

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.04.009

· 临床研究 ·

贝伐单抗或血管内皮抑制素联合化疗治疗局部晚期EGFR野生型非小细胞肺癌的近期疗效及毒副反应

卢明清^a, 周红梅^a, 周旭光^b (广东医科大学附属中山医院暨中山市陈星海医院 a. 呼吸与危重症医学科; b. 急诊科, 广东 中山 528415)

[摘要] **目的:** 探讨贝伐单抗联合DP方案或血管内皮抑制素联合DP方案治疗局部晚期基因野生型非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效及毒副反应。**方法:** 选取广东医科大学附属中山医院暨中山市陈星海医院呼吸内科2014年1月至2017年1月收治的72例局部晚期基因野生型NSCLC患者,按照随机数字法分为贝伐单抗组(34例)与血管内皮抑制素组(38例),前者接受贝伐单抗联合多西他赛和顺铂治疗,后者接受血管内皮抑制素联合多西他赛和顺铂治疗。按照RECIST 1.1标准评价两组患者治疗前后病灶大小变化,检测血清VEGF、CEA、细胞角蛋白21-1片段(CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)水平变化,评价治疗期间的毒副反应。**结果:** 治疗后,贝伐单抗组患者CR、PR、SD、PD、DCR、ORR分别为2例、12例、15例、5例、41.18%、85.29%,血管内皮抑制素组患者CR、PR、SD、PD、DCR、ORR分别为2例、16例、14例、6例、47.37%、84.21%,血管内皮抑制素组患者DCR显著高于贝伐单抗组($P<0.05$);血管内皮抑制素组患者治疗后血清VEGF、CEA下降趋势较贝伐单抗组明显(均 $P<0.05$)。血管内皮抑制素组患者胃肠反应、皮肤反应、心脏毒性发生率高于贝伐单抗组患者,贝伐单抗组患者出血发生率高于血管内皮抑制素组患者($P<0.05$)。**结论:** 在局部晚期基因野生型NSCLC患者中,血管内皮抑制素联合DP方案疗效优于贝伐单抗联合DP方案,可根据患者不同特点选择相应的治疗方案,尽量减轻治疗期间的毒性反应,规避临床风险。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌;贝伐单抗;血管内皮抑制素;多西他赛;顺铂;近期疗效;毒副反应

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)04-0426-05

Short-term efficacy and side effects of bevacizumab or rh-endostatin combined with chemotherapy in treatment of locally advanced EGFR wild-type non-small cell lung cancer

LU Mingqing^a, ZHOU Hongmei^a, ZHOU Xuguang^b (a. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; b. Department of Emergency, Zhongshan Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Zhongshan Chen Xinghai Hospital, Zhongshan 528415, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the short-term efficacy and toxicity of bevacizumab combined with DP or rh-endostatin (recombinant human vascular endothelin injection) combined with DP in locally advanced EGFR wild-type non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Seventy-two patients with treatment of locally advanced EGFR wild-type NSCLC admitted to the Department of Respiratory Medicine of Zhongshan Hospital Affiliated to Guangdong Medical University from January 2014 to January 2017 were divided into bevacizumab group (34 cases) and rh-endostatin group (38 cases) according to the random number method. The former group was treated with bevacizumab combined with docetaxel and cisplatin, while the latter was treated with rh-endostatin combined with docetaxel and cisplatin. According to RECIST 1.1 standard, the changes of lesion size before and after treatment in two groups were evaluated. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 21-1 fragment (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma antigen (SCC) were measured. The adverse reactions during treatment were also evaluated. **Results:** In bevacizumab group, patients with CR, PR, SD, PD, DCR and ORR were 2 cases, 12 cases, 15 cases, 5 cases, 41.18% and 85.29%, respectively. In rh-endostatin group, patients with CR, PR, SD, PD, DCR, ORR were 2 cases, 16 cases, 14 cases, 6 cases, 47.37% and 84.21%, respectively. The DCR in rh-endostatin group was significantly higher than that in bevacizumab group ($P<0.05$).

[基金项目] 中山市社会发展公关计划(医疗)项目(No. 2016B1061)。Project supported by the Social Development Plan (Medical) of Zhongshan City(No. 2016B1061)

[作者简介] 卢明清(1984-),女,本科,主治医师,主要从事肺癌及呼吸危重症研究,E-mail:651328221@qq.com

[通信作者] 周红梅(ZHOU Hongmei, corresponding author),教授,主任医师,硕士生导师,主要从事肺癌诊疗研究,E-mail:zhouhongmei2011e@163.com

The serum levels of VEGF and CEA in rh-endostatin group decreased more obvious than those in bevacizumab group (all $P < 0.05$). The incidence of gastrointestinal reaction, skin reaction and cardiac toxicity in rh-endostatin group was higher than that in bevacizumab group, while the incidence of bleeding in bevacizumab group was higher than that in rh-endostatin group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** In patients with locally advanced EGFR wild-type NSCLC, rh-endostatin combined with DP regimen is better than bevacizumab combined with DP regimen. In clinical practice, corresponding treatment regimen can be selected according to different characteristics of patients, so as to minimize the toxic reaction during treatment and avoid clinical risk.

[Key words] advanced non-small cell lung cancer; bevacizumab; rh-endostatin; docetaxel; cisplatin; short-term efficacy; toxicity and side effects

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(4): 426-430. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.04.009]

肺癌的发病率和病死率位居恶性肿瘤的首位^[1], 临床主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC), 其中NSCLC占80%~85%^[2]。多数NSCLC患者确诊时已为晚期, 失去手术及根治性放疗机会, 只能选择全身化疗、靶向治疗、免疫治疗、中医中药治疗等^[3-6]。但NSCLC患者中EGFR基因总突变率达36.26%^[7], 免疫治疗国内尚处于起步阶段, 中医中药疗效有限, 因此含铂药物联合化疗仍然为晚期NSCLC治疗的基石, 但敏感性低, 其有效率为25%~35%^[8], 多数患者治疗4~6个月即出现病情进展, 生存率极低。因此, 对于NSCLC迫切需要新的有效治疗手段。血管生成在恶性肿瘤的生长、发展和转移中起重要作用, 抗血管生成药物可阻断肿瘤血管生成, 抑制癌细胞侵袭和转移^[9]。但是抗肿瘤血管生成药物种类较多, 各种药物之间疗效对比、毒副反应的研究报道较少。本研究运用贝伐单抗(bevacizumab)及血管内皮抑制素(重组人血管内皮抑制素注射液)分别联合多西他赛和顺铂治疗72例局部晚期EGFR基因野生型NSCLC患者, 分析两组近期的临床疗效及毒副作用, 旨在为晚期NSCLC治疗提供新的途径。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年1月至2017年1月广东医科大学附属中山医院暨中山市陈星海医院呼吸内科收治的72例初诊、临床资料完整的NSCLC患者, 经支气管镜检查、CT引导下经皮穿刺活检方法等病理诊断确诊为NSCLC。病例纳入标准: (1)病理诊断明确, 影像学有可测量病灶, 经胸外科会诊无手术指证, 放疗科会诊无放疗指证; (2)均为初治患者, 未进行其他抗肿瘤治疗; (3)预计生存期>6个月; (4)ECOG<2分; (5)年龄18~75岁之间; (6)自愿参加并签署知情同意书。病例排除标准: (1)有远处转移灶和胸、腹腔积液患者; (2)严重心脑血管肾功能不全及不可控制的高血压患者; (3)有精神疾病不能配合者; (4)妊娠或哺乳期患者; (5)合并其他恶性肿瘤患者; (6)消化道溃疡、穿孔、肠梗阻、大手术30 d以内的患者; (7)EGFR、ALK突变阳性患者; (8)药物过敏者。临床分期: IIIa期46例、IIIb期26例。按照接受治疗方案不同, 随机数字法分为贝伐单抗组(34例)和血管内皮抑制素组(38例), 两组患者性别、年龄、病理类型、血清VEGF水平、临床分期等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1), 具有可比性。

表1 两组NSCLC患者的临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the two groups of NSCLC patients

Clinical feature	N	Bevacizumab group	rh-endstatin group	t	P
Gender					
Male	32	15	17	0.96	>0.05
Female	40	19	21		
Age (\bar{t}/s)	72	64.7±16.3	60.9±13.9	1.08	>0.05
Pathologic type					
Squamous cell carcinomas	24	11	13	1.53	>0.05
Adenocarcinoma	43	21	22		
Other carcinoma	5	2	3		
VEGF [ρ_s (ng·L ⁻¹)]	72	605.32±73.91	628.17±78.53	1.93	>0.05
T stage					
IIIa	46	22	24	2.52	>0.05
IIIb	26	12	14		

1.2 药物及主要试剂

醋酸地塞米松片(规格 0.75 mg/片, 国药准字 H33020822)浙江仙琚制药股份有限公司, 顺铂注射液(规格 20 mg/20 ml, 国药准字 H20010743)江苏豪森药业有限公司, 多西他赛注射液(规格 20 mg/0.5 ml, 国药准字 H20020543)江苏恒瑞医药股份有限公司, 贝伐单抗注射液(规格 100 mg/4 ml, 国药准字 S20120069)罗氏制药(瑞士)有限公司, 血管内皮抑制素注射液(规格 15 mg/3 ml, 国药准字 S20050088)山东先声麦得津生物制药有限公司。

人血管内皮生长因子检测试剂盒(规格 96T/Kit)购于上海康朗生物科技有限公司, 血清 CEA、CYFRA21-1 和 SCC 试剂盒均购自北京中杉金桥生物科技有限公司。

1.3 治疗方法

贝伐单抗组给予贝伐单抗注射液、多西他赛注射液和顺铂注射液联合治疗, 血管内皮抑制素组给予血管内皮抑制素、多西他赛注射液和顺铂注射液联合治疗。化疗药物给药方法: 化疗前 1 d 口服醋酸地塞米松 7.5 mg/次, 2 次/d, 连续 3 d; 化疗第 1 天, 多西他赛注射液 75 mg/m² + 0.9% 生理盐水 250 ml 静脉滴注; 化疗第 1~4 天, 顺铂注射液 20 mg/m² + 0.9% 生理盐水 500 ml 静脉滴注。

贝伐单抗给药方法: 化疗第 1 天, 贝伐单抗注射液 5 mg/kg + 0.9% 生理盐水 250 ml 静脉滴注。血管内皮抑制素给药方法: 化疗第 1 天, 血管内皮抑制素 90 mg + 0.9% 生理盐水 126 ml 持续微泵输入, 连续用 3 d; 第 4 d 血管内皮抑制素 120 mg + 0.9% 生理盐水 168 ml 持续微泵输入, 连续用 4 d。21 d 为 1 个治疗周期。化疗期间常规止吐、补液, 定期复查血常规、肝功能和电解质, 第 2 周期结束 21 d 后复查胸部增强 CT、血清 VEGF 及肿瘤标志物, 评价疗效。

1.4 血清 VEGF 及肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1、SCC 检测

首次化疗前 1 周内、第 2 次化疗结束后 21 d 采集静脉血 5 ml (不含抗凝剂), 离心 10 min 后放 -20 °C 冰箱保存。用美国 Molecular De-vices 公司 SPECTRA MAX190 型酶标仪、双抗体夹心 ELISA 法, 严格按照试剂盒说明书检测波长在 450 nm 处各孔的光密度 (*D*) 值。VEGF 参考值为 15.6~1 000 pg/ml, CEA 参考值为 0~5 ng/ml, CYFRA21-1 参考值为 0.1~4 ng/ml, SCC 参考值为 0~1.5 mg/L。

1.5 疗效及毒副反应评价

第 2 次治疗结束后 21 d 复查胸部增强 CT, 参照实体瘤 RECIST 1.1 疗效评价标准^[10], 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD), 客观有

效率 (ORR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%, 疾病控制率 (DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。按照美国国立卫生研究院 (NIH) 和美国 NCI-生物医学信息学和信息技术中心 (CBITT) 通用不良事件术语标准 (CTCAE) 4.0 版标准^[11]分为 1~5 级。

1.6 随访

所有患者治疗后科室均有专人随访, 采用来院复查、电话随访、微信或 QQ 交流等方式, 无失联病例, 末次随访时间为 2018 年 5 月 31 日。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NSCLC 患者治疗后近期疗效比较

按照实体瘤疗效评价标准, 贝伐单抗组 34 例患者治疗后 CR 2 例、PR 12 例、SD 15 例、PD 5 例; 血管内皮抑制素组 38 例患者治疗后 CR 2 例、PR 16 例、SD 14 例、PD 6 例。血管内皮抑制素组患者 DCR 高于贝伐单抗组 (47.37% vs 41.18%, $\chi^2 = 5.39$, $P < 0.05$), 而 ORR 与贝伐单抗组相比差异无统计学意义 (84.21% vs 85.29%, $\chi^2 = 1.91$, $P > 0.05$)。

2.2 两组 NSCLC 患者治疗前后血清 VEGF、CEA、CYFRA21-1、SCC 变化比较

贝伐单抗组患者血清 VEGF、CEA、CYFRA21-1、SCC 治疗后较治疗前分别下降 15.37%、48.64%、33.59%、55.64%, 而血管内皮抑制素组患者治疗后较治疗前分别下降 19.65%、67.59%、31.13%、56.12% (表 2)。血管内皮抑制素组患者 VEGF、CEA 下降趋势较贝伐单抗组明显 ($\chi^2 = 5.78, 8.51$, 均 $P < 0.05$); 血管内皮抑制素组患者 CYFRA21-1、SCC 下降趋势同贝伐单抗组相比变化不明显 ($\chi^2 = 1.53, 1.31$, 均 $P > 0.05$)。

2.3 两组 NSCLC 患者治疗前后毒副反应比较

贝伐单抗组患者治疗期间发生骨髓抑制、胃肠反应、皮肤反应、心脏毒性、出血的发生率分别为 55.88% (19 例)、32.35% (11 例)、5.89% (2 例)、5.89% (2 例)、8.82% (3 例), 而血管内皮抑制素组的发生率分别为 57.89% (22 例)、42.11% (16 例)、10.53% (4 例)、15.79% (6 例)、2.63% (1 例)。血管内皮抑制素组患者胃肠反应、皮肤反应、心脏毒性发生率高于贝伐单抗组患者 ($\chi^2 = 6.95, 7.32, 9.51$, 均 $P < 0.05$), 贝伐单抗组患者出血发生率高于血管内皮抑制素组患者 ($\chi^2 = 15.89$, $P < 0.05$), 两组患者骨髓抑制发生率相比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.56$, $P > 0.05$)。

表2 两组NSCLC患者治疗前后血清标志物下降幅度比较

Tab. 2 Comparison of the decrease in serum markers before and after treatment between two groups of NSCLC patients

Group	N	VEGF [$\rho_B(\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$]	CEA [$\rho_B(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$]	CYFRA21-1 [$\rho_B(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$]	SCC [$\rho_B(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$]
Bevacizumab group					
Before treatment	34	605.32 ± 73.91	35.85 ± 5.63	18.85 ± 3.06	13.59 ± 2.85
After treatment	34	512.42 ± 47.23	18.23 ± 3.39	12.53 ± 2.53	6.16 ± 1.45
rh-endostatin group					
Before treatment	38	628.17 ± 78.53	37.05 ± 5.19	16.38 ± 2.14	15.15 ± 3.59
After treatment	38	501.36 ± 62.56	12.28 ± 4.68	11.28 ± 1.86	7.05 ± 1.38
χ^2	—	5.78	8.51	1.53	1.31
P	—	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

2.4 随访结果

贝伐单抗组和血管内皮抑制素组NSCLC患者治疗后随访最长时间分别为48.5和41.2个月,最短时间分别为7.5和8.2个月,无进展生存时间(PFS)分别为15.8和16.9个月,中位总生存期(OS)分别为23.6和24.5个月,两组患者PFS及OS比较差异均无统计学意义($\chi^2_{\text{PFS}}=1.23, P>0.05; \chi^2_{\text{OS}}=1.15, P>0.05$)。

3 讨论

近年来,靶向治疗由于疗效确切、毒副反应轻,成为晚期NSCLC伴基因突变患者治疗首选^[12]。对于VEGF基因野生型NSCLC患者化疗仍为全身治疗为首选方案,然而化疗疗效已达平台期,需要寻找新的治疗方案进一步提高疗效。抗血管生成药物如贝伐单抗、血管内皮抑制素、沙利度胺等联合化疗具有协同抗肿瘤作用^[13]。对于靶向治疗非敏感人群,抗血管生成药物联合化疗已成标准治疗方案^[14]。血管内皮抑制素为血管抑制类新生物制品,主要通过形成血管的内皮细胞迁移来达到抑制肿瘤新生血管的生成,从而阻断肿瘤营养供给,起到抑制肿瘤细胞增殖或转移的作用^[15]。2005年9月抗血管生成药被国家食品药品监督管理局(SFDA)批准用于联合化疗晚期NSCLC患者^[16],并被中国版NCCN指南批准为晚期NSCLC一线治疗用药。贝伐单抗是针对VEGF的重组人源化单克隆IgG抗体,是第一个被FDA批准的抑制血管生成发挥抗癌作用的药物^[17]。VEGF是调控肿瘤血管生成的重要因子,在肿瘤发展中全程表达,可识别并竞争性结合内皮细胞表面VEGF受体、抑制VEGF活性、降低内皮细胞有丝分裂,减少新生血管形成、阻断肿瘤生长所必需的营养物质和血液供应,从而调控肿瘤细胞增殖和迁移^[18-19]。此外,VEGF诱导的肿瘤血管存在结构缺陷,使蛋白质等大分子物质从肿瘤血管中渗漏,导致肿瘤组织间隙渗透压增高,影响抗肿瘤药物在肿瘤内的运送,贝伐单

抗与VEGF受体结合后,可改善肿瘤血管结构,恢复其通透性,降低肿瘤组织间渗透压,促进化疗药物运送至肿瘤组织,提高瘤体药物浓度,提高化疗敏感性^[20-21]。多数研究^[22]提示,贝伐单抗与细胞毒性药物联合应用可提高疗效,未增加药物的毒性反应。

在众多抗血管生成治疗药物之间疗效对比和毒副反应对比如何,目前尚无报道。为此,本课题组研究设计贝伐单抗与血管内皮抑制素分别联合多西他赛、顺铂两种不同治疗方案进行分析对比。历经3年时间的研究结果得出,在治疗疗效方面,血管内皮抑制素组患者在DCR方面更优于贝伐单抗组患者($P<0.05$),但ORR两组患者之间无明显差异,说明血管内皮抑制素组患者在CR、PR方面优于贝伐单抗组,进一步提示血管内皮抑制素在治疗后缩小瘤体病灶大小具有明显优势。通过血液学观察对比分析,血管内皮抑制素组患者治疗后血清VEGF及肿瘤标志物CEA下降趋势较贝伐单抗组更为明显($P<0.05$),间接反映血管内皮抑制素可有效降低晚期NSCLC患者肿瘤负荷,与影像学检查结果基本相符。同时,本课题将治疗期间毒副反应观察也作为观察指标之一,血管内皮抑制素组患者在胃肠反应、皮肤反应、心脏毒性等不良反应发生概率上明显高于贝伐单抗组($P<0.05$),主要表现为恶心、呕吐、皮疹、皮肤瘙痒、心悸、胸闷等不适症状,其中6例心脏毒性发生患者为65岁以上老年群体,且既往不同程度合并冠心病或心律失常,经对症处理后症状减轻,不影响下一周期治疗及给药剂量,未发生严重致死毒性反应。相反,贝伐单抗组患者出血发生率高于血管内皮抑制素组患者($P<0.05$)。进一步分析患者病灶分布特点,发现这3例患者均为中央型肺鳞癌,病灶包绕肺主动脉,是肺部咯血高危群体,其中2例患者经药物止血后症状消失;1例药物治疗无效,给予DSA下经皮支气管动脉栓塞后症状缓解。其余不良反应,骨髓抑制均为化疗药物常见不良反应,经升白药

物对症处理后无发热及重度粒细胞缺乏病例出现。本研究对于贝伐单抗或血管内皮抑制素联合化疗在局部晚期驱动基因阴性 NSCLC 中 PFS 及 OS 对比尚无明显统计学差异,可能与临床病例较少有关。此外,对于化疗联合抗血管生成治疗后是否应该采取维持治疗以及采用何种方式维持治疗才能使患者受益,目前尚不明确,需要后期积累更多临床资料。

综上,血管内皮抑制素联合多西他赛、顺铂治疗局部晚期 NSCLC 患者在疗效上优于贝伐单抗联合多西他赛、顺铂,可作为临床首选;对于合并消化道疾病、心脏疾病、高龄患者,建议首选贝伐单抗;中央型肺癌伴咯血症状患者建议首选血管内皮抑制素。在尽可能取得临床疗效的同时,同样需考虑药物不良反应,期待本研究为局部晚期 NSCLC 患者治疗用药选择提供一个新的临床数据。

[参考文献]

- [1] 张晓东, 陆俊国, 李桃, 等. 重组人血管内皮抑制素和多西紫杉醇联合顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(2): 94-95. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.02.006.
- [2] STINCHCOMBE T E. Targeted therapies for lung cancer[M]// STINCHCOMBE T E. eds. Cancer treatment and research. Cham: Springer International Publishing, 2016: 165-182. DOI: 10.1007/978-3-319-40389-2_8.
- [3] 田应选, 陈宁, 孙莉, 等. 老年非小细胞肺癌患者一线化疗方案的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(11): 1257-1260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.11.022
- [4] 尚聪聪, 张力. 肺癌新靶向治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 447-449. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.013.
- [5] 葛莉萍, 刘宝刚. 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(22): 3713-3716. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.22.041.
- [6] 相美亦, 李瑞蕾, 张志伟, 等. 天然中药单体及衍生物调控非小细胞肺癌自噬的研究新进展[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(3): 205-212. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2017.03.10.
- [7] 宋业颖, 许春伟, 吴永芳, 等. 非小细胞肺癌患者肿瘤组织中驱动基因的分子病理检测分析[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 970-977. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.020.
- [8] CHINO H, AMANO Y, YAMAUCHI Y, et al. Cardiogenic syncope possibly related to bevacizumab-containing combination chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(9): 2646-2650. DOI:10.21037/jtd.2016.08.96.
- [9] 林永娟, 冯契. 抗血管生成药物治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(15): 2983-2987. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.15.014.
- [10] 董坚. 实体肿瘤靶向药物疗效评价标准的现状和展望[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(4): 413-419. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.001.
- [11] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2012.02.013.
- [12] 徐燕, 田春香, 刘武, 等. 化疗序贯靶向药物治疗表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药老年晚期非小细胞肺癌患者临床研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(9): 617-620. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.09.010.
- [13] 王强, 马玲, 陶洁, 等. 血管内皮抑制素联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 EPO、EPO-R mRNA 水平的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(6): 38-40. DOI:CNKI:SUN:SDYY.0.2017-06-012.
- [14] 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): 2197-2204. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4424.
- [15] 敖翔, 周天骏, 姜明, 等. DP、吉非替尼联合恩度治疗非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(3): 350-354. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2017.03.20.
- [16] 李里, 张世军, 姜秋颖. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗肺癌的临床研究进展[J]. 癌症进展, 2017, 15(3): 234-237. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.03.05.
- [17] 杨和平, 金润女, 苏伟平, 等. 贝伐单抗联合培美曲塞+顺铂治疗非小细胞肺癌的临床分析[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(10): 1053-1055. DOI:10.16680/j.1671-3826.2015.10.19.
- [18] 昂冰, 武乐, 周彩云. 贝伐珠单抗联合顺铂治疗肺癌恶性胸水的临床疗效[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(11): 1176-1179. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.016.
- [19] REUNGWETWATTANA T, DY G K. Targeted therapies in development for non-small cell lung cancer[J]. J Carcinog, 2013, 12(1): 22. DOI:10.4103/1477-3163.123972.
- [20] 石磊, 蒋继宗, 刘青旭, 等. 贝伐珠单抗联合治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 医药导报, 2018, 37(5): 554-558. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.05.011.
- [21] RIESS J W, NAGPAL S, IV M, et al. Prolonged survival of patients with non-small-cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis in the modern treatment era[J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(3): 202-206. DOI:10.1016/j.clcc.2013.12.009.
- [22] 朱眉, 张洁, 黄红霞, 等. 培美曲塞分别联合奈达铂或者顺铂在晚期肺腺癌的临床观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(8): 1423-1426. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.08.006.

[收稿日期] 2018-10-10

[修回日期] 2019-02-20

[本文编辑] 党瑞山