

· 临床经验 ·

重组人血管内皮抑素靶向治疗 晚期非小细胞肺癌的临床研究

穆海玉 沈春燕 冯义伶

【摘要】背景与目的 晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）化疗处于瓶颈，抗血管靶向治疗逐渐显示优势。本研究重组人血管内皮抑素（rh-Endostin, 恩度YH-16）联合化疗靶向治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效、毒性反应和对生活质量的影响。方法 62例晚期非小细胞肺癌患者随机分为2组：血管内皮抑素组32例采用重组人血管内皮抑素加一线化疗方案，对照组30例仅选用一线化疗方案。2个周期后评价近期临床有效率、临床受益率以及生活质量的改善程度，同时观察毒副作用。结果 血管内皮抑素组临床有效率为46.87%，临床受益率为81.25%，而对照组分别为26.66%和53.33%。两组有效率尚不具有统计学意义（ $\chi^2=1.912, P=0.166$ ），但两组受益率差异明显，具有统计学意义（ $\chi^2=4.3185, P=0.0377$ ）。对照组和血管内皮抑素组进行治疗后生活质量（QoL）均有所改善，血管内皮抑素组则更为明显，二者相比差异具有统计学意义（ $\chi^2=11.233, P=0.0008$ ）。治疗后患者所发生的毒性反应为恶心、呕吐，骨髓抑制，周围神经毒性，主要为化疗所致的副反应，两组在这些方面差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。血管内皮抑素组有3例感觉心前胸不适，出现心电图改变，表现为ST-T轻微下移，给予对症治疗后消失，但两组比较差异无统计学意义（ $\chi^2=1.2701, P=0.2597$ ）。结论 血管内皮抑素未增加化疗的毒副作用，临床应用安全，耐受性良好；血管内皮抑素联合化疗药物对晚期NSCLC具有较好的疗效，尤其在改善病人生活质量方面具有优势。

【关键词】重组人血管内皮抑素；靶向治疗；肺肿瘤；化疗

【中图分类号】 R734.2 DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2009.07.007

Clinical Observation on the Target Therapy of Rh-Endostin, Combined with Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Haiyu MU, Chunyan SHEN, Yiling FENG

Cancer center, The affiliated hospital of Armed Police for Medical College, Tianjin 300162, China

Corresponding author: Haiyu MU, E-mail: kejutianjin@163.com

【Abstract】 Background and objective The chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer is in a Bottleneck. The target therapy of Anti-angiogenesis gradually shows an advantage in the therapy of patients with advanced NSCLC. To investigate the short-term efficacy, safety and the quality of life of the target therapy of rh-Endostin combined with chemotherapy in patients with advanced NSCLC. **Methods** Sixty-two advanced NSCLC patients were randomly divided into either the trial group with chemotherapy plus rh-Endostin or control group with chemotherapy alone. The efficacy and toxicity were evaluated after 2 cycles according to RECIST criteria. **Results** The trial groups efficiency rate was 46.87%, while the control group was 26.66%, there was no significant differences of two groups ($\chi^2=1.912, P=0.166$). The clinical benefit rate was 81.25% in the trial group and 53.33% in control group. There was significant difference of the clinical benefit rate between the trial group and the control group ($\chi^2=4.3185, P=0.0377$). The score of quality of life in the trial group was significantly higher than that the control group after the treatment ($\chi^2=11.233, P=0.0008$). There was no significant difference of incidence of toxicities between the trial group and the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Rh-Endostin combined with chemotherapy was effective, reasonable, safe and well tolerated for advanced NSCLC.

【Key words】 rh-Endostin; Target therapy; Lung neoplasms; Chemotherapy

肺癌是目前世界范围内肿瘤相关性死亡最主要的原因，其发病人群中非小细胞肺癌约占80%以上。一直以

来晚期非小细胞肺癌的治疗是医疗界密切关注的问题，其根本原因在于尽管新的化疗药物不断产生并应用于临床，但肿瘤耐药和复发仍然难以避免，最佳化疗有效率也只有20%-40%，中位生存8个月-10个月^[1-3]。联合细胞毒性药物化疗耐药瓶颈的不断凸显和不可避免的毒副作用

作者单位：300162 天津，天津武警医学院附属医院肿瘤科（通讯作者：穆海玉，E-mail: kejutianjin@163.com）

累积增加使晚期非小细胞肺癌的治疗成为十分棘手的问题。近年来,抗肿瘤血管靶向治疗的迅速发展为晚期肺癌患者改善生存质量、延长生存期带来了希望和前景。其中,抗血管生成药物-血管内皮抑素良好的治疗作用逐渐引起临床的高度关注。本文对62名应用国产重组人血管内皮抑素联合化疗和单纯化疗的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的近期疗效、生活质量的改变和安全性进行了研究。

1 资料与方法

1.1 病例资料 研究对象为2007年1月-2008年5月在我院住院的62例晚期非小细胞肺癌患者。均经病理组织学和/或细胞学检查,确诊为ⅢB-Ⅳ期的肺癌患者,既往均接受过一种方案联合化疗2-4个周期,但病情出现不同程度的进展。入组时,患者的体力状况KPS评分 ≥ 60 分;具有螺旋CT或MRI可测量的客观病灶(直径 > 1 cm),中央型肺癌有支气管镜检报告;血常规、肝肾功能正常,12例既往有冠心病病史,10例有高血压病史,心脏功能Ⅰ-Ⅱ级;预期生存期 ≥ 3 个月;自愿接受血管内皮抑素联合化疗。62例患者随机分为对照组(单用化疗)和血管内皮抑素组(血管内皮抑素联合化疗药物)。对照组30例,男性18例,女12例;年龄42岁-75岁,平均年龄56.7岁;卡氏评分60分-70分24例, > 70 分的6例;腺癌13例,鳞癌17例;ⅢB期14例,Ⅳ期16例;有吸烟史17例,无吸烟史13例。血管内皮抑素组32例,男性22例,女性10例,年龄44岁-72岁,平均年龄57.2岁;卡氏评分60分-70分26例, > 70 分的6例;腺癌15例,鳞癌17例;ⅢB期14例,Ⅳ期18例;吸烟史18例,无吸烟史14例。两组患者治疗前年龄、性别、病理类型、吸烟与否、卡氏评分和分期差异无统计学意义。

1.2 治疗方案 对照组采用NP方案16例(无应用NP方案失败者),PP方案8例,TP方案6例。血管内皮抑素组采用联合NP方案18例;联合PP方案8例,联合TP方案6例。每21天为1个周期。NP方案:长春瑞滨 25 mg/m^2 ,第1、8天给药;顺铂 30 mg/m^2 ,第2-4天给药。PP方案:紫杉醇 135 mg/m^2 - 175 mg/m^2 (具体剂量根据患者情况而定),第1天给药;顺铂 30 mg/m^2 ,第2-4天给药。TP方案:多西紫杉醇 65 mg/m^2 ,第1天给药;顺铂 30 mg/m^2 ,第2-4天给药。血管内皮抑素(山东烟台先声麦得津生物工程有限公司生产,国药准字S20050088)的剂量为 7.5 mg/m^2 ,一般为 15 mg /次,加入生理盐水 500 mL 中缓慢静脉滴

注,滴注时间为3 h-4 h,第1天-第14天连续给药,为1个周期,然后间歇7天重复下一个周期。病情进展者停止治疗,改换其它治疗。对于稳定及有效的病例,经确证后,继续应用该方案。

1.3 观察和评价标准 两组患者治疗1个周期后均可评价毒性,2个周期后方可评价客观疗效。近期疗效按照RECIST标准观察评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD),以CR+PR率作为客观有效率(RR),以CR+PR+SD作为临床受益率(DCR)。对于生活质量(QoL)的评价,主要参考Karnofsky体力状况评分(KPS)变化,以治疗后KPS增加 ≥ 10 分为QoL改善,变化 < 10 分为QoL稳定,减少 ≥ 10 分为QoL降低。药物的毒性反应,按照国际通用的NCICCTC 3.0的分级标准评价,分为0度-4度。

1.4 统计学处理 统计学分析采用SPSS软件进行卡方检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 疗效 每个化疗患者均完成两个周期,对照组共完成60个周期,血管内皮抑素组共完成64周期,两组共计完成124个周期;2名患者肿瘤病灶内出现空洞。对照组和血管内皮抑素组均无CR病例。单纯组PR 8例,SD 8例,PD 15例,有效率26.66%,临床受益率53.33%;血管内皮抑素组PR 15例,SD 11例,PD 6例,有效率46.87%,临床受益率81.25%,血管内皮抑素组鳞癌15例,其中PR 7例,SD 5例,PD 3例,有效率46.66%,临床受益率80.62%;血管内皮抑素组腺癌17例,其中PR 8例,SD 6例,PD 3例,有效率47.05%,临床受益率82.35%。对照组和血管内皮抑素组两组有效率差异无统计学意义($\chi^2=1.912, P=0.166$);两组临床受益率差异有统计学意义($\chi^2=4.3185, P=0.0377$);鳞癌与腺癌有效率无统计学差异($\chi^2=0.1107, P=0.739$),鳞癌与腺癌临床受益率无统计学差异($\chi^2=0.804, P=0.776$)。

2.2 生活质量改善 进行治疗后两组的症状均有所减轻,生活质量均改善,对照组QoL改善12例(40%),稳定13例(43%),降低5例(16.6%)血管内皮抑素组则更为显著,QoL改善27例(84%),稳定3例(9.3%),降低2例(0.06%)。两组QoL改善情况相比较,差异具有统计学意义($\chi^2=11.233, P=0.0008$)。

2.3 毒副反应 治疗后患者体温、心率、呼吸、血压均无明显变化,所发生的毒性反应主要为恶心、呕吐,

表1 血管内皮抑素组和对照组毒副反应的比较

Tab 1 Comparison of side effect between endostin group and control group

Toxicities	Control group (n=30)					Endostar group (n=32)				
	I	II	III	IV	Total	I	II	III	IV	Total
Leukocytopenia	8	5	1	0	14 (46.6)	9	6	0	0	15 (46.87)
Anemia	5	5	2	0	12 (37.5)	5	3	3	0	11 (36.6)
Thrombocytopenia	3	3	0	0	6 (20.0)	4	2	0	0	6 (18.7)
Nausea and vomiting	10	6	1	0	17 (56.6)	9	6	2	0	17 (53.1)
Peripheral nervous abnormal	6	2	0	0	8 (26.6)	5	3	0	0	8 (25.0)
Elevated blood pressure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ST-T changes	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3 (9.3)

骨髓抑制，周围神经毒性，均系化疗的副反应。由表1可以看到：对照组白细胞减低14例（46.6%），血管内皮抑素组白细胞减低16例（46.87%），两组比较差异无统计学意义（ $\chi^2=0.0003, P=0.9869$ ）；对照组血红蛋白降低12例（37.5%），血管内皮抑素组血红蛋白降低11例（36.6%），两组比较差异无统计学意义（ $\chi^2=0.2099, P=0.6468$ ）；对照组血小板减低6例（20.0%），血管内皮抑素组血小板减低6例（18.7%），两组比较差异无统计学意义（ $\chi^2=0.0155, P=0.9009$ ）；对照组组恶心呕吐17例（56.6%），血管内皮抑素组恶心呕吐17例（53.1%），两组比较差异无统计学意义（ $\chi^2=0.0784, P=0.7794$ ）；对照组周围神经毒性8例（26.6%），血管内皮抑素组周围神经毒性8例（25.0%），两组比较差异无统计学意义（ $\chi^2=0.0225, P=0.8809$ ）；两组均无血压升高病例；对照组无心电图改变病例，血管内皮抑素组有3例（9.3%）感觉心前胸不适，出现心电图改变，表现为ST-T轻微下移，治疗后改善，但两组比较差异无统计学意义（ $\chi^2=1.2701, P=0.2597$ ）。

3 讨论

近年来，随着对非小细胞肺癌分子结构差异的深入认识，低毒高效的靶向治疗得以迅速发展^[3,4]。1971年，美国学者Folkman首先提出“肿瘤生长依赖于新生血管形成”这一具有震撼力的学术观点，奠定了通过抑制新生血管以达到控制肿瘤生长的理论基础。血管内皮抑素是最广谱的内源性血管形成抑制因子，它完全不同于细胞毒性化疗药，可选择性地靶向作用于微血管内皮细胞，通过阻断肿瘤新生血管的形成而抑制肺癌细胞的生长。同时，肿瘤血管内皮细胞基因型稳定，不易产生耐药性，因此，血管内皮抑素引起学者们的高度关注^[5,6]。重组人

血管内皮抑素（YH-16，Rh-endostin血管内皮抑素）是在血管内皮抑素肽链N端添加了9个氨基酸序列，使得半衰期延长，其生物活性（药效）和稳定性均明显提高。

I、II、III、IV期临床实验显示；血管内皮抑素与NP方案联合应用治疗晚期NSCLC，能够明显提高客观有效率（RR）、临床受益率（DCR）、中位TTP、MST、1年生存率和患者QoL，而不增加毒副反应，耐受性良好^[7-11]。因此，国家SFDA已于2006年9月批准血管内皮抑素联合化疗作为一线方案治疗NSCLC，并且被列入2006年-2008年的NCCN临床实践指南中（中国版）。目前，国内已有一些学者将血管内皮抑素应用于晚期非小细胞肺癌并取得较好的临床效果^[12-14]。秦叔逵等^[15]还对血管内皮抑素应用于肺外肿瘤的疗效进行了观察，发现血管内皮抑素与常规化疗方案联合应用于多种实体肿瘤，获得令人鼓舞的结果。本组研究结果显示：整个NSCLC的有效率与单用化疗组比较明显提高，但尚未具有统计学意义，可能与入选病例样本数量不够大有关。传统的细胞毒药物都是以缩小肿瘤大小的程度来确定疗效，因此有效率一直被作为评价恶性肿瘤疗效的标准。根据“带瘤生存”肿瘤治疗的新理念，对于NSCLC更应该关注的是肿瘤的休眠，患者生存时间延长和生存质量的改善^[16-18]，因此，目前临床受益率已列为临床治疗的重要评价指标。本研究显示：血管内皮抑素组晚期NSCLC的临床获益率为81.25%，与对照组相比明显提高，两者具有统计学意义，提示血管内皮抑素在改善病人生存质量方面具有良好的作用。血管内皮抑素组内鳞癌与腺癌患者两者之间有效率和临床获益方面均无明显差异。在病灶的影像学表现方面，肿瘤内部的坏死对于靶向治疗的疗效评价也具有一定的意义。贝伐单抗是NCCN推荐的另一种抗血管生成药物，有学者观察到：贝伐单抗治疗后非小细胞肺癌病灶形成坏死和空洞^[19]。在血管内皮抑素IV期临

床试验中, 研究者在对治疗后病灶出现空洞进行临床和CT灌注成像分析时发现: 这类空洞的特点不同于肿瘤生长、坏死后产生的偏心、壁厚之癌性空洞。CT灌注成像显示病灶毛细血管通透性降低, 外周血活化循环血管内皮细胞下降。肿瘤病灶内部供血处于抑制状态, 继续治疗后则肿瘤缩小, 因此肺部肿瘤出现空洞可能是抗血管生成药物靶向治疗后的一个较为独特的影像学表现, 它可能表明肿瘤内部血供较差^[20,21]。本研究中2例血管内皮抑素治疗后病灶出现空洞改变, 患者生存期均超过10个月以上。目前, 改善恶性肿瘤患者的QoL已被列为肿瘤治疗的重要终点指标^[22]。本研究显示: 在改善和稳定QoL方面, 血管内皮抑素作用明显。我们注意到; 即使一些病人病灶评价仅是稳定, 但临床症状改善明显, 这对于经过多线化疗、体质较弱者以及老年患者有着十分重要的意义。

化疗的毒性反应往往是晚期NSCLC治疗的瓶颈。分子靶向药物也有一定程度的副反应, 但都较轻微^[23]。血管内皮抑素临床实验均显示: 血管内皮抑素不良反应轻微, 主要毒副作用表现在心脏毒性方面, 不良反应发生率约为7.04%, 多数程度比较轻, 3/4度心脏毒性仅为1.24%^[9-15,20,21]。本组62例患者, 共治疗了124周期, 患者不同程度地出现白细胞下降、血小板下降以及恶心/呕吐。但这些毒性反应主要是与所用的化疗药物有关, 而与血管内皮抑素本身无关。全组患者中仅有3例(9%)在治疗过程中出现了胸闷、心悸, 查心电图轻微ST-T段改变, 给予口服速效救心丸后改善, 未影响治疗, 整个治疗结束后症状消失, 复查心电图ST-T段恢复正常。这3名患者既往均有冠心病史, 为高龄患者, 考虑上述症状也可能与较大液体量, 且输液较快有关。在随访中, 我们观察到一个病例, 需引起关注。患者为右中心型肺癌, 治疗前咳嗽较剧, 痰中带血, 气促, 卡氏评分70分。给予两周期恩联合NP方案治疗后临床症状完全消失, 卡氏评分可达90分, 病灶评价为部分缓解, 此后患者自行停止化疗, 在家口服中药维持治疗。在治疗4个月后, 无任何先兆和诱因, 突然大咯血死亡, 目前尚无法明确大咯血是否与应用血管内皮抑素有关。结合临床研究和自己的使用经验, 我们体会: ①血管内皮抑素联合化疗药物对晚期NSCLC的确具有较好的疗效, 尤其在改善病人生存质量方面具有优势; ②患者病灶中出现空洞, 可能是血管内皮抑素疗效的体现, 表明肿瘤病灶血管生成受阻; ③血管内皮抑素不增加化疗的毒性, 本身副反应很低, 老、弱患者均可以应用; ④心脏不良反应低, 程

度轻, 对于无明显心绞痛症状的冠心病和控制较好的高血压患者应用血管内皮抑素安全性良好。既往有缺血性心脏病史(冠心病)或高血压病未获控制的患者, 使用血管内皮抑素可严密观察, 注意调整和纠正应用过程中的其它干扰因素; ⑤目前关于血管内皮抑素是否会导致出血的研究尚不足, 仍需大量临床和基础研究确定, 但建议在应用过程中, 对于那些血小板减低、存在凝血机制障碍及血管病变的患者应予以特别的关注。

参考文献

- 1 Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, *et al.* Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20(21): 4285-4291.
- 2 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
- 3 Cheng G. Progress of clinical research in "tailor" chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Chin J Cancer*, 2008, 11(1): 10-13. [程刚. 非小细胞肺癌"个体化"化疗研究进展. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(1): 10-13.]
- 4 Ai XH, Lu S. Advances of maintenance chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer*, 2008, 11(1): 14-16. [艾星浩, 陆舜. 晚期非小细胞肺癌维持化疗的进展. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(1): 14-16.]
- 5 Huang GC, Chen LB. Antiangiogenesis therapy and normalization of tumor vasculature and microenvironment. *Chin J Cancer Bio*, 2008, 15(3): S5-S8. [黄桂春, 陈龙邦. 抗肿瘤血管治疗与肿瘤血管及微环境的正常化. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2008, 15(3): S5-S8.]
- 6 Zhou QH, Sun Y. More attention should be devoted to molecular target therapy of lung cancer in our country. *Chin J Lung Cancer*, 2004, 7(4): 267-269. [周清华, 孙燕. 加强我国肺癌分子靶向治疗基础和临床研究. *中国肺癌杂志*, 2004, 7(4): 267-269.]
- 7 Li B, Wu XY, Zhou H, *et al.* Acid induced unfolding mechanism of recombinant human endostatin. *Biochemistry*, 2004, 43(9): 2550-2557.
- 8 Ling Y, Yang Y, Lu N, *et al.* Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/FLK-1 of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(1): 79-84.
- 9 Yang L, Wang JW, Tang ZHM, *et al.* A phase I clinical trial for recombinant human endostatin. *Chin J New Drugs*, 2004, 13(6): 548-553. [杨林, 王金万, 汤仲明, 等. 重组人血管内皮抑制素 I 期临床研究. *中国新药杂志*, 2004, 13(6): 548-553.]
- 10 Yang L, Wang JW, Cui CX, *et al.* Rh-endostatin (YH-16) in combination with vinorelbine and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *Chin J New Drugs*, 2005, 14(2): 204-207. [杨林, 王金万, 崔成旭, 等. 重组人血管内皮抑制素YH-16联合用药治疗晚期非小细胞肺癌的多中心 II 期临床试验. *中国新药杂志*, 2005, 14(2): 204-207.]
- 11 Wang JW, Sun Y. Results of randomized, multicenter, double-blind phase III trial of rh-endostatin (YH-16) in treatment of advanced non-small cell lung

- cancer patients. *Chin J Lung Cancer*, 2005, 84(4): 283-290. [王金万, 孙燕. 重组人血管内皮抑素联合NP方案治疗晚期NSCLC随机、双盲、对照、多中心Ⅲ期临床研究. *中国肺癌杂志*, 2005, 84(4): 283-290.]
- 12 Liu YY. Phase III clinical trial of recombinant human endostatin in the treatment for advanced non-small cell lung cancer patients. *Bul Chin Cancer*, 2005, 14(6): 389-400. [刘永煜. 重组人血管内皮抑素治疗晚期NSCLCⅢ期临床研究. *中国肿瘤*, 2005, 14(6): 389-400.]
- 13 Huang C, Li K, Niu RF, *et al.* Circulating endothelial cells in the peripheral blood of advanced NSCLC patients. *Chin J Oncol*, 2006, 28(10): 780-784. [黄纯, 李凯, 牛瑞芳, 等. 晚期非小细胞肺癌循环血管内皮细胞水平的研究. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(10): 780-784.]
- 14 Teng JJ, Han BH, Shen J, *et al.* Clinical observation of chemotherapy combined endostar in advanced non-small cell lung cancer. *Chin Clin Oncol*, 2008, 13(2): 171-175. [滕家俊, 韩宝惠, 沈洁, 等. 重组人血管内皮抑素联合治疗30例晚期非小细胞肺癌的临床研究. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(2): 171-175.]
- 15 Qin SK, Liu XF, Wang L, *et al.* Clinical study of endostar combined with chemotherapy for the multiple kind of advanced malignancies except lung cancer. *Chin Clin Oncol*, 2007, 12(10): 728-735. [秦叔逵, 刘秀峰, 王琳, 等. 重组人血管内皮抑素与化疗联合治疗肺外晚期恶性肿瘤的临床研究. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(10): 728-735.]
- 16 Sun Y. WHO confirmed cancer is a kind of chronic disease. *Clinical Oncology*. Beijing: Chinese Electronic Medical Audio and Video Publishing House, 2007, 6: 1-4. [孙燕. 世界卫生组织 (WHO) 将肿瘤确定为慢性病. *临床肿瘤学*. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2007, 6: 1-4.]
- 17 Robert FO, Herbst RS, Colson YL, *et al.* Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening- a report from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1): 1-17.
- 18 Sun Y. Recent trends of tumor therapy. *Clin Med J*, 2006, 4(2): 1-3. [孙燕. 当前肿瘤治疗的趋向. *临床药物治疗杂志*, 2006, 4(2): 1-3.]
- 19 Cohen MH, Gootenberg J. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2007, 12(6): 713-718.
- 20 Ma SH, Xu K, Xiao ZW, *et al.* Peripheral lung cancer: relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and cyclin D1 expression. *Clin Imaging*, 2007, 31(3): 165-177.
- 21 Huang C, Wang LC, Xiao JY, *et al.* Analysis of cavitation of advanced NSCLC treated by rh-endostatin combined with NIP chemotherapy. *Chin J Oncol*, 2008, 30(9): 712-715. [黄纯, 王柳春, 肖建宇, 等. 重组人血管内皮抑素联合NP治疗晚期非小细胞肺癌中肿瘤空洞形成的意义分析. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(9): 712-715.]
- 22 Sun Y, Shi YK. *Manual of medical oncology (5th edition)*. Beijing: People Health Publishing House, 2007, 5: 22-27. [孙燕, 石远凯. *临床肿瘤内科手册 (第5版)*. 北京: 人民出版社, 2007, 5: 22-27.]
- 23 Herbst RS, Prager D, Herman R, *et al.* TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5892.

(收稿: 2009-02-02 修回: 2009-02-24)
(本文编辑 南娟)

· 消息 ·

书讯

由申屠阳、王欣主编的《纵隔镜技术》专著于2009年6月由上海科学技术出版社出版发行。

《纵隔镜技术》系统介绍纵隔镜技术的器械设备、手术指征、手术禁忌、术前准备、麻醉方式、径路选择、操作技术、临床扩大应用、手术风险和术后护理等相关内容, 图文并茂, 理论与实践并举, 可操作性极强。旨在为推广纵隔镜技术在我国的应用、提高国内纵隔疾病的诊断水平、推动肺癌外科分期的临床实践作出贡献。吴松昌、廖美琳、周允中等老一辈专家热情寄语本书, 吴一龙、周清华教授拨冗作序。国内多家知名院校和医院的专家通力合作参与撰写, 具有广泛的代表性和较高的学术价值。

本书为全彩版精装本, 定价为人民币(RMB) 160.00元, 全国各大新华书店、医药书店、当当网(www.dangdang.com)、卓越亚马逊网(www.amazon.cn)及易文网(www.ewen.cc)均有销售。如需邮购, 请联系上海科学技术出版社邮购部(上海市钦州南路71号, 邮编200235, 电话: 021-64089888转80102)。