

injuries on renal parenchyma and function[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2004, 28(2): 201-206.
22 Richstone L, Reggio E, Ost M C, et al. First Prize (tie); Hemorrhage following percutaneous renal sur-

gery; characterization of angiographic findings[J]. J Endourol, 2008, 22(6): 1129-1135.

(收稿日期:2012-10-16)

肾细胞癌靶向治疗预后相关因素研究进展*

孙伟¹ 杨斌¹ 郑军华¹

[摘要] 肾细胞癌(RCC)是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一。分子靶向治疗是通过干预肿瘤细胞信号传导通路,抑制肿瘤的生长。相比于传统的细胞因子治疗手段,肾癌靶向治疗效果更好。但是目前对肾癌靶向治疗的预后仍缺乏有效判断手段,本文结合最新研究综述了 RCC 靶向治疗预后密切相关的影响因素研究现状及进展。

[关键词] 肾细胞癌;靶向治疗;预后

[中图分类号] R737.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)10-0793-05

Study on prognostic related factors of targeted therapy in renal cell carcinoma

SUN Wei YANG Bin ZHENG Junhua

(Department of Urology, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai, 200072, China)

Corresponding author: ZHENG Junhua, E-mail: zhengjh0471@sina.com

Abstract Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common malignant urinary tumors. Molecular targeted therapy is a way that can inhibit tumor growth by specific cellular pathway. Also, it is better than traditional cytokine therapy. However, effective ways for determining the outcome of targeted therapy are still insufficient. In this review, prognostic related factors of targeted therapy in renal cell carcinoma were summarized referred to the current study.

Key words renal cell carcinoma; targeted therapy; prognosis

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统常见的恶性肿瘤,在过去 20 年中发病率显著上升。由于 RCC 病情隐匿,患者通常经临床诊断确诊时已处于晚期,手术切除效果不好。转移性肾细胞癌(metastatic renal cell cancer, mRCC)预后较差,5 年生存率不到 10%^[1]。对 mRCC 患者,传统的治疗手段主要包括干扰素(INF- α)和白介素-2(IL-2)等细胞因子治疗。这些细胞因子治疗手段临床效果并不令人满意,只有约 10% 患者可以达到完全缓解的效果^[2]。而且细胞因子治疗存在很多严重的副作用,如发热、皮疹、低血压、心律失常、肾衰竭、肝功能损伤和神经毒性等。随着 RCC 分子机制的研究进展,RCC 分子靶向治疗逐渐得到开展。目前分子靶向治疗主要通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of mycin, mTOR)途径抑制肿瘤生长。临床研究结

果提示相比于传统的细胞因子治疗,分子靶向治疗可以明显提高 mRCC 患者的生存率,而且副作用更小^[3~6]。由于 RCC 生物学行为极其复杂,临床上缺乏对分子靶向治疗效果进行预测的有效指标。但是有研究发现 RCC 一些生物学特点与患者预后密切相关,本文总结这些特点,为临床上治疗 RCC 及评估疗效和预后提供帮助。

1 RCC 靶向治疗预后相关因素

1.1 VEGF 途径

VEGF 是血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)家族的成员,分子量为 34~45 KD,序列高度保守,广泛分布在人体各个组织器官中。VEGF 主要通过激活跨膜蛋白激酶活性促进新生血管内皮有丝分裂,从而影响新生血管形成^[7]。在缺血缺氧等病理条件下,VEGF 表达水平上调促使新生血管形成及提高血管通透性从而改善组织血供。在肿瘤组织中,多种因素影响 VEGF 表达,大多数肿瘤细胞、肿瘤浸润的巨噬细胞和肥大细胞能分泌高水平 VEGF,以旁分泌机制刺激肿瘤血管内皮细胞有丝分裂,促进细胞增生迁

* 基金项目:国家自然科学基金(编号 31100702/C100307 和 81270831/H0512)

¹ 同济大学附属第十人民医院泌尿外科(上海,200072)
通信作者:郑军华, E-mail: zhengjh0471@sina.com

移,诱导新生血管形成,促进肿瘤生长,并可通过提高血管通透性,引起周围组织纤维蛋白沉着,促进单核细胞、成纤维细胞及内皮细胞浸润,有利于肿瘤基质形成和使肿瘤细胞渗入新生血管,促进肿瘤转移。

目前临床上用于治疗肾癌的 VEGF 抑制剂主要有两类。一类是小分子酪氨酸激酶抑制剂,如舒尼替尼、索拉非尼和帕唑帕尼,通过抑制 VEGF 受体的胞内蛋白激酶活性发挥作用^[8];另一类是 VEGF 单克隆抗体,如贝伐单抗,通过与 VEGF 结合,阻断 VEGF 与内源性 VEGF 受体的结合发挥作用^[9]。相关研究提示一些影响因素可以用于预测 VEGF 抑制剂靶向治疗效果。

1.1.1 临床特征 在临床药物试验中发现,患者治疗前临床表现特点与 VEGF 抑制剂治疗效果密切相关。在舒尼替尼临床 II 期试验研究中发现,与 IFN- α 治疗相比,对血清血红蛋白水平正常,碱性磷酸酶水平小于 120 U/L,转移灶少于 2 个患者,舒尼替尼治疗后总生存期(overall survival, OS)较高($P=0.06$)^[10]。Motzer 等^[6,11]研究发现,对于美国东部肿瘤协作组(The Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分良好,血红蛋白水平正常,血清钙水平低于 2.50 mmol/L,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平低于正常上线 1.5 倍,碱性磷酸酶水平低于正常,1 个及以下转移灶患者用舒尼替尼治疗具有更好的效果。这些研究提示一些临床特点可能影响 VEGF 抑制剂治疗效果。Choueiri 等^[12]在对 VEGF 抑制剂进一步临床研究中发现 5 个独立预测因子。具有肿瘤进展迅速(发现到治疗小于 2 年),血小板计数大于 $300 \times 10^3/\mu\text{l}$,中性粒细胞计数大于 $4.5 \times 10^3/\mu\text{l}$,校正后的血清钙水平低于 2.13 mmol/L 或超过 2.50 mmol/L,ECOG 评级大于 1 级特点的肾转移性细胞癌患者较无上述临床特点的患者 VEGF 抑制剂治疗无进展生存期(progression-free-survival, PFS)较短。除此之外,Han 等^[13]发现影像学增强扫描可以通过评估肿瘤微血管情况预测肿瘤对靶向治疗的效果。研究结果提示 CT 扫描肿瘤强化情况与治疗效果和 PFS 相关。CT 扫描强化越明显的患者,VEGF 抑制剂治疗效果越好。研究者还发现 VEGF 靶向治疗过程中患者的一些副反应与预后相关。Schmidinger 等^[14]研究发现在索拉非尼或舒尼替尼治疗过程中出现甲状腺功能减退患者肿瘤缓解率比甲状腺功能正常者高(28.3% vs 3.3%)。Rini 等^[15]研究发现在舒尼替尼治疗 mRCC 患者过程中出现血压升高者比血压正常患者 PFS 和 OS 明显延长。Eechoute 等^[16]最新报道高血压在舒尼替尼治疗 mRCC 可以获益,平均生存期延长 7.2 个月($P=0.035$)。上述临床试

验研究提示,可以通过评估 mRCC 患者临床表现特点指导临床个体化治疗。

1.1.2 组织学特点 尽管目前大部分研究都局限于透明细胞型 RCC,但也有部分研究发现非透明细胞型肾癌对不同的 VEGF 抑制剂靶向治疗效果不同。Strumberg 等^[17]研究显示,舒尼替尼治疗乳头状和嫌色细胞型 RCC 的 PFS 为 11.9 个月,而索拉非尼治疗患者 PFS 为 5.1 个月($P<0.01$)。提示舒尼替尼对乳头状和嫌色细胞癌的治疗效果比索拉非尼好。此外,Choueiri 等^[18]进一步研究发现透明细胞型 RCC 的组织学特点对 VEGF 抑制剂靶向治疗效果有影响。多变量模型分析研究结果显示透明细胞横纹肌样改变比例较高患者靶向治疗效果较好($P=0.06$);透明细胞成分比例高的 RCC 治疗效果较好($P=0.02$)^[18]。Golshayan 等^[19]回顾性分析 43 例转移性透明细胞肾癌靶向治疗发现,通过 VEGF 抑制剂治疗,61% 肾透明细胞癌患者肿瘤体积变小,而在乳头状、嫌色细胞肾癌患者中只有 30% 患者肿瘤体积缩小。而在这些非透明细胞 RCC 中肉瘤样改变的比例往往较高。同时对透明细胞癌分析研究发现,在肾透明细胞癌中没有肉瘤样改变的患者靶向治疗的 PFS 较长($P<0.001$),肿瘤缩小更明显($P=0.05$)。提示 mRCC 组织学特点可以影响 VEGF 抑制剂靶向治疗效果,预测 mRCC 患者预后。

1.1.3 分子生物标志 目前研究发现与肾癌预后相关的分子标记物主要有缺氧诱导因子(HIF- α)、VEGF、mTOR、碳酸酐酶 IX(CAIX)、存活素、基质金属蛋白酶(MMP)、胰岛素样生长因子 II、mRNA-结合蛋白 3(IMP3)、CD133、VHL、p53、Ras p21 等^[20]。在 VEGF 抑制剂靶向治疗临床试验中有报道的主要如下。

VEGF 及其受体表达在肿瘤血管新生中起关键作用。有研究发现血中 VEGF 及 VEGF 受体(VEGFR)水平与 VEGF 抑制剂靶向治疗患者的预后相关。Deprimo 等^[21]对 63 例舒尼替尼靶向治疗 mRCC 的研究发现,在接受治疗的患者中 44% 患者血中 VEGF 水平较治疗前相比有所升高,同时血中 VEGF 受体 sVEGFR-2 和 sVEGFR-3 水平下降的患者分别达到 91% 和 87%。与治疗无效的患者相比,VEGF 抑制剂治疗有效的患者这 3 个蛋白的水平有上述改变。索拉非尼三期临床试验中发现高 VEGF 基线水平的患者索拉非尼治疗效果较低 VEGF 水平的患者效果好^[3]。提示 VEGF 及其受体表达水平可以用作肾细胞癌靶向治疗效果预测指标。

VHL 基因定位于 p25-26 的抑癌基因,VHL 基因突变使 VHL 蛋白表达异常与肾透明细胞癌发生发展密切相关。Rini 等^[22]对 43 例患者的临

床研究发现 VHL 甲基化或突变可以延长患者 PFS, 但是对患者 OS 没影响。也有部分研究结果显示 VHL 基因失活对 VEGF 抑制剂治疗 mRCC 的效果没有影响^[23]。VHL 基因突变与靶向治疗关系有待进一步研究。

Tsavachidou-Fenner 等^[24]用反相蛋白阵列和基因表达微阵列方法分析细胞周期和增殖相关的基因和蛋白表达发现, 一些细胞周期相关产物表达与贝伐单抗治疗效果相关。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是通过抑制磷脂酰肌醇激酶 3 (PI3K)/Akt 信号通路抑制肿瘤生长。在转移性肾癌患者中 AMPK 蛋白水平较高者贝伐单抗治疗 PFS 和 OS 较好。同时 PTEN 高表达也可以抑制 PI3K/Akt 信号通路延长患者的 OS。相反磷酸化 Akt (pAkt) 及其下游产物磷酸-S6 (pS6) 的高表达患者贝伐单抗治疗 OS 较短。提示检测细胞周期相关蛋白表达可以用于预测 mRCC 患者贝伐单抗治疗效果。

研究者还发现另外一些肾癌预后标志物如基质金属蛋白抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、碳酸酐酶 IX (carbonic anhydrase IX, CAIX) 等, 这些标志物的在 VEGF 抑制剂治疗 mRCC 患者中表达异常。TIMP-1 可以通过抑制基质蛋白酶降解作用, 抑制正常细胞外基质重塑, TIMP-1 的下调表达与肿瘤的侵袭性增加有关。研究者发现相比于安慰剂对照组索拉菲尼治疗组患者在第 3 周和第 12 周血清 TIMP-1 水平明显下降^[25], 提示 TIMP-1 有可能成为预测索拉菲尼治疗的独立因素, 但 TIMP-1 表达下降与 mRCC 患者 PFS 和 OS 尚不清楚。CAIX 表达与肿瘤乏氧代谢有关, 在正常肾组织中不表达, 而 RCC 中高表达。多项研究表明 CAIX 表达水平与 mRCC 患者靶向治疗 OS 无关^[25, 26]。此外, 目前其它肾癌预后相关标志物在 VEGF 抑制剂靶向治疗中研究较少。但是随着对 mRCC 分子机制研究的进展, 这些肾癌标志物与肾癌靶向治疗预后之间的关系会得到进一步阐述。

1.2 mTOR 途径

mTOR 是一种丝/舒氨酸蛋白激酶, 属于磷脂酰肌醇 3-激酶相关激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase, PI3K) 蛋白家族成员, 在哺乳动物中其广泛存在。mTOR 信号通路受细胞内营养、生长因子、能量和环境压力等条件变化调节。在恶性肿瘤细胞中广泛存在上述细胞内条件变化, 导致 mTOR 信号途径过度活化。目前 mTOR 抑制剂用于肿瘤治疗主要是 mTOR 类似物, 如替西莫司和依维莫司, 通过竞争性抑制 mTOR 激酶活性发挥作用^[27]。相关研究提示一些影响因素可以用于预测 mTOR 抑制剂靶向治疗效果。

1.2.1 临床特征 一些临床试验发现 mRCC 患者临床表现特点与 mTOR 抑制剂治疗的效果相关。替西莫司 III 期临床试验研究发现相比于 IFN 治疗年龄小于 65 岁, 卡氏评分 (Karnofsky performance status, KPS) 小于 70, LDH 水平超过正常上限 1.5 倍的患者 OS 较好^[28]。提示这些特点可能影响替西莫司靶向治疗效果。Armstrong 等^[29]进一步研究显示血清 LDH 水平在正常上限 1.23 倍以上患者替西莫司治疗与血清 LDH 水平在正常上限 1.23 倍以下患者相比危险比为 2.81 (95% CI, 2.01~3.94, $P < 0.001$)。Sun 等^[30]在转移性肾癌替西莫司临床试验研究发现纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) 评分低危、中危和高危组中期 PFS 分别为 11.4 个月、6.1 个月和 1.9 个月, 提示 MSKCC 评分可用于评估替西莫司治疗的预后。虽然通过临床试验已经发现一些影响预后的临床特征, 相比于 VEGF 抑制剂研究, mTOR 抑制剂预后相关临床特点研究还有待进一步深入。

1.2.2 组织学特点 临床研究显示 mTOR 抑制剂对透明细胞型肾癌和非透明细胞型肾癌治疗效果均好于 IFN- α ^[31]。Sun 等^[30]对 82 例东亚 mRCC 患者临床研究发现替西莫司对透明细胞肾癌和非透明细胞肾癌患者临床有效率分别为 50% 和 35.7%, 中期 PFS 分别为 7.4 个月和 5.4 个月。提示相比于非透明细胞型肾癌替西莫司对透明细胞肾癌治疗效果更好。但是目前大多数临床试验只针对透明细胞型肾癌, 而对于 mTOR 抑制剂在不同组织学亚型 RCC 的效果差异的数据十分有限。因此, 更可靠的研究结果还有待大样本临床试验分析。

1.2.3 分子生物标志 临床研究提示一些肾癌预后相关标志物在 mTOR 抑制剂靶向治疗中表达异常。Lin 等^[32]通过 Western blot 和免疫组化分析比较原发性肾癌, 转移性肾癌和正常肾组织发现一些 mTOR 信号通路分子表达水平异常, 如磷酸化 mTOR、pAkt、p-p70S6K 在肾癌中表达水平比正常组织中高。Cho 等^[33]在替西莫司临床试验研究发现 pS6 和 pAkt 表达水平与预后相关, 高水平的 pS6 或 pAkt 表达患者预后较好。进一步研究发现高表达的细胞核 pAkt 对疾病治疗的预后有利, 而高表达的细胞质 pAkt 对疾病治疗预后不利。提示通过检测 mTOR 信号通路分子表达水平, 可以预测 mTOR 抑制剂治疗效果。研究还发现 CAIX 表达水平和 VHL 基因突变等因素对 mTOR 抑制剂治疗预后无影响^[33]。此外, Gordan 等^[34]研究发现根据 HIF 亚型肾癌细胞可以分为两类: 一类只表达 HIF-2 α ; 另一类既表达 HIF-1 α 又

表达 HIF-2 α 。前者的肿瘤细胞原癌基因表达增加,而后者表现出 Akt/mTOR 活化增加。提示这两类肿瘤对治疗的敏感性可能不同,其与临床治疗的相关性有待进一步研究。通过检查肾癌预后相关标志物表达,可以预测 mTOR 抑制剂靶向治疗效果,但目前发现此类标志物还较少,有待进一步研究。

2 问题与展望

随着分子生物学研究的进展,相比于传统的细胞因子治疗,肾癌靶向治疗更安全有效。但是 RCC 的亚型具有广泛的生物化学、分子和遗传学背景,不同特点的 RCC 对靶向治疗的效果不同。RCC 靶向治疗预后相关因素的研究,可以为个性化靶向治疗提供依据。目前研究主要集中在透明细胞型 RCC 中,对非透明细胞型肾癌的研究较少。对于非透明细胞型肾癌靶向治疗预后研究有待深入。可以预测 RCC 个性化的靶向治疗研究具有广阔的前景。

[参考文献]

- Motzer R J, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2530-2540.
- Belldegrun A S, Klatte T, Shuch B, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies[J]. *Cancer*, 2008, 113(9): 2457-2463.
- Escudier B, Eisen T, Stadler W M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20): 3312-3318.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9605): 2103-2111.
- Motzer R J, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9637): 449-456.
- Motzer R J, Hutson T E, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3584-3590.
- Suárez C, Morales R, Muñoz E, et al. Molecular basis for the treatment of renal cell carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2010, 12(1): 15-21.
- 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/pharmacodynamic relationship[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(1): 327-337.
- Ferrara N, Hillan K J, Gerber H P, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(5): 391-400.
- 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.
- 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.
- Choueiri T K, Garcia J A, Elson P, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy[J]. *Cancer*, 2007, 110(3): 543-550.
- Han K S, Jung D C, Choi H J, et al. Pretreatment assessment of tumor enhancement on contrast-enhanced computed tomography as a potential predictor of treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving antiangiogenic therapy[J]. *Cancer*, 2010, 116(10): 2332-2342.
- Schmidinger M, Vogl U M, Bojic M, et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse[J]? *Cancer*, 2011, 117(3): 534-544.
- Rini B I, Cohen D P, Lu D R, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(9): 763-773.
- Echoute K, van der Veldt A A, Oosting S, et al. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) predict sunitinib-induced hypertension[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(4): 503-510.
- Strumberg D. Efficacy of sunitinib and sorafenib in non-clear cell renal cell carcinoma: results from expanded access studies[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(20): 3469-3471; author reply 2471.
- Choueiri T K, Regan M M, Rosenberg J E, et al. Carbonic anhydrase IX and pathological features as predictors of outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy[J]. *BJU Int*, 2010, 106(6): 772-778.
- Golshayan A R, George S, Heng D Y, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2): 235-241.
- Rink M, Chun F K, Robinson B, et al. Tissue-based molecular markers for renal cell carcinoma[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2011, 63(4): 293-308.

- 21 Deprimo S E, Bello C L, Smeraglia J, et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma; modulation of VEGF and VEGF-related proteins [J]. *J Transl Med*, 2007, 5: 32.
- 22 Rini B I, Jaeger E, Weinberg V, et al. Clinical response to therapy targeted at vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma; impact of patient characteristics and Von Hippel-Lindau gene status[J]. *BJU Int*, 2006, 98(4): 756-762.
- 23 Choueiri T K, Vaziri S A, Jaeger E, et al. von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2008, 180(3): 860-865; discussion 865-866.
- 24 Tsavachidou-Fenner D, Tannir N, Tamboli P, et al. Gene and protein expression markers of response to combined antiangiogenic and epidermal growth factor targeted therapy in renal cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(8): 1599-1606.
- 25 Peña C, Lathia C, Shan M, et al. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma; Results from sorafenib phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(19): 4853-4863.
- 26 Choueiri T K, Regan M M, Rosenberg J E, et al. Carbonic anhydrase IX and pathological features as predictors of outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy[J]. *BJU Int*, 2010, 106(6): 772-778.
- 27 Huang S, Houghton P J. Inhibitors of mammalian target of rapamycin as novel antitumor agents; from bench to clinic[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, 3(2): 295-304.
- 28 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2271-2281.
- 29 Armstrong A J, George D J, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(27): 3402-3407.
- 30 Sun Y, Rha S, Lee S H, et al. Phase II study of the safety and efficacy of temsirolimus in East Asian patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(9): 836-844.
- 31 Dutcher J P, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon- α on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies[J]. *Med Oncol*, 2009, 26(2): 202-209.
- 32 Lin F, Zhang P L, Yang X J, et al. Morphoproteomic and molecular concomitants of an overexpressed and activated mTOR pathway in renal cell carcinomas[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2006, 36(3): 283-293.
- 33 Cho D, Signoretti S, Dabora S, et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2007, 5(6): 379-385.
- 34 Gordan J D, Lal P, Dondeti V R, et al. HIF- α effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(6): 435-446.

(收稿日期:2013-03-18)

2013 年参考文献著录格式

参考文献是为说明著作的科学依据,反映该论文的起点和深度,表示尊重他人的科学成果和著作权,也便于读者进一步查阅有关资料,所以参考文献必须是作者亲自阅读过的并发表在正式出版物上的原始文献,所引文献必须注重权威性和时效性,只著录最必要的、最新的文献,以近 5 年的文献为宜。依据 GB/T7714-2005《文后参考文献著录规则》,请严格按下述规范著录格式书写。

期刊:作者(三位以内姓名全列,每位之间加“,”;三位以上只写前三位,“,”后加“等”或“*et al*”)。文题[文献标识码]。刊名,出版年,卷(期):起页—止页。

专著:作者(三位以内姓名全列,每位之间加“,”;三位以上只写前三位,“,”后加“等”或“*et al*”)。文题[文献标识码]。版本,出版地:出版者,出版年:起页—止页。

另外注意:不论中国人还是外国人,一律姓在前,名在后。中国作者用汉语拼音书写时用全姓名,不缩写;姓首字母大写,其余小写,名均大写。外国作者姓全写,名只缩写首字母;姓首字母大写,其余小写,名均大写。