

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.011

· 临床研究 ·

VEGFR2 基因 V297I 位点对贝伐珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌患者临床疗效的影响

单艳¹, 李志刚¹, 姬卫国¹, 梅家转² (1. 河南中医药大学 第三附属医院 肿瘤科, 河南 郑州 450000; 2. 郑州人民医院 肿瘤科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的:** 探讨血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 基因 V297I 位点对贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者疗效的影响。 **方法:** 收集 2010 年 1 月到 2017 年 1 月在河南中医药大学第三附属医院肿瘤科 135 例一线接受贝伐珠单抗联合含铂双药化疗的晚期 NSCLC 患者的临床资料, 用 PCR-RFLP 法检测患者外周血 VEGFR2 基因型, qPCR 法检测患者癌组织中 VEGFR2 mRNA 的表达。通过 Logistic 回归模型分析多态性位点的基因型和其他变量的相关性, 用 Kaplan-Meier 法分析基因型和预后的相关性, 以 Cox 风险模型分析患者 PFS 的危险因素。 **结果:** 在 VEGFR2 的多态性位点中, 只发现了 V297I 位点其有临床意义。V297I 位点位于该基因的编码区, 在研究人群的基因分布频率为 CC 型 99 例 (73.33%)、CT 型 33 例 (24.44%)、TT 型 3 例 (2.23%), 最小等位基因频率为 0.14, 3 种基因型分布频率符合哈迪温-伯格平衡 ($P>0.05$)。135 例 NSCLC 患者的 ORR 为 45.93%, 中位 PFS 为 8.2 个月, 中位 OS 为 20.8 个月。CT/TT 型和 CC 型患者的 ORR 分别为 41.67% 和 47.47% ($P>0.05$), 中位 PFS 分别为 6.2 和 8.6 个月 ($P<0.01$), 中位 OS 分别为 18.9 和 21.5 个月 ($P<0.05$)。CT/TT 基因型患者癌组织中 VEGFR2 mRNA 水平明显高于 CC 型患者 ($P<0.01$)。影响 NSCLC 患者 PFS 的危险因素有: V297I 位点和性别、ECOG 评分。 **结论:** 在接受贝伐珠单抗联合化疗治疗的晚期 NSCLC 患者中, VEGFR2 基因 V297I 位点可能通过 VEGFR2 基因的表达影响贝伐珠单抗一线治疗 NSCLC 患者的疗效和预后。

[关键词] 非小细胞肺癌; 贝伐珠单抗; 血管内皮生长因子受体 2; V297I 位点; 疗效; 预后

[中图分类号] R734.2; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)01-0067-06

Effect of VEGFR 2 gene polymorphism V297I on clinical outcomes of advanced NSCLC patients treated with bevacizumab combining with chemotherapy as first line treatment

SHAN Yan¹, LI Zhigang¹, JI Weiguo¹, MEI Jiazhuang² (1. Department of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. Department of Oncology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of VEGFR2 gene polymorphism V297I on the clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with bevacizumab combining with chemotherapy. **Methods:** A total of 135 patients with advanced NSCLC, who were treated by bevacizumab plus platinum-based chemotherapy for first-line regimen, were included in this study. PCR-RFLP assay was used to detect the VEGFR2 genotypes in peripheral blood of patients and qPCR was used to detect the VEGFR2 mRNA in the cancer tissues of NSCLC patients. Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between gene polymorphism and other variants, Kaplan-Meier assay to analyze the correlation between genotype and prognosis, and Cox regression model to analyze the risk factors for patients' PFS. **Results:** Of the polymorphisms analyzed, only polymorphism V297I was found to be of clinical significance. V297I locates in the coding region of VEGFR2, and it's prevalence in the study population was as follows: CC genotype in 99 cases (73.33%), CT genotype in 33 cases (24.44%) and TT genotype in 3 cases (2.23%); the frequency of minor allele was 0.14, and the distribution of three genotypes was in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). The overall objective remission rate (ORR) of the 135 patients was 45.93%, the median progression free survival (mPFS) was 8.2 months and

[基金项目] 河南省郑州市科技发展计划项目 (No. 20150061)。Project supported by the Science and Technology Development Program in Zhengzhou, Henan Province (No. 20150061)

[作者简介] 单艳 (1983-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤的生物治疗, E-mail: 619444255@qq.com

[通信作者] 李志刚 (LI Zhigang, corresponding author), 硕士, 主任医师, 主要从事肿瘤学研究, E-mail: Lizhigang47@163.com

the median overall survival (mOS) was 20.8 months. The ORR, mPFS and mOS of patients with CT/TT genotype and CC genotype were 41.67%, 6.2 months, 18.9 months and 47.47%, 8.9 months and 21.5 months, respectively (all $P < 0.05$). Additionally, the mRNA expression of VEGFR2 in cancer tissues of the patients with CT/TT genotype was significantly higher than those with CC genotype ($P < 0.01$). The risk factors for patients' PFS included V297I, gender and ECOG score. **Conclusion:** Among advanced NSCLC patients treated by bevacizumab plus platinum-based chemotherapy, the polymorphism V297I of VEGFR2 may impact the clinical outcomes and prognosis of NSCLC patients treated with bevacizumab first line treatment by influencing the mRNA expression of VEGFR2.

[Key words] non-small-cell lung cancer (NSCLC); bevacizumab; vascular epidermal growth factor receptor 2(VEGFR2); polymorphism V297I; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2018, 26(1): 67-72. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.011]

目前,非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)在中国的发病率和病死率均居各种恶性肿瘤首位^[1]。近年来,随着治疗方法的进步,NSCLC已成为精准医学最成功的癌种^[2]。抗血管生成药物贝伐珠单抗(beforezumab)联合化疗的方案在BEYOND研究中取得了阳性的结果^[3]。作为血管靶向药,贝伐珠单抗的疗效预测因子的相关研究也有很多^[4]。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最有效的内皮细胞有丝分裂素。而VEGF受体2(VEGFR2)基因则扮演了和VEGF结合、共同传递血管新生信号的重要角色^[5]。贝伐珠单抗作为一种人源化的单克隆抗体,特异性地作用于VEGF从而阻断VEGF信号转导,进而达到阻断肿瘤组织血管新生的目的^[6]。因此与VEGF-A结合最重要的受体VEGFR2的基因多态性也会对贝伐珠单抗的疗效产生影响^[7]。在先前的研究^[8]中发现,位于VEGFR2基因编码区的V297I(rs2305948)位点对索拉菲尼(suolafeini)治疗肝癌患者的预后产生较大的影响。另有研究^[9]发现,该位点和晚期结直肠癌患者的客观缓解率(ORR)显著相关。本研究旨在探讨VEGFR2基因V297I位点对贝伐珠单抗联合化疗一线治疗晚期NSCLC患者疗效及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象及治疗方法

本研究为回顾性分析。收集2010年1月至2017年1月在河南中医药大学第三附属医院肿瘤科接受贝伐珠单抗治疗的晚期NSCLC患者135例临床资料,采集患者治疗期间的外周静脉血液4 ml;收集68例NSCLC患者的活检组织标本,液氮保存。病例纳入标准:患者年龄 ≥ 18 岁,ECOG评分0~2分,病理学分期为IIIb和IV的NSCLC患者,一线接受贝伐珠单抗联合化疗的方案,至少有一个可测量病灶。病例排除标准:小细胞肺癌患者,肺鳞癌患者,合并其他肿瘤或严重疾病的患者,失访的患者。主要研究终点为无进展生存期(PFS),次要终点为ORR和总生存期(OS)。贝伐珠单抗一线治疗晚

期NSCLC患者联合的化疗方案:培美曲塞联合铂类双药方案(卡铂和顺铂),紫杉醇联合铂类双药,多西他赛联合铂类双药,具体的例数情况见表1。贝伐珠单抗5~7.5 mg/kg,第1天起静脉输注,21 d为一个治疗周期。联合的化疗药物按常规推荐剂量,其中培美曲塞500 mg/m²、紫杉醇175 mg/m²、多西他赛75 mg/m²,第1天。铂类中顺铂75 mg/m²、卡铂AUC 5,第1天,21 d为一个治疗周期。用药2个周期后进行疗效确认,后续每2~3周根据RECIST 1.1标准进行疗效评价。联合化疗方案4~6个周期后停止化疗采用贝伐珠单抗单药维持治疗直到进展或不能耐受。根据治疗过程中出现的血液学或者非血液学毒性调整相应的化疗方案剂量,一旦发生可能威胁生命的毒性反应时中止治疗。本研究得到医院伦理委员会的批准,每个入组的患者均签署了知情同意书。

1.2 主要试剂

苯酚氯仿购自大连宝生物有限公司,限制性内切酶购自于赛默飞世尔科技(中国)有限公司,TRIzol试剂、cDNA逆转录试剂盒、qPCR试剂均购置于大连宝生物有限公司。PCR引物由上海生物工程有限公司设计。

1.3 PCR-RFLP法检测NSCLC患者外周血VEGFR2基因V297I位点的基因型

治疗过程中收集患者的外周血样本4 ml,用苯酚氯仿法提取基因组DNA,之后于-80℃保存。VEGFR2基因V297I位点通过限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)的方法进行基因分型。首先扩增该位点的PCR产物,上游引物为5'-TTC-CAAGACCATAGCTTACCA-3',下游引物为5'-AATGTTTACCAAAGCCCAGA-3'。PCR产物为297 bp,通过限制性内切酶对产物进行孵育消化,通过条带的大小判断基因型。按照说明书的标准操作步骤对每个样本进行基因分型。分析设置阴性参照,多于10%的样本至少分析一次以此来确保样本没有被污染,另外挑选10%的样本对PCR产物进行直接测序来判断基因型。

1.4 qPCR法检测NSCLC患者组织中VEGFR2

mRNA 的表达

用 TRIzol 试剂进行 RNA 提取,逆转为 cDNA 后进行 VEGFR2 mRNA 表达水平的测定。VEGFR2 上游引物为 5'-ATGCAGAGCAAGGTGCTGC-3',下游引物为 5'-TTAAACAGGAGGAGAGCTCAGTG-3'。qPCR 反应体系:SYBN Premix Ex Tag 溶液 10 μ l, VEGFR2 F primer (20 μ mol/L) 0.2 μ l, VEGFR2 R primer (20 μ mol/L) 0.2 μ l, ddH₂O 7.6 μ l, cDNA 2 μ l, 反应体系总计 20 μ l。后用上海罗氏 Real-time PCR 仪器进行 VEGFR2 mRNA 表达实验,以 GAPDH 表达用作内参。PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 5 min、95 $^{\circ}$ C 10 s、62 $^{\circ}$ C 10 s、72 $^{\circ}$ C 10 s,共 40 个循环。VEGFR2 mRNA 含量用相对定量法 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行计算。实验重复 3 次。

1.5 统计学处理

应用 SPSS19.0 版本统计分析软件分析数据。 χ^2 检验分析多态性位点基因型是否符合哈迪-温伯格平衡,以及离散型的变量和基因型的分析。连续型的

变量和基因型的分析采用非参检验的 Mann-Whitney *U* 检验。Kaplan-Meier 法比较不同基因型患者 PFS 和 OS 的差异,曲线间的差异用对数秩方法进行比较。多变量分析时,对 PFS 构建采用 Cox 风险比例模型。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 患者的基线临床资料及 VEGFR2 V297I 位点基因分型

135 例 NSCLC 患者的基线临床资料见表 1。

V297I 位点的基因分型结果:野生型 CC 型 99 例 (73.33%)、CT 型 33 例 (24.44%)、TT 型 3 例 (2.23%),最小等位基因频率为 0.14,3 种基因型分布频率符合哈迪温-伯格平衡 ($P=0.737$)。TT 型患者较少,后期分析中将 TT 型和 CT 基因型患者合并。如表 1 所示,V297I 位点不同基因型患者在基线临床资料中分布均衡。

表 1 135 例晚期 NSCLC 患者的基线资料及 V297I 位点基因型分布比较[n(%)]

Tab.1 Comparison of baseline characteristics of 135 advanced NSCLC patients according to V297I genotype distribution [n(%)]

Characteristics	Total (N=135)	V297I genotype		<i>P</i>
		CC (N=99)	CT/TT (N=36)	
Age (<i>t/a</i> , range)	56(29-78)	55(29-74)	56(31-78)	0.677
Gender				
Male	90(66.67)	65(65.66)	25(69.44)	0.680
Female	45(33.33)	34(34.34)	11(30.56)	
ECOG score				
0	29(21.48)	21(21.21)	8(22.22)	0.806
1	84(62.22)	63(63.64)	21(58.33)	
2	22(16.30)	15(15.15)	7(19.45)	
Smoking status				
Nonsmoker/former smoker	91(67.41)	68(68.69)	23(63.89)	0.599
Smoker	44(32.59)	31(31.31)	13(36.11)	
Histological type				
Adenocarcinoma	129(95.56)	95(95.96)	34(94.44)	0.706
Large cell carcinoma	6(4.44)	4(4.04)	2(5.56)	
Disease stage				
IIIb	8(5.93)	5(5.05)	3(8.33)	0.475
IV	127(94.07)	94(94.95)	33(91.67)	
EGFR mutation status				
Positive	7(5.19)	5(5.05)	2(5.56)	0.765
Negative	120(88.89)	89(88.90)	31(86.11)	
Unknown	8(5.92)	5(5.05)	3(8.33)	
Combined chemotherapy regimen				
Cisplatin based	61(45.19)	61(70.93)	23(71.88)	0.920
Carboplatin based	74(54.81)	25(29.07)	9(28.12)	
Bevacizumab (mg/kg)				
7.5	123(91.11)	90(90.91)	33(91.67)	0.891
5.0	12(8.89)	9(9.09)	3(8.33)	

ECOG: Eastern cooperative oncology group

2.2 VEGFR2 基因 V297I 位点对患者的疗效和预后的影响

在近期疗效指标 ORR 方面, 135 例 NSCLC 患者中完全缓解 (CR) 27 例, 部分缓解 (PR) 35 例, 疾病稳定 (SD) 53 例, 疾病进展 (PD) 20 例。总体患者的 ORR 为 45.93%, 疾病控制率 (DCR) 为 85.19%。CT/TT 基因型和 CC 基因型患者的 ORR 比较差异无统计学意义 (41.67% vs 47.47%, $\chi^2=0.36$, $P>0.05$)。

最后一次随访时间为 2017 年 12 月, 所有患者从纳入研究到最后一次随访的中位随访时间为 29.5 个月 (0.5~36.0 个月)。

在针对 PFS 的单变量分析中, 135 例 NSCLC 患者的中位 PFS (mPFS) 为 8.2 个月 (95% CI: 5.9~10.6)。如图 1 所示, 突变型 CT/TT 型患者的 mPFS 显著短于

野生型 CC 型患者 (6.2 vs 8.6 个月, $\chi^2=2.11$, $P<0.01$)。另外, 本研究构建了 Cox 风险比例模型, 将可能影响 PFS 的风险因素如年龄、性别、ECOG 评分、联合化疗方案以及 V297I 位点纳入该模型。如表 2 所示, 经过多变量校正, V297I 位点对 PFS 独立的影响意义依然存在, 并具有显著的统计学意义 ($OR=1.95$, $P<0.05$), 在 Cox 模型中其他的有显著统计学意义的变量为性别 ($OR=0.87$, $P<0.05$) 和 ECOG 评分 ($OR=2.46$, $P<0.05$)。

在 OS 方面, 135 例 NSCLC 患者的中位 OS (mOS) 为 20.8 个月 (95% CI: 18.5~23.4)。如图 2 所示, CT/TT 基因型与野生型 CC 型患者的 mOS 比较差异具有的统计学意义 (18.9 vs 21.5 个月, $\chi^2=1.95$, $P<0.05$)。

表 2 多变量 Cox 模型分析影响 PFS 的基线资料及多态性位点
Tab. 2 Risk factors for PFS analyzed by multivariate Cox regression

Characteristics	Regression coefficient (β)	WALD	OR (95%CI)	df	P
Age (t/a)					
<56	0.211	2.41	1 (reference)	1	0.075
≥ 56			1.31 (0.89-1.54)		
Gender					
Male	-0.433	4.23	1 (reference)	1	0.033
Female			0.87 (0.72-0.96)		
ECOG score					
0	0.387	7.87	1 (reference)	1	0.015
1-2			2.46 (1.40-2.95)		
Combined chemotherapy regimen				1	0.387
Cisplatin based	0.121	1.15	1 (reference)		
Carboplatin based			1.02 (0.96-1.08)		
VEGFR2 (rs2305948)					0.019
CC	0.423	7.54	1 (reference)	1	
CT/TT			1.95 (1.33-2.87)		

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; df: Degree of freedom

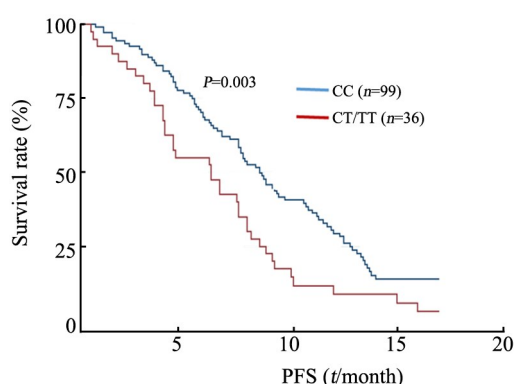


图 1 135 例 NSCLC 患者中 VEGFR2 V297I 多态性位点不同基因患者的 PFS

Fig. 1 PFS of the 135 NSCLC patients according to VEGFR2 V297I polymorphisms

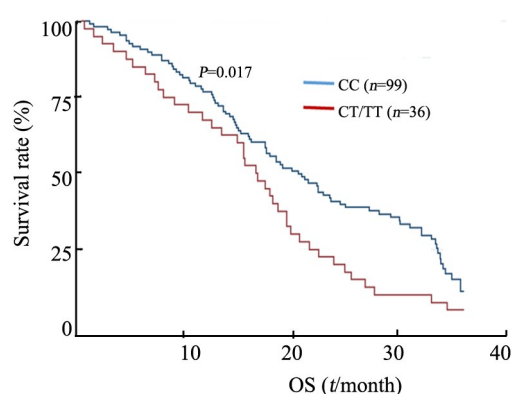


图 2 135 例 NSCLC 患者中 VEGFR2 V297I 多态性位点不同基因患者的 OS

Fig. 2 OS of the 135 NSCLC patients according to VEGFR2 V297I polymorphisms

2.3 V297I位点对VEGFR2 mRNA表达的影响

68例癌组织标本中,CC型49例、CT型16例、TT型3例,3种基因型分布频率同样符合哈迪-温伯格平衡($\chi^2=0.41, P>0.05$)。TT型患者相对较少,同样将TT型和CT型合并,共计19例。qPCR检测结果显示,CT和TT基因型患者癌组织中VEGFR2 mRNA的表达水平显著高于野生型的CC基因型患者(4.02 ± 1.21 vs $3.04\pm 1.88, t=2.13, P<0.01$)。

3 讨论

本研究纳入135例接受贝伐珠单抗治疗的晚期NSCLC患者,通过对VEGFR2基因V297I位点基因分型,进而对患者的疗效及预后进行关联性分析,发现该位点CT/TT基因型的患者相对于野生型的CC型患者来说PFS和OS均较差;并通过68例癌组织标本的VEGFR2 mRNA表达水平分析发现了该位点不同的基因型患者的mRNA表达水平呈现较大的差异,CT和TT基因型明显高于野生CC型。V297I位点可能通过影响VEGFR2 mRNA表达进而影响贝伐珠单抗治疗晚期NSCLC患者的预后。

作为特异性靶向VEGF-A靶点的人源化单克隆抗体,贝伐珠单抗目前在结直肠癌、肺癌等领域均取得了不错的治疗效果^[10]。近年来针对贝伐珠单抗生物标志物的研究也较多,从体细胞突变到VEGF表达再到生殖细胞突变等的研究均有,但有意义的发现并不多。贝伐珠单抗作为血管靶向药,并没有靶向作用于肿瘤细胞,而是作用于体内正常存在的VEGF,因此多态性可能对其疗效影响更大。先前的一些与贝伐珠单抗疗效相关的多态性研究主要集中在VEGF-A基因上。有研究^[11]发现,在晚期结直肠癌患者中,VEGF-A多态性位点V297I和贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案的疗效显著相关。然而,针对VEGF-A的主要作用靶点VEGFR2的多态性研究较少。

从总体人群的数据来看,本研究中135例接受贝伐珠单抗联合铂类为基础化疗的晚期NSCLC患者的ORR为45.93%,DCR为85.19%,mPFS为8.2个月,mOS为20.8个月,总体数据略低于BEYOND研究^[3],可能的原因是因为本研究中评为2分的患者有16.30%,而BEYOND研究中只有0~1分的患者。但其他回顾性分析的研究数据^[12]与本研究结果基本一致。

本研究中基因型的结果和先前SCARTOZZI等^[13]的研究结果基本一致,他们的ALICE-1研究纳入148例接受索拉菲尼治疗的晚期肝癌患者,发现V297I位点在研究人群的基因型分布频率为22%,

CT/TT基因型患者的mPFS和mOS均明显短于CC型患者,这与本研究结果非常一致,但是他们的研究并没有深入探讨该位点对索拉菲尼治疗肝癌疗效影响的可能机制。另外,GERGER等^[9]的研究纳入了132例接受FOLFOX或XELOX联合贝伐珠单抗治疗的晚期结直肠癌患者,结果发现V297I位点的CT/TT基因型患者伴随了较差的ORR,但是在PFS和OS上虽然有趋势但没有达到统计学意义。这也与本研究结果部分一致,表明V297I位点可能在通过一些潜在机制影响了贝伐珠单抗的疗效。

另外,本研究还在68例活检癌组织标本中检测了V297I位点和mRNA表达的相关性,结果表明携带T等位基因的CT/TT患者VEGFR2 mRNA表达显著升高。VEGFR2是和VEGF结合能力最强发挥信号转导最重要的受体,其表达水平在血管新生过程中将发挥至关重要的作用。现有研究^[14]表明,肿瘤细胞内较高的VEGFR2基因表达水平将使得肿瘤细胞更容易新生出血管,从而使肿瘤细胞更易复发和转移。因此,相关临床研究^[15-16]表明,VEGFR2表达水平越高,NSCLC患者的PFS和OS越差;这也与本研究的VEGFR2表达结果基本一致。

本研究也存在部分局限性,首先纳入研究的样本量不大(仅135例),未在大样本中评估该位点的预后指导意义。另外,研究为回顾性的分析有一些偏倚无法避免。不过本研究还是比较充分地对比VEGFR2基因V297I位点的预后影响意义进行了评估,同时也从VEGFR2 mRNA表达层面揭示了该位点造成预后差异的部分原因,对贝伐珠单抗治疗晚期NSCLC患者的预后评估具有临床指导意义,从而,在当前精准医学背景下找出真正可以从血管靶向药物治疗中获益的敏感人群。

[参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] YANG Z, TAM K Y. Combination strategies using EGFR-TKi in NSCLC therapy: learning from the gap between pre-clinical results and clinical outcomes[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(2):204-216. DOI: 10.7150/ijbs.22955.
- [3] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19):2197-204. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4424.
- [4] NIKI M, YOKOI T, KURATA T, et al. New prognostic biomarkers and therapeutic effect of bevacizumab for patients with non-small-cell lung cancer[J/OL]. Lung Cancer (Auckl), 2017, 8:91-99[2018-

- 07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546813/>. DOI:10.2147/LCTT.S138887.
- [5] CHEN Z, LUO Q, ZHOU Z, et al. Endostar in combination with postoperative adjuvant chemotherapy prolongs the disease free survival of stage III A NSCLC patients with high VEGF expression[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79703-79711[2018-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668083/>. DOI:10.18632/oncotarget.19114.
- [6] 钱维, 陈国昌, 张永镇, 等. 抗EGFR单抗与抗VEGF单抗联合治疗转移性大肠癌的Meta分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2014, 21(1): 79-85. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2014.01.014.
- [7] HAGSTROM S A, YJING G S, MAGUIRE M G, et al. VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(8): 1563-1568. DOI:10.1016/j.optha.2015.04.024.
- [8] WANG W, MA X P, SHI Z, et al. Epidermal growth factor receptor pathway polymorphisms and the prognosis of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(1): 396-410[2018-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4300692/>.
- [9] GERGER A, EI-KHOUEIRY A, ZHANG W, et al. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(17): 5783-5792. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1115.
- [10] RUAN G, YE L, LIU G, et al. The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Oncol Targets Ther*, 2018, 11: 521-528[2018-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788992/>. DOI: 10.2147/OTT.S155581.
- [11] CUI W, LI F, YUAN Q, et al. Role of VEGFA gene polymorphisms in colorectal cancer patients who treated with bevacizumab[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105472-105478[2018-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739652/>. DOI:10.18632/oncotarget.22295.
- [12] 赵肖, 王孟昭, 张力, 等. 贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂治疗晚期非小细胞肺癌25例分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(1): 6-10. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2012.01.02.
- [13] SCARTOZZI M, FALOPPI L, SVEGLIATI BARONI G, et al. VEGF and VEGFR genotyping in the prediction of clinical outcome for HCC patients receiving sorafenib: the ALICE-1 study[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(5): 1247-1256. DOI:10.1002/ijc.28772.
- [14] JINESH G G, MANYAM G C, MMEJE C O, et al. Surface PD-L1, E-cadherin, CD24, and VEGFR2 as markers of epithelial cancer stem cells associated with rapid tumorigenesis[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9602[2018-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575243/>. DOI:10.1038/s41598-017-08796-z.
- [15] ZHENG C L, QIU C, SHEN M X, et al. Prognostic impact of elevation of vascular endothelial growth factor family expression in patients with non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(5): 1881-1895. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.5.1881.
- [16] DING M, LIU L, HU C, et al. Expression of VEGFR2 and NRP-1 in non-small cell lung cancer and their clinical significance[J/OL]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(6): 669-677[2018-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279211/>. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.12.04.

[收稿日期] 2018-07-09

[修回日期] 2018-11-10

[本文编辑] 党瑞山