

雷莫芦单抗在肿瘤分子靶向治疗中的应用进展

曹园园*, 张文锐, 张 杰[#](吉林大学第一医院药学部, 长春 130021)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1577-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.40

摘 要 目的:了解雷莫芦单抗在肿瘤分子靶向治疗中的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对雷莫芦单抗的作用机制、药动力学特征、临床研究、不良反应等进行归纳和总结。结果与结论:雷莫芦单抗是一种全人源化免疫球蛋白1单克隆抗体,可特异性地与血管内皮生长因子受体2结合后诱导其构象和空间位阻变化,干扰其与配体结合,抑制新生血管的形成,阻断肿瘤细胞的血液供应,导致肿瘤细胞凋亡。雷莫芦单抗药动力学特征符合非线性药动力学特点,且消除机制存在饱和现象。目前,已开展雷莫芦单抗用于非小细胞肺癌、胃癌、胃-食管结合部腺癌、转移性结直肠癌、原发性肝癌、肾细胞癌、乳腺癌、卵巢上皮性肿瘤、转移性去势抵抗性前列腺癌、黑色素瘤、复发性胶质母细胞瘤、膀胱上皮癌、胆管癌和胰腺癌等肿瘤的临床研究。雷莫芦单抗的不良反应在可耐受范围内。

关键词 雷莫芦单抗;血管内皮生长因子;肺癌;胃癌;肾细胞癌;临床试验

雷莫芦单抗(Ramucirumab)是一种新型的单克隆抗体,可与血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)特异性结合并阻滞其活化,抑制肿瘤血管生成^[1]。目前,雷莫芦单抗已被美国食品与药物监督管理局(FDA)批准用于胃癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和结直肠癌(CRCs)的二线治疗。笔者查阅近年来国内外相关文献,就雷莫芦单抗的研究进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

1 作用机制

雷莫芦单抗是全人源化免疫球蛋白G(IgG)1单克隆抗体^[2],是由2条重链和2条轻链组成的多肽分子^[3]。雷莫芦单抗可特异性结合VEGFR-2胞外结构域,并阻断VEGFR-2及其配体间的相互作用。其中,VEGFR-2是介导和调节下游配体VEGFR-A的主要受体。雷莫芦

单抗与VEGFR-2结合亲和力强,约为与天然配体VEGFR-A结合力的8倍。雷莫芦单抗与VEGFR-2结合后诱导其构象和空间位阻变化,以干扰其与配体结合^[4],抑制新生血管生成,从而阻断肿瘤细胞的血液供应,导致肿瘤细胞凋亡。

2 药动力学特征

雷莫芦单抗药动力学特征符合非线性药动力学特征,随着其剂量和给药次数的增加,其清除率减小。Spratlin JL等^[2]的研究纳入37例晚期实体肿瘤患者,分别给予雷莫芦单抗2、4、6、8、10、13、16 mg/kg, ivgtt, 每周1次,给药4周后停药2周,观察药物的体内清除情况。结果发现,雷莫芦单抗的给药剂量从2 mg/kg增至8 mg/kg时,其清除率呈增加趋势;但给药剂量进一步增加时,其清

2014,10(8):1637-1647.

[35]

Checa-Casalengua P, Jiang C, Bravo-Osuna I, *et al.* Retinal ganglion cells survival in a glaucoma model by GDNF/Vit E PLGA microspheres prepared according to a novel microencapsulation procedure[J]. *J Controlled Release*, 2011,156(1):92-100.

[36]

Nagarwal RC, Kumar R, Pandit J K. Chitosan coated sodium alginate-chitosan nanoparticles loaded with 5-FU for ocular delivery: in vitro characterization and in vivo study in rabbit eye[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012,47(4):678-685.

[37]

Occhiutto ML, Freitas FR, Lima PP, *et al.* Paclitaxel associated with lipid nanoparticles as a new antiscarring agent in experimental glaucoma surgery[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(3):971-978.

[38]

Peng R, Qin G, Li X, *et al.* The PEG-PCL-PEG hydrogel as an implanted ophthalmic delivery system after glaucoma filtration surgery: a pilot study[J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2014,3(1):3-8.

[39]

Daull P, Buggage R, Lambert G, *et al.* A comparative study of a preservative-free latanoprost cationic emulsion (Catioprost) and a BAK-preserved latanoprost solution in animal models[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012,28(5):515-523.

[40]

Nemmar A, Holme JA, Rosas I, *et al.* Recent advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the in vivo and in vitro studies[J]. *Biomed Res Int*, 2013,2013(4):465-469.

[41]

Prow TW. Toxicity of nanomaterials to the eye[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2010,2(4):317-333.

[42]

Han Z, Conley SM, Makkia R, *et al.* Comparative analysis of DNA nanoparticles and AAVs for ocular gene delivery [J]. *PLoS One*, 2012,7(12):e52189.

* 药师。研究方向:临床合理用药。电话:0431-88782347。E-mail: yuanyuan113424@126.com
通信作者:主管药师。研究方向:临床合理用药。电话:0431-88782347。E-mail: 738083389@qq.com

除率不再明显变化。单次给予雷莫芦单抗 8、10 mg/kg 时,其半衰期($t_{1/2}$)分别为(123.0±34.9)、(110.1±30.4) h,多次给药的 $t_{1/2}$ 分别为(318.0±140.0)、(205.2±61.3) h。雷莫芦单抗在体内的清除存在饱和现象。雷莫芦单抗的目标谷浓度约为 20 μg/mL,给药 6 mg/kg(每周 1 次)、8 mg/kg(每 2 周 1 次)、10 mg/kg(每 3 周 1 次)均能维持该目标谷浓度。

3 临床研究

3.1 治疗肺癌

REVEL 试验^[5]是一项国际性的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究,旨在评价多西他赛单用以及联用雷莫芦单抗的有效性与安全性。该研究共纳入 1 253 例接受铂类药物一线治疗失败的肺癌患者并随机分组。结果显示,雷莫芦单抗联合多西他赛给药方案能明显提高转移性 NSCLC 患者的生存获益,中位生存期(mOS)分别为 10.5、9.1 个月,中位无进展生存期(mPFS)分别为 4.5、3.0 个月,差异均有统计学意义($P<0.05$);常见的不良反应为中性粒细胞减少、疲劳、白细胞减少和高血压等,但两组患者间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

Robert C 等^[6]的Ⅱ临床试验纳入 140 例肺癌患者,随机分为培美曲塞+卡铂(或顺铂)组(对照组)和雷莫芦单抗(10 mg/kg)+培美曲塞+卡铂(或顺铂)组(雷莫芦单抗组),每 3 周给药 1 次,治疗 4~6 个周期。结果显示,雷莫芦单抗组和对照组患者 PFS 分别为 7.2、5.6 个月,疾病控制率(DCR)分别为 85.5%、70.4%($P<0.05$);治疗过程中未出现新的或严重的不良反应。可见,雷莫芦单抗对肺癌有一定的疗效。

Camidge DR 等^[7]的单臂、开放、Ⅱ期临床试验旨在评价雷莫芦单抗+紫杉醇+卡铂一线治疗ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 的有效性和安全性。研究纳入的 42 例患者接受 6 个月治疗后的 PFS 为 59.0%,客观缓解率(ORR)为 55.0%,且未发生治疗相关的死亡。可见,该治疗方案具有较高的有效性和安全性。

3.2 治疗胃癌或胃-食管结合部腺癌

REGARD 试验^[8]为一项国际性的随机、多中心、安慰剂对照、Ⅲ期临床研究,共纳入 355 例接受过一线铂类药物或氟尿嘧啶化疗失败的晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌患者。将患者随机分组后分别给予雷莫芦单抗(8 mg/kg, ivgtt, 每 2 周 1 次)或安慰剂。研究显示,雷莫芦单抗组和安慰剂组患者的 mPFS 分别为 2.1、1.3 个月,OS 分别为 5.2、3.8 个月;研究过程中的不良反应为高血压,发生率为 8%。在针对女性患者和北美患者的亚组研究中,雷莫芦单抗对患者 OS 的影响缺乏持续作用。因此, FDA 建议采用 RAINBOW 试验^[9]作为辅助研究以证明雷莫芦单抗的疗效^[10]。

RAINBOW 试验^[9]为一项随机、双盲、Ⅲ期临床研究,用以评价治疗失败的转移性或无法切除的晚期胃癌患者给予紫杉醇单用以及联用雷莫芦单抗的安全性和有效性。结果显示,雷莫芦单抗联合紫杉醇组患者 OS

较紫杉醇单用组明显延长,分别为 9.6、7.4 个月;ORR 分别为 28%、16%;PFS 分别为 4.4、2.9 个月。因此,雷莫芦单抗成为治疗晚期胃癌的第一个抗血管生成药物。其亚组分析显示,雷莫芦单抗对日本晚期胃癌患者的 PFS 和 ORR 改善更为显著,且 OS 也明显增加,未出现停药后反应。

Yoon HH 等^[11]开展的一项多中心、随机、双盲、Ⅱ期临床研究,旨在比较一线化疗方案亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶+奥沙利铂(FOLFOX)方案单用及联用雷莫芦单抗治疗食管癌或胃癌患者的安全性和有效性。结果显示,联用方案对患者 mPFS、mOS 和 RR 无明显影响,但 DCR 显著增加。进一步的亚组分析表明,胃癌或胃-食管结合部腺癌患者比单纯食管癌患者的生存获益率更高。雷莫芦单抗治疗胃癌和食管癌的疗效值得深入研究。

3.3 治疗转移性 CRCs(mCRCs)

RAISE 试验^[12]为一项Ⅲ期临床研究,结果显示雷莫芦单抗联合亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶+伊立替康(FOLFIRI)可用于治疗贝伐单抗、奥沙利铂和氟尿嘧啶类药物化疗失败的 mCRCs。该研究纳入 1 072 例患者并随机分组,结果显示,雷莫芦单抗联合给药组患者的 OS、PFS 较安慰剂组明显延长 13.3、5.7 个月,患者病死率降低 16%,研究过程中的不良反应(≥ 3 级)为中性粒细胞减少(38.4%)、高血压(11.2%)和腹泻(10.8%)等。

Garcia-carbonero R 等^[13]开展了一项单臂Ⅱ期临床研究,旨在评价雷莫芦单抗联合 FOLFOX-6 化疗方案用于 mCRCs 患者的一线治疗。研究样本的纳入标准为身体状况、器官功能良好且未接受过因其他转移性疾病化疗的 mCRCs 患者。共纳入 48 例 mCRCs 患者,给予雷莫芦单抗 8 mg/kg, ivgtt, 每 2 周 1 次。结果显示,雷莫芦单抗联合化疗组患者的 mPFS 为 11.5 个月, mOS 为 20.4 个月, ORR 和 DCR 分别为 58.3%、93.8%,最常见的不良反应包括中性粒细胞减少(3 级:33.3%;4 级:8.3%)、高血压(3 级:16.7%)和神经性病变(3 级:12.5%)。雷莫芦单抗具有较高的安全性和耐受性,且未出现停药后的不良反应,较之其他 VEGF 靶向药物(如贝伐单抗)治疗后会引发多种严重的不良反应、影响患者的生活质量和后续治疗雷莫芦单抗优势明显。

3.4 治疗原发性肝癌(HCC)

Zhu AX 等^[14]开展了一项单臂、多中心、Ⅱ期临床研究,旨在评价雷莫芦单抗单药用于一线治疗 HCC 的安全性和有效性。研究纳入 42 例 HCC 患者接受雷莫芦单抗治疗,结果主要终点 OS 为 12 个月,次要终点 PFS 为 4 个月, DCR 和 ORR 分别为 69.0%、9.5%;肝功能分级(Child-Pugh) B 级肝硬化患者的 mOS(18.0 个月)远大于 Child-Pugh A 级肝硬化患者(4.4 个月)。不同分级患者 mOS 的差异原因尚不清楚。雷莫芦单抗单药治疗 HCC 具有明显的安全性和有效性,值得进一步深入研究。

REACH 试验^[15]为一项Ⅲ期临床研究,旨在评价雷莫芦单抗用于接受过一线化疗药物索拉非尼的 HCC 患

者的安全性和有效性。结果显示,雷莫芦单抗组和安慰剂组患者OS分别为9.2、7.6个月($P>0.05$)。进一步的亚组研究显示,甲胎蛋白(AFP)含量 ≥ 400 ng/mL的患者的mOS较其他患者延长7.8个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。基于上述研究结果开展的一项Ⅲ期临床研究评价了雷莫芦单抗对AFP含量升高的HCC患者的安全性和有效性,结果显示伴有AFP含量升高的Child-Pugh A级肝硬化患者应用雷莫芦单抗治疗将获得最大的生存获益^[16]。

3.5 治疗肾细胞癌(RCC)

Garcia JA等^[17]开展了一项单臂Ⅱ期临床研究,旨在评价接受酪氨酸酶抑制剂治疗后疾病进展或难以耐受其毒性的转移性RCC(mRCC)患者使用雷莫芦单抗的安全性和有效性。该研究纳入39例mRCC患者,给予雷莫芦单抗8 mg/kg, ivgtt, 每2周1次,治疗12周后,患者的DCR为64.1%, ORR、mPFS、mOS分别为5.1%、7.1、24.8个月;不良反应(≥ 3 级)发生率 $\geq 5\%$,包括高血压(7.7%)和蛋白尿(5.1%)。血管生成相关途径在mRCC发病机制中发挥重要作用,雷莫芦单抗作为VEGF-2特异性抑制剂,成为治疗mRCC的重要辅助手段。VEGF靶向抑制剂贝伐单抗联合干扰素 α 可增强疗效引用文献,故雷莫芦单抗与其他药物联用以增强抗肿瘤效果可作为今后的研究方向。

3.6 治疗乳腺癌

ROSE/TRIO-12试验^[18]为一项随机、安慰剂对照、Ⅲ期临床研究,该研究纳入1 144例人类表皮生长因子受体2(HER2)阴性、无法手术切除的局部复发或转移性乳腺癌患者,旨在评价一线化疗方案雷莫芦单抗+多西他赛的有效性和安全性。患者随机分组后分别给予雷莫芦单抗(8 mg/kg)+多西他赛和多西他赛单药治疗,均为每3周给药1次。结果显示,联用组和单药组的主要终点mPFS分别为9.5、8.2个月,次要终点OS分别为27.3、27.2个月($P>0.05$);联用组患者的中位肿瘤进展时间较单药组明显延长,分别为9.7、8.2个月,且ORR和DCR均明显高于单药组,显示出联用组给药方案的明显优势。

3.7 治疗卵巢上皮性肿瘤

Penson RT等^[19]的研究将雷莫芦单抗用于治疗铂类药物化疗失败的持续或复发性卵巢上皮性癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的Ⅱ期临床试验,主要终点为6个月无进展生存率(PFS-6)和连续2次以上有效率。纳入的60例患者的PFS-6为25%,部分缓解(PR)率为5%,疾病稳定(SD)率为56.7%,疾病进展(PD)率为33.3%。

3.8 治疗其他恶性肿瘤

Hussain M等^[20]开展的一项随机、Ⅱ期临床研究,旨在评价对接受多西他赛化疗后出现进展的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者,给予雷莫芦单抗+米托蒽醌+泼尼松龙或米托蒽醌+泼尼松龙治疗的安全性和有效性。纳入的66例患者中雷莫芦单抗联合组患者的mPFS为6.7个月,mOS为13个月;不良反应(3级)为左

心室功能不全(8%),这可能和联用米托蒽醌有关,需要进一步的试验加以证实。

Carvajal RD等^[21]开展的一项随机、Ⅱ期临床研究,旨在评价雷莫芦单抗+达卡巴嗪或达卡巴嗪单用治疗第四阶段黑色素瘤患者的安全性和有效性。研究共纳入患者102例,随机分组后,联用组患者mPFS为2.5个月,PR率和SD率为4%、48%;单用组患者mPFS为1.6个月,PR率和SD率为4%、38%。尽管雷莫芦单抗联用组的疗效稍优于达卡巴嗪单用组,但并没有获得理想的效果。

目前,关于雷莫芦单抗分子靶向治疗复发性胶质母细胞瘤、膀胱上皮癌、胆管癌和胰腺癌等多种肿瘤的临床研究正在进行中^[22-23]。

4 不良反应

研究表明,与其他抗血管生成药物相比,雷莫芦单抗在目标患者人群中的不良反应是可被接受的^[9,24]。雷莫芦单抗常见的不良反应包括疲劳、头痛、恶心、高血压、白细胞减少、贫血、过敏反应、感觉神经病变、呼吸困难、气胸、蛋白尿、咳血、出血、厌食、胃肠道穿孔、便秘和腹泻等;罕见的不良反应为动脉栓塞(REGARD试验^[9]中动脉栓塞的发生率为1.7%,其中包括脑卒中和心肌梗死)和腹水,发生率 $<5\%$ 。其中,最常见的不良反应为高血压(3级:8%),但均可耐受,不会因其发生而导致治疗中断。对于存在高血压的患者,应在治疗前积极控制血压,并在治疗过程中对血压进行定期监测。

5 结语

雷莫芦单抗是一种全人源化IgG1单克隆抗体,可特异性地与VEGFR-2结合后诱导其构象和空间位阻变化,干扰其与配体结合,抑制新生血管的形成,阻断肿瘤细胞的血液供应,导致肿瘤细胞凋亡。雷莫芦单抗药动学特征符合非线性药动学特点,且消除机制存在饱和现象。目前,已开展雷莫芦单抗用于NSCLC、胃癌、胃-食管结合部腺癌、mCRCs、HCC、RCC、乳腺癌、卵巢上皮性肿瘤、mCRPC、黑色素瘤、复发性胶质母细胞瘤、膀胱上皮癌、胆管癌和胰腺癌等肿瘤的临床研究。雷莫芦单抗分子靶向治疗肿瘤的临床试验仍在进行中,结果有待持续关注。

参考文献

- [1] 韩慧珍,邹庞,郭宝良.分子靶向治疗药物的研究进展[J]. 中国普通外科杂志,2010,19(12): 1342-1346.
- [2] Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 780-787.
- [3] Lu D, Shen J, Vil MD, et al. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (44):

- [4] Franklin MC, Navarro EC, Wang Y, *et al.* The structural basis for the function of two anti-VEGF receptor 2 antibodies[J]. *Structure*, 2011, 19(8):1097-1107.
- [5] Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, *et al.* Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9944):665-673.
- [6] Doebele RC, Spigel D, Tehfe M, *et al.* Phase II, randomized, open-label study of ramucirumab in combination with first-line pemetrexed and platinum chemotherapy in patients with nonsquamous, advanced/metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2014, 121(6):883-892.
- [7] Camidge DR, Berge EM, Doebele RC, *et al.* A phase II, open-label study of ramucirumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in patients with stage III B/IV non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(10):1532-1539.
- [8] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, *et al.* Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):31-39.
- [9] Wilke H, Muro K, Cutsem EV, *et al.* Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11):1224-1235.
- [10] 马英, 汪汀, 马轶鸣, 等. 抗新生血管生成药 ramucirumab 的药理作用及临床评价[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(20):2339-2343.
- [11] Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, *et al.* Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 325(Suppl):4005.
- [12] Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, *et al.* Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5):2068-2072.
- [13] Garcíacarbonero R, Rivera F, Maurel J, *et al.* An open-label phase II study evaluating the safety and efficacy of ramucirumab combined with mFOLFOX-6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2014, 19(4):350-351.
- [14] Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, *et al.* A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(23):6614-6623.
- [15] Zhu A X, Park J O, Ryoo B Y, *et al.* Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7):859-870.
- [16] *A study of ramucirumab (LY3009806) versus placebo in participants with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein (REACH-2)* [EB/OL]. [2016-06-25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435433>.
- [17] Garcia JA, Hudes GR, Choueiri TK, *et al.* A phase II, single-arm study of ramucirumab in patients with metastatic renal cell carcinoma with disease progression on or intolerance to tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Cancer*, 2014, 120(11):1647-1655.
- [18] Mackey J R, Ramos-Vazquez M, Lipatov O, *et al.* Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized placebo-controlled phase III trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(2):141-148.
- [19] Penson RT, Moore KM, Fleming GF, *et al.* A phase II study of ramucirumab (IMC-1121B) in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(3):478-485.
- [20] Hussain M, Rathkopf D, Liu G, *et al.* A randomised non-comparative phase II trial of cixutumumab (IMC-A12) or ramucirumab (IMC-1121B) plus mitoxantrone and prednisone in men with metastatic docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 351(13):1714-1724.
- [21] Carvajal RD, Wong MK, Thompson JA, *et al.* A phase II randomised study of ramucirumab (IMC-1121B) with or without dacarbazine in patients with metastatic melanoma[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 120(12):2099-2107.
- [22] *A study of ramucirumab (LY3009806) plus docetaxel in participants with urothelial cancer (RANGE)* [EB/OL]. [2016-06-25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426125>.
- [23] *Ramucirumab for advanced pre-treated biliary cancers* [EB/OL]. [2016-06-25]. <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02520141>.
- [24] Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis[J]. *Jama*, 2011, 305(5):487-494.

(收稿日期:2016-07-11 修回日期:2017-02-15)

(编辑:陶婷婷)