

• 论 著 •

放化疗联合治疗对局限性小细胞肺癌患者血清 Ki-67、VEGF 及肿瘤标志物水平的影响

吴 敏¹, 胡晓楚², 项 楠³, 岳 顺^{1△}

南京医科大学附属淮安第一医院: 1. 肿瘤内科; 2. 放疗科, 江苏淮安 223000;
3. 江苏省常熟市第一人民医院肿瘤放疗科, 江苏常熟 215500

摘 要:目的 探讨放化疗联合治疗对局限性小细胞肺癌(LS-SCLC)患者血清 Ki-67、血管内皮生长因子(VEGF)及肿瘤标志物水平的影响。方法 选取 2015 年 1 月至 2019 年 1 月南京医科大学附属淮安第一医院和常熟市第一人民医院收治的 86 例 LS-SCLC 患者,按随机数字表法分为两组,每组 43 例,其中对照组给予单一化疗治疗,观察组实施放化疗联合治疗。比较两组近期疗效,分析两组治疗前后血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)、糖类抗原-125(CA-125)、Ki-67、血管内皮生长因子(VEGF)、循环内皮细胞(CEC)、内皮抑素(ES)水平。结果 观察组总有效率为 86.05%,高于对照组的 67.44%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、CA-125、Ki-67、VEGF、CEC 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),且观察组治疗后上述指标水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后血清 ES 水平高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组治疗后 ES 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 放化疗联合治疗 LS-SCLC 疗效确切,可能与血清肿瘤标志物、Ki-67、VEGF、CEC 水平降低,血清 ES 水平升高有关。

关键词:放化疗联合治疗; 局限性小细胞肺癌; 肿瘤标志物; Ki-67; 血管内皮生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.024 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1673-4130(2021)01-0103-05 **文献标志码:**A

Effects of chemotherapy combined with radiotherapy on serum Ki-67, VEGF and tumor markers in patients with locally limited small cell lung cancer

WU Min¹, HU Xiaochu², XIANG Nan³, YUE Shun^{1△}

1. Department of Oncology; 2. Department of Radiotherapy, Huaian First Hospital
Affiliated to Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu 223000, China; 3. Department of Tumor
Radiotherapy, Changshu First People's Hospital, Changshu, Jiangsu 215500, China

Abstract: Objective To investigate the effects of chemotherapy combined with radiotherapy on serum Ki-67, vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor markers in patients with locally limited small cell lung cancer (LS-SCLC). **Methods** A total of 86 patients with LS-SCLC admitted to Huaian First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University and Changshu First People's Hospital from January 2015 to January 2019 were selected and randomly divided into two groups, 43 cases in each group. The control group was given single chemotherapy, while the observation group was treated with radiotherapy and chemotherapy. The short-term efficacy of the two groups was compared. The serum levels of gastrin releasing peptide precursor (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment antigen (CYFRA21-1), carbohydrate antigen-125 (CA-125), Ki-67, vascular endothelial growth factor (VEGF), circulating endothelial cells (CEC), endostatin (ES) were analyzed before and after treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 86.05%, which was higher than 67.44% of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum ProGRP, NSE, CEA, CYFRA21-1, CA-125, Ki-67, VEGF, CEC levels in the two groups after treatment were lower than those before treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$), and the levels of the above indicators in the observation group

作者简介:吴敏,女,医师,主要从事放化疗联合治疗相关研究。△ **通信作者,** E-mail: Niuwenjie87@163.com。

本文引用格式:吴敏,胡晓楚,项楠,等.放化疗联合治疗对局限性小细胞肺癌患者血清 Ki-67、VEGF 及肿瘤标志物水平的影响[J].国际检验医学杂志,2021,42(1):103-107.

were lower than those in the control group after treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum ES levels of the two groups after treatment were higher than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and which in the observation group was higher than that in the control group after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Chemoradiotherapy combined with chemotherapy is effective in the treatment of LS-SCLC, which may related to the decrease of serum tumor markers, Ki-67, VEGF, CEC and the increase of serum ES level.

Key words: combined chemoradiotherapy; limited stage small cell lung cancer; tumor markers; Ki-67; vascular endothelial growth factor

小细胞肺癌是肺癌的一种特殊病理类型,占肺癌总数的 15%~20%,恶性程度较高,其生物学行为主要表现为倍增时间短,侵袭力极强,早期即可出现淋巴、血行转移,约 60% 的患者初诊时已存在远处转移^[1]。小细胞肺癌临床分期包括局限期和广泛期,30%~40% 的患者确诊时为局限期^[2]。针对局限期小细胞肺癌(LS-SCLC),目前放化疗联合治疗已成为了其标准治疗方案。有报道显示,放化疗联合治疗 LS-SCLC 的中位生存时间为 23.2 个月,1、2、3 年总生存率分别为 66.4%、31.0%、15.0%^[3]。另有研究发现,放化疗联合治疗 LS-SCLC 的中位生存时间为 23.4 个月,1、2、3 年总生存率分别为 66.5%、31.2%、15.3%^[4]。可见,放化疗联合治疗能有效延长 LS-SCLC 患者的生存期,改善患者预后。目前,虽有研究证实放化疗联合治疗 LS-SCLC 疗效确切,但考虑到 LS-SCLC 恶性程度高,早期极易发生远处转移,而血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)、血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)等对 LS-SCLC 的病情发展、化疗效果及预后情况均有评估价值^[5-6],但分析放化疗联合治疗对 LS-SCLC 患者的血清肿瘤标志物水平及血清 Ki-67、血管内皮生长因子(VEGF)、循环内皮细胞(CEC)、内皮抑素(ES)水平影响的报道较少。因此,本文主要通过研究放化疗联合治疗及单一化疗治疗对 LS-SCLC 患者的血清肿瘤标志物及血清 Ki-67、VEGF、CEC、ES 水平的影响,旨在为临床 LS-SCLC 的治疗提供一定理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2019 年 1 月南京医科大学附属淮安第一医院和常熟市第一人民医院收治的 86 例 LS-SCLC 患者为研究对象,开展前瞻性研究。本研究符合伦理学标准,并获取医院伦理委员会批准。纳入标准:(1)所有患者均经组织或细胞病理学确诊,病灶均局限单侧胸腔、单侧锁骨上淋巴结、单侧纵隔,未发现声带、膈肌麻痹,可伴少量胸腔积液;(2)既往无手术及放化疗史;(3)获患者及家属知情同意,并签署知情同意书;(4)临床资料完整。排除标准:(1)心、脑、肾等重要脏器功能不全及精神疾病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)消化道梗阻或胃肠穿

孔;(4)过敏体质或对本研究所涉及的药物过敏;(5)妊娠或哺乳期女性。按随机数字表法分为观察组和对照组,各 43 例,两组病理类型、分化程度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组一般资料比较

指标	观察组 (n=43)	对照组 (n=43)	t/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.82±10.50	60.04±10.71	0.096	0.924
男性[n(%)]	30(69.77)	28(65.12)	0.212	0.645
有吸烟史[n(%)]	26(60.48)	25(58.14)	0.048	0.826
有高血压史[n(%)]	7(16.28)	8(18.60)	0.081	0.776
有糖尿病史[n(%)]	3(6.98)	4(9.30)	<0.001 ^a	1.000
肿瘤部位[n(%)]			0.047	0.829
左肺	20(46.51)	19(44.19)		
右肺	23(53.49)	24(55.81)		
病变位置[n(%)]			1.229	0.268
中央	24(55.81)	29(67.44)		
周围	19(44.19)	14(32.56)		
病理类型[n(%)]			0.510	0.775
鳞癌	24(55.81)	27(62.79)		
腺癌	10(23.26)	10(23.26)		
其他	9(20.93)	6(13.95)		
TNM 分期[n(%)]			0.821	0.663
I 期	5(11.63)	7(16.28)		
II 期	13(30.23)	14(32.56)		
III 期	25(58.14)	22(51.16)		

注:^a 为校正 χ² 检验值。

1.2 方法 (1)对照组给予单一化疗治疗,采取依托泊苷+顺铂化疗方案(EP 化疗方案)。开始化疗第 1~3 天:静滴顺铂(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字 H20043889)30 mg/(m²·d),同时辅以依托泊苷(山东辰欣药业股份有限公司,国药准字 H20067465)100 mg/d;第 4~5 天:停用顺铂,继续给予依托泊苷 100 mg/d。上述化疗方案持续治疗 21 d 为 1 个周期,持续化疗 2 个周期。(2)观察组实施放化疗联合治疗,化疗方案同对照组一致。化疗第 2 天

起开始放疗。放疗前经体模固定后的 CT 模拟机实施定位扫描,调强放疗计划设计利用 Monaco 治疗计划系统进行,射线为 6MV-X。按 CT 纵隔窗、肺窗勾画可视肿瘤,选择 10 mm 以上纵隔淋巴结为肿瘤靶区,选择肿瘤靶区前后左右上下 8 mm 范围为临床靶区,并选择临床靶区外 8~12 mm 形成计划靶区。总放疗剂量为 50 Gy,25 次,2 Gy/次,5 次/周。针对侧肺门和双侧锁骨上区,未行预防性放疗。放疗期间完成 2 个周期的同步化疗。

1.3 观察指标 (1)进行临床判断,完全缓解(CR):CT 显示肿瘤病灶完全消失,持续时间超过 4 周;部分缓解(PR):肿瘤最长径总和较治疗前减少>30%,连续超过 4 周未发现新病灶;疾病稳定(SD):肿瘤最长径总和较治疗前减少<30%;疾病进展(PD):肿瘤最长径总和较治疗前增加>10%,或存在新病变。总有效率(ORR)=(CR 例数+PR 例数)/总病例数×100%;(2)血清肿瘤标志物水平:分别于治疗前、后,采集患者清晨空腹肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后置入-80℃冰箱备测。采用美国雅培公司生产的 ARCHITECT I2000SR 型全自动化学发光免疫分析仪,酶联免疫吸附测定检测血清 Pro-GRP 水平,试剂盒购自上海臻科生物技术有限公司;电化学发光法测定血清 NSE 水平,试剂盒购自北京

科美生物技术有限公司;免疫发光法测定血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)、糖类抗原-125(CA-125)水平,试剂盒均购自天津九鼎医学生物工程有限公司;(3)血清 Ki-67 及 VEGF 水平:采用酶联免疫吸附测定检测血清 Ki-67、VEGF 水平,试剂盒均购自北京健平九星生物医药科技有限公司;(4)血清 CEC、ES 水平:采用识别形态计数法检测 CEC 水平,采用酶联免疫吸附测定检测血清 ES 水平,试剂盒均购自上海研谨生物科技有限公司。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件处理数据,计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 或校正 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 两组治疗后血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、CA-125 水平均低于治疗前(*P*<0.05),且观察组治疗后上述指标水平均低于对照组(*P*<0.05),见表 2。

2.2 两组治疗前后血清 Ki-67 及 VEGF 水平比较 两组治疗后血清 Ki-67 及 VEGF 水平均低于治疗前(*P*<0.05),且观察组治疗后上述指标水平均低于对照组(*P*<0.05),见表 3。

表 2 两组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ProGRP(pg/mL)		NSE(μg/L)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	252.00±85.50	98.48±20.02 ^a	41.80±7.20	19.59±2.50 ^a	12.75±3.32	8.30±2.42 ^a
对照组	43	250.05±82.60	125.28±30.45 ^a	40.60±6.20	24.60±2.22 ^a	12.20±4.20	10.30±3.45 ^a
<i>t</i>		0.079	4.822	0.828	9.826	0.674	3.112
<i>P</i>		0.937	<0.001	0.410	<0.001	0.502	0.003

组别	<i>n</i>	CYFRA21-1(ng/mL)		CA-125(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	8.53±1.54	3.61±1.18 ^a	67.13±13.24	46.20±12.10 ^a
对照组	43	8.35±1.68	4.90±1.53 ^a	68.50±13.25	56.81±12.20 ^a
<i>t</i>		0.518	4.378	0.480	4.049
<i>P</i>		0.606	<0.001	0.633	<0.001

注:与组内治疗前比较,^a*P*<0.05。

表 3 两组治疗前后 Ki-67、VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	Ki-67		VEGF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	299.12±72.40	110.94±40.30 ^a	568.20±140.25	390.74±112.50 ^a
对照组	43	292.00±73.10	138.10±41.20	554.28±133.80	440.24±101.20 ^a
<i>t</i>		0.454	3.090	0.471	2.145
<i>P</i>		0.651	0.003	0.639	0.035

注:与组内治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.3 两组治疗前后血清 CEC、ES 水平比较 两组治疗后血清 CEC 水平均低于治疗前($P<0.05$),血清 ES 水平均高于治疗前($P<0.05$);观察组治疗后血清

CEC 水平低于对照组($P<0.05$),血清 ES 水平高于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗前后 CEC、ES 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEC(个/ μ L)		ES(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	115.02 $\pm$ 15.46	68.72 $\pm$ 15.98 ^a	16.02 $\pm$ 4.72	52.70 $\pm$ 6.00 ^a
对照组	43	116.04 $\pm$ 14.75	99.30 $\pm$ 15.02	15.04 $\pm$ 5.42	31.90 $\pm$ 5.60 ^a
t		0.313	9.144	0.894	16.619
P		0.755	<0.001	0.374	<0.001

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组近期疗效比较 两组 CR、PR、SD、PD 百分率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),观察组 ORR 为 86.05%,高于对照组的 67.44%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组近期疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组	43	25(58.14)	12(27.91)	5(11.63)	1(2.33)	37(86.05)
对照组	43	18(41.86)	11(25.58)	9(20.93)	5(11.63)	29(67.44)
χ^2		2.279	0.059	1.365	2.867	4.170
P		0.131	0.807	0.243	0.090	0.041

3 讨 论

LS-SCLC 肿瘤细胞倍增时间短,繁殖速度快,恶性程度高,早期极易发生远处转移,患者生存周期短,与年龄、环境或遗传因素等密切相关^[7]。目前该病临床治疗仍以化疗为主,辅以手术、放疗、预防性脑放疗等治疗手段。研究表明,LS-SCLC 放疗参与的时机以早期胸部放疗更有生存优势,以 EP 化疗方案同时合并放疗的治疗方法被广泛接受,可提高患者 3 年生存率,降低脑转移率^[8]。另有报道通过分析放化疗联合治疗 LS-SCLC 的临床效果,发现放化疗联合治疗组的中位生存期为 26 个月,明显长于单纯化疗组的 20 个月;另外,放化疗联合治疗组 1、2、3 年生存率分别为 74.3%、53.7%、34.1%,高于单纯化疗组的 52.3%、32.2%、13.4%,证实放化疗联合治疗 LS-SCLC 的临床疗效确切^[9]。目前,虽然临床已证实放化疗联合治疗对 LS-SCLC 患者生存期有重要影响,但关于其对患者血清肿瘤标志物水平及血清 Ki-67、VEGF、CEC、ES 水平的影响,临床相关报道较少,故笔者针对此方面展开深入探讨。

本研究结果显示,观察组治疗后血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、CA-125 水平均低于治疗前及对照组治疗后,证实放化疗联合治疗能有效降低患

者血清肿瘤标志物水平。以往报道证实,ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1 等血清肿瘤标志物水平在肺癌临床诊断及预后评估中均发挥着重要作用^[10]。ProGRP 代表胃泌素释放肽水平和胃泌素释放肽基因的表达,在机体内水平稳定,诊断小细胞肺癌的灵敏度较高;NSE 可作为神经母细胞瘤与小细胞肺癌的特异性标志物,动态监测其血清水平可评估以顺铂为主的化疗方案的整体疗效;CEA 属一种广谱肿瘤标志物,也是目前广泛用于肺癌诊断的特异性肿瘤标志物,可用于其治疗疗效监测;CYFRA21-1 主要源于上皮肿瘤组织,是肺鳞癌最有价值的血清标志物;CA-125 大量存在于癌组织中,是判断肺癌患者预后的独立指标^[11]。依托泊苷属 DNA 拓扑异构酶 II 型抑制剂,通过作用于特定细胞周期,形成药物-酶-DNA 特异性复合物,抑制 DNA 修复;而顺铂属铂类金属络合物,主要通过作用于 DNA 双链、交链,形成顺铂-DNA 复合物,或靶向结合胞质蛋白、核蛋白,抑制 DNA 复制^[12]。放化疗联合治疗优势明显,化疗药物可增加肿瘤细胞对放疗的敏感性,放疗也可提高化疗药物效果,强化对局部肿瘤的杀伤作用,避免肿瘤细胞放疗后的增殖,与序贯治疗比较,其能获得更好的局部控制率及生存率。笔者推测,放化疗联合治疗能诱导肿瘤组织体积进一步缩小,促使肿瘤负荷减少,导致肿瘤标志物向血液中的释放减少,最终引起血清肿瘤标志物水平降低。

本研究结果显示,观察组治疗后血清 Ki-67、VEGF 水平均低于治疗前及对照组治疗后,证实放化疗联合治疗对 LS-SCLC 患者血清 Ki-67、VEGF 水平的影响较为明显。马文青等^[13]通过分析早期放疗联合 EP 化疗方案、表柔比星+环磷酰胺化疗方案(EC 化疗方案)方案治疗 LS-SCLC 的临床效果,发现 EP 组(早期放疗联合 EP 方案)和 EC 组(早期放疗联合 EC 方案)治疗后血清 Ki-67 及 VEGF 水平均较治疗

前降低,且 EP 组降低趋势更为明显,表明早期放疗联合 EP 方案能有效降低 LS-SCLC 患者血清 Ki-67 及 VEGF 水平,与本研究相符。Ki-67 为常用的细胞增殖标志物,在有丝分裂期其水平处于高峰,其次为 S 期、G2 期,G1 期水平相对较少,与肿瘤分化程度、浸润转移及预后密切相关,可准确评估肿瘤细胞的增殖活性。钱晓燕等^[14]研究表明,Ki-67 可作为 LS-SCLC 预后判断的参考指标,Ki-67 增殖指数越高,患者生存时间越短。而 VEGF 可引起血管内皮细胞增殖、迁移,诱导肿瘤血管形成,属肿瘤恶性程度和侵袭能力的有效评估指标。相较于单一化疗治疗,放化疗联合治疗对 LS-SCLC 患者血清 Ki-67 及 VEGF 水平的抑制作用更为明显。

本研究结果显示,观察组治疗后血清 CEC 水平低于治疗前及对照组治疗后,且血清 ES 水平高于治疗前及对照组治疗后,证实放化疗联合治疗对 LS-SCLC 患者血清 CEC、ES 水平的影响较为明显。王毅等^[15]也证实化疗能有效降低小细胞肺癌患者体内 CEC 水平,升高 ES 水平。ES 在体内各种组织中广泛存在,可抑制 VEGF 介导的内皮细胞迁移,拮抗肿瘤新生血管生成,促使肿瘤血液供应受阻,抑制肿瘤生长并诱导其凋亡;而 CEC 水平变化反映血管内皮受损程度,可作为反映血管内皮细胞损伤的特异性标志物。笔者推测,放化疗联合治疗可通过抑制血管的内皮细胞迁移,阻断肿瘤营养供给,最终抑制肿瘤增殖或转移,促使血清 CEC 水平降低,ES 水平升高。此外,本研究中,观察组 ORR 明显高于对照组,证实放化疗联合治疗 LS-SCLC 的疗效确切,推测其作用机制可能与血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、CA-125、Ki-67、VEGF 及 CEC 水平降低,血清 ES 水平升高有关。

综上所述,放化疗联合治疗能有效降低 LS-SCLC 患者血清肿瘤标志物水平及 Ki-67、VEGF、CEC 水平,升高血清 ES 水平,临床应引起足够重视。但本研究选取病例数偏少,观察时间较短,未分析放化疗联合治疗 LS-SCLC 的远期疗效,故今后需深入探究。

参考文献

[1] 徐利明,苑亚静,罗婧,等. IV 期小细胞肺癌预后因素分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2019,28(4):268-273.
[2] 唐华容,杨世峰,胡晓,等. 原发小细胞肺癌中 BRAF/KRAS 以及 PIK3CA 突变的基因特征及临床特征[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2018,27(9):805-809.

[3] 苏云涛,朱勇,胡志纲,等. 放疗联合化疗治疗局限期小细胞肺癌的临床疗效及预后影响因素研究[J]. 海南医学,2019,30(11):1385-1387.
[4] 刘珍,解翠林,朱琳燕. 放疗联合化疗治疗局限期小细胞肺癌的疗效及预后影响因素分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2016,23(9):1036-1039.
[5] 郭永涛,霍小东,霍彬,等. 125I 粒子联合化疗治疗局限期小细胞肺癌预后及影响因素分析[J]. 中华放射医学与防护杂志,2018,38(9):690-695.
[6] OHARA S, KANDA S, OKUMA H, et al. Effect of sequential chemoradiotherapy in patients with limited-disease small-cell lung cancer who were ineligible for concurrent therapy: a retrospective study at two institutions[J]. Jpn J Clin Oncol, 2018, 48(1): 82-88.
[7] 崔晓霞,宋鹏,张力. 小细胞肺癌诊疗新进展[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(6):355-362.
[8] 许锦彪,邱峰. 局限期小细胞肺癌胸部放疗剂量和分割方式研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2019,28(6):463-466.
[9] 陈连刚,王梓华,张韶峰,等. 同步放化疗治疗老年局限期小细胞肺癌临床效果观察[J]. 解放军医药杂志,2017,29(4):16-19.
[10] ZHI Q, WANG Y, WANG X, et al. Predictive and prognostic value of preoperative serum tumor markers in resectable adenosquamous lung carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 64798-64809.
[11] 李冬玲,刘寿芳,尹光凤,等. 血清 ProGRP、CEA、CYFRA211、NSE、CA199 和 AFP 联合检测在肺癌诊断的临床价值[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志,2019,7(3):145-149.
[12] STINCHCOMBE T E, FAN W, SCHILD S E, et al. A pooled analysis of individual patient data from national clinical trials network clinical trials of concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer in elderly patients versus younger patients [J]. Cancer, 2019, 125(3): 382-390.
[13] 马文青,张旭光,赵海泉,等. 早期放疗联合 EP 和 EC 方案治疗局限期小细胞肺癌的临床对比研究[J]. 中国医药导报,2018,15(29):96-99.
[14] 钱晓燕,胡金龙,程鹏,等. Ki67 结合血清白蛋白对局限期小细胞肺癌预后的判断价值[J]. 中国实用医刊,2019,46(1):41-44.
[15] 王毅,栾念旭,魏东. 恩度冲击量输注联合化疗对小细胞肺癌患者血清 VEGF、循环内皮细胞、内皮抑素水平的影响[J]. 中国医师杂志,2018,20(10):1565-1567.