFR-2、VEGFR-3、干细胞因子受体(KIT)、血小板源性生长因子受体 β(PDGFR-β)、Fms 样酪氨酸激酶 3 受体(FLT-3)和 RET 等靶点,既可以通过抑制信号通路传导直接抑制肿瘤生长,又可以通过抑制 VEGFR 等间接抑制肿瘤细胞生长。临床上主要用于治疗晚期肾细胞癌(RCC),对胃肠道间质瘤(GIST)也有较好疗效[4]。Sunitinib 也是一种多靶点分子靶向治疗药物,作用靶点包括 VEGFR 1-3、PDFGR-a/β、c-kit、FLT-3 和 ret 原癌基因(RET)编码的胶质细胞源神经营养因子等,其作用机制同 Sorafenib,抑制肿瘤增殖及新血管形成。用于治疗晚期 RCC 和 GIST。

2 靶向药物的临床应用及效应评价

高选择性靶向药物直接作用于肿瘤细胞,大大提高了药物利用率及治疗效果,对正常细胞杀伤作用明显减轻。靶向药物的治疗策略可概括为:①直接针对肿瘤细胞;②针对血管生成;③针对肿瘤生长和转移的微环境。

2.1 利妥昔单抗

为抗 CD20 单抗,商品名为美罗华,临床上主要用于 B 细胞非霍奇金恶性淋巴瘤(NHL)的治疗。在一项Ⅱ期临床研究中[5],应用美罗华联合白介素治疗复发性 NHL,其治疗总有效率(ORR)为 32%,其中完全缓解率(CR)16%,部分缓解率(PR)16%,中位无进展生存期达 8 个月。而近期临床研究也表明美罗华治疗 NHL,ORR 达 74%,CR 达 50%,中位生存时间达到 23.5 个月,有 24% 患者获得较长缓解期,5 年内无复发。美罗华联合其他药物治疗效果明显优于单药治疗,在Ⅲ期临床试验中,美罗华联合 CHOP 治疗 NHL 患者,CR 达 76%,无事件生存时间(EFS)达 3.8 年;单用 CHOP 治疗方案 CR 为 63%,EFS 仅 15 个月[6]。此外美罗华联合氟达拉滨、ICE、MINE 等化疗方案也在临床应用中取得了显著的疗效,且不增加毒副反应。利妥昔单抗的主要不良反应有细胞因子释放综合征、短暂输液综合征及过敏反应(包括寒战、发热、虚弱、头痛、瘙痒、气管痉挛及轻微低血压等)等。

2.2 西妥昔单抗

抗 EGFR 单抗,商品名为爱必妥,FDA 于 2004 年批准其单用或与伊立替康联用治疗转移性结直肠癌。在一项Ⅲ期临床研究中,采集 572 例化疗失败或不能耐受化疗的转移性结直肠癌患者,随机行西妥昔单抗单药和最佳支持治疗[7]。结果显示,西妥昔单抗组较最佳支持治疗组有明显优势,ORR 8%,与对照组 0 比较 $P<0.001$;两组疾病稳定率(SD)分别为 31.4% 和 10.9%($P<0.001$);OS 比较 6.1 个月和 4.6 个月($P=0.005$)。而 BOND 研究中,CI(西妥昔单抗 + 伊立替康)组 RR 22.9%,疾病进展时间(TTP)达 4.1 个月,对照(伊立替康)组 ORR 10.8%,TTP 为 1.5 个月,西妥昔单抗加伊立替康治疗转移性结直肠癌的效果明显优于单用伊立替康。近期临床试验表明西妥昔单抗联合化疗药物(伊立替康、5-FU、顺铂等)对进展期胃癌也有着显著疗效[8]。而在Ⅲ期临床试验中,西妥昔单抗对 EGFR 高度表达的头颈部鳞癌有效,其不仅有着较好的耐受性且不会加重放化疗毒副反应。EGFR 抑制剂主要副作用为痤疮和皮疹,西妥昔单抗常见副反应为皮肤毒性反应和胃肠道毒性反应(如腹泻、便秘、恶心、呕吐等)。

2.3 曲妥珠单抗

抗 HER-2 单抗,商品名为赫赛汀,FDA 于 1998 年批准其用于转移性乳腺癌患者的治疗。赫赛汀治疗(HERA)试验纳入 5 090 例 HER-2$^+$ 乳腺癌患者,随机分为曲妥珠单抗治疗 1 年、2 年和观察对照组,结果示应用 1 年组与观察组比较,能够使复发危险性减少 46%;2 年无复发生存率曲妥珠单抗组 85.8%,观察组 77.4%($P<0.000\ 1$)[9]。在一项对经赫赛汀加长春瑞滨加希罗达治疗的 HER-2$^+$ 乳腺癌患者跟踪随访研究[10],结果示 ORR 77%,其中 CR 18%,PR 59%,SD 18%,中位缓解时间 14.3 个月,疾病控制率达 93%。赫赛汀对于过度表达 HER-2 的进展期胃癌也有着显著疗效。在国外一项长期临床研究(ToGA 试验)中,纳入了 594 例 HER-2$^+$ 晚期胃癌患者,按 1∶1 随机分为单抗联合化疗组和单用化疗组(对照组),结果示单抗联合化疗组 ORR 47.3%,对照组 34.5%($P=0.017$);中位 OS 13.5 个月,对照组 11.1 个月($P=0.004\ 8$)。赫赛汀联合化疗药物在临床治疗恶性肿瘤已取得较好疗效,单药治疗耐受性好,部分患者会出现轻微副反应(发热、寒战、乏力等),少数患者也可出现心力衰竭等[11]。

2.4 贝伐单抗

抗 VEGF 单抗,商品名为安维汀,2004 年 FDA 批准为第一个血管生成抑制剂用于一线治疗晚期结直肠癌。在Ⅲ期临床研究中,贝伐单抗联合 FOLFIRI 方案与单用 FOLFIRI(对照组)治疗晚期结直肠癌的有效率 RR 为 45%,对照组 35%;无进展生存期 PFS 10.6 个月,对照组 6.7 个月[12]。目前临床上贝伐单抗联合化疗药物已用于结直肠癌、乳腺癌、肾细胞癌、前列腺癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤的治疗[13]。在一项Ⅲ期临床研究中[14],将 NSCLC 患者随机分为贝伐单抗联合化疗药物和单用化疗药物组(对照组)治疗,结果示联合贝伐单抗组 ORR 27%,对照组 10%;OS 12.5 个月,对照组 10.2 个月;PFS 和 SD 也明显长于对照组。贝伐单抗不良反应最常见为高血压、蛋白尿,也有部分患者表现为静脉血栓、出血等。在一项Ⅱ期临床试验中,92 例晚期结直肠癌患者经贝伐单抗联合化疗药物(依立替康、氟尿嘧啶、亚叶酸)治疗后,13% 患者出现高血压,37 例患者出现轻微出血,9 例出现血栓形成。

2.5 甲磺酸伊马替尼

酪氨酸激酶(TK)的小分子选择性抑制剂,商品名格列卫,美国 FDA 于 2001 年批准其用于治疗晚期慢性粒细胞性白血病(CML)患者。在一项长期的临床试验(IRIS 试验)中,纳入 745 例 CML-CP 患者接受格列卫治疗,12 个月时血液学完全缓解率(HCR)为 96%,细胞遗传学完全缓解率(CCR)为 69%,主要分子生物学反应率(MCR)为 53%,其中达到 CCR 和 MCR 患者 54 个月时 PFS 为 97%;持续治疗第 54 个月时,HCR 98%,CCR 86%,MCR 80%[15]。近期临床研究中,伊马替尼治疗 IFN-a 治疗失败的 CML-CP 患者,结果显示 MCR 67%,CCR 57%,6 年总体生存率达 76%,无进展生存率为 61%。格列卫对胃肠道恶性基质细胞瘤(GIST)也有显著疗效,对 GIST 患者疾病控制率达 80%90%[16]。格列卫主要副反应为:水肿、肌肉痛性痉挛、皮疹、头痛、消化道反应(恶心、呕吐)等,极少出现胃肠道出血。

2.6 吉非替尼

EGFR-TK 拮抗剂,商品名为易瑞沙,美国 FDA 于 2003 年批准其用于治疗晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)。在国外的一项临床研究中,引入 626 例 NSCLC 患者,经吉非替尼治疗后,OR 30.8%,中位生存时间(MST)达到 8 个月。吉非替尼作为二、三线药物治疗 NSCLC 的既往临床试验中,疾病有效率 11%18%,症状缓解达 37%82.6%,SD 50%-55%,MST 5.1 ~ 9.9 个月[17]。吉非替尼对晚期头颈部鳞癌也有疗效,临床试验[18]显示:肿瘤反应率 3.9%,MST 达 6.7 个月,18% 的患者生活质量得到改善。吉非替尼的毒副作用轻微,常见的有消化道反应和座疮样皮疹等,患者相对容易耐受。

2.7 索拉非尼

多激酶抑制剂,商品名为多吉美,美国 FDA 于 2005 年批准其用于治疗晚期肾细胞癌。在 Escudier 等人[19]进行的Ⅲ期临床试验中,纳入 903 名晚期肾细胞癌患者,随机分为索拉菲尼治疗组和安慰剂对照组,结果示:ORR 9.7%(其中 CR 0.2%,PR 9.5%),对照组 ORR 1.8%(其中 CR 0,PR 1.8%);SD 73.8%,对照组 52.9%;中位 PFS 172 d,对照组 85 d。索拉非尼对肝癌、非小细胞肺癌以及黑色素瘤等亦有效。在Ⅲ期临床研究中[20],纳入 602 例晚期 HCC 患者,随机分为索拉非尼或安慰剂对照组,CR 43%,对照组 32%;中位 OS 10.7 个月,对照组 7.9 个月;疾病进展时间 TTP 5.5 个月,对照组 2.8 个月。主要毒副反应有手足综合征、皮疹、全身性反应、消化道反应等。

2.8 舒尼替尼

多靶点酪氨酸激酶抑制剂,商品名索坦,美国 FDA 于 2006 年批准其用于治疗 RCC、GIST 等恶性肿瘤。一项Ⅲ期临床试验显示,在治疗 RCC 患者中,舒尼替尼治疗组和 IFN 对照组,ORR 为 31%,对照组 6%($P<0.001$);中位 PFS 为 11 个月,对照组 5 个月($P<0.001$)[21]。在近期的一项临床研究中也证实了舒尼替尼治疗 RCC 的疗效优于 IFN,其 MST 17.3 个月是对照组 8.7 个月的近 2 倍。舒尼替尼也用于治疗晚期 GIST,一项纳入 97 例 GIST 患者的临床试验显示,PR 为 8%,SD 达 6 8%,中位疾病进展时间为 7.8 个月,中位生存时间为 19.8 个月,其中 15 例患者 SD 达 1.5 年[22]。舒尼替尼主要副作用有乏力倦怠、手足综合症、高血压、皮疹、消化道反应等。

3 结语与展望

综上所述,靶向药物在恶性肿瘤治疗中,不仅治疗效果明显优于传统治疗,而且毒副作用也显著减小;靶向药物与化疗或放疗药物联用不但提高治疗效果,甚至可以逆转个体的耐药性。但由于大多数靶向药物应用于临床时间不长,药物潜在不良反应及毒副作用还需长期观察随访。随着分子生物技术的发展、肿瘤发生机制研究的深入,以及新肿瘤靶点的发现,分子靶向药物的设计、开发和临床应用会日益成熟。

[参考文献]

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69 - 90.

[2] Lacy MQ, Alsina M, Fonseca R, et al. Phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the anti-insulin like growth factor type 1 receptor monoclonal antibody CP-751, 871 in patients with multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(19): 3196 - 3203.

[3] Wong MK, Lo AI, Lam B, et al. Erlotinib as maintenance trestment after failure to first-line gefitinib in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 65(6): 1023 - 1028.

[4] Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild advanced stage liver cirrhosis[J]. Oncologist, 2009, 14(1): 70 - 76.

[5] Dang NH, Fayad L, Mclaughlin P, et al. Phase II trial of the combination of denileukin diftitox and rituximab for relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Br-J-Haemato, 2007, 138(4): 502 - 505.

[6] Witzens-Harig M, Reiz M, Heiss C, et a1. Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial[J]. Ann Hematol, 2009, 88(1): 51 - 57.

(下转第 192 页)

ed gene nell-1 is regulated by runx2[J]. J Bone Miner Res,2007,22(1):7 – 18.

[11] Zhang X,Ting K,Bessette CM,et al. Nell-1,a Key Functional Mediator of Runx2, Partially Rescues Calvarial Defects in Runx2 +/- Mice [J]. J-Bone-Miner-Res,2011,26(4):777 – 791.

[12] 周海华,李祖兵. Nel 样 1 型分子对成骨细胞分化的分子调控机制[J]. 国际口腔医学杂志,2010,37(2):166 – 169.

[13] Aaron W. James, Angel Pan, Michael Chiang, et al. A new function of Nell-1 protein in repressing adipogenic differentiation[J]. Biochemical and Biophy-sical Research Communications, 2011, 411 (1): 126 – 131.

[14] Aghaloo T, Cowan CM, Chou YF, et al. Nell-1-induced bone regeneration in calvarial defects[J]. Am J Pathol. 2006 Sep. 169(3):903 – 915.

[15] Cowan CM, Jiang X, Hsu T, et al. Synergistic effects of Nell-1 and BMP-2 on the osteogenic differentiation of myoblasts[J]. J Bone Miner Res,2007,22(6):918 – 930.

[16] Zhu SS, Song DH, Jiang XW, et al. Combined effects of recombinant human BMP-2 and Nell-1 on bone regeneration in rapid distraction osteogenesis of rabbit tibia[J]. Injury,42(12):1467 – 1473.

[17] Lee M , Siu RK , Ting K ,et al. Effect of Nell-1 Delivery on Chondrocyte Proliferation and Cartilaginous Extracellular Matrix Deposition [J]. Tissue-Eng-Part-A,2010,16(5):1791 – 1800.

[18] Li W, Lee M, Whang J,et al. Delivery of Lyophilized Nell-1 in a Rat Spinal Fusion Model[J]. Tissue-Eng-Part-A,2010,16(9):2861 – 2870.

[19] Mori Y,Cai K,Cheng Y,et al. A Genome-Wide Search Identifies Epigenetic Silencing of Somatostatin [J]. Tachykinin-1, and 5 Other Genes in Colon Cancer[J]. Gastro- enterology,2006,131(3):797 – 808.

(编辑:周小林)

(上接第 188 页)

[7] Jonker DJ,O'Callaghan CJ,Karapetis CS,et a1. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer[J]. N Engl J Med,2007,357(20): 2040 – 2048.

[8] Yeh K,Hsu C,Lin C,et a1. Phase Ⅱ study of cetuximab plus weekly cisplatin and 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for the first line treatment of advanced gastric cancer[J]. ASCO Meeting, 2009,27: a4567.

[9] Piccarrt-Gebhart MJ,Procter M,Leyland-Jones B,et a1. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer[J]. N Engl J Med,2005,353(16): 1680.

[10] Chan A,Ganju V,Becquart D,et a1. Multicenter international phase Ⅱ study of oral inorelbine (NVBO), capecitabine(x) and trastuzum-ab (H) triple combination in HER-2 positive metastatic breast cancer (MBC): updated results with a longer follow-up[C]. SABCS,2008: 3151.

[11] Van Cutsem E,Kang Y,Chung H,et a1. Efficacy results from the ToGA trial: A phase Ⅲ study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor re-captor 2(HER2)-positive advanced gastric cancer(GC)[J]. AS-CO Meeting,2009,27: a509.

[12] Kopetz S,Glover KY,Eng C,et a1. Phase II study of infusional5 fluorouracil. 1eucovorin. and irinotecan(FOLFIRI) Plus bevacizumab as first line treatment for metastatic colorectal cancer[J]. Journal of Clinical Oncology,2007,25: 4089.

[13] Adrian J,Mharris,Adrian L,et al. Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer[J]. Lancet Oncology,2010,11(12): 1172 – 1183.

[14] Costanzo D,Mazzoni F,Micol Mela M,et al. Bevacizumab in non-small cell lung cancer[J]. Drugs,2008,68(6): 737 – 746.

[15] Druker BJ,Guilhot F,O'Brien S,et a1. Long-tem bemefits of imatinib (IM) for patients newly diagnosed with chronic myelogenous leukemia in chronic phase(CML-CP): The 5-year update from the IRIS study [J]. J Clin Oncol,2006,24(338s): 6506.

[16] Hochhaus A,Druker B,Sawyers C,et a1. Favorab1e long-term follow-up resu1ts Over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-treatment[J]. Blood,2008,111(3): 1039 – 1043.

[17] Hayashibara K,Satoh H,Shinohara Y,et al. A population-based study of gefitinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. Medical Oncology,2009,26(2): 222 – 227.

[18] Stewart JS,Cohen EE,Licitra L,et a1. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. J Clin Oncol,2009,27(11): 1864 – 1871.

[19] Escudier B,Eisen T,Stadler WM,et al. sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2):125 – 134.

[20] Llovet J,Ricci S,Mazzaferro V,et a1. Sorafenib in advanced Hepa-tocellular Carcinoma[J]. N Eng J Med,2008,359(4): 378 – 390.

[21] Motzer RJ,Hutson TE,Tomczak P,et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med,2007,356(2): 115 – 124.

[22] Shirao K,Nishida T,Doi T,et al. Phase I/II study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate. Invest New Drugs,2009,28: 866 – 875.

(编辑:周小林)