

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.003

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.003>

## 贝伐单抗联合吉非替尼一线治疗晚期 EGFR 突变的肺腺癌的临床观察

董磊

(海港医院肿瘤科, 河北 秦皇岛 066000)

**[摘要]** 目的: 观察贝伐单抗联合吉非替尼一线治疗晚期表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的肺腺癌的临床疗效。方法: 纳入2016年1月至2018年12月海港医院收治的EGFR突变的晚期肺腺癌患者101例, 根据治疗方法不同分组, 其中采取贝伐单抗联合吉非替尼治疗的52例纳入观察组, 仅予以吉非替尼单药治疗的49例纳入对照组。比较两组客观缓解率(objective remission rate, ORR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和生活质量改善情况, 比较两组血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)和糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平, 并观察两组治疗安全性。结果: 观察组ORR为69.23%, 高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组PFS、OS分别为(15.4±4.2)、(24.8±6.9)个月, 均高于对照组的(10.3±3.1)、(18.2±5.5)个月, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组生活质量改善优于对照组( $P < 0.05$ ), 血清CEA、CYFRA21-1、CA125水平均低于对照组(均 $P < 0.05$ )。观察组皮肤黏膜损害、肝损害、肾损害等发生率均略高于对照组, 但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。结论: 贝伐单抗联合吉非替尼一线治疗EGFR突变的晚期肺腺癌疗效优于单药吉非替尼, 可有效延长生存期, 改善生活质量, 且不会明显增加毒副作用。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 肺腺癌; EGFR突变; 酪氨酸激酶抑制剂; 贝伐单抗; 生存期; 生活质量

## Clinical observation of bevacizumab combined with gefitinib in first-line treatment of advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutation

DONG Lei

(Oncology Department, Haigang Hospital, Qinhuangdao Hebei 066000, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinical efficacy of bevacizumab combined with gefitinib in the first-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant lung adenocarcinoma. **Methods:** A total of 101

收稿日期 (Date of reception): 2022-04-06

通信作者 (Corresponding author): 董磊, Email: zhongliuikedl@163.com

基金项目 (Foundation item): 秦皇岛市科学技术局项目 (201902A113)。This work was supported by the Qinhuangdao Science and Technology Bureau Project, China (201902A113).

patients with advanced lung adenocarcinoma with *EGFR* mutation admitted to Haigang Hospital from January 2016 to December 2018 were enrolled and divided into groups according to different treatment methods. Among them, 52 cases treated with bevacizumab combined with gefitinib were included in the observation group, and 49 cases treated with gefitinib alone were included in the control group. The objective remission rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and quality of life improvement were compared between the 2 groups. The serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and carbohydrate antigen 125 (CA125) were compared between the 2 groups, and the therapeutic safety of the 2 groups was observed. **Results:** The ORR rate of the observation group was 69.23%, which was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The PFS and OS in the observation group were (15.4±4.2) and (24.8±6.9) months, respectively, which were higher than (10.3±3.1) and (18.2±5.5) months in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the improvement of quality of life in the observation group was better than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the levels of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 were lower than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). The incidences of skin and mucosa damage, liver damage, and kidney damage in the observation group were slightly higher than those in the control group, but the difference was not statistically significant (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The efficacy of bevacizumab combined with gefitinib in the first-line treatment of advanced lung adenocarcinoma with *EGFR* mutation is better than that of gefitinib alone, which can effectively prolong the survival period and improve the quality of life without significantly increasing the toxic and side effects.

**Keywords** non-small cell lung cancer; lung adenocarcinoma; *EGFR* mutation; tyrosine kinase inhibitor; bevacizumab; survival period; quality of life

肺癌是中国乃至全球发病率、病死率均居于首位的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占85%，确诊时约75%的患者已为晚期，5年生存率低于20%<sup>[1-2]</sup>。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)目前已成为临床治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因突变阳性晚期NSCLC的一线药物，已获批在中国临床应用的第1代EGFR-TKI包括吉非替尼、埃克替尼等。报道<sup>[3-4]</sup>显示：吉非替尼等第1代EGFR-TKI治疗晚期EGFR基因突变的晚期NSCLC疗效确切，但其耐受性是制约疗效的重要因素，如何减少其耐受性，进一步提高疗效，延长患者生存期是目前亟待解决的问题。研究<sup>[5-6]</sup>指出联合治疗策略可能有助于解决问题，如EGFR-TKI与化疗或放疗进行联合应用，以及联合应用贝伐单抗等。贝伐单抗是作为一种人源化抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的单克隆抗体，属于血管生成抑制剂，在晚期NSCLC中有着广泛应用<sup>[7]</sup>。但目前，关于贝伐单抗联合EGFR-TKI治疗EGFR突变的晚期NSCLC的疗效尚存争议<sup>[8-9]</sup>。本研究旨在观察贝伐单抗联合吉非替尼一线治疗

EGFR突变的晚期肺腺癌的疗效，为临床提供一定参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2016年1月至2018年12月海港医院收治的EGFR突变的NSCLC(肺腺癌)患者。纳入标准：1)经病理检查确诊为晚期(III期或IV期)肺腺癌，至少有1个可测量的病灶；2)存在EGFR基因突变，为19号外显子缺失或21号外显子L858R点突变；3)初治患者；4)卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分不低于70；5)预计生存期大于3个月；6)年龄处于18~75岁。排除标准：1)继发性肺癌；2)伴严重肝肾功能障碍；3)有活动性出血或凝血功能障碍；4)有严重过敏史；5)合并活动性结核病或其他严重感染；6)合并其他肿瘤；7)非常见EGFR突变；8)同时采取了贝伐单抗或吉非替尼以外的其他抗肿瘤手段；9)临床资料不完整。按以上标准，共纳入101例，根据治疗方法不同分组，其中采取贝伐单抗联合吉非替尼治疗的52例纳入观察组，仅予以吉非替尼单药治疗的49例纳入对照组。本研究符合伦理并通过海

港医院医学伦理委员会审批, 患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

对照组予以吉非替尼(注册证号H20090760, 英国AstraZeneca KK)口服, 250 mg/次, 1次/d, 直至疾病进展(progress disease, PD)。在对照组基础上, 观察组还予以贝伐单抗[批准文号S20120069, 瑞士Roche Pharma (Switzerland) Ltd.]静脉输注, 每次剂量为15 mg/kg, 以21 d为1个周期, 直至疾病出现进展或发生不可耐受的不良反应。

## 1.3 观察指标

1) 临床疗效。包括近期疗效及远期生存情况, 参照实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1)<sup>[10]</sup>进行近期客观疗效评价, 分完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、PD, 并计算客观缓解率(objective remission rate, ORR),  $ORR = (CR \text{例数} + PR \text{例数}) / \text{总例数}$ ; 远期疗效指标为无进展生存期(progression-free survival, PFS)与总生存期(overall survival, OS), PFS是指由治疗开始到肿瘤出现进展或者患者死亡所经历的时间, OS是指从本次治疗开始到患者死亡或末次随访所经历的时间, 随访截止时间为2021年12月。2) 生存质量。采用KPS评分对患者治疗后生存质量改善情况进行评价, KPS评分相比治疗前增加10分以上判定为提高, 降低10分以上为降低, 处于二者之间为稳定。3) 血清肿瘤标志物。于治疗前和治疗后, 采集患者外周静脉血5 mL, 以3 000 r/min, 离心10 min( $r=10$  cm), 分离上层血清, 采用酶联免疫吸附法进行癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)

的测定, 采用放射免疫法进行细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)和糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)的测定。4) 安全性。记录两组治疗期间不良反应情况。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS26.0统计软件进行分析。计量资料采取均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )形式进行描述, 比较采用两独立样本 $t$ 检验(组间对比)或配对 $t$ 检验(组内比较); 计数资料采取例(%)进行描述, 有序分类资料(等级资料)采用秩和检验, 无序分类资料用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法; 采用Kaplan-Meier进行生存曲线分析, 用log-rank检验进行组间比较; 采用Cox比例风险模型对可能影响预后的因素进行多变量回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ , 表1)。

### 2.2 临床疗效

秩和检验结果显示: 观察组近期疗效优于对照组; 观察组ORR为69.23%, 高于对照组( $P < 0.05$ , 表2)。

患者随访3~36个月, 中位随访时间为20.2个月。观察组PFS为 $15.4 \pm 4.2$ 个月, 对照组PFS为 $10.3 \pm 3.1$ 个月, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.548$ ,  $P < 0.001$ ); 观察组OS为 $24.8 \pm 6.9$ 个月, 对照组OS为 $18.2 \pm 5.5$ 个月, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.614$ ,  $P = 0.018$ )。两组生存曲线见图1、2。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the 2 groups

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)/例	年龄 ( $<60/\geq 60$ 岁)/例	临床分期 (IIIB/IV期)/例	KPS评分 ( $>80/70\sim 80$ )/例	吸烟史 (有/无)/例	EGFR基因突变类 型(19外/21外显 子)/例	脑转移 (有/无)/例
观察组	52	30/22	23/29	6/46	18/34	29/23	28/24	6/46
对照组	49	26/23	20/29	8/41	20/29	23/26	23/26	7/42
$\chi^2$		0.219	0.120	0.484	0.413	0.788	—	0.170
<i>P</i>		0.640	0.729	0.486	0.520	0.375	0.668*	0.680

\*为Fisher确切概率法。

\*Fisher exact probability method.

表2 两组近期疗效比较

Table 2 Comparison of short-term efficacy between the 2 groups

组别	n	CR/[例(%)]	PR/[例(%)]	SD/[例(%)]	PD/[例(%)]	ORR/[例(%)]
观察组	52	12 (23.08)	24 (46.15)	14 (26.92)	2 (3.85)	36 (69.23)
对照组	49	4 (8.16)	20 (40.82)	21 (42.86)	4 (8.16)	24 (48.98)
Z/ $\chi^2$			6.020			4.290
P			0.014			0.038

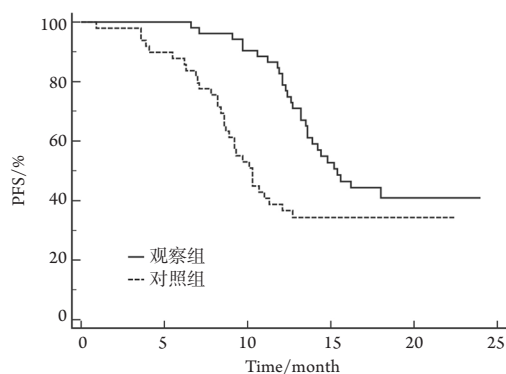


图1 两组PFS曲线比较

Figure 1 Comparison of PFS curve between the 2 groups

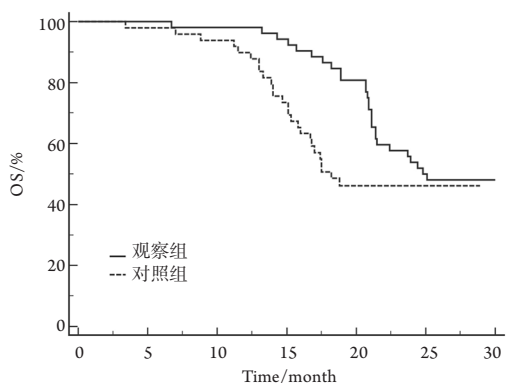


图2 两组OS曲线比较

Figure 2 Comparison of OS curves between the 2 groups

表3 两组生存质量改善比较

Table 3 Comparison of quality of life improvement between the 2 groups

组别	n	改善/[例(%)]	稳定/[例(%)]	下降/[例(%)]
观察组	52	34 (65.38)	13 (25.00)	5 (9.62)
对照组	49	23 (46.94)	15 (30.61)	11 (22.45)
Z			2.050	
P			0.041	

### 2.3 生存质量

秩和检验结果显示：治疗后，观察组生活质量改善优于对照组( $P < 0.05$ ，表3)。

### 2.4 血清肿瘤标志物水平

两组血清CEA、CYFRA21-1、CA125在治疗前对比差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )，在治疗后，观察组上述血清肿瘤标志物水平均低于对照组(均 $P < 0.05$ )。组内比较：两组治疗后上述血清肿瘤标志物水平相比治疗前均显著降低(均 $P < 0.05$ ，表4)。

### 2.5 安全性分析

两组均无治疗相关性死亡。在治疗过程中，不良反应以皮肤黏膜损害最为常见，包括皮疹、瘙痒、溃疡等，其次为肝损害，以总胆红素升高、转氨酶上升为主要表现；其他不良反应还有肾损害和高血压等。观察组各项不良反应率均略高于对照组，但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ，表5)。

### 2.6 治疗效果的影响因素分析

对可能影响疗效(PFS)的因素进行多因素分析，最终治疗方案和脑转移2个因素进入Cox回归模型，表明脑转移和治疗方案对患者PFS有明显影响( $P < 0.05$ ，表6)。

表4 两组血清肿瘤标志物水平比较

Table 4 Comparison of serum tumor markers between the 2 groups

组别	n	时间点	CEA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	CYFRA21-1/(U·mL <sup>-1</sup> )	CA125/(U·mL <sup>-1</sup> )
观察组	52	治疗前	72.65 ± 17.25	11.82 ± 2.87	78.54 ± 13.54
		治疗后	39.14 ± 10.74 <sup>ab</sup>	10.45 ± 2.26 <sup>ab</sup>	41.21 ± 6.74 <sup>ab</sup>
对照组	49	治疗前	74.36 ± 15.69	12.13 ± 2.58	76.52 ± 11.16
		治疗后	47.58 ± 9.36 <sup>a</sup>	9.38 ± 1.84 <sup>a</sup>	47.58 ± 5.93 <sup>a</sup>

与治疗前相比, <sup>a</sup>P<0.05; 与对照组相比, <sup>b</sup>P<0.05。

Compared with before treatment, <sup>a</sup>P<0.05; Compared with the control group, <sup>b</sup>P<0.05.

表5 两组不良反应情况比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between the 2 groups

组别	n	皮肤黏膜损害/[例(%)]			肝功能损害/[例(%)]		
		1/2级	3/4级	合计	1/2级	3/4级	合计
观察组	52	25 (48.08)	0 (0.00)	25 (48.08)	17 (32.69)	6 (11.54)	23 (44.23)
对照组	49	21 (42.86)	0 (0.00)	21 (42.86)	13 (26.53)	5 (10.20)	18 (36.73)
$\chi^2$		0.277	—	0.277	0.459	0.046	0.588
P		0.599	—	0.599	0.498	0.830	0.443

组别	肾功能损害/[例(%)]			高血压/[例(%)]		
	1/2级	3/4级	合计	1/2级	3/4级	合计
观察组	9 (17.31)	0 (0.00)	9 (17.31)	5 (9.62)	0 (0.00)	5 (9.62)
对照组	4 (8.16)	0 (0.00)	4 (8.16)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
$\chi^2$	1.881	—	1.881	—	—	—
P	0.170	—	0.170	0.057*	—	0.057*

\*为Fisher确切概率法。

\*Fisher exact probability method.

表6 全组患者PFS影响因素的多因素分析结果

Table 6 Multivariate analysis results of influencing factors of PFS in all patients

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别(男 vs 女)	0.781	0.135~1.136	0.079	—	—	—
年龄 (<60岁 vs ≥60岁)	0.963	0.389~3.158	0.711	—	—	—
临床分期(IIIB期 vs IV期)	1.142	0.241~2.396	0.714	—	—	—
KPS评分(>80分 vs 70~80分)	1.369	0.231~2.168	0.545	—	—	—
吸烟史(有 vs 无)	0.914	0.192~2.789	0.661	—	—	—
EGFR基因突变类型(19显子 vs 21外显子)	1.120	0.231~1.987	0.512	—	—	—
脑转移(有 vs 无)	1.624	1.052~2.345	0.036	1.511	1.112~2.269	0.041
治疗方案(吉非替尼+贝伐单抗 vs 吉非替尼)	0.412	0.712~1.265	0.029	0.521	0.579~1.364	0.033

### 3 讨论

精准医学时代下, EGFR-TKI 的出现使晚期 EGFR 基因突变 NSCLC 患者明显生存获益, 但其获得性耐药问题亟待解决。针对 EGFR-TKI 耐药后的解决办法已有较多研究报道, 如出现 c-MET 扩增<sup>[11]</sup>和发生 T790M 突变<sup>[12]</sup>时, 可分别予以克唑替尼、奥西替尼等药物干预, 但如何于第 1 代 EGFR-TKI 耐药发生前延缓其耐药发生目前尚缺乏有效解决措施, 联合用药是当前研究之热点。

贝伐单抗是一种人源化抗 VEGF 的抗体, 作为抗血管生成药物, 已成为晚期 NSCLC 一线治疗的重要组成部分。Seto 等<sup>[13]</sup>研究报道: 贝伐单抗联合 EGFR-TKI 治疗晚期 EGFR 突变的肺腺癌, 可延长患者中位 PFS (16.0 个月 vs 9.7 个月), 同时不良反应也升高。Saito 等<sup>[14]</sup>研究表明, 贝伐单抗联合第 1 代 EGFR-TKI 厄洛替尼也能够使晚期 EGFR 突变的肺腺癌患者生存获益。Zhou 等<sup>[15]</sup>首次探索了贝伐单抗联合 EGFR-TKI 在中国人群中的使用价值, 同样发现联合用药相比单药生存期明显延长 (18.0 个月 vs 11.3 个月)。故联合应用血管生成抑制剂成为了延缓第 1 代 EGFR-TKI 耐药的常用策略。但也有研究<sup>[9]</sup>显示: 6 例晚期 NSCLC 患者采用贝伐单抗联合吉非替尼治疗, 中位 PFS 仅为 5.4 个月, 因此, 贝伐单抗联合 EGFR-TKI 治疗晚期 EGFR 突变 NSCLC 的疗效仍存在争议, 需进一步验证。

本研究结果显示: 观察组 ORR 显著高于对照组, 生存质量改善优于对照组, 且中位 PFS 和中位 OS 均显著长于对照组。这表明贝伐单抗联合吉非替尼治疗晚期 EGFR 突变的肺腺癌疗效显著, 可有效提高 ORR, 延长患者生存期, 改善预后, 与既往报道<sup>[14-15]</sup>一致。分析原因: 1) 二者均有抗肿瘤作用。EGFR-TKI 能够抑制 EGFR 自身的磷酸化水平, 阻滞肿瘤生长信号通路, 进而抑制肿瘤的增殖; 贝伐单抗能够阻断 VEGF 与其受体之间的结合, 抑制血管新生, 阻断肿瘤血液供应, 进而发挥抗肿瘤作用<sup>[16-17]</sup>。2) 二者可发挥协同抗肿瘤作用。EGFR 的活化能够诱导 VEGF 的表达, 间接促进血管生成, 可见二者信号通路存在重合, 故抗 VEGF 药物能够抑制 EGFR 的信号通路, 进而发挥协同抗肿瘤作用<sup>[18-19]</sup>。本研究还显示: 治疗后, 观察组血清 CEA、CYFRA21-1、CA125 水平均低于对照组, 表明贝伐单抗联合吉非替尼能够有效降低血清肿瘤标志物水平, 从分子水平上进一步验证联合用药的疗效。

本研究还经多因素分析证实, 吉非替尼联合

贝伐单抗对比单用吉非替尼对患者 PFS 有明显影响, 因此认为贝伐单抗联合吉非替尼能够使患者生存获益, 可作为临床治疗方案的选择。安全性上, 本研究中患者不良反应以皮肤黏膜损害和肝损害为主, 这与既往报道<sup>[20]</sup>类似, 观察组各项不良反应发生率均略高于对照组, 但差异无统计学意义, 这提示联合用药不会明显增加不良反应, 安全性良好。需要指出的是, 由于贝伐单抗在肺鳞癌治疗中会明显增加出血事件<sup>[7]</sup>, 因此其只适用于非鳞 NSCLC, 本研究纳入患者均为肺腺癌, 故在某种程度上确保了治疗的安全性。本研究存在局限性, 作为回顾性研究, 样本量较小, 统计结果难免存在偏倚, 关于贝伐单抗联合吉非替尼治疗晚期 EGFR 突变的肺腺癌的疗效仍有待更多高质量研究进一步验证。

综上, 贝伐单抗联合吉非替尼治疗晚期 EGFR 突变的肺腺癌能够使患者明显获益, 有效延长患者生存期, 改善生活质量, 且不会明显增加毒副作用。

### 参考文献

1. 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.  
ZHENG Rongshou, SUN Kexin, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1): 19-28.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
3. 王晨, 陈淑珍. 非小细胞肺癌治疗药物 EGFR-TKIs 获得性耐药机制的研究进展[J]. 药学报, 2019, 54(8): 1364-1371.  
WANG Chen, CHEN Shuzhen. Advances in the mechanisms of acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2019, 54(8): 1364-1371.
4. Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study[J]. Ann Oncol, 2015, 26(9): 1883-1889.
5. Wu M, Yuan Y, Pan YY, et al. Combined gefitinib and pemetrexed overcome the acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(2): 931-938.
6. Liu R, Wei S, Zhang Q, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors combined with thoracic radiotherapy or

- chemoradiotherapy for advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of single-arm trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(29): e16427.
7. 艾斌, 杨轶璠. 贝伐珠单抗在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(7): 626-630.  
AI Bin, YANG Yifan. Progress of bevacizumab in the front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2020, 23(7): 626-630.
  8. Kitagawa C, Mori M, Ichiki M, et al. Gefitinib plus bevacizumab vs. gefitinib alone for EGFR mutant non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *In Vivo*, 2019, 33(2): 477-482.
  9. 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.
  10. Eisenhauer 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.
  11. Farago AF, Azzoli CG. Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(5): 550-559.
  12. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(12): 1315-1316.
  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.
  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.
  15. Zhou Q, Wu YL, 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(Supplement 5): v603.
  16. 潘恩媛, 夏琴. 贝伐珠单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌的效果及对T细胞亚群、免疫功能的影响[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(29): 118-121.  
PAN Enyuan, XIA Qin. Effect of Bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer and its influence on T cell subsets and immune function[J]. *China Medical Herald*, 2021, 18(29): 118-121.
  17. 丁萌, 廖海秀, 周楠楠, 等. 吉非替尼耐药肺癌细胞株建立及其EGFR信号通路改变[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(5): 634-639.  
DING Meng, LIAO Haixiu, ZHOU Nannan, et al. Establishment of gefitinib resistant lung cancer cell line and changes of EGFR signaling pathway[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2020, 36(5): 634-639.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 152-160.

本文引用: 董磊. 贝伐单抗联合吉非替尼一线治疗晚期EGFR突变的肺腺癌的临床观察[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 1792-1798.

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.003

**Cite this article as:** DONG Lei. Clinical observation of bevacizumab combined with gefitinib in first-line treatment of advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutation[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 1792-1798. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.003