

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.05.013

· 临床研究 ·

雷莫芦单抗治疗晚期非小细胞肺癌有效性及安全性的 Meta 分析

马晓丽, 曹雷雨, 王晓, 刘娟, 张倩, 张莉 (新疆医科大学第一附属医院 内科VIP, 新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的:** Meta分析雷莫芦单抗(ramucirumab)治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的有效性及安全性。**方法:** 计算机检索 Cochrane 图书馆(2017年第8期)、Web of Science、Pubmed、EMbase、万方数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国科技期刊数据库和 ASCO、ESMO 主要会议数据库,检索时限均从建库至2017年9月1日。收集雷莫芦单抗治疗晚期NSCLC的临床随机对照试验,由2位评价员独立筛选文献、提取数据并评估纳入研究的质量后,采用 RevMan5.3 软件进行的实验组与对照组雷莫芦单抗治疗后 NSCLC 患者的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、客观反应率(ORR)及不良反应等 Meta 分析。**结果:** 最终纳入3项 RCT 进行 Meta 分析,共计1 545例 NSCLC 患者,其中雷莫芦单抗组777例,对照组768例。试验组 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 均优于对照组 [$HR=0.77, 95\%CI(0.69\sim 0.85), P<0.01$; $HR=0.88, 95\%CI(0.78\sim 0.99), P<0.05$];但雷莫芦单抗组和对照组 ORR 比较差异无统计学意义 [$RR=1.33, 95\%CI(0.68\sim 2.61), P>0.05$]。雷莫芦单抗联合多西他赛对比多西他赛单药二线治疗可延长晚期 NSCLC 患者的 PFS 和 OS [$HR=0.77, 95\%CI(0.69\sim 0.86), P<0.01$; $HR=0.86, 95\%CI(0.76, 0.98), P<0.05$];雷莫芦单抗试验组最严重的不良反应为高血压 [$RR=3.33, 95\%CI(1.83\sim 6.05), P<0.01$], 而恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、疲劳、蛋白尿、中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、出血事件等两组差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论:** 雷莫芦单抗治疗可延长晚期 NSCLC 患者的 PFS 和 OS, 其最主要的不良反应为高血压。

[关键词] 雷莫芦单抗;非小细胞肺癌;有效性;安全性;Meta 分析

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)05-0515-07

Efficacy and safety of ramucirumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Meta analysis

MA Xiaoli, CAO Leiyu, WANG Xiao, LIU Juan, ZHANG Qian, ZHANG Li (Department of Internal Medicine VIP, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of ramucirumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) by a Meta-analysis. **Methods:** The randomized controlled clinical trials of ramucirumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer were retrieved from Cochrane Library (2017, Issue 8), Web of Science, Pubmed, EMbase, Wanfang Database, CNKI, CBM, Chinese Science and Technology Academic Journal and ASCO, ESMO main conference database, with the end-date of September 1, 2017. Two independent reviewers selected the literatures, extracted the data, and assessed the quality of the included studies. The progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), and adverse reactions in NSCLC patients of ramucirumab group and control group were analyzed by RevMan5.3 software. **Results:** Three RCTs were finally included in this meta-analysis. A total of 1 545 NSCLC patients were enrolled, including 777 in ramucirumab group and 768 in control group. The PFS and OS of NSCLC patients in the ramucirumab group were all better than those of the control group ($HR=0.77, 95\%CI[0.69-0.85], P<0.01$; $HR=0.88, 95\%CI[0.78-0.99], P<0.05$). However, there was no statistically significant difference in the ORR between the ramucirumab group and the control group ($RR=1.33, 95\%CI[0.68-2.61], P>0.05$). Compared with docetaxel single-agent second-line treatment, Ramucirumab combined with docetaxel can prolong PFS and OS of advanced NSCLC patients ($HR=0.77, 95\%CI[0.69-0.86], P<0.01$; $HR=0.86, 95\%CI [0.76-0.98], P<0.05$). The most serious adverse reaction in the ramucirumab group was hypertension ($RR=3.33, 95\%CI[1.83-6.05], P<0.01$); whereas the incidences of nausea, vomiting, diarrhea, loss of appetite, fatigue, proteinuria, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, and bleeding etc. showed no significant differences between the two groups (all $P>0.05$). **Conclusion:**

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81460754)。Project supported by the National Science Foundation of China (No.81460754)

[作者简介] 马晓丽(1987-),女,硕士,住院医师,主要从事恶性肿瘤的综合治疗研究, E-mail: 543360291@qq.com

[通信作者] 张莉(ZHANG Li, corresponding author), 博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事恶性肿瘤个体化治疗的基础及临床研究, E-mail: 18799131188@163.com

Ramcircumab can prolong PFS and OS of patients with advanced NSCLC. The main adverse reaction is hypertension.

[Key words] ramcircumab; non small cell lung cancer; effectiveness; safety; Meta analysis

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(5): 515-521. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.05.013]

晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗目前仍是临床研究的难点和重点,对于无驱动基因突变的晚期NSCLC,标准治疗方案仍以铂类为基础的化疗,但效果欠佳,大多数患者一线治疗后4~6个月即出现肿瘤进展,生存获益较低^[1]。随着肿瘤驱动基因的不断发现,针对相关靶点(如EGFR、EML4-ALK、ROSI、VEGF、K-ras等)的靶向治疗正全面展开。靶向治疗可延长驱动基因突变肺癌患者的生存期,但最终大多数会产生耐药性,因此急需新的手段治疗晚期NSCLC。雷莫芦单抗(ramucirumab)是一种人血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)拮抗剂,其以高亲和力特异性结合VEGFR-2胞外结构域,阻止VEGF配体的结合和受体激活^[2]。VEGFR-2信号通路的阻断可抑制肿瘤新生血管的形成、增殖和迁移。雷莫芦单抗在实体肿瘤中有广泛的应用,如NSCLC、胃癌、乳腺癌、膀胱癌等^[3-5]。基于雷莫芦单抗治疗晚期NSCLC的大规模临床研究结果,美国FDA于2014年12月12日批准该药用于晚期NSCLC的治疗。2015年国家综合癌症网络(NCCN)指南更新表明,以铂类为一线基础化疗后进展的晚期NSCLC患者二线治疗中,雷莫芦单抗联合多西他赛可改善患者生存(2A类证据)。然而,目前关于雷莫芦单抗治疗晚期NSCLC的有效性与安全性的临床研究结果尚不完全一致。本研究通过检索数据库收集雷莫芦单抗治疗晚期NSCLC的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),系统性评价其治疗的有效性及其安全性,为临床实践提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 病例纳入和排除标准

本研究为雷莫芦单抗治疗晚期NSCLC的RCT。纳入标准:(1)所有患者均为组织病理学确诊的NSCLC患者;(2)肿瘤分期为IV期;(3)排除其他恶性肿瘤患者(除外肺癌转移患者);(4)年龄 ≥ 18 岁,没有性别和种族限制;(5)除外尚未控制的严重内科疾病或感染。排除标准:(1)研究方法不健全,RCT质量差;(2)患者失访率 $> 20\%$;(3)重复发表的文章;(4)无法获得全文的会议摘要、评论、个案报道和综述类文章;(5)不符合纳入标准的研究。

1.2 干预措施

对照组使用多西他赛、紫杉醇或培美曲塞等化疗药物,试验组使用雷莫芦单抗联合化疗药物治疗,两组给药剂量及疗程无限制。

1.3 结局指标

(1)无进展生存期(PFS);(2)总生存期(OS);(3)客观反应率(ORR),即肿瘤缩小率在一定时间内达到一定的比例;(4)不良反应和严重不良反应(程度为III~IV级)发生率,不良反应按照1998年WHO抗癌药物毒副作用标准。

1.4 检索策略

检索Cochrane图书馆(2017年第8期)、Web of Science、Pubmed、EMbase、万方数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国科技期刊数据库和ASCO、ESMO会议数据库,检索时限均从建库至2017年9月1日。当2篇以上的文章涉及同一研究时,只评估最新的文献,使用自由词联合关键词进行搜索。中文检索词包括肺癌,肺部肿瘤,非小细胞肺癌,雷莫芦单抗等;英文检索词包括:lung cancer, lung neoplasm, non-small lung cancer, advance, ramucirumab, cyramza, IMC-1121B, LY3009806等。

1.5 文献筛选和资料提取

资料提取内容包括:(1)纳入研究的基本信息:研究名称、第一作者、发表杂志及时间;(2)研究对象的基线特征,包括各组的样本数、性别和ECOG评分等;(3)干预措施的具体细节;(4)主要结局指标。由2位评审员独立进行筛选文件和提取资料、如果意见不一致,征求第3方意见,并讨论解决办法,缺乏信息应尽量与作者联系予以补充。

1.6 研究方法学质量评价

按照Cochrane系统评价手册5.1.0对纳入研究进行方法学质量评价,主要内容包括:(1)采用随机方法的种类及其正确性;(2)是否采用盲法;(3)随机分配方案是否采用隐藏措施;(4)不完整数据;(5)选择性数据报告;(6)其他偏倚来源。

1.7 统计学处理

采用Revman 5.3软进行Meta分析。对于生存指标的分析依据PARMAR等^[6]推荐的方法,计算风险比(Log HR)值和标准误($s_{\bar{x}}$),并应用方差倒数法估计和合并HR及95%CI。若为二分类变量则采用相对危险度(RR)及95%CI为效应分析统计量。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,若各研究之间具有良好的同质性,如 $P > 0.10$, $I^2 < 50\%$,则使用固定效应模型进行合并分析。反之,若各研究之间存在统计学异质性,如 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$,则分析其异质性来源,在

排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行分析。如果异质性过大,则需要描述性分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入的文献

通过最初数据库检索获得319篇文献,剔除、阅读文题和摘要初筛后获得152篇文献,阅读全文复筛后获得11篇文献,其中排除单臂试验1篇、会议文章1篇、同一研究不同发表文章6篇,最终纳入3篇英文

文献,均为RCT。

2.2 纳入研究的基本特征和方法学质量评价

GARON(2014)^[7]、DOEBELE (2014)^[8]、YOH (2016)^[9]等3项研究共有1545例患者随机分组,其中雷莫芦单抗治疗组777例,对照组768例。纳入研究的基本信息包括:纳入研究的名称、第一作者、研究时间、EOCG评分、研究干预措施及结局指标等,见表1。纳入研究方法学质量评价结果,见表2。纳入研究的偏倚风险比例和总结情况,见图2、图3。

表1 纳入研究的基本信息

Tab. 1 Basic information of included studies

Included study	N (T/C)	Sex (Male/Female, n)	EOCG score(T/C)		Intervention		PFS(month) (T/C)	OS(month) (T/C)
			0	1	T	C		
GARON (2014) ^[7]	628/625	834/419	207/199	420/425	Ram:10 mg/kg + D:75 mg/m ² , tiw	D:75 mg/m ² + Placebo, tiw	4.5/3 $P<0.0001$	10.5/9.1 $P=0.023$
DOEBELE (2014) ^[8]	76/81	121/36	65/64	4/3	Ram:10 mg/kg PEM: 500 mg/m ² + Cb:75 mg/m ² , tiw	PEM:500 mg/m ² + Cb:75 mg/m ² , tiw	7.2/5.6 $P=0.132$	13.9/10.4 $P=0.892$
YOH (2016) ^[9]	71/69	81/59	34/32	42/49	Ram:10 mg/kg D: 60 mg/m ² , tiw	D: 60 mg/m ² + Placebo, tiw	5.22/4.21	15.15/ 14.65

T: Ramucircumab treatment group; C: Chemotherapy control group; EOCG score: U S Eastern Oncology Cooperatives Rating Standard; Ram:Ramcircumab; D: Docetaxel; Cb: Carboplatin; Tiw : Every three weeks

表2 纳入研究试验的方法学质量评价结果

Tab. 2 Methodological quality evaluation results of included studies

Studies	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
GARON (2014) ^[7]	Interactive speech recognition	Center random	Yes	Unclear	No	No	Unclear
DOEBELE (2014) ^[8]	Interactive speech recognition	Not mentioned	Unclear	Unclear	No	No	Unclear
KIYOTAKA (2016) ^[9]	Interactive speech recognition	Center Random	Yes	Unclear	No	No	Unclear

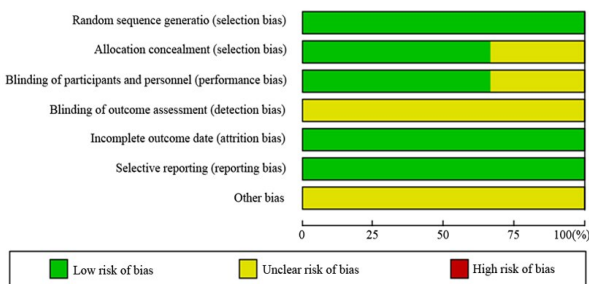
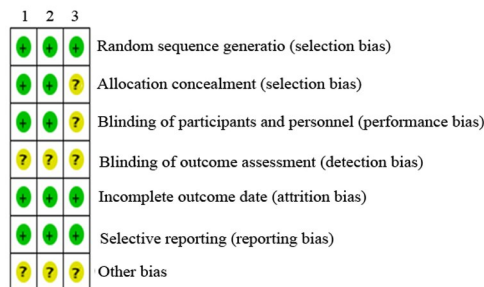


图1 偏倚风险比例

Fig.1 Ratio of risk of bias



1: GARON(2014)^[7]; 2: DOEBELE(2014)^[8]; 3: YOH(2016)^[8]

图2 偏倚风险总结

Fig. 2 Summary of risk of bias

2.3 雷莫芦单抗联合化疗显著延长了晚期NSCLC患者的PFS

纳入的3个RCT均报告了PFS,各研究结果间无异质性($P=0.88, I^2=0$)。用固定效应模型进行Meta分

析结果(图3)显示,雷莫芦单抗联合化疗组晚期NSCLC患者的PFS显著长于对照组[$HR=0.77, 95\%CI(0.69\sim 0.85), P<0.01$]。

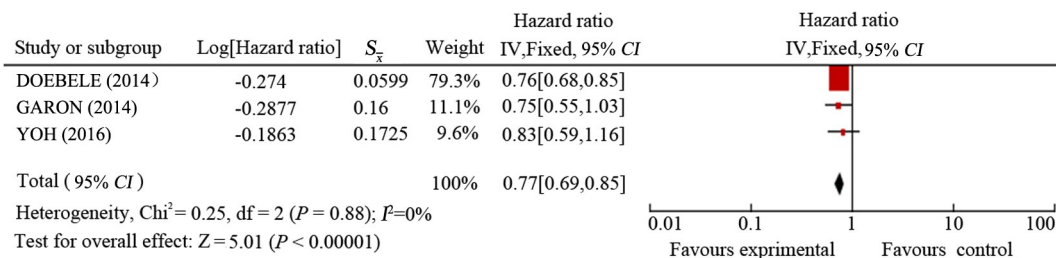


图3 两组患者PFS的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of studies evaluating PFS of patients in two groups

2.4 雷莫芦单抗治疗延长了晚期NSCLC患者的OS

3个RCT均报告了OS,各研究结果间无统计学异质性($P=0.60, I^2=0$)。固定效应模型进行Meta分

析结果(图4)显示,雷莫芦单抗组晚期NSCLC患者的OS显著长于对照组间[$HR=0.88, 5\%CI(0.78\sim 0.99), P<0.05$]。

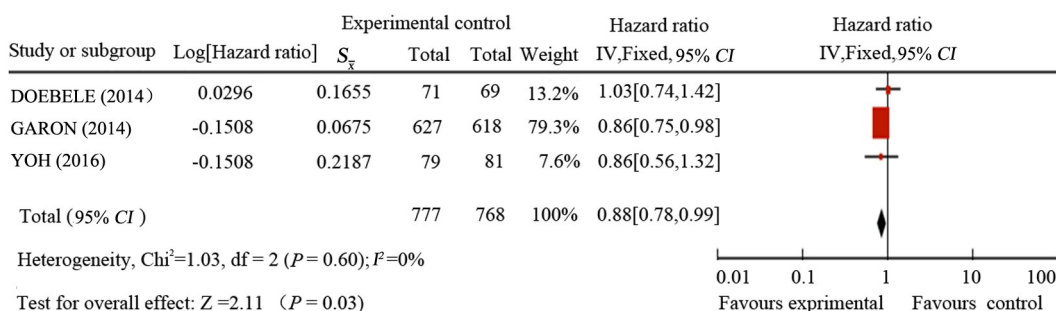


图4 两组患者OS的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of studies evaluating OS of patients in two groups

2.5 雷莫芦单抗治疗组晚期NSCLC患者的ORR

3个RCT均报告了ORR,各研究结果间存在统计学异质性($P=0.01, I^2=77\%$)。用随机效应模型进

行Meta分析结果(图6)显示,雷莫芦单抗试验组晚期NSCLC患者与对照组对比较差异无统计学意义[$RR=1.33, 95\%CI(0.68\sim 2.61), P>0.05$]。

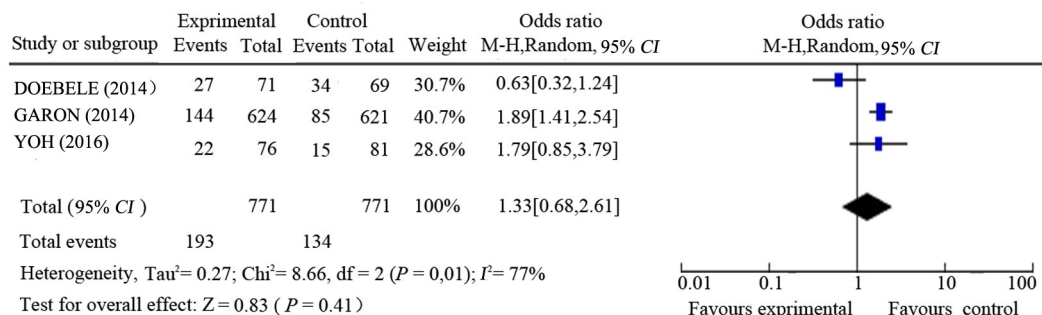


图5 两组患者客观反应率的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of studies evaluating objective response rate in patients of two groups

2.6 雷莫芦单抗治疗晚期NSCLC组的不良反应

2.6.1 高血压 纳入的研究均报道了III~IV级高血压

的发生,实验组 770 例中 46 例发生 III~IV 级高血压;对照组 768 例,14 例发生 III~IV 级高血压。各研究结果间不存在统计学异质性($P=0.47, I^2=0$),固定效应模型分析结果显示雷莫芦治疗组发生高血压与对照组之间差异有统计学意义 [$RR=3.33, 95\%CI(1.83\sim 6.05), P<0.0001$],见表 3。结果提示,联合雷

莫芦单抗治疗的患者容易引起高血压,需在治疗过程中密切监测。

2.6.2 其他不良反应 恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、疲劳、蛋白尿、中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、出血事件等不良反应,两组差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 3。

表 3 不良反应发生率的 Meta 分析结果
Tab. 3 Meta-analysis results of adverse drug reaction rate

Index	Number of studies included	Test/Ctrl group (n)	Combined effect model	RR(95%CI)	P	I ² , %
Incidence of nausea	3	770/768	Fixed effect model	0.94(0.47-1.90)	0.87	0
Incidence of vomiting	2	694/687	Fixed effect model	0.87(0.42-1.80)	0.70	23
Incidence of Fatigue	3	770/768	Fixed effect model	1.25(0.94-1.65)	0.12	21
Incidence of anorexia	3	770/768	Fixed effect model	1.74(0.91-3.33)	0.09	0
Incidence of diarrhoea	3	770/768	Fixed effect model	1.44(0.85-2.46)	0.18	0
Incidence of neutropenia	3	770/768	Random effect model	1.10(0.88-1.39)	0.41	80
Incidence of leukopenia	2	703/699	Fixed effect model	1.05(0.87-1.27)	0.63	0
Incidence of thrombocytopenia	3	770/768	Random effect Model	1.82(0.74-4.45)	0.19	56
Incidence of hypertension	3	770/768	Fixed effect model	3.33(1.83-6.05)	<0.0001	0
Incidence of Proteinuria	3	770/768	Fixed effect model	4.47(0.77-26.06)	0.10	0
Incidence of bleeding	3	770/768	Fixed effect model	1.26(0.64-2.47)	0.50	0

2.7 亚组分析:雷莫芦单抗联合化疗二线治疗晚期 NSCLC 的疗效

GARON(2014)^[7]和 YOH(2016)^[9]两项研究均报道了在一线以铂类为基础的化疗后进展的晚期 NSCLC 患者二线治疗中,雷莫芦单抗联合多西他赛对比多西他赛单药治疗的疗效,但对于 OS、PFS 研究结果不一致,用 Meta 分析,各研究结果之间均无异质

性($P=1.00, I^2=0\%$; $P=0.63, I^2=0\%$),故采用固定效应模型。结果显示,雷莫芦单抗联合多西他赛对比多西他赛单药二线治疗可改善 NSCLC 患者的 OS 及 PFS,结果均有统计学意义 [$HR=0.86, 95\%CI(0.76\sim 0.98), P<0.05$], [$HR=0.77, 95\%CI(0.69\sim 0.86), P<0.01$ 。见图 6、7。

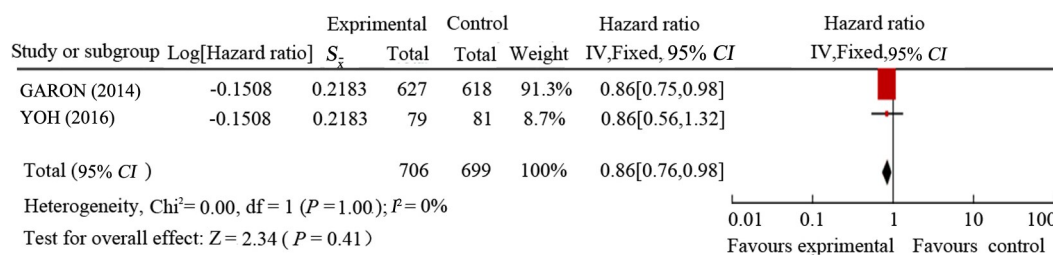


图 6 两组患者 OS 的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of studies evaluating overall survival of patients in two groups

3 讨论

肿瘤血管生成是肿瘤生长、侵袭和转移的基础,其形成是一个多因素、级联整体和动态过程,是多种血管生成因子综合作用的结果^[10]。VEGF 信号通路

在实体瘤的发展和体内血管生成的调控中起着核心作用^[11-12]。雷莫芦单抗是完全人 IgG1 单克隆抗体,能特异性识别 VEGFR2 的胞外结构域并抑制受体二聚化、细胞内自磷酸化和下游信号通路,从而能有效地抑制内皮细胞的迁移和增殖,抑制肿瘤血管生成,迫

使肿瘤组织形成更剧烈的缺氧环境并引起应激反应^[13]。雷莫芦单抗在实体肿瘤治疗中有广泛的应用, 由于III期临床试验REGARD报告的OS和PFS的改善, 美国FDA于2014年4月21日批准雷莫芦单抗用于进展期胃癌或胃食管交界处肿瘤^[14-15]。之后, FDA

分别于2014年和2015年批准雷莫芦单抗治疗转移性NSCLC和转移性结直肠癌。本文将Meta分析雷莫芦单抗治疗晚期NSCLC的有效性及安全性, 为临床决策提供循证医学证据。

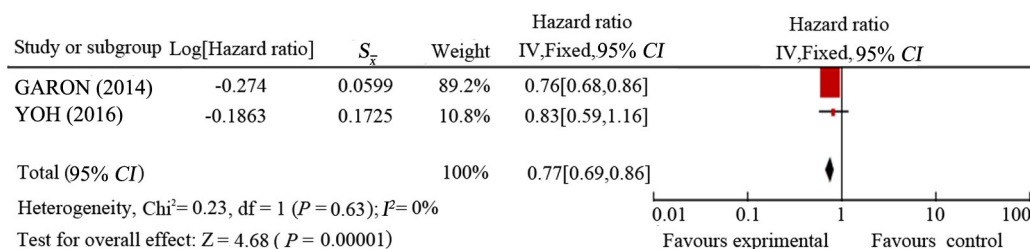


图7 两组患者PFS的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of studies evaluating progression free survival of patients in two groups

目前有两项II期临床试验探索雷莫昔单抗一线治疗NSCLC的疗效及安全性。其中一项研究^[16]是多中心、单臂研究, 因缺乏对照组, 不符合纳入标准, 故未纳入此次荟萃分析, 该研究纳入40例晚期NSCLC患者, 评估雷莫芦单抗联合紫杉醇及卡铂一线治疗NSCLC的疗效, 结果显示6个月PFS率为59%, 3年PFS为7.85个月, OS为16.85个月, ORR为55%。另一项是WANGKAI等^[17]2015年发表的关于雷莫芦单抗治疗实体肿瘤有效性及安全性的Meta分析, 该研究纳入10项RCT, 结果显示雷莫芦单抗组和对照组相比, 可改善晚期NSCLC患者的PFS[HR=0.74, 95%CI(0.66~0.82)]及OS[HR=0.87, 95%CI(0.82~0.93)], 两组差异有统计学意义, 该结论与本研究结果相一致。QI等^[18]发表的Meta分析雷莫芦单抗治疗肿瘤期间的III~IV级不良反应, 结果显示雷莫芦单抗组相比对照组最主要的不良反应为高血压, 差异具有统计学意义[RR=3.59, 95%CI(2.32~5.53)], 该研究结果与本研究结论相一致。TAN等^[19]认为, 雷莫芦单抗增加了肺癌患者出血的发生率, 本研究的出血发生率无统计学意义, 结果的不同可能与纳入研究少、总的样本量较小相关。但建议今后联合雷莫芦单抗治疗时, 要严密观测患者高血压、出血等不良反应, 积极预防及处理, 避免更严重的不良反应发生。

本研究共纳入了3项随机对照试验, Meta分析显示, 与单纯化疗组对比, 雷莫芦单抗联合治疗可延长晚期NSCLC的PFS[HR=0.77, 95%CI(0.69~0.85), P<0.01]。雷莫单抗治疗组患者发生疾病进展的概率为0.43, 未接受雷莫芦治疗组为0.57, 疾病进展风险降低23%^[20]。同时Meta分析结果显示, 雷莫芦单抗联合治疗组对比单纯化疗组可改善晚期NSCLC患者的OS[HR=0.88, 95%CI(0.78~0.99), P<0.05], 但只能

降低12%的死亡风险, 两组ORR差异无统计学意义[RR=1.33, 95%CI(0.68~2.61), P>0.05]。安全性方面, 雷莫芦单抗试验组最严重的不良反应为高血压[RR=3.33, 95%CI(1.83~6.05), P<0.01]; 而恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、疲劳、蛋白尿、中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、出血事件等, 两组差异均无统计学意义。

本次Meta分析也存在一些局限性: (1)雷莫芦单抗药为刚批准的新药, 临床研究甚少, 故纳入文献较少, 样本量较小; (2)各研究中纳入人群特征分布存在差异, 患者的基线情况、治疗方案、给药剂量等都存在差异, 在一定程度上影响研究结果; (3)纳入的研究未做组织学分类的亚组分析, 虽然均使用雷莫芦单抗药物进行治疗, 但药物的疗效可能存在差异; (4)本分析所包含的3个RCT^[7-9]全部来自国外, 中国人群的实验数据尚不足, 需进一步研究。

综上所述, 目前已有证据表明雷莫芦单抗治疗晚期NSCLC具有一定优势, 然而由于受纳入研究数量和质量限制, 所得结论需要更多高质量、多中心、前瞻性临床研究来予以证实。目前针对雷莫芦单抗治疗各种实体肿瘤的大型临床研究正在开展中, 待试验结果回报后再进行更为全面的系统评价, 为临床实践提供更多的循证医学证据。

[参考文献]

[1] STINEHEOMBE T E, SOEINKI M A. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy[J]. J Thoracic Oncol, 2009, 4(2): 243-250. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31819516a6.
 [2] SPRATLIN J L, COHEN R B, EADENS M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab(IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vasculo-

- lar endothelial growth factor receptor-2[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 780-787. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7537.
- [3] APRILE G, BONOTTO M, ONGARO E, et al. Critical appraisal of ramucirumab(IMC- 1121B)for cancer treatment: from benchside to clinical use[J]. *Drugs*, 2013, 73(18): 2003-2015. DOI: 10.1007/s40265-013-0154-8.
- [4] 李超, 艾斌. 雷莫芦单抗的药理学和临床研究进展[J]. *药物与临床*, 2017, 14(6): 36-39. DOI:10.3969/j.issn.1672-2809.2017.06.005.
- [5] YADAV L, PURI N, RASTOGI V, et al. Tumour angiogenesis and angiogenic inhibitors: a review[J/OL]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(6): XE01-5[2017-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525594/>. DOI:10.7860/JCDR/2015/12016. 6135.
- [6] PARMAR M K, TORRI V, STEWART L, et al. Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints[J]. *Stat in Med*, 1998, 17(24): 2815-2834. DOI: 10.1002/sim.1605.
- [7] GARON E B, CIULEANU T E, ARRIETA O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9944): 665-673. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X.
- [8] DOEBELE R C, SPIGEL D, TEHFE M, et al. Phase 2, randomized, open-label study of ramucirumab in combination with first-line pemetrexed and platinum chemotherapy in patients with nonsquamous, advanced metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2015, 121(6): 883-892. DOI: 10.1002/encr.29132.
- [9] YOH K, HOSOMI Y, KASAHARA K, et al. A randomized, double-blind, phase II study ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy[J/OL]. *Lung Cancer*, 2016, 99: 186-193[2017-11-18]. <http://sciencedirect.com/science/journal/01695002>. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.07.019.
- [10] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*. 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [11] CARMELIET P, JAIN R K. Angiogenesis in cancer and other diseases [J]. *Nature*, 2000, 4(7): 249-257. DOI: 10.1211/0022357021819.
- [12] KERBEL R S. Tumor angiogenesis: past, present and the near future [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(3): 505-515. DOI: 10.1093/carcin/21.3.505.
- [13] CLARKE J M, HURWITZ H I. Targeted inhibition of VEGF receptor 2: an update on ramucirumab[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13(8): 1187-1196. DOI: 10.1517/14712598.2013.810717.
- [14] FUCHS C S, TOMASEK J, YONG C J, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- [15] WILKE H, VAN CUTSEM E, CHEUL S, et al. RAINBOW: a global, phase 3, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(3): abstr LBA7. DOI: 10.1093/annonc/mdw200.38.
- [16] CAMIDGE D R, BERGE E M, DOEBELE R C, et al. A phase II, open-label study of ramucirumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(10): 1532-1539. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000273.
- [17] WANG K, QU X, WANG Y, et al. The impact of ramucirumab on survival in patients with advanced solid tumors: a systematic review and Meta-analysis of pandomized II/III controlled trials[J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(1): 27-39. DOI: 10.1007/s40261-015-0355-x.
- [18] QI W X, FU S, ZHANG Q, et al. Incidence and risk of hypertension associated with ramucirumab in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(2): 775-781. DOI: 10.4103/0973-1482.148700.
- [19] TIAN R, YAN H, ZHANG F, et al. Incidence and relative risk of hemorrhagic events associated with ramucirumab in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 66182-66191. DOI: 10.18632/oncotarget.11097.
- [20] SPRUANCE S L, REILD J E, GRACE M, et al. Hazard ratio in clinical trials[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(8): 2787-2792. DOI: 10.1128/AAC.48.8.2787-2792.2004.

[收稿日期] 2017-12-20

[修回日期] 2018-03-26

[本文编辑] 党瑞山