

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.008

• 临床研究 •

红色诺卡氏菌细胞壁骨架辅助治疗肿瘤作用的研究个例分析及文献复习*

万璐¹ 白春梅² 葛郁平² 李宁宁² 周娜² 王颖轶^{2Δ}

(北京协和医院 1 内科; 2 肿瘤内科 北京 100730)

摘要 目的:探究红色诺卡氏菌细胞壁骨架(Nocardia rubra cell wall skeleton, N-CWS)辅助治疗肿瘤作用的研究。**方法:**在北京协和医院肿瘤内科近 5 年收治的实体肿瘤患者中,选取愿意接受 N-CWS 辅助治疗的患者,皮下注射红色诺卡氏菌细胞壁骨架(商品名艾克佳),200~400 μg/次,每周 2 次,监测其肿瘤标志物血清癌胚抗原(serum carcinoembryonic antigen, CEA)、影像学及体力状况评分(eastern cooperative oncology group, ECOG 评分)等变化,评估 N-CWS 疗效。**结果:**病例 1 加用 N-CWS 后 CEA 下降并保持低值 4 月左右, ECOG 评分保持在 0~1 分。病例 2 加用 N-CWS 后 CEA 下降并维持稳定 2 月, ECOG 0~1 分,患者自觉使用后体力较前好转。病例 3 在化疗 6 程后 CEA 保持最低,并保持稳定 1 个月。 ECOG 保持在 0~2 分。病例 1 和病例 2 的 CEA 保持稳定的时间长于病例 3,且 ECOG 评分保持低于病例 3。**结论:**使用 N-CWS 辅助治疗肿瘤,患者 CEA 水平下降,体力状况改善,显著的改善了患者的症状。

关键词:红色诺卡氏菌细胞壁骨架;抗肿瘤;临床疗效

中图分类号:R730.5;R927 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)21-4042-04

Study on the Role of Nocardia Rubra Cell Wall Skeleton in Adjuvant Treatment of Tumors (Case Analysis)*

WAN Lu¹, BAI Chun-mei², GE Yu-ping², LI Ning-ning², ZHOU Na², WANG Ying-yi^{2Δ}

(1 Department of Internal Medicine, 2 Department of Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, 100730, China)

ABSTRACT Objective: Study on the role of Nocardia rubra cell wall skeleton (N-CWS) in adjuvant treatment of tumors. **Methods:** Among patients with solid tumors treated by the Department of Oncology, Peking Union Medical College Hospital in the past 5 years, patients who were willing to receive N-CWS adjuvant therapy were subcutaneously injected with Nocardia red cell wall skeleton (brand name Aikejia), 200~400 μg / time Twice a week, monitor the changes in tumor markers serum carcinoembryonic antigen (CEA), imaging and physical condition scores to evaluate the efficacy of N-CWS. **Results:** After the addition of N-CWS to Case 1, CEA decreased and remained low for about 4 months, and the ECOG score remained at 0 to 1. In case 2, CEA decreased and remained stable for two months after N-CWS was added, and ECOG was 0 to 1 point. The patient's physical strength improved after using the consciousness. The CEA of case 3 remained minimum after 6 cycles of chemotherapy and remained stable for 1 month. ECOG stays at 0 ~ 2 points. The CEA of cases 1 and 2 remained stable for higher than case 3, and the ECOG score remained lower than case 3. **Conclusions:** With the use of N-CWS as an adjuvant therapy for tumors, the CEA level of patients decreased, and the patient's physical condition improved, which significantly improved the patient's symptoms.

Key words: Nocardia rubra cell wall skeleton; Antitumor; Clinical efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R730.5; R927 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)21-4042-04

前言

红色诺卡氏菌细胞壁骨架(Nocardia rubra cell wall skeleton, N-CWS)主要成份为诺卡氏菌菌酸、阿拉伯半乳糖和粘肽。文献报道 N-CWS 对肿瘤细胞的生长和转移有抑制和治疗作用,对致癌剂诱发肿瘤亦有预防作用。目前主要用于各种肿

瘤引起的胸水、腹水的控制,以及肺癌、恶性黑色素瘤、膀胱癌、恶性淋巴瘤、晚期胃癌和食道癌等辅助治疗^[1-4]。N-CWS 作为一种生物反应调节剂,主要通过增强巨噬细胞、T 细胞和自然杀伤细胞的免疫活性,产生非特异性的细胞杀伤作用,并能诱导体内产生内源性干扰素、LAK 细胞和肿瘤坏死因子等。结合化疗或通过瘤内、皮下或胸膜腔内注射 N-CWS,可以提高晚期肿

* 基金项目:中国医学科学院青年基金项目(2017320001)

作者简介:万璐(1988-),女,博士,住院医师,研究方向:肺癌,电话:18910742599, E-mail: wanlu8805@163.com

Δ 通讯作者:王颖轶(1977-),男,博士,副主任医师,研究方向:肺癌,电话:18657812022, E-mail: waltwy@163.com

(收稿日期:2020-03-28 接受日期:2020-04-23)

瘤患者的生存率,诱导细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF、干扰素的分泌^[5]。此外,N-CWS 对人乳头状瘤病毒感染有清除作用^[6,7],并可在高危人群中起到预防癌症的作用^[8]。国内研究者通过体外血清试验证实其对肿瘤细胞的抑制率可达 18%~30%,发现具有抑制癌细胞,防止肿瘤复发,延长患者存活期^[9]。但是在近年来 N-CWS 对实体肿瘤中的应用报道不多,因此,本研究通过对实体肿瘤患者使用 N-CWS,观察其对肿瘤患者疾病进展时间及体力状况的影响,了解其辅助抗肿瘤的疗效,并通过文献复习了解其抗肿瘤作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在北京协和医院肿瘤内科近 5 年收治的实体肿瘤患者中,选取愿意接受 N-CWS 辅助治疗的患者 2 例。

病例 1:女性,38 岁,2015 年 2 月以右上腹痛起病,肿瘤标志物:CEA 1310.0 ng/mL。胸部 CT:左肺尖占位,恶性病变不排除;双肺多发微小结节影,肺内转移可能;双侧胸膜增厚;双侧颈根部淋巴结肿大,淋巴结转移可能。腹部 CT 平扫:肝脏多发占位性病变。PET/CT:1.左上肺代谢增高灶,子宫左前方代谢增高灶(与肠道关系密切),均考虑恶性病变可能性大。2.肝左右叶多发代谢异常增高灶,肝转移可能性大。双侧锁骨上及腹膜后多发淋巴结转移。左侧第 2 前肋、第 5 胸椎右侧横突、左侧髂骨、左侧股骨上端、右侧枕骨等多发骨转移。3.大脑皮层表面多发点状代谢增高灶,不排除脑膜转移。

病例 2:女性,62 岁,2015 年 10 月体检发现 CEA 升高,196.40 ng/mL。胃镜提示:胃体粘膜轻度水肿、点片状充血,中下部大弯侧皱襞明显肿胀,其中 1 条皱襞顶端线形溃疡,上覆黄白苔,活检 2 块、质软;肿胀皱襞延伸至胃角切迹,胃角切迹至胃窦前壁、小弯侧可见巨大浸润性生长之溃疡病灶约 3×4 cm,质脆触之易出血,上覆污秽苔,底部凹凸不平结节感,周围粘膜隆起呈堤样,可见皱襞集中;于溃疡边缘活检 6 块、质脆,胃窦后壁可见外压性改变。

病例 3:女性,47 岁,2016 年 1 月经 CT 检查显示肝脏叶巨块型肝癌,大小 80 mm×71 mm,左叶肿块大小 11 mm×12 mm,胆囊增大,胆囊壁水肿,脾肿大,巨块型肝癌压迫门静脉、胆总管。1 周后进行手术,超声治疗。

1.2 手术方法

患者 1 术后行第 1~5 次培美曲塞(500 mg/m², 770 mg d1)+顺铂(75 mg/m², 40 mg d1-2)化疗,5 程后评估疗效 PR,CEA 逐渐下降至 126 ng/mL。于 20 d 左右后行第 6~12 程维持化疗(培美曲塞 770 mg d1)。进行 12 程化疗。在此基础上皮下注射 N-CWS,200~400 μg/次,每周 2 次,监测其肿瘤标志物、影像学及体力状况评分等变化,评估 N-CWS 疗效。

患者 2 于术后第 1、2 程 SOX 辅助化疗,具体为:乐沙定 150 mg d1,维康达 3# bid d1-14。监测 CEA 均正常,第 1 程辅助放疗,照射瘤床区及邻近淋巴结引流区 45Gy/25 次,查 CEA 101.6 ng/mL。开始加用 N-CWS 皮下注射 200 μg/次,每周 2 次,监测其肿瘤标志物、影像学及体力状况评分等变化,评估 N-CWS 疗效。

患者 3:超声治疗后化疗,患者第 1、2 d,予 5-氟尿嘧啶

400 mg/m² 静脉推注治疗;1200 mg/m² 5-氟尿嘧啶,持续静脉滴注 22 h,奥沙利铂 85 mg/m²+亚叶酸钙 400 mg/m² 静脉滴注治疗,持续化疗 6 个疗程(3 周为 1 个疗程)。但是不给予 N-CWS 治疗,监测其肿瘤标志物、影像学及体力状况评分等变化。

1.3 观察指标

对 3 例患者化疗后进行肿瘤部位穿刺活检,观察分析其病理结果、免疫组化结果、病理组织基因检测结果、穿刺组织二代测序结果、检测肿瘤标记物的水平。

2 结果

病例 1 经肝穿刺活检,病理结果:转移性大细胞分化不良癌,伴有少量细胞内粘液。结合特染及免疫组化,考虑来源于肺。免疫组化结果:AE1/AE3(+),TTF-1(+),CK7(+),CEA(+),CK19(+),CK20(-)。病理组织基因检测结果:ROS1(-),ALK-D5F3(HC)(-),K-ras(-),B-raf V600 突变(-),检测到 EGFR exon 20 T790M 和 EGFR exon 21 L858R 突变。穿刺组织二代测序结果:EGFR 21 号外显子(G 突变 A)和 20 号外显子(T 突变 G)点突变,P53 8 号外显子点突变(G 突变 T)。8 程化疗后评估为 PR,CEA 维持在 40.53~49.96 ng/mL。2016.2 出现左侧肩胛骨及髂骨疼痛,第 12 程化疗后复查 CEA 逐渐升高至 230.9 ng/mL,全身 PET/CT 提示病情进展。血液基因检测(NGS 法):EGFR exon20 T790M 突变频率 8.6%;EGFR exon21 L858R 突变频率 6.8%。2016.4.30 起予 AZD9291 80 mg qd 治疗,疼痛好转,CEA 下降至 38.28 ng/mL,至 2016.9 开始出现胸部疼痛,2016 年 10 月 CEA 升高至 69.53~73.83 ng/mL,PET/CT 可见新增 T8 椎体代谢增高灶,扫描野内双侧股骨骨髓腔内代谢增高,均考虑转移。再行血液基因检测,无突变。在 AZD9291 80 mg qd 治疗基础上,2016.10.26 开始胸部及 T8 骨转移灶放疗,疼痛缓解,CEA 下降至 16.15~22.41 ng/mL。2017.5 复查血液基因检测(NGS 法)未见突变。监测 CEA 有上升趋势,升至 39.08 ng/mL,加用 N-CWS 后,CEA 下降至 21.2~25.33 ng/mL,维持 4 个月左右后 CEA 开始升高。结果显示病例 1 加用 N-CWS 后 CEA 下降并保持低值 4 月左右,ECOG 保持在 0~1 分。

病例 2 于 2016 年 10 月行胃镜活检,病理:(胃窦胃角)中-低分化腺癌,部分为印戒细胞癌;(胃体下部大弯侧)中-低分化腺癌。腹盆增强 CT+胃重建:胃窦、幽门部胃壁不规则增厚伴异常强化,考虑胃 CA 可能性大,浆膜面略毛糙;贲门下、肝胃韧带、幽门上、幽门下、胃小弯及大弯侧、腹膜后及盆腔多发肿大淋巴结,部分融合成片,考虑淋巴结转移可能性大;局部包绕左肾动、静脉,左肾静脉局部管腔稍欠规则。2016 年 11 月查 CEA 313.20 ng/mL。胃镜活检病理 HER-2 免疫组化(-)。头平扫+增强 MRI、全身骨扫描(-)。胸部 CT:左肺上叶舌段微结节。2 程化疗后 CEA 降至 35.20 ng/mL,4 程后 CEA 6.84 ng/mL,6 程后 CEA 6.84 ng/mL。胃窦、幽门部胃壁不规则增厚伴钙化及异常强化,范围较前略减小;病灶周围淋巴结转移较前略减小。术后病理示(远端胃)胃壁组织中见灶性粘液腺癌及少许散在印戒细胞癌残留,侵及肌层,肿瘤治疗部分反应(CAP2),两断端未见癌;淋巴结显慢性炎,部分淋巴结内可见坏死、胆固醇结晶及多量泡沫细胞聚集(8A 组 0/3、第九组 0/6、第七组 0/3、第三组 0/1、胆囊周 0/1、小弯侧 0/9、大弯侧 0/11);网膜组织未见特

殊;慢性胆囊炎,断端未见特殊;免疫组化:AE1/AE3(-)。ERCC 1(散在+),Her-2(0), β -catenin(膜+)。术后 CEA(-)。于术后第 1、2 程监测 CEA 均正常,第 1 程辅助放疗,CEA 101.6 ng/mL,胸腹盆增强 CT 示胃癌术后改变,胆囊术后,腹腔内脂肪间隙密度增高,大致同前。加用 N-CWS 复查 CEA 83.14 ng/mL,维持 2 月,复查 CEA 130.7 ng/mL,考虑病情进展。病例 2 加用 N-CWS 后 CEA 下降并维持稳定 2 月,ECOG 0~1 分,患者自觉使用后体力较前好转。

病例 3 行肝穿刺活检,病理结果:肝细胞性肝癌,术前辅助检查胃镜未见明显异常,术后行 1 个疗程的化疗,出现不明原因的腹部不适、反酸等症状,疾病进展。治疗 6 个疗程后,CT 结果显示:肿块回升显著增强,血流明显减少,胆囊大小恢复正常,胆囊壁水肿明显减轻,脾脏恢复正常,1 年后复查肿块大小缩小到 36 mm×32 mm,内不显示动脉血供,胆囊壁水肿消失,未发现左叶肿块。2 程化疗后 CEA 降至 78.42 ng/mL,4 程后 CEA 39.14 ng/mL,6 程后 CEA 18.42 ng/mL,并保持稳定 1 个月。ECOG 保持在 0~2 分,患者的体力状况改善缓慢。

病例 1 和病例 2 的 CEA 保持稳定的时间长于病例 3,且 ECOG 保持评分保持低于病例 3。

3 讨论

N-CWS 是一种非特异性免疫增强剂。Azuma 等研究了 8 种诺卡氏菌制剂对肥大细胞瘤细胞介导的细胞毒效应,筛选结果认为 N-CWS 作用最强^[10]。许多实验表明 N-CWS 对多种肿瘤有明显的抑癌作用。一项 N-CWS 和 Tegafur 用于胃癌的术后辅助免疫化疗的随机对照研究,发现免疫化疗组患者总生存率明显高于化疗组,且与化疗组相比,免疫化疗组 III 期+IV 期胃癌患者生存率显著提高。化疗组术后 5 年生存率为 60.2%,免疫化疗组为 73.2%。在 III 期+IV 期患者中,两组患者的 5 年生存率分别为 28.8%和 52.4%^[11]。另一项对可手术肺癌患者分别进行化疗和化疗免疫治疗,免疫治疗包括在胸膜腔内灌注 N-CWS,然后在皮下连续注射 N-CWS。结果发现对照组和 N-CWS 组远处转移率分别为 34.0%和 18.9%,对照组局部复发率 14.9%,而 N-CWS 组没有观察到局部复发^[12]。

经 N-CWS 处理的胸膜淋巴细胞培养液中除了含有干扰素外,还含有巨噬细胞活化因子。这些结果提示直接和间接的巨噬细胞激活是 N-CWS 对恶性胸腔积液具有临床疗效的部分机制^[13]。N-CWS 不仅活化巨噬细胞,还参与活化细胞毒性 T 细胞^[14-16]。动物实验证明,N-CWS 能促进提高 CD3、CD4、CD8 T 细胞亚群的比例,提高 LAK 细胞的前体、NK 细胞和 T 细胞亚群的数量^[17-19]。自然杀伤细胞、T 细胞是 LAK 细胞的主要前体细胞^[20,21]。自然杀伤细胞、T 细胞与 IL-2 孵育后,诱导为 LAK 细胞,可以溶解多种肿瘤细胞^[22,23],N-CWS 可增强 LAK 细胞的体内诱导过程^[24]。

CEA 是目前临床上研究最广泛的肿瘤标记物之一,主要用于检测消化道恶性肿瘤^[25,26],但是在 N-CWS 抗肿瘤研究中,目前国内外没有专门的进行检测其水平。本研究结果显示 3 个病例的 CEA 水平经过化疗后均降低,且经 N-CWS 处理的病例 1 和病例 2 的 CEA 保持稳定的时间长于病例 3,且 ECOG 保持评分保持低于病例 3,说明使用 N-CWS 后,能够有效的抑制

肿瘤细胞的增殖,提高患者的免疫功能,从而稳定肿瘤,使得体内 CEA 水平保持稳定,且有效改善患者的活动能力水平,使患者尽早离开病床,开始活动。N-CWS 不仅有辅助抗肿瘤作用,还可改善患者体力状况,提高生活质量。本研究 N-CWS 治疗后,患者自觉使用后体力较前好转,与邱立华等^[27]研究类似,发现口服 N-CWS 不但可以增加化疗的临床受益率、延长化疗后缓解时间,还可以改善患者的生活质量。

从最早的放化疗,到靶向治疗,再到化疗联合抗 EGFR 治疗或化疗联合抗 PD-1 治疗,肿瘤患者的 PFS、OS 有了一次又一次的提高^[28-30]。未来可能会有更多更好的联合治疗方式出现,如抗 PD-1 联合抗 EGFR 治疗、抗 PD-1 联合疫苗治疗等。而 N-CWS 作为一种免疫调节剂,可有效延缓患者疾病进展,预防高危人群的肿瘤发生,并改善生活质量,在未来联合免疫治疗中可作为一种选择。而且其副作用小,耐受性好,个别患者可有局部注射部位红肿或发热,对一般情况较差,其他治疗难以耐受的患者,具有重要意义。使用 N-CWS 联合化疗或抗 PD-1 或抗 EGFR 治疗是否能取得更好的疗效,延长患者 PFS 及 OS,有待于进一步的临床实验数据。

综上所述,使用 N-CWS 辅助治疗肿瘤,患者 CEA 水平下降,体力状况改善,显著的改善了患者的症状。

参考文献(References)

- [1] 王益寿. 医用生物制品学 [M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1992: 642-644
- [2] Ohno R, Nakamura H, Koderu Y, et al. Randomized controlled study of chemotherapeutic of acute myelogenous leukemia (AML) in adults with Nocardia rubra cell-wall skeleton and irradiated allogeneic AML cells[J]. Cancer, 2015, 57(8): 1483-1488
- [3] Yi Wang, Ying Hu, Ben Ma, et al. Nocardia rubra cell wall skeleton accelerates cutaneous wound healing by enhancing macrophage activation and angiogenesis[J]. J Int Med Res, 2018, 46(4): 2398-2409
- [4] Meng Y, Sun J, Wang X, et al. The biological macromolecule Nocardia rubra cell-wall skeleton as an avenue for cell-based immunotherapy[J]. J Cell Physiol, 2019, e28182. [Epub ahead of print]
- [5] Rohde D, Gastl G, Biesterfeld S, et al. Local expression of cytokines in rat bladder carcinoma tissue after intravesical treatment with Nocardia rubra cell wall skeleton and bacille-calmette-guerin [J]. Urol Res, 1997, 25(1): 19-24
- [6] Zhao J, Du H, Liao Q. Effect of Nocardia rubra cell wall skeleton on the growth of HeLa cell line infected with HPV[J]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2007, 21(1): 20-22
- [7] Zhao J, Zhan S, Li X, et al. Effect of Nocardia rubra cell wall skeleton (Nr-CWS) on oncogenicity of TC-1 cells and anti-human papillomavirus effect of Nr-CWS in lower genital tract of women[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2007, 21(4): 340-342
- [8] Yamakido M, Ishioka S, Hozawa S, et al. Effect of Nocardia rubra cell-wall skeleton on cancer prevention in humans [J]. Cancer Immunol Immunother, 1992, 34(6): 389-392
- [9] 饶桂强, 潘梅萍, 谢必峰. N-CWS-PG 的分离鉴定及抑瘤实验研究 [J]. 药物生物技术, 2016, 2: 116-120
- [10] Azuma I, Taniyama T, Yamawaki M, et al. Adjuvant and antitumor activities of nocardia cell wall skeletons[J]. Gann, 1976, 67: 733-736

- [11] Koyama S, Ozaki A, Iwasaki Y, et al. Randomized controlled study of postoperative adjuvant immunochemotherapy with Nocardia rubra cell wall skeleton (N-CWS) and Tegafur for gastric carcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 1986, 22(2): 148-154
- [12] Yasumoto K, Yaita H, Ohta M, et al. Randomly controlled study of chemotherapy versus chemoimmunotherapy in postoperative lung cancer patients[J]. Cancer Res, 1985, 45(3): 1413-1417
- [13] Sakatani M, Ogura T, Masuno T. Effect of Nocardia rubra cell wall skeleton on augmentation of cytotoxicity function in human pleural macrophages[J]. Cancer Immunol Immunother, 1987, 25(2): 119-125
- [14] Kagawa K, Yamashita T, Tsubura E. Inhibition of pulmonary metastasis by Nocardia rubra cell wall skeleton, with special reference to macrophage activation[J]. Cancer Res, 1984, 44(2): 665-670
- [15] Yi Wang, Ying Hu, Ben Ma, et al. Nocardia rubra cell wall skeleton accelerates cutaneous wound healing by enhancing macrophage activation and angiogenesis[J]. J Int Med Res, 2018, 46(6): 2398-2409
- [16] 崔喆, 李黎明, 吴明明, 等. N-CWS 对小鼠膀胱癌抑癌效应的影响 - 白细胞介素 2 水平及自然杀伤细胞活性观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 1999, 14(2): 73-76
- [17] Wang G, Wu J, Miao M, et al. Nocardia rubra cell-wall skeleton promotes CD4⁺ T cell activation and drives Th1 immune response[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 101: 398-407
- [18] Chen L, Liu F, Xiao RL, et al. Research advances in microbial ecology for N-removal in constructed wetlands [J]. Acta Ecologica Sinica, 2017, 37(18): 615-619
- [19] Tao Y, Wang G, Zhai J, et al. Functional modulation of CD8⁺T cell by approved novel immune enhancer: Nocardia rubra Cell-Wall Skeletons (Nr-CWS)[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78: e106023
- [20] Yang J, Mule J, Rosenberg S. Murine lymphokine-activated killer (LAK) cells: phenotypic characterization of the precursor and effector cells[J]. J Immunol, 1986, 137: 715-722
- [21] Salup R, Mathieson B, Wiltrout R. Precursor phenotype of lymphokine-activated killer cells in the mouse [J]. J Immunol, 1987, 3: 635-639
- [22] Brenner M, McLean J, Scheft H, et al. Two forms of the T-cell receptor 7 protein found on peripheral blood cytotoxic T-lymphocytes [J]. Nature (Lond.), 1987, 325: 689-694
- [23] Gerosa F, Tommasi M, Spiazzi A, et al. Heterogeneity of lymphokine-activated killer (LAK) populations at the clonal level: both NK and CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ clones efficiently mediate tumor cell killing[J]. Clin Immunol. Immunopathol, 1988, 49: 91-100
- [24] Kawase I, Komura K, Shirasaka T, et al. Synergy of Nocardia rubra cell wall skeleton and interleukin 2 in the in vivo induction of murine lymphokine-activated killer cell activity [J]. Jpn J Cancer Res, 1989, 80: 1089-1097
- [25] Duffy Michael J. Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? [J]. Clinical Chemistry, 2020, 47(4): 624-630
- [26] Amish Acharya, Sheraz R Markar, Michael Matar, et al. Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancers: Surgeon Perceptions and Cost-Benefit Trade-Off Analysis [J]. Annals of Surgical Oncology, 2016, 24(5): 1-9
- [27] 邱立华, 王华庆. 口服红色诺卡氏菌细胞壁骨架制剂联合化疗对恶性肿瘤患者生活质量及体质状态的影响 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(26): 5505-5506
- [28] Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(11): 1707-1712
- [29] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19): 2197-2204
- [30] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1497-1508