



奇美藥訊

Chi Mei Medical Center Drug Bulletin

發行人：邱仲慶

總編輯：蘇慧真

主編：葉春蘭

發行所：奇美醫療財團法人奇美醫院藥劑部

網址：<http://chimeipharm.org/index.php/drugbulletin>

E-MAIL：druginfo@mail.chimei.org.tw

電話：06-2812811 轉 53102

本期目錄

- Silodosin(Urief®)於改善良性攝護腺肥大伴隨排尿障礙之角色 奇美醫院 蘇宥慈藥師
- 胃腺癌標靶治療新選擇- Ramucirumab 柳營奇美醫院 吳嫻甄藥師

Silodosin(Urief[®])於改善良性攝護腺肥大伴隨排尿

障礙之角色

奇美醫院 蘇宥慈藥師

壹、前言

良性攝護腺增生(Benign prostatic hyperplasia, BPH)俗稱良性攝護腺肥大,發生的年齡層普遍在超過40歲以上的中老年人,當攝護腺體積變大並壓迫尿道時,會伴隨著排尿障礙產生,包括頻尿、夜尿、尿急、排尿困難...等症狀。根據研究指出,攝護腺肥大發生率會隨著年齡的增長而提高,男性好發率在六十歲有大於50%,八十五歲可高達90%[1]。改善攝護腺肥大伴隨排尿障礙的問題,是可以透過藥物治療或外科手術進而提升病人的生活品質。

貳、良性攝護腺肥大致病機轉[1]

攝護腺位於膀胱正下方出口處,包圍著尿道,當細胞上皮組織及基質細胞(epithelial and stromal cells)不斷的增生會造成攝護腺體積明顯變大,即可能壓迫到尿道與收縮造成排尿困難,嚴重者還可能會造成膀胱出口阻塞導致尿液無法排出,而這些排尿障礙統稱為下泌尿道症狀(lower urinary tract symptoms, LUTS)。由於是良性細胞增生,所以不能將其與攝護腺癌混為一談。其發生原因尚不明確,但可能是與體內男性荷爾蒙變化有關,隨著年齡漸長,細胞對於男性荷爾蒙的感受性增加,將睪固酮(testosterone)經由5 α 還原酶

(5 α -reductase)大量轉換成雙氫睪固酮(dihydrotestosterone, DHT),進而促進攝護腺細胞增生,其他如女性荷爾蒙不平衡、生長因素、細胞凋亡速度等,也可能造成細胞增生。

參、良性攝護腺肥大臨床表徵與診斷

(一) 臨床表徵[2]: 良性攝護腺肥大常以下泌尿道症狀(LUTS)的兩大類型來表現,分別是:

1. 排尿症狀 (voiding symptoms): 包括排尿延遲、要開始排尿很困難甚至需要用力、排尿過程會間歇性的中斷、小便無力(涓涓細流)或是上完廁所後有不完全排空尿液的感覺。
2. 儲尿症狀 (storage symptoms): 包括頻尿、尿急(一有尿意就得馬上去排尿)、夜尿(夜晚需常常起床上廁所)。

(二) 臨床診斷[3]:

1. 臨床病史詢問: 有助於確認病人是否是因其它因素而有排尿障礙,例如糖尿病、膀胱過動症、服用藥物等。
2. 症狀評估: 根據國際攝護腺症狀分數(international

prostate symptom score, IPSS)來評估(如表一),0~7分是輕度症狀,8~19分是中度症狀,20~35分是重度症狀。

3. 直腸檢查：評估攝護腺的重量大小及狀況，正常的攝護腺重量介於7~16克。
4. 尿液分析：檢測是否有泌尿道感染或血尿。

5. 血液中攝護腺特異抗原 (prostate-specific antigen, PSA)的濃度：檢測是否可能罹患攝護腺癌。

6. 尿流速及殘餘尿量：用以判斷阻塞之嚴重度。

表一、國際攝護腺症狀評分表 (international prostate symptom score, IPSS) [3]

在過去一個月中	完全沒有	五次中不到一次	不超過一半次數	大約一半次數	超過一半次數	總是如此
排尿後是否有解不乾淨的感覺	0	1	2	3	4	5
排尿後不到二個小時就必須再去小便一次	0	1	2	3	4	5
排尿過程中會有斷斷續續的現象	0	1	2	3	4	5
是否有憋不住尿的感覺	0	1	2	3	4	5
是否有小便無力的感覺	0	1	2	3	4	5
是否需要用力才能排尿	0	1	2	3	4	5
半夜需要起床上幾次廁所	0 (不用)	1 (一次)	2 (二次)	3 (三次)	4 (四次)	5 (五次以上)

肆、良性攝護腺肥大治療[1,4]

依據病人過去疾病史，評估症狀嚴重程度與相關併發症來決定不同的治療方式。疾病發展初期，病人症狀在無其他併發症及不影響生活作息下之輕度至中度時，是不需要藥物治療的，建議應定期追蹤其攝護腺肥大評估。當病人的症狀出現伴隨著排尿障礙並影響了生活時，藥物則為第一線治療方法，但是藥物治療無效仍發生尿滯留、反覆性尿道感染、膀胱結石、出現血尿等併發症時，就需要考慮外科治療。

(一) 藥物治療方式：

目前用來治療良性攝護腺肥大的藥物有三大類，分別為alpha-1腎上腺素阻斷劑(alpha-1-adrenergic antagonists)、5 α 還原酶抑制劑(5-alpha-reductase inhibitors)與第五型磷酸二脂酶抑制劑(Phosphodiesterase-5, PDE-5 inhibitors)，臨床上依據病人症狀可選擇不同的藥物，藥物治療如表二。

1. alpha-1腎上腺素阻斷劑：為治療攝護腺肥大的第一線藥物，藉由抑制膀胱頸及攝護腺平滑肌的收縮，達到降低膀胱出口阻塞，減少尿道所承受的壓力，進而改善排尿障礙症狀。
2. 5 α 還原酶抑制劑：藉由抑制睪固酮的分化，來降低攝護腺細胞的增生，進而使肥大的攝護腺變小，不同於

alpha-1腎上腺素阻斷劑可快速的看見療效，其通常需服用6至12個月病人才能感受到症狀的改善，且須長期服用以維持療效。這類藥品會抑制男性賀爾蒙，所以可能會有性慾減退、射精或勃起功能障礙的副作用產生。另外，因此類藥品會大幅的降低攝護腺特異抗原(PSA)的濃度，所以在使用前必須先排除病人是否罹患攝護腺癌的可能性。

3. 第五型磷酸二脂酶抑制劑：當病人的症狀是輕度或中度(IPSS <20分)同時併有勃起功能障礙時，即可考慮使用此藥物來治療。
4. 合併療法 (Combination therapy)：當病人的症狀嚴重(IPSS \geq 20分)且攝護腺體積大於40ml或對於單一使用alpha-1腎上腺素阻斷劑沒有達到預期的效果時，就可考慮合併使用5 α 還原酶抑制劑和alpha-1腎上腺素阻斷劑來治療。

(二) 手術治療：當藥物治療持續一至二年後，病人臨床上出現療效不佳或因藥物副作用需停藥時就可考慮手術治療，如：經尿道攝護腺切除術、經尿道雷射攝護腺手術等。

表二、良性攝護腺肥大的藥物、成人每日建議劑量與一般副作用

藥物		成人每日建議劑量	一般副作用(5~10%)
非選擇性alpha-1 腎上腺素阻斷劑	Doxazosin	每日一次， 每次2~8毫克	頭暈、全身乏力、 疲倦、頭痛
	Terazosin	每日一次， 每次2~10毫克	頭暈、肌無力
	Alfuzosin	每日一次， 每次10毫克	頭暈
選擇性 alpha-1A 腎上腺素阻斷劑	Tamsulosin	每日一次， 每次0.2~0.8毫克	射精異常、頭暈、頭痛、 感染、鼻炎
	Silodosin	每日2次， 每次4毫克	逆行性射精
5 α 還原酶抑制劑	Dutasteride	每日一次， 每次0.5毫克	射精或勃起功能障礙
	Finasteride	每日一次， 每次5毫克	性慾減退、射精或勃起 功能障礙
第五型磷酸二脂 酶(PDE-5)抑制劑	Tadalafil	每日一次， 每次5毫克	頭痛、消化不良、噁心、 背痛、肌痛、呼吸道感 染、鼻咽炎

伍、Silodosin 改善良性攝護腺肥大伴隨排尿障礙之角色[5,6,7,8]

(一) 作用機制：Silodosin是專一選擇性alpha-1A腎上腺素阻斷劑，其藉由放鬆攝護腺及膀胱頸的平滑肌，來增加尿流進而改善因攝護腺肥大所導致的排尿障礙症狀。人體內的alpha-1受體主要有三種亞型，分別為1A、1B以及1D，在攝護腺中的alpha-1受體主要是1A亞型(約占75%)，1B亞型主要是分佈於血管平滑肌。其與同類藥品Tamsulosin因對1A亞型的親和力遠高於對1B亞型，Tamsulosin(1A=1D>1B)與Silodosin(1A>1D>1B)，所以可

減少低血壓的風險，適應症為用來治療前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙。相對的非選擇性的alpha-1A腎上腺素阻斷劑，除了作用在膀胱頸與攝護腺外，同時也會抑制血管平滑肌並舒張血管張力，引起直立性低血壓，所以臨床上也可治療高血壓。分別在美國與日本的第三期隨機雙盲臨床試驗顯示，研究學者分析接受治療為期12週的Silodosin相較安慰劑是具有明顯改善最大尿流速症狀與IPSS分數變化之療效結果。

(二) 藥物動力學與建議用法用量：Silodosin在人體內主要是經CYP3A4、

UDP-glucuronosyltransferase、alcohol及aldehyde dehydrogenase所代謝，其口服後的生體可用率約32%，蛋白結合率約97%，排除半衰期約13.3小時，併用食物會減少藥物吸收。通常成人每日2次，每次4毫克於早晚餐後服用，並且依病人症狀調整減少為適當劑量。對於腎功能不良的病人來說，輕度腎功能不良者(CrCl >50 mL/min)無須調整劑量，中度腎功能不良者(CrCl 30-50 mL/min)建議劑量為每日1次每次4毫克，不可使用於重度腎功能不良者(CrCl <30 mL/min)。而對於肝功能不良的病人，輕度至中度肝功能不良者(Child-Pugh class A or B)無須調整劑量，但無相關臨床研究指出用在重度肝功能不良者(Child-Pugh class C)的安全劑量報告。

(三) 一般副作用與用藥注意事項：因其對 alpha-1A 受體具高選擇性，所以最常見的副作用是逆行性射精 (Retrograde ejaculation，約 28%)，但副作用在停藥後會消失；其他副作用包括頭暈(3%)、腹瀉(3%)、直立性低血壓(3%)、鼻塞(2%)與頭痛(2%)等。此藥物主要是經 CYP3A4 路徑代謝，所以不可與強效 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole, clarithromycin, itraconazole, ritonavir)併用，可能會導致此藥的血中濃度上升進而增加副作用發生的機率。併用 PDE-5 抑制劑可能會增加低血壓的風險，要小心病人跌倒發生。病人在進行白內障手術時，可能

會發生術中虹膜鬆弛症候群 (Intraoperative floppy iris syndrome)，應術前告知眼科醫生有服用此藥品。

陸、結論

良性攝護腺肥大是男性隨著年紀的增長而易患的疾病，伴隨著其而來的排尿障礙往往影響了病人的日常生活品質及睡眠，更甚者可能導致急性尿滯留、尿路感染及腎衰竭等嚴重併發症；當病症進展到需治療時，alpha-1 腎上腺素阻斷劑是建議優先選擇的第一線用藥，其中選擇性alpha-1A腎上腺素阻斷劑(如silodosin、tamsulosin)，它可快速有效的改善病人的排尿障礙症狀，並且對比於其它非選擇性的alpha-1腎上腺素阻斷劑而言，其對於血壓的影響較小，是同時存在低血壓或血壓正常的良性攝護腺肥大病人的優先選擇藥物。在日趨高齡化的社會中，認識良性攝護腺肥大這疾病已是中老年男性不可避免的課題了，病人需與醫師多加討論，找到自己所適合的治療方式，以期達到最佳的治療效果。

柒、參考文獻

1. Masaki Yoshida, Junzo Kudoh, Yukio Homma, Kazuki Kawabe. Safety and efficacy of silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Clinical Interventions in Aging* 2011;6:161–172.
2. RP Mathur, Sumanlata Nayak, R Sivaramakrishnan, Vikas Jain. Role of alpha blockers in hypertension

- with benign prostatic hyperplasia. Supplement to Journal of the association of physicians of India. Published on 1st of every month 1st september, 2014;62:40-44.
3. Glenn R Cunningham, MD, Dov Kadmon, MD. Clinical manifestations and diagnostic evaluation of benign prostatic hyperplasia. UpToDate. Apr 2017.
 4. Glenn R Cunningham, MD, Dov Kadmon, MD. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. UpToDate. Apr 2017.
 5. Maxime Rossi, Thierry Roumeguere. Silodosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Drug Design, Development and Therapy.2010;4:291–297.
 6. Gillian M. Keating. Silodosin: a review of its use in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Drugs 2015;75:207–217.
 7. Urief® Prescribing Information.
 8. Silodosin: Drug information. UpToDate.

胃腺癌標靶治療新選擇- Ramucirumab

柳營奇美醫院 吳嫻甄藥師

壹、前言

根據臺灣衛生福利部統計，104 年國人十大死因中以惡性腫瘤為首，且惡性腫瘤自民國 71 年起已連續 34 年高居國人死因首位；而胃癌死亡歷年排行在全部癌症的死因第 3 至 7 位 [1]。根據美國癌症聯合委員會(AJCC) 第 7 版 TNM 分類，依腫瘤中心的位置進行胃癌分類：腫瘤位於下胸部食管或胃食管結合部 (gastroesophageal junction,GEJ) 中，或延伸到 GEJ 或遠端食管的胃近端 5cm 內 (即贛門)，則分期為食管癌 (esophageal carcinoma)；腫瘤中央距離 GEJ 遠端 $\geq 5\text{cm}$ ，或者在 GEJ 5cm 內，但不延伸到 GEJ 或食道，其分期為胃癌 (gastric carcinoma)[2,3]。從流行病學的角度來看，胃癌發生在男性的比例較女性高，平均好發年齡約 50 歲，常見的影響因子為肥胖、飲食與抽菸等。

目前胃癌的治療方式依據 AJCC 7th edition 之分類法分期 (表一)，選擇治療方式[2]。2014 年 4 月 FDA 核准新型作用機轉 - 血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) Ramucirumab 用於胃癌的第二線治療[4]，本文將針對 Ramucirumab 此種新型標靶藥物用於胃癌的治療加以介紹。

貳、Ramucirumab 用於胃腺癌機轉介紹

傳統治療胃癌化學藥物主要以

5-FU 類為主，口服型 5-FU 製劑有 TS-1[®] (Tegafur/gimeracil/oteracil)、友復 UFUR[®] (Tegagal/uracil)、截瘤達 Xeloda[®] (Capecitabine)。目前標靶治療胃癌藥物主要分為三類：(一)第二型上皮生長因子受體抑制劑 (Her2/neu，又稱 ERBB2)：如 Herceptin[®] (Trastuzumab)。(二)抗上皮細胞生長因子受體製劑 (Epidermal growth factor receptor, EGFR)：如 Erbitux[®] (Cetuximab)。(三)抑制血管新生製劑 (VEGF)：如 Cyramza[®] (Ramucirumab)。

Cyramza[®] (Ramucirumab) 是 VEGFR 2 拮抗劑，藉由與配體 VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D 的結合，阻擾 VEGFR-2 的活化，進而破壞信號傳遞，抑制腫瘤細胞釋放因子，而減緩癌細胞生長及增生[5]。(圖一)

參、臨床試驗結果[6]

一項隨機、雙盲的試驗，時間長達 2 年 8 個月。收錄 355 位患者，年齡約 24~87 歲，且有晚期胃或胃食管連接腺癌已接受過含 platinum 或含 fluoropyrimidine 的第一線化學治療，以 2：1 的比例將病人隨機分配至 ramucirumab 治療組 (ramucirumab 8 mg/kg) (n=238) 或至安慰劑 (對照組，n=117)。研究結果共 278 例患者死亡，治療組與安慰組分別為 179 例 (75%) 與 99 例 (85%)。比較整體存活中位數，治療組為 5.2 個月，對照組為 3.8 個月，結果顯示治療組效果較佳

(P=0.047)。另外，在無惡化存活期的比較，治療組2.1個月、對照組1.3個月，顯示治療組效果也是較佳的(P<0.0001)。兩組間的副作用發生率極為相近。

肆、藥物介紹[7]

一、適應症

Ramucirumab 併用 paclitaxel 用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌 (或胃食道接合處腺癌)。Ramucirumab 單一藥物用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化，且不適合接受含 paclitaxel 藥物治療之晚期或轉移性胃腺癌 (或胃食道接合處腺癌)。

二、用法與用量

1. Ramucirumab 與 paclitaxel 併用治療：Ramucirumab 的建議劑量為 8 mg/kg，於 28 天治療週期的第 1 天與第 15 天輸注 paclitaxel 前，靜脈輸注約 60 分鐘。在 28 天週期的第 1、8 及 15 天，靜脈輸注投予 paclitaxel 80mg/m²，輸注時間約 60 分鐘。
2. Ramucirumab 單一藥物治療：Ramucirumab 的建議劑量為 8 mg/kg，每兩週一次，每次靜脈輸注時間 60 分鐘。
3. 劑量調整：
 - (1) 輸注相關反應 (IRR)：若發生第 1 級或第 2 級 IRR，可將 ramucirumab 的輸注速度減慢 50%。若發生第 3 級或第 4 級 IRR，應永久停用。

- (2) 高血壓：若出現嚴重高血壓，請暫停使用 ramucirumab，直到高血壓被藥物控制。若出現無法以降血壓療法控制的嚴重高血壓、高血壓危象 (hypertensive crisis) 或高血壓性腦病變 (hypertensive encephalopathy)，應永久停用。
- (3) 蛋白尿：當尿蛋白 ≥ 2 g/24hours，請暫停使用 ramucirumab。當尿蛋白恢復至 < 2 g/24hours，以調降後的劑量重新開始治療。若尿蛋白再次出現 ≥ 2 g/24hours 的情況，請暫停使用 ramucirumab，直到尿蛋白恢復至 < 2 g/24hours，以再次調降後的劑量重新開始治療。起始：8mg/kg，第一次調整：6mg/kg，第二次調整：5mg/kg。尿蛋白 > 3g/24hours 或出現腎病症候群時，應永久停用。

三、藥物動力學和交互作用

Ramucirumab 藥物動力學：平均清除率為 0.015 L/hour，平均排除半衰期為 14 天。族群藥動學分析顯示，在不同的年齡、性別與種族對 ramucirumab 的藥物動力學沒有臨床差異。

四、不良反應

Ramucirumab 的藥物不良反應：出血、動脈栓塞事件 (1.7%)、高血壓、輸注相關反應 (包括僵直/顫抖、背部疼痛/痙攣、胸痛或胸悶、冷顫、潮紅、呼吸困難、缺氧及感覺異常。嚴重輸注相關反應可能造成支氣管痙攣、心室上心搏過速 (supraventricular tachycardia) 與低血壓等症狀等)、胃腸

穿孔 (1.2%)、傷口癒合不全、Child-Pugh B級或C級肝硬化、可逆性後腦部白質病變症候群 (<0.1%)、蛋白尿包含腎病症候群 (2.6%)、甲狀腺功能惡化。

伍、結語

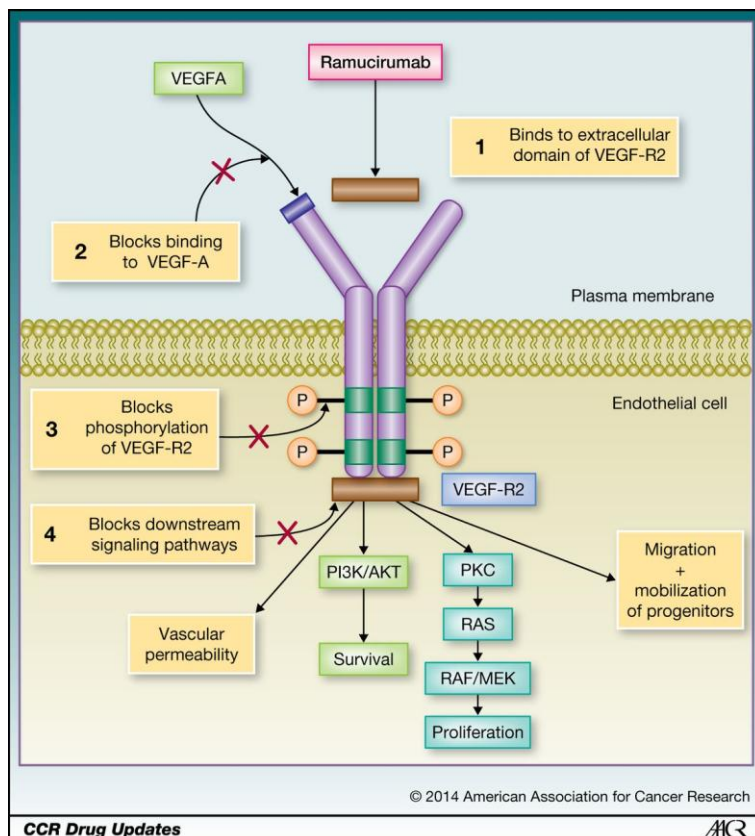
傳統的化學治療其作用無專一性，因此在毒殺癌細胞的同時亦會造成正常細胞的死亡，而ramucirumab屬標靶藥物，目前用於胃癌第二線治

療，利用抑制血管新生的作用，僅攻擊癌細胞表面或其內部特殊分子，對於正常細胞的傷害有限，但仍會有噁心嘔吐等副作用，相較之下更能讓病人保有較好的生活品質。Ramucirumab與傳統化療藥相比，生存率明顯提高近3個月。Ramucirumab的上市無疑是讓病人看見一道希望的曙光，能擁有多一點的時間和家人相處。期待未來有更多藥物，能讓胃癌病人得到完善的治療及照護。

表一、胃癌分期[2]

胃癌 AJCC 分期	
第零期	原位癌 且只侷限於胃部分 (Tis N0 M0)。
第一期 A	腫瘤侵入固有層，肌層黏膜或黏膜下層且只侷限於胃部分 (T1 N0 M0)。
第一期 B	1. 腫瘤侵入固有肌層 (Muscularis propria)但無遠端器官轉移 (T2 N0 M0)。 2. 腫瘤侵入固有層，肌層黏膜或黏膜下層，有 1~2 區淋巴結轉移，但無遠端器官轉移 (T1 N1 M0)。
第二期 A	1. 腫瘤穿透黏膜下結締組織，而不侵入內臟腹膜或鄰近結構，但無遠端器官轉移 (T3 N0 M0)。 2. 腫瘤侵入固有肌層，有 1~2 區淋巴結轉移，但無遠端器官轉移 (T2 N1 M0)。 3. 腫瘤侵入固有層，肌層黏膜或黏膜下層有 3~6 區淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T1 N2 M0)。
第二期 B	1. 腫瘤侵入漿膜 (內臟腹膜)，但無遠端器官轉移 (T4a N0 M0)。 2. 腫瘤穿透黏膜下結締組織，而不侵入內臟腹膜或鄰近結構，有 1~2 區淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T3 N1 M0)。 3. 腫瘤侵入固有肌層，有 3~6 區淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T2 N2 M0)。 4. 腫瘤侵入固有層，肌層黏膜或黏膜下層，有 7 個或更多區域淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T1 N3 M0)。
第三期 A	1. 腫瘤侵入漿膜 (內臟腹膜)，有 1~2 區淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T4a N1 M0)。 2. 腫瘤穿透黏膜下結締組織，而不侵入內臟腹膜或鄰近結構，有

	<p>3~6 區淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T3 N2 M0)。</p> <p>3. 腫瘤侵入固有肌層，有 7 個或更多區域淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T2 N3 M0)。</p>
第三期 B	<p>1. 腫瘤侵入相鄰結構，如脾、橫結腸、肝、隔膜、胰腺、腹壁、腎上腺、腎臟、小腸和腹膜後，有或無 1~2 區淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T4b N0 or N1 M0)。</p> <p>2. 腫瘤侵入漿膜 (內臟腹膜)，有 3~6 區淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T4a N2 M0)。</p> <p>3. 腫瘤穿透黏膜下結締組織，而不侵入內臟腹膜或鄰近結構，有 7 個或更多區域淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T3 N3 M0)。</p>
第三期 C	<p>1. 腫瘤侵入相鄰結構，如脾、橫結腸、肝、隔膜、胰腺、腹壁、腎上腺、腎臟、小腸和腹膜後，有 3 個或更多區域淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T4b N2 or N3 M0)。</p> <p>2. 腫瘤侵入漿膜 (內臟腹膜)，有 7 個或更多區域淋巴結轉移但無遠端器官轉移 (T4a N3 M0)。</p>
第四期	胃癌已有遠端器官轉移 (Any T Any N M1)。



圖一、Ramucirumab作用機轉[5]

陸、參考文獻

1. 衛生福利部統計處. 死因統計年報, 民國 104 年.
2. Washington K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. Ann Surg Oncol 2010; 17: 3077–3079.
3. Hu B, Hajj N E, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol 2012; 3(3): 251-261.
4. Bendell J, Yoon H H, Fidias P, Goldberg R M, Savarese D M. Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. Uptodate, 2016. Nov. 08.
5. Javle M, Smyth E C, Chau I. Ramucirumab: Successfully Targeting Angiogenesis in Gastric Cancer. Clin Cancer Res 2014; 20(23): 5875–5881.
6. Fuchs C S, Tomasek J, Yong C J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014; 383: 31-39.
7. Product Information: CYRAMZA[®] injection, ramucirumab injection. Eli Lilly and Company. 2014.