

[ 文章编号 ] 1007-385X(2003)03-0219-03

## 酪氨酸激酶抑制剂在抗肿瘤领域的研究进展

邱立华, 姜之馨 综述; 朱晓代 审阅 (天津医科大学附属肿瘤医院化疗科, 天津 300060)

[ 摘要 ] 酪氨酸蛋白激酶是多种肿瘤最常见的生长因子受体, 是信号转导过程中的首要关键步骤。通过阻断酪氨酸激酶可破坏肿瘤细胞的信号传递, 从而达到治疗肿瘤的目的。近年来, 有关酪氨酸激酶抑制剂的研究非常活跃, 出现了诸如 C225, CII033, PKI-166, OSI-774, ZD1839, STI571 等一批新药。OSI-774 和 ZD1839 已使难治性非小细胞肺癌患者的病情减缓。C225 可提高化、放疗的疗效, STI571 在慢性粒细胞性白血病和胃肠间质性肿瘤治疗中取得了突破性进展。酪氨酸激酶抑制剂已成为抗肿瘤疗法中的一个新的有希望的候选药物。

[ 关键词 ] 酪氨酸激酶抑制剂; 肿瘤; 生物治疗

[ 中图分类号 ] R730.54 [ 文献标识码 ] A

细胞内信号转导是目前国内、外的研究热点之一。原癌基因与抗癌基因产物的分布涉及了从细胞膜外至膜内的全部信号传递系统。膜外信号及膜的信号传递是信号转导过程中首要的关键步骤。最典型的例子是生长因子与其受体结合而激活受体。酪氨酸激酶是最常见的生长因子受体, 包括 PDGF, EGF, TGF- $\alpha$ , IGF-1, Insulin, FGF1, FGF2, IL-3 以及 CSF-1 的受体等。通过阻断酪氨酸激酶可破坏肿瘤细胞的信号传递, 从而达到抗肿瘤的目的<sup>[1]</sup>。近年来有关酪氨酸激酶抑制剂的研究非常活跃, 出现了诸如 C225, CII033, PKI-166, OSI-774, ZD1839, STI571 等一批新药, 有的已取得了重大突破性进展, 为肿瘤治疗开启了希望之门。现概要综述如下:

### 1 OSI-774

OSI-774 是一种奎哪唑林类化合物(Quinazoline), 由 OSI Pharmaceuticals 研制。它可选择性地直接抑制人 EGFR 酪氨酸激酶并降低 EGFR 的自身磷酸化作用, 从而导致细胞生长停止并走向凋亡<sup>[2]</sup>。实验表明, 将人的肿瘤标本置于琼脂脂克隆系统中进行培养, 可观察到抗增殖效应是剂量依赖性, 并证实对乳腺癌、非小细胞肺癌以及卵巢癌有效。

OSI-774 的 I 期临床研究在晚期肿瘤患者中进行。方案为每周或每日口服 1 次, 连服 21 d, 休息 7 d, 每 28 天为 1 周期。副作用主要为痤疮样皮疹和腹泻。其中, 剂量限制性毒性为腹泻, 最大耐受剂量 200 mg/d。

OSI-774 的 II 期试验, 采用每日 150 mg 的口服剂量, 入选对象为铂类耐药的晚期非小细胞肺癌和头颈部肿瘤患者。其中非小细胞肺癌 34 例, 且所有肿瘤标本经免疫组化检测为 EGFR 表达阳性。在 15 例可评估疗效的患者中, 有 3 例部分缓解, 另有 3 例病情稳定。头颈部鳞状细胞癌 71 例, 在可评估的 42 例患者中, 3 例部分缓解, 另有 7 例病情稳定。并可观测到可逆性的痤疮样皮疹和腹泻。目前结合化、放疗的联合应用也正在进行中。

### 2 ZD1839

ZD1839(Iressa, AstraZeneca, Wilmington, DE) 是一种苯胺

奎哪唑林化合物(anilinoquinazoline)。该化合物是 EGFR 酪氨酸激酶强有力的抑制剂, 对癌细胞的增殖、生长、存活的信息转导通路起阻断作用<sup>[3]</sup>。实验表明, ZD1839 可使接种在裸鼠上的人实体瘤移植植物生长速度降低、停止、甚至明显消退。另外, 在体外, ZD1839 尚可抑制头颈部肿瘤细胞系 SCC-15 的生长并促进其凋亡。

ZD1839 的 I 期试验: 主要在 5 种肿瘤类型(非小细胞肺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌和头颈部肿瘤)中进行。剂量范围为 50 ~ 800 mg, 方案有 2 种。一种: 每日 1 次, 连用 14 d, 休息 14 d, 28 d 为 1 周期; 另一种: 28 d 的周期内连续给药。副作用有恶心、呕吐、痤疮样皮疹和腹泻。其中剂量限制性毒性为腹泻。最大耐受剂量为 700 ~ 800 mg。

ZD1839 在非小细胞肺癌(150 mg 剂量水平)和前列腺癌(225 mg 剂量水平)可观察到确切的临床疗效<sup>[4]</sup>。总结全球 70 名非小细胞肺癌的 3 个 I 期研究结果, PR 为 9% (6/70)<sup>[5]</sup>。

大量的研究集中在 ZD1839 与化疗一起应用的 III 期观察上, 许多结果令人鼓舞。在某些肿瘤类型中, ZD1839 可提高顺铂、卡铂、草酸铂、紫杉醇、紫杉醇酯、阿霉素、鬼臼乙叉甙、拓扑替康、ralitrexed 以及干扰素的抗肿瘤作用。相反, ZD1839 与吉西他滨联合用药时并不增加其抗肿瘤效果。

### 3 STI571

STI571(Gleecet) 是一种受体激酶抑制剂, 能阻断 ATP 连接到 Bcr-Abl 酪氨酸激酶上, 从而抑制后者的活性。目前已证明它能抑制所有 Abl 激酶, 包括 P210Bcr-Abl, P185Bcr-Abl, V-Abl 和 C-Abl 酪氨酸激酶, 并能抑制 c-Kit 酪氨酸激酶活性, 但不抑制其它酪氨酸、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。随后, 又证实它亦为 PDGF-R 抑制剂。

STI571 I 期研究: 未能达到药物最大毒性限制(DLT), 说明该药相当安全。在剂量  $\geq 300$  mg/d 时, 98% (53/54) 的慢性粒细胞白血病(CML)患者获临床血液学的完全缓解(CR)。一般在给药 3 周内出现。经 5 个月的观察, 细胞遗

传学缓解率为 53% (17/31), 其中 10% 获 CR。在急变期患者中, 55% (21/38) 有效。

STI571 的 II 期临床研究: 在 532 例 IFN 治疗失败的 CML 患者中, 经 3~9 个月的治疗有 28% 的病人获得细胞遗传学的缓解。在 233 例加速期患者中, 44% 获临床血液学的 CR, 21% 获细胞遗传学的缓解。在 260 例急变期患者中, 62% 有效, 中位生存期为 6~9 个月<sup>[9]</sup>。

STI571 不仅在 CML 患者治疗中取得了突破性进展<sup>[7]</sup>, 而且在晚期转移性胃肠间质肿瘤( *gastrointestinal stromal tumors*, GISTs )的治疗中亦取得了突破性进展。GISTs 是从小肠间质的 Cajal 细胞衍变而来。特点为表达原癌基因 *c-kit* 并常有功能获得性 *kit* 突变而导致配体依赖性激酶活性。此种肿瘤对一般治疗肉瘤的化疗方案无效, 治疗极为困难。Blanks 等<sup>[8]</sup> 对 36 名不可切除性转移性 GISTs 患者采用了 STI571 治疗。经免疫组化( IHC )检查 *c-kit* 阳性表达的患者随机分入 400 mg/d 和 600 mg/d 2 组, 均为口服给药。在 35 名可评价病人中以前进行过化疗的占 23 名, 经 1~3 个月的 STI571 治疗 PR 为 54% (19/35), 高低剂量组无区别, 另有 34% (12/35) 的患者病情稳定( SD ), 其中的 3 例接近 PR。总的有效率达 88%。其中 89% 的患者经氟代脱氧葡萄糖-正电子发射型计算机断层( FDG-PET )检查标准摄入减少超过 50%, 说明治疗有效。全组只有 4 例( 11% )疾病进展。

由于 STI571 在 CML 和 GISTs 治疗中的突出作用, 该药已于 2001 年 5 月被 FDA 批准上市。

另外, 在小细胞肺癌( SCLC ), *c-kit* 的表达率为 80%, 临床前期研究表明, STI571 可抑制 SCLC 的生长, 已计划进行临床试验。

#### 4 Cetuximab( C225 )

Cetuximab 是一种免疫球蛋白 G1, 属人嵌合体单克隆抗体, 它能阻断 EGF 的结合和  $\alpha$  生长因子( TGF- $\alpha$  )向 EGFR 的转化。该抗体可竞争性抑制自然存在的配体与受体的结合, 从而抑制了配体诱导的酪氨酸激酶的激活<sup>[9]</sup>。虽然 Cetuximab 只是一种单克隆抗体, 但从作用效果来看, 是 EGFR 上酪氨酸激酶的特异性抑制剂。

临床前期的试验表明, Cetuximab 与化疗、放疗联合应用可显著提高抗肿瘤效果<sup>[10]</sup>。据动物实验及细胞培养实验结果, C225 与阿霉素、顺铂、拓朴替康、或吉西他滨联用, 可产生协同作用。另有研究表明, EGFR 过度表达与放射抵抗相关, 在 A431 肿瘤的异种移植研究中, Cetuximab 可提高局部放疗的疗效, 尤其是在超分割照射的情况下。C225 可增加处于  $G_0/G_1$  期细胞的 Bax 表达, 并诱导凋亡。C225 提高了放射敏感性并进一步放大了放射引起的凋亡效应。

Cetuximab 的 I 期研究: 确定的推荐用法为: 首剂 400 mg/m<sup>2</sup>, 然后每周 250 mg/m<sup>2</sup>。毒副作用是脸部和躯干痤疮样皮疹, 但停药后可消退。过敏反应少见。

临床上对 121 名 5-FU 和 CPT-11 治疗失败的结肠癌患者进行了研究, 发现其中 72% 经免疫组化检查为 EGFR 阳

性。使用首剂 C225 400 mg/m<sup>2</sup>, 其后每周 250 mg/m<sup>2</sup>, 同时联合应用与以前治疗无效时相同剂量的伊立替康( CPT-11 ), 结果有 17% (21/121) 患者获得 PR, 31% 患者病情稳定( SD ), 总共有 48% 的病人获益<sup>[11]</sup>。

近期 M. D. Anderson 肿瘤中心报道了 96 例复发或转移性头颈部肿瘤的治疗情况。对经顺铂( DDP )加紫杉醇或顺铂加 5-氟尿嘧啶( 5-Fu )方案治疗病情稳定( 41 例 )或进展( 22 例 )的患者, 以 C225 400 mg/m<sup>2</sup> 或 250 mg/m<sup>2</sup> 加 DDP75 mg/m<sup>2</sup> 或 100 mg/m<sup>2</sup> 治疗 4 个疗程。结果稳定的病人中获 24% 的 PR 率和 61% 的稳定率; 进展的病人中获 23% 的 PR 率和 27% 的稳定率。结果提示阻断 EDRF, 有可能重新获得对化疗的敏感性。那么, 人们不仅要问 C225 在一线联合方案中使用是不是疗效会更好? 目前有关 C225 + CPT-11 + 四氢叶酸 + 5-FU 对于结肠癌一线治疗的疗效观察研究已经启动。

#### 5 结 语

临床前期的研究表明, 某些肿瘤应用酪氨酸激酶抑制剂可达到治疗肿瘤的目的。达治疗剂量时仅产生轻微的、短暂的副作用, 耐受性良好。OSI-774 和 ZD1839 已使难治性非小细胞肺癌患者的病情减缓。C225 可提高化、放疗的疗效。STI571 已由于其对慢性粒细胞白血病和胃肠间质性肿瘤方面的突出疗效, 而被 FDA 破格批准上市, 成为抗肿瘤领域的一个崭新亮点。至于 EGFR 表达水平是否与疗效相关, 酪氨酸激酶抑制剂与放、化疗的应用顺序等问题, 有待于进一步研究。另外, 细胞传导通路十分复杂, 对细胞内多条通路的阻断能否提高抗癌疗效, 值得人们思索和探讨。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Mendelsohn J. Epidermal growth factor receptor inhibition by a monoclonal antibody as anticancer therapy[ J ]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3: 2703-2707.
- [ 2 ] Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, *et al*. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358, 774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[ J ]. *Cancer Res*, 1997, 57: 4838-4848.
- [ 3 ] Baselga J, Averbuch SD. ZD1839( 'Iressa' ) as an anticancer agent [ J ]. *Drugs*, 2000, 60: 33-40.
- [ 4 ] Dazzi C, Cariello A, Maioli P, *et al*. Prognostic and predictive value of intratumoral microvessels density in operable non-small cell lung cancer[ J ]. *Lung Cancer*, 1999, 24( 2 ): 81-88.
- [ 5 ] Kris MG, Herbst R, Rischin D, *et al*. Objective regressions in non-small cell lung cancer patients treated in phase I trials of oral ZD1839( Iressa ), a selective tyrosine kinase inhibitor that blocks the epidermal growth factor receptor( EGFR)[ J ]. *Lung Cancer*, 2000, 29( suppl 1 ): 72-77.
- [ 6 ] Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, *et al*. Phase II study of STI571, a tyrosine kinase inhibitor in patients with resistant or refractory Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia[ J ]. *Blood*, 2000, 96: 470-475.

[文章编号] 1007-385X(2003)03-0221-02

## EGFR 单抗与肿瘤治疗进展

范建华<sup>1,2</sup>综述; 赵建阳<sup>1</sup>, 成国祥<sup>1,2</sup>审阅 (1. 上海转基因研究中心, 上海 201203; 2. 同济大学基础医学院, 上海 200331)

**[摘要]** 表皮生长因子受体(EGFR)是原癌基因 *c-erb-B1* 的表达产物。通过与其配体结合而表现出生物学效应,其过表达和突变体借助于信号转导使细胞生长失控和恶性化,从而导致肿瘤的发生。基于此优点成为目前肿瘤治疗的新靶点。制备出针对其的特异性抗体将给肿瘤治疗带来新的希望。

**[关键词]** 表皮生长因子受体(EGFR); 单克隆抗体; 肿瘤治疗

**[中图分类号]** R730.5 **[文献标识码]** A

单克隆抗体治疗是近年来兴起的一项治疗肿瘤的方法,其高均一性、高特异性和安全的特点给肿瘤治疗带来了新希望。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达于多种肿瘤组织,与肿瘤的发生、发展有密切关系。

### 1 过表达 EGFR 与肿瘤的关系

EGFR 是一种跨膜糖蛋白,分子量为 170 kD,广泛分布于人体各组织的细胞膜上<sup>[1,2]</sup>。其在大多数肿瘤中(如膀胱癌、非小细胞肺癌、卵巢癌,头颈部鳞癌、乳腺癌、胶质细胞瘤、胰腺癌、胃癌、前列腺癌、食管癌等)过表达和(或)突变,借助于信号转导使细胞生长失控和恶性化<sup>[3]</sup>。在各种肿瘤组织中表达率不同,且与肿瘤的分化程度、恶性程度及浸润程度密切相关。

### 2 EGFR 突变体与肿瘤的发生、发展

EGFR 突变一般发生在胞外区,极少发生在跨膜区和酪氨酸激酶区。这些突变体广泛存在于肿瘤细胞而正常组织不表达。目前发现 3 种 EGFR 胞外缺失突变体:EGFRv I, EGFRv II, EGFRv III。以 EGFRv III 最常见<sup>[4]</sup>。EGFRv III 大多由于基因重排引起。虽然失去了配体结合区,但可自身磷酸

化及自身活化酪氨酸激酶,刺激细胞的增殖效应。

### 3 EGFR 单抗用于肿瘤治疗

#### 3.1 抗过表达 EGFR 单抗

##### 3.1.1 ABX-EGF

Abgenix 公司使用 XenoMouse 技术已制造出人源化 IgG2 单克隆抗体 ABX-EGF。与 EGFR 有较高的亲和力( $5 \times 10^{-11}$  mol/L),且半衰期长。可阻止表皮生长因子 EGF、转移生长因子 TGF- $\alpha$  与多种表达 EGFR 的人肿瘤细胞系的结合,抑制 EGF 依赖肿瘤细胞的激活。在裸鼠及人体内 ABX-EGF 阻止肿瘤的发生<sup>[5]</sup>,而对 EGFR 阴性肿瘤无影响。

##### 3.1.2 IMC-C225(cetuximab)

IMC-C225 是针对 EGFR 胞外区的人鼠嵌合抗体<sup>[6]</sup>。它能结合于 EGFR 胞外区阻止与天然配体的结合。在表达 EGFR 的肿瘤组织中显示了抗肿瘤活性。且半衰期较长。其有效性涉及多种机制<sup>[7]</sup>,如:阻止细胞周期进展、诱导凋亡、抑制血管增生、抑制转移,并且有提高肿瘤细胞对放疗化疗反

**[基金项目]** 上海市科技发展基金(024319105)

**[通讯作者]** 成国祥

[7] Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, *et al.* Activity of aspecific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome[J]. *N Eng J Med*, 2001, 344: 1038-1042.

[8] Blanke CD, Mehren M, von Joensuu H, *et al.* Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors(GISTs) expressing C-KIT(CD117)[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 1-10.

[9] Baselga J, Mendelsohn J. Receptor blockade with monoclonal antibodies as anticancer therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 1994, 64: 127-

154.

[10] Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: Inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 2166-2174.

[11] Saltz L, Rubin M, Hochster H, *et al.* Cetuximab (IMC-C225) plus Irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR)[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 3-9.

**[收稿日期]** 2003-03-29

**[修回日期]** 2003-06-10

应的能力<sup>[7]</sup>。在复发性和难治性肿瘤中显示了较好的疗效。其杀肿瘤细胞存在剂量依赖性。其阻止细胞周期进展主要是通过增加周期蛋白激酶抑制剂( CDKI )p27<sup>kip1</sup> 蛋白水平而诱导细胞停留在 G1 期<sup>[7]</sup>。IMC-C225 还能抑制肿瘤组织内部的异常血管增生。具有下调肿瘤表达的多种促血管增生因子,如转移生长因子( TGF $\alpha$  )、血管内皮生长因子( VEGF )、白介素-8( IL-8 )和纤维生长因子( FGF )等。临床 II 期试验显示明显优于常规治疗法。临床 III 期试验正在研究中<sup>[8]</sup>。

### 3.1.3 MAB528 与 MAB225

MAB528, MAB225 是针对 EGFR 胞外区的鼠源性抗体<sup>[9]</sup>。它们与 EGF, TGF $\alpha$  和 EGFR 有相似的亲和力,竞争性 EGFR 配体结合区结合,减低酪氨酸激酶的活化。能明显抑制培养细胞及裸鼠肿瘤移植物的增殖。

### 3.1.4 其它

EMD55900<sup>[10]</sup>, ICR62<sup>[11]</sup>是鼠源性单克隆抗体。在头颈部上皮性肿瘤体外试验显示了抗增生活性。CIBCNSH3<sup>[11]</sup>也是针对过表达 EGFR 肿瘤的单克隆抗体。体外实验 CIBCNSH3 与过表达 EGFR 细胞共育,发现 98% 细胞死亡。显示了其治疗价值。

## 3.2 抗缺失突变性 EGFR 单克隆抗体及多肽

### 3.2.1 PEPHC1

PEPHC1 是人工合成多肽<sup>[12]</sup>。它可与突变型和野生型 EGFR 胞外区结合。抑制 EGFR 与配体结合,阻断信号传导通路。

### 3.2.2 MAB806

MAB806 与突变型 EGFR 有较高亲和力(  $1 \times 10^9$  m<sup>-1</sup> )<sup>[13]</sup>,且特异性结合于缺失突变的基因融合区。实验证实了 MAB806 与高表达突变型 EGFR 的肿瘤细胞结合,可克服对正常组织的损坏。

### 3.2.3 L8A4 和 3C10

L8A4 和 3C10 是针对缺失突变型 EGFR 胞外区连接处多肽的单克隆抗体<sup>[14]</sup>。作用机制与 MAB806 相似。

### 3.2.4 MR1 和 Ua30:2

MR1 和 Ua30:2 是针对 EGFRv III 缺失突变的基因融合区的 ScFv。即针对合成含 17 氨基酸多肽( LEEKKGNYVVDH-SGGC )的单链抗体<sup>[15]</sup>。ScFv 具有以下特点:良好的肿瘤组织穿透性、无交叉反应,副作用小,疗效高。

## 4 展望

由于 EGFRv III 仅表达于肿瘤组织,它的特异性单抗就显示了良好的前景。目前基于 EGFR 的单克隆抗体研究较多且有的已应用于临床阶段,但大多为鼠源性,人抗鼠抗体( HAMA )产生不可避免。因此尽快制造出人鼠嵌合抗体和纯人源化抗体势在必行,这也必将成为临床肿瘤治疗的一重大突破口。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Alan Wells. Molecules in focus EGF receptor[ J ]. Int J Biochem Cell Biol, 1999, 31: 637-643.
- [ 2 ] Jill L, Reiter, Nita J. Mairle. A 1.8 alteration transcript form the human epidermal growth factor gene encodes a truncated form of the receptor[ J ]. Nucleic Acids Res, 1996, 24: 4050-4056.
- [ 3 ] Jose B. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy[ J ]. Oncologist, 2002, 7( 4 ): 2-8.
- [ 4 ] 王承兴. 以 EGFR 及其突变体为靶点的肿瘤治疗[ J ]. 国外医学生理病理与临床分册, 2000, 20( 2 ): 137-140.
- [ 5 ] Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy[ J ]. Hematology, 2001, 38: 17-13.
- [ 6 ] Herbst RS, Langer CJ. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: The emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancer[ J ]. Semin Oncol, 2002, 29( 1 ): 27-36.
- [ 7 ] Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: Target the epidermal growth factor receptor[ J ]. Clin Cancer Res, 2001, 7: 2958-2970.
- [ 8 ] Nasu S, Ang KK, Fan Z. C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody enhances tumor radiocurability[ J ]. Int J Radiat Biol Phys, 2001, 51( 2 ): 474-477.
- [ 9 ] Rusch V, Mendelsohn J, Dmitrovsky E. The epidermal growth factor receptor and its ligand as therapeutic targets in human tumors [ J ]. Cytokine Growth Factor Rev, 1996, 7: 133-141.
- [ 10 ] Herbst RS. Monoclonal antibody to target epidermal growth factor receptor positive tumors[ J ]. Cancer, 2002, 94( 5 ): 1593-1611.
- [ 11 ] Lormea LA, Keppler-Hafkemeyer A, Beers RA, et al. Recombinant immunotoxins specific for a mutant epidermal growth factor receptor: Targeting with a single chain antibody variable domain isolated by phage display[ J ]. Med Sci, 1996, 93: 14815-14820.
- [ 12 ] Compas MJ, Kuan CT, O'Connor-McCourt MD, et al. Design of novel small peptide targeted against a tumor-specific receptor[ J ]. Biochem Biophys Res, 2000, 275( 2 ): 631-636.
- [ 13 ] Johns TG, Stockert E, Ritter G, et al. Novel monoclonal antibody specific for the de2-7 epidermal growth factor receptor that also recognizes the EGFR expressed in cells containing amplification of the EGFR gene[ J ]. Int J Cancer, 2002, 98: 398-408.
- [ 14 ] Reist CJ, Batra SK, Pegram CN, et al. *in vitro* and *in vivo* behavior of radiolabeled chimeric anti-EGFRv III monoclonal antibody: Comparison with its murine parent[ J ]. Nucl Med Biol, 1997, 24( 7 ): 639-647.
- [ 15 ] Ohman L. A new antibody recognizing the VIII mutation of human epidermal growth factor receptor[ J ]. Tumor Biol, 2002, 23: 61-69.

[ 收稿日期 ] 2003 - 02 - 20

[ 修回日期 ] 2003 - 05 - 05