

[ 文章编号 ] 1007-385X( 2007 )03-0296-05

## 肺癌的抗体治疗的研究进展

## Antibody treatment of lung cancer: recent progress

李 冕<sup>1</sup>综述;田野苹<sup>2\*</sup>,孙卫民<sup>2</sup>审阅( 1. 第二军医大学学员队;2. 第二军医大学免疫学研究所,上海 200433 )

[ 摘 要 ] 肺癌的传统疗法效果不够理想,用抗体治疗肺癌是一较为有效的方法。目前主要有 5 类抗体用于治疗肺癌:( 1 )西妥昔单抗( Cetuximab )、ABX-EGF( Panitumumab )、Matuzumab( EMD72000 )和曲妥珠单抗( Herceptin )等,这类抗体通过结合肿瘤细胞表面分子抑制细胞生长,具有较好的疗效,是目前研究的热点;( 2 )贝伐单抗( Bevacizumab ),通过抑制肿瘤新生血管形成,阻断肿瘤的营养来源和转移通道,达到治疗肿瘤的目的;( 3 )BEC2、3F6 和 3F6ScFv,它们作为治疗性抗独特型抗体疫苗可以激活免疫系统,诱导抗肿瘤反应,临床应用还有待进一步研究;( 4 )抗体偶联效应分子,如<sup>90</sup>Y-CC49、<sup>131</sup>I-chTNT 和 5F11-DOX 可以靶向杀伤,作用更有针对性,减少正常组织受损;( 5 )Catumaxomab( removab )和 OKT3 × Antag2,作为双特异性抗体可以联接肿瘤细胞和免疫效应细胞,增强杀伤作用。抗体治疗肺癌可以弥补传统治疗的不足,抗体治疗与传统治疗联合应用可有效提高对肺癌的疗效。

[ 关键词 ] 肺癌; 治疗; 抗体

[ 中图分类号 ] R734 [ 文献标志码 ] A

肺癌居我国恶性肿瘤死因的首位,80% 临床初次确诊的病例已经为晚期。现有的手术、放疗、化疗等传统方法治疗效果不理想,急需开发新的治疗药物。近年来,随着医学分子生物学理论和技术的发展,用抗体治疗肺癌已成为一条很有前景的途径。抗体治疗是指用各种特异性抗体或抗体片段治疗疾病,是当前医药研究领域的热点之一。

抗体治疗肺癌的主要策略和机制包括:( 1 )结合肿瘤细胞表面分子,抑制肿瘤细胞生长;( 2 )抑制肿瘤新生血管形成,限制肿瘤的生长和转移;( 3 )治疗性抗独特型抗体疫苗激发免疫应答;( 4 )偶联效应分子,靶向杀伤肿瘤细胞;( 5 )双特异性抗体增强效应细胞的杀伤作用。本文从以上几方面对肺癌治疗性抗体的研究进展和应用现状作一综述。

## 1 结合肿瘤细胞表面分子的抗体治疗

抗体结合肿瘤细胞表面分子,主要是通过阻断刺激细胞持续分裂增殖的信号来抑制肿瘤生长,或通过诱导凋亡和细胞杀伤作用达到治疗肿瘤的目的。目前研究报道较多的是抗表皮生长因子受体( epidermal growth factor receptor, EGFR )的抗体用于肺癌治疗。EGFR 具有酪氨酸蛋白激酶活性,其介导的信号途径在细胞生长与分化中有重要作用。已有研究表明,EGFR 在人肺癌中高表达,尤其是非小细胞肺癌( non-small-cell lung cancer, NSCLC ),使得表皮生长因子( epidermal growth factor, EGF )通过与 EGFR 的相互作用,刺激细胞持续分裂增殖,导致肿瘤生长<sup>[1]</sup>。已进入临床试验的抗 EGFR 抗体主要有西妥昔单抗( Cetuximab, 商品名为 Erbitux, 爱必妥 )、ABX-EGF( Panitumumab, 商

品名为 Vectibix )、Matuzumab( EMD72000 )和曲妥珠单抗( Trastuzumab, 商品名为 Herceptin, 赫赛汀 )。

Cetuximab 是目前最有效的抗 EGFR 人/鼠嵌合抗体,可选择性地与 EGFR 结合,竞争抑制 EGF/TGF- $\alpha$  与 EGFR 的结合。I / II 期临床研究显示<sup>[2]</sup>: 给 31 例 NSCLC 患者先注射 Cetuximab( 400 mg/m<sup>2</sup> ),1 周后用标准紫杉醇/卡铂治疗,每 3 周 1 次( 225 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天 ),接着每周注射 1 次 Cetuximab( 250 mg/m<sup>2</sup> ),患者病情恶化或不能耐受毒性后停止用药,出现的主要毒性反应是皮疹( 84% ,其中 3 级的占 13% );药物代谢动力学显示 3 种药物间没有相互作用,其中 8 例( 26% )有抗肿瘤效应。随访 19 个月后显示:平均疾病恶化时间 5 个月,平均存活时间 11 个月,1 年和 2 年存活率分别为 40% 和 16%。表明三者联合治疗的安全性好,临床效果优于单用紫杉醇和卡铂。另外,对 35 例 NSCLC 患者<sup>[3]</sup>用 Cetuximab、卡铂和 2,2-二氟脱氧胞嘧啶核苷( gemcitabine )进行了联合治疗:第 1 周静脉注射 Cetuximab( 400 mg/m<sup>2</sup> ),以后每周注射 1 次( 250 mg/m<sup>2</sup> );注射卡铂[ ( 药物总量 5 mg/( L · h ) , 第 1 天 ) ]和 1 000 mg/m<sup>2</sup> 的 gemcitabine( 第 1 天和第 8 天 ),每 3 周 1 次。结果显示,主要不良反应是痤疮样疹( 88. 6% )、皮肤干燥( 34. 3% )、无力/皮肤病症( 31. 4% )、口腔炎( 25. 7% )、发热/寒战( 20% )、恶心/呕吐( 17. 1% )。这些不良反应都比较轻,但有 1 例因为发生 3 级超敏反应而退出试验。可评估的 35 例病

[ 作者简介 ] 李 冕( 1986- ),男,福建莆田人,本科,主要从事生物技术方面的研究

\* Corresponding author. E-mail: typimm@ hotmail. com

例中,10例(28.6%)有部分反应,21例病情稳定。平均疾病恶化时间为165 d,平均存活时间为310 d。实验表明疾病反应率和平均存活率均较高,3药联合治疗产生的不良反应可以接受,而大多数3级不良反应是由化学药物引起的。

ABX-EGF为抗EGFR的高亲和力的人源性IgG<sub>2</sub>抗体,由转基因鼠产生。用ABX-EGF联合标准紫杉醇/卡铂对19例NSCLC患者的治疗分成3组进行<sup>[4]</sup>,即1.0 mg/kg组(6例)、2.0 mg/kg组(7例)及2.5 mg/kg组(6例),每周注射1次ABX-EGF联合标准紫杉醇/卡铂,3周为1疗程,共6个疗程。结果显示,1例(1.0 mg/kg)有完全反应(5%),4例(2例2.0 mg/kg,2例2.5 mg/kg)有部分反应(21%)。不良反应主要是皮疹,总体为89%;1.0 mg/kg组为83%;2.0 mg/kg组为100%;2.5 mg/kg组为83%,表明发生不良反应与剂量无关。有4例(1例1.0 mg/kg,3例2.0 mg/kg)因为发生皮肤毒性反应而终止或减少注射ABX-EGF。药物代谢动力学表明ABX-EGF有剂量依赖性,且与标准紫杉醇/卡铂联用有较好的耐受性。此法的临床疗效正在研究之中。

Matuzumab是能与EGFR特异结合、阻断EGFR活性的人源化IgG<sub>2</sub>单克隆抗体。18例EGFR阳性的NSCLC患者经过化学治疗(9例)或预处理(9例)后,每周注射1次Matuzumab(分100、200、400、800 mg剂量组),每3周注射1次紫杉醇(175 mg/m<sup>2</sup>),每周评价不良反应1次。结果显示,预设的最大剂量800 mg并不是最大耐受剂量,注射800 mg的Matuzumab的患者中有1/3发生4级中性粒细胞减少症,但在1周内好转,另外5例没有剂量限制性毒性。与Matuzumab相关的最常见的不良反应是1或2级痤疮样皮疹(14例),没有其他更严重的不良反应。2级毒性包括瘙痒(2例)、支气管痉挛(1例)、脑裂(1例)、腹痛(1例)、热潮红(1例)。4例由于发生超敏反应,中断注射紫杉醇。药物代谢动力学显示,同时注射紫杉醇并没有影响Matuzumab的代谢。18例中有4例发生反应,其中1例完全反应。可见每周注射1次800 mg的Matuzumab联合每3周注射1次紫杉醇(175 mg/m<sup>2</sup>)的疗法耐受性较好,没有明显的药物相互作用,并显示出抗肿瘤的活性<sup>[5]</sup>。

Trastuzumab(Herceptin)是一种人源化抗HER2(与EGFR类似的跨膜酪氨酸蛋白激酶受体)单克隆抗体,已被美国食品和药品管理局(FDA)批准用于治疗HER2过表达的乳腺癌患者。Ralph等<sup>[6]</sup>对21例NSCLC患者使用Trastuzumab进行了治疗,21 d为1个疗程,共6个疗程。每个疗程里静脉注射顺铂(cisplatin)75 mg/m<sup>2</sup>(第1天),Gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup>(第1

天和第8天),联合注射Trastuzumab 4 mg/kg(第1天),以后每周1次2 mg/kg。结果显示,38%(8例)有部分反应,1年存活率62%(13例),平均恶化时间36周。药物代谢动力学证明3药之间没有相互作用。3药联合治疗有较好的耐受性,但需经试验进一步确定此种疗法是否优于单用化学药物。

除上述几种抗EGFR的抗体外,还有如MABl-CR62、h-R3、MDX-447、MDX-H210、2C4等抗EGFR的抗体治疗肺癌的疗效也正在研究之中。虽然抗EGFR抗体用于肺癌治疗取得了一些可喜的进展,但是其效果并不令人满意,且具有各种各样的不良反应。此外,抗其他表面分子的抗体对于肺癌治疗也具有良好的前景,如Fas抗体与阿霉素(Doxorubicin, DOX)联合应用可以逆转肺癌细胞对DOX的耐药性,从而获得显著的协同效应<sup>[7-8]</sup>;另一种特异性抗上皮细胞黏附分子(EpCAM/CD326)的人源化抗体Adecatumumab,可以产生抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC),显示具有较高的抗肿瘤活性;据Livingston等<sup>[9]</sup>报道,GM2、fucosyl GM1、globo H和 polysialic acid等在小细胞肺癌组织细胞上均有特异表达,针对这些表面分子的抗体也可用于治疗肺癌。

## 2 抑制肿瘤新生血管形成的抗体治疗

新生血管是肿瘤体形成和生长的关键因素,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)直接作用于肿瘤的血管内皮细胞,刺激其增殖,加速新生血管的生长。肺癌等肿瘤高表达VEGF,表达量的增加与肿瘤组织中的微血管密度(microvessel density, MVD)增加呈正相关。在NSCLC中就存在这种正相关<sup>[10]</sup>,而且其生长和转移亦与VEGF高表达相关<sup>[11]</sup>。VEGF通过受体发挥作用,抗VEGF的抗体能阻止VEGF与其受体结合,从而抑制肿瘤血管形成,阻断肿瘤的营养来源和转移通道,达到治疗肿瘤的目的<sup>[11]</sup>。

抗VEGF人源化单抗贝伐单抗(Bevacizumab,商品名为Avastin,阿瓦斯丁)已获美国FDA批准上市,作为治疗转移性结直肠癌的一线药物,而Bevacizumab也可以用于治疗NSCLC等癌症<sup>[12]</sup>。临床研究显示,Bevacizumab单药治疗的不良反应相对较小,主要是皮疹、腹泻和蛋白尿,少数患者有血栓形成,极少数患者有出血、高血压和胃肠穿孔。在Ⅱ期临床试验中治疗了99例晚期转移性NSCLC患者,其中标准紫杉醇/卡铂治疗32例,化疗加用Bevacizumab 15 mg/kg治疗35例,加用Bevacizumab 7.5 mg/kg治疗32例,反应率分别为18.8%、31.5%和28.1%;平均疾病恶化时间分别为

4.2、7.4 和 4.3 个月;平均存活时间分别为 14.9、17.7 和 11.6 个月,提示加用适当剂量的 Bevacizumab 可提高反应率,延长存活期<sup>[13]</sup>。另用紫杉醇(200 mg/m<sup>2</sup>)/卡铂[药物总量 6 mg/(L·h)]治疗了 444 例 NSCLC 患者,或加用 Bevacizumab 15 mg/kg 治疗了 434 例,3 周 1 次,连用 6 次,结果平均存活率分别为 8 个月和 10.4 个月<sup>[14]</sup>。

另有 40 例 NSCLC 患者经 Bevacizumab (15 mg/kg) 与埃罗替尼(Erlotinib,商品名为 Tarceva,特罗凯)(150 mg/d)联合治疗,3 周 1 次。其中 8 例(20%)部分反应,26 例(65%)进展稳定,主要的不良反应是轻度的皮疹、腹泻、蛋白尿。这 34 例患者的平均存活时间为 12.6 个月,平均无进展存活时间为 6.2 个月<sup>[15]</sup>,表明安全性较高,有较好的抗肿瘤活性。

Bevacizumab 是第一种被批准使用的抗血管生成的抗体,临床前和临床试验表明单用 Bevacizumab 或联合其他细胞毒制剂可以抑制肿瘤生长,能延长平均生存时间和肿瘤进展时间,有着广泛的应用前景。

### 3 治疗性抗独特型抗体疫苗的治疗

抗独特型抗体(Ab<sub>2</sub>)除了能特异性地与抗原特异性抗体(Ab<sub>1</sub>)的抗原结合位点结合外,其可变区还有模拟 Ab<sub>1</sub> 所针对的特异性抗原的功能。因此,Ab<sub>2</sub> 可作为疫苗来激活机体的免疫系统,并且有安全性好、特异性高、生产容易等优点。

抗小鼠单抗独特型抗体 BEC2 可模拟肿瘤相关抗原神经节苷脂 GD3,激发抗 GD3 抗体产生。对一组小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者使用 BEC2 能诱导抗 GD3 抗体反应,激发体内免疫系统,杀伤肿瘤细胞,提示此种方法可作为肺癌的一种治疗措施。但据Ⅲ期临床试验表明<sup>[16]</sup>,从 515 例接受过化学治疗的 SCLC 患者中随机抽样,注射 2.5 mg 的 BEC2/BCG 作为试验组,而不注射作为对照,10 周内结束,可见对照组的平均存活期为 16.4 个月,而试验组为 14.3 个月,显示注射过疫苗的患者存活期、生活质量并没有改善。该抗独特型抗体疫苗的初期毒性症状是短暂性皮肤溃疡和轻微的流行性感冒样症状。此结果表明, BEC2 并未明显地激发体内免疫系统,没有获得预期的抗肿瘤效果,因此其实用价值还有待研究。

据李勇等<sup>[17]</sup>报道,抗独特型抗体 3F6 和基因工程单链抗体 3F6ScFv 均有模拟 SCLC 细胞膜表面特异抗原的能力,能成功诱导相应的体液和细胞免疫应答,可作为抗 SCLC 的疫苗进一步深入研究。

### 4 偶联效应分子的抗体治疗

肿瘤的放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)是

利用对肿瘤有特异亲和力的抗体作为载体携带高活度放射性核素,使放射性核素进入体内后浓聚在肿瘤组织,借助其电离辐射效应杀伤肿瘤细胞或抑制其生长,以达到治疗肿瘤的目的<sup>[18]</sup>。

CC49 是抗 NSCLC 表面肿瘤相关糖蛋白 72(TAG-72)抗原的单克隆抗体,Ⅰ期临床试验表明<sup>[18]</sup>,用放射性核素<sup>90</sup>Y 标记 CC49,制成免疫导向药物<sup>90</sup>Y-CC49,再联合紫杉醇可更有效地治疗人 NSCLC。Forero 等<sup>[18]</sup>对 34 例 NSCLC 患者进行了三个阶段的治疗,第一阶段单用<sup>90</sup>Y-CC49,第二阶段联合应用<sup>90</sup>Y-CC49 和乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)或二乙烯三胺五乙酸(diethylenetriaminepentaacetic acid, DTPA),第三阶段联合应用紫杉醇和<sup>90</sup>Y-CC49。结果显示,最大容许毒性是可逆的 4 级中性粒细胞减少症和血小板减少症。用<sup>90</sup>Y-CC49(14 mBq/m<sup>2</sup>)联合紫杉醇持续注射(96 h)的最大耐受剂量(maximally tolerated dose, MTD)是 60 mg/m<sup>2</sup>,治疗效果不甚理想,发生人抗小鼠(human anti-mouse antibodies, HAMA)过敏反应。提示用人源性抗体治疗是一个必然趋势。

将<sup>131</sup>I 标记的、具有肿瘤坏死作用的嵌合型抗体,肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体(<sup>131</sup>I-chTNT)用于治疗肺癌获得了较好的疗效<sup>[19]</sup>。在 43 例患者中,22 例静脉注射<sup>131</sup>I-chTNT,16 例经 CT 介导瘤内注射<sup>131</sup>I-chTNT,两者联合治疗 5 例。结果显示,单用静脉注射的患者中,2 例(9%)有部分反应,16 例(73%)病情稳定,4 例(18%)病情好转;单用瘤内注射的患者中,1 例(6%)有完全反应,8 例(50%)有部分反应,7 例(44%)病情稳定,没有病情好转的;用两种注射方法的病人中,1 例(20%)有完全反应,1 例(20%)有部分反应,2 例(40%)病情稳定,1 例病情好转。结果表明,足够剂量的放射性核素-抗体结合物可以安全地运转到肿瘤局部,对肺癌有显著的疗效。

此外,利用单克隆抗体结合化学药物治疗肺癌,无需经过内化,且可以靶向到达肿瘤组织,因此能显著提高效应分子的抗肿瘤作用。如 DOX 与单克隆抗体的结合物 5F11-DOX 对人肺腺癌 A2 细胞裸鼠移植瘤进行治疗的体内实验表明,结合物对肿瘤生长的抑制作用较游离的 DOX 提高 4~8 倍。

### 5 双特异性抗体治疗

双特异性抗体(bispecific antibody, BSA<sub>b</sub>)是指能特异性结合两种不同抗原的抗体,既能结合肿瘤细胞又能结合免疫效应细胞,使免疫效应细胞选择性地、更有效地将靶细胞杀伤;还能发挥免疫导向作用,将循环血液中的免疫效应细胞再导向至肿瘤细胞处,从而使效应细胞的抗肿瘤活性增强<sup>[20]</sup>。

Catumaxomab(removab)是抗人上皮细胞黏附分子(EpCAM)和人T细胞表面抗原CD3的双特异性抗体<sup>[21]</sup>。据临床试验研究表明,对高表达EpCAM的肿瘤患者用此双特异性抗体治疗,通过增强T细胞介导的细胞溶解作用和辅佐细胞介导的吞噬作用,产生了显著的肿瘤杀伤效应。将15例可评估的NSCLC患者按Catumaxomab( $\mu\text{g}$ )/地塞米松( $\text{mg}$ )/患者数分为5组:分别为2/40/3;2/0/1;5/40/4;5/10/5;7.5/40/2。15人中13人总共发生不良反应68个,其中55个是跟药物有关,9个是比较严重的,76%的不良反应是比较温和的。研究表明40mg的地塞米松预处理后静脉注射5 $\mu\text{g}$ 的Catumaxomab较安全,可用于治疗NSCLC患者。

胃泌素释放肽是SCLC细胞的生长因子,现已构建了抗CD3和抗胃泌素释放肽的双特异性抗体OKT3xAntag2<sup>[22]</sup>。研究显示,作为T细胞和SCLC细胞之间的桥梁,OKT3xAntag2可以诱导ADCC效应。OKT3xAntag2也可诱导T细胞活化,从而使IFN- $\gamma$ 产生增多,使caspase-3(细胞凋亡蛋白酶)降解多聚ADP-核糖聚合酶(Poly ADP-ribose Polymerase, PARP),导致SCLC细胞凋亡或坏死。体外实验已表明有40%~80%的SCLC细胞能够被抑制,目前OKT3xAntag2正用于临床试验。

另据报道<sup>[23]</sup>,抗CD3和抗EGFR的双特异性抗体EGFRBi用于治疗EGFR阳性的肺癌,可克服抗EGFR的单特异性抗体Cetuximab不能解决的问题,具有更好的应用前景。

## 6 结 语

抗体治疗的主要优点在于:对靶抗原高度的特异性和亲和力;可连接多种不同的效应物质,增强疗效;用基因工程方法易改造、制备,可大量生产。抗体治疗肺癌可以弥补传统治疗的不足,目前的各种抗体治疗大部分处在研究试用阶段,其应用成效已显示出诱人的前景。但抗体治疗存在的不良反应、分子量和半寿期与组织穿透力之间的矛盾等仍需研究解决,不同抗体治疗方法的确切疗效还有待进一步评价。相信随着这些问题的逐步解决,抗体治疗将成为治疗肺癌的最有发展前途的措施之一。

## [参 考 文 献]

[1] 吕峰,胡云章,姜述德. 表皮生长因子受体抑制剂在肿瘤治疗方面的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2004, 11(1): 75-77.

[2] Thienelt CD, Bunn PA Jr, Hanna N, *et al.* Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer[J]. J Clin On-

col, 2005, 23(34): 8786-8793.

- [3] Robert F, Blumenschein G, Herbst RS, *et al.* Phase I/II a study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9089-9096.
- [4] Crawford J, Sandler AB, Hammond LA, *et al.* ABX-EGF in combination with paclitaxel and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)[R]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 7083.
- [5] Kollmannsberger C, Schittenhelm M, Honecker F, *et al.* A phase I study of the humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor(EGFR) antibody EMD 72 000(matuzumab) in combination with paclitaxel in patients with EGFR-positive advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC)[J]. Ann Oncol, 2006, 17(6): 1007-1013.
- [6] Zinner RG, Glisson BS, Fossella FV, *et al.* Trastuzumab in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with Her2-overexpressing, untreated, advanced non-small cell lung cancer: report of a phase II trial and findings regarding optimal identification of patients with Her2-overexpressing disease[J]. Lung Cancer, 2004, 44(1): 99-110.
- [7] Yoshimoto Y, Kawada M, Ikeda D, *et al.* Involvement of doxorubicin-induced Fas expression in the antitumor effect of doxorubicin on Lewis lung carcinoma *in vivo* [J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5(2): 281-288.
- [8] 郝颖, 刘晓平, 徐勤, 等. Fas系统与肿瘤免疫逃逸的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2006, 13(3): 224-226.
- [9] Livingston PO, Hood C, Krug LM, *et al.* Selection of GM2, fucosyl GM1, globo H and polysialic acid as targets on small cell lung cancers for antibody mediated immunotherapy[J]. Cancer Immunol Immunother, 2005, 54(10): 1018-1025.
- [10] Bremnes RM, Rafael CC. Angiogenesis in non-small cell lung cancer: the prognostic impact of neoangiogenesis and the cytokines VEGF and bFGF in tumours and blood[J]. Lung Cancer, 2006, 51(2): 143-158.
- [11] 李春艳, 成小松, 李曦. 硫代修饰脂质体包裹反义VEGF寡核苷酸对肺癌血流的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2006, 13(1): 22-26.
- [12] Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab(Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 333(2): 328-335.
- [13] Johnson DH, Fehrenbache RL, Novotny WF, *et al.* Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic on-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2184-2191.
- [14] Sandler AB, Gray R, Brahmer J, *et al.* Randomized phase II/III trial of paclitaxel(P) plus carboplatin(C) with or without bevacizumab(NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer(NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) Trial - E4599[R]. J Clin Oncol, 2005, 23(16S): LBA4.
- [15] Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, *et al.* Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal an-

- tibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer [ J ]. *J Clin Oncol*, 2005, 23( 11 ): 2544-2555.
- [ 16 ] Giaccone G, Debruyne C, Felip E, *et al.* Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer [ J ]. *J Clin Oncol*, 2005, 23( 28 ): 6854-6864.
- [ 17 ] 李 勇, 胡晶莹, 张 毅, 等. 小细胞肺癌抗独特型疫苗功能的试验研究 [ J ]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27( 5 ): 269-272.
- [ 18 ] Forero A, Meredith RF, Khazaeli MB, *et al.* Phase I study of 90Y-CC49 monoclonal antibody therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: effect of chelating agents and paclitaxel co-administration [ J ]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2005, 20( 5 ): 467-478.
- [ 19 ] Yu L, Ju DW, Chen W, *et al.* 131I-chTNT radioimmunotherapy of 43 patients with advanced lung cancer [ J ]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2006, 21( 1 ): 5-14.
- [ 20 ] 姚新生, 王小宁. 抗 CD3/抗肿瘤抗原双特异性抗体介导 T 淋巴细胞抗肿瘤效应与机制研究进展 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2005, 12( 3 ): 237-239.
- [ 21 ] Sebastian M, Schmittel A, Friccius-Quecke H, *et al.* Treatment of non-small cell lung cancer( NSCLC ) patients with the trifunctional bispecific antibody catumaxomab [ J ]. *Lung Cancer*, 2005, 49( 2 ): S376.
- [ 22 ] Zhou J, Chen J, Zhong R. Targeting gastrin-releasing peptide receptors on small cell lung cancer cells with a bispecific molecule that activates polyclonal T lymphocytes [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12( 7 Pt 1 ): 2224-2231.
- [ 23 ] Reusch U, Sundaram M, Davol PA, *et al.* Anti-CD3 x anti-epidermal growth factor receptor ( EGFR ) bispecific antibody redirects T-cell cytolytic activity to EGFR-positive cancers in vitro and in an animal model [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12( 1 ): 183-190.
- [ 收稿日期 ] 2007 - 02 - 07 [ 修回日期 ] 2007 - 05 - 21  
[ 本文编辑 ] 王 莹
- 
- ( 上接第 295 页 )
- [ 18 ] Camidge DR, Eckhardt SG, Diab S, *et al.* A Phase I dose-escalation study of weekly IMC-1121B, a fully human anti-vascular endothelial growth factor receptor 2 ( VEGFR2 ) IgG1 monoclonal antibody ( Mab ), in patients ( pts ) with advanced cancer [ J ]. *J Clin Oncol*, 2006, 24( 18s ): 3032a.
- [ 19 ] Weng DE, Usman N. Angiozyme : a novel angiogenesis inhibitor [ J ]. *Curr Oncol Rep*, 2001, 3( 2 ):141-146.
- [ 20 ] Venook A, Hurwitz H, Cunningham C, *et al.* Relationship of clinical outcome in metastatic colorectal carcinoma to levels of soluble VEGFR-1: results of a Phase II trial of ANGIOZYME, a ribozyme targeting the pre-mRNA of VEGFR-1, in combination with chemotherapy [ J ]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22 ( abstr 1025 ): 256.
- [ 21 ] Levine AM, Tulpule A, Quinn DI, *et al.* Phase I study of anti-sense oligonucleotide against vascular endothelial growth factor: decrease in plasma vascular endothelial growth factor with potential clinical efficacy [ J ]. *J Clin Oncol*, 2006, 24( 11 ):1712-1719.
- [ 22 ] Schiffelers RM, Storm G. ICS-283: a system for targeted intravenous delivery of siRNA [ J ]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2006, 3( 3 ):445-454.
- [ 23 ] Escudier B, Szczylik C, Eisen T, *et al.* Randomised Phase III trial of the raf kinase and VEGF inhibitor sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma [ J ]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 4510a.
- [ 24 ] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, *et al.* Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial [ J ]. *Lancet*, 2006, 368( 9544 ): 1329-1338.
- [ 25 ] Eskens FA, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor ( VEGF ) and vascular endothelial growth factor receptor ( VEGFR ) targeting angiogenesis inhibitors [ J ]. *Eur J Cancer*, 2006, 42( 18 ): 3127-3139.
- [ 26 ] Herbst R, Johnson BE, Rowbottom JA, *et al.* ZD6474 plus docetaxel in patients with previously treated NSCLC: results of a randomized, placebo-controlled phase II trial [ J ]. *Lung Cancer*, 2005, 49( suppl 2 ):S35-S36.
- [ 27 ] Kobayashi H, Lin PC. Antiangiogenic and radiotherapy for cancer treatment [ J ]. *Histol Histopathol*, 2006, 21( 10 ): 1125-1134.
- [ 28 ] Horsman MR, Siemann DW. Pathophysiologic effects of vascular-targeting agents and the implications for combination with conventional therapies [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66( 24 ): 11520-11539.
- [ 29 ] Jain RK, Duda DG, Clark JW, *et al.* Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer [ J ]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3( 1 ):24-40.
- [ 30 ] Guleng B, Tateishi K, Ohta M. Blockade of the stromal cell derived factor-1/CXCR4 axis attenuates *in vivo* tumor growth by inhibiting angiogenesis in a vascular endothelial growth factor-independent manner [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 13 ):5864-5871.
- [ 31 ] 寿成超. 抗血管生成与肿瘤生物治疗 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2006, 13( 6 ): 401-403.
- [ 32 ] Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target [ J ]. *Nature*, 2005, 438( 7070 ): 967-974.
- [ 收稿日期 ] 2007 - 02 - 06 [ 修回日期 ] 2007 - 05 - 21  
[ 本文编辑 ] 郁晓路