

不可切除Ⅲ期 NSCLC 持续静脉泵注恩度 联合同期放化疗前瞻性多中心Ⅱ期 临床试验初步结果

马红莲 惠周光 赵路军 徐裕金 翟医蕊 吴润叶 庞青松 朱广迎 李东明
唐玉 梁军 孔月 陈明 王绿化

310022 杭州,浙江省放射肿瘤学重点实验室 浙江省肿瘤医院放疗科(马红莲、徐裕金、孔月、陈明);100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院放疗科(惠周光、翟医蕊、吴润叶、唐玉、梁军、王绿化);300060 天津医科大学肿瘤医院放疗科(赵路军、庞青松);100142 北京大学肿瘤医院放疗科(李东明、朱广迎)

马红莲与惠周光为共同第一作者

通信作者:王绿化,Email:wlhqw@yahoo.com;陈明,Email:chenming@zjcc.org.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.02.000

【摘要】 目的 评估隔周持续静脉泵注恩度联合同期放化疗对不可切除Ⅲ期 NSCLC 的有效性
及安全性。**方法** 2012—2015 年共 73 例患者入组,年龄 31~69 岁,男 52 例、女 11 例,鳞癌 41 例、腺癌
19 例、大细胞癌 1 例、未分化癌 2 例。Ⅲ_A 期 27 例、Ⅲ_B 期 36 例。第 1、3、5、7 周每天接受恩度 7.5
mg/m²持续泵注 5 d,第 2 周开始接受 6~7 周的 3DRT 60~66 Gy 分 30~33 次,同期依托泊苷 50 mg/m²
第 1—5 天加顺铂 50 mg/m²第 1、8、28 天重复化疗两程。CTCAE3.0 评估不良反应。完成治疗后 4 周
按 RECIST 1.1 标准评价近期疗效。**结果** 63 例进行评价。1 例患者因 2 级肾功能不全、1 例因 4 级
骨髓抑制未行第 2 程化疗,61 例均完成治疗。完成治疗后 4 周评价疗效,CR 8 例,PR 40 例,SD
11 例,PD 4 例,客观缓解率 76%。3+4 级中性粒细胞减少 23 例,3+4 级贫血 9 例,3+4 级血小板减少
10 例。3 级恶心或呕吐 3 例,3 级放射性食管炎 8 例,1+2、3 级 RP 分别为 12、2 例。未观察到 2 级以
上心血管毒性发生。随访时间 13.6 个月,随访期间 21 例死亡,15 例死于肺癌进展。中位 PFS 14.8
个月。1 年 PFS、OS 分别为 51%、78%。**结论** 恩度泵注给药提高了患者依从性,联合同期放化疗不
可切除Ⅲ期 NSCLC 近期疗效和耐受性良好,疗效评价尚需进一步累积病例和长期随访。
临床试验注册 中国临床试验注册中心,注册号:NCT01733589。

【关键词】 癌;非小细胞肺/放化疗法; 血管内皮抑素; 近期疗效; 不良反应

**Continuous intravenous pumping (CIP) of recombinant human endostatin (Endostar) combined
with concurrent radiochemotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung
cancer: preliminary data of a prospective multicenter phase II clinical trial** Ma Honglian, Hui
Zhouguang, Zhao Lujun, Xu Yujin, Zhai Yirui, Eu Runye, Pang Qingsong, Zhu Guangying, Li Dongming,
Tang Yu, Liang Jun, Kong yue, Chen Ming, Wang Luhua

Department of Radiation Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Key Laboratory of Radiation Oncology in
Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China (Ma HL, Xu YJ, Kong Y, Chen M); Department of Radiation
Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Beijing
10021, China (Hui ZHG, Zhai YR, Wu RY, Tang Y, Liang J, Wang LH); Department of Radiation Oncology,
Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China (Zhao LJ, Pang QS); Department of
Radiation Oncology, Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China (Li
DM, Zhu GY)

Ma Honglian and Hui Zhonguang as join first authors

Corresponding authors: Wang Luhua, Email:wlhqw@yahoo.com; Chen Ming, Email:chenming@zjcc.org.cn

【Abstract】 Objective Preclinical models have shown that recombinant human endostatin

(Endostar) can transiently normalize the tumor vasculature to make it more efficient for oxygen delivery, which provides a treatment window of enhancing tumor radiosensitivity. This study is to evaluate the safety and efficacy of continuous intravenous pumping (CIP) of Endostar combined with standard concurrent radiochemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** In this prospective study, patients with unresectable stage III_A or III_B NSCLC received CIP of Endostar (7.5 mg/m²) over 5 days at week 1, 3, 5, and 7. During week 2-8, patients received two 28-day cycles of etoposide 50 mg/m² on day 1-5 and cisplatin 50 mg/m² on day 1, 8, with concurrent thoracic radiation of 60-66 Gy in 30-33 fractions over 6-7 weeks. Acute toxicities were evaluated using CTCAE 3.0. Tumor response was evaluated using RECIST 1.1 criteria. **Results** Between Nov. 2012 and Jun. 2015, 63 patients were eligible for toxicity and efficacy evaluation, including 52 (83%) male and 11 (16%) female, 41 (65%) with squamous cell carcinoma, 19 (30%) with adenocarcinoma, 1 (2%) with large cell carcinoma and 2 (3%) with undifferentiated carcinoma, and 27 (43%) with stage III_A disease and 36 (57%) with III_B disease, respectively. The median age was 59 (31-69) years. All patients completed the treatment as planned, except that 2 patient missed one cycle chemotherapy for unrecovered grade 2 renal function impairment and grade IV myelosuppression. There were 8 (13%), 40 (64%), 11 (18%) and 4 (6%) patients achieved complete response, partial response, stable disease and progressive disease, respectively. The objective remission rate (ORR) is 76%. There were 23 patients (37%) with grade 3+4 neutropenia, 9 (14%) with grade 3+4 anemia, and 10 (16%) with grade 3+4 thrombocytopenic. Two patients (5%) developed grade 3 nausea/vomiting. Grade 3 acute esophagitis, grade 1+2 and grade 3 pneumonitis were observed in 8 (13%), 12 (19%) and 2 (3%) patients, respectively. No grade 2 cardiovascular toxicity was observed. Up to the last follow-up, the median follow-up time was 13.6 months. 21 deaths were observed, including 15 died of cancer progression. The median PFS was 14.8 months. The 1-year PFS, OS was 51%, 78%, respectively. **Conclusions** For patients with unresectable stage III NSCLC, CIP of Endostar enhanced patient compliance, and combined with concurrent radiochemotherapy is tolerable and the short term outcomes are promising. Long term survival data await further follow up. **Clinical Trial Registry** Chinese clinical trial registry, registration number: NCT01733589.

[Key words] Carcinoma, non-small cell lung/radiochemotherapy; Endostar; Short-term effect; Toxicity

同期放化疗是不可切除 III 期 NSCLC 患者的标准治疗模式,但其疗效仍不令人满意,5 年生存率徘徊在 20% 左右^[1-2]。为了提高局部晚期 NSCLC 的治疗效果,研究者不断尝试新的化疗方案,努力提高放疗剂量^[3-5]。但是至今,含铂两药联合方案仍是同步放化疗的标准方案,且多种含铂两药联合方案间除了毒性各有侧重,疗效并无明显差异^[6-8]。目前,同步放化疗的推荐剂量仍为 60 Gy, OAR 限量限制了放疗剂量的提高^[10]。研究者发现抗血管生成药单纯使用并不能取得预期的疗效,却与放化疗联合时获得了疗效提高^[11]。例如西妥西单抗或贝伐单抗联合化疗或放疗治疗局部晚期 NSCLC,均取得了一定的疗效^[12-14]。大量的研究证实直接和间接的抗血管生成治疗能使肿瘤血管发生正常化,改善肿瘤乏氧状态,增加肿瘤的放化疗敏感性^[15-16]。于是研究者开始探索抗血管生成药联合放化疗的最佳模式。

重组人血管内皮抑制素注射液(恩度)是在内皮抑素肽链 N 端加了 9 个氨基酸,并被证明能使肿瘤血管正常化^[17-21]。我们在临床试验前开展了探索恩度与放射联合应用的实验研究,结果显示恩度使用 5~7 d 后, Lewis 肺癌移植瘤血管出现正常化现象,乏氧细胞比例降低^[22]。进一步研究显示,经

恩度处理后肿瘤出现的血管正常化时间窗内,联合放射达到最佳疗效^[21]。在此基础上,我们开展了隔周静脉滴注恩度联合放化疗治疗局部晚期 NSCLC 的 II 期临床研究,总有效率 77.3%, 1 年 OS 率 80.7%, 1 年 PFS 率 51.1%。具有较好的近期疗效且并未增加治疗相关毒性^[23]。但在该研究中也发现,患者对静脉每日滴注恩度的依从性稍差,而持续静脉泵注给药方式使用方便、依从性好、有利于保持药物在体内稳定的血药浓度。于是,我们继续设计了评估持续静脉泵注恩度联合同期放化疗治疗不可切除 III 期 NSCLC 患者有效性及安全性研究。

材料与方 法

1. 实验设计: III 期不可切除的 NSCLC 患者放化疗后中位 PFS 为 12 个月,假设本研究中位 PFS 提高至 18 个月,临床界值 $\delta = 20\%$, 使用双侧 Z 检验, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.200$, 把握度 80%, 需入组患者 65 例, 考虑 10% 脱落率, 共需患者 72 例。

2. 入组标准: 病理学证实为不可切除的 III 期的 NSCLC (鳞状细胞癌、腺癌和大细胞肺癌等); 年龄 ≥ 18 岁; ECOG 体力状态评分为 0~1; 第 1 秒用力呼气量 > 0.8 L; 血红蛋白 ≥ 10 g/dL, 血小板 ≥ 10 万/ μ L, 中性粒细胞绝对计数 $\geq 1500/\mu$ L; 血清肌酐 \leq

1.25 倍 UNL 或肌酐清除率 ≥ 60 ml/min, 血清胆红素 ≤ 1.5 倍 UNL, AST 和 ALT ≤ 2.5 倍 UNL, 碱性磷酸酶 ≤ 5 倍 UNL。出凝血时间正常。研究获伦理委员会批准及患者签署知情同意书。

3. 排除标准: 肺部类癌肿瘤或小细胞肺癌; 任何远处转移患者; 以前患任何恶性肿瘤患者; 任何其他疾病或状况为放化疗禁忌证 (如感染活跃期、心肌梗死后 6 个月内、不稳定心绞痛、充血性心衰或未控制的心律失常、免疫抑制治疗); 妊娠或哺乳妇女; 有出血倾向者。

4. 一般临床资料: 2012 年 11 月至 2015 年 6 月在浙江省肿瘤医院、中国医学科学院肿瘤医院、天津市肿瘤医院及北京大学肿瘤医院 4 个研究中心共 73 例患者入组, 5 例出组 (1 例治疗过程中发生 I 型过敏、2 例发生远处转移、2 例放弃治疗)。除 5 例仍在治疗中, 63 例完成治疗和疗效评价。其中男 52 例、女 11 例, 年龄 31~69 岁 (中位数 59 岁)。PS 评分 0、1 分别为 8、55 例。III_A、III_B 期分别为 27、36 例。原发灶部位位于肺上叶、肺中下叶分别为 38、25 例。鳞癌、腺癌、大细胞癌和未分化癌分别为 41、19、1 和 2 例 (表 1)。

表 1 63 例局部晚期非小细胞肺癌患者一般临床资料

特征	例数	特征	例数
性别		原发灶位置	
男	52	肺上叶	38
女	11	肺中下叶	25
是否吸烟		病理	
吸烟	47	鳞癌	41
无吸烟	16	腺癌	19
PS 评分		其他	3
0	8	分期	
1	55	III _A 期	27
		III _B 期	36

5. 治疗方法: (1) 化疗: 依托泊苷 (50 mg/m² 第 1—5、29~33 天) 联合顺铂 (50 mg/m² 第 1、8、29、36 天), 化疗与放疗同天开始。(2) 放疗: 真空袋或体罩体位固定; 增强 CT 或 4D-CT 模拟定位和三维或适形调强治疗计划系统设计放疗计划。靶区勾画及正常组织限量同前期研究^[24]。采用 6 MV 直线加速器照射, 2 Gy/次/d, 5 d/周。PTV 放疗 60~66 Gy/30~33 次。(3) 恩度治疗: 放疗前 1 周及放疗中第 2、4、6 周, 恩度 37.5 mg/m², 配置生理盐水至 240 ml 注入泵内, 以 2 ml/h 的速度持续静脉泵注 120 h。

6. 不良反应和疗效评价: 放化疗中、后采用 NCI-

CTCAE3.0 评估治疗的安全性。完成同期放化疗 4 周后行胸、上腹部 CT 检查, 并根据 RECIST_{1.1} 标准首次评价近期疗效。每次肿瘤缓解情况的评价均由两位临床医师和两位影像学专家分别独立进行。以后每 3 个月随访, 治疗结束 3 年后每半年随访。PFS 为从治疗开始到肿瘤进展或无进展但死亡, LPFS 为从治疗开始到局部区域肿瘤进展或局部区域无进展但死亡, OS 为从治疗开始到死亡或末次随访。

7. 统计方法: 以 PFS 为主要观察终点, 客观缓解率、治疗不良反应、LPFS 和 OS 为次要观察终点。用 SPSS 16.0 软件行寿命表法计算 PFS、LPFS 和 OS。

8. 临床试验注册: 中国临床试验注册中心, 注册号: NCT01733589。

结 果

1. 治疗情况: 63 例患者完成治疗及疗效评价。2 例患者只完成 1 程化疗 (1 例因 II 度肾功能损伤、1 例因 IV 度骨髓抑制), 1 例患者拒绝行第 4 周期恩度治疗。放疗剂量 <60、60~66 Gy 分别为 3、60 例, 双肺 V₂₀ 中位数为 26.7% (16.3%~34.5%), MLD 中位数为 15.8 Gy (10.7~19.6 Gy)。

2. 疗效: (1) 近期疗效: 完成治疗后 4 周评价疗效, 63 例患者中完全缓解、部分缓解、无变化、进展分别为 8、40、11、4 例, 客观缓解率为 76.2%。(2) 生存分析: 随访至 2015 年 6 月, 中位随访时间 13.6 个月。随访期间 32 例进展, 放射野内失败 21 例 (33.3%)、放射野外失败 17 例 (27.0%), 其中有 6 例患者 (9.5%) 放射野内外同时失败。21 例死亡, 其中 15 例死于肺癌进展、1 例死于脑血管意外、5 例死因不明。中位 PFS 14.8 个月, 1 年 PFS、OS、LPFS 分别为 51%、78%、69%。

3. 不良反应: 主要的急性不良反应为骨髓抑制 (在 G-CSF 支持下均可完成治疗) 及放射性食管炎、放射性皮炎、脱发、食欲减退等非血液学毒性, 1 例 2 级肾损伤, 未观察到 2 级及以上的心脏、血管毒性发生, 无出血障碍事件发生, 无治疗相关死亡发生。详见表 2。

讨 论

国内外临床研究表明, 恩度与化疗联合使用显著提高了晚期 NSCLC 疗效^[25-26]。Jiang 等^[18]报道 50 例 I—III 期 NSCLC 患者, 随机分为放疗联合恩度组与单纯放疗组, 有效率分别为 80% 和 44%, 中位生存时间分别为 (21.1±0.97) 个月和 (16.5±0.95)

表2 63例不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌患者恩度联合同期放化疗的不良反应

不良反应类型	1级		2级		3级		4级		合计	
	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比
血液学毒性										
贫血	18	28.6	21	33.3	7	11.1	2	3.2	48	76.2
中性粒细胞减少	11	17.5	22	34.9	15	23.8	8	12.7	56	88.9
粒缺性发热	-	-	-	-	13	20.6	0	0	13	20.6
血小板减少	14	22.2	10	15.9	7	11.1	3	4.8	34	54
非血液学毒性										
过敏反应	0	0	1	1.6	0	0	0	0	1	1.6
皮肤反应	41	65.1	6	9.5	0	0	0	0	47	74.6
食管炎	23	36.5	30	47.6	8	12.7	0	0	61	96.8
肺炎	7	11.1	5	7.9	2	3.2	0	0	14	22.2
呕吐	19	30.2	6	9.5	2	3.2	0	0	27	42.9
疲乏	30	47.6	13	20.6	0	0	0	0	43	68.2
脱发	44	69.8	2	3.2	-	-	-	-	46	73
血压下降	5	7.9	0	0	0	0	0	0	5	7.9
心律失常	6	9.5	0	0	0	0	0	0	6	9.5
肾损伤	0	0	1	1.6	0	0	0	0	1	1.6

其中10例与出、凝血障碍相关,而前者2例中因胃出血死亡1例。本研究中鳞癌41例(65.1%),非鳞癌22例(34.9%),并未观察到贝乏单抗在肺鳞癌应用中出现的严重的心脏、血管毒性发生。急性不良反应主要为血液学反应及放射性食管炎、放射性皮炎等,类似于同步放化疗治疗的毒性报道^[9],恩度的使用并未增加同步放化疗的不良反应。贝乏单抗是一种针对血管内皮生长因子的

单克隆抗体,可同时抑制肿瘤血管和正常组织血管抑制造血系统,与放化疗联合应用增加了血液系统和非血液系统不良反应。而恩度由内源性血管新生抑制因子内皮抑素改造而来,属于内源性抗血管新生药物,能特异性地抑制血管内皮细胞增殖、促进血管内皮细胞凋亡从而抑制新生血管生成和肿瘤生长^[28-29]。而在成人体内一般没有新生血管,这可能是恩度联合同期放化疗未增加治疗不良反应原因之一,具体机制有待进一步研究。我们的临床前研究不仅发现恩度能使肿瘤血管出现正常化的现象,我们还发现在恩度给药第1周时肿瘤血管出现正常化并逐渐消退,在恩度停药1周时肿瘤血管逐渐生长,当再次使用恩度1周时肿瘤血管又重复出现正常化现象。因此,我们选择在局部晚期NSCLC进行同期放化疗前1周及同期放化疗中第2、4、6周使用恩度。本研究中并未出现贝乏单抗联合化疗或放疗治疗肺癌时突出的出血事件(尤其是鳞癌),我们推测还可能与隔周使用恩度的给药方式有关。恩度给药一周,肿瘤血管消退趋于正常化,随之停药一周,肿瘤血管又逐渐生长,循环往复。这种隔周给药方式因不能使肿瘤血管持续消退,从而不会加重肿瘤缺血、坏死、形成空洞等。

个月,1、2年LC率分别为78.9%、68.1%和63.6%、43.4%,1、2年OS率分别为83.3%、76.6%和46.3%、37.6%。可见,恩度联合放疗可取得较好的短期疗效及LC率。本研究采用隔周静脉泵注恩度的给药方式,治疗结束后4周肿瘤客观反应率达76.2%,1年PFS、OS、LPFS分别为51%、78%、69%。提示隔周静脉泵注恩度联合同期放化疗治疗不可切除Ⅲ期NSCLC,具有较好的近期疗效。而且,静脉泵注给药方式护士只需隔周配置一次药物,较静滴给药每日配置药物大大减少了护士的工作量;患者随身携带恩度泵,可随意活动,免受每日静滴长时间卧床对日常生活造成的不便,大大提高了患者的舒适性和依从性。

本研究中无治疗相关死亡,未出现严重的肾、心脏及出凝血障碍等不良反应。贝乏单抗联合化疗治疗肺癌的研究中^[27],高血压、蛋白尿、出血等血管事件较单纯化疗组明显增加,出血主要表现为黏膜出血和大咯血。在联用贝乏单抗的患者中,31%~44%出现1—2级黏膜出血(单纯化疗组6%);6例(9.1%)患者发生致命性大咯血,其中5例在治疗过程中出现肿瘤坏死或空洞,4例为鳞癌。研究者分析认为肺出血事件的增加可能与鳞癌多为中央型、更易侵犯大血管及发生坏死和空洞有关。基于此研究,在随后的Ⅲ期对照研究中^[25],878例晚期肺非鳞癌患者随机分为卡铂加泰素与卡铂加泰素加贝乏单抗组,后者3级出血事件发生率为4.4%(单纯化疗组0.7%, $P<0.001$),14例患者因治疗毒性死亡,

其中10例与出、凝血障碍相关,而前者2例中因胃出血死亡1例。本研究中鳞癌41例(65.1%),非鳞癌22例(34.9%),并未观察到贝乏单抗在肺鳞癌应用中出现的严重的心脏、血管毒性发生。急性不良反应主要为血液学反应及放射性食管炎、放射性皮炎等,类似于同步放化疗治疗的毒性报道^[9],恩度的使用并未增加同步放化疗的不良反应。贝乏单抗是一种针对血管内皮生长因子的单克隆抗体,可同时抑制肿瘤血管和正常组织血管抑制造血系统,与放化疗联合应用增加了血液系统和非血液系统不良反应。而恩度由内源性血管新生抑制因子内皮抑素改造而来,属于内源性抗血管新生药物,能特异性地抑制血管内皮细胞增殖、促进血管内皮细胞凋亡从而抑制新生血管生成和肿瘤生长^[28-29]。而在成人体内一般没有新生血管,这可能是恩度联合同期放化疗未增加治疗不良反应原因之一,具体机制有待进一步研究。我们的临床前研究不仅发现恩度能使肿瘤血管出现正常化的现象,我们还发现在恩度给药第1周时肿瘤血管出现正常化并逐渐消退,在恩度停药1周时肿瘤血管逐渐生长,当再次使用恩度1周时肿瘤血管又重复出现正常化现象。因此,我们选择在局部晚期NSCLC进行同期放化疗前1周及同期放化疗中第2、4、6周使用恩度。本研究中并未出现贝乏单抗联合化疗或放疗治疗肺癌时突出的出血事件(尤其是鳞癌),我们推测还可能与隔周使用恩度的给药方式有关。恩度给药一周,肿瘤血管消退趋于正常化,随之停药一周,肿瘤血管又逐渐生长,循环往复。这种隔周给药方式因不能使肿瘤血管持续消退,从而不会加重肿瘤缺血、坏死、形成空洞等。

的放射性肺损伤的机制尚不清楚, 研究者认为改变联合模式或许可以有新的突破。本研究为前瞻性设计, 所有放疗计划均保证在严格的肺限量下实现(双肺 $V_{20} < 35\%$, $MLD < 20$ Gy), 其中 2 例(3.2%) 3 级 RP, 12 例(19%) 1—2 级 RP, 未见 3 级以上的放射性肺损伤。同步放化疗治疗肺癌 RP 的发生率除与肺的剂量参数相关, 肿瘤部位(肺上叶较肺下叶发生率低)^[31]、同步化疗方案(EP 方案较 PC 方案发生率低)^[9] 均为发生 RP 的预测指标。在本研究中, 原发灶 60.3% 位于肺上叶, 39.7% 位于肺下叶; 同步化疗方案采用的是 EP 方案(依托泊苷+顺铂)。以上均可能为在本研究中 RP 发生率较低的原因。另外, 有实验室研究表明恩度可以通过下调鼠 TGF- β_1 的表达从而减少放射性肺损伤的发生^[32]。在本研究中, 恩度是否也发挥了降低 RP 的作用有待进一步研究。

总之, 隔周持续静脉泵注恩度联合放化疗治疗局部晚期 NSCLC 具有较好的近期疗效, 且并未观察到不良反应的增加, 患者舒适度增加, 依从性好, 值得进一步累积病例和长期随访研究。

参 考 文 献

[1] Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(19): 1452-1460. DOI: 10.1093/jnci/djr325.

[2] Rengan R, Maity AM, Stevenson JP, et al. New strategies in non-small cell lung cancer: improving outcomes in chemoradiotherapy for locally advanced disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4192-4199. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2760.

[3] Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(9): 2692-2699.

[4] Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(4): 1065-1070.

[5] Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(8): 524-530. DOI: 10.1056/NEJM199202203260805.

[6] Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study [J]. *Lung Cancer*, 2004, 46(1): 87-98. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.03.004.

[7] Belani CP, Lee JS, Socinski MA, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(7): 1069-1075. DOI: 10.1093/annonc/mdi216.

[8] Oh IJ, Kim KS, Kim YC, et al. A phase III concurrent chemoradiotherapy trial with cisplatin and paclitaxel or docetaxel or gemcitabine in unresectable non-small cell lung cancer; KASLC

0401 [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(6): 1247-1254. DOI: 10.1007/s00280-013-2308-5.

[9] Liew MS, Sia J, Starmans MHW, et al. Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2013, 2(6): 916-924. DOI: 10.1002/cam4.142.

[10] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 187-199. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.

[11] Winkler F, Kozin SV, Tong RT, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(6): 553-563. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.10.011.

[12] Soria JC, Mauguon A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 20-30. DOI: 10.1093/annonc/mds590.

[13] Yang ZY, Liu L, Mao C, et al. Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 11: CD009948. DOI: 10.1002/14651858.CD009948.

[14] Nieder C, Pawinski A, Dalhaug A, et al. A review of clinical trials of cetuximab combined with radiotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 3. DOI: 10.1186/1748-717X-7-3.

[15] Jain RK. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2205-2218. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.3653.

[16] Jain RK. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 605-622. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.006.

[17] Jiang XD, Dai P, Qiao Y, et al. Clinical study on the recombinant human endostatin regarding improving the blood perfusion and hypoxia of non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(6): 437-443. DOI: 10.1007/s12094-012-0821-3.

[18] Jiang XD, Dai P, Wu J, et al. Effect of recombinant human endostatin on radiosensitivity in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(4): 1272-1277. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.050.

[19] Jiang XD, Qiao Y, Dai P, et al. Preliminary clinical study of weekly recombinant human endostatin as a hypoxic tumour cell radiosensitiser combined with radiotherapy in the treatment of NSCLC [J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(6): 465-470. DOI: 10.1007/s12094-012-0825-z.

[20] Meng MB, Jiang XD, Deng L, et al. Enhanced radioresponse with a novel recombinant human endostatin protein via tumor vasculature remodeling: experimental and clinical evidence [J]. *Radiation Oncol*, 2013, 106(1): 130-137. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.10.022.

[21] Peng F, Xu ZM, Wang J, et al. Recombinant human endostatin normalizes tumor vasculature and enhances radiation response in xenografted human nasopharyngeal carcinoma models [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34646. DOI: 10.1371/journal.pone.0034646.

[22] 彭芳, 王谨, 邹毅, 等. 重组内皮抑素对肿瘤血管结构和乏氧改善作用的实验观察 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(1): 69-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2011.01.022.

Peng F, Wang J, Zou Y, et al. Recombinant human endostatin improves tumor vasculature and alleviates hypoxia in Lewis lung carcinoma [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2011, 20(1): 69-72. DOI: 10.

3760/cma.j.issn.1004-4221.2011.01.022.

- [23] Bao Y, Peng F, Zhou QC, et al. Phase II trial of recombinant human endostatin in combination with concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(2): 161-166. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.11.039.
- [24] 周琦超,包勇,余忠华,等.不可手术切除III期非小细胞肺癌恩度联合同期放疗多中心I+II期临床试验[J].*中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(6): 500-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.06.005.
- Zhou QC, Bao Y, Yu ZH, et al. A prospective phase I/II study of recombinant endostatin (Endostar) combined with concurrent radio-chemotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2012, 21(6): 500-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.06.005.
- [25] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542-2550. DOI: 10.1056/NEJMoa061884.
- [26] 王金万,孙燕,刘永煜,等.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[J].*中国肺癌杂志*, 2005, 8(4): 283-290.
- Wang JW, Sun Y, Liu YY, et al. Results of randomized, multicenter, double-blind phase III trial of rh-endostatin (YH-16) in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2005, 8(4): 283-290.
- [27] Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11): 2184-2191. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.022.
- [28] O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth [J]. *Cell*, 1997, 88(2): 277-285. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81848-6.
- [29] Dhanabal M, Ramchandran R, Waterman MJF, et al. Endostatin induces endothelial cell apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(17): 11721-11726. DOI: 10.1074/jbc.274.17.11721.
- [30] Lind JSW, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): e104-e108. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4552.
- [31] Park YH, Kim JS. Predictors of radiation pneumonitis and pulmonary function changes after concurrent chemoradiotherapy of non-small cell lung cancer [J]. *Radiat Oncol J*, 2013, 31(1): 34-40. DOI: 10.3857/roj.2013.31.1.34.
- [32] Zhang K, Yang SH, Zhu Y, et al. Protection against acute radiation-induced lung injury: a novel role for the anti-angiogenic agent Endostar [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(2): 309-315. DOI: 10.3892/mmr.2012.903.

(收稿日期:2015-03-28)