DOI:10.16016/j.1000-5404.202011035

晚期肺腺癌患者维持治疗中 EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗的回顾性分析

胡雪婷,王 康,罗 虎,周向东 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院呼吸与危重症医学科

[摘要] **目的** 对比分析 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者经 EGFR-TKI 治疗达疾病稳定后联合贝伐珠单抗维持治疗与 EGFR-TKI 单药治疗的疗效与安全性。**方法** 收集 2013-2019 年就诊于本院的 192 例晚期肺腺癌患者,其中联合组 30 例,单药组 162 例。联合组患者经一线 EGFR-TKI 诱导治疗后联合贝伐珠单抗维持治疗,单药组患者经一线 EGFR-TKI 治疗直至疾病进展。运用 1∶1倾向性评分匹配共匹配 29 对患者。对比两组患者的总无进展生存期(progression-free survival,PFS1)、进入稳定期后的无进展生存期(PFS2)、持续缓解时间(duration of response,DoR)、客观缓解率(objective response rate,ORR)、肿瘤大小变化及安全性等。**结果** 疗效方面:联合组较单药组中位 PFS1、PFS2 均明显延长,且差异有统计性意义,两组 PFS1 分别为 17.3、11.5 个月(HR=0.401, P=0.001),PFS2 分别为 6.0、3.9 个月(HR=0.527, P=0.023);联合组及单药组中位 DoR 分别为 12.2、8.6 个月,差异有统计学意义(HR=0.503, P=0.037);两组 ORR 分别为 79.3%、72.4%,差异无统计学意义,但联合组较单药组肿瘤距基线缩小的程度更大。安全性方面:两组均无治疗相关死亡事件发生;两组常见的不良反应为皮肤及黏膜损害(55% *vs* 62%)、肝功损害(55% *vs* 45%)、肾功能损害(17% *vs* 7%)、高血压(10% *vs* 0);两组 3/4 级不良事件发生率分别为 14%、7%,差异无统计学意义。**结论** EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗维持治疗的疗效优于 EGFR-TKI 单药治疗,且毒副作用无明显升高。

[关键词] 肺腺癌;EGFR 突变;酪氨酸激酶抑制剂;贝伐珠单抗;维持治疗
[中图法分类号] R730.53; R734.2; R979.1 [文献标志码] A

EGFR-TKI plus bevacizumab as maintenance therapy for advanced lung adenocarcinoma: a retrospective study of 192 cases

HU Xueting, WANG Kang, LUO Hu, ZHOU Xiangdong Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] Objective To compare the efficacy and safety of EGFR-TKI plus bevacizumab as maintenance therapy with EGFR-TKI alone for EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. Methods Clinical data of 192 patients with advanced lung adenocarcinoma admitted in our hospital from 2013 to 2019 were collected and retrospectively analyzed. Thirty of them received combination therapy (EGFR-TKI plus bevacizumab as maintenance therapy), and the other 162 monotherapy (continuous treatment with EGFR-TKI until disease progression). Then 29 pairs of patients were matched by propensity score matching at a ratio of 1∶1. Overall progression-free survival (PFS1), PFS after reaching stable disease (PFS2), duration of response (DoR), objective response rate (ORR), tumor size changes and safety profiles were compared between the 2 groups. Results The combination group had significantly longer median PFS1 (17.3 *vs* 11.5 months, HR=0.401, P=0.001) and PFS2 (6.0 *vs* 3.9 months, HR=0.527, P=0.023), and also statistically longer median DoR (12.2 *vs* 8.6 months, HR=0.503, P=0.037) when compared with the monotherapy group. The ORR was 79.3% and 72.4%, respectively, with no statistical difference but the

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81702293);陆军军医大学临床医学科研人才培养计划项目(2019XLC1002)
[通信作者] 周向东,E-mail:xiangdongzhou@126.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

reduction in target tumor lesion size was greater in the combination group. No treatment-associated death occurred in both groups. Common advance events were skin and mucous damage (55% *vs* 62%), hepatic function damage (55% *vs* 45%), renal function damage (17% *vs* 7%) and hypertension (10% *vs* 0). The rate of grade 3 or worse adverse events were 14% versus 7% in the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** EGFR-TKI plus bevacizumab is superior to EGFR-TKI monotherapy with more effective maintenance therapy and tolerable toxicity.

[**Key words**] lung adenocarcinoma; EGFR mutation; tyrosine kinase inhibitor; bevacizumab; maintenance therapy

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81702293) and the Talent Training Program for Clinical Medicine Scientific Research of Army Medical University (2019XLC1002). Corresponding author: ZHOU Xiangdong, E-mail: xiangdongzhou@126.com

肺癌是导致癌症相关死亡的主要癌种之一,其中肺腺癌是其最主要的病理类型[1]。约有1/3的晚期肺腺癌患者具有以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)为代表的驱动基因突变,且在东亚人群中EGFR的突变率更高,可达35%~50%[2-3]。以IPASS为首的各大临床三期研究均表明对于EGFR阳性的晚期肺癌患者,靶向治疗较传统化疗相比疗效更显著,毒副反应更轻微,因此已被各大指南推荐为此类患者的一线治疗方案[4-12]。然而,靶向治疗均不可避免地面临耐药问题,导致疾病进展甚至死亡。为延缓获得性耐药,目前常用的方法为一线联合治疗。贝伐珠单抗是一种血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体。多项临床研究表明一线贝伐珠单抗联合EGFR-TKI较EGFR-TKI单药治疗能延长患者无进展生存期(progression-free survival,PFS)[13-15],但也有研究并未得到阳性结果[16]。此外,基于以上研究的1项Meta分析结果显示:一线联合EGFR-TKI及抗血管生成治疗能显著延长EGFR突变阳性的晚期肺腺癌患者的PFS,但总生存期(overall survival, OS)、客观缓解率(objective response rate,ORR)并无明显获益,且严重不良事件的发生率明显升高[17]。目前仅有贝伐珠单抗联合卡铂/紫杉醇作为一线治疗被证实OS获益[18],一线联合靶向及抗血管生成治疗仍存在争议。对于一线治疗有效率高达60%~80%的靶向治疗,一线联合治疗虽在一定程度上延缓了获得性耐药,但患者总生存期并无获益,不良事件发生率明显增高,不符合药物利用最大化及卫生经济学原则。在临床上,多数患者接受靶向治疗初期疗效显著,随着治疗时间的延长,病灶大小趋于稳定,提示耐药可能,若无及时干预,最终将导致缓慢甚至爆发性进展。因此,本研究拟探讨EGFR-TKI治疗达疾病稳定后联合贝伐珠单抗维持治疗EGFR突变阳性的晚期肺腺癌患者的疗效及安全性,探索可能延缓靶向治疗获得性耐药的新策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2013-2019年就诊于本院的晚期肺腺癌病例。纳入标准:①年龄≥18岁;②病理诊断为肺腺癌且临床分期为ⅢB、Ⅳ期或术后复发;③组织或血液基因检测具有EGFR 19外显子缺失或21 L858R点突变;④一线经吉非替尼或厄洛替尼治疗;⑤美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)评分为0~2分;⑥基线具有至少1个可测量的病灶。排除标准:①组织或血液基因检测同时具有EGFR其他罕见突变;②经吉非替尼或厄洛替尼治疗后根据RECIST1.1标准未达到疾病稳定;③一线同时联合或疾病进展后二线联合贝伐珠单抗治疗;④治疗期间联合化疗、放疗或免疫治疗;⑤病例资料不完整。本研究通过本院医学伦理委员会审批(KY201992)。

1.2 患者分组及匹配

根据治疗方案分为:①单药组:患者经一线吉非替尼(250 mg/d)或厄洛替尼(150 mg/d)治疗直至病情进展;②联合组:患者经一线吉非替尼250 mg/d或厄洛替尼150 mg/d治疗达疾病稳定后,联合贝伐珠单抗(7.5 mg/kg,每21天为1个疗程)维持治疗直至疾病进展。应用SPSS 23.0统计软件进行倾向性评分匹配,根据年龄、性别、吸烟史、ECOG评分、临床分期(ⅢB、Ⅳ期或术后复发)、EGFR突变类型(19外显子缺失或21 L858R点突变)、一线靶向治疗方案(吉非替尼或厄洛替尼)及有无脑转移进行1∶1匹配。匹配容差为0.01。

1.3 观察指标及评估标准

收集匹配后患者治疗前后的影像学资料(胸部CT、骨扫描、头颅增强MRI、腹部超声、PET-CT等),检验资料(血常规、生化等)及症状体征进行疗效及安全性评估。疗效评估按照RECIST1.1标准进行,疗效评定分为:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)

及疾病进展(progressive disease, PD)。主要观察指标为PFS,包括:PFS1,定义为从首次接受治疗之日至首次观察到疾病进展或任何原因导致死亡之日;PFS2,定义为EGFR-TKI治疗达SD(单药组)或首次联合贝伐珠单抗治疗之日(联合组)至首次观察到疾病进展或任何原因导致死亡之日。次要观察指标包括持续反应时间(duration of response,DoR),定义为从首次达到PR之日至首次观察到疾病进展或任何原因导致死亡之日;ORR,定义为达到CR或PR的患者比例;安全性分析按照常见不良事件评价标准(CTCAE 5.0版本)进行评估。观察时间为首次接受靶向治疗之日至2020年10月15日。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0统计软件。PFS及DoR运用Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank检验进行组间比较,Cox回归计算风险比(*HR*)。计数资料采用χ^2检验,必要时运用Fisher确切概率法,计量资料采用*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料

按照上述标准,共纳入192例患者,其中联合组30例,单药组162例。两组患者的脑转移情况存在组间差异。经1∶1倾向性得分匹配,最终纳入29对患者进行疗效及安全性分析。匹配后联合组平均年龄63.0(40~81)岁,单药组平均年龄62.7(39~81)岁,两组患者的基线资料差异无统计学意义(表1)。

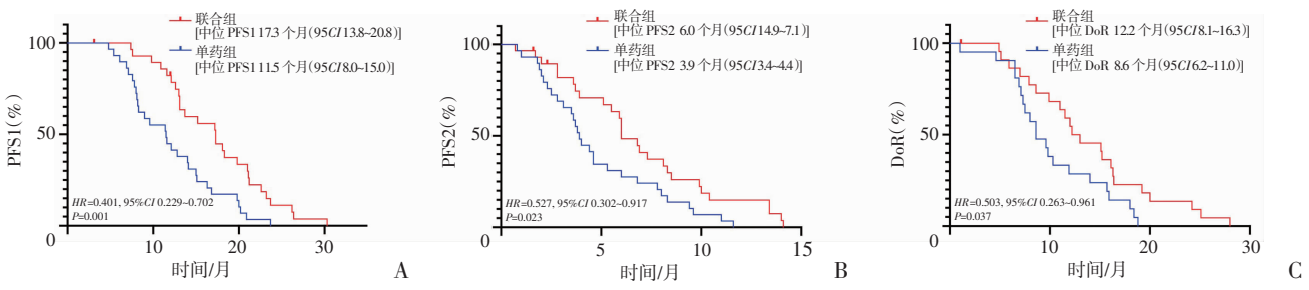
2.2 疗效分析

2.2.1 mPFS、mDoR及OS 截至2020年10月15日,联合组中共27名患者达到观察终点,单药组中29名患者均达到观察终点。联合组的中位PFS1为17.3个月(95%*CI*:13.8~20.8),单药组的中位PFS1为11.5个月(95%*CI*:8.0~15.0),差异有统计学意义(*HR*=0.401,95%*CI*:0.229~0.702,*P*=0.001,图1A)。联合组的中位PFS2为6.0个月(95%*CI*:4.9~7.1),单药组的中位PFS2为3.9个月(95%*CI*:3.4~4.4),差异有统计学意义(*HR*=0.527,95%*CI*:0.302~0.917,*P*=0.023,图1B)。联合组中位DoR为12.2个月(95%*CI*:8.1~16.3),单药组中位DoR为8.6个月(95%*CI*:6.2~11.0),差异有统计学意义(*HR*=0.503,95%*CI*:0.263~0.961,*P*=0.037,图1C)。联合组OS数据尚未成熟,两组患者1年、2年、3年累计生存率分别为77%、68%,68%、61%,43%、38%。

表1 联合组及单药组患者基线资料比较(*n*=29,例)

组别	年龄/岁		性别		吸烟史		ECOG PS评分		
	≤60	>60	男	女	无	有	0	1	2
联合组	12	17	8	21	22	7	18	10	1
单药组	12	17	9	20	21	8	20	9	0
*P*值	0.910		0.773		0.764		0.581		

组别	临床分期			突变类型		一线治疗方案		脑转移	
	ⅢB期	Ⅳ期	术后复发	EGFR19外显子缺失	EGFR21L858R点突变	吉非替尼	厄洛替尼	无	有
联合组	2	27	0	17	12	19	10	26	3
单药组	3	25	1	12	17	18	11	26	3
*P*值	0.528			0.189		0.785		1.000	



A:PFS1;B:PFS2;C:DoR

图1 两组PFS及DoR比较

2.2.2　基于基线特征的亚组分析　　基于患者基线特征进行亚组分析并绘制森林图,结果显示:各亚组中联合组的 PFS 获益均优于单药组(图 2)。

2.2.3　ORR　　两组患者的 ORR 分别为 79.3%、72.4%,联合组的 ORR 较单药组稍有提升,但差异无统计学意义。联合组中有 3 例患者(10.3%)EGFR-TKI 单药治疗时达 SD,联合贝伐珠单抗治疗后由 SD 转变为 PR;有 2 例患者(6.9%)EGFR-TKI 单药治疗时达 PR,联合贝伐珠单抗治疗后再次达到 PR。

2.2.4　肿瘤大小变化　　根据肿瘤最小直径距基线的变化值绘制的瀑布图显示:联合组较单药组肿瘤距基线缩小的程度更大(图 3)。

2.3　安全性分析

所有患者中无治疗相关的死亡事件发生。两组最常见的不良反应均为皮肤黏膜损害[16 例(55%) *vs* 18 例(65%)],包括皮疹、皮肤瘙痒、甲沟炎、口腔溃疡及腹泻;其次为肝功能损害[16 例(55%) *vs* 13 例(45%)],主要表现为转氨酶、碱性磷酸酶及总胆红素升高;其他不良反应包括肾功能损害[5 例(17%) *vs* 2 例(7%)]及高血压[3 例(10%) *vs* 0 例(0)]。联合组较单药组 3/4 级不良事件发生率无明显增高,分别为 4 例(14%)、2 例(7%)(表 2)。其中联合组共有 3 例患者发生了 3/4 级转氨酶升高,1 例患者发生了 3 级总胆红素升高。单药组中有 2 例患者分别发生 3/4 级碱性磷酸酶升高及转氨酶升高。经过及时的药物治疗后上述患者肝功均较前恢复。

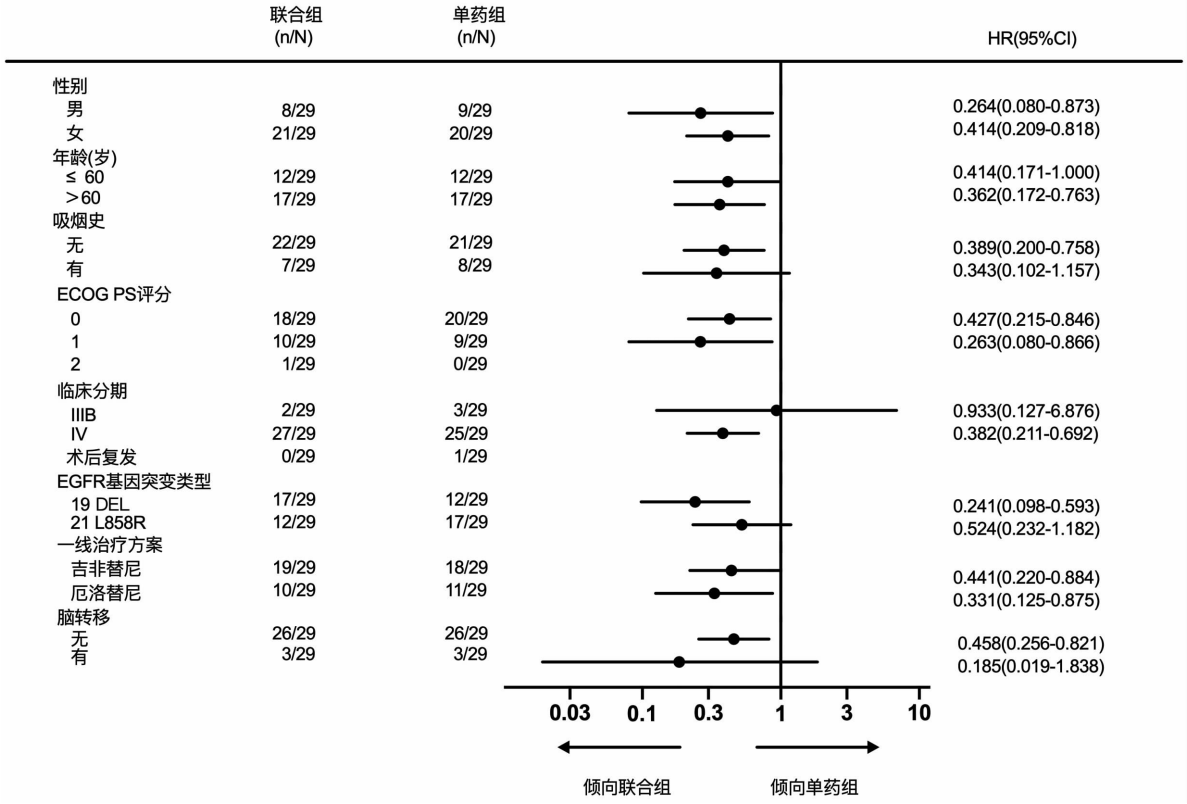
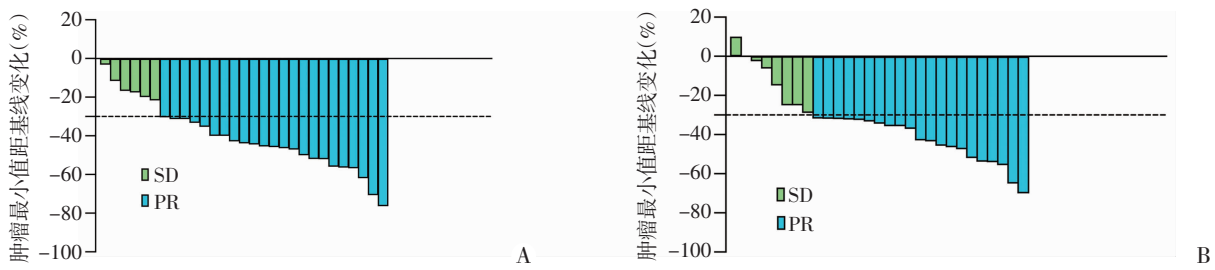


图 2　两组患者 PFS 基于基线特征的亚组分析



A:联合组;B:单药组

图 3　两组患者肿瘤大小距基线变化

表 2 联合组及单药组患者不良事件(例)

分组	皮肤及黏膜损害					肝功能损害			肾功能损害		高血压
	皮疹	皮肤瘙痒	甲沟炎	口腔溃疡	腹泻	转氨酶升高	碱性磷酸酶升高	总胆红素升高	滤过率降低	尿蛋白	
联合组											
总计	10	1	0	1	4	10	1	5	3	2	3
1/2 级	10	1	0	1	4	7	1	4	3	2	3
3/4 级	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0
单药组											
总计	9	2	2	2	3	8	3	2	0	2	0
1/2 级	9	2	2	2	3	7	2	2	0	2	0
3/4 级	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0

3 讨论

EGFT-TKI 获得性耐药仍是亟待解决的问题。JO25567 研究的结果首次提示厄洛替尼一线联合贝伐珠单抗治疗较单药治疗 EGFR 阳性的晚期肺腺癌患者中位 PFS 显著延长(16.0 *vs* 9.7 个月,*HR*=0.54,*P*=0.001 5),但 3 级及以上不良事件发生率明显升高(90.7% *vs* 53.2%)[13]。随后多中心Ⅲ期研究 NEJ026 也获得了相似的结果,联合组及单药组的中位 PFS 分别为 16.9、13.3 个月(*HR*=0.605,*P*=0.016),3 级及以上不良事件发生率分别为 88%、46%[14]。CTONG1509 研究首次探索了厄洛替尼联合贝伐珠单抗在中国人群中的获益情况,结果显示联合组较单药组中位 PFS 也有明显延长(18.0 *vs* 11.3 个月,*HR*=0.55,*P*<0.001),同样不良事件发生率亦显著升高[19]。此外,有研究结果显示吉非替尼一线联合贝伐珠单抗治疗较单药 PFS 也有延长[20]。因此,EGFR-TKI 一线联合抗血管生成治疗已成为延缓 EGFR-TKI 获得性耐药的常用策略。但目前各大研究均聚焦于一线同时联合或二线联合抗贝伐珠单抗治疗[21],尚未有研究聚焦于在维持治疗阶段联合 EGFR-TKI 及贝伐珠单抗的疗效及安全性。

本研究采取回顾性队列研究方法,探索了 EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗维持治疗晚期肺腺癌患者的疗效与安全性,但样本量较小,因此在患者分组配对上采用倾向性评分匹配进行配对尽可能减少回顾性研究及小样本量导致的偏倚。倾向性匹配是一种基于基线协变量计算倾向性评分,并将倾向性评分相近的观察对象进行匹配的常用统计学方法,能够有效减少观察性研究中的混杂偏倚,达到类似随机对照试验的效果[22]。在疗效上,本研究结果提示联合组较单药组的中位 PFS1 显著延长(17.3 *vs* 11.5 个月),且联合组的中位 PFS1 与上述研究结果相似。此外,本研究增设了观察指标 PFS2,即达到 SD(单药组)或首次联合贝伐珠单抗治疗之日(联合组)至首次观察到疾病进展或任何原因导致死亡之日,结果显示研究组较单药组 PFS2 亦有所延长(6.0 *vs* 3.9 个月),进一步验证 EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗维持治疗能增加患者 PFS 获益。我们推测可能的原因有:①贝伐珠单抗能够抑制血管内皮细胞生长从而阻断肿瘤生长所需的血供[23];②贝伐珠单抗能降低肿瘤微血管的密度,改变血管通透性并增强药物的输送[24];③有研究结果提示 EGFR 与 VEGF 下游有共同的信号通路,EGFR 的活化能诱导 VEGF 的表达,阻断 VEGF 的同时也能抑制 EGFR 的自分泌信号通路,从而发挥协同抗肿瘤作用[25-26]。在亚组分析中各亚组联合治疗获益均优于单药治疗,且 EGFR19 外显子缺失较 EGFR21 L858R 点突变的患者获益更大,近几年的研究提示 EGFR19 外显子缺失的患者较 EGFR21 L858R 突变的患者对一代及三代 EGFR-TKI 的获益可能更大[11]。在 NEJ026 研究中,联合组较单药组脑转移患者 PFS 并无明显延长,但多项研究结果提示贝伐珠单抗有预防及控制肺癌脑转移的作用[27-28],本研究亚组分析提示脑转移患者中联合组较单药组 PFS 也有获益,但由于脑转移患者数量过少,该结果需谨慎对待。截至观察终点日期,OS 数据尚未成熟,联合组 1、2、3 年累计生存率较单药组均有所提升,且随着时间的延长提升的幅度有增大的趋势,同时由于联合组数据成熟度较低,我们推测随着观测时间的延长,联合组患者 OS 较单药组或进一步延长。本研究中联合组的 ORR 为 79.3%,且联合贝伐珠单抗治疗后由 SD 转变为 PR 或再次达到 PR 的患者例数

较少,较单药组无明显提升,但整体肿瘤较基线缩小的程度比单药组更大,我们猜测这可能是因为联合贝伐珠单抗虽在一定程度上增加了肿瘤细胞的凋亡,但大部分敏感细胞在靶向治疗前期已被杀死,因此 ORR 并无明显提升。

在安全性上,联合组及单药组最常见的不良反应均为皮肤黏膜损害及肝功能损害,这与上述一线联合靶向及贝伐珠单抗的各研究结果相似,但 3/4 级不良事件的发生率较上述研究明显下降,且无粒细胞缺乏、肺出血等严重不良事件,可能与本研究中贝伐珠单抗使用的剂量为 7.5 mg/kg(为上述研究剂量的一半)及患者数量较少相关。本研究结果提示联合组较单药组不良事件发生率无明显升高,且 3/4 级不良事件主要为肝功能损害,考虑主要与靶向治疗相关,联合贝伐珠单抗治疗后高血压的发生率虽有增加,但均为 1/2 级。

本研究为回顾性研究,且病例数较少,为进一步验证,我们已注册 1 项多中心临床Ⅲ期试验(注册号 ChiCTR1800019856)。综上所述,本研究结果提示 EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗维持治疗较单药治疗疗效提升的同时不良事件发生率无明显升高,可考虑作为 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者的治疗方案及延缓 EGFR-TKI 获得性耐药的新策略。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21590.

[2] KRIS M G, JOHNSON B E, BERRY L D, *et al*. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs[J]. JAMA, 2014, 311(19): 1998-2006. DOI:10.1001/jama.2014.3741.

[3] SHI Y K, AU J S K, THONGPRASERT S, *et al*. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000033.

[4] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699.

[5] MAEMONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K, *et al*. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388. DOI:10.1056/NEJMoa0909530.

[6] ZHOU C C, WU Y L, CHEN G Y, *et al*. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70184-X.

[7] ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, *et al*. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 239-246. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.

[8] WU Y L, ZHOU C C, HU C P, *et al*. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-222. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70604-1.

[9] YANG J C H, WU Y L, SCHULER M, *et al*. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 141-151. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.

[10] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X, *et al*. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1454-1466. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30608-3.

[11] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, *et al*. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125. DOI:10.1056/NEJMoa1713137.

[12] GOURD E. Overall survival with osimertinib in untreated NSCLC[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1): e15. DOI:10.1016/s1470-2045(19)30778-8.

[13] SETO T, KATO T, NISHIO M, *et al*. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1236-1244. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70381-x.

[14] SAITO H, FUKUHARA T, FURUYA N, *et al*. Erlotinib

plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 625-635. DOI:10.1016/s1470-2045(19)30035-x.

[15] ROSELL R, DAFNI U, FELIP E, *et al*. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(5): 435-444. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30129-7.

[16] STINCHCOMBE T E, JÄNNE P A, WANG X, *et al*. Effect of erlotinib plus bevacizumab *vs* erlotinib alone on progression-free survival in patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1847.

[17] DENG Z, QIN Y, LIU Y, *et al*. Role of antiangiogenic agents combined with EGFR tyrosine kinase inhibitors in treatment-naive lung cancer: a meta-analysis[J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(1): e70-e83. DOI: 10.1016/j.cllc.2020.08.005.

[18] 杨婧如, 毕明宏. 非小细胞肺癌抗血管生成治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2019, 27(1):0165-0171. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.01.042.
YANG J R, BI M H. Recent development of anti-angiogenetic therapy in non-small cell lung cancer.[J]. J Mod Oncol,2019, 27(1):0165-0171. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.01.042.

[19] ZHOU Q, WU Y L, CHENG Y, *et al*. CTONG 1509: Phase Ⅲ study of bevacizumab with or without erlotinib in untreated Chinese patients with advanced EGFR-mutated NSCLC[J]. Ann Oncol, 2019, 30: v603. DOI:10.1093/annonc/mdz260.002.

[20] ICHIHARA E, HOTTA K, NOGAMI N, *et al*. Phase Ⅱ trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1001[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(3): 486-491. DOI:10.1097/jto.0000000000000434.

[21] 冯佳, 宋启斌, 彭敏. 抗血管生成治疗在晚期非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2018, 24(7): 655-659. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.07.B001.
FENG J, SONG Q B, PENG M. Research progress on anti-angiogenesis in advanced nonsmall cell lung cancer.[J]. J Chin Oncol,2018, 24(7):655-659. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.07.B001.

[22] AUSTIN P C. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies[J]. Multivar Behav Res, 2011, 46(3): 399-424. DOI:10.1080/00273171.2011.568786.

[23] HICKLIN D J, ELLIS L M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(5): 1011-1027. DOI:10.1200/JCO.2005.06.081.

[24] DICKSON P V, HAMNER J B, SIMS T L, *et al*. Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(13): 3942-3950. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0278.

[25] GRIDELLI C, MAIONE P, ROSSI A, *et al*. The role of bevacizumab in the treatment of non-small cell lung cancer: current indications and future developments[J]. Oncologist, 2007, 12(10): 1183-1193. DOI:10.1634/theoncologist.12-10-1183.

[26] CIARDIELLO F, CAPUTO R, DAMIANO V, *et al*. Antitumor effects of ZD6474, a small molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(4): 1546-1556.

[27] ILHAN-MUTLU A, OSSWALD M, LIAO Y, *et al*. Bevacizumab prevents brain metastases formation in lung adenocarcinoma[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(4): 702-710. DOI:10.1158/1535-7163.mct-15-0582.

[28] MASUDA C, SUGIMOTO M, WAKITA D, *et al*. Bevacizumab suppresses the growth of established non-small-cell lung cancer brain metastases in a hematogenous brain metastasis model[J]. Clin Exp Metastasis, 2020, 37(1): 199-207. DOI:10.1007/s10585-019-10008-z.

(收稿:2020-11-04;修回:2021-01-16)

(编辑 邓强庭)