

中国非小细胞肺癌患者培美曲塞联合卡铂化疗剂量的影响因素

杨珺, 陈伟, 李国辉*

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药剂科, 北京 100021)

【摘要】 目的: 通过分析临床非小细胞肺癌化疗剂量的分布情况, 寻找影响临床化疗剂量的相关因素, 为临床药师化疗医嘱审核及临床用药分析提供参考依据。**方法:** 调取2015年中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤内科收治的所有非小细胞肺癌患者病历, 以培美曲塞联合卡铂化疗的肺腺癌患者为研究对象, 通过分析患者基本信息、功能状态评分、合并症、化疗疗效与毒性反应、化疗方案和化疗药物剂量, 分析临床选择化疗剂量的影响因素。**结果:** 采用培美曲塞联合卡铂化疗方案的221例患者共接受了704周期的化疗, 培美曲塞的给药剂量平均值为 $(507.70 \pm 37.38) \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 最大剂量为 $629 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 最小剂量为 $349 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$; 卡铂给药的曲线下的面积 (area under curve, AUC) 平均值为 3.93 ± 0.62 , 最大值为5.54, 最小值为2.16; 化疗剂量的选择与患者年龄、基础疾病 (糖尿病)、不同医生有关 ($P < 0.05$)。**结论:** 培美曲塞化疗剂量与指南推荐基本一致, 而卡铂则低于指南的推荐剂量; 临床药师在审核化疗医嘱化疗剂量时应考虑国内外患者的差异以及个体差异。

【关键词】 化疗剂量; 培美曲塞; 卡铂; 回顾性分析; 非小细胞肺癌

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0056-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.014

The influence factors of chemotherapy dose for patients with non-small cell lung cancer in China

YANG Jun, CHEN Wei, LI Guo-hui *

(Department of Pharmacy, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the distribution of chemotherapy dosage in clinical non-small cell lung cancer, find out the related factors that affect the dosage of clinical chemotherapy, and provide the reference for clinical pharmacists' medical advice and clinical medication analysis. **Methods:** We collected the medical record of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who treated using pemetrexed combined with carboplatin in the hospital HIS system in 2015. The influencing factors of drug dosage was analyzed according to the basic information, functional status score, complication, therapeutic effect and toxicity, chemotherapy regimen and dose. **Results:** Seven hundred and four chemotherapy cycles of 221 patients who were treated by pemetrexed combined with carboplatin. The average dose of pemetrexed was $(507 \pm 37.38) \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, and the maximum and minimum dose was $629 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ and $349 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ respectively; the average area under curve (AUC) of carboplatin was 3.93 ± 0.62 , and the maximum and minimum value was 5.54 and 2.16 respectively. Correlation factor analysis showed that dosage adjustment was related to age, basic disease (diabetes), and different doctors ($P < 0.05$). **Conclusion:** The dose of pemetrexine was basically consistent with the recommended guidelines, while carboplatin was lower than the recommended. When reviewing the chemotherapy dosage, clinical pharmacists should take into account the differences between domestic and foreign patients, and the possible influence on individual differences.

【Key words】 chemotherapy dose; pemetrexed; carboplatin; retrospective analysis; non-small cell lung cancer

2015年, 中国有429.2万新发癌症病例和281.4万癌症死亡病例^[1]。肺癌是发病率最高的肿

瘤, 也是恶性肿瘤死因之首。中国癌症患者平均5年生存率约为30%, 而美国等发达国家则高达60%

[收稿日期] 2018-04-13

[基金项目] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2017-I2M-2-003)

[作者简介] 杨珺, 女, 副主任药师; 研究方向: 肿瘤临床药学; Tel: (010)87788578; E-mail: yangjun_99@126.com

[通讯作者] *李国辉, 女, 主任药师; 研究方向: 肿瘤药学; Tel: (010)87788578; E-mail: lgh0603@126.com

以上^[2],除了个体及癌症种类差异外,我国肿瘤治疗的规范性尚需进一步加强。2016年3月国家卫计委发布《关于加强肿瘤规范化诊疗管理工作的通知》,再次强调肿瘤规范化诊疗在肿瘤临床治疗中的重要地位,同时强调了肿瘤专科临床药师的培养及药师在肿瘤治疗中的重要作用,促进肿瘤药物的合理使用。

化疗医嘱审核是临床药师参与临床肿瘤药物治疗的主要工作之一,医嘱审核内容包括化疗药物禁忌、化疗药物溶媒、浓度及化疗剂量、化疗预处理等内容。临床医师虽然可以根据相关指南与诊疗经验选择化疗方案,但是化疗剂量却需要考虑个体化差异。针对不同方案或化疗药物,临床医生会根据患者的个体情况对标准化疗剂量进行适当调整。本研究通过对2015年中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院(以下简称我院)采用培美曲塞联合卡铂化疗的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的化疗剂量进行回顾性分析,寻找影响临床剂量调整的相关因素,为临床药师化疗医嘱审核及临床用药分析提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

通过检索2015年1—12月我院HIS信息管理系统,调取肿瘤内科收治的非小细胞肺癌患者的病例资料进行回顾性分析,共纳入221例。纳入标准:①确诊为非小细胞肺癌,按照国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)第7版非小细胞肺癌临床病理分期(TNM)标准,临床分级为Ib~IV期;②年龄18~80岁;③功能状态评分(performance status, PS)评分 ≤ 2 分;④无化疗禁忌证;⑤采用培美曲塞联合卡铂的化疗方案;⑥临床资料完整,均包括胸部影像学检查、肺功能、病理、治疗方案、既往病史等内容。排除由于各种原因未完成培美曲塞联合卡铂化疗的患者。本研究经中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会同意并获得研究对象的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 每个化疗周期第1天静脉滴注培美曲塞,第2天开始静脉滴注卡铂,每3周为一个周期。化疗前给予常规抗过敏、止吐等预处理治疗。出现客观证据证明疾病进展、治疗过程

中出现不可耐受的毒性反应或患者拒绝进一步治疗时,中止化疗。

1.2.2 观察指标 调阅患者病历,统计整理患者基本信息(性别、年龄、身高、体重、体表面积、体重指数)、常规检查结果(血常规、肝肾功能)、PS评分、合并症(高血压、糖尿病、冠心病、肝肾疾病、脑血管疾病和周围血管疾病等)、毒副反应(按常见不良反应事件评价标准进行评价)、化疗方案和化疗药物剂量。依据中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版),根据患者体表面积计算培美曲塞的标准化疗剂量,根据血肌酐水平计算卡铂的药时曲线下面积值(area under curve, AUC)。

1.2.3 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件进行数据的处理及统计分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较使用两独立样本 t 检验;多组间计量资料采用方差分析;计数资料使用率或者构成比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入患者221例,中位年龄59岁(29~77岁)。所有入选患者均经过组织或细胞病理学确诊,病理类型均为腺癌。其中,既往无吸烟史或有少量吸烟史(≤ 15 年)的患者121例(54.8%),既往有吸烟史(> 15 年)的患者100例(45.2%);PS评分为2分的患者3例(1.4%),其余均为0或1分;合并2种及以上慢性疾病的患者62例(28.1%),均经规律药物治疗控制良好,没有发生相关的严重并发症,见表1。

2.2 培美曲塞联合卡铂化疗方案的剂量分布

所有患者共接受了704个周期的化疗,平均每例患者接受3.19个周期。培美曲塞平均剂量为 $(507.70 \pm 37.38) \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,最大剂量是 $629 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,最小剂量是 $349 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$;卡铂的AUC平均值为 3.93 ± 0.62 ,最大为5.54,最小为2.16。培美曲塞化疗剂量与美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[3]及中国临床肿瘤学会(Chinese Society Of Clinical Oncology, CSCO)指南^[4]推荐的剂量 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 基本一致,而卡铂化疗剂量则比国内外指南的推荐剂量低20%。

表 1 患者的一般情况

特征	例数	构成比 (%)
年龄(岁)		
≥70	18	8.1
<70	203	91.9
性别		
男	99	44.8
女	122	55.2
体重指数(kg·m ⁻²)		
BMI≥28	18	8.1
BMI<28	203	91.9
吸烟史(年)		
≤15	100	45.2
>15	121	54.8
饮酒史		
是	56	25.3
否	165	74.7
基础疾病(种)		
≤1	159	71.9
≥2	62	28.1
PS 评分		
0	122	55.2
1	96	43.4
2	3	1.4
病理分级		
I b	21	9.5
II a	22	10.0
II b	19	8.6
III a	32	14.5
III b	18	8.1
IV	109	49.3

2.3 患者在化疗过程中剂量调整的情况

所有患者中仅有 20 例(9.04%)调整了化疗剂

量。培美曲塞剂量调整的患者有 5 例(2.26%),其中下调 2 例,上调 3 例;卡铂剂量调整的患者有 18 例(8.14%),其中下调 11 例,上调 7 例。有 3 例患者同时调整了培美曲塞与卡铂的剂量。下调剂量的 13 例患者中,由于产生毒副反应的 11 例,短期内体重减轻的 1 例,高龄及慢性疾病原因的 1 例。上调剂量的 10 例患者,均由于耐受性好,体重增加而调高剂量。

2.4 患者个体因素对选择化疗剂量的影响

在整个化疗过程中,未进行剂量调整的患者有 201 例(90.96%),说明在初次化疗剂量的确定时,根据患者个体情况所选择的剂量比较合理。培美曲塞的化疗剂量在不同年龄组的差异具有统计学意义($P < 0.001$);糖尿病组患者卡铂的化疗剂量低于非糖尿病组($P < 0.05$),高血压组患者卡铂的化疗剂量高于无高血压组($P < 0.05$),见表 2。

2.5 肿瘤分期与化疗剂量的关系

IIa 期培美曲塞化疗剂量最高,为 $527 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, IIIa 期化疗剂量最低,为 $503 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,但与其他分期的化疗剂量相比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。I b 期卡铂的化疗剂量最低, $AUC = 3.77$; III b 期最高, $AUC = 4.17$,各分期之间比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.6 疗效评价对化疗剂量的影响

221 例患者中有 85 例患者进行了疗效评价,其中疾病进展患者 8 例(9.4%),部分缓解患者 28 例(32.9%)。各疗效评价组的化疗剂量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 患者个体因素对选择化疗剂量的影响($\bar{x} \pm s$)

特征	例数	培美曲塞($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)	t/F 值	P 值	卡铂(AUC)	t/F 值	P 值
年龄(岁)							
≥70	18	472 ± 35	4.616	<0.001	4.08 ± 0.71	1.052	0.294
<70	203	511 ± 26			3.92 ± 0.61		
性别							
男	99	510 ± 38	1.972	0.162	4.00 ± 0.57	1.547	0.123
女	122	505 ± 37			3.87 ± 0.66		
体重指数(kg·m ⁻²)							
BMI≥28	18	511 ± 32	0.399	0.693	3.83 ± 0.56	-0.018	0.986
BMI<28	203	507 ± 38			3.93 ± 0.63		
吸烟史							
是	121	512 ± 37	1.400	0.163	4.02 ± 0.51	1.622	0.106
否	100	505 ± 37			3.89 ± 0.68		
饮酒史							
是	56	511 ± 42	0.688	0.492	4.00 ± 0.54	0.944	0.346
否	165	507 ± 36			3.91 ± 0.64		

续表 2 患者个体因素对选择化疗剂量的影响($\bar{x} \pm s$)

特征	例数	培美曲塞($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)	t/F 值	P 值	卡铂(AUC)	t/F 值	P 值
基础疾病							
高血压							
是	47	508 \pm 33	0.161	0.872	4.12 \pm 0.52 *	2.367	0.009
否	174	507 \pm 39			3.88 \pm 0.64		
糖尿病							
是	35	508 \pm 31	-0.001	0.994	3.69 \pm 0.65 *	2.187	0.034
否	186	508 \pm 38			3.95 \pm 0.62		
PS 评分							
0	122	509 \pm 39	0.292	0.770	3.99 \pm 0.73	1.299	0.195
1 ~ 2	99	507 \pm 62			3.87 \pm 0.62		
肿瘤分期							
I b	21	507 \pm 39	1.691	0.139	3.77 \pm 0.51	0.573	0.721
II a	22	527 \pm 33			3.88 \pm 0.59		
II b	19	494 \pm 17			4.00 \pm 0.70		
III a	32	503 \pm 30			3.94 \pm 0.59		
III b	18	511 \pm 50			4.17 \pm 0.60		
IV	109	508 \pm 35			3.93 \pm 0.64		

表 3 疗效评价与化疗剂量的关系($\bar{x} \pm s$)

药物	PD	CR + PR + SD	t 值	P 值
培美曲塞($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)	512 \pm 22	510 \pm 36	0.154	0.878
卡铂(AUC)	4.14 \pm 0.48	3.93 \pm 0.66	0.874	0.385

注:PD,疾病进展(progressive disease);SD,疾病稳定(stable disease);PR,部分缓解(partial response);CR,完全缓解(complete response)

2.7 毒性反应程度与化疗剂量的关系

98 例患者发生了化疗后的毒性反应,其中 84 例的不良反应为Ⅲ级以下,患者可以耐受,经对症处理,不影响继续化疗,未出现化疗相关性死亡,患者依从性好。14 例患者的不良反应为Ⅲ级或Ⅲ级以上,其中 10 例发生Ⅲ级骨髓抑制,1 例发生Ⅳ级骨髓抑制。除骨髓毒性外,较为常见的不良反应为消化道毒性与肝功能损伤,其中 3 例发生Ⅲ级消化道反应,11 例出现肝功能异常,给予相应对症处理后均恢复。发生Ⅲ级及以上毒性反应的患者,其培美曲塞化疗剂量明显高于纳入患者的平均剂量($F = 3.107$, $P < 0.05$),但卡铂化疗剂量与纳入患者的平均剂量相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.8 不同治疗组与化疗剂量的关系

221 例患者分别来自高级职称医师所带领的 8 个治疗组,收治患者最多的治疗组,其患者达

52 例;其余 7 个治疗组收治患者不少于 5 例。不同的治疗组所制订的培美曲塞联合卡铂化疗的平均剂量不同,其中卡铂的剂量组间差异存在统计学意义($P < 0.05$)。可见医师的个人用药习惯与临床经验不同,对化疗剂量的选择会产生一定影响。见表 5。

表 4 不同程度毒性反应的化疗剂量($\bar{x} \pm s$)

药物	I ~ II 级	III ~ IV	t 值	P 值
培美曲塞($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)	503 \pm 36	527 \pm 30	2.68	0.015
卡铂(AUC)	3.85 \pm 0.60	396 \pm 0.56	0.673	0.509

表 5 不同治疗组的化疗剂量($\bar{x} \pm s$)

治疗组	培美曲塞($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)	卡铂(AUC)
1($n = 32$)	490 \pm 30	3.78 \pm 0.55
2($n = 52$)	518 \pm 49	4.1 \pm 0.66
3($n = 46$)	516 \pm 35	3.64 \pm 0.57
4($n = 21$)	510 \pm 25	4.20 \pm 0.70
5($n = 11$)	502 \pm 12	3.99 \pm 0.51
6($n = 5$)	522 \pm 19	4.09 \pm 0.13
7($n = 9$)	487 \pm 43	3.92 \pm 0.69
8($n = 5$)	505 \pm 22	4.26 \pm 0.47

3 讨论

化疗剂量是影响临床化疗疗效的重要因素,患者个体差异、肿瘤分期、拟采用的治疗方式等是临床肿瘤专科医师调整化疗剂量需要考量的因素。不仅靶向治疗需要选择个体化治疗药物剂量,细胞毒化疗药物的剂量也应在指南指导下,在一定范围内根据患者具体情况进行适当调整,做到高效低毒。培美曲塞联合铂类化疗是目前非鳞 NSCLC 临床化疗的一线方案,培美曲塞作为新型多靶点抗叶酸化疗药物,可延长患者生存期,同时在降低骨髓、消化道毒性方面具有明显优势,患者耐受性好^[5-6]。本研究结果显示,培美曲塞化疗的给药剂量与 NCCN 和 CSCO 指南基本一致,而卡铂化疗剂量明显低于指南的推荐剂量。国内外学者也注意到了这个现象, Denduluri 等^[7]调查了临床 16 233 例患者的化疗剂量,发现美国社区医院临床普遍存在低于标准化疗剂量的情况;国内学者认为虽然卡铂 AUC 计算剂量是一种考虑了患者的身高、体重、性别、年龄及肾小球滤功能在内的个体化剂量计算方法,但如果严格按照指南的推荐剂量,对中国患者可能会剂量偏高,人种差异可能是导致这一现象的原因。采用低剂量卡铂可以取得较好的临床治疗结局,但缺乏大规模临床数据的支持。丁丁等^[8]发现,对卵巢癌患者采用化疗方案在计算卡铂剂量时,可以在不影响疗效的前提下尽量减小剂量,卡铂剂量选择 AUC 为 4~6 与 6~7 时疗效没有区别,故卡铂剂量选择 AUC 为 4~6 时对患者更为安全。殷铁军等^[9]则分析了 60~76 岁 NSCLC 患者卡铂按 AUC 为 5 给药时,患者的中性粒细胞及血小板下降明显,血液毒性反应较重,影响生存质量。

本研究结果显示,年龄、并发症及不同医师治疗组可能是化疗剂量的影响因素。而美国学者的研究结果显示高龄、肥胖与活动受限是患者采用低剂量化疗的常见原因^[7]。本研究中年龄大于等于 70 岁的患者培美曲塞给药剂量明显低于年龄小于 70 岁患者;而卡铂在老年患者中具有较好的耐受性,其剂量在两年龄组之间的差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。分析原因培美曲塞主要以原药形式从肾脏排出,老年患者肾功能降低,肾血流量变小,肾小球清除率下降,从而使培美曲塞的排泄率减低,暴露量增加,因此降低老年患者的给药剂量是合理的。而卡铂的 AUC 剂量计算方

式已经考虑了年龄、肾功能的因素,因此可以不必调整剂量;同时国内卡铂整体给药剂量已经偏低,相对安全。

化疗药物本身可诱发患者血糖代谢异常,对于糖尿病患者,化疗可能诱发酮症酸中毒、高渗性昏迷、感染、心脑血管及神经病变等并发症。紫杉醇、顺铂及卡铂是常见诱发血糖异常的化疗药物。在本研究中,糖尿病患者组卡铂的化疗剂量明显低于非糖尿病患者组,高血压患者的卡铂 AUC 显著高于非高血压组,分析原因可能是由于培美曲塞与卡铂对心血管毒性较小,对血压影响小,因此不是临床调整剂量的影响因素。

对于 NSCLC I~III 期患者的治疗方案主要为手术治疗加辅助化疗。II 期患者手术后辅助化学治疗的获益已经有 I 级证据作为支撑^[10-11],本研究结果显示 II a 期患者培美曲塞化疗剂量最高,卡铂化疗剂量在各肿瘤分期组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。III a 期患者采取手术治疗并行术后辅助化疗的价值存在争议,IV 期患者以改善生存质量为主。根据指南,PS 评分为 0~1 分的患者,首选含铂双药联合化疗方案,而 PS 评分为 2 分患者,根据分级可考虑单药或含铂双药方案。本研究中仅有 3 例 PS 评分为 2 的 IV 期 NSCLC 患者,指南推荐应给予单药化疗,由于患者或其家属积极的治疗意愿,仍给予联合方案治疗,其化疗剂量与其他分期差别无统计学意义。

本研究结果还显示,不同治疗组的患者化疗剂量不同,说明不同的主诊医师可能是影响患者化疗剂量的影响因素之一。医生根据个人用药习惯与临床经验,会选取的不同的化疗剂量。选择低剂量的医生往往用药谨慎,侧重于考虑降低毒性反应,改善患者生活质量;选择高剂量的医生,更多考虑降低患者复发率,延长生存时间。但由于本研究纳入的研究病例数较少,也没有控制其他混杂因素,因此还需更大样本量的研究给予支持。

综上所述,本研究对培美曲塞联合卡铂治疗 NSCLC 患者的化疗剂量进行了回顾性分析,培美曲塞化疗的给药剂量与 NCCN 和 CSCO 指南基本一致,而卡铂化疗剂量明显低于指南的推荐剂量。高龄是影响化疗剂量确定的影响因素,与国外文献报导一

(下转第 65 页)

- 浓度研究[J].中国医院药学杂志, 2016, 36(2):130-135.
- [8] 邓蓉蓉, 陈攀, 曹媛, 等. 2012—2014 年住院患者抗菌药物应用及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(19):4455-4458.
- [9] 杨忠慧, 陈国梅, 胡旻昊, 等. 某院 2011—2014 年两种非发酵菌耐药率与抗菌药物使用的相关性分析[J].中国医院药学杂志, 2016, 36(13):1106-1110.
- [10] 楼晓清, 赵铜, 徐月萍, 等. 细菌耐药率及抗菌药物用药频度相关性分析[J].解放军药学学报, 2016, 32(4):357-359.
- [11] 彭燕. 某军队医院抗菌药物应用与细菌耐药性分析[J].人民军医, 2015, 58(6):704-706.
- [12] 杨凤娉, 王平, 王业菊, 等. 某院细菌耐药率与抗菌药物用药频度相关性分析[J].宜春学院学报, 2014, 36(6):59-62.
- [13] 石峰, 朱圣煌, 吴丽萍. 抗菌药物使用量与细菌耐药率的相关性分析及其临床应用对策[J].临床合理用药杂志, 2018(3):98-99.
- [14] 旷南岳, 李璇, 李文军. 鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性分析[J].临床药物治疗杂志, 2017, 15(5):27-29.

(上接第 60 页)

致^[6]; 并发症 (糖尿病)、不同医师治疗组对于化疗剂量的影响可能需要更大样本量研究的支持。根据患者个体情况选择高效、安全的化疗剂量在肿瘤规范化治疗中尤为重要, 本研究结果为临床医师选择个体化化疗剂量以及为药师复核化疗剂量提供一定的参考依据。

【参考文献】

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J].CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Cheng R, Zeng H, Zhang S, et al. National estimates of cancer prevalence in China, 2011[J].Cancer Lett, 2016, 37(1):33-38.
- [3] National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 9, 2017.
- [4] 吴一龙, 程颖, 周清, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南. 第 1 版. 2017.
- [5] Hanna N, Shepherd F A, Fossella F V, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol, 2004, 22(9):1589-1597.
- [6] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study[J].Lancet, 2009, 374(9699):1432-1440.
- [7] Denduluri N, Patt D A, Wang Y, et al. Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients With Cancer Who Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices[J].J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(11):1383-1393.
- [8] 丁丁, 孔为民. 卡铂联合紫杉醇方案中不同药物剂量对骨髓抑制的影响[J].中华妇产科杂志, 2011, 46(3):188-192.
- [9] 殷铁军, 刘菁菁, 杨剑霞, 等. 卡铂联合化疗治疗老年非小细胞肺癌剂量探讨[J].肿瘤防治研究, 2004, 31(11):706-708.
- [10] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group[J].Clin Oncol, 2008, 26(21):3552-3559.
- [11] Howington J A, Blum M G, Chang A C, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J].Chest, 2013, 143 (Suppl.5):S278-S313.