

# 靶向治疗药物临床应用进展

马力文

(北京大学第三医院肿瘤治疗中心, 北京 100083)

中图分类号: R730.53

文献标识: C

文章编号: 1009-6604(2005)11-0962-03

## 1 概念

肿瘤的靶向治疗是提高肿瘤治疗效果的一条重要途径。靶向治疗是指某种药物在肿瘤部位有相对较高的浓度,能存留较长时间,对肿瘤靶细胞有较强的杀伤活性。靶向治疗药物应具备的条件:体内分布的特异性、靶细胞作用的特异性。单克隆抗体对相应的抗原具有高度特异性,所以单抗是目前靶向药物的发展方向<sup>[1]</sup>。单抗药物研究与开发是生物技术药物(biotechnology medicines)领域的新热点,自1997年以来得到很大发展,Rituxan、Herceptin、Gefitinib、Cetuximab、Bevacizumab和Mylotarg等在美国相继批准应用于临床。

## 2 抗肿瘤单抗药物的分类

抗肿瘤单抗药物一般包括两类:一类是抗肿瘤单抗,包括抗体及其片段;一类是抗肿瘤单抗偶联物,也称免疫偶联物(immuconjugate)。

### 2.1 抗肿瘤单抗药物的作用特点<sup>[2]</sup>

①单抗药物在体内的特异性分布;②单抗药物与靶细胞的特异性结合;③单抗药物对肿瘤细胞的选择性杀伤作用;④单抗药物具有更高的疗效。

### 2.2 抗肿瘤单抗偶联物

抗肿瘤单抗偶联物也称免疫偶联物(immuconjugate)是由单抗与“弹头”药物两部分构成。可用做“弹头”的物质主要有3类:放射免疫偶联物、化学免疫偶联物和免疫毒素。Zevalin是2002年在美国获批准上市的放射免疫偶联物。Mylotarg是由抗CD<sub>33</sub>分子的单抗和抗肿瘤抗生素Calicheamicin构成的偶联物,是第一个于2000年批准上市的化学免疫偶联物。

## 3 生物靶向治疗的临床应用

### 3.1 针对肿瘤的新生血管

肿瘤的新生血管对于肿瘤的发展和转移具有重要意义。如果没有血管供应营养,当肿瘤生长到0.2~0.3mm时,肿瘤细胞将停止生长或死亡<sup>[3]</sup>。早在1971年Folkman就提出通过抑制肿瘤血管来治疗肿瘤。抗肿瘤血管生成可分三大类:①拮抗肿瘤血管生长因子;②抑制内皮细胞增殖和迁移;③针对血管基底膜和细胞外基质。

3.1.1 抗血管内皮生长因子 血管内皮生长因子(vascular epithelium growth factor, VEGF)为生理及病理血管形成的重要调控因子,Bevacizumab(Avastin)为一种新型的抗血管内皮生长因子的单克隆抗体。Avastin特异地与血管内皮细胞受体结合,阻断内皮细胞增殖、迁徙。临床试验已证实Avastin与标准的化疗(5-FU、CPT-11、5-FU、LV)联合使用,在转移性结直肠癌患者显示出良好的治疗效果,优于单独使用IFL方案,其中位生存期为20.3月vs.15.6月,中位疾病进展时间为10.6月vs.6.2月<sup>[4]</sup>。Avastin常见的不良反应为乏力、腹胀、腹泻、厌食、恶心、便秘、呼吸困难、高血压等。

3.1.2 抑制血管内皮细胞增殖 TNF-470是一种人工合成的烟曲霉素类似物,也是第一个用于人的抗血管生成的药物,TNF-470能抑制内皮细胞的增生、迁移,体内试验已证实能抑制胶质细胞瘤的生长,对放、化疗无效的转移性乳腺癌有效。

另一种新药Endostatin即内皮抑素,1997年O'Reilly等发现的Endostatin为胶原X、V、III C末端片段,分子量为20KD。Endostatin的作用靶点为新生血管的内皮细胞。对其它细胞及正常静止的内皮细

胞没有抑制作用,其机理尚不很清楚。通过放射性核素标记Endostatin可以形成完整的“生物导弹—放射免疫偶联物”。如用巯基乙酰三氨基乙酸(MAG3)与Endostatin分子偶联制备MAG3-Endostatin,再通过MAG3螯合<sup>99</sup>Tc或<sup>186</sup>Re,从而获得肿瘤显像或治疗的标记化合物,<sup>99</sup>Tc-MAG3-Endostatin或<sup>186</sup>Re-MAG3-Endostatin就可实现肿瘤显像和生物与放射性靶向治疗相结合的双效治疗<sup>[5]</sup>。

3.1.3 抗血管基底膜和细胞外基质 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)为一种胶原酶的亚型,不仅能降解基底膜上的糖蛋白,还能降解细胞外基质的所有成份,有利于内皮细胞的迁移,从而形成肿瘤血管。Batimastat(BB-94)是一种MMPs抑制剂(MMPis),通过竞争结合MMPs的活性部位而起作用。但这种第1代MMPis可溶性差,口服生物利用度低,只能用于治疗恶性胸、腹水,第2代MMPis Marimastat(BB-2516)也为口服制剂,克服了第1代的缺点,属于广谱型,II期临床试验主要治疗结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌及前列腺癌等,总反应率(overall response rate, ORR)达到58%,毒副反应主要为肌肉疼痛、僵硬感,停药后可消失。现正在进行随机对照的III期临床试验<sup>[6]</sup>。Prinomastat(AG3340)是一种对MMP-2、3、9、14有选择性作用的MMPis,进一步降低了副作用。目前研究人员正在进行与紫杉醇/卡铂联合治疗非小细胞肺癌,与米托蒽醌/泼尼松合用治疗晚期激素不敏感性前列腺癌的临床试验,其他进入临床试验的MMPis包括metastat(COL-3)、neovastat(AE941)、BMS-275291等<sup>[7]</sup>。

### 3.2 针对细胞表面抗原

美罗华(rituximab, rituxan)为人鼠嵌合的特异性抗CD<sub>20</sub>抗原的单克隆抗体,可特异识别CD<sub>20</sub>表达的正常B细胞及异常B细胞,大约93%的B细胞淋巴瘤均表达CD<sub>20</sub>。美罗华选择性地与表达CD<sub>20</sub>的表面抗原结合,再与补体结合,诱导补体介导的细胞毒作用,诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用,从而抑制细胞增殖,诱导凋亡。一项研究报道<sup>[8]</sup>美罗华联合CHOP方案一线治疗侵袭性B细胞淋巴瘤,ORR达94%,二者联合没有增加CHOP方案的毒性;另一随机研究为美罗华/CHOP联合对CHOP方案治疗399例老年弥漫性大B细胞淋巴瘤。结果(complete response rate, CR)(完全缓解率)分别为76%、63%( $P=0.005$ );1年无病生存率(DFS)为83% vs. 68%;2年DFS为70% vs. 57%,均有显著性差异,证实了美罗华与CHOP联合治疗的疗效<sup>[9]</sup>。

美罗华的不良反应主要与输液有关,如寒战、发热、恶心、头疼、皮肤瘙痒、支气管痉挛或低血压等,停止输液后可完全消失。1997年美国FDA首先批准为治疗恶性淋巴瘤的第一个生物靶向药物。

### 3.3 针对生长因子或生长因子受体

表皮生长因子受体(epithelium growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶(TK)信号传导系统活化调节着细胞分化、增殖、凋亡等基本生理功能。人类EGFR家族包括HER-1、HER-2(erbB-2/neu)、HER-3及HER-4。EGFR结构包括细胞外配体结合区、跨膜区及细胞内区即酪氨酸激酶(TK)部分(图1)。TKs是EGFR膜内信号通路的关键部位,配体(EGF、TGF $\alpha$ 等)与两个EGFR结合形成二聚体,激活细胞内TKs及下游信号传导分子(Ras、MEK、MAPK等),再将信号传至核内,调控着细胞增殖、分化、凋亡等生理、病理过程(图2)。这一过程中的任何环节发生改变均可导致生长异常或无控增殖<sup>[10,11]</sup>。大多数恶性肿瘤都与TK活化有关,因此酪氨酸激

酶抑制剂成为抗肿瘤靶向治疗药物的重点研发对象。

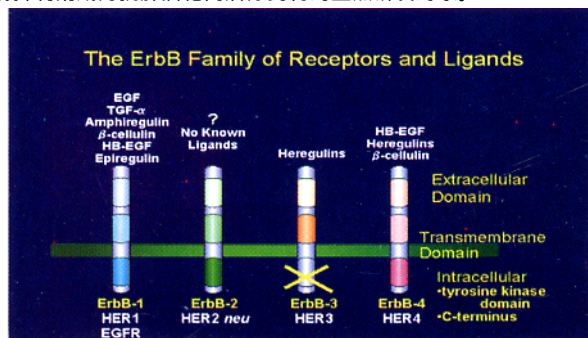


图1 EGFR 家族及结构

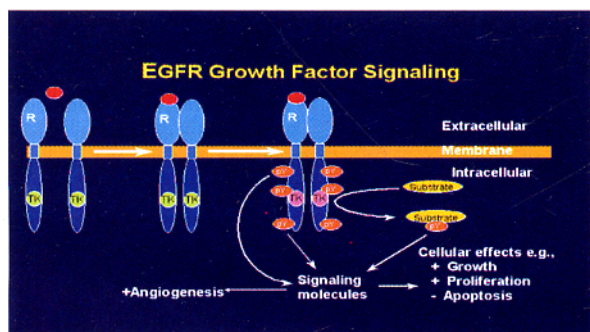


图2 表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶(TK)信号传导系统

3.3.1 Cetuximab( C225 ) Cetuximab( C225 )为一种抗表皮生长因子受体的单克隆抗体( monoclonal antibody, Mab )确切的说是抗 HER-1 人鼠嵌合性 Mab ,特异性的与 EGFR( HER-1 )结合 ,阻断配体( EGF, TGF $\alpha$  )与之结合 ,使信号传导受阻。EGFR 在头颈部肿瘤有 80% ~ 100% 表达 ,结直肠癌有 82% ,胰腺癌、非小细胞肺癌、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌等均有较高表达。临床试验显示 ,治疗结肠癌与化疗药 CPT-11 联合应用较单独用 Cetuximab 效果明显提高 ,RR( 部分缓解率 )17.9% vs. 9.9% ,TTP 126 d vs. 45 d<sup>[12]</sup>。美国 FDA 已正式批准 Cetuximab 用于进展或转移性结直肠癌<sup>[13]</sup>。

目前 ,抗 HER-1 受体的 Mab 除 Cetuximab 外 ,还有人源性的 EMD 72 000 及 ABX-EGFR 正在临床研究中。

3.3.2 Herceptin HER-2 在 25% ~ 30% 的乳腺癌和 20% ~ 25% 肺癌患者中有过度表达。HER-2 过度表达( IHC + + + 或 FISH + + + )提示病变范围广泛 ,化疗不敏感及易复发 ,预后不良。抗 HER-2 过度表达有多种方案①用单抗直接封闭 ,例如 Herceptin ;②小分子物质竞争 HER-2 的 ATP 结合位点 ,使 PTK 的活性消失。例如 PD168393、PD153035 是目前正研究的小分子拮抗剂 ,比单抗更易进入肿瘤局部 ;③通过反义核酸结合 mRNA 抑制 HER-2 翻译。

Herceptin( 赫赛汀 )为抗 HER-2 的单克隆抗体 ,直接封闭 HER-2 的细胞外区域 ,临床试验已证实有较好的抑制肿瘤生长的作用。Herceptin 的疗效与肿瘤表达 HER-2 强度有关 ,高表达者效果好。常规用法为 4mg/Kg 静脉点滴第 1 天 ,以后每周 2 mg/kg 直至病情进展或根据方案决定。1998 年 FDA 批准做为第一个系统研究治疗高表达 HER-2 的转移性乳腺癌的分子靶向药物。Herceptin 单药治疗 ,ORR18% ,Herceptin 与化疗药物( 蒽环类、PTX、DDP、NVB )联合治疗化疗失败的转移性乳腺癌 ,ORR 达 47.6% ,疗效明显优于 Herceptin 单药治疗。另一个国际多中心随机研究 ,入选 188 例蒽环类耐药的转移性乳腺癌随机分别接受 PTX 或 PTX/Herceptin 治疗。结果 ,TTP、MS 及 ORR 分别为 3.6 月 vs. 6.9 月(  $P=0.0001$  ) ,4.5 月 vs. 10.5 月(  $P<0.01$  ) ,17% vs. 42%(  $P<0.001$  ) ,可见联合治疗组有显著优势<sup>[14]</sup>。

在非小细胞肺癌( non-small cell lung cancer ,NSCLC )患者 HER-2 的表达低于乳腺癌 ,有几组 II 期临床研究 Herceptin 联合化疗( GEM/DDP 治疗晚期 NSCLC )其结果不理想 ,故未再深入研究。

3.3.3 Gefitinil( ZD1839 ,Iressa ) Iressa 为一种口服有活性的选择性的、可逆的表皮生长因子受体( EGFR )酪氨酸激酶抑制剂。主要机制为与 TK 结合 ,干扰其活性。EGFR 在多种肿瘤中都有过度表达 ,如大肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌等 ,其中非小细胞肺癌的鳞状细胞癌表达率最高为 57% ~ 92%<sup>[15]</sup> ,但 EGFR 表达水平似乎与治疗效果无明确关系。该药与多种化疗药如铂类、紫杉类、蒽环类、VP-16、Topotecan 等有协同作用。Iressa 已于 2002 年、2003 年相继在日本、美国、澳大利亚等国家批准上市 ,用于治疗化疗失败的非小细胞肺癌 ,特别是对不吸烟女性腺癌和肺泡细胞癌患者效果好。实验研究显示 Iressa 对腺癌效果好 ,可能与肿瘤细胞的 EGFR 或 HER2 表达有关 ,HER2 高表达或 EGFR/HER2 共表达时 ,Iressa 敏感性高 ,而肺癌 EGFR/HER2 共表达率明显高于鳞癌。女性缓解率也高 ,与腺癌比例高有关 ,至于不吸烟者 p 53 及 K-ras 极少突变 ,疗效可能会更好<sup>[16]</sup>。有关 Iressa 作为一线治疗、术后辅助治疗以及 Iressa 疗法的分子基础研究正在进行中。Iressa 的主要副作用为痤疮、皮疹和腹泻 ,停药可已恢复。至于间质性肺病( interstitial lung disease ,ILD ) 2003 年统计全球为 1% ,日本 2% ,ILD 致死率全球 0.37% ,日本 0.70% ,多因素分析原有肺纤维化者 ILD 高达 33%<sup>[17,18]</sup>。

3.3.4 Erlotinib( OSI774 ) Erlotinib( OSI774 )为另一种 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂。Shepherd 等报道了一项 erlotinib 治疗 NSCLC 的三期随机对照研究 ,结果 erlotinib 的治疗优于最佳支持治疗( BSC )。Gatzemeier 等所做的一项 III 期临床研究报告共纳入 1 172 例晚期 NSCLC ,分为 Erlotinib + GEM/DDP 组和安慰剂 + GEM/DDP 组 ,结果无进展生存期( progressiv free survival ,PFS ) 5.5 月 vs. 4.5 月 )中位生存期( middle survival ,MS )均为 10 个月 ,两组无差别<sup>[19]</sup>。TRIBUTE - A III 期研究将晚期 NSCLC 病人随机分为接受紫杉醇/卡铂( TCBP )组(  $n=533$  )和 TCBP 加 erlotinib 组(  $n=526$  ) ,结果显示两组的疗效 ORR( 21.5% vs. 19.3% )、PFS( 5.1 月 vs. 4.9 月 )、MS( 10.8 月 vs. 10.6 月 )无明显差异 ,但在不吸烟人加用 erlotinib 较不加用者生存率有明显提高( MST 为 22 个月 vs. 11 个月 )<sup>[20]</sup>。以上两大随机研究均未证实 Erlotinib 联合标准一线方案治疗晚期 NSCLC 的优势。

3.3.5 Imatinib( STI571 ) imatinib( 伊马替尼 ,Gleevec ,格列卫 ,STI571 )为另一有代表性的酪氨酸激酶抑制剂。imatinib 的作用靶点主要为 C-abl、BCR-ABL、C-Kit 及 PDGFR 等酪氨酸激酶。伊马替尼竞争性的占据 ATP 结合位点 ,通过抑制酪氨酸激酶自身磷酸化、抑制底物磷酸化、抑制 C-fosmRNA 的表达 ,从而抗细胞增殖。

3.3.5.1 治疗慢性粒细胞性白血病 慢性粒细胞性白血病主要为 BCR-ABL 突变 ,伊马替尼通过竞争性占据 BCR-ABL 激酶 ATP 位点而起作用<sup>[21]</sup> ,III 期临床研究已显示较  $\alpha$ -IFN 联合阿糖胞苷的缓解率更高( 95.3% vs. 55.5% , $P<0.001$  )<sup>[22]</sup>。

3.3.5.2 治疗胃肠道间质肿瘤( gastrointestinal stromal tumor ,GISTs ) GISTs 是指细胞形态呈梭形或上皮样 ,偶尔呈多形性的胃肠道间质细胞肿瘤 ,其细胞表面表达 KIT 蛋白 ,CD117 阳性。CD117 为 KIT 蛋白的抗原性抗体。GISTs 中大多数有 KIT 蛋白表达 ,CD117 阳性是其重要标志<sup>[23]</sup>。因此伊马替尼可特异性地阻断 KIT 酪氨酸激酶活化和其配体的依赖性生长 ,在治疗 GISTs 的常规剂量为 400 mg/d ,持续 3 个月 ,无效可增至 600 mg/d 或 800 mg/d 临床受益 32.9% 不良反应为乏力、贫血<sup>[24]</sup>。另一组 746 例晚期 GIST 的初治患者 ,随机给予 Imatinib 400 mg/d 和 800 mg/d 结果 2 年生存率( survival rate ,SR )和 PFS 无差别 ,毒副反应亦无明显不同。对 400 mg/d 组治疗失败的患者改用 800 mg/d 继续治疗 ,仍有 36% 临床受益<sup>[25]</sup>。

KIT 蛋白也在其它肿瘤中表达 ,包括小细胞肺癌( 70% 表达 KIT )、卵巢癌、转移性黑色素瘤、血管肉瘤、尤文氏瘤、精原细胞瘤等。新一代酪氨酸激酶抑制剂如 SU6668、SU6577、SU5416 的应用研究正在进行。

#### 4 单抗药物的发展方向

##### 4.1 抗体的人源化

在临床治疗上使用鼠源性单抗的主要副作用是产生人抗鼠抗体( HAMA )反应。如何解决这一问题 ? 抗体的人源化是单抗药物的发展趋向。人源化抗体的特点是可降低 HAMA 反应。单抗人源化主要是通过基因工程技术制备嵌合抗体( chimeric antibody )或改形抗体( reshaping antibody )。临床已证明嵌合抗体的 HAMA 反应率较鼠源性单抗低 ,在血中半衰期也较长。如已在临床应用的单抗药物

Rituxan 和 Herceptin 均属于嵌合抗体。已有报道<sup>[26]</sup>,利用基因工程技术构建的一种特殊的小鼠 XenoMouse 可产生完全的人源化抗体,所获得的抗 EGFR 单抗在动物模型上已显示很强的抑瘤作用。

#### 4.2 偶联分子的小型化

单抗及其偶联物均为大分子物质。如以 IgG 型、IgM 型单抗为导向载体,以蓖麻毒素 A 链为弹头制成的免疫毒素,其分子量约 180 KD 这样庞大的偶联物分子很难通毛细血管内皮层和细胞外间隙到达实体瘤深部。因此,需要研制小型化单抗药物以提高疗效。这可通过酶切方法,得到单抗 F(ab')<sub>2</sub> 或 Fab 片段,其分子量仅相当于完整抗体的 2/3 或 1/3。通过基因工程技术制备的单链抗体 SCFV,其分子量约为完整抗体的 1/6。

#### 4.3 单抗药物的高效化

单抗药物实际上到达肿瘤细胞的数量有限,要使微量的单抗药物发挥更大的杀伤作用,就需要有高效化“弹头”药物,如常与单抗偶联的化疗药物阿霉素、丝裂霉素、氮甲喋呤等。近年发现的一些对肿瘤细胞具有强杀伤作用的新药,如抗肿瘤抗生素 Calicheamicin 其杀伤活性比阿霉素强 1 000 倍<sup>[27]</sup>。另一种从我国湖北省土壤中分离的一种链霉菌产生的抗肿瘤抗生素 C1027 杀伤作用为阿霉素的 10 000 倍以上,其与单抗连接的偶联物对裸鼠的肝癌、胃癌均有明显疗效<sup>[28]</sup>。

#### 5 展望

肿瘤的生物靶向治疗主要是干预与肿瘤发生发展相关的分子通路,激活宿主对肿瘤的免疫等。随着医学、重组化学、生物技术的发展,会不断寻找到最有价值的分子靶及最有效的拮抗剂,可供利用的新型“弹头”物质也将不断出现,从而提高肿瘤的治疗效果。对于那些已进入临床治疗的药物仍需要扩大研究它们在某些实体瘤辅助治疗、新辅助治疗中的作用,使广大患者都有更多的机会去选择更多的治疗方式,以获得最大的效益,最小的不良反应。

#### 参考文献

- Weiner LM. An overview of monoclonal antibody therapy of cancer. *Semin Oncol*, 1999, 26( 4 Suppl 12 ) : S41 - S50.
- 甄永苏. 肿瘤的靶向治疗. *国外医学·肿瘤学*, 2002, 29( 5 ) : 323 - 326.
- Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82( 1 ) : 4 - 6.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Bevacizumab ( a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor ) prolongs survival in first line colorectal cancer : results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus 5-FU as first line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22 : 3646.
- 李云春, 肖荣贵. 放射性核素诊断和治疗肿瘤的新型载体 : Endostatin . 同位素, 2001, 14( 1 ) : 50 - 53.
- Steward WP. Marimastat ( BB2516 ) : current status of development. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 43( Suppl ) : S56 - S60.
- Steward WP, Thomas AL. Marimastat : the clinical development of a matrix metalloproteinase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000, 9 : 2913 - 2922.
- Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated aggressive non - Hodgkins lymphoma. *J Clin Oncol*, 2001, 19 : 389 - 397.
- Coiffier B. Rituximab in the Treatment of Diffuse Large B - Cell Lymphoma. *Semin Oncol*, 2002, 29( 1 Suppl 2 ) : S30 - S35.
- Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, et al. The erbB signaling network : receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J*, 2000, 19 : 3159 - 3167.
- Wordun JR. The epidermal growth factor and its inhibitor in cancer therapy. *Pharmacol Therapy*, 1999, 82 : 241 - 250.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab ( C225 ) alone or in combination with irinotecan ( CPT - 11 ) in patients with epidermal growth factor receptor ( EGFR ) positive, irinotecan refractory metastatic colorectal cancer ( MCRC ). *Proc Am Soc Clin*

*Oncol*, 2003, 22 : 252.

- Tabernero J, Salazar R, Casado E, et al. Targeted therapy in advanced colon cancer : the role of new therapy. *Annals of Oncology*, 2004, 15( Suppl 4 ) : S55 - S62.
- Slamon DJ, Leyland - Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER - 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER - 2. *N Engl J Med*, 2001, 344 : 783 - 792.
- Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs*, 2000, 60 ( Suppl 1 ) : S15 - S23 ( discussion 4 ) : 1 - 12.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. A phase II trial of ZD1839 ( Iressa ) in advanced non - small cell lung cancer ( NSCLC ) patients who had failed platinum - and docetaxel - based regimens ( IDRAL2 ). *J Clin Oncol*, 2002, 21 : 292.
- Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non - small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer*, 2004, 45 : 93 - 104.
- Kaneda H, Tamura K, Kurata T, et al. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non - small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2004, 46 : 247 - 254.
- Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Result of a phase III trial of erlotinib ( OSI - 774 ) combined with cisplatin and gemcitabine ( GC ) chemotherapy in advanced non - small cell lung cancer ( NSCLC ). *J Clin Oncol*, 2004, 22 : 617.
- Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE - A phase III trial of erlotinib HCl ( OSI - 774 ) combined with carboplatin and paclitaxel ( CP ) chemotherapy in advanced non - small cell lung cancer ( NSCLC ). *J Clin Oncol*, 2004, 22 : 617.
- Deininge MW, Goldman JM, Lydon N, et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR/ABL - positive cells. *Blood*, 1997, 90 : 3691 - 3698.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low - dose Cytarabine for newly diagnosed chronic - phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 994 - 1004.
- Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, et al. Embryonic form of smooth muscle myosin heavy chain ( Semb/MCH - B ) in gastrointestinal stromal tumor and interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 1999, 154( 1 ) : 23 - 28.
- Verweij J, Gasali PG, Zalcber J, et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastro - intestinal stromal tumors ( GIST ) : Interim results of a randomized phase III trial from EROTC - STBSG, ISG and AGITG. . *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22 : 814.
- Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, et al. Phase III dose - randomized study of imatinib mesylate ( STI571 ) for GIST : Intergroups S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22 : 814.
- Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Eradication of established tumor by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. *Cancer Res*, 1999, 59 : 1236 - 1243.
- Lode HN, Reisfeld RA, Handgretinger R, et al. Targeted therapy with a novel enediene antibiotic calicheamicin theta ( I ) 1 effectively suppresses growth and dissemination of liver metastases in a syngeneic model of murine neuroblastoma. *Cancer Res*, 1998, 58 : 2925 - 2928.
- 甄永苏, 邵荣光, 江敏, 等. 抗癌抗生素 C1027 与单克隆抗体偶联物的抗肿瘤作用. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 1994, 2( 2 ) : 94 - 98.

( 收稿日期 2004 - 10 - 20 )

( 修回日期 2005 - 04 - 22 )