

# 非鳞癌型非小细胞肺癌患者首次化疗后无进展生存期的影响因素分析<sup>△</sup>

钱石静\*,周陶然,吴涓,祝德秋\*(同济大学附属同济医院药剂科,上海 200065)

中图分类号 R969.3;R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0520-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.22

**摘要** 目的:探讨非鳞癌型非小细胞肺癌(NSCLC)患者首次化疗后无进展生存期(PFS)的影响因素,为临床个体化治疗方案的制订提供参考。方法:收集2012年1月—2014年12月于我院行首次化疗并接受随访的84例非鳞癌型NSCLC患者的临床资料,回顾性分析患者因素[性别、年龄、功能状态(PS)评分]、疾病因素[肿瘤分期、肿瘤标志物(TM)水平]、治疗因素(化疗方案与疗程、疗效)对其PFS的影响。结果:84例患者的平均随访时间为11.933个月(末次随访时间为2017年6月30日),其中位PFS为4.017个月。其中,男性患者的中位PFS略短于女性患者,≥65岁患者的中位PFS略短于<65岁患者,PS评分0~1分者的中位PFS略长于2~4分者,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。Ⅱ~Ⅲ期患者的中位PFS显著长于Ⅳ期患者,至少1项TM指标高于正常值上限10倍者的中位PFS显著短于4项TM指标均低于正常值上限10倍者,完成1~3个疗程者的中位PFS显著短于完成4~6个疗程者,疗效判定为“疾病进展”者的中位PFS显著短于“疾病稳定”及以上者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。84例患者中有81例患者选择了PP方案(培美曲塞二钠+铂类),其余选择了非PP方案,由于两者病例数相差较大,故未考察化疗方案对患者PFS的影响。结论:患者的疾病因素和治疗因素可能与其PFS有关,其中肿瘤分期、至少1项TM指标高于正常值上限10倍、完成化疗疗程数、化疗疗效是非鳞癌型NSCLC患者PFS的独立影响因素。

**关键词** 非鳞癌型非小细胞肺癌;化疗;无进展生存期;肿瘤分期;肿瘤标志物;化疗疗程;疗效

## Analysis of Factors Influencing Progression-free Survival Time of Patients with Non-squamous Cell Carcinoma Type Non-small Cell Lung Cancer after First Chemotherapy

QIAN Shijing, ZHOU Taoran, WU Juan, ZHU Deqiu (Dept. of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the factors that influence the progression-free survival time (PFS) of patients with non-squamous cell carcinoma type non-small cell lung cancer (NSCLC) after first chemotherapy, and to provide reference for the formulation of clinical individual treatment regimen. METHODS: Clinical information of 84 patients with non-squamous cell carcinoma type NSCLC after first chemotherapy were selected from our hospital during Jan. 2012-Dec. 2014. The effects of patient's factors [gender, age, performance status (PS) score], disease factors [tumor staging, tumor marker (TM) level] and treatment factors (chemotherapy regimen and treatment course, chemotherapy efficacy) on PFS were analyzed retrospectively. RESULTS: All patients were followed up for 11.933 months averagely (final follow-up time of Jun. 30th, 2017), and their median PFS was 4.017 months. The median PFS of male was slightly shorter than that of female; the median PFS of patients aged more than 65 year-old was slightly shorter than that of patients aged below 65 year-old; the median PFS of patients with PS score of 0-1 was slightly longer than that of patients with PS score of 2-4, without statistical significance ( $P>0.05$ ). The median PFS of II - III stage patients was significantly longer than that of IV stage patients; the median PFS of patients with at least one TM index was 10 times higher than the upper limit of the normal value was significantly shorter than that of patients with four TM indexes were all 10 times lower than the upper limit of the normal value; the median PFS of patients underwent 1-3 treatment courses was significantly shorter than that of patients underwent 4-6 treatment courses; the median PFS of patients with progressive disease efficacy was significantly shorter than that of patients with stable disease efficacy or above, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Among 84 patients, 81 patients selected PP regimen (pemetrexed disodium+platinum), and other patients chose non-PP regimen. Due to the large difference in the number of cases, the effect of the chemotherapy regimen on the patient's PFS was not investigated. CONCLUSIONS: The disease factor and treatment factor of patients may be associated with PFS. Tumor staging, at least one TM index was 10 times higher than the upper limit of the normal value, the number of completed chemotherapy treatment course, chemotherapy efficacy are independent influential factors of PFS in patients with non-squamous cell carcinoma type NSCLC.

<sup>△</sup> 基金项目:上海市同济医院-上海市食品药品监督管理局科技情报研究所合作项目(No.HX1404)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:021-66111720。E-mail:Heaven-qsj@163.com

# 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床新药研发、人体药动学。电话:021-66111216。E-mail:zdq\_0726@163.com

chemotherapy efficacy are independent influential factors of PFS in patients with non-squamous cell carcinoma type NSCLC.

**KEYWORDS** Non-squamous cell carcinoma type non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Progression-free survival time; Tumor staging; Tumor marker; Chemotherapy course; Chemotherapy efficacy

肺癌是世界范围内最常见的肿瘤之一,也是我国患病率最高的肿瘤<sup>[1]</sup>。世界卫生组织根据其生物学特征、临床治疗及预后把肺癌分为2个主要类别:非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)。NSCLC占有肺癌病例的85%以上,主要包括非鳞状细胞癌(如腺癌、大细胞癌和其他细胞类型)和鳞状细胞癌(如表皮癌),其中非鳞癌型NSCLC在NSCLC中发病率最高<sup>[2]</sup>。

近10年来,肺癌的治疗已取得了很多进展<sup>[3-4]</sup>。非鳞癌型NSCLC患者的治疗常采取多学科综合治疗模式(Multi-disciplinary team, MDT),化疗是其中重要的组成部分之一。除了病理诊断为I期的少数患者,其余无论是否能够接受手术,都应进行化疗以减缓疾病进展<sup>[2]</sup>。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)NSCLC诊治指南指出,即使是表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase, ALK)等阳性、接受了靶向治疗的患者,在疾病进展后也应接受化疗<sup>[2]</sup>;此外,由于其相对低廉的售价和可由医保支付的优势也使众多患者倾向于选择化疗<sup>[5]</sup>。目前,非鳞癌型NSCLC的化疗常以1种铂类药物(包括顺铂、卡铂、奈达铂等)为基础,配伍1种非铂类细胞毒性药物(如长春瑞滨、紫杉醇等),患者每接受2~3个疗程,就应进行疗效评估,以判断是否需要调整方案<sup>[2]</sup>。

评价化疗疗效的指标很多,常用的有总生存期(Overall survival, OS)、无进展生存期(Progression-free survival, PFS)、疾病进展时间(Time to progression, TTP)等,其中PFS是指肿瘤疾病患者从接受治疗开始,至观察到疾病进展或者因任何原因死亡的时间<sup>[6]</sup>。癌症治疗的目标主要就是延长生命、缓解症状和改善生存质量<sup>[7]</sup>。PFS越长,提示肿瘤对治疗的响应越好,患者的生命得以延长,生存质量得以改善<sup>[8]</sup>。因此,在临床试验和实际临床操作中,PFS通常被作为主要终点指标或次要终点指标用以评价化疗疗效。为明确影响非鳞癌型NSCLC患者PFS的相关因素,更好地对其临床治疗进行评价,本研究以在我院首次接受化疗的非鳞癌型NSCLC患者为研究对象,对其临床资料进行回顾性分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理检查明确诊断为非鳞癌型NSCLC,并在我院行首次化疗的住院患者;(2)年龄在18岁以上;(3)功能状态(Performance status, PS)评分≤4分。

排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤、血液病者;(2)伴有肝、肾等重要脏器严重疾病者;(3)妊娠期、哺乳期妇女;(4)精神疾病患者。

### 1.2 研究对象

选取2012年1月1日—2014年12月31日在我院行首次化疗的非鳞癌型NSCLC住院患者84例。其中,男性53例(占63.1%),女性31例(占36.9%);年龄18~81岁,平均年龄(63.20±11.86)岁。男性患者18~79岁,平均年龄(61.08±11.34)岁;女性患者38~81岁,平均年龄(66.84±12.02)岁。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 化疗方法

根据各年NCCN NSCLC诊治指南推荐,采取铂类(卡铂、顺铂、奈达铂)和非铂类(紫杉醇、吉西他滨、多西他赛、培美曲塞等)联合或非铂类单药化疗,每21 d为1个疗程,每疗程首日给药<sup>[9-11]</sup>。

### 1.4 观察指标及评价标准

评估所有患者的疗效,并记录其化疗前后肿瘤标志物(Tumor marker, TM)水平、肿瘤分期和PFS。

1.4.1 疗效评估 参照实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1<sup>[12]</sup>——完全缓解(Complete response, CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径必须减少至<10 mm。部分缓解(Partial response, PR):靶病灶直径之和比基线水平减少至少30%。疾病进展(Progressive disease, PD):以整个试验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,直径之和相对增加至少20%(如果基线测量值最小,就以基线值为参照);此外,必须满足直径之和的绝对值增加至少5 mm(出现1个或多个新病灶也视为PD)。疾病稳定(Stable disease, SD):靶病灶减小的程度未达PR,增加的程度也未达PD,研究时以直径之和的最小值作为参照。

1.4.2 TM水平的测定 包括癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、神经烯醇化酶(Neuron specific enolase, NSE)、糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)、细胞角蛋白19可溶性片段(Cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)。所有患者空腹抽取静脉血2 mL,以离心半径5 cm、转速3 000 r/min离心10 min,分离血清,使用E601型全自动发光分析仪及配套试剂(美国罗氏公司),采用电化学发光法检测,具体步骤参照仪器说明书。

1.4.3 肿瘤分期 依据美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟(American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control, AJCC/UICC)肿瘤分期标准<sup>[13]</sup>,根据患者确诊时的肿瘤大小、淋巴结转移情况、肺外器官转移情况判断其肿瘤分期情况。

1.4.4 PFS 随访开始时间为患者首次入院化疗首日,截止时间为其出现疾病进展或死亡当日,期间每3个月电话随访1次。若患者失访,则截止时间为上次随访日

期;若该失访患者上次随访至本次随访期间存在住院记录、且住院记录无肿瘤进展描述的,则将最近出院日期设为截止日期。记录所有患者的PFS,中位PFS指50%患者出现疾病进展的时间<sup>[6]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;生存曲线采用Kaplan-Meier生存分析法,组间生存曲线比较采用时序(Log-rank)检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对随访期间失访的病例,统计学分析时按删失数据处理;对某次随访仍未出现进展的病例,统计学分析时按截尾数据处理。

## 2 结果

### 2.1 患者临床病理特征

84例患者中, $\geq 65$ 岁的有38例(占45.2%), $< 65$ 岁的有46例(占54.8%);PS评分0~1分的有65例(占77.4%),2~4分的有19例(占22.6%)。自患者接受化疗开始,末次随访时间为2017年6月30日,其随访时间为0.733~44.267个月,平均随访时间为11.933个月。所有患者的中位PFS为4.017个月。

### 2.2 患者因素与PFS的相关性分析

2.2.1 性别 男性患者的中位PFS为8.500个月,略短于女性的11.067个月,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见图1[图中,“删失或截尾”指截至2017年6月30日仍生存或失访的患者(下同)。其中,男性患者删失或截尾共13例,女性患者删失或截尾共7例。中位PFS值的计算均已排除删失或截尾数据(下同)]。

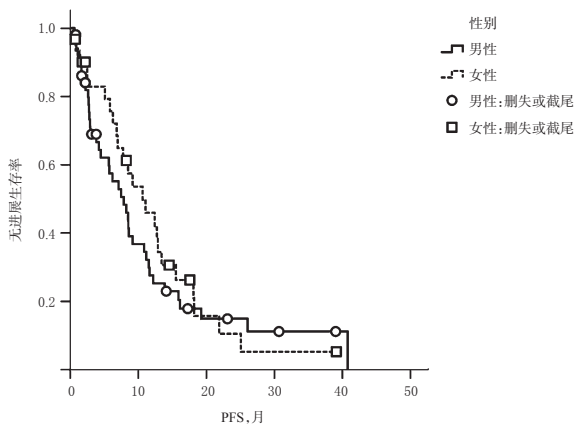


图1 不同性别患者的Kaplan-Meier生存曲线分析  
Fig 1 Kaplan-Meier survival curve analysis for patients with different genders

2.2.2 年龄 所有患者中, $\geq 65$ 岁患者的中位PFS为8.850个月,略低于 $< 65$ 岁患者的8.883个月,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见图2(图中, $\geq 65$ 岁患者删失或截尾共7例, $< 65$ 岁患者删失或截尾共13例)。

2.2.3 PS评分 根据NCCN指南推荐,PS评分0~1分者建议接受两药或两药以上的联合化疗,2~4分者建议

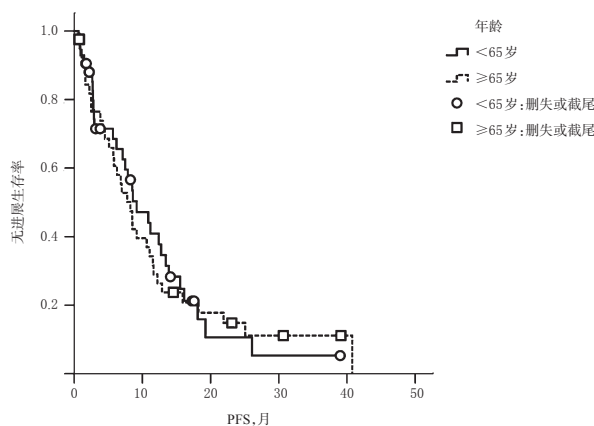


图2 不同年龄段患者的Kaplan-Meier生存曲线分析  
Fig 2 Kaplan-Meier survival curve analysis for patients with different ages

接受单药化疗,据此将受试者分为两组<sup>[2]</sup>。其中,PS评分0~1分者的中位PFS为7.817个月,略长于2~4分者的7.033个月,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见图3(图中,PS评分0~1分者删失或截尾共18例,2~4分者删失或截尾共2例)。

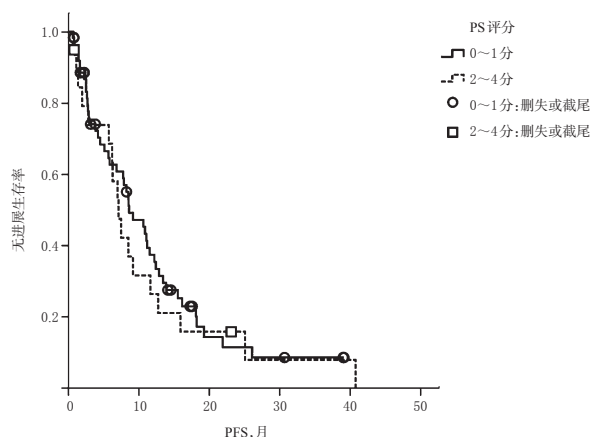


图3 不同PS评分患者的Kaplan-Meier生存曲线分析  
Fig 3 Kaplan-Meier survival curve analysis for patients with different PS scores

### 2.3 疾病因素与PFS的相关性分析

2.3.1 肿瘤分期 对II~III期(无远处转移)患者与IV期(存在肺外转移)患者的中位PFS进行比较。结果显示,II~III期患者的中位PFS为8.550个月,IV期患者的中位PFS为6.900个月,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见图4(图中,II~III期患者删失或截尾共13例,IV期患者删失或截尾共7例)。

2.3.2 TM水平 多种疾病均可引起TM表达水平升高,但恶性肿瘤可导致TM水平急剧升高,且其水平越高往往意味着患者肿瘤负荷越大<sup>[14]</sup>。本研究纳入的84例患者中,共有77例患者在化疗前检查并记录了CEA、NSE、CA125、CYFRA21-1水平;而其余患者可能因经济等原因仅检查了其中若干项,故对TM进行分析时排除了这部分患者。根据前期试验结果,将至少1项指标高

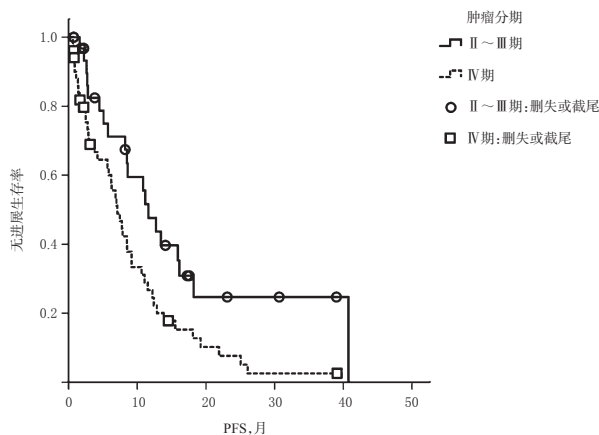


图4 不同肿瘤分期患者的Kaplan-Meier生存曲线分析  
Fig 4 Kaplan-Meier survival curve analysis for patients with different tumor staging

于正常值上限10倍者分为一组,4项指标均低于正常值上限10倍者分为另一组,比较两者的中位PFS。结果显示,至少1项指标高于正常值上限10倍者的中位PFS为6.967个月,4项指标均低于正常值上限10倍者的中位PFS为7.610个月,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见图5(图中,至少1项指标高于正常值上限10倍者删失或截尾共3例,4项指标均低于正常值上限10倍者删失或截尾共16例)。

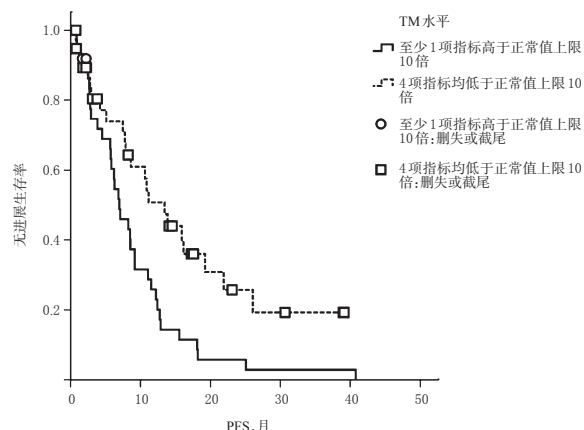


图5 不同TM水平患者的Kaplan-Meier生存曲线分析  
Fig 5 Kaplan-Meier survival curve analysis for patients with different TM levels

## 2.4 治疗因素与PFS的相关性分析

2.4.1 化疗方案 根据NCCN NSCLC诊治指南推荐,若非鳞癌型NSCLC患者PS评分为0~1分,可首选含铂类的两药联合方案,另外1种药物可选择紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春碱、长春瑞滨、培美曲塞或白蛋白结合型紫杉醇;对于某些患者,则可选用单药治疗<sup>[2,9-11]</sup>。本研究纳入的84例患者中,有81例选择了PP方案(培美曲塞二钠+铂类),仅有3例患者使用了非PP方案。由于两者病例数相差较大,故本研究并未考察化疗方案对患者PFS的影响。

2.4.2 疗程 NCCN NSCLC诊治指南推荐,若患者经一线化疗方案治疗后肿瘤未进展,则建议至少完成同方

案4~6个疗程,反之则应更换方案;此外,患者在接受化疗时每2~3个疗程应对其肿瘤的体积、转移灶的大小等进行评估,若发现疾病进展,则可直接更换化疗方案<sup>[2]</sup>。以此为依据,本研究将完成1~3个疗程者分为一组,完成4~6个疗程者分为另一组,比较两者的中位PFS。结果显示,完成1~3个疗程者的中位PFS为2.700个月,完成4~6个疗程者的中位PFS为10.750个月,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见图6(图中,完成1~3个疗程者删失或截尾共6例,完成4~6个疗程者删失或截尾共14例)。

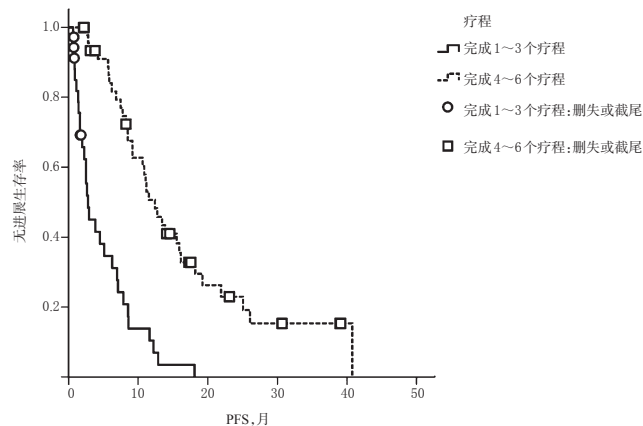


图6 不同疗程患者的Kaplan-Meier生存曲线分析  
Fig 6 Kaplan-Meier survival curve analysis for patients underwent different treatment courses

2.4.3 疗效 在常用肿瘤疗效评估标准中,化疗后SD及以上(CR、PR和SD)的患者比例计为疾病控制率(Disease control rate, DCR)<sup>[12]</sup>,故将化疗后疗效判定为SD及以上(CR、PR和SD)者分为一组,PD者分为另一组,比较两者的PFS。结果显示,共有68例患者最后一次接受化疗时病历中有明确的疗效评价,中位PFS为9.167个月。其中,化疗后疗效判定为PD者的中位PFS为5.100个月,SD及以上者的中位PFS为10.017个月,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见图7(图中,疗效判定为PD者删失或截尾共0例,SD及以上者删失或截尾共17例)。

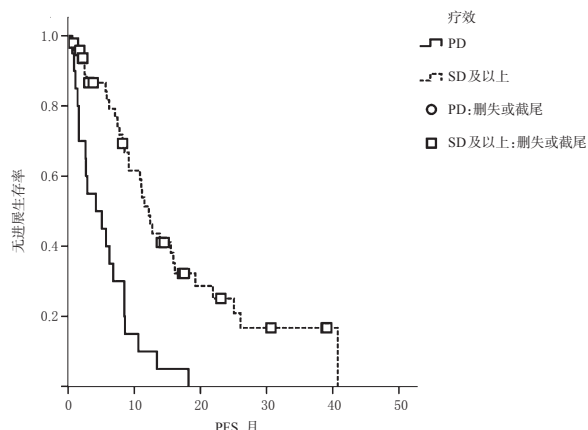


图7 不同疗效患者的Kaplan-Meier生存曲线分析  
Fig 7 Kaplan-Meier survival curve analysis for patients with different chemotherapy efficacies

### 3 讨论

化疗是NSCLC MDT的主要策略之一,手术前辅助化疗可降低患者肿瘤分期,提高手术切除率,并可改善晚期患者的长期生存率;同时,术后化疗和晚期患者姑息性化疗可显著提升其生存质量,延长生存期<sup>[2]</sup>。与传统化疗方案相比,铂类联合第三代化疗药物(吉西他滨、紫杉醇等)在改善非鳞癌型NSCLC患者客观缓解率与生存质量、延长PFS及OS等方面,均表现出令人满意的治疗学效果<sup>[6]</sup>。目前,大多数针对非鳞癌型NSCLC患者的研究局限于两种药物疗效的直接比较,且入组患者的筛选条件较为严格<sup>[15-17]</sup>,但临床实际情况却更为复杂。因此,本研究扩充了研究对象范围,对非鳞癌型NSCLC患者首次化疗预后的影响因素进行了初步探讨,对指导合理的临床治疗以及提高患者的生存率均具有重要的意义。

影响非鳞癌型NSCLC患者PFS的因素很多,大致可分为3类:患者因素、疾病因素和治疗因素。

#### 3.1 患者因素

本研究尚未发现性别、年龄等患者因素与PFS之间的相关性。女性患者EGFR突变概率更高<sup>[18]</sup>,因此其从靶向EGFR药物中获益的可能性更大,而本研究并未发现化疗的优势性别。 $\geq 65$ 岁的老年患者在接受化疗后的中位PFS与 $< 65$ 岁的患者类似<sup>[19]</sup>,本研究也得出了相似的结果。这提示合理选择化疗药物后,化疗的疗效与患者性别、年龄等个体因素关系不大,因此医师和药师应鼓励所有适合化疗的患者接受治疗。

#### 3.2 疾病因素

临床普遍认为肿瘤分期是PFS的独立影响因素:艾尼瓦尔·艾木都拉等<sup>[20]</sup>对107例NSCLC患者联合化疗的疗效及预后因素进行分析,结果显示肿瘤分期为其预后的独立影响因素;卞荣荣等<sup>[21]</sup>研究发现,TNM分期是肺癌患者生存预后的独立影响因素;Wu D等<sup>[22]</sup>开展的关于NSCLC患者预后的单因素分析研究结果显示,肿瘤T分期与局部控制情况密切相关。本研究发现,非鳞癌型NSCLC II~III期患者和IV期患者的中位PFS存在统计学差异,II~III期患者较IV期患者的中位PFS长1.650个月。推测可能因为II~III期患者处于肿瘤中期,疾病发现得早,病灶尚局限于单侧肺叶中,有机会接受根治性手术;同时,患者一般状态良好,术后恢复较快,对术后辅助化疗的耐受情况也较好。而IV期属于肿瘤晚期,多数患者发现肿瘤时已存在远处转移,仅能接受姑息性手术,对原发病灶不能采取根治性的措施;此外,转移灶常引起患者呼吸道以外的症状,如肝转移可导致肝功能异常,脑转移可导致癫痫,骨转移可导致骨痛、骨折等,这些因素在缩短患者OS的同时也缩短了其PFS<sup>[23]</sup>。

TM水平也属于疾病因素。CEA是最早用于肺癌诊

断的指标之一,肺腺癌患者CEA的阳性率可达54.2%~83.3%,其诊断价值早已被肯定<sup>[24]</sup>。CYFRA21-1和NSE也被认为是用于诊断肺癌较为灵敏的指标。Cedres S等<sup>[25]</sup>的研究发现,如果III~IV期NSCLC患者治疗前CEA、CYFRA21-1、CA125水平较正常值上限高,那么其生存期通常更短;Arrieta O等<sup>[24]</sup>则发现,CEA不但可作为提示治疗有效性的指标,其水平的先降低后升高还可提示疾病进展。本研究发现,非鳞癌型NSCLC患者常伴有不同程度的TM水平升高,且在前期研究中尝试了各种标准,包括某项TM、各项TM大于正常值上限3倍、5倍等,均未发现TM水平与患者PFS的相关性;但在把“至少1项指标高于正常值上限10倍”作为标准时,笔者发现了两者的关联,即CEA、NSE、CA125、CYFRA21-1 4项指标中至少1项高于正常值上限10倍者较4项指标均低于正常值上限10倍者的中位PFS短0.643个月,与Cedres S等<sup>[25]</sup>的研究结果类似。对于中晚期NSCLC患者,血清TM水平能够在一定程度上反映肿瘤负荷的大小,因此上述4项指标的联合检测对非鳞癌型NSCLC患者PFS的预测具有辅助作用。

#### 3.3 治疗因素

本研究单因素分析结果显示,化疗周期数、化疗疗效与患者的预后明显相关。其中,完成4~6个疗程者比仅完成1~3个疗程者的中位PFS长8.050个月。汪华等<sup>[26]</sup>报道,化疗3~6个周期者的预后明显优于不足3个周期者。而根据NCCN指南推荐,部分肿瘤在化疗第4~6个周期时才会缩小,因此如果患者首次接受化疗,则建议在其可承受的范围内完成至少4个周期的化疗<sup>[2]</sup>。因此,本研究把完成4~6个疗程者和仅完成1~3个疗程者分为两组,这可能更符合临床实际操作情况。随着化疗疗效的提升,患者生存率显著增加,陈武等<sup>[27]</sup>进行的多因素COX回归分析也发现,化疗疗效是晚期非鳞癌型NSCLC患者预后的独立因素。因此,为非鳞癌型NSCLC患者选择一个合理有效的化疗方案,并保证疗程完整执行对延长其生存时间至关重要。

综上所述,对于非鳞癌型NSCLC患者,应当充分考虑到各种影响因素对其PFS的影响,通过临床观察和基础研究发现有利的预后因素,并深入探讨其潜在的分子机制,进而更加有效地进行个体化化疗,这将有利于延长中晚期非鳞癌型NSCLC患者的生存期,改善其生存质量,提高肺癌的整体诊治水平。本研究也存在不足之处,比如:本研究为回顾性研究,随访过程中失访患者的人数较多;将PFS作为研究终点,对患者的总生存时间关注不足,同时对其生存质量的跟踪也存在一定欠缺,需要在后续的研究中继续完善。

#### 参考文献

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics

- in China: 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2) : 115-132.
- [ 2 ] ETTINGER DS, WOOD DE, AISNER DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 5. 2017: NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(4):504-535.
- [ 3 ] FORDE PM, ETTINGER DS. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: past, present and future[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(6):745-758.
- [ 4 ] ETTINGER DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10 (3) : 292-295.
- [ 5 ] 刘家稳, 万小敏, 刘健, 等. 标准一线化疗增加西妥昔单抗在晚期非小细胞肺癌患者中的成本-效果分析[J]. *中南药学*, 2013, 11(10):778-788.
- [ 6 ] XING PY, LI JL, WANG Y, et al. Efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in treating recurrent advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25 (2): 200-205.
- [ 7 ] 李娟, 商丽艳, 徐燕. 肿瘤患者无进展生存期的研究进展[J]. *解放军护理杂志*, 2013, 30(8):33-35.
- [ 8 ] PILZ LR, MANEGOLD C, SCHMID-BINDERT G. Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: can progression free survival (PFS) substitute overall survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small cell lung cancer? [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2012, 1(1):26-35.
- [ 9 ] ETTINGER DS, AKERLEY W, BORGHAEI H, et al. Non-small cell lung cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(10):1236-1271.
- [10] ETTINGER DS, AKERLEY W, BORGHAEI H, et al. Non-small cell lung cancer, version 2. 2013[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(6): 645-653.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer*, V.3. 2014.[EB/OL]. (2014-01-24)[2017-01-15]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
- [12] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [13] DETTERBECK FC, BOFFA DJ, KIM AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. *Chest*, 2017, 151(1):193-203.
- [14] NAKAMURA H, NISHIMURA T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer[J]. *Surg Today*, 2017, 47 (9) : 1037-1059.
- [15] 干小红, 郭远新, 刁灏瑒. 标准一线化疗联合贝伐珠单抗在晚期非小细胞肺癌患者治疗中的成本-效果分析[J]. *中南药学*, 2014, 12(9):925-928.
- [16] 李建英, 董娅, 赵钰玲, 等. 培美曲塞联合铂类与多西他赛联合铂类治疗非小细胞肺癌的Meta分析[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016, 10(14):2129-2135.
- [17] 陈毅鹏, 陈小霞. PP方案和GP方案治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(11):1633-1638.
- [18] 卢建新, 陈晓敏, 陈作波. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因 19、21 外显子突变情况及其与患者临床病理特征、吉非替尼治疗后疗效相关性探讨[J]. *数理医药学杂志*, 2017, 30(8):1147-1148.
- [19] 王瑛, 张映铭. 青年人肺癌与老年人肺癌的临床特征比较[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(2): 139-140.
- [20] 艾尼瓦尔·艾木都拉, 艾力江·吐尔逊, 尚革, 等. 107 例非小细胞肺癌三维适形放疗或联合化疗的疗效及预后因素[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(11):998-1002.
- [21] 卞荣荣, 钱晓萍, 刘宝瑞, 等. Hent1 mRNA 表达与非小细胞肺癌吉西他滨化疗临床预后的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(4):718-722.
- [22] WU D, ZHU H, TANG H, et al. Clinical analysis of stereotactic body radiation therapy using extracranial gamma knife for patients with mainly bulky inoperable early stage non-small cell lung carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2011. DOI:10.1186/1748-717X-6-84.
- [23] 刘薇, 张翠翠, 李凯. 193 例特殊类型肺腺癌的临床特征及预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(14):846-850.
- [24] ARRIETA O, VILLARREAL-GARZA C, MARTÍNEZ-BARRERA L, et al. Usefulness of serum carcinoembryonic antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer: a prospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2013. DOI: 10.1186/1471-2407-13-254.
- [25] CEDRES S, Nuñez I, LONGO M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12 (3) : 172-179.
- [26] 汪华, 张云, 耿熠. 晚期非小细胞肺癌化疗预后因素的 COX 回归分析[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(2):165-167.
- [27] 陈武, 孙艳丽, 席妍. 肿瘤标志物水平与肺癌分期、近期疗效及生存时间的相关性的临床观察[J]. *标记免疫分析与临床*, 2008, 15(4):209-211.

(收稿日期:2017-03-27 修回日期:2017-12-18)

(编辑:张元媛)