

恩度联合全脑放疗一线治疗非小细胞肺癌多发脑转移的临床研究

袁岳宏, 徐可, 郑文川, 林连兴

(广东省汕头市中心医院, 广东 汕头 515031)

摘要: [目的] 探讨恩度联合全脑放疗 (whole brain radiotherapy, WBRT) 一线治疗非小细胞肺癌多发脑转移的疗效和安全性。[方法] 收集 2019 年 3 月至 2020 年 9 月病理确诊的初治的驱动基因阴性或突变状态未明的非小细胞肺癌多发脑转移患者 70 例 (脑转移灶 > 3 个), 随机分为试验组 (先接受恩度联合 WBRT, n=37) 和对照组 (先接受 WBRT, n=33)。随后, 试验组和对照组都接受多西他赛联合顺铂/卡铂方案序贯治疗 4~6 个周期。主要研究终点为颅内疾病无进展生存时间 (intracranial progression-free survival, iPFS), 次要研究终点为颅外疾病无进展生存时间 (extracranial progression-free survival, ePFS)、颅内缓解率 (intracranial response rate, iRR)、颅外缓解率 (extracranial response rate, eRR)、总缓解率 (overall response rate, ORR)、总生存期 (overall survival, OS)、颅内疾病控制率 (intracranial disease control rate, iDCR)、颅外疾病控制率 (extracranial disease control rate, eDCR) 和总疾病控制率 (overall disease control rate, oDCR); 并记录两组不良反应事件。[结果] 中位随访时间为 10.5 个月 (2.5~18.1 个月)。两组中位 iPFS、中位 ePFS、中位 OS、iRR、eRR、ORR 和 iDCR 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。eDCR 分别为 75.7% 和 51.5%, oDCR 分别为 73.0% 和 45.5%, 两组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。[结论] 对于驱动基因阴性或突变状态未明的非小细胞肺癌多发脑转移患者, 在全脑放疗序贯化疗的基础上联合使用恩度, 并不能带来 iPFS、ePFS 或 OS 方面的获益以及 iORR、eORR 和 OR 提高, 但提高了患者 eDCR 和 oDCR。

关键词: 非小细胞肺癌; 多发脑转移; 全脑放疗; 恩度; 疗效

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X (2021) 09-0722-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.09.B005

Effect of Endostar Combined with Whole Brain Radiotherapy in the First-line Treatment of Multiple Brain Metastases of Non-small Cell Lung Cancer

YUAN Yue-hong, XU Ke, ZHENG Wen-chuan, LIN Lian-xing

(Shantou Central Hospital, Guangdong Province, Shantou 515031, China)

Abstract: [Objective] To study the efficacy and safety of endostar combined with whole brain radiotherapy in the first-line treatment of multiple brain metastases of non-small cell lung cancer (NSCLC). [Methods] From March 2019 to September 2020, 70 patients with multiple brain metastases (brain metastases > 3) of newly diagnosed NSCLC with negative driver gene or unknown mutation status after pathological diagnosis were randomly divided into experimental group (n=37) with first received endostar combined with WBRT and control group (n=33) with first received WBRT. After that, both the experimental group and the control group received docetaxel combined with cisplatin /carboplatin regimen for 4~6 cycles. The primary endpoint was the progression free survival time of intracranial diseases (iPFS). The secondary endpoints were the progression free survival time of extracranial disease (ePFS), intracranial response rate (iRR), extracranial response rate (eRR), overall response rate (ORR), overall survival (OS), intracranial disease control rate (iDCR), extracranial disease control rate (eDCR), overall disease control rate (oDCR) and adverse events. [Results] The median follow-up time was 10.5 months (2.5~18.1 months). The median iPFS, median ePFS, median OS, iRR, eRR, ORR and iDCR were not statistically significant between two groups ($P>0.05$). The eDCR were 75.7% and 51.5%, the oDCR were 73.0% and 45.5% respectively ($P<0.05$). [Conclusion] For patients with multiple brain metastases of non-small cell lung cancer with negative driver genes or unknown mutation status, combined endostar with whole brain radiotherapy and sequential chemotherapy will not bring iPFS, ePFS, OS, iORR, eORR or oORR benefits, only increase eDCR and oDCR.

Subject words: non-small cell lung cancer; multiple brain metastases; whole brain radiotherapy; endostar; efficacy

基金项目: 汕头市科技计划医疗卫生类别项目 (181204224010641)

通信作者: 袁岳宏, 副主任医师, 硕士; 广东省汕头市中心医院肿瘤放疗科, 广东省汕头市外马路 (515031);

E-mail: tageryuan@163.com

收稿日期: 2021-04-12; 修回日期: 2021-05-20

脑是非小细胞肺癌最常见的远处转移部位之一。非小细胞肺癌脑转移患者预后差。全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)是多发脑转移的主要治疗方法之一,但难以根治颅内病变,约1/3脑转移患者全脑放疗后未能控制颅内病变,50%脑转移患者死于颅内病变进展^[1]。脑转移通常伴有脑水肿, WBRT可诱发或加重脑水肿。如何使用WBRT来控制肿瘤和减轻脑水肿,是临床治疗的难点和热点。临床前研究显示重组人血管内皮抑制素(恩度)可改善肿瘤的放射敏感性并阻断放疗后的血管再形成,提高放疗效果^[2]。恩度也可防止血管渗漏,减轻肿瘤组织水肿和降低间质压力^[3]。基础研究发现恶性肿瘤在使用恩度后1周内能产生一个特定的时间窗,这时肿瘤血管出现短暂的正常化现象;血管正常化使化疗药物及氧更易进入肿瘤内部,增加肿瘤细胞对放化疗的敏感性^[4]。由此可见,恩度理论上可提高全脑放疗的疗效,同时可减轻肿瘤周围水肿,降低颅内压。因此,我们开展前瞻性随机对照临床研究评估恩度联合全脑放疗一线治疗非小细胞肺癌多发脑转移的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究设计和研究对象

本研究为一项单中心前瞻性随机对照临床研究,研究方案经医院伦理委员会批准[伦理批准号:2018-科研(050)号]。

入组标准:①经组织学和/或细胞学检查证实为非小细胞肺癌的初治患者;②表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因及ROS原癌基因1(ROS proto-oncogene 1, ROS1)融合基因均阴性或以上三基因表达状况未知并伴有脑转移者;③脑转移灶>3个,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1版,至少有一个病灶可测量);④年龄18~70岁;⑤Karnofsky功能状态评分≥40分;⑥预计生存期大于3个月;⑦根据通用不良反应术语标准4.0版(CTCAE v4.0),患者有足够的器官功能;⑧自愿入组,签署知情同意书,依从性好,配合随访。

排除标准:①复治患者;②先前或同时存在其他

器官原发性恶性肿瘤;③30 d内使用过其他抗肿瘤药物或已参加其他临床研究;④已知对本试验药物过敏;⑤目前存在未控制的系统性疾病;⑥妊娠期或哺乳期妇女;⑦依从性差,或患有明显精神疾病,不能自控。

2019年3月4日至2020年9月2日入组70例患者,采用随机数字表法分组,随机数字表利用SAS软件生成。将患者随机分入恩度联合WBRT组(试验组)和WBRT组(对照组)。

试验组37例,对照组33例。两组的临床基线资料比较,在年龄、性别构成比、体质指数(body mass index, BMI)、病理类型、颅外转移、KPS评分、EGFR、ALK、ROS1基因检测等方面具有均衡可比性($P>0.05$)(Table 1)。

1.2 治疗方法

试验组先行重组人血管内皮抑制素(放疗之前5 d开始使用,15 mg/d,加入500 ml生理盐水静滴3~4 h,连用14 d)联合WBRT(三维适形放疗,美国

Table 1 Baseline characteristics of the patients [n(%)]

Characteristic	Experimental group (n=37)	Control group (n=33)
Age (years old)	59(50~68)	63(50~70)
BMI (kg/m ²)	23.56±2.87	24.01±2.94
Gender		
Male	25(67.6)	28(84.8)
Female	12(32.4)	5(15.2)
Histology		
Squamous cell	12(32.4)	14(42.4)
Adenocarcinoma	25(67.6)	18(54.6)
Large cell neuroendocrine	0(0)	1(3.0)
Extracranial metastases		
Yes	21(56.8)	18(54.5)
No	16(43.2)	15(45.5)
KPS score		
50	3(8.1)	1(3.0)
60	6(16.2)	4(12.1)
70	18(48.6)	15(45.5)
80	10(27.0)	13(39.4)
EGFR, ALK, ROS1 gene		
Negative	35(94.6)	32(97.0)
Unknown	2(5.4)	1(3.0)
Brain edema		
Mild	10(27.0)	8(24.2)
Midrange	14(37.9)	13(39.4)
Severe	13(35.1)	12(36.4)

瓦里安 23-EX 直线加速器, 6MV-X 线, 1 次/d, 5 次/周, 总剂量 30 Gy/10 次或 40 Gy/20 次), 放疗结束 2 周后开始序贯多西他赛联合顺铂/卡铂联合恩度靶向化疗 4~6 周期(多西他赛 75 mg/m² 第 1 天给药, 顺铂 25 mg/m² 或卡铂 AUC 2 第 1~3 天给药, 恩度 15 mg 第 1~14 天给药, 每 3 周为 1 个疗程); 对照组, 先行 WBRT, 放疗结束 2 周后开始序贯多西他赛联合顺铂/卡铂方案化疗 4~6 个周期(放疗、化疗方案同试验组)。

1.3 研究终点

主要研究终点是颅内疾病无进展生存时间(intracranial progression-free survival, iPFS), 定义为从随机选择到颅内疾病进展或任何原因导致死亡的时间。次要研究终点有颅外疾病无进展生存时间(extracranial progression-free survival, ePFS), 定义为从随机选择到颅外疾病进展或任何原因导致死亡的时间。颅内缓解率(intracranial response rate, iRR), 定义为颅内病变对治疗完全或部分缓解患者总数占总病例数的比例。总缓解率(overall response rate, ORR), 定义为完全缓解和部分缓解患者总数占总病例数的比例。总生存期(overall survival, OS), 定义为从随机选择到因任何原因死亡的时间。完全缓解(complete response, CR), 定义为全部肿瘤病灶消失, 至少维持 4 周; 部分缓解(partial response, PR), 定义为肿瘤缩小 30% 或以上, 至少维持 4 周; 疾病进展(progressive disease, PD), 定义为病灶至少增加 20%, 或出现新病灶; 疾病稳定(stable disease, SD), 定义为非 PR 或 PD。疾病控制率(disease control rate, DCR), 定义为 CR+PR+SD。近期疗效按实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1 版)评价。不良反应按照 RTOG 放射损伤分级标准和 NCI-CTCAE v4.0 分级标准, 分为 0~4 度。

1.4 随访

根据 RECIST 1.1 版, 治疗期间每 6 周以及治疗结束后每 8 周对颅外病变进行 CT 复查, 对颅内病变进行 MRI 复查, 直到疾病进展或死亡。治疗期间每 3 周进行一次体格检查; 放疗期间每周复查 1 次血常规; 化疗期间, 给药前复查血常规、生化及肿瘤标志物, 给药第 8 天复查血常规。

1.5 统计学处理

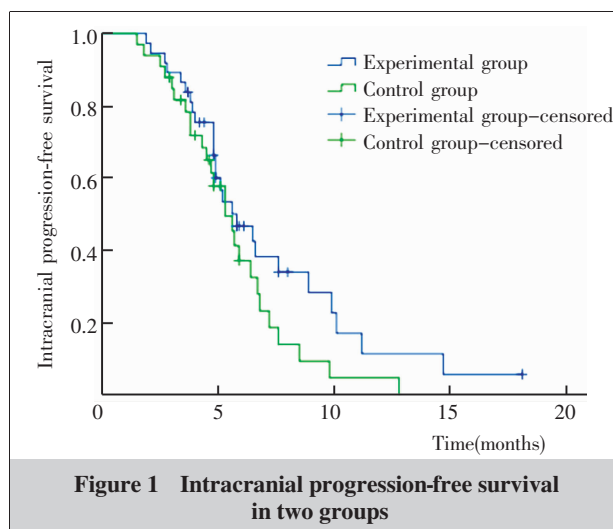
采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料两两比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检

验; 生存差异采用 Log-rank 检验; ORR、毒副反应组间率的比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析

截至 2021 年 1 月 9 日, 中位随访时间为 10.5 个月(2.5~18.1 个月), 70 例患者均完成治疗。试验组中位治疗持续时间为 3.2 个月(1.2~5.5 个月), 对照组为 2.9 个月(0.8~4.7 个月)。试验组中位 iPFS 为 5.8 个月(95%CI: 4.1~7.5), 对照组为 5.3 个月(95%CI: 4.3~6.3)(P=0.124), 两组的 iPFS 相当(Figure 1)。试验组中位 ePFS 为 4.8 个月(95%CI: 3.8~5.8), 对照组为 3.8 个月(95%CI: 3.5~5.1)(P=0.113), 两组的颅外 PFS 亦相当(Figure 2)。试验组中位 OS 为 10.1 个月(95%CI: 8.7~11.5), 对照组为 10.4 个月(95%CI: 8.8~12.0)(P=0.813)(Figure 3), 两组的 OS 同样相当。试验组和对照组相比, iRR 分别为 56.8% 和 42.4%(P=0.231); eRR 分别为 45.9% 和 30.3%(P=0.180); ORR 分别为 45.9% 和 27.3%(P=0.107); 差异均无统计学意义。疾病控制率方面, 试验组和对照组相比, 颅内病变 DCR 分别为 89.2% 和 78.8%(P=0.233); 颅外病变 DCR 分别为 75.7% 和 51.5%(P=0.035); 总 DCR 分别为 73.0% 和 45.5%(P=0.019); 试验组颅外 DCR 和总 DCR 高于对照组(Table 2)。治疗后脑水肿消退或减轻方面, 试验组明显优于对照组(P=0.038)(Table 3)。



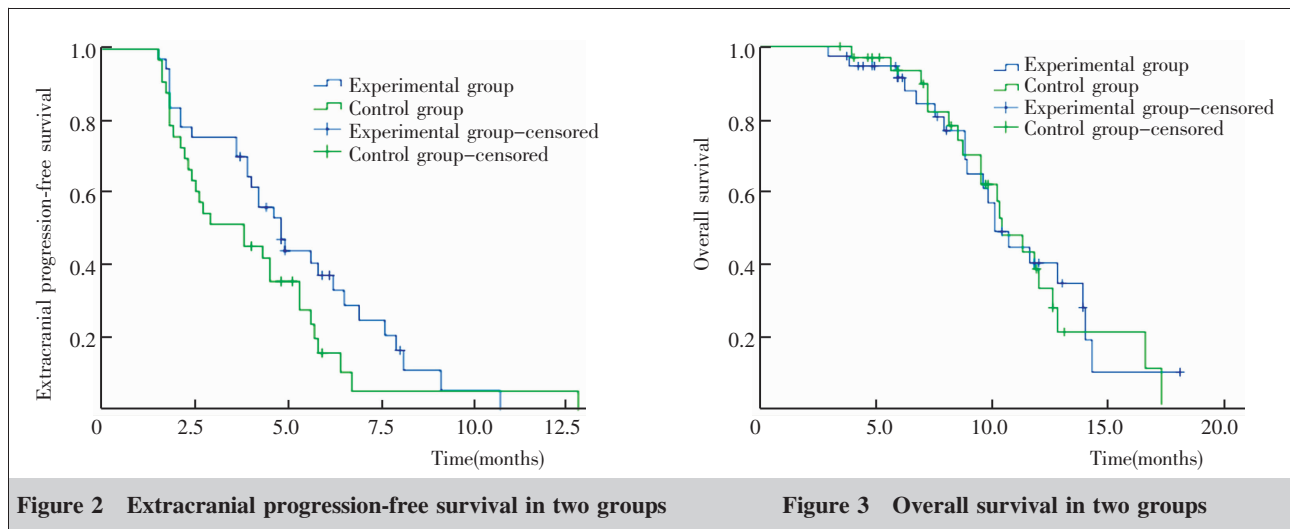


Table 2 Comparison of RR between two groups [n(%)]

Index	iRR			eRR			ORR		
	Experimental group (n=37)	Control group (n=33)	P	Experimental group (n=37)	Control group (n=33)	P	Experimental group (n=37)	Control group (n=33)	P
CR	3(8.1)	1(3.0)	0.691	0	0	—	0	0	—
PR	18(48.7)	13(39.4)	0.591	17(45.9)	10(30.3)	0.273	17(45.9)	9(27.3)	0.172
SD	12(32.4)	12(36.4)	0.925	11(29.7)	7(21.2)	0.589	10(27.0)	6(18.2)	0.552
PD	4(10.8)	7(21.2)	0.387	9(24.3)	16(48.5)	0.063	10(27.0)	18(54.5)	0.036
ORR	21(56.8)	14(42.4)	0.231	17(45.9)	10(30.3)	0.180	17(45.9)	9(27.3)	0.107
DCR	33(89.2)	26(78.8)	0.233	28(75.7)	17(51.5)	0.035	27(73.0)	15(45.5)	0.019

2.2 不良事件

两组患者均出现不同程度的不良事件,其中最常见均为脱发。常见 3~4 级不良事件为血液学毒性(包括白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少)及脱发。两组均无患者因不良事件而死亡,且两组间多数不良事件的发生率比较均无统计学差异($P>0.05$)(Table 4)。

3 讨论

目前,非小细胞肺癌多发脑转移患者综合治疗措施包括姑息放疗、靶向治疗、化疗和免疫治疗等。驱动基因阳性的非小细胞肺癌患者,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)

Table 3 Comparison of brain edema events after treatment in two groups[n(%)]

Brain edema	Experimental group (n=37)	Control group (n=33)	P
No	9(24.4)	2(6.0)	0.038
Yes			
Mild	16(43.2)	12(36.4)	
Mid-range	7(18.9)	9(27.3)	
Severe	5(13.5)	10(30.3)	

Table 4 Comparison of adverse events between two groups [n(%)]

Events	Experimental group (n=37)		Control group (n=33)	
	Grade 1~4	Grade 3~4	Grade 1~4	Grade 3~4
Leukopenia	22(59.5)	13(35.1)	18(54.5)	10(30.3)
Neutropenia	18(48.6)	12(32.4)	17(51.5)	10(30.3)
Anemia	12(32.4)	3(8.1)	10(30.3)	3(9.1)
Thrombocytopenia	9(24.3)	6(16.2)	6(18.2)	3(9.1)
Pyrexia	3(8.1)	0	3(9.1)	0
Nausea/Vomiting	14(37.8)	2(5.4)	15(45.5)	3(9.1)
Diarrhea	6(16.2)	1(2.7)	3(9.1)	0
Constipation	9(24.3)	0	6(18.2)	0
Increased aminotransferase level	2(5.4)	0	2(6.1)	0
Fatigue	14(37.8)	1(2.7)	14(42.4)	1(3.0)
Neurotoxicity	4(10.8)	0(0)	3(9.1)	0
Alopecia	37(100.0)	24(64.9)	33(100.0)	26(78.8)
Arrhythmia	4(10.8)	0	1(3.0)	0
Rash	5(13.5)	0	1(3.0)	0

等的个体化靶向治疗可使部分患者明显获益^[5-6],但对于驱动基因阴性的非小细胞肺癌的治疗,化疗和免疫治疗的单独治疗效果仍然有限,研究显示生存期不足8个月^[7]。2020年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)在指南中推荐姑息性 WBRT 序贯全身抗肿瘤治疗,作为驱动基因阴性或突变状态未明的非小细胞肺癌多发脑转移患者的标准治疗方案^[8]。寻找晚期非小细胞肺癌患者脑转移患者的有效的综合干预方法是临床研究者关注的重要方向。

抗血管生成治疗作为一种重要的抗肿瘤治疗方法,为肺癌脑转移患者提供了更多的治疗选择和希望。研究显示肿瘤浸润及转移与血管内皮生长因子过表达呈正相关,尤其是脑转移^[9-10]。血管内皮生长因子在脑转移瘤的血管生成、肿瘤生长及脑水肿的发生发展中扮演了关键的角色^[11]。抗血管内皮生长因子治疗不仅能抑制脑转移瘤生长,还能减轻瘤周水肿^[12]。2005年由孙燕院士牵头的一项Ⅲ期临床试验的结果显示,在长春瑞滨联合顺铂方案一线化疗的基础上联合重组人血管内皮抑素恩度,能延长晚期非小细胞肺癌患者的客观缓解率(35.4% vs 19.5%, $P<0.001$)、疾病控制率(73.3% vs 64.0%, $P=0.035$)和中位疾病进展时间(6.3个月 vs 3.6个月, $P<0.001$),且两组之间毒副反应无显著性差异^[13]。该研究结果显示恩度能明显提高晚期非小细胞肺癌患者的疗效。在本研究中,我们发现在晚期驱动基因阴性或突变状态未明的非小细胞肺癌脑转移患者中,应用重组人血管内皮抑素恩度联合 WBRT,并接受多西他赛联合顺铂/卡铂联合恩度方案序贯治疗4~6个周期,与对照组相比,eDCR和oDCR明显提高,但其他指标iPFS、ePFS、iRR、eRR、ORR、OS无明显差异,患者未能从中获益。

我们开展的驱动基因阴性或突变状态未明的多发脑转移的非小细胞肺癌的前瞻性随机对照临床研究,主要研究终点为iPFS。结果显示,试验组与对照组相比中位iPFS无统计学差异,中位无进展生存时间和中位生存期亦无统计学差异,在全脑放疗序贯化疗的基础上,恩度的加入并不能带来生存获益。在iORR、eORR和oORR方面,两组相比差异也均无统计学意义。疾病控制率方面,试验组和对照组相比,颅内病变疾病控制率无统计学差异。但试验组颅内

病变疾病控制率和总疾病控制率高于对照组。郑州大学第一附属医院放疗科吴竞等^[14]研究者采用恩度联合多西他赛、顺铂方案以及WBRT方案治疗非小细胞肺癌脑转移患者,发现与单纯放化疗相比,虽然有效率和局控率不能提高,但无进展生存时间和总生存时间明显延长。恩度联合WBRT及化疗组缓解率为79.2%,疾病控制率为95.8%;WBRT及化疗组缓解率为66.7%,疾病控制率为85.7%。两组间缓解率和疾病控制率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。研究组和对照组的中位无进展生存时间分别为12个月和8个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。与郑州大学第一附属医院的研究相比,我们的结果显示不管是试验组还是对照组在缓解率和生存方面的数据均稍差;但是因为考虑到患者入组标准的差异和治疗方案药物选择的差异,所以不具有比较性。我们更加关注的是驱动基因阴性(95.7%)和突变未明(4.3%)的晚期非小细胞肺癌患者。国内连云港市第一人民医院肿瘤放疗科一项80例非小细胞肺癌脑转移患者的临床研究,显示恩度联合WBRT与单用WBRT相比,两组在缓解率和总生存时间方面均无明显差异;减轻脑水肿方面联合组明显优于单纯放疗组;毒副反应方面两组相当^[15]。这些研究说明联合恩度治疗在改善脑水肿方面具有明显的优势,与我们的研究结果一致。同时,恩度的使用没有明显增加不良事件发生。

综上所述,对于驱动基因阴性或突变状态未明的非小细胞肺癌多发脑转移患者,在全脑放疗序贯化疗的基础上联合使用恩度,并不能带来iPFS、ePFS、OS、iRR、eRR等方面的获益,但提高了晚期非小细胞肺癌脑转移患者eDCR和oDCR,且不会增加不良事件发生率。对于驱动基因阴性或突变状态未明的非小细胞肺癌多发脑转移患者,如何在标准治疗的基础上进一步提高疗效,采用新的放疗模式、放疗剂量、联用其他抗血管靶向治疗药物、联用免疫治疗等值得进一步探索。

参考文献:

- [1] 石远凯,孙燕,于金明,等.中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017年版)[J].中国肺癌杂志,2017,20(1):1-13.
Shi YK, Sun Y, Yu JM, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of brain metastases of lung (2017 version)[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2017,

- 20(1):1-13.
- [2] Luo X, Andres ML, Timiryasova TM, et al. Radiation-enhanced endostatin gene expression and effects of combination treatment[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2005, 4(2): 193-202.
 - [3] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
 - [4] Das J, Samadder A, Das S, et al. Nanopharmaceutical approach for enhanced anti-cancer activity of betulinic acid in lung-cancer treatment via activation of parg; interaction with DNA as a target; -anti-cancer potential of nano-betulinic acid in lung cancer[J]. *J Pharmacopuncture*, 2016, 19(1): 37-44.
 - [5] 陆志琴, 蔡婧, 曾治民, 等. 敏感驱动基因阳性非小细胞肺癌脑膜转移药物治疗的管理[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(8): 710-718.
Lu ZQ, Cai J, Zeng ZM, et al. Management of drug therapy for leptomeningeal metastasis of sensitive driver gene positive non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2020, 23(8): 710-718.
 - [6] Bubendorf L, Buttner R, Al-dayel F, et al. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations[J]. *Virchows Arch*, 2016, 469(5): 489-503.
 - [7] 张爽, 柳菁菁, 杨长良, 等. 驱动基因阴性非小细胞肺癌脑转移免疫治疗的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(8): 610-614.
Zhang S, Liu JJ, Yang CL, et al. Research progress of immunotherapy for brain metastases in patients with drive gene negative NSCLC[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2018, 21(8): 610-614.
 - [8] Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, Version 1. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(12): 1464-1472.
 - [9] Lin M, Lin HZ, Ma SP, et al. Vascular endothelial growth factor-A and -C: expression and correlations with lymphatic metastasis and prognosis in colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1): 151-158.
 - [10] 张志强, 赵洪洋, 朱贤立. 脑转移瘤血管内皮生长因子与脑水肿和血管形成的关系 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2000, 5(1): 42-44.
Zhang ZQ, Zhao HQ, Zhu ZL. The relationship of vascular endothelial growth factors to angiogenesis and peritumoral vasogenic brain edema in metastatic brain tumor[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosurgery*, 2000, 5(1): 42-44.
 - [11] Hou J, Kshetry VR, Selman WR, et al. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: the emergence of vascular endothelial growth factor-directed therapy[J]. *Neurosurg Focus*, 2013, 35(6): E2.
 - [12] Yin JJ, Zhang L, Munasinghe J, et al. Cediranib/AZD2171 inhibits bone and brain metastasis in a preclinical model of advanced prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8662-8673.
 - [13] 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 Y, 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]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2005, 8(4): 283-290.
 - [14] 吴亮, 樊锐太, 王鑫, 等. 重组人血管内皮抑素联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移[J]. *河南医学研究*, 2014, 23(1): 51-53.
Wu J, Fan RT, Wang X, et al. Recombinant human endostatin combined with radiotherapy and chemotherapy for brain metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Henan Medical Research*, 2014, 23(1): 51-53.
 - [15] Jiang X, Ding M, Qiao Y, et al. Recombinant human endostatin combined with radiotherapy in the treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(7): 630-636.