

## 血管内皮生长因子抑制剂治疗肾癌的研究进展

纪潇朗<sup>1,2</sup>, 刘巍<sup>2</sup>

(1. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193;

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193)

**摘要:** 散发性肾透明细胞癌中存在凡黑普尔-林道基因的突变, 肾癌细胞的生长主要依赖血管内皮生长因子(VEGF), 因此, 以 VEGF 为靶点的药物广泛应用于肾癌的临床治疗。重组性单克隆抗体(如贝伐单抗)和与 VEGF 受体相结合的小分子抑制剂(如舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、瓦他拉尼)临床疗效已得到了验证, 表现出较高的应答率、无进展生存时间的延长并提高了肾癌患者总生存率。就 VEGF 抑制剂的作用靶点、机制、治疗后患者敏感性以及临床试验等做一简要综述, 为抗肿瘤药物研发提供思路。

**关键词:** 血管内皮生长因子; 肾癌; 酪氨酸激酶抑制剂; 凡黑普尔-林道基因; 低氧诱导因子

**中图分类号:** R979.19

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1674-5515(2010)04-0247-05

### Advances in research of vascular endothelial growth factor targeted therapy in renal cell carcinoma treatment

Ji Xiao-Lang<sup>1,2</sup>, Liu Wei<sup>2</sup>

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

**Abstract:** Von hippel-lindau gene mutation is very common in sporadic renal cell carcinoma, and vascular endothelial growth factor(VEGF) plays an important role in the growth of cancer cells. Therefore, VEGF-targeted drugs have been widely used in clinic treatment of renal cell carcinoma. Many VEGF-targeted drugs have been proved good therapeutic effects, including recombinant monoclonal antibodies (such as Bevacizumab) and small-molecule inhibitors that bind with VEGF receptors (such as Sunitinib, Sorafenib, Axitinib, Pazopanib, and Vatalanib). Those medicines prolong the progression-free survival (PFS) and increase total survival rate of patients with renal cell carcinoma. This paper reviews the target site, function mechanism, patient sensitivity and clinic test of VEGF-targeted drugs, so as to provide certain help for the research and development of anti-tumor drugs.

**Key words:** vascular endothelial growth factor; renal cell carcinoma; tyrosine kinase inhibitor; von hippel-lindau gene; hypoxia inducible factor

应用血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂的理论治疗肾癌(renal cell carcinoma, RCC)的方法日趋完善。凡黑普尔-林道(von hippel-lindau, VHL)为抑癌基因, 通过研究从该基因患病家族中提取出的 VHL 基因阐明了肾癌的发病机制。散发性肾癌中存在 VHL 基因的突变, 肾癌细胞的生长主要依赖 VEGF。超过 90% 的遗传性肾癌患者是由于 VHL 的 1 号等位基因(杂合基因)缺失导致的。基因突变(大约 50% 肾癌细胞)<sup>[1]</sup>或是

基因甲基化(有 5%~10% 的情况)导致了 VHL 等位基因的失活。该基因的失活促进了肿瘤细胞的生长。VHL 基因编码 VHL 蛋白, 是 E3 泛素复合肽链连接酶, 是低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)的转录因子, 负责蛋白质的降解、共轭其他蛋白质。若 VHL 基因失活, 则会产生缺陷的 VHL 蛋白, 且 HIF 不会退化。在肾癌及其他实体瘤中, VHL 蛋白也不能与 HIF 在缺氧的状态下结合, 被激活的 HIF 进入细胞核中引起血管内皮生长因子转录以及

促进不同的基因在肿瘤中发挥重要作用。

重组性单克隆抗体（贝伐单抗）与酪氨酸分子抑制剂（舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、瓦他拉尼）作用有相似之处，主要作用机制为抑制 VEGF 以达到阻断肿瘤内血管供养，减少血管数量，降低血管内血流量、体积流量，进而抑制肿瘤的生长、转移。

## 1 舒尼替尼

舒尼替尼（Sunitinib, Sutent, SU11248）是一种多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂，作用于血管内皮生长因子家族受体<sup>[2]</sup>。在舒尼替尼 II 期临床试验中，作用于先前用细胞因子方法治疗失败的 RCC 病人（ $n=169$ ），*po* 每天 50 mg，连用 4 周，停药 2 周，应答率为 45%，无进展生存期（progression-free survival, PFS）为 8.4 个月<sup>[3]</sup>。舒尼替尼用于 RCC 患者 III 期临床试验，舒尼替尼给药组（ $n=750$ ）和  $\alpha$ -干扰素给药组，应答率分别为 31%、6%（ $P<0.001$ ）、PFS 为 11 个月和 5 个月，舒尼替尼给药组疗效显著，且病人不良反应率为 0.42%（ $P<0.001$ ）<sup>[4]</sup>。舒尼替尼组中预测更长 PFS 的基线特征（通过研究者评估）是血红蛋白处于正常值低限，校正钙浓度  $\leq 100$  mg/L，转移灶数量为 0 或 1（ $P=0.0064$ ），从诊断到治疗的时间为 1 年<sup>[5]</sup>。最新报道的总生存时间（overall survival, OS）显示，经过舒尼替尼治疗的患者 OS 为 26.4 个月，而干扰素治疗组 OS 为 21.8 个月（ $P=0.051$ ）。随机接受干扰素、舒尼替尼或其他方法治疗的患者总生存时间的差异显著。与传统的治疗方法比较，舒尼替尼给药能显著延长肾癌患者的生存时间。这些数据均显示了舒尼替尼作为一线药物治疗肾癌的良好前景。

舒尼替尼较高的应答率以及轻微的毒性反应使其作为肾癌治疗药物具有较大的优势，毒性反应主要包括疲乏、手足综合征、腹泻、高血压及甲状腺功能亢进，以及在索拉非尼治疗中亦可见的心脏毒性反应<sup>[6]</sup>。这些毒性反应还包括心脏射血分数下降和心脏局部缺血<sup>[7]</sup>。因此，需要对给药之后有关的毒性反应做更加彻底的、预见性的评价，通过这些评价可以实施更适当的护理和进一步的治疗，使这些治疗药物的危险率与疗效的比率达到最佳平衡。

## 2 索拉非尼

索拉非尼（Sorafenib, Nexavar, BAY43-9006）

是一种小分子的血管内皮生长因子抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、血管生成抑制剂。一项索拉非尼 III 期临床试验，随机将 905 名肾癌患者分为 2 组，其中一组口服索拉非尼，每次 400 mg，每天 2 次；另外为安慰剂组。治疗结果显示给药组 PFS 为 5.5 个月，安慰剂组的 PFS 为 2.8 个月<sup>[8]</sup>。索拉非尼给药组不良反应率为 44%（ $P<0.01$ ），OS 为 17.8 个月；安慰剂组不良反应率为 88%（ $P=0.146$ ），OS 为 15.2 个月<sup>[9]</sup>。III 期临床试验数据在某程度上是对照该药较小范围的 II 期试验（索拉非尼给药与仅用干扰素治疗的 189 名肾癌患者的对照试验）得来的。索拉非尼试验组 PFS 为 5.7 个月，干扰素对照组 PFS 为 5.6 个月<sup>[10]</sup>。目前，相比于干扰素对照组，索拉非尼试验组并没有显著疗效，其原因尚不完全明确，可能是索拉非尼作用于血管内皮生长因子受体的作用较舒尼替尼作用弱的原因。索拉非尼与舒尼替尼的副作用相似，但反应较轻微。对于一些病人，由于索拉非尼毒性比较轻微可将其作为初期治疗的首选药物。目前，可以将索拉非尼用于二线治疗药物，对其机制做进一步研究并且对接受该药治疗后疗效较好的患者做进一步的观察。

## 3 阿西替尼

阿西替尼（Axitinib, AG-013736）为含咪唑结构的多靶点酪氨酸激酶抑制剂，能有效地抑制 VEGF 受体及血小板衍生生长因子受体  $\beta$ （platelet-derived growth factor receptor-beta, PDGFR- $\beta$ ）。应用人肿瘤异种移植小鼠模型研究阿西替尼的疗效，结果阿西替尼具有良好的抑制肿瘤生长及转移的作用。阿西替尼的 II 期临床试验中，52 例 RCC 患者（之前以细胞因子治疗失败的病例），每次口服 5 mg，每天 2 次（持续给药），应答率为 44.2%，其中包括 2 例完全应答和 21 例部分应答的患者，大部分病人的肿瘤均缩小<sup>[11]</sup>。中位持续应答时间为 23 个月，PFS 为 15.7 个月。这些应答率的评估数据显示出该药的优势。因此，可以认为高剂量的阿西替尼可以有效地抑制 VEGF-1、2、3 受体，从而抑制肿瘤的快速增长。应用阿西替尼的不良反应包括腹泻、高血压、蛋白尿、疲劳、恶心和声嘶。服用阿西替尼之后有高血压反应的 30 人，除了 8 例患者（其中 7 例有高血压病史）仍处于高血压的上限，其余患者采取降压治疗后高血压症状均有减轻。高血压及蛋白尿可能是阿西替尼作用于 VEGF 受体造成的。

对给予索拉非尼排斥的 RCC 病人,采用多中心、开放式的 II 期临床治疗<sup>[12]</sup>。口服阿西替尼每天 2 次,每次 5 mg,如果病人耐受性良好则可按比例增加为每天 2 次,每次 10 mg。参加该试验的病人为经索拉非尼治疗(1~8 个疗程)后排斥的病人,62 例(其中 14 个病人之前接受过舒尼替尼的治疗)可评估的病人中 13 例有应答(应答率约为 23%),14 例同时接受舒尼替尼和索拉非尼治疗的病人中有 1 例部分应答,55% 患者的肿瘤都有不同程度地缩小。经 8.1 个月的治疗后,总体中位 PFS 为 7.4 个月。经临床试验表明索拉非尼多用来治疗经一线药物治疗失败的肾癌患者。该药正处于 III 期临床试验阶段。

#### 4 帕唑帕尼

帕唑帕尼(Pazopanib, GW786034)是一种口服小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,选择性抑制血管内皮生长因子受体(vascularendothelial growth factor receptor, VEGFR)-1、2、3,血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ (platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ , PDGFR- $\alpha$ ),血小板衍生生长因子受体 $\beta$ (PDGFR- $\beta$ ),c-Kit(酪氨酸激酶受体)。帕唑帕尼可强烈地抑制内皮细胞的增殖。在帕唑帕尼的随机 II 期临床试验中,250 名转移性肾癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)患者(这些病人均未接受系统的治疗或是之前的 I 期临床试验)接受治疗,84% 的病人疗效良好或仅有中等的风险,应答率为 34.7%,PFS 为 11.9 个月;而其安慰剂对照组 PFS 为 6.2 个月( $P=0.0128$ )。

Sternberg<sup>[13]</sup>报道了一项关于帕唑帕尼的安全性和有效性的 III 期临床对照研究,试验包含 435 例进展期 RCC 患者(其中有 233 例未接受过任何治疗,其余的 202 例是接受过干扰素和白细胞介素等免疫治疗失败的患者),将全部患者按 2:1 的比例随机分为 2 组:帕唑帕尼组( $n=290$ ,每天每次 800 mg);安慰剂组( $n=145$ )。帕唑帕尼给药后的毒性反应表现为抑制 VEGF 所带来的副作用,包括疲劳、腹泻、高血压,还有发病率较低的手足综合征(12% 的患者有不同程度的发病)。

由于帕唑帕尼能迅速发挥出抑制肿瘤生长的作用,从而使病情进展得到有效控制。因此对于一些经过白介素和干扰素等细胞因子或其他药物治疗失败的癌症患者来说,帕唑帕尼为肾癌的治疗带来一线希望。该药于 2009 年 10 月获 FDA 批准上市,

用于治疗进展期肾癌<sup>[14]</sup>。

#### 5 瓦他拉尼

瓦他拉尼(Vatalanib, PTK787, ZK222584)是诺华制药公司与德国先灵制药公司共同研制开发的口服小分子 VEGFR 和 PDGFR 酪氨酸激酶抑制剂,属苯胺吡啶类化合物。其作用机制是通过抑制酪氨酸激酶的磷酸化,阻断信号传导,抑制肿瘤新生血管的形成从而抑制肿瘤的生长。

瓦他拉尼动物实验:大鼠接种 RENCA(murine renal cell carcinoma)细胞 1 周后,肉眼可观察到肾癌发生,10 d 后自发转移至局部淋巴结、肺、腹膜和肝。大鼠接种 RENCA 细胞 1 d 后,接受瓦他拉尼或溶媒给药,直到被处死。每组 15 只大鼠,每 2 天称大鼠体质量。这些患癌大鼠的生存期为 32 d,分 14 d 和 21 d 两阶段测试。

瓦他拉尼耐受性良好,未对动物体质量及整体生活质量有很大的影响。21 d 后,瓦他拉尼给药组大鼠比对照组肿瘤缩小 24%,肺癌的转移率减少了 30%,淋巴结转移减少 44.21%。治疗组动物血管密度降低 48%( $P=0.00031$ );给药组动物的血流量明显减少,为对照组的 44%( $P=0.038$ );治疗组比对照组肿瘤的某些区域的管腔要大,基于先前对于收缩期血流速度的测定,治疗组腹主动脉血流速度有很大减慢,仅为对照组的 44%( $P=0.03$ )<sup>[15]</sup>;治疗组小血管的数量减少 76%( $P=1.95\times 10^{-5}$ ),然而,大血管的数量明显增加:治疗组增加为 307%( $P=0.043$ ),血管直径 $>62.5\ \mu\text{m}$ ,对照组增加 582%( $P=0.015$ )<sup>[16]</sup>;治疗组和对照组大鼠在血管直径、血管内径均存在显著差异,治疗组比对照组血管直径增加 26%( $P=0.0001$ ),血管内径平均增加 20%( $P=0.0001$ )。治疗组的原发肿瘤血管的数量少于对照组,但是血管的直径却大于对照组<sup>[15]</sup>。

瓦他拉尼没有明显的不良反应,经过治疗后原发肿瘤血管密度有了显著的降低,血管密度减少的同时血流量也随着减少,但是并没有肿瘤体积的减小。研究表明血管密度的减少主要是由于微血管密度的显著减少。多普勒检查显示了血管体流量的降低,推测是血管直径扩张的结果。

一项瓦他拉尼 I 期临床试验显示,37 例可评价的患者中 2 例部分缓解、6 例轻度缓解、17 例疾病稳定。疾病进展时间(time to progression, TTP)为 5.5 个月,1 年生存率为 63.7%<sup>[16]</sup>。

## 6 贝伐单抗

贝伐单抗 (Bevacizumab, Avastin) 是一种单克隆抗体, 与人类各种 VEGF 亲和性高, 阻断 VEGF 介导的血管形成。贝伐单抗对于肾癌的疗效最初是在少量随机分组试验中证实的<sup>[9]</sup>。目前, 贝伐单抗进入了一线的研究, 对 649 名之前未接受过治疗的 mRCC 患者进行随机 III 期临床试验, 分别接受贝伐单抗结合干扰素、安慰剂结合干扰素的治疗 (每 2 周重复 1 次, 10 mg/kg), 应答率分别为 31%、13% ( $P < 0.001$ ); PFS 为 10.2 个月及 5.4 个月 ( $P < 0.001$ )。贝伐单抗结合干扰素治疗的危害比率为 0.63 ( $P = 0.0001$ )<sup>[17]</sup>, 贝伐单抗结合干扰素组显示出良好的效果。

另一项贝伐单抗的多中心 III 期临床试验在美国、加拿大的癌症和白血病小组 B 组进行, 除了使用安慰剂和之前的肾切除手术外, 其他用药与上一个试验基本相同<sup>[16]</sup>。试验当中, 接受贝伐单抗结合干扰素使用的治疗组病人 PFS 为 8.5 个月, 单用贝伐单抗治疗组 PFS 为 5.2 个月 ( $P < 0.001$ )。接受贝伐单抗结合干扰素治疗组的危害比率为 0.71 ( $P < 0.001$ )。另外, 前一组的应答率要高于后一组 (分别为 25.5%、13.1%,  $P < 0.001$ )。目前观察到干扰素与贝伐单抗的联合用药比单一干扰素应答率要高、PFS 时间要长, 但干扰素的抗癌作用机制尚不清楚。分析显示, 联合用药中病人减少干扰素的用量之后毒副作用亦有所减轻<sup>[18]</sup>。贝伐单抗与干扰素联合应用的毒性反应 (疲劳、厌食、高血压、蛋白尿) 要比单一使用两种药的毒性反应大。因此, 二者的联合应用需要评估每一个病人的风险、疗效比。由于贝伐单抗、干扰素联合应用的 III 期临床试验得到了良好的效果, 所以贝伐单抗与干扰素联合应用治疗肾癌可能同舒尼替尼一样可以作为治疗癌症的一线药物。该药已经批准在欧洲上市应用, 并将在美国上市。

## 7 VEGF-Trap

耐酒石酸盐酸性磷酸酶 (Trap) 与 VEGF 有很强的亲和力。VEGF-Trap 是一种包含两种不同的血管内皮生长因子受体胞外结构域的融合蛋白, 由 IgG 的恒定区和两种不同的 VEGFR (VEGFR-1, VEGFR-2) 融合而成。VEGF-Trap 是一种有效的 VEGF 抑制剂, 具有抑制 VEGFR-2 磷酸化以及内皮细胞增殖的作用。72 h 的体外细胞实验测试细胞

的增殖, VEGF-Trap 浓度为 0.051  $\mu\text{g/mL}$ , 未见到 RENCA 肿瘤细胞的增殖。肿瘤细胞植入大鼠 3~4 d 后测试 VEGF-Trap 在体内对 RENCA 细胞的抑制率达到  $(87 \pm 14)\%$  ( $n = 11$ ,  $P = 0.007$ )。经过 29 d 的治疗 (每周 2 次) 后, 给药组比对照组存活期延长 27 d, 给药组生存期为  $(62 \pm 8)$  d, 对照组  $(35 \pm 4)$  d ( $P < 0.001$ )。4 周后终止实验, 治疗期间大鼠体质量没有明显的改变。另一项实验表明, 治疗组每周 2 次 ip 给药 (剂量为 10 mg/kg 或 25 mg/kg), 肿瘤抑制率为  $(74 \pm 9)\%$  ( $n = 7$ ,  $P < 0.001$ ), 血管密度比对照组降低 66% ( $P < 0.001$ )。治疗组和对照组肿瘤血管所占面积的比分别为  $(0.58 \pm 0.28)\%$  及  $(1.72 \pm 0.27)\%$  ( $n = 10$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[19]</sup>。

VEGF-Trap 抑制肿瘤的增长与减少血管渗透有关。首先, 治疗组与对照组相比, 由于纤维蛋白的低表达, 治疗组比对照组血浆蛋白的渗出有所降低并且水肿现象有所减少; 其次, 对照组动物的血管直径较治疗组大; 治疗后的肿瘤血管中充满了红细胞以及其他营养物质, 而对照组动物大多都是较空的血管。该区别可以解释治疗组大鼠肿瘤血管流速较慢的原因。

目前, 已有两项经 VEGF-Trap 治疗的实体瘤 I 期临床试验的报道。第一项试验, 38 名患者 (包括 9 名转移 RCC 患者) 接受治疗, 其中 5~6 例接受高剂量的药物, 可评估的 24 例患者当中有 14 例病情稳定 (stable disease, SD) 达到了 10 周, 不良反应包括高血压、蛋白尿<sup>[19]</sup>。第二项试验, 30 例患者接受 VEGF-Trap 静脉注射 2 周, 1 例 RCC 患者 SD 大于 11 个月 (用药剂量为 1.0 mg/kg), 不良反应为踝关节痛、疲劳<sup>[20]</sup>。

## 8 小结

RCC 为难治性恶性肿瘤之一, mRCC 对化疗、放疗耐受, 免疫治疗只有少数人总生存期延长。VEGF 是治疗转移肾癌非常有效的靶点, 分子靶向药物治疗使肾癌治疗变得更有针对性, 有望成为转移性肾癌的标准化治疗, 并可能用于早期肾癌的治疗, 但同时面临着很多问题和挑战。由于这些靶向药物多是细胞生长抑制剂而非细胞毒药物, 故更强调以 PFS 和 SD 作为研究终点, 这些药物在肿瘤缩小这一直观指标上可能无法很好地达到实体瘤应答评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 的评估效果, 故寻找能更好地预

测靶向治疗疗效的生物学标记物和影像学技术来指导个性化治疗显得尤为迫切。

另外,各种药物的组合以最大限度地抑制VEGF和扩大潜在的抗肿瘤作用,已经对这些药物组合的安全性和有效性进行初步评估。辅助性药物的治疗已经在肾癌的高风险、切除、局部治疗的实验中表现出疗效。肾癌治疗已进入了一个新时代,研究者需更加深入地研究肾癌发生、发展的分子通路,进行更为广泛的基础和临床研究,为肾癌治疗带来新的曙光。

#### 参考文献

- [1] Rini B I, Small E J. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-tragerapy therapy in renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (5): 1023-1043.
- [2] Mendel D B, Laird A D, Xin X, *et al.* *In vivo* antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors : determination of a pharmacokinetic relationship [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9 (1): 327-337.
- [3] Motzer R J, Rini B I, Bukowski R M, *et al.* Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2516-2524.
- [4] 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.
- [5] Figlin R A, Hutson T E, Tomczak P, *et al.* Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 6 (24): 5024.
- [6] Rini B I, Tamaskar I, Shaheen P, *et al.* Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99 (1): 81-83.
- [7] Schmidinger M, Zielinski C C, Vogl U M, *et al.* Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (32): 5204-5212.
- [8] 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.
- [9] Bukowski R M, Kabbinavar F F, Figlin R A, *et al.* Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (29): 4536-4541.
- [10] Escudier B, Szylik C, Hutson TE, *et al.* Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (8): 1280-1289.
- [11] Rixe O, Bukowski R M, Michaelson M D, *et al.* Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer:a phase II study [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8 (11): 975-984.
- [12] Rini B I, Wilding G T, Hudes G R, *et al.* Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (27): 4462-4468.
- [13] Sternberg C N. Pazopanib in renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 8 (4): 232-233.
- [14] 田红,贺星. 用于治疗晚期胃癌的靶向抗癌药——盐酸帕唑替尼[J]. *药物评价研究*, 2010, 33 (4): 325-326.
- [15] Drevs J, Muller-Driver R, Wittig C, *et al.* PTK787/ZK 222584, a specific vascular endothelial growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, affects the anatomy of the tumor vascular bed and the functional vascular properties as detected by dynamic enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Cancer Res*, 2002, 62 (14): 4015-4022.
- [16] Wood J M, Bold G, Buchdunger E, *et al.* PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration [J]. *Cancer Res*, 2000, 60 (80): 2178-2189.
- [17] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, *et al.* Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma : a randomized , double-blind phase III trial [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9605): 2103-2111.
- [18] Yang J C, Haworth L, Sherry R M, *et al.* A randomized trial of bevacizumab , an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (5): 427-434.
- [19] Verheul H M, Hammers H, Van Erp K, *et al.* Vascular endothelial growth factor trap blocks tumor growth, metastasis formation, and vascular leakage in an orthotopic murine renal cell cancer model [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (14): 4201-4208.
- [20] Rini Bi, Rathmell W K. Biological aspects and binding strategies of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (2): 741-746.

(收稿日期 2010-06-02)