



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.021
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.021
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(4):575-580.

· 文献综述 ·

VEGF 靶向治疗及其生物标志物在晚期结直肠癌中的研究进展

林泽鑫 综述 劳学军 审校

(暨南大学附属第一医院 普通外科, 广东 广州 510000)

摘要 结直肠癌(CRC)是世界范围内癌症发病与致死的主要因素,近几年分子靶向治疗的临床应用为晚期结直肠癌治疗带来了曙光。贝伐珠单抗被批准应用于一线和二线晚期结直肠癌的治疗,促使了以血管内皮生长因子(VEGF)为作用靶点的靶向治疗药物不断涌现,并在临床试验中取得显著疗效。笔者就VEGF靶向治疗及其生物标志物在晚期结直肠癌中的研究进展进行综述。

关键词 结直肠肿瘤;肿瘤转移;血管内皮生长因子类;生物学标记;综述文献
中图分类号: R735.3

VEGF-targeted therapy for metastatic colorectal cancer and related biomarkers: recent advances

LIN Zexin, LAO Xuejun

(Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510000, China)

Abstract Colorectal cancer (CRC) is a major contributor to cancer morbidity and mortality worldwide. Recently, the clinical application of molecular targeting therapy brings hope for treatment of metastatic CRC (mCRC). Following the approval of bevacizumab as first- and second-line treatment of mCRC, the therapeutic agents targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) have been emerging constantly, and also shown significant efficacy in clinical trials. In this paper, the authors address the progress in VEGF-targeted therapy and the related biomarkers for mCRC.

Key words Colorectal Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Vascular Endothelial Growth Factors; Biological Markers; Review
CLC number: R735.3

结直肠癌是世界范围内癌症发病与致死的主要因素,其发病率居全球第3位,病死率居恶性肿瘤死因的第2位^[1],在中国的发病率有上升的趋势,并且逐渐趋于年轻化^[2]。结直肠癌患者发病

隐匿,大多数早期未见症状,但诊断时已发生转移,而转移性结直肠癌(mCRC)的5年生存率只有12%左右^[3],尽管手术方式不断改进,放疗手段、化疗药物不断更新,但预后情况仍不乐观。随着对肿瘤信号转导通路深入地研究,作用于血管生成和细胞受体等的分子靶向治疗与传统的化疗方案联合,在临床实践中取得了显著的疗效,为晚期结直肠癌的治疗开创了光明的前景。

分子靶向治疗药物是一类在细胞分子水平,

收稿日期:2014-11-13; 修订日期:2015-03-14。

作者简介:林泽鑫,暨南大学附属第一医院住院医师,主要从事肝癌及结直肠癌生物学行为方面的研究。

通信作者:劳学军, Email: foxlxj2k@126.com

特异性选择肿瘤细胞过度表达的某些标志性分子发生作用,影响靶分子及其调控的信号转导通路,达到抑制肿瘤的目的,分子靶向治疗药物的特异性及高选择性可以有效避免传统化疗药物的盲目性、毒副作用和耐药性。目前晚期结直肠癌靶向治疗的分子靶点主要以血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)两大类为主,而以基质金属蛋白酶(MMPs)、选择性环氧合酶2(COX-2)等为靶点的临床试验报道也不断出现^[4-5]。作用于EGFR的西妥昔单抗(cetuximab),帕尼单抗(panitumumab)及小分子EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)等药物,通过与肿瘤细胞表面的EGFR竞争性结合来阻断其与其他配体的结合,在晚期结直肠癌的一线及二线治疗中,可明显的延长mCRC患者的总体生存期(OS)及无进展生存期(PFS),然而,研究表明EGFR靶向治疗的有效性与下游信号通路中的K-ras、B-raf、PENT、PI3K等基因的表达有着紧密的关系。而作用于VEGF的贝伐单抗(bevacizumab),阿柏西普(aflibercept)及小分子VEGF酪氨酸激酶抑制剂等,通过抑制肿瘤血管的新生来抑制肿瘤的生长,成为了靶向治疗晚期结直肠癌的重要策略。现就VEGF靶向治疗及其生物标志物在晚期结直肠癌中的进展综述如下。

1 抑制血管形成的靶向治疗

血管形成是肿瘤生长和转移潜能的关键驱动因素,也是恶性肿瘤结局的一个关键因素。已有研究^[6]显示结直肠癌中高血管密度与疾病复发和转移有密切联系。VEGF可激活多种信号网络,高效性、专一性刺激内皮细胞增殖与迁移,促进肿瘤侵袭,转移与复发^[7]。VEGF基因编码VEGF-A、VEGF-B、VEGF-D、VEGF-E 4种亚型,其中VEGF-A是血管形成因子家族中最重要的成员。而VEGF受体(VEGFR)主要包括VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3这3种酪氨酸激酶受体。VEGF通过作用于跨膜的酪氨酸激酶受体,引起胞质激酶磷酸化,激活下游信号通路网络。研究^[8]表明,在正常组织中VEGF及其受体呈低水平表达,但在恶性肿瘤如结直肠癌中有明显高水平表达,从而成为抗肿瘤治疗的关键靶点之一。

1.1 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗(商品名Avastin,安维汀)是一种重组人源化、人鼠嵌合抗VEGF的单克隆抗体,在体内可竞争性结合VEGF-A,抑制新生血管的形成,在肿瘤的血供、氧供等物质供应途径上进行阻断,达到抑制肿瘤细胞的生长和转移的作用^[9]。

III期随机临床AVF2107研究^[10]入组了813例未接受过治疗的mCRC患者并随机分配为贝伐单抗联合伊立替康治疗组和伊立替康单独治疗组,结果显示,两组的有效率分别为46%和35%,PFS分别为10.6个月和6.2个月,OS分别为20.3个月和15.6个月,两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。贝伐单抗联合化疗一线治疗晚期结直肠癌能显著延长PFS和OS。因此,2004年美国食品及药物管理局(FDA)批准贝伐单抗联合5-FU为基础的化疗方案作为mCRC的一线治疗。2006年Hochster等^[11]报道的TREE研究将373例未接受过治疗的mCRC患者随机分配为化疗组及化疗联合贝伐单抗组,两组的平均OS为18.2个月和23.7个月,这是化疗联合靶向治疗药物在大型随机对照试验中第1次使得mCRC患者生存期超过2年。基于以上结果,美国FDA批准在mCRC的一线治疗中,可选择贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案。

随后ECOG3200试验^[12]是比较贝伐珠单抗联合FOLFOX4,单纯FOLFOX4,单药贝伐珠单抗在用于二线治疗mCRC患者有效性及安全性的临床试验。结果显示3组的OS分别为12.9、10.8、10.2个月,PFS分别为7.4、5.5、2.7个月,贝伐珠单抗联合化疗方案疗效明显优于单纯化疗及贝伐珠单抗单药治疗。

目前美国国家癌症综合网络(NCCN)推荐,在mCRC的一线化疗中,可选择贝伐珠单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗方案如FOLFOX、FOLFIRI和CapeOX,对于一线治疗后仍进展的mCRC,二线治疗时推荐化疗联用贝伐珠单抗^[13-14]。最近的III期随机CAIRO3研究^[15]入组了接受过6周期贝伐珠单抗联合XELOX的mCR患者,对比贝伐珠单抗联合卡培他滨(capecitabine)维持治疗(试验组)与观察治疗(对照组)疗效。从随机分组至试验组及对照组后首次出现进展及引入贝伐珠单抗联合卡培他滨出现进展定义为PFS1和PFS2。两组间PFS1为8.5、4.1个月,PFS2为11.8、10.5个月,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示贝伐珠单抗联合卡培他滨维持治疗可以显著延长患者的PFS。III期临床的Stop and Go研究^[16]中,

入组了接受过6周期贝伐珠单抗联合XELOX的mCR患者,对比了贝伐珠单抗联合卡培他滨维持治疗组(试验组)与贝伐珠单抗联合XELOX持续治疗组(对照组)的有效性及安全性,结果显示,中位PFS分别为11.0和8.3个月,差异具有统计学意义($P=0.002$)。提示了贝伐珠单抗联合卡培他滨在mCRC患者的维持治疗中是可供选择的有效的方案,进一步确定了贝伐珠单抗对晚期结直肠癌患者的维持治疗中的重要价值。

应用贝伐珠单抗不良反应包括高血压、蛋白尿、消化道穿孔、增加动脉血管事件风险和伤口愈合延迟等^[17-18]。

1.2 阿柏西普

阿柏西普是一种可溶性血管内皮生长因子受体融合蛋白,与VEGF-A结合的亲和力高,还可与VEGF-B和胎盘生长因子(placenta growth factor, PlGF)结合,从而减少新生血管形成并降低血管的通透性^[19]。III期临床试验VELOUR研究^[20]入组了既往接受奥沙利铂治疗后仍进展的晚期结直肠癌患者,对比了阿柏西普联合FOLFIRI和FOLFIRI单纯化疗的有效性与安全性,结果显示PFS分别为6.9、4.67个月, $P=0.00007$;OS分别为13.5、12.06个月, $P=0.0032$ 。阿柏西普联合FOLFIRI二线治疗晚期结直肠癌具有明显生存获益。随后的研究也提示,阿柏西普与化疗联合应用可明显改善mCRC患者的预后。基于VELOUR研究结果,美国FDA已经批准在奥沙利铂一线治疗失败的晚期结直肠癌患者中,阿柏西普与FOLFIRI联用治疗可作为二线治疗方案。

1.3 VEGF 酪氨酸激酶抑制剂

1.3.1 西地尼布(cediranib) 西地尼布是一种高效的,可抑制VEGF 3个受体酪氨酸激酶活动,阻断VEGF信号传导途径的口服TKI。II期随机临床试验HORIZON I, III期的临床试验HORIZON II和HORIZON III评价了西地尼布应用于一线或二线晚期结直肠癌治疗的疗效,结果并不让人满意。HORIZON II试验^[21]比较了西地尼布联合以奥沙利铂为基础的方案(FOLFOX/CAPOX)和奥沙利铂基础方案单独化疗一线治疗结直肠癌的有效性及安全性,结果显示西地尼布20 mg/d联合化疗能显著提高中位PFS(8.6个月 vs. 8.2个月, $P=0.012$),中位OS($P=0.57$)及客观缓解率(ORR)($P=0.9$)差异无统计学意义。3~4级不良反应中腹泻、高血压、神经毒性和血小板减少的发生率更高。HORIZON III和HORIZON I试验^[22-23]分

别比较了西地尼布联合mFOLFOX6和贝伐珠单抗联合mFOLFOX6一线或二线治疗结直肠癌的疗效。结果显示在两个试验中,西地尼布和贝伐珠单抗联合化疗有效性是相似的,然而腹泻、高血压、血小板减少的发生率在西地尼布组中更高。上述试验表明,在有效性、安全性和生活质量评估上,与现有药物贝伐珠单抗的比较,西地尼布疗程不具有优势。

1.3.2 瓦他拉尼(vatalanib) 瓦他拉尼是一种选择性抑制VEGFR的酪氨酸激酶从而抑制血管和淋巴管生成的口服酪氨酸激酶抑制剂。它对VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-B和c-KIT均有抑制作用。CONFIRM-1研究^[24]是比较瓦他拉尼联合FOLFOX4和FOLFOX4单独化疗应用一线结直肠癌治疗疗效的III期随机对照试验。结果显示瓦他拉尼联合化疗无法明显改善患者PFS和OS,值得注意的是在亚组分析中血清高LDH患者PFS延长(7.7个月 vs. 5.8个月, $P=0.009$)。CONFIRM-2研究^[25]是在伊立替康治疗失败后的结直肠癌患者中,比较了瓦他拉尼联合FOLFOX4和FOLFOX4单独化疗疗效。结果在联合化疗组中PFS延长(5.6个月 vs. 4.2个月, $P=0.013$),OS无统计学差异(13.1个月 vs. 11.9个月, $P=0.957$),而血清LDH水平高的患者生存获益更明显。提示了血清LDH可能具有预测VEGF靶向治疗疗效的作用。

1.3.3 索拉非尼(sorafenib) 索拉非尼是一种口服的多激酶抑制剂,不仅可阻断raf/MEK/ERK通路介导的信号传导,还可抑制包括VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- β 、c-KIT与Flt-3等多种受体酪氨酸激酶,目前已被FDA批准应用于转移性肾癌及肝癌的一线治疗,但在转移性结直肠癌中的治疗却并未被肯定。IIb期随机对照RESPECT研究^[26]比较了索拉非尼联合mFOLFOX6和mFOLFOX6联合安慰剂应用一线结直肠癌治疗的疗效,结果显示,中位PFS(9.1个月 vs. 8.7个月, $P=0.46$)和OS(17.6个月 vs. 18.1个月, $P=0.51$)差异没有统计学意义,而安全性分析中3~4级中性粒细胞减少,手足综合征及腹泻的发生率在联合治疗组中更高。应用索拉非尼联合化疗一线治疗结直肠癌未能获得明显生存获益。同时,亚组分析表明K-ras和B-raf基因的表达情况与治疗疗效无相关关系,尽管入组人数较少。

1.3.4 舒尼替尼(sunitinib) 舒尼替尼是一种可多靶点作用,能够通过干扰信号通路的传导,从而抑制肿瘤增生的口服TKI,其作用靶点包括

PDGF- α 、PDGF- β 、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、FLT-3、KIT、集落刺激因子受体1型(CSF-1R)和RET等,已被FDA批准应用于一线和二线治疗转移性肾癌,胃肠间质瘤(GIST)和胰腺神经分泌性肿瘤。舒尼替尼与索拉非尼作用机制有所类似,在晚期结直肠癌治疗中也未取得成功。2013年Carrato等^[27]报道了一项对比舒尼替尼联合FOLFIRI和FOLFIRI联合安慰剂一线治疗晚期结直肠癌的III期随机临床试验。结果显示,中位PFS(7.8个月 vs. 8.4个月, $P=0.807$)和OS(20.3个月 vs. 19.8个月, $P=0.807$)未见统计学差异,而安全性分析中3~4级腹泻,口腔炎症,疲劳,手足综合征及高血压的发生率在联合治疗组中更高。与标准化疗比较,舒尼替尼联合化疗未见明显优势。

1.3.5 瑞戈非尼(regorafenib)

瑞戈非尼是一种新型口服的多激酶抑制剂,对VEGFR1-2、TIE2、KIT、B-raf、RET、raf1、PDGFR和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等均有抑制作用。III期多中心随机CORRECT研究^[28]入组既往接受过所有标准治疗后失败的晚期结直肠癌患者,在最佳支持治疗基础上随机2:1给予瑞戈非尼和安慰剂。结果显示,OS(6.4个月 vs. 5.0个月, $P=0.0052$)和PFS(1.9个月 vs. 1.7个月, $P<0.000001$)都有明显延长,在包括K-ras基因表达状态在内的所有亚组分析中OS均有获益。瑞戈非尼是首个在标准治疗失败后的结直肠癌患者中具有生存获益的小分子多激酶抑制剂,为VEGF靶向分子抑制剂治疗晚期结直肠癌带来了新的希望。而CORRECT研究的成功揭示了,在结直肠癌治疗的终末阶段,通过应用单药治疗对比安慰剂的途径,可以有效地研发抗癌新药。基于CORRECT研究的结果,瑞戈非尼在美国,欧洲及日本等国被批准用于接受标准治疗后依然发生转移的晚期结直肠癌患者。

2 分子靶向治疗药物的联用和选择

贝伐珠单抗、西妥昔单抗及帕尼单抗在多项大型III期随机试验的成功,确定了靶向单克隆抗体在晚期结直肠癌治疗中的地位。然而,将抗VEGF单克隆抗体与抗EGFR单克隆抗体联用的尝试却未能取得预计的效果。III期随机CAIRO2研究^[29]比较了贝伐珠单抗联合XELOX加上西妥昔单抗和贝伐珠单抗联合XELOX一线治疗晚期结直肠癌的疗效,结果显示加入西妥昔单抗组中位PFS

明显缩短(9.4个月 vs. 10.7个月, $P=0.01$), OS无差异,3~4级不良反应在西妥昔单抗组中发生率更高。在III期PACCE研究^[30]中比较了贝伐珠单抗联合化疗中加入或不加入帕尼单抗的疗效,也获得了相似结果。基于以上临床试验的结果和高昂的靶向药物价格,在2011年NCCN结直肠癌指南中,同时应用贝伐珠单抗,西妥昔单抗或帕尼单抗的方案遭到了专家组的强烈反对。同时,如何合理的选择靶向药物也是困扰临床医师的重大问题,在晚期结直肠癌临床治疗中,抗EGFR单抗的西妥昔单抗和帕尼单抗仅适用于K-ras基因野生型患者,其中约40%左右K-ras突变型患者对靶向治疗反应效果差;而抗VEGF单抗的贝伐珠单抗应用于老年结直肠癌患者有增加高血压、蛋白尿、胃肠道穿孔、伤口愈合延迟等风险。一线治疗中化疗方案联合贝伐珠单抗或抗EGFR单抗哪个能使患者更大程度获益?正在进行的直接对比贝伐单抗或抗EGFR单抗联合化疗的FIRE-3研究^[31]和PEAK研究^[32]等大型III期临床试验或许可以为临床决策提供线索。

3 VEGF 靶向治疗的分子标志物

分子靶向治疗晚期结直肠癌将成为未来的趋势,而寻找有效的预测靶向治疗疗效的生物标志物,成为了今后研究的焦点。2014年美国临床肿瘤学会(ASCO)消化道肿瘤年会^[33]报道了FIRE-3、CRYSTAL、OPUS等研究对K-ras/N-ras检测结果,突出了完善检测ras基因突变的重要性,标志着ras基因突变状态作为抗EGFR靶向治疗疗效的预测因子已应用于临床,而抗VEGF靶向治疗的预测标志物的探索也在进行着,并取得了初步的结果。

VEGF靶向治疗目前缺乏可供临床选择的可靠的疗效评价指标,III期MAX研究中,Weickhard等^[34]探讨了接受贝伐珠单抗治疗的mCRC患者中,VEGF及其受体表达情况与疗效及预后的相关性,但缺乏确切的数据支持。最近研究^[35]表明,在结直肠癌患者中,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的表达与肿瘤转移风险有显著相关性,而预后不良的患者往往血浆LDH水平相应较高。Scartozzi等^[36]报道了以治疗前LDH水平作为患者疗效的预测因子,对比贝伐单抗联合化疗和单纯化疗一线治疗晚期结直肠癌的疗效,结果显示高LDH水平患者在联合化疗组中生存获益更大。与III期CONFIRM-1、CONFIRM-2研究中LDH水平亚组分析的结果相似,提示了血

清LDH可能具有预测VEGF靶向治疗疗效的作用, 但需进一步研究证实。CD133肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)具有多向分化的潜能, 是启动肿瘤并维持其生长的根源^[37-38]。Pohl等^[39]通过定量PCR检测接受贝伐单抗联合化疗一线治疗晚期结直肠患者肿瘤内CD133基因表达水平, 结果显示CD133基因表达与VEGF及VEGFR mRNA密切相关, 提示CD133可能作为VEGF靶向治疗的预测标志物。最近在分析胚系DNA遗传变异的研究^[40]中揭露了, 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是潜在的预测接受化疗联合贝伐单抗治疗的mCRC患者疗效的生物标志物。

恶性肿瘤治疗已进入分子靶向治疗的新时代, 多项大型III期随机临床试验的成功, 确定了抗VEGF单抗贝伐珠单抗和抗EGFR单抗在晚期结直肠癌一线, 二线治疗中的地位。然而, 如何合理制定治疗策略, 选择最佳治疗方案, 是留给众多临床医师的重大课题。同时, ras基因突变状态作为抗EGFR靶向治疗疗效的预测因子应用于临床, 也是临床医师探索肿瘤患者个体化治疗的开端, 寻找抗VEGF靶向治疗的预测标志物也是后续研究的热点所在。通过明确肿瘤发生发展中关键信号基因的突变状态, 合理选择最佳治疗方案, 使患者更大程度获益, 必定是今后肿瘤治疗的发展趋势与潮流。

参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.
- [2] Chen WQ, Zeng HM, Zheng RS, et al. Cancer incidence and mortality in china, 2007[J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24(1):1-8.
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):10-29.
- [4] Yamuauchi T, Watanabe M, Kubota T, et al. Cyclooxygenase-2 expression as a new marker for patients with colorectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2002, 45(1):98-103.
- [5] Jin CH, Wang AH, Chen JM, et al. Observation of curative efficacy and prognosis following combination chemotherapy with celecoxib in the treatment of advanced colorectal cancer[J]. J Int Med Res, 2011, 39(6):2129-2140.
- [6] Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, et al. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer[J]. Arch Surg, 1997, 132(5):541-546.
- [7] Zhao HC, Qi R, Chen XX, et al. Microvessel density is a prognostic marker of human gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(47):7598-7603.
- [8] Mattern J, Koomägi R, Volm M. Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma[J]. Br J Cancer, 1996, 73(7):931-934.
- [9] Kiss I, Bortlicsek Z, Melichar B, et al. Efficacy and toxicity of bevacizumab on combination with chemotherapy in different lines of treatment for metastatic colorectal carcinoma [J]. Anticancer Res, 2014, 34(2):949-954.
- [10] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(23):2335-2342.
- [11] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21):3523-3529.
- [12] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E3200[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(12):1539-1544.
- [13] Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(12):2013-2019.
- [14] Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRITe)[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(33):5326-5334.
- [15] Koopman M, Simkens LHT, Tije AJT. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(suppl):abstr 3502.
- [16] Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial[J]. Oncology, 2013, 85(6):328-335.
- [17] Naeim A, Ward PR, Wang HJ, et al. A phase II trial of frontline capecitabine and bevacizumab in poor performance status and/or elderly patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Geriatr Oncol, 2013, 4(4):302-309.
- [18] Sclafani F, Cunningham D. Bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Geriatr Oncol, 2014, 5(1):78-88.
- [19] Ciombor KK, Berlin J. Afibercept--a decoy VEGF receptor[J]. Curr Oncol Rep, 2014, 16(2):368.
- [20] Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, et al. Afibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan

- in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2):320-331.
- [21] Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, et al. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II)[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(29):3596-3603.
- [22] Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III)[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(29):3588-3595.
- [23] Cunningham D, Wong RP, D' Haens G, et al. Cediranib with mFOLFOX6 vs bevacizumab with mFOLFOX6 in previously treated metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(3):493-502.
- [24] Hecht JR, Trarbach T, Hainsworth JD, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III study of first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus PTK787/ZK 222584, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10):1997-2003.
- [25] Van Cutsem E, Bajetta E, Valle J, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without PTK787/ZK 222584 in patients with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):2004-2010.
- [26] Taberner J, Garcia-Carbonero R, Cassidy J, et al. Sorafenib in combination with oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil (modified FOLFOX6) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the RESPECT trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(9):2541-2550.
- [27] Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(10):1341-1347.
- [28] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863):303-312.
- [29] Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(6):563-572.
- [30] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10):1065-1075.
- [31] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(21):2240-2247.
- [32] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5):672-680.
- [33] Fortunato Ciardiello, Heinz-Josef Lenz, Claus-Henning Kohne, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab[DB]. Paper presented at: Gastrointestinal (Colorectal) Cancer; May 30, 2014. Chicago, Abstract 3506[DB]. Available at: www.asco.org. Accessed: November 20, 2014.
- [34] Weickhardt AJ, Wikkiams D, Lee C, et al. Vascular endothelial growth factors (VEGF) and VEGF receptor expression as predictive biomarkers for benefit with bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of the phase III MAX study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(suppl): abstr 3531.
- [35] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Simopoulos C, et al. Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2005, 22(1):25-30.
- [36] Scartozzi M, Giampieri R, Maccaroni E, et al. Pre-treatment lactate dehydrogenase levels as predictor of efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in metastatic colorectal cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(5):799-804.
- [37] Ferrandina G, Petrillo M, Bonanno G, et al. Targeting CD133 antigen in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(7):823-837.
- [38] Pohl A, Lurje G, Kahn M, et al. Stem cells in colon cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2008, 7(2):92-98.
- [39] Pohl A, El-Khoueiry A, Yang D, et al. Pharmacogenetic profiling of CD133 is associated with response rate (RR) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with bevacizumab-based chemotherapy[J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(2):173-180.
- [40] 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.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 林泽鑫, 劳学军. VEGF靶向治疗及其生物标志物在晚期结直肠癌中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(4):575-580. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.021

Cite this article as: LIN ZX, LAO XJ. VEGF-targeted therapy for metastatic colorectal cancer and related biomarkers: recent advances[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(4):575-580. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.021