

专
家
介
绍

朱陵君,女,博士后,南京医科大学第一附属医院肿瘤科主任医师,副教授,硕士研究生导师,江苏省“六大人才高峰”培养对象。主要从事遗传与肿瘤的发生发展及其机制研究、肿瘤的个体化及中西医结合纳米靶向治疗。目前以项目负责人身份主持国家自然科学基金面上项目、省重点项目等多项课题。共发表 SCI 论文 30 余篇(总影响因子大于 80),参编著作 4 部。担任《Scientific Reports》、《Plos One》等多本杂志编委。担任中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC)青年委员、中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗技术分会理事、中国老年学学会老年肿瘤专业委员会委员、江苏省医学会肿瘤化疗与生物治疗分会胃肠学组委员、江苏省免疫学会肿瘤免疫专业委员会委员、江苏省南京市肿瘤医疗质量控制中心成员。曾先后获中华医学科技三等奖、江苏省科技一等奖和江苏省卫生厅新技术引进二等奖。

贝伐单抗治疗晚期结直肠癌疗效预后相关标志的研究进展

任安晶¹,朱陵君^{1*},杜海娜²,陈志鹏³

(¹南京医科大学第一附属医院肿瘤科,江苏 南京 210029;²南京中医药大学第三附属医院肿瘤科,江苏 南京 210029;
³张家港市第一人民医院肿瘤科,江苏 苏州 215600)

[摘要] 贝伐单抗作为首个 FDA 批准上市的抗肿瘤血管靶向药物,目前临床上已广泛应用于晚期结直肠癌的一线治疗。但其疗效及预后相关的明确预测因子尚无定论。为了解决这一临床难题,筛选贝伐单抗的优势人群,实现精准治疗,学者们在此领域进行了多方探索,本文就近年来该方向的研究进展进行综述。

[关键词] 贝伐单抗;晚期结直肠癌;精准治疗

[中图分类号] R735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)03-274-06

doi:10.7655/NYDXBNS20160305

The research progress and prospect about the predictive or prognostic factors for bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer:a systematic review

Ren Anjing¹,Zhu Lingjun^{1*},Du Haina²,Chen Zhipeng³

(¹Department of Oncology,the First Affiliated Hospital of NJMU,Nanjing 210029;²Department of Oncology,the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210029;³Department of Oncology,Zhangjiagang First People's Hospital,Suzhou 215600,China)

[Abstract] Bevacizumab(BEV),as the first antiangiogenic targeted drug approved by FDA in 2004,has been applied to first-line treatment of metastatic colorectal cancer(mCRC) widely at present. However,no predictive marker has been identified yet for the efficacy and prognosis of BEV. To solve the clinical problem and determine the individuals who will acquire more benefits from BEV and achieve precise treatment,scholars have carried out many explorations in this field. A literature review was conducted to summarize the research progress and prospect about the predictive factors of BEV in the past years.

[Key words] Bevacizumab;metastatic colorectal cancer;precise treatment

[Acta Univ Med Nanjing,2016,36(03):274-279]

[基金项目] 国家自然科学基金(81472634)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:zhulingjun@njmu.edu.cn

目前,全球结直肠癌的发病率居高不下,而病死率在美国等发达国家却有所下降。除了早期危险因素规避及结直肠癌的筛查,这也得益于不断更新完善的治疗策略^[1]。贝伐单抗(Bevacizumab, BEV)是一种重组的人源化单克隆抗体,它通过特异性地与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合,阻断其与受体作用,从而抑制血管的生成,进而抑制肿瘤的生长和转移。2004年 AVF2107g 研究发现一线治疗中 BEV 的加入能够明显降低晚期转移大肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的疾病进展和死亡风险,显著延长患者生存期和提高有效率。基于此结果, FDA 批准 BEV 用于 mCRC 的一线治疗^[2]。随后的许多大型临床试验也相继肯定了 BEV 在 mCRC 治疗中的重要作用,但其精确的疗效预后相关因子尚无定论。众多学者为此展开研究,本文就其进行综述。

1 肿瘤原发部位

结直肠癌不同部位,如近端、远端和直肠肿瘤在遗传和表观遗传学呈现出差异表现。研究证实 BEV 的靶点 VEGF-A 在结直肠癌中随着原发部位的不同而呈现差异表达:远端结肠癌及直肠癌中的 VEGF-A 水平高于近端结肠癌^[3]。基于这点, Boisen 等^[4]对两个大型队列进行了回顾性分析,包括丹麦 2006—2011 年间接接受 BEV 联合 CAPEOX 标准一线治疗方案的 667 例 mCRC 和 2003—2006 年间接接受单纯 CAPEOX 方案化疗的 213 例 mCRC。发现联用 BEV 组中,原发部位为乙状结肠和直肠的患者预后显著优于原发部位为盲肠至降结肠的患者,中位无进展生存期(progression free survival, PFS):9.3 个月 *vs.* 7.2 个月, 风险比(hazard ratio, HR):0.68, 95%CI: 0.56~0.82; 中位总生存期(overall survival, OS):23.5 个月 *vs.* 13.0 个月, HR:0.47, 95%CI:0.38~0.57, 且对其他影响预后的因素校正后,仍有显著差异;在单纯化疗的患者中校正前后却均未观察到不同原发部位间的预后差异。原发部位为直肠和乙状结肠的 mCRC 患者将能从 BEV 治疗中更大获益的结论若要被广泛接受尚需进一步验证。

2 肿瘤相关蛋白和细胞因子

2.1 血管生成通路相关蛋白

作为针对 VEGF 的抗肿瘤血管生成药,研究者们试图通过检测血管生成相关蛋白来预测 BEV 治疗 mCRC 的疗效及预后。Weickhardt 等^[5]检测了 MAX III

期临床试验中 268 例随机接受卡培他滨或卡培他滨联合 BEV 或卡培他滨、丝裂霉素联合 BEV 治疗的患者肿瘤组织 VEGF-A、B、C、D 及 VEGF-R1、R2 的水平,关联性研究中仅发现 VEGF-D 低表达与联合 BEV 治疗后的 PFS 和 OS 延长显著相关,且交互作用分析中 VEGF-D 表达量与 BEV 获益程度负相关($P < 0.05$)。但随后 Weickhardt 等^[5]在荷兰 Tol 等开展的 CAIRO2 临床试验的 BEV 组中进行二阶段验证时,却未找到 VEGF-D 表达差异与生存变量的相关性。作者认为 CAIRO2 试验中 BEV 组接受的 Xelox 化疗方案与 MAX 中不同, VEGF-D 水平预测 BEV 的疗效可能还依赖于所联合的方案。因而该预测因子是否能用于临床还有待商榷。此外, Hayashi 等^[6]发现血清中 VEGF-A、VEGFR-2 和 IL-8 水平与 BEV 疗效显著相关。且所有患者 BEV 治疗后, VEGF-A 快速降低,若有早期回升则是 BEV 疗效不佳和耐药的潜在标志。

表皮生长因子样结构域 7(epidermal growth factor-like domain-containing protein7, EGFL7) 由内皮细胞特异性分泌,其缺乏将导致血管管腔形成困难,影响肿瘤生长和转移。Hansen 等^[7]在 158 例使用 BEV 联合一线化疗患者组织样本中检测了 EGFL7 的水平,发现 EGFL7 低表达与较佳的疗效相关。

2.2 肿瘤标志物

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)为大肠癌组织产生的一种糖蛋白,作为抗原可引起患者的免疫反应。Prager 等^[8]在 298 例联合 BEV 或者西妥昔单抗(cetuximal, CET)一线治疗的 mCRC 患者中,回顾性分析基线 CEA 水平与 BEV 疗效预后的关系。根据中位 CEA 水平 26.8 ng/mL,将病例分为高水平组和低水平组,观察终点为疾病控制率(disease control rate, DCR)、PFS、OS。结果发现联合 BEV 组中 CEA 基线低水平组有较好的 DCR 及更长的 PFS 和 OS。但在 CET 组中却没有发现 CEA 基线水平与观察变量相关。该研究首次为基线 CEA 水平预测 BEV 疗效预后提供了有力证据。Stremitzer 等^[9]发现可切除肝转移 mCRC 患者接受联合 BEV 的治疗方案后,CEA 降低超过基线水平的 50%者,有更长的 OS,且对放疗有更高的反应率,该研究同样引起学者们的广泛关注。此外, Narita 等^[10]也发现同样为消化道来源的肿瘤指标 CA199 基线高水平与较短 OS 相关。目前相关肿瘤标志物已作为结直肠癌诊断和疗效初步评判因子应用于临床,但是否能进一步

量化成为 BEV 治疗 mCRC 疗效或预后的明确标志还有待探索。

2.3 循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)和免疫因子

CTCs 是从患者实体肿瘤病灶脱落而游离在外周血中的各类肿瘤细胞的统称,它们可能逃逸免疫系统并种植发展成为转移灶,增加死亡风险。Sastre 等^[11]对 MACRO 临床试验中 158 例接受化疗联合 BEV 治疗的 mCRC 患者进行基线 CTCs 计数,发现基线 CTCs <3 个组较 ≥ 3 个组有更长的 PFS 和 OS,且在多因素分析中证实 CTCs 计数是其预后的独立预测因子。CTCs 计数因可通过非侵入性手段实现,具有较好的临床应用价值。但因病例数较少,随访不完善及未进一步对联合的化疗方案进行亚组分析等原因,目前的研究仍显得较单薄。

2015 年 ASCO 年会召开以来,肿瘤免疫尤其程序性死亡受体(programmed death 1, PD-1)成为研究热点。但早在 2013 年,Formica 等^[12]便在前瞻性临床试验 NCT01533740 中尝试寻找肿瘤免疫相关标志与 BEV 疗效预后的相关性。在 31 例接受 FOLFIRI 联合 BEV 治疗的 mCRC 患者中检测用药前和 2 个治疗周期后血中 CD4⁺、CD8⁺、CD45RO⁺和 PD1⁺ 单核细胞比例和中性粒细胞中 TLR4 的表达水平,发现 CD45RO⁺CD8⁺细胞比例增高是 BEV 联合 FOLFIRI 治疗 mCRC 的独立预测因素。

其他还有一些研究发现肿瘤相关因子如 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、骨桥蛋白(osteopontin)、激酶插入区受体(kinase insert domain-containing receptor, KDR)、PTEN、AMPK-ACC-CPT 信号通路、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)信号通路蛋白等皆可能与 BEV 治疗 mCRC 的疗效预后相关,但由于这些研究样本量较小,或没有设置对照组,结果尚需进一步验证,且其中的机制也有待严谨的分子学研究进一步阐明^[13-17]。

3 肿瘤相关基因

3.1 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)

BEV 通过作用于 VEGF 抑制肿瘤血管生成,故近年来众多研究者尝试通过 VEGF 基因或其通路的 SNPs 来预测 BEV 疗效。例如 2012 年 Nordic ACT 临床试验中,研究者在 218 例使用 BEV 的 mCRC 患者中发现 VEGFR-1 319 的 A 等位基因与

使用 BEV 后更高的客观缓解率(objective response rate, ORR)相关^[18]。近来法国 Sibertin-Blanc 等^[19]在 89 例 mCRC 样本组织中发现 VEGFA 基因 rs3025039 位点上携带 T 等位基因的患者使用 BEV 后较 C 者有更短的 PFS 和 OS。

探索 BEV 疗效的潜在预测因子时,众多学者着眼于 VEGF 系统,而 Volz 等^[20]却别出心裁,首先将视角转移至在肿瘤血管生成和成熟中起关键作用的周细胞。周细胞是一种包围血管内皮细胞的收缩细胞,在毛细血管受损时,增殖分化为内皮细胞和成纤维细胞,促进新生血管的生成和成熟。肿瘤血管因缺乏周细胞的覆盖而表现为生长混乱且易渗漏。研究者假设周细胞成熟相关 SNPs 可能预测抗肿瘤血管药物 BEV 的疗效,在来自 TRIBE 和 PROVETTA 试验共 424 例接受一线 BEV 联合 FOLFIRI 方案的 mCRC 患者血样本中检测周细胞成熟相关基因的 8 个 SNPs,分别为 G 蛋白信号转导调节因子 5(regulator of G-protein signaling 5, RGS5):rs1056515,rs2661280;血小板衍生生长因子受体- β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β):rs2229562,rs2302273;硫酸软骨素多糖蛋白 4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4):rs8023621,rs1127648;RalA 结合蛋白 1(RalA binding protein 1, RALBP1):rs10989,rs329007。结果显示 PDGFR- β (rs2302273)与治疗 PFS 相关, RALBP1(rs329007)与 ORR 相关。且研究者根据分层结果也提出了不同原发部位 mCRC 的疗效预后标志物不同的论点。该研究首次引入对周细胞的研究,扩大了以往 BEV 疗效预测因子的视野,也提出了不同原发部位预后因素不等同的论点,值得后期大样本研究来进一步验证。

3.2 基因突变状态(mutations)

2005 年 Ince 等^[21]检测 AVF2107g 研究中 295 例患者的肿瘤组织,分析得出 K-ras、B-raf、p53 基因状态与 BEV 疗效预后均无相关性的结果。2013 年 Kubicka 等^[22]扩大样本,分析 ML18147 研究中 616 例患者 K-ras 基因状况与转归的关系,同样未发现阳性结果($P_{\text{PFS}} = 0.4436$; $P_{\text{OS}} = 0.1266$)。然而,2015 年 Bruera 等^[23]在细化 K-ras 的突变状态类型进行 BEV 疗效预测的研究中发现,在适合接受一线三药联合 BEV 的强化方案(FIr-B/FOx 方案)或接受该方案后进展的患者中, K-ras 状态与 PFS、OS 无关,而在因年龄或合并疾病不适合强化方案,转而接受传统一线方案联合 BEV 的 mCRC 患者中, K-ras 状态与 PFS

相关,与 OS 无相关性。尤其指出 K-ras 的 c.35 G > A (G12D)的突变类型在治疗中表现特殊。该突变类型在不适合 FIr-B/Fox 三药方案或者用三药方案进展的人群中与野生型或者其他突变类型等相比有较短的 PFS 和 OS。而在适合三药强化方案的患者中, K-ras c.35 G > A(G12D)突变仅与较短的 OS 相关。研究指出其分子学基础可能为 K-ras 基因第 2 外显子 12 密码子突变影响了 GTP 酶的功能,进而导致较差的临床预后。同年, Fiala 等^[24]在 CORECT 临床试验 404 例样本中发现 K-ras 的 G12V 或 G12A 两种突变类型 (G12V/A) 与 PFS、OS 均有相关性。Janku 等^[25]在个案报道中提出 NRASQ61K 突变也可能作为 BEV 的疗效预测因子。该类研究引起学者们对 Ras 突变影响和预测 BEV 疗效预后的重新思考和细化探索。

3.3 循环 microRNAs(miRNAs)

miRNAs 在细胞生长发育、分化、凋亡过程中发挥重要作用,若从胞内释放,可广泛而稳定地存在于细胞外液,称为循环 miRNAs。Hansen 等^[26]研究发现循环 miRNA-126 在 BEV 联合化疗前后的变化值与其疗效显著相关。Zhao 等^[27]利用 miRNAs 芯片经过三阶段验证,且排除混杂因素,发现循环 miRNA1254 和 miRNA579 异常高表达与 BEV 使用后的心脏毒性有显著的特异相关性。循环 miRNAs 打开了 BEV 疗效预后等生物标志物的另一扇门,且鉴于其样本易于采集、保存期长及检测手段简便等特点,临床应用价值更明显,已成为生物因子及转化医学研究的热点领域。

4 临床观察指标

4.1 高血压

高血压是 BEV 治疗中最常见的相关不良反应,发生率为 8%~67%。BEV 引起高血压的机制尚不明确,可能是通过降低内皮细胞一氧化氮含量、降低外周微血管密度和促进肾微小动脉血栓形成等途径进而引起外周循环阻力增加^[28]。对 181 例接受 BEV 联合标准一线或二线化疗的 mCRC 患者的研究发现,中位随访 15.2 个月后,共有 44.75%出现 2~3 级高血压,而高血压组较无高血压组有较长的 PFS($P = 0.024$)和 OS($P = 0.029$)^[29]。Chen 等^[30]纳入 1 674 例 mCRC 患者进行荟萃分析,结果发现 BEV 引起的高血压与其 ORR、PFS、OS 均显著相关。这些研究表明,BEV 相关的高血压极有可能是疗效预测的指标。但若要阐明该论点还要大样本、多中心的临床

试验和更灵活有效的统计方法。

4.2 蛋白尿

蛋白尿也是 BEV 治疗中常见的不良反应,发生机制与肾脏对蛋白的滤过功能有关。足细胞产生的 VEGF 对维持滤过膜的完整性有重要作用。而 BEV 则通过抑制足细胞 VEGF,导致滤过膜的通透性增高,滤液中蛋白增多,甚至超过肾小管的重吸收能力,最终导致蛋白尿。此外,BEV 引起的高血压同样能导致肾小球内压增高,滤过膜的通透性增加^[28]。一项针对 36 例 BEV 治疗的 mCRC 患者的尿蛋白分析中,研究者发现较高水平的基础 24 h 尿蛋白量与 BEV 治疗预后负性相关^[31]。然而,Iwasa 等^[32]在 71 例 mCRC 样本中却未得出蛋白尿与 BEV 疗效预后的相关性。由于该类研究样本量太小,尿蛋白影响因素较多,二者关系具体如何,需要进一步验证。

4.3 影像学检查

动态对比增强 MR 灌注成像 (dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 是一种可以定量评价微循环灌注及血管通透性的影像学手段。目前已有文献报道将此手段用于评估 BEV 的疗效^[33],但尚处于初步研究阶段,具体的评价模型研究者们仍在不断探索中。

5 展望

目前 BEV 缺乏明确的疗效预后预测因子已成为临床共同关注和亟待解决的问题,是肿瘤靶向领域研究热点之一。但由于大部分尝试性探索研究多为回顾性分析,存在混杂因素较难控制或样本量有限等制约因素,研究结果并未能相互验证。若想得出更确实可靠的结果,还需进行大型、多中心和设计更严谨的前瞻性临床试验。此外,因为药物的疗效预后可能受多种遗传变异或多种环境因素影响,预测因子应将视野由点向面扩展,建立起多因素共同作用且敏感性和特异性俱佳的预测模型。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [2] Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(2): 183-189
- [3] Bendardaf R, Buhmeida A, Hilska M, et al. VEGF-1 expression in colorectal cancer is associated with disease

- localization, stage, and long-term disease-specific survival [J]. *Anticancer Res*, 2009, 28(6B): 3865–3870
- [4] Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C, et al. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(10): 2554–2559
- [5] Weickhardt AJ, Williams DS, Lee CK, et al. Vascular endothelial growth factor D expression is a potential biomarker of bevacizumab benefit in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(1): 37–45
- [6] Hayashi H, Arai T, Matsumoto K, et al. Biomarkers of reactive resistance and early disease progression during chemotherapy plus bevacizumab treatment for colorectal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(9): 2588–2595
- [7] Hansen TF, Nielsen BS, Sørensen FB, et al. Epidermal growth factor-like domain 7 predicts response to first-line chemotherapy and bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(9): 2238–2245
- [8] Prager GW, Braemswig KH, Martel A, et al. Baseline carcinoembryonic antigen (CEA) serum levels predict bevacizumab-based treatment response in metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(8): 996–1001
- [9] Stremtzer S, Stift J, Graf A, et al. CEA change after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab and clinical outcome in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4): 1315–1323
- [10] Narita Y, Taniguchi H, Komori A, et al. CA19-9 level as a prognostic and predictive factor of bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer patients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(2): 409–416
- [11] Sastre J, Vidaurreta M, Gómez A, et al. Prognostic value of the combination of circulating tumor cells plus KRAS in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2013, 12(4): 280–286
- [12] Formica V, Cereda V, di Bari MG, et al. Peripheral CD45RO, PD-1, and TLR4 expression in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab, fluorouracil, and irinotecan (FOLFIRI-B) [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4): 743
- [13] Liu Y, Starr MD, Brady JC, et al. Biomarker signatures correlate with clinical outcome in refractory metastatic colorectal cancer patients receiving bevacizumab and everolimus [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4): 1048–1056
- [14] Zulato E, Bergamo F, De Paoli A, et al. Prognostic significance of AMPK activation in advanced stage colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(1): 25–32
- [15] Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras KT, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 271
- [16] Garde-Noguera J, Gil-Raga M, Evgenyeva E, et al. High pKDR immunohistochemical expression is an unfavourable prognostic biomarker in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab [J/OL]. *Clin Transl Oncol*, 2015 [2016-02-28]. <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-015-1378-8>. DOI: 10.1007/s12094-015-1378-8
- [17] Scalfani F, Rimassa L, Colombo P, et al. An exploratory biomarker study in metastatic tumors from colorectal cancer patients treated with bevacizumab [J]. *Int J Biol Markers*, 2015, 30(1): e73–e80
- [18] Hansen TF, Christensen Rd, Andersen RF, et al. The predictive value of single nucleotide polymorphisms in the VEGF system to the efficacy of first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the Nordic ACT trial [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(6): 715–720
- [19] Sibertin-Blanc C, Mancini J, Fabre A, et al. Vascular endothelial growth factor A c. * 237C>T polymorphism is associated with bevacizumab efficacy and related hypertension in metastatic colorectal cancer [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(4): 331–337
- [20] Volz NB, Stintzing S, Zhang W, et al. Genes involved in pericyte-driven tumor maturation predict treatment benefit of first-line FOLFIRI plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Pharmacogenomics J*, 2015, 15(1): 69–76
- [21] Ince WL, Jubb AM, Holden SN, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(13): 981–989
- [22] Kubicka S, Greil R, André T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2342–2349
- [23] Bruera G, Cannita K, Tessitore A, et al. The prevalent KRAS exon 2 c.35 G>A mutation in metastatic colorectal cancer patients: A biomarker of worse prognosis and potential benefit of bevacizumab-containing intensive regimens? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 93(3): 190–202
- [24] Fiala O, Buchler T, Mohelnikova-Duchonova B, et al.

- G12V and G12A KRAS mutations are associated with poor outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab [J/OL]. *Tumour Biol*,2015 [2016-01-12]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13277-015-4523-7>. DOI:10.1007/s13277-015-4523-7
- [25] Janku F,Wheler JJ,Hong DS,et al. Bevacizumab-based treatment in colorectal cancer with a NRAS Q61K mutation[J]. *Target Oncol*,2013,8(3):183-188
- [26] Hansen TF,Carlsen AL,Heegaard NH,et al. Changes in circulating microRNA-126 during treatment with chemotherapy and bevacizumab predicts treatment response in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*,2015,112(4):624-629
- [27] Zhao Z,He J,Zhang J,et al. Dysregulated miR1254 and miR579 for cardiotoxicity in patients treated with bevacizumab in colorectal cancer[J]. *Tumour Biol*,2014,35(6):5227-5235
- [28] van Heeckeren WJ,Ortiz J,Cooney MM, et al. Hypertension,proteinuria,and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling;clinical toxicity,therapeutic target,or novel biomarker? [J]. *J Clin Oncol*,2007,25(21):2993-2995
- [29] Tahover E,Uziely B,Salah A,et al. Hypertension as a predictive biomarker in bevacizumab treatment for colorectal cancer patients[J]. *Med Oncol*,2013,30(1):327
- [30] Chen C,Sun P,Ye S,et al. Hypertension as a predictive biomarker for efficacy of bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer;a meta-analysis[J]. *J Buon*,2014,19(4):917-924
- [31] Uysal M,Bozcuk H,Sezgin S,et al. Basal proteinuria as a prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab[J]. *Biomed Pharmacother*,2014,68(4):409-412
- [32] Iwasa S,Nakajima TE,Nagashima K,et al. Lack of association of proteinuria and clinical outcome in patients treated with bevacizumab for metastatic colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*,2013,33(1):309-316
- [33] Ferl GZ,O'connor JP,Parker GJ,et al. Mixed-effects modeling of clinical DCE-MRI data:application to colorectal liver metastases treated with bevacizumab[J]. *J Magn Reson Imaging*,2015,41(1):132-141
- [收稿日期] 2016-02-27

连接号的使用

国标将连接号的形式规范为短横线“-”、一字线“—”和浪纹线“~”3种,并对三者的功能做了归并与划分:

浪纹线(数值范围号,~)用于连接计量和计数数值的起止,如:200~250 g、110~120 km/h、50~60人、1 000~3 000辆。

一字线(-),用于以下场合:标示公历世纪,年代,年份,年、月、日和时刻的起止;连接地名或方位名词,表示起止、相关或走向;标示工艺流程,也可用“→”;在表格的表身中,表示“未发现”;在图注中,为节省版面和讲求美观,可代替破折号(——)。

短横线(-),用于以下场合:连接相关的词语,构成复合结构;连接相关的字母、阿拉伯数字之类,组成化合物名称、产品型号及各种代号;连接号码,包括书号、连续出版物号、电话号码,等;用全数字式日期表示法时,间隔年月日;连接图表序号中的章节号与图表号;连接姓名中的复姓或姓与名(需要时)。