

· 综 述 ·

晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展

姜 怡 刘苓霜

自 1985 年以来肺癌成为全世界最常见的恶性肿瘤^[1],2002 年我国男性肺癌世界人口调整发病率为 42.4/10 万,女性肺癌世界人口调整发病率为 19.0/10 万^[2]。根据美国 Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 统计,肺癌患者 5 年生存率美国为 15%,欧洲为 10%,发展中国家为 8.9%^[2]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌病例的 80%~85%。NSCLC 早期症状多不明显,大多数患者确诊时已属局部晚期或发生远处转移,失去手术根治机会,化疗仍为晚期 NSCLC 的主要治疗手段之一。

目前,晚期 NSCLC 标准一线化疗为 4~6 周期铂类与第三代细胞毒药物的两药联合方案,有效率为 20%~30%,中位生存期 (median survival time, MST) 为 8~10 个月,疾病进展时间 (time to progression, TTP) 为 3~5 个月^[3,4]。标准一线化疗各方案间疗效无显著差异^[3,4],一定程度上延长患者生存期,但疗效已达平台期。晚期 NSCLC 患者疾病控制后往往等到进展再接受二线治疗,但二线治疗有效率为 7%~11%,MST 为 6~8 个月,1 年生存率约为 30%^[5]。那么晚期 NSCLC 患者经初治疾病控制后是否应接受进一步干预? 维持治疗是否能最大限度控制肿瘤,改善生活质量,延长生存期? 哪种治疗方案能够达到维持治疗的目的? 这些问题已成为各国学者共同关注的焦点、临床研究的热点。

1 晚期 NSCLC 维持治疗概念

维持治疗是指患者经过规定周期化疗达到疾病控制后再附加给予药物,使治疗时间延长的一种方法^[6,7]。维持治疗时间为直至疾病进展或因无法耐受毒副反应而被迫中止^[6]。目前主要应用于ⅢB 和Ⅳ期 NSCLC。

2 晚期 NSCLC 维持治疗现状

近年来维持治疗的临床研究表明,晚期 NSCLC 患

者完成 4~6 周期标准一线治疗后,如果疾病无进展且体力状况良好,选择低毒药物进行维持治疗可以减缓肿瘤发展。目前,维持治疗临床研究主要包括细胞毒单药维持化疗及靶向维持治疗。中医药维持治疗晚期 NSCLC 的临床试验研究较少。

2.1 细胞毒单药维持化疗

为降低毒性和达到较好的效果,维持化疗通常选择一线化疗中的单药或与一线化疗阶段无交叉耐药的单药^[6]。根据 DAY 模型^[8],初治达到疾病控制患者对初治的药物敏感,将初治方案中的一种药物进行维持治疗可能使患者获益。Goldie 和 Coldman 假说^[9]提出尽早使用非交叉耐药药物可以在耐药产生前增加杀伤肿瘤细胞的效能,使治疗效果最优化。

2.1.1 一线化疗中的单药维持化疗 Belani 等^[10]将一线紫杉醇/卡铂化疗后疾病控制的ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 患者进行紫杉醇维持化疗 (70 mg/m² d1、8、15, q28d)。符合维持化疗标准的患者中,接受维持治疗者 (144 例) 和拒绝维持治疗者 (42 例) 的 MST 分别为 76 周和 50 周 ($P=0.016$)。紫杉醇维持治疗毒副反应小,3/4 度中性粒细胞减少的发生率为 1.4%,没有发生发热性中性粒细胞减少症。

Brodowicz 等^[11]将 352 例初治晚期 NSCLC 患者一线 4 周期健择/顺铂化疗后疾病无进展的 206 例患者按 2:1 随机接受健择单药维持化疗 (1 250 mg/m² d1、d8, q21d) 联合最佳支持治疗 (best supportive care, BSC) (138 例) 或接受单一 BSC (68 例)。结果显示健择维持化疗组可以显著延长 TTP (6.6 个月 vs 5.0 个月, $P<0.001$), MST 延长 2 个月,但差异无统计学意义 (13 个月 vs 11 个月, $P=0.195$), 毒副反应小,最常见的 3/4 度毒副反应是中性白细胞减少,亚组分析发现卡氏行为状态评分 (Karnofsky performance status, KPS) > 80 的患者接受维持化疗有生存获益。Peterson 等^[12]对这一研究做回顾性分析显示健择维持化疗可延缓症状恶化,且症状恶化时间与 TTP 有很大相关性。

2.1.2 与一线化疗无交叉耐药的单药维持化疗 Westeel 等^[13]将接受放疗后 2 周期丝裂霉素 + 异环磷酰胺 + 顺铂 (MIP) 方案化疗或 4 周期 MIP 方案化疗获得

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目 (No. 09dz1977000)

作者单位:上海中医药大学附属龙华医院肿瘤内科 (上海 200032)

通讯作者:刘苓霜, Tel: 021 - 64385700 转 3822, E-mail: liuling-shuang107@hotmail.com

疾病缓解的患者随机接受每周长春瑞滨(25 mg/m^2)治疗至 6 个月(91 例)或临床观察(90 例)。两组 MST($P=0.48$)和疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)($P=0.32$)无显著差异。长春瑞滨维持治疗晚期 NSCLC 是阴性结果。

Fidias 等^[14]设计的试验纳入 566 例有胸腔积液的ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 患者,398 例患者完成 4 周期健择/卡铂一线化疗,其中 309 例患者随机接受立即多西他赛($75\text{ mg/m}^2\text{ d1, q21d}$)化疗(最多 6 个周期)或疾病进展后二线多西他赛化疗。结果显示两组毒副反应相当。立即使用多西他赛组显著延长中位 PFS(5.7 个月 *vs* 2.7 个月, $P=0.0001$),亦延长 MST(12.3 个月 *vs* 9.7 个月),但无统计学差异($P=0.0853$),两组生活质量无统计学差异($P=0.76$)。该研究涉及维持化疗与疾病进展后采取二线化疗哪一种策略更有优势这一问题,有待临床试验进一步论证。

培美曲塞/顺铂一线治疗与吉西他滨/顺铂相比疗效相似而毒副反应更小^[15],培美曲塞二线治疗与多西他赛相比疗效相似而毒副反应更小^[16]。培美曲塞的高效低毒特性符合维持治疗要求。JMEN 研究^[17,18]将 663 例接受一线铂类两药联合化疗获得疾病控制的ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 患者按 2:1 随机分为培美曲塞($500\text{ mg/m}^2\text{ d1, q21d}$)维持治疗联合 BSC 组(441 例)与安慰剂联合 BSC 组(222 例)。结果显示培美曲塞维持化疗显著延长 PFS(4.3 个月 *vs* 2.6 个月, $P<0.00001$)和总生存期(overall survival, OS)(13.4 个月 *vs* 10.6 个月, $P=0.012$),肿瘤缓解率也以维持治疗组为高($P<0.001$)。亚组分析显示,生存获益的主要人群为非鳞 NSCLC 患者(PFS:4.37 个月 *vs* 1.84 个月, $P<0.00001$;OS:15.5 个月 *vs* 10.3 个月, $P=0.002$),而鳞癌患者并未获益。两组毒副反应除了 3/4 度贫血的发生率以维持化疗组为高(4.5% *vs* 1.4%, $P=0.041$),其他毒副反应相当。2009 年 NCCN 临床指引推荐晚期非鳞 NSCLC 患者一线治疗疾病控制后可选用培美曲塞作为维持治疗。该研究的后续治疗中安慰剂组仅 19% 患者接受培美曲塞二线治疗,培美曲塞维持治疗是否优于疾病进展后培美曲塞二线化疗这一问题有待于临床研究进一步论证。

2.2 靶向维持治疗

随着对肿瘤发病机制的进一步认识和分子生物学发展,靶向治疗在 NSCLC 治疗领域中引人注目。靶向药物高效低毒这一特性使其在晚期 NSCLC 维持治疗中的研究日益受到专家学者重视。

2.2.1 抗血管内皮生长因子(vascular endothelial

growth factor, VEGF)单抗及抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗 NSCLC 靶向治疗中研究最广的是血管生成的抑制。贝伐单抗(bevacizumab)是一种重组单克隆抗体,它能阻断 VEGF。ECOG 4599 研究^[19]纳入 878 例ⅢB/Ⅳ期或未接受过化疗复发的非鳞癌、无脑转移、东部协作组体能状态计分(East cooperative oncology group performance status, ECOG PS)0 或 1 的 NSCLC 患者,随机接受紫杉醇/卡铂化疗(444 例)或紫杉醇/卡铂联合贝伐单抗治疗(434 例)。贝伐单抗组 6 周期后疾病控制者接受贝伐单抗维持治疗。结果显示贝伐单抗组显著延长 MST(12.3 个月 *vs* 10.3 个月, $P=0.003$)和中位 PFS(6.2 个月 *vs* 4.5 个月, $P<0.001$),提高了肿瘤缓解率(35% *vs* 15%, $P<0.001$)。患者总体耐受性好,但贝伐单抗组毒副反应出血率高于单纯化疗组(4.4% *vs* 0.7%, $P<0.001$)。

西妥昔单抗(cetuximab)是抗 EGFR 单抗。FLEX 研究^[20]纳入 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者 1 125 例,随机接受长春瑞滨/顺铂联合西妥昔单抗治疗(557 例)或长春瑞滨/顺铂化疗(568 例)。西妥昔单抗组疾病控制且无不可耐受毒副反应的 241 例患者接受西妥昔单抗维持治疗。结果显示西妥昔单抗组显著延长 OS(11.3 个月 *vs* 10.1 个月, $P=0.044$),亚组分析显示白种人生存获益(10.5 个月 *vs* 9.1 个月, $P=0.0025$),亚洲人群未能生存获益(17.6 个月 *vs* 20.4 个月, $P=0.499$)。两组治疗相关死亡无显著差异(3% *vs* 2%, $P>0.05$)。

2.2.2 表皮生长因子受体酪氨酸激酶拮抗剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR TKIs)厄洛替尼(erlotinib)或吉非替尼(gefitinib)联合化疗作为一线治疗的疗效并不优于单纯化疗^[21-24]。在化疗药物之后序贯使用 EGFR-TKIs,可能可以提高疗效^[25,26]。

FAST-ACT 研究^[27]纳入ⅢB/Ⅳ期 ECOG PS 0/1 的初治 NSCLC 患者 154 例(94% 亚洲人),随机接受化疗序贯厄洛替尼或安慰剂(每个化疗周期第 15~28 天口服厄洛替尼 150 mg/d 或安慰剂)治疗。疾病控制者接受厄洛替尼或安慰剂维持治疗。结果显示厄洛替尼组显著延长中位 PFS(7.2 个月 *vs* 5.5 个月, $P=0.005$),提高肿瘤缓解率(36.8% *vs* 24.4%, $P=0.089$)。两组总体安全性评价相当。

SATURN 研究^[28]纳入 1 949 例晚期 NSCLC 患者,经 4 周期一线化疗后疾病无进展者(889 例)随机接受厄洛替尼(150 mg/d)(438 例)或安慰剂(451 例)维持

治疗,厄洛替尼组显著延长 PFS(12.3 周 vs 11.1 周, $P < 0.0001$)。亚组分析显示不同性别、不同病理类型、不同人种、不同吸烟状况、EGFR 野生型和突变型的患者都可以从厄洛替尼维持治疗中获益。厄洛替尼维持治疗的耐受性良好,副反应主要为皮疹(发生率为 60%)和腹泻(发生率为 20%),仅 2.8% 的患者因治疗相关不良反应终止治疗。

WJTOG0203 研究^[29]纳入初治且 ECOG PS 0/1 的 III B/IV 期 NSCLC 亚洲患者 603 例,随机接受 3~6 周期含铂两药联合化疗(298 例)或 3 周期含铂两药联合化疗后吉非替尼(250 mg/d)维持治疗(300 例)。结果显示吉非替尼组显著延长 PFS(4.60 个月 vs 4.27 个月, $P < 0.001$),两组 MST 无统计学差异(13.68 个月 vs 12.89 个月, $P = 0.10$),但肺癌患者可从吉非替尼维持治疗中生存受益(15.42 个月 vs 14.33 个月, $P = 0.03$)。

王孟昭等^[30]回顾性评价吉非替尼(250 mg/d)维持治疗晚期 NSCLC 的疗效和安全性,62 例为诱导化疗后维持治疗,111 例为复发后治疗。结果显示维持治疗组和复发后治疗组 MST 分别为 25.0 个月和 12.5 个月($P < 0.01$),中位 PFS 分别为 16.5 个月和 9.2 个月($P < 0.01$)。

3 中医药维持治疗晚期 NSCLC 的可行性及优势

3.1 中医药维持治疗是晚期 NSCLC 治疗中值得探索的研究方向

临床研究显示维持化疗和靶向维持治疗在一定程度上延长患者 TTP,但对远期生存影响有限;化疗药物的毒副反应可在体内蓄积,导致机能状态和免疫功能下降;且化疗和靶向治疗费用较高,对患者造成较大经济压力,影响患者生活质量。因此,应用病灶稳定率高、毒副作用小而又相对价廉的药物于一线化疗后的维持治疗是晚期 NSCLC 治疗中值得探索的研究方向。中医药治疗肿瘤遵循辨病与辨证相结合,扶正与祛邪相结合,局部与整体相结合的原则,不以最大限度杀灭病灶为主要目的,而是通过稳定瘤体,改善症状来实现“带瘤生存”,同时能调节人体免疫功能,延缓复发转移,从而改善生活质量,延长生存期,其疗效特点预示着作为维持治疗是可以进一步探索的,也是可行的。

中医学认为正气虚损、毒邪内侵乃肺癌的主要病因,肺癌的病机特点是以正气亏虚为本,正虚以气虚、阴虚为多,日久伤阳,病变脏腑以肺、脾为主,日久及肾。施志明^[31]研究了中医辨证分型与临床分期的关系,发现气虚型以 II 期为多,气阴两虚型以 III 期为多,阴虚或阴阳两虚以 IV 期为多,提出以虚症进行临床分

型符合发病规律,试探了肺癌患者疾病进展过程中的正气亏损之规律,为以虚证为主辨证论治肺癌提供依据。晚期 NSCLC 患者在一线化疗“以毒攻毒”的基础上势必消耗正气,中医药维持治疗以期通过维护正气兼以祛邪的方式控制肿瘤,改善症状,提高生活质量,延长生存期。

3.2 中医药治疗疗效特点适合维持治疗目的

维持治疗的主要目的是延缓疾病进展,预防症状恶化,维持体力状态以使患者能接受后续治疗。中医药对肿瘤病灶稳定率高、症状改善率高、毒副反应小的疗效特点非常适合晚期 NSCLC 患者的维持治疗。

刘嘉湘等^[32]采用前瞻性随机对照方法研究中医扶正为主辨证治疗 III/IV 期原发性肺腺癌的临床疗效,纳入 304 例患者,随机分为中药组(171 例)和 MOF 方案化疗组(133 例),结果中药组治后病灶稳定率明显优于化疗组(67.83% vs 48.12%, $P < 0.01$),中药组显著延长中位病灶稳定时间(6 个月 vs 3 个月, $P < 0.01$)。中药组远期生存率治后 1、3、5 年分别为 60.94%、31.86%、24.22%,MST 为 417 天,化疗组治后 1、3、5 年生存率分别为 36.67%、24.56%,无 5 年生存率,MST 为 256 天,两组差异显著($P < 0.05$)。中药组治后生活质量及免疫功能的改善均优于同期化疗组,显示中医辨证论治肺癌的特色与疗效在于稳定病灶,改善免疫功能和延长生存期。李佩文等^[33]以肺靶向治疗 NSCLC 109 例,结果显示在改善症状、稳定病灶、提高生活质量方面中药组优于化疗组($P < 0.05$),中药组的生存时间为 13.7 个月,而化疗组仅 9.2 个月。陈志峰等^[34]对国内 1990—1997 年间单纯采用中医药治疗原发性 NSCLC 并以化疗作对照的 14 篇研究文献进行 Meta 分析,累积病例 1 909 例,结果显示中药组的稳定率(CR + PR + MR + NC)是化疗组的 2.1 倍,而化疗组的有效率(CR + PR)是中药组的 1.48 倍。但中药组 MST 为 335.4 天,化疗组为 231.8 天。中医药的疗效特点是稳定率高,有效率低,而化疗有效率虽然是中医药治疗的 1.48 倍,却未提高远期生存。

3.3 单纯中医药维持治疗

李金瀚^[35]回顾性观察完成常规治疗后接受中医药巩固治疗患者(观察组,81 例)和不接受中医药巩固治疗患者(对照组,81 例),结果显示观察组的 2 及 3 年生存率明显优于对照组($P < 0.05$),观察组的 MST 比对照组延长 6 个月。

刘志臻等^[36]观察中药复方肺泰胶囊维持治疗对中晚期 NSCLC 患者 PFS 的影响,将 62 例患者随机分为肺泰胶囊维持治疗组(31 例)或随访观察组(31

例),结果显示中药复方肺泰胶囊维持治疗可显著延长患者 PFS(6.23 个月 vs 4.67 个月, $P=0.048$)。

4 问题与展望

目前,维持治疗临床试验研究中存在的问题包括:(1)维持治疗的纳入标准待统一:维持治疗临床试验研究主要针对疾病有效控制者,包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定者;(2)维持治疗持续时间待统一:维持治疗原则上是持续到疾病进展或出现不能耐受毒副反应为止,但维持化疗其毒性反应可在体内蓄积,可能导致过度治疗;(3)晚期 NSCLC 患者接受维持治疗疗效是否优于疾病进展后二线治疗疗效有待于进一步临床试验研究,只有这一问题得到解决才能真正意义上肯定维持治疗的价值。

笔者认为,中医药在晚期 NSCLC 的维持治疗中将扮演重要角色,中医药对肿瘤病灶稳定率高、症状改善率高、毒副反应小、治疗费用低的特点非常适用于晚期 NSCLC 的维持治疗,其优势日益显现,急需多中心、大样本、随机、对照临床试验数据为中医药维持治疗晚期 NSCLC 提供循证依据。

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 [J]. *Int J Cancer*, 1993, 54(4): 594-606.
- [2] Parkin DM, Bray F, Felay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- [3] Scagliotti GV, Marinis FD, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 4285-4291.
- [4] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
- [5] Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer [J]. *The Oncologist*, 2008, 13(Suppl 1): 28-36.
- [6] Grossi F, Aita M, Foilador A, et al. Sequential, alternating, and maintenance/consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review for the literature [J]. *Oncologist*, 2007, 12(4): 451-464.
- [7] Rinaldi M, Belvedere O, Cauchi C, et al. Maintenance chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(Suppl 2): ii67-ii70.
- [8] Day RS. Treatment sequencing, asymmetry, and uncertainty: protocol strategies for combination chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1986, 46: 3876-3885.
- [9] Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate [J]. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63(11-12): 1727-1733.
- [10] Belani CP, Perry MC, La Rocca RV, et al. Maintenance therapy with weekly paclitaxel improves outcome for advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 23: 7143.
- [11] Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial [J]. *Lung Cancer*, 2006, 52(2): 155-163.
- [12] Peterson P, Zwitter M, Krzakowski M, et al. Delay in time to worsening of symptoms (TWS) of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) using gemcitabine (gem) maintenance therapy [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24(18S): 7140.
- [13] Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(7): 499-506.
- [14] Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 591-598.
- [15] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551.
- [16] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1589-1597.
- [17] Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: a phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S): 8011.
- [18] Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: a randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18S): CRA8000.
- [19] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2542-2550.

- [20] Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S): 3.
- [21] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer; a phase III trial-INTACT 1 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 777-784.
- [22] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer; a phase III trial-INTACT 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 785-794.
- [23] Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer; the tarceva lung cancer investigation trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1545-1552.
- [24] Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5892-5899.
- [25] Solit DB, She Y, Lobo J, et al. Pulsatile administration of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib is significantly more effective than continuous dosing for sensitizing tumors to paclitaxel [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 1983-1989.
- [26] Davies AM, Ho C, Lara PN, et al. Pharmacodynamic separation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2006, 7(6): 385-388.
- [27] Lee S, Ignacio J, Yu C, et al. FAST-ACT: A phase II randomized double-blind trial of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment in patients (pts) with stage III B/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 8031.
- [28] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 8001.
- [29] Hida T, Okamoto I, Kashii T, et al. Randomized phase III study of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib versus continued platinum-doublet chemotherapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); results of West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S): LBA8012.
- [30] 王孟昭, 钟巍, 张力, 等. 吉非替尼单药维持治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(3): 221-224.
- Wang MZ, Zhong W, Zhang L, et al. Efficacy and safety of gefitinib in maintenance therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Oncol*, 2008, 30(3): 221-224.
- [31] 施志明. 原发性肺癌中医辨证分型与西医分期及细胞类型的关系 [J]. *中国癌症杂志*, 1998, 8(4): 317-318.
- Shi ZM. Relationship between TCM syndrome differentiation and the staging system of Western medicine, cell types in primary lung cancer [J]. *Chin Oncol*, 1998, 8(4): 317-318.
- [32] 刘嘉湘, 施志明, 徐振晔, 等. 滋阴生津益气温阳法治晚期原发性肺癌的临床研究 [J]. *中医杂志*, 1995, 36(3): 155-158.
- Liu JX, Shi ZM, Xu ZY, et al. Studies on late primary adenocarcinoma of lung treated methods of nourishing yin to replenish fluid and warming yang to benefit Qi [J]. *J Tradit Chin Med*, 1995, 36(3): 155-158.
- [33] 李佩文, 张代钊, 郝迎旭, 等. 平肺方治疗非小细胞肺癌 109 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 1995, 36(2): 87-88.
- Li PW, Zhang DZ, Hao YX, et al. Clinical observation on 109 cases of non-small cell carcinoma of lung treated with Pingfeifang [J]. *J Tradit Chin Med*, 1995, 36(2): 87-88.
- [34] 陈志峰, 李成柱, 刘少翔, 等. 中医药治疗原发性非小细胞肺癌疗效的 Meta 分析 [J]. *中医杂志*, 1999, 40(5): 287-289.
- Chen ZF, Li CZ, Liu SX, et al. Meta analysis on primary non-small cell lung cancer treated by TCM [J]. *J Tradit Chin Med*, 1999, 40(5): 287-289.
- [35] 李金瀚. 中医药用作晚期非小细胞肺癌巩固性治疗的对照性临床观察 [J]. *中国肺癌杂志*, 2007, 10(6): 520-522.
- Li JH. A clinical comparative study on traditional Chinese medicine serving as consolidation treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2007, 10(6): 520-522.
- [36] 刘志臻, 余宗阳, 欧阳学农, 等. 肺泰胶囊维持治疗对晚期非小细胞肺癌无进展生存期的影响 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(4): 344-346.
- Liu ZZ, Yu ZY, Ouyang XN, et al. Effect of maintenance therapy with Feitai Capsules in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin Clin Oncol*, 2009, 14(4): 344-346.

(收稿: 2009-07-27 修回: 2009-12-28)