

抗血管形成靶向药物的研究进展

贾 卡 综述, 李 进 审校

Anti-angiogenesis Targeting Drugs: a Review

JIA Ka, LI Jin

[ABSTRACT] The dependence of tumor growth and metastasis on blood vessels makes tumor angiogenesis a rational target for cancer therapy. One of the key mediators of angiogenesis is vascular endothelial growth factor (VEGF), which is an appealing target for anticancer therapy. The development of anti-VEGF/VEGFR agents and the latest clinical data are reviewed, including bevacizumab as a monoclonal antibody to VEGF, sunitinib and sorafenib as VEGFR tyrosine kinase inhibitors, and IMC-1C11 as VEGFR monoclonal antibody.

KEYWORDS: Neoplasm; Angiogenesis; Vascular endothelial growth factor; Anti-angiogenesis; Targeting drug; Biological therapy

【摘 要】 肿瘤的生长和转移离不开肿瘤新生血管,这使得抗血管形成治疗成为肿瘤治疗的重要途径之一。血管内皮生长因子及其受体是抗肿瘤治疗的重要靶点之一。本文主要介绍了近年来抗血管形成治疗的一些最新药物研究成果——包括针对血管内皮生长因子的单克隆抗体——贝伐;针对血管内皮生长因子受体的酪氨酸激酶抑制剂——舒尼替尼、索拉非尼等;以及血管内皮生长因子受体的单克隆抗体 IMC-1C11 等。

关键词:肿瘤;血管形成;血管内皮生长因子;抗血管形成;靶向药物;生物治疗
中图分类号:R730.5;R730.23 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2008)04-0442-05

足够的血管形成以提供充分的营养及氧供是肿瘤生长的必要条件,而新生血管形成的过程依赖于对宿主脉管系统的刺激以生成新生毛细血管,此过程称为血管形成。肿瘤血管靶向治疗已逐步发展成为当今肿瘤研究领域的主攻方向之一。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可直接作用于血管内皮细胞,刺激其发生有丝分裂,从而促进新生血管的生长,是最重要的血管形成因子之一。结直肠癌、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤细胞均有自分泌 VEGF 的功能,发生游走转移的肿瘤细胞在局部可以释放 VEGF 刺激局部血管的形成。VEGF 及其受体在多种肿瘤中表达。如 VEGF 和 Flt-1 在 MM 中高表达,并与疾病进展相关^[1],VEGF 及其受体 Flt-1、KDR 在鼻咽癌中也广泛表达,与鼻咽癌患者的临床特征和预后关系密切^[2]。另外,在非小细胞肺癌、甲状腺癌、非霍奇金淋巴瘤等其它肿瘤中也发挥重要作用。因此,VEGF 被视

为抑制血管形成的最重要的靶向分子之一^[3]。

VEGF 家族包括六种糖蛋白——VEGF-A、-B、-C、-D、-E、PlGF。VEGF-A,即通常所称的 VEGF,是一个热稳定糖蛋白分子,1989 年由 Ferrara 等^[4]在牛垂体滤泡星状细胞培养液中首次分离纯化,属于血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor,PDGF)家族的一个成员,分子量约为 45 ku。目前至少发现 4 种分子量大小的 VEGF——VEGF121、VEGF165、VEGF189、VEGF206,均由同一基因编码,因剪切方式不同形成。VEGF121 不与肝素结合,自由播散,VEGF165、VEGF189 和 VEGF206 与富含硫酸肝素的细胞外介质及细胞表面紧密结合。

大量的研究发现,肿瘤区域新生血管高表达 VEGFR,为肿瘤部位所特有。已发现的 VEGFR 有 3 种——VEGFR1(Flt-1)、VEGFR2 (FLK-1/KDR)、VEGFR3 (Flt-4),由含 7 个免疫球蛋白样结构的

复旦大学肿瘤医院
肿瘤内科,
上海 200032

Department of Medical Oncology,
Cancer Hospital,
Fudan University,
Shanghai, 200032,
P. R. China

通讯作者:贾 卡

Correspondence to: JIA Ka

Tel: 86-21-64430160

Fax: 86-21-64430160

E-mail: 0256277@fudan.edu.cn

收稿日期:2007-03-16

修回日期:2007-11-17

细胞外区、膜区及酪氨酸激酶区组成,均是跨膜受体。其共同特点是催化域内酪氨酸激酶插入区,该酪氨酸激酶的活性通过受体和配体结合而激活,由受体磷酸化而引起细胞内许多酶及其它反应。在细胞的生长和分化中起关键作用且与内皮细胞的增殖和血管生成有关的是 VEGFR2,其主要表达于肿瘤血管内皮细胞,而在肿瘤上皮细胞中不表达或低表达。VEGFR2 能介导形成肿瘤新生血管所需的所有内皮细胞功能,包括内皮细胞增殖、生存、转移、血管形成及保持通透性^[5]。

抗肿瘤血管形成是以血管为目标的靶向治疗,相对于以肿瘤细胞为目标的靶向治疗具有一定的优越性:①因肿瘤血管有其共性,故抗瘤谱广;②部分细胞破坏造成的血管阻塞即可发挥抗肿瘤作用;③抗体进入体内后可直接与 VEGF/VEGFR 结合,不需穿透血管,易进入肿瘤区;④靶向作用稳定,故因内皮细胞突变而导致耐药的

可能性小。⑤除创伤愈合、女性孕期循环等情况外,VEGF 调节的血管形成在成人正常状态下少见,所以针对 VEGF 及 VEGFR 的靶向治疗不会影响其它生理过程^[3]。

1 针对 VEGF 的靶向治疗

1.1 VEGF 单克隆抗体

贝伐(Bevacizumab)是直接作用于 VEGF 的人源化单克隆抗体,含有 93% 人 IgG 骨架及 7%鼠源结合区域,半衰期约 20 d。Kabbinavar 等^[6]开展了一项Ⅱ期贝伐单抗联合 5-FU/LV 治疗晚期结直肠癌的试验,与单独应用 5-FU/LV 进行对照,在有效率(response rate,RR)、肿瘤进展时间(time of tumor progression,TTP)和总生存期(overall survival,OS)方面,联合组均优于对照组。在一项针对转移性结直肠癌患者的Ⅲ期临床试验中,一线治疗应用 IFL(irinotecan 联合 5-FU/LV)方案加用贝伐单抗,无疾病进展生存期(progression-free survival,

PFS)、总生存期在两组中的差距都具有统计学意义(见表 1)。FDA 于 2004 年 2 月批准贝伐单抗作为转移性结直肠癌的一线治疗药物。但对于化疗耐药的患者,贝伐的疗效并不理想,在最近的一项 350 例晚期 CRC 患者中进行的多中心Ⅱ期临床试验证实,依立替康(irinotecan)和奥沙利铂(oxaliplatin)一线治疗后进展的患者,联合贝伐(5 mg/kg)和 5-FU/LV 的客观反应率较低,在审查者评估中为 4%,第三方独立机构的回顾中仅为 1%^[7]。

在用药的安全性层面,与贝伐单抗相关的不良反应主要为高血压、蛋白尿、出血、血栓形成、伤后愈合障碍和胃肠道穿孔,总的严重不良反应的发生率在 10%左右^[6]。

除了结直肠癌,贝伐还能抑制乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、前列腺癌、头颈部肿瘤、肾癌及恶性黑色素瘤等肿瘤细胞的生长。有关贝伐联合化疗药物的Ⅲ期对照临床试验见表 1。

表 1 贝伐与化疗药物合用的Ⅲ期临床试验结果

Table 1 Completed phase III trials for the VEGF-specific antibody bevacizumab with standard contemporary chemotherapy

Tumor type	Stage	Previous treatment	Regimen	Patients enrolled	Outcome of trial	Significant toxicity of bevacizumab with chemotherapy	Reference
Colorectal cancer	Metastatic	No	BV (5 mg/kg)+IFL (2-week cycles)	813	Increased RR (44.8% vs. 34.8%, $P=0.004$); prolonged PFS(10.6 months vs. 6.2 months, $P<0.001$); OS (20.3 months vs. 15.6 months, $P<0.001$)	Hypertension,thromboembolic events, deep thrombophlebitis, bleeding,gastrointestinal perforation	[8]
Breast cancer	Metastatic	Anthracycline /taxane/ Herceptin®	BV (15 mg/kg)+capecitabine (3-week cycles)	462	Increased RR (19.8% vs. 9.1%, $P=0.001$);comparable PFS(4.86 months vs. 4.17 months,HR=0.98); OS (15.1 months vs. 14.5 months)	Hypertension,proteinuria, thromboembolic events, bleeding,pulmonary embolism	[9]
Lung cancer (nonsquamous, non-small cell)	Metastatic	No	BV (15 mg/kg)+paclitaxel/carboplatin (3-week cycles)	878	Increased RR (27.2% vs. 10.0%); prolonged PFS(6.4 months vs. 4.5 months, $P<0.001$); OS (12.5 months vs. 10.2 months, $P<0.007$)	Hypertension,thrombosis, life threatening or lethal bleeding	[10]
Colorectal cancer	Metastatic	5-FU/irinotecan	BV (10 mg/kg)+FOLFOX4 (2-week cycles)	829	Increased RR (22.7 % vs. 8.6%, $P<0.001$); prolonged PFS (7.3 months vs. 4.7 months, $P<0.001$); OS (12.9 months vs. 10.8 months, $P<0.001$)	Hypertension,bleeding, bowel perforation	[11]
Breast cancer	Recurrent/metastatic	No	BV (10 mg/kg)+paclitaxel (2-week cycles)	722	Increased RR(28 months vs. 14 months); prolonged PFS (11.0 months vs. 6.1 months); OS(not available)	Hypertension,proteinuria, bleeding	[12]

5-FU, 5-fluorouracil; BV, bevacizumab; IFL, irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin; FOLFOX4, oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RR, response rate.

1.2 VEGF-Trap

VEGF-Trap 是一种可溶性重组血管内皮生长因子受体, 作用于 VEGF、PDGF、VEGF-B, 通过与 VEGF 结合阻止其与 VEGFR 结合。VEGF-Trap 由 VEGFR-1 的前三个抗原区与一个 IgG 稳定区构成。相对 VEGF 单抗而言, VEGF-Trap 与 VEGF 的结合更紧密, 对 VEGF 功能的抑制更完全。Konner 等^[13]在临床前动物模型中已证实 VEGF-Trap 能有效抑制肿瘤生长和血管形成, 导致肿瘤几乎完全无血供的状态。卵巢癌伴腹水的患者联合使用 VEGF-Trap 与泰素 (paclitaxel), 肿瘤负荷比对照组降低 98%, 生存期延长且未见腹水及转移的增加^[14]。

2 针对 VEGFR 的靶向治疗

2.1 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂

2.1.1 Vatalanib 新合成化合物 Vatalanib (PTK787/ZK222584) 作用位点为 VEGFR1 及 VEGFR2, 但同样对 VEGFR3、c-Kit、PDGFR- β 有抑制作用。已证实 Vatalanib 在实体瘤肝转移患者中剂量大于 750 mg/d 时具有有效减少肿瘤血供作用^[15]。Vatalanib 在小鼠肝癌模型中不仅通过下调 Bcl-2 及 Bcl-x (L)、诱导 caspase-3 分裂等导致微血管密度降低、肿瘤数量减少, 而且剂量依赖性抑制肿瘤细胞 G₁ 及部分 G₂ 至 M 期复制^[16]。Vatalanib 的 I 期临床研究单药治疗结直肠癌肝转移、多形性神经胶质瘤、泌尿生殖系统肿瘤已有报道。Morgan 等^[17]报道以 MRI 参数 (如 Ki) 测量, Vatalanib 可改善血液灌注及血管通透性。在实体瘤肝转移患者 I 期临床研究中, 每天剂量达到 1 200 mg 时未观察到明显的剂量限制性毒性反应。部分实体瘤肝转移患者使用 Vatalanib 后出现皮疹、乏力、恶心等不良反应, 但均为 1~2 度^[15]。但 Vatalanib 联合 FOLFOX4 治疗转移性结直肠癌的两个大型 III 期临床试验未显示理想的结果。在 CONFIRM1 研究中, 共入组 1 168 例转移性结直肠癌患者, Vatalanib 或安慰剂联合应用 FOLFOX 4 作为一线治疗, 在 CONFIRM2 研究中入组了大于 1 000 例依立替康 (irinotecan) 治疗稳定的患者, 采用同样方案, 均未见到无疾病进展生

存期和总生存期的延长。且在此两组实验中均出现了 3~4 度的毒性反应, 如高血压、蛋白尿、血栓、乏力、恶心等^[18]。因此, Vatalanib 联合化疗治疗结直肠癌对比化疗并没有显示出生存方面的获益, 单药治疗的效果还有待进一步研究。

2.1.2 舒尼替尼 舒尼替尼 (Sunitinib, SU11248) 靶向于 VEGFR2、c-Kit、PDGFR- β 及 FLT3。c-Kit 受体的活性结构常在胃肠间质瘤中表达, 胃肠间质瘤常因为 c-Kit、PDGFR-A 激酶区的特异性突变而产生对伊马替尼的耐药, 舒尼替尼是抑制 c-Kit 活性的酪氨酸激酶抑制剂的有力候选者^[19]。一项随机 III 期临床研究证实, 采用舒尼替尼 (50 mg/d, 4 周一个疗程, 间隔 2 周) 治疗 320 例伊马替尼 (imatinib) 耐药的胃肠间质瘤患者, 实验组比对照组的中位肿瘤进展时间显著提高 (27.3 个月和 6.4 个月, $P < 0.001$), 中位 PFS 延长了 4 倍 (24.1 个月和 6.0 个月, $P < 0.001$), RR 为 (6.8% vs. 0%; $P = 0.006$)^[20]。该药物的耐受性良好, 剂量限制性毒性主要包括乏力 (38%)、高脂血症 (24%) 与高淀粉酶血症 (10%)、心脏射血分数下降 (11%), 均未造成不良临床后果^[21]。在 2006 年的 ASCO 年会上, 一项 III 期临床试验的结果奠定了舒尼替尼的一线治疗肾癌的地位: 750 例初治的转移性肾癌患者随机接受了舒尼替尼 (剂量同前) 或 IFN- α (900 MU/次, 每周 3 次皮下注射) 的治疗。与 IFN- α 组相比, 舒尼替尼显著提高了中位 PFS (11 个月和 5 个月, $P < 0.001$) 和肿瘤反应率 (31% vs. 6%, $P < 0.001$)^[22]。在第三方独立机构对因毒副反应退出试验的患者比例及针对生存质量的调查显示, 舒尼替尼组仍然具有明显优势。目前, 采用舒尼替尼一线治疗转移性肾癌可作为除大剂量白介素-2 外的另一种选择。2006 年 1 月, 美国 FDA 已审查通过了舒尼替尼作为肾细胞癌及伊马替尼耐药的进展期胃肠间质瘤的治疗药物。另外最近发现舒尼替尼抑制 FLT-3 及 PDGFR- α 对于有酪氨酸激酶变异的血液系统肿瘤患者有较好的治疗效果, 舒尼替尼与 RAD001 (rapamycin 类似物, 可增强舒尼替尼抑制白血病细胞复制的作用) 联合使用很有希望成为白血病、淋巴瘤的

治疗方案^[23]。其对于乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、前列腺癌的治疗正在 II 期临床试验中。

2.1.3 索拉非尼 索拉非尼 (Sorafenib, BAY 43-9006) 最早作为 Raf 激酶抑制剂被研制成功, 主要用于阻断由于 Ras 基因突变所激活的 Raf/MEK/ERK 通路, 从而达到抗肿瘤效果。随后发现其还可以抑制其他生长因子受体包括 VEGFR-2、VEGFR-3、PDGF- β , Flt-3 与 c-Kit, 是一种多靶点的激酶抑制剂。在 2005 年 ASCO 上发表的一项大规模的 III 期临床随机对照试验结果, 验证了索拉非尼针对以往经免疫治疗失败的转移性肾癌患者的疗效。该试验随机采用索拉非尼 (400 mg, 每天 2 次, 连续口服) 或安慰剂治疗 769 例患者, 中位 PFS 分别为 24 周与 12 周 ($P < 0.001$)。经过 6 周的治疗, 虽然肿瘤缓解率仅为 2%, 但是 78% 的患者病情稳定。安全性方面, 除了手足综合征以外 (6%), 其他 3~4 度毒性发生率均小于 5%, 常见的毒副反应包括腹泻、皮疹、高血压等。后续报道中, 在排除了安慰剂组随后接受索拉非尼的患者资料后, 治疗显著延长了患者的中位总生存期 (19.3 个月和 14.3 个月)^[24]。美国 FDA 已于 2005 年底批准将转移性肾癌列为索拉非尼的治疗适应症。SWOG 0412 试验结果显示, 索拉非尼联合干扰素治疗转移性肾癌后的肿瘤缓解率达 19%。另一项与干扰素比较的 II 期随机对照试验也进行了初期的治疗安全性报道^[25]。2007 年 2 月, SHARP 研究结果公布: 602 例晚期肝细胞癌或原发性肝癌患者, 与安慰剂相比, 索拉非尼可显著延长 OS, 且两组患者严重不良反应发生率无显著差异。

2.1.4 范得它尼 范得它尼 (Vandetanib, ZD6474) 是一种口服给药的小分子 VEGFR2 (KDR) 酪氨酸激酶抑制剂, 同时对 VEGFR 也有一定抑制作用。临床前期试验显示其对胃癌、肝细胞性肝癌、非小细胞肺癌等的增殖、转移有抑制作用。范得它尼治疗复发性多形性脊髓瘤的 II 期临床试验显示: 随着剂量的增加, 可能出现血小板减少、腹泻、皮疹、瘙痒、眩晕、恶心、呕吐、乏力等, 均为 1~2 度, 未显示严重的毒副作用。应

用 100 mg/d 能良好耐受, 可达到阻断 VEGF 传导的血药水平, 但未显示良好的抗肿瘤效应^[26]。Frederick 等^[27]最近研究显示其与放疗联合应用能提高肿瘤控制情况。

2.2 VEGFR 单克隆抗体

IMC-1C11 是一种人鼠嵌合型抗 KDR 抗体 IgG1。IMC-1C11 与 KDR 以高亲和力结合, 与 VEGF 竞争结合到表达 KDR 的人内皮细胞表面, 强有力地阻断 VEGF 诱导的 KDR 和 MAPK 的 p42 与 p44 的磷酸化, 抑制 VEGF 激发的人类内皮细胞的有丝分裂。Posey 等^[28]报告了 IMC-1C11 单药治疗结直肠癌肝转移的 I 期临床试验的结果, 14 位患者中没有观察到明显 3 到 4 度的毒性反应, 4 位患者发生了 1 度微量出血。药代动力学分析证实: IMC-1C11 的血清半衰期是剂量依赖性的, 在 4 mg/kg 剂量水平时血清半衰期约为 67 h。其真正的临床应用价值需要等待临床试验的验证。

2.3 Angiozyme

Angiozyme(RPI4610, CO)属核酶家族, 是化学稳定性整合锤头状核酶, 能特异性降解 Flt-1 的 mRNA, 阻止特异蛋白酶转录。Angiozyme 在临床前期 Lewis 肺癌小鼠模型中可抑制肿瘤转移, 在结直肠癌小鼠模型中肝转移也明显减少。I 期临床试验证实: Angiozyme 在晚期实体瘤患者中有良好的抗肿瘤作用, 且能保持长效血清水平(皮下注射时可保持 24 h), 副作用不明显^[29]。近期 Angiozyme 联合化疗的研究正在进行中, Angiozyme 与卡铂(carboplatin)、泰素(paclitaxel)在晚期实体瘤患者中联合使用, 证明了安全性和有效性, 且无药物间相互药代动力学影响^[30]。

结语: 针对 VEGF 及其受体的靶向治疗正受到越来越多的关注, 大量临床研究证实其能减少肿瘤血管形成, 抑制肿瘤细胞增殖。这些研究给了我们很大的希望, 也在关于靶点、用药时间及剂量方面引发了更进一步的研究。在与其他治疗如化疗、放疗联合应用上, 我们需要更深入地了解血管靶向药物的联合作用机制及各种肿瘤对其的敏感性。近年来, 新的血管靶向药物仍在不断涌现。分子靶向药物的出现, 推动

了临床治疗水平的进步, 如何更加有效地将分子靶向治疗和传统的细胞毒性化疗相结合, 将是未来几年的研究发展方向。

[参 考 文 献]

- [1] 刘俊茹, 罗绍凯, 李 娟, 等. VEGF 及其受体在多发性骨髓瘤中的表达及意义 [J]. 癌症, 2007, 26(6): 652-656.
- [2] 沙 丹, 何友兼. VEGF 及其受体 Flt-1、KDR 在鼻咽癌组织中的表达及意义 [J]. 癌症, 2006, 25(2): 229-234.
- [3] Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer [J]. Oncology, 2005, 69(suppl 3): 11-16.
- [4] Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 161(2): 851-858.
- [5] Collins T S, Hurwitz H I. Targeting vascular endothelial growth factor and angiogenesis for the treatment of colorectal cancer [J]. Semin Oncol, 2005, 32(1): 61-68.
- [6] Kabbinnar F, Hurwitz H I, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(1): 60-65.
- [7] Chen H X, Mooney M, Boron M, et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301 [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(21): 3354-3360.
- [8] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2335-2342.
- [9] Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(4): 792-799.
- [10] Tyagi P. Bevacizumab, when added to paclitaxel/carboplatin, prolongs survival in previously untreated patients with advanced non-small cell lung cancer: preliminary results from the ECOG 4599 trial [J]. Clin Lung Cancer, 2005, 6(5): 276-278.
- [11] Giantonio B J, Catalano P J, Meropol N J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(12): 1539-1544.
- [12] Miller K D. E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2003, 3(6): 421-422.
- [13] Konner J, Dupont J. Use of soluble recombinant decoy receptor vascular endothelial growth factor trap (VEGF Trap) to inhibit vascular endothelial growth factor activity [J]. Clin Colorectal Cancer, 2005, 4 Suppl 2: S81-S85.
- [14] Hu L, Hofmann J, Holash J. sVascular endothelial growth factor trap combined with paclitaxel strikingly inhibits tumor and ascites, prolonging survival in a human ovarian cancer model [J]. Clin Cancer Res, 2006, 11(19 Pt 1): 6966-6971.
- [15] Moss K, Dreys J, Müller M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of PTK/ZK, a multiple VEGF receptor inhibitor, in patients with liver metastases from solid tumours [J]. Eur J Cancer, 2005, 41(9): 1291-1299.
- [16] Liu Y, Poon RT, Li Q, et al. Both antiangiogenesis- and angiogenesis-independent effects are responsible for hepatocellular carcinoma growth arrest by tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584 [J]. Cancer Res, 2005, 65(9): 3691-3699.
- [17] Morgan B, Thomas AL, Dreys J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of

- PTK787/ZK222584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: results from two phase I studies [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(21):3599-3564.
- [18] Roodhart J M, Voest E E. Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Oncologist*, 2007, 12(4):443-450.
- [19] Prenen H, Cools J, Mentens N, et al. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(8):2622-2627.
- [20] Branca M A. Multi-kinase inhibitors create buzz at ASCO [J]. *Nat Biotechnol*, 2005, 23(6):639.
- [21] Motzer R J, Michaelson M D, Redman B G, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1):16-24.
- [22] Motzer R J, Hutson T E, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2):115-124.
- [23] Ikezoe T, Nishioka C, Tasaka T, et al. The antitumor effects of sunitinib (formerly SU11248) against a variety of human hematologic malignancies: enhancement of growth inhibition via inhibition of mammalian target of rapamycin signaling [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(10):2522-2530.
- [24] Escudier B, Eisen T, Stadler W M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2):125-134.
- [25] Ryan C W, Goldman B H, Lara P N Jr, et al. Sorafenib with interferon alfa-2b as first-line treatment of advanced renal carcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22):3296-3301.
- [26] Kovacs M J, Reece D E, Marcellus D, et al. A phase II study of ZD6474 (Zactima, a selective inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase in patients with relapsed multiple myeloma—NCIC CTG IND.145 [J]. *Invest New Drugs*, 2006, 24(6):529-535.
- [27] Frederick B, Gustafson D, Bianco C, et al. ZD6474, an inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase activity in combination with radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(1):33-37.
- [28] Posey J A, Ng T C, Yang B, et al. A phase I study of anti-kinase insert domain-containing receptor antibody, IMC-1C11, in patients with liver metastases from colorectal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 9(4):1323-1332.
- [29] Sandberg J A, Parker V P, Blanchard K S, et al. Pharmacokinetics and tolerability of an antiangiogenic ribozyme (ANGIOZYME) in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(12 Pt 2):1462-1469.
- [30] Kobayashi H, Eckhardt S G, Lockridge J A, et al. Safety and pharmacokinetic study of RPL4610 (ANGIOZYME), an anti-VEGFR-1 ribozyme, in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 56(4):329-336.

[编辑及校对:林志祥]