

· 论 著 ·

TP、TC 与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价

方 向¹, 胡世莲^{1△}, 沈 干², 吴 蕾², 孙玉蓓³, 徐维平²

(1. 安徽医科大学附属省立医院老年医学科, 合肥 230001; 2. 安徽省循证医学中心, 合肥 230001; 3. 安徽省立医院肿瘤科, 合肥 230001)

摘要:目的 比较紫杉醇联用顺铂(TP)或卡铂(TC)方案与长春瑞滨联用顺铂(NP)方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和安全性。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、中国生物医学文献数据库、中国知识资源总库和万方等数据库, 检索时间截至 2010 年 4 月; 纳入随机及半随机对照试验, 采用 Cochrane 系统评价方法进行评价。结果 共纳入 19 个研究 2 593 例患者, TP、TC 与 NP 方案显示中位生存期、有效率和 1 年生存率的差异均不显著($P>0.05$); 3~4 级血液学及胃肠道不良反应中, TP 和 TC 方案白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、恶心呕吐发生率低于 NP 方案, 血小板减少发生率高于 NP 方案。结论 在临床疗效相近的情况下, 对 TP、TC 或 NP 方案的选择需要参考药物的不良反应和患者的耐受性。

关键词:癌, 非小细胞肺; 抗肿瘤联合化疗方案; 长春瑞滨; 紫杉醇; 系统评价

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)26-2611-04

A systematic review in paclitaxel plus platinum versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non small cell lungcancer

Fang Xiang¹, Hu Shilian^{1△}, Shen Gan², Wu Lei², Sun Yubei³, Xu Weiping²

(1. Department of Geriatrics, the Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China; 2. Anhui Evidence-based Medicine Center, Hefei 230001, China; 3. Department of Oncology, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China)

Abstract: Objective To compare and evaluate the clinical efficacy and safety of paclitaxel plus platinum (TP and TC) versus vinorelbine plus cisplatin (NP) for patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Up to April 2010, the computer search was done on Cochrane Library, Pubmed, CBM, CNKI and Wanfang database, etc. to collect randomized controlled trials which involved comparison of paclitaxel plus platinum versus vinorelbine plus cisplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer. Two reviewers evaluated the quality of included trials independently. The Cochrane Collaboration's software was used for meta-analyses. **Results** Nineteen studies involving 2593 patients were included. Meta-analysis demonstrated that the patients used TP and TC regimens had an equal median survival time, overall response rate and one-year survival rate in comparison with NP regimens. The toxicity analyses indicated that NP regimen led to more frequent grade 3 or 4 of leucopenia, neutropenia, anemia and nausea/vomiting, while TP and TC chemotherapy inclined to developing more grade 3 or 4 thrombocytopenia. **Conclusion** When the efficacy were similar between the vinorelbine plus cisplatin and paclitaxel plus platinum regimens, the choice of paclitaxel plus platinum or vinorelbine plus cisplatin depends on the toxicity of the drugs and patients' tolerance.

Key words: carcinoma, non-small cell lung; antineoplastic combined chemotherapy protocols; vinorelbine; paclitaxel; systematic review

肺癌是中国最常见的恶性肿瘤之一, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占 75%~80%; 由于早期诊断技术的局限性以及缺乏早期特异性临床表现, 临床确诊时约 2/3 NSCLC 患者已处于中晚期, 大多失去手术机会, 故以化疗为主的综合治疗是晚期 NSCLC 的重要治疗方法^[1]; 在一定程度上可延长患者的生存期, 提高生活质量。有研究认为以铂类为基础的联合化疗较未用铂类化疗明显提高了治疗有效率及 1 年生存率^[2]。过去的 10 年, 第 3 代化疗药物多西紫杉醇、吉西他滨以及长春瑞滨的出现使 NSCLC 治疗有了更多选择, 虽然何种方案更佳存在一定争论, 但均显示了较好的结果^[3]。本研究采用 Cochrane 系统评价的方法比较紫杉醇联合顺铂(TP)、卡铂(TC)与长春瑞滨联合顺铂方案(NP)的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)所有病例均是经病理学或细胞学检查证实为晚期(Ⅲ~Ⅳ期)NSCLC 患者; (2)年龄大于或等于 18 岁, 性别不限; (3)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperation Oncol-

ogy Group, ECOG)评分为 0~2 分, 或 Kamofsky 评分大于或等于 60 分; (3)治疗前肝、肾功能, 血液学, 心电图检查无明显异常者; (4)近 1 个月内未接受抗肿瘤治疗。排除标准: (1)同时患 2 种恶性肿瘤者; (2)1 个月内接受其他的抗癌治疗; (3) NSCLC 为转移病灶者。

1.2 研究方法 按照检索策略, 检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、中国生物医学文献数据库、中国知识资源总库和万方数据库, 检索时间截至 2010 年 4 月; 从所获文献中按照一般资料标准纳入 TP 或 TC 方案与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照试验和半随机对照试验。

1.3 结局测量指标 (1)中位生存期; (2)有效率〔(完全缓解+部分缓解)/总病例数〕; (3)生存率; (4)不良反应。纳入随机对照试验的方法学质量评价采用 Jadad 评分标准^[4], 评价包括以下内容: (1)随机分配方法(2 分, 恰当; 1 分, 不清楚; 0 分, 不恰当); (2)盲法(2 分, 恰当; 1 分, 不详; 0 分: 非盲法); (3)失访与退出(1 分, 具体描述了撤除与退出的数量和理由; 0 分, 未报告撤除或退出的数目或理由)。如果试验报告的资料不可使

△ 通讯作者, Tel: (0551)2283589; E-mail: hshilian@126.com。

用,将进一步与作者联系后决定是否剔除该试验。

1.4 检索策略 按 Cochrane 协作网肺癌研究组的要求制定检索策略。英文检索词为: paclitaxel, vinorelbine, cisplatin, advanced non-small cell lung cancer, 中文检索词为: 紫杉醇、长春瑞滨、顺铂和晚期非小细胞肺癌。试验报告不全时与主要作者联系获得资料及纳入试验参考文献。

1.5 纳入试验的筛选和偏倚控制 两位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,以确定是否符合纳入标准。两位研究者交叉核对纳入试验,对有分歧而难以确定其是否纳入的试验通过讨论或由第 3 位研究者决定是否纳入。发表偏倚的控制包括进行文献检索时尽可能将所有的研究搜集齐全,包括未发表的阴性研究报告、会议论文摘要、各种研究简报、学位论文以及进行 Pubmed 检索时不限时间及语种等,并手工检索中文肿瘤类专科杂志;通过漏斗图及敏感性分析帮助判断是否存在发表偏倚。引用偏倚的控制包括制定明确、严格、统一的文献纳入和剔除标准;由两人采用独立进行试验筛选,对筛选结果不一致的文献请第 3 方专家评议;通过敏感性分析考察不同的文献纳入标准对 Meta 分析结果是否有影响,判断是否存在偏倚。

1.6 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析,计数资料采用 RR 或 OR 及其 95% CI。首先分析纳入研究的统计学异质性(显著性水平设计为 $\alpha=0.05$),当结果不存在异质性时,以固定效应模型进行 Meta 分析;存在异质性时,进一步分析异质性产生的原因,并采取亚组分析和敏感性分析,尽可能消除异质性,若未找到产生异质性的原因,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。反之,若数据不适合 Meta 分析则进行定性分析,采用描述性方法总结。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)基本特征 按照检索策略检索获得 266 篇文献,经阅读标题、摘要后排除 177 篇(综述 107 篇,重复发表文献 33 篇及非 RCT 临床研究 37 篇),初步纳入 89 篇,阅读全文后排除 70 篇(包含放疗或化疗方案不符 30 篇,基础研究和

费用比较 40 篇),共纳入 19 篇随机对照试验^[5-23];其中 4 个英文研究^[5-8],15 个研究为中文研究^[9-23],共 2 593 例晚期 NSCLC。

2.2 统计结果分析

2.2.1 中位生存期 8 个研究均报道了中位生存期,其中,TP 方案与 NP 方案的中位生存期分别为 11.7 vs 15.4, 8.8 vs 8.5, 10.2 vs 10.7, 13 vs 11.8, 6 vs 8.4 个月^[7,11,14-15,18];TC 方案与 NP 方案的中位生存期分别为 8.6 vs 8.1, 10.0 vs 9.5, 12.3 vs 11.4 个月^[5-6,8]。5 个研究报道其差异无统计学意义^[6-7,11,15,18],3 个研究未报道统计学结果^[5,8,14]。

2.2.2 治疗有效率(CR+PR) 19 个研究均报道了治疗有效率,各研究组间无异质性($P=1.00, I^2=0\%$),采用固定效应模型,Meta 分析结果显示 TP 和 TC 方案的有效率与 NP 方案差异无统计学意义[RR 1.03, 95% CI(0.93, 1.13)],见表 1。亚组分析 TP 方案与 NP 方案及 TC 方案与 NP 方案差异均无统计学意义,见表 2。TC 方案 3~4 级血小板减少发生率高于 NP 方案,3~4 级白细胞、中性粒细胞减少和恶心呕吐发生率低于 NP 方案,见表 3。

2.2.3 生存率 纳入 9 个研究均报道 1 年生存情况^[5-8,11,14-15,18,23],各研究间无异质性($P=0.77, I^2=0\%$),采用固定效应模型。两方案在 1 年总生存率方面的差异无统计学意义[RR=1.04, 95% CI(0.93, 1.17)],亚组分析 TP 方案与 NP、TC 与 NP 方案差异亦无统计学意义(表 1~3);2 个研究比较了 2 年生存率^[5,8],Meta 分析结果显示 TC 与 NP 方案的有效率差异无统计学意义[RR 1.07, 95% CI(0.79, 1.45)],见表 3。

2.2.4 不良反应 本研究主要分析 3~4 级血液学不良反应及消化道反应,合并结果显示:TP 和 TC 方案中患者 3~4 级血小板减少发生率高于 NP 方案;3~4 级白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、恶心、呕吐发生率低于 NP 方案,见表 1。亚组分析显示:TP 和 NP 方案 3~4 级血液学不良反应及消化道反应差异均无统计学意义,见表 2。TC 方案 3~4 级血小板减少发生率高于 NP 方案,3~4 级白细胞、中性粒细胞减少和恶心、呕吐发生率低于 NP 方案,见表 3。

表 1 TP、TC 方案与 NP 方案治疗晚期 NSCLC 疗效和 3~4 级不良反应的 Meta 分析

指标	TP(%)	NP(%)	异质性检验		OR(95% CI)	P
			I ² (%)	P		
有效率	490/1307	469/1286	0	1.00	1.03(0.93, 1.13) ^F	0.60
1 年生存率	358/847	344/848	0	0.77	1.04(0.93, 1.17) ^F	0.45
白细胞减少	191/748	282/754	54	0.01	0.60(0.40, 0.91) ^R	0.02
中性粒细胞减少	347/708	450/710	82	<0.01	0.49(0.28, 0.84) ^R	0.01
血小板减少	63/942	29/952	46	0.06	2.23(1.43, 3.47) ^F	<0.01
贫血	45/483	82/496	39	0.18	0.50(0.34, 0.74) ^F	<0.05
恶心、呕吐	56/914	126/922	48	0.03	0.46(0.26, 0.82) ^R	<0.01

F: 固定效应模型; R: 随机效应模型, TP: 紫杉醇组联合顺铂; NP: 长春瑞滨联合顺铂。

表 2 TP 与 NP 方案治疗晚期 NSCLC 疗效和 3~4 级不良反应的 Meta 分析

指标	发生例数		异质性检验		OR(95% CI)	P
	TP(%)	NP(%)	I ² (%)	P		
有效率	294/681	274/666	0	1.00	1.05(0.93, 1.19) ^F	0.46
1 年生存率	118/292	126/298	0	0.71	0.96(0.80, 1.16) ^F	0.68
白细胞减少	80/369	112/383	63	<0.01	0.68(0.35, 1.31) ^R	0.25

续表 2 化疗 TP 与 NP 方案治疗晚期 NSCLC 疗效和 3~4 级不良反应的 Meta 分析

指标	发生例数		异质性检验		OR(95% CI)	P
	TP(%)	NP(%)	I ² (%)	P		
中性粒细胞减少	46/163	84/169	93	<0.01	0.29(0.04,2.26) ^R	0.24
血小板减少	16/369	19/383	0	0.93	0.85(0.43,1.68) ^F	0.65
贫血	7/86	11/91	0	0.79	0.64(0.24,1.69) ^F	0.36
恶心呕吐	28/338	44/353	27	0.21	0.65(0.39,1.07) ^F	0.09

F:固定效应模型;R:随机效应模型,TP:紫杉醇联合顺铂;NP:长春瑞滨联合顺铂。

表 3 化疗 TC 方案与 NP 方案治疗晚期 NSCLC 疗效和 3~4 级不良反应的 Meta 分析

指标	发生例数		异质性检验		OR(95% CI)	P
	TC(%)	NP(%)	I ² (%)	P		
有效率	196/626	195/620	0	0.96	1.00(0.85,1.17) ^F	0.96
1 年生存率	240/555	218/550	0	0.79	1.09(0.95,1.26) ^F	0.22
2 年生存率	68/351	63/347	0	0.47	1.07(0.79,1.45) ^F	0.67
白细胞减少	111/379	170/371	0	0.79	0.48(0.35,0.65) ^F	<0.01
中性粒细胞减少	301/545	366/541	71	0.03	0.60(0.38,0.95) ^R	0.03
血小板减少	47/573	10/569	30	0.23	4.80(2.43,9.49) ^F	<0.01
贫血	38/397	71/395	78	0.03	0.46(0.18,1.19) ^R	0.11
恶心呕吐	28/576	82/569	69	0.02	0.28(0.10,0.76) ^R	0.01

F:固定效应模型;R:随机效应模型,TC:紫杉醇联合卡铂;NP:长春瑞滨联合顺铂。

2.2.5 敏感性分析与发表偏倚评价 当分别在有效率、1 年生存率两项主要观察指标的 Meta 分析中逐一剔除单个独立研究时,其剔除前后的结果并无显著性差异,说明该两项观察指标的 Meta 分析结果较为可靠。另外,通过对漏斗图(插 III 图 1、2)的观察发现,以上两项观察指标 Meta 分析的漏斗图对称性均较好,提示发表偏倚对 Meta 分析结果的影响较小。

3 讨 论

NSCLC 是一种高度恶性的疾病,晚期患者生存时间较短,改善晚期 NSCLC 的治疗极具挑战性。在过去十几年,数个关于晚期 NSCLC 化疗 Meta 分析的公布,帮助确立了以铂类为基础的 2 药方案作为晚期 NSCLC 的标准治疗方案;随第 3 代化疗药物的发展,铂类联合第 3 代化疗药物的两药方案已成为目前晚期 NSCLC 化疗的标准一线方案^[2,24-26]。紫杉醇是治疗 NSCLC 最有效的药物之一,通过促进微管蛋白聚合,抑制微管解聚,使游离小管的数量减少,对处于有丝分裂间期的肿瘤细胞有细胞毒作用;临床使用时多与铂剂合用以取得协同作用。长春瑞滨是半合成长春碱类抗癌药物,通过阻止微管蛋白聚合形成微管和诱导微管解聚,使细胞分裂停止于有丝分裂中期,从而阻止细胞分裂增殖;NP 方案因其临床疗效较好、价格低廉,目前在临床广为应用。

本研究显示在晚期 NSCLC 患者的一线治疗中,TP、TC 与 NP 方案在有效率、1 年生存率方面差异均无统计学意义;TP 与 NP,TC 与 NP 方案分析差异亦无统计学意义。在不良反应方面,均显示了常见的血液学毒性及消化道反应,TP 和 TC 方案血小板减少发生重于 NP 方案,白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血和恶心、呕吐发生轻于 NP 方案;亚组分析显示 TP 与 NP 方案差异均无统计学意义,TC 方案白细胞减少、中性粒细胞减少及胃肠道反应小于 NP 方案,血小板抑制重于 NP 方案,但贫血在 TC 方案中发生率与 NP 方案差异无统计

学意义。虽然亚组分析显示 TP 或 TC 方案贫血发生低于 NP 方案($P>0.05$),但至少没有证据显示 NP 方案更有利;本研究认为 TP 和 TC 方案贫血毒性较小,存在一定风险,尚需更多更大规模的高质量临床试验来证明。

近年来伴随肿瘤细胞信号转导研究的发展,在细胞受体、细胞信号转导等分子靶向治疗方面取得了很大进展。Goss 等^[27]研究显示,TC 方案联合西地尼布或安慰剂能提高有效率和延长无进展生存期。Pirker 等^[28]在 1 125 例表皮生长因子表达的患者进行的 III 期随机对照试验中,NP 方案联合或不联合西妥昔单抗,并报道了西妥昔明显延长了患者的生存期。因此,化疗联合靶向治疗将会在未来晚期 NSCLC 治疗中发挥重要的作用。

本系统评价存在一定的局限性:(1)通过漏斗图评估发表偏倚风险结果显示,发表偏倚风险对 meta 分析结果的影响不大,但仍然可能存在因阴性结果而未能公开发表的研究,目前已实行的全球临床试验注册制度对控制发表偏倚十分重要;(2)因化疗很难达到完全双盲,故各纳入研究均未采用盲法,存在偏倚的可能性,尚无有效的解决办法;(3)部分测量指标报道不充分或随访时间短,导致纳入数量少,使论证强度受影响;(4)纳入一些小样本研究包含的结果可能不可靠。

TP、TC 或 NP 方案治疗晚期 NSCLC 患者时,在有效率和生存率相近的情况下,不良反应在选择 TP、TC 或 NP 方案时可提供参考,因此,在前面研究的基础上认为:在有效控制血小板减少的情况下,可能 TP 和 TC 方案(尤其是 TC 方案)的耐受性更强,将会有助于提高患者生活质量及治疗的依从性;但对不能耐受血小板减少的患者,NP 方案可能相对理想。总之,在充分考虑预期疗效和不良反应的基础上对患者个体耐受能力进行评估,从而选择和制定出个体化的最佳化疗方案;同时需要更多的大样本、多中心、随机对照试验进一步提供更可靠的证据。

参考文献:

- [1] 王果兵,熊光明,罗小平. 支气管肺癌肿瘤滋养动脉超选择性插管化疗栓塞的临床价值[J]. 重庆医学,2008,37(10):1067-1069.
- [2] D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(13): 2926-2936.
- [3] Grossi F, Aita M, Defferrari C, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach[J]. *Oncologist*, 2009, 14(5): 497-510.
- [4] Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced Non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13): 3210-3218.
- [5] 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(21): 4285-4291.
- [6] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [7] Chen YM, Perng RP, Shih JF, et al. A randomised phase II study of weekly paclitaxel or vinorelbine in combination with cisplatin against inoperable non-small-cell lung cancer previously untreated[J]. *British Journal of Cancer*, 2004, 90(2): 359-365.
- [8] Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan[J]. *Annals of Oncology*, 2007, 18(2): 317-323.
- [9] 林燕蓉,赵玉亮,于晶琳,等. NP 方案与 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2004, 11(5): 409-412.
- [10] 施亚斌,朱雪红,何景生,等. TC 与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效对比观察[J]. 实用癌症杂志, 2005, 20(6): 622-629.
- [11] 刘联,王秀问,黎莉,等. 含顺铂的三组联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究[J]. 癌症, 2006, 25(8): 990-994.
- [12] 谢伟敏,周文献,刘志辉,等. TC 方案与 NP 方案治疗非小细胞肺癌的随机对照研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(1): 32-34.
- [13] 辛亮,谢广茹. NP 与 TP 及 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(23): 1808-1810.
- [14] 郭守俊,曾红学,康昭洵,等. 长春瑞滨联合顺铂与紫杉醇联合顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 赣南医学院学报, 2006, 26(4): 507-509.
- [15] 张清君,翟成凯,张祥杰,等. 长春瑞滨联合顺铂与紫杉醇联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌临床对照研究[J]. 中原医刊, 2007, 34(1): 36-37.
- [16] 安煜致,王新华,张欣. TP 与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的比较观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(5): 399.
- [17] 江波,赵金奇,涂长玲,等. 晚期非小细胞肺癌不同化疗方案的疗效比较[J]. 实用癌症杂志, 2008, 23(2): 161-172.
- [18] 赵亚超,朱长亮,张志培,等. 铂类为基础的三种化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(3): 375-377.
- [19] 田伶伶. TP 方案与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J]. 中国现代医生, 2008, 46(11): 150.
- [20] 马英. TP 与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌比较观察[J]. 中外医疗, 2008, 27(29): 65.
- [21] 欧传活,吴建语,刘有滕,等. NP 方案与 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 48 例疗效观察[J]. 广西医学, 2009, 31(5): 659-661.
- [22] 侯恩存,张海燕. NP 方案与 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(3): 323-324.
- [23] 李新权. NP 方案和 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(11): 29.
- [24] Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer, a meta-analysis using updated data in individual patients from 52 randomized trials[J]. *BMJ*, 1995, 311(7010): 899-909.
- [25] Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, et al. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(9): 845-853.
- [26] Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, et al. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(2): 260-274.
- [27] Goss GD, Arnold A, Shepherd FA, et al. Randomized, double-blind trial of carboplatin and paclitaxel with either daily oral cediranib or placebo in advanced Non-small-cell lung cancer: NCIC Clinical Trials Group BR24 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 49-55.
- [28] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9674): 1525-1531.