

## 替吉奥与卡培他滨在老年晚期胃癌患者中的疗效与安全性的 Meta 分析

司倩<sup>1</sup>, 孟祥瑞<sup>2</sup>, 陈楠<sup>1</sup>, 李晓华<sup>1</sup>, 刘平<sup>1</sup>

1. 南方医科大学附属郑州人民医院 药学部, 河南 郑州 450003

2. 南方医科大学附属郑州人民医院 肿瘤内科, 河南 郑州 450003

**摘要:** **目的** 运用 Meta 分析方法, 评价老年晚期胃癌患者一线应用替吉奥 (或联合奥沙利铂) 与卡培他滨 (或联合奥沙利铂) 化疗的疗效与安全性。 **方法** 检索 Cochrane library、pubmed、ovid (elsevier)、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方资源数据和生物医学文献数据库系统, 对纳入的随机对照试验 (RCT), 根据 Cochrane Handbook 5.1 进行文献质量评价, 并运用 RevMan 5.0 软件进行统计学分析。主要结局指标为有效率、不良反应发生率, 采用相对危险度 (RR) 为效应量, 各效应量以 95% 置信区间 (95% CI) 表示。 **结果** 共纳入 6 项 RCT, 332 例老年胃癌患者, 其中 2 项 RCT 为联合奥沙利铂化疗组, 4 项 RCT 为单药治疗组。Meta 分析结果显示, 无论是否联合奥沙利铂化疗, 应用替吉奥与卡培他滨治疗后疗效相当 (RR=1.10, 95% CI: 0.84~1.45, P=0.49); 亚组分析 (单药组), 纳入 4 项 RCT, 213 例患者, 结果显示单药组替吉奥与卡培他滨的有效率差异无显著性 (RR=1.19, 95% CI: 0.81~1.74, P=0.92), 但替吉奥组 3 度以上手足综合征 (HFS) 的发生率明显低于卡培他滨组 (RR=0.11, 95% CI: 0.01~0.87, P=0.04)。 **结论** 无论是否联合奥沙利铂化疗, 替吉奥在老年胃癌患者中在有效率方面与卡培他滨疗效相当, 替吉奥单药组 3 度以上的 HFS 的发生率明显较低, 替吉奥是老年晚期胃癌患者的较佳选择。但由于研究例数较少, 该结论有待进一步加大样本量进行证实。

**关键词:** 替吉奥; 卡培他滨; 老年; 晚期胃癌; meta 分析

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)03-0210-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.03.004

## Meta-analysis on efficiency and safety of S-1 versus capecitabine for elderly advanced gastric cancer patients

SI Qian<sup>1</sup>, MENG Xiang-rui<sup>2</sup>, CHEN Nan<sup>1</sup>, LI Xiao-hua<sup>1</sup>, LIU Ping<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Zhengzhou Affiliated to Southern Medical University, Zhengzhou 450003, China

2. Department of Medical Oncology, People's Hospital of Zhengzhou Affiliated to Southern Medical University, Zhengzhou 450003, China

**Abstract: Objective** To evaluate the effectiveness and safety of S-1 (or with oxaliplatin) versus capecitabine (or with oxaliplatin) in elderly advanced gastric cancer by meta-analysis. **Methods** The Cochrane Library, Ovid, Pubmed, CNKI, VIP, WanFang, CBM, etc were retrieved by computer, and the quality assessment of qualified random control trials (RCTs) were evaluated according to Cochrane Handbook 5.1 and statistic analysis was carried out by RevMan 5.0 software. The outcomes included response rate and incidence of adverse reactions. Relative risk (RR) was used for the meta-analysis and was expressed with 95% confidence intervals (95% CI). **Results** A total of six RCTs and 332 elderly patients with advanced gastric cancer were included in this review, of which four RCTs were treated with single drug regimen of S-1 or capecitabine and two RCTs were treated with oxaliplatin-based combined chemotherapy. Meta-analysis indicated that there were no statistical differences between S-1 and capecitabine regimens in the response rate whether combined with oxaliplatin or not (RR = 1.10, 95% CI: 0.84—1.45, P = 0.49). Subgroup meta-analysis of single drug regimen indicated that there were no statistical differences between S-1 and capecitabine (RR = 1.19, 95% CI: 0.81—1.74, P = 0.92). However, the incidence of grade 3/4 toxicities of Hand-Foot-syndrome was obviously decreased in S-1 regimen (RR = 0.11, 95% CI: 0.01—0.87, P = 0.04). **Conclusion** S-1 is as effective as capecitabine in elderly advanced gastric cancer patients, whether combined with oxaliplatin or not. Moreover, the single drug S-1 which has a lower incidence of grade 3/4 toxicities of Hand-Foot-syndrome, can be the better choice for elderly advanced gastric cancer patients. The conclusion remains to be confirmed with more high quality RCTs.

**Key words:** S-1; capecitabine; elderly; advanced gastric cancer; meta-analysis

收稿日期: 2014-02-11

作者简介: 司倩 (1987—), 女, 河南人, 药师, 硕士, 肿瘤临床药师。Tel: 13526709354 E-mail: s5310123@163.com

氟尿嘧啶是进展期胃癌化疗的基础药物,通过抑制 DNA 和 RNA 的合成发挥抑制肿瘤的作用,有研究表明持续静脉滴注效果更优<sup>[1]</sup>。但老年患者由于生理机能的改变对化疗药物的耐受性较差。卡培他滨和替吉奥是模拟持续的两种氟尿嘧啶类口服药物,不良反应相对较小,耐受性好。目前卡培他滨联合铂类已列入 2013 年胃癌 NCCN 指南,而替吉奥在疗效和安全性方面是否优于卡培他滨,国内外的临床研究结果不一。本研究通过 meta 分析方法比较替吉奥与卡培他滨在老年晚期胃癌的疗效与安全性,为临床应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献来源

2 名文献工作者共同制定文献检索策略,分别独自检索,中文检索以卡培他滨 and 替吉奥 and 老年 and 胃癌为关键词,检索中国知网,维普数据库、万方资源数据和生物医学文献数据库系统。英文检索以 capecitabine and S-1 and elderly and gastric cancer 为关键词,检索 Cochrane library, pubmed 和 ovid (elsevier) 数据库系统。语种限定为中文和英文,时间均从建库至 2013 年 12 月,并手工检索相关杂志、会议论文等。

### 1.2 纳入标准

**1.2.1 研究类型** 公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法。

**1.2.2 研究对象** 经病理或细胞学证实为晚期胃癌患者或不能手术的胃癌患者;年龄>65岁(或文献中注明老年患者);有可评价的病灶;ECOG 评分为 0~2 分;血常规、肝肾功及心电图等均无明显异常。

**1.2.3 干预措施** 试验组:替吉奥±奥沙利铂化疗;对照组:卡培他滨±奥沙利铂化疗。

**1.2.4 结局指标** 有效率、不良反应发生率。

### 1.3 排除标准

非 RCT 研究;综述性文献;同时合并其他治疗的研究;重复发表的文献。

### 1.4 资料提取与质量评价

两名研究者独立进行文献选择和资料提取工作,如遇分歧由第三方最终决定解决。采用 Cochrane 系统评价手册 5.1 版对纳入的临床试验进行方法学质量评价:包括随机方法、盲法、分配隐藏、结果数据完整性、有无选择性报告研究结果及有无其他偏倚来源。

### 1.5 统计学方法

对收集的数据采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析,纳入的研究采用卡方检验分析各资料结果的异质性,并进行定量分析, $I^2 > 50\%$ 表示研究结果存在异质性;异质性不显著时,应用固定效应模型进行分析,反之采用随机效应模型。计数资料采用相对危险度(RR),均以 95%可信区间表示,检验水平  $P=0.05$ 。研究中存在低质量研究时进行敏感性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

本研究共检出 39 篇相关文献,其中中文 29 篇,英文 10 篇;去除重复文献后共纳入 18 篇,通过标题及摘要后,初步纳入相关研究 8 篇。再进行全文筛查,排除非 RCT 研究,最终纳入研究 6 篇<sup>[2-7]</sup>(中文 5 篇,英文 1 篇)。

### 2.2 纳入研究特点与研究方法质量评价

最终纳入 6 项研究,共 332 例研究对象,其中替吉奥±奥沙利铂 166 例,卡培他滨±奥沙利铂 166 例。6 项研究质量评价均为偏倚风险未知。纳入研究的基本情况与质量评价见表 1、2。

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 Basic information of included trials

文献	例数(实验组/对照组)	性别(男性/女性)	国别	给药方案		指标
				实验组	对照组	
Wang Yue <sup>[2]</sup> (2011)	31/32	34/29	中国	C	D	RR、毒性
Liu Fu-yin <sup>[3]</sup> (2013)	30/26	32/24	中国	C	D	RR、PFS、OS、毒性
J-L Lee <sup>[4]</sup> (2008)	45/46	67/24	韩国	A	B	RR、PFS、OS、毒性
Zhang Hai-yan <sup>[5]</sup> (2010)	17/19	22/14	中国	A	B	RR、毒性
Qiu Guo-qin <sup>[6]</sup> (2011)	28/28	39/17	中国	A	B	RR、毒性
Yan Shu-ning <sup>[7]</sup> (2012)	15/15	19/11	中国	A	B	RR、毒性

A-替吉奥; B-卡培他滨; C-替吉奥+奥沙利铂; D-卡培他滨±奥沙利铂; PFS-无进展生存期; OS-总生存期

A-S-1; B-capecitabine; C-S-1+ oxaliplatin; D- capecitabine + oxaliplatin; PFS- progression free survival; OS- overall survival

表 2 纳入研究的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included trials

试验	随机	分配隐匿	盲法	数据遗失	选择性报道	其他偏倚	偏倚风险
Wang Yue (2011)	未知	未知	双盲	无	无	未知	未知
Liu Fu-yin (2013)	未知	未知	未知	无	无	未知	未知
J-L Lee (2008)	未知	未知	无	无	无	未知	未知
Zhang Hai-yan (2010)	未知	未知	未知	无	无	未知	未知
Qiu Guo-qin (2011)	未知	未知	未知	无	无	未知	未知
Yan Shu-ning (2012)	未知	未知	未知	无	无	未知	未知

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 6 项研究均报道了有效率, 异质性检验  $P > 0.05$ ,  $I^2 = 0\%$ , 说明结果间效应值差异不存在异质性, 采用固定效应模型分析, 结果见图 1。Meta 分析结果显示, 替吉奥单药与卡培他滨单药的有效率相比, 差异无显著性 (RR=1.19,  $P > 0.05$ , 95% CI: 0.81~1.74); 替吉奥+奥沙利铂组的有效率与卡培他滨+奥沙利铂比较, 差异无显著性

(RR=0.99,  $P > 0.05$ , 95% CI: 0.67~1.48)。总有效率替吉奥组与卡培他滨组相比, 差异无显著性 (RR=1.10,  $P > 0.05$ , 95% CI: 0.84-1.45)。森林图与漏斗图分析时发现不对称, 提示可能存在偏倚; 可能与纳入研究均为亚洲患者有关。结果见图 1。

在排除效应尺度较小的 2 个研究<sup>[5,7]</sup>数据进行敏感性分析, 未改变结果方向 (RR=1.07,  $P > 0.05$ , 95% CI: 0.65-1.77), 提示 Meta 分析结果稳定(图 2)。

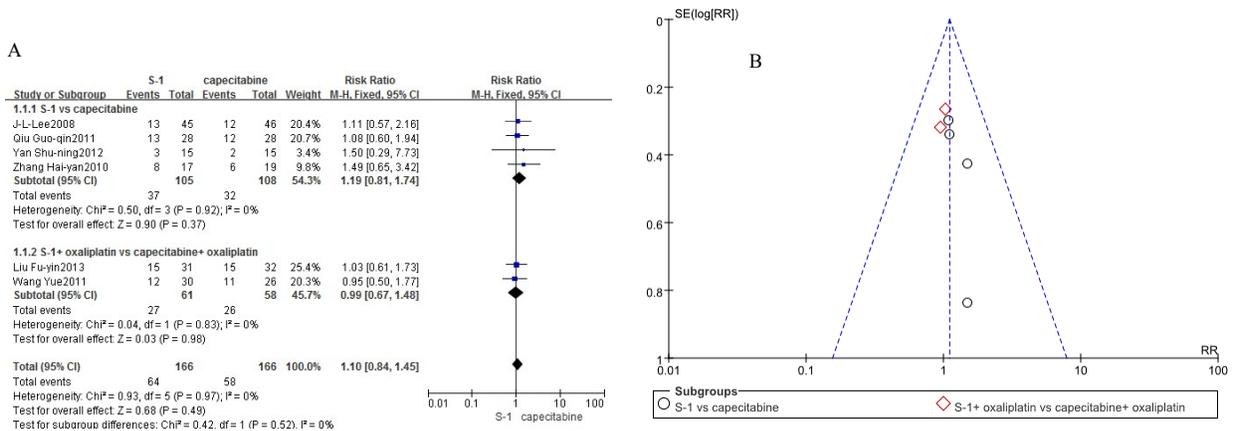


图 1 有效率的 Meta 分析森林图 (A) 和漏斗图 (B)

Fig. 1 Forest plot (A) and funnel plot (B) for meta-analysis of response rate

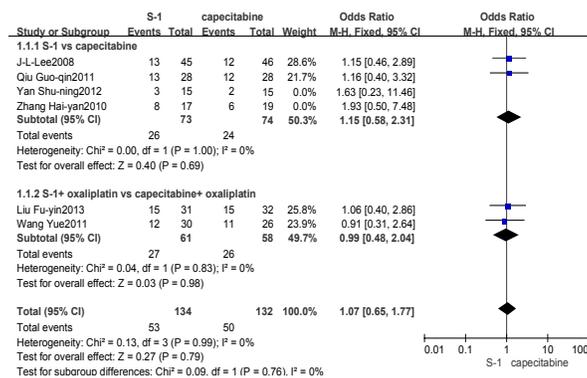


图 2 有效率敏感性分析森林图

Fig 2 Sensitivity analysis forest plot of response rate

2.3.2 3~4 度不良反应发生率 联合奥沙利铂化疗时, 3~4 度不良反应主要有白细胞减少、粒细胞减少、血小板下降、贫血、恶心呕吐、腹泻、HFS 等, 替吉奥组与卡培他滨组不良反应发生率差异无

显著性; 单药化疗组 3~4 度 HFS 发生率替吉奥明显低于卡培他滨 (RR=0.11,  $P<0.05$ , 95% CI: 0.01~0.87)。见表 3。

表 3 3~4 度不良反应的 meta 分析  
Table 3 Meta-analysis of grade 3/4 toxicities

不良反应	研究数	试验组	对照组	异质性分析		效应模型	RR (95% CI)	Z	P
				$I^2$	P				
联合化疗组									
白细胞下降	2	4/61	5/58	0%	0.94	固定效应	0.79 (0.23,2.78)	0.36	0.72
血小板下降	2	6/61	3/58	44%	0.18	固定效应	1.86 (0.47,7.37)	0.88	0.38
贫血	1	3/30	3/26	—	—	固定效应	0.87 (0.19,3.93)	0.19	0.85
中性粒细胞减少	1	2/30	5/26	—	—	固定效应	0.35 (0.07,1.64)	1.34	0.18
恶心	1	2/31	3/32	—	—	固定效应	0.69 (0.12,3.84)	0.43	0.67
呕吐	1	1/31	2/32	—	—	固定效应	0.52 (0.05,5.41)	0.55	0.58
腹泻	1	0/31	2/32	—	—	固定效应	0.21 (0.01,4.13)	1.03	0.30
HFS	1	0/31	4/32	—	—	固定效应	0.11 (0.01,2.04)	1.47	0.14
单药组									
白细胞下降	3	2/87	5/91	0%	0.80	固定效应	0.47 (0.11,2.04)	1.01	0.31
血小板下降	2	1/59	1/63	—	—	固定效应	1.05 (0.07,16.21)	0.03	0.97
贫血	2	7/70	6/72	0%	0.88	固定效应	1.21 (0.43,3.39)	0.37	0.71
中性粒细胞减少	1	2/42	3/44	—	—	固定效应	0.70 (0.12,3.97)	0.40	0.69
中性粒细胞减少伴发热	1	2/42	3/44	—	—	固定效应	0.35 (0.01,8.33)	0.65	0.52
乏力	3	3/87	8/91	35%	0.21	固定效应	0.42 (0.13,1.41)	1.40	0.16
厌食	3	4/87	6/91	50%	0.16	固定效应	0.71 (0.22,2.27)	0.57	0.57
恶心、呕吐	3	2/87	2/91	56%	0.13	随机效应	1.02 (0.04,24.98)	0.01	0.99
腹痛	2	4/70	3/72	62%	0.10	随机效应	1.10 (0.06,21.44)	0.06	0.95
腹泻	3	0/87	5/91	0%	0.97	固定效应	0.24 (0.04,1.39)	1.59	0.11
口腔炎	3	0/87	1/91	—	—	固定效应	0.33 (0.01,7.85)	0.68	0.50
HFS	3	0/87	8/91	0%	0.81	固定效应	0.11 (0.01,0.87)	2.10	0.04
转氨酶升高	3	2/87	1/91	35%	0.22	固定效应	1.54 (0.27,8.92)	0.48	0.63
高胆红素血症	1	0/42	1/44	—	—	固定效应	0.35 (0.01,8.33)	0.65	0.52
色素沉着	2	0/45	5/47	0%	0.57	固定效应	0.17 (0.02,1.37)	1.66	0.10
周围神经炎	1	0/28	2/28	—	—	固定效应	0.20 (0.01,3.99)	1.05	0.29

### 3 讨论

尽管胃癌的发生率在过去的几十年中有所下降, 但仍然是中国、韩国和日本等国家死亡率较高的癌症之一, 5 年生存率仅有 20%<sup>[8]</sup>。早期胃癌患者, 手术切除加或不加辅助化疗已成为标准的治疗方案, 而晚期胃癌患者, 化疗通常是有效的治疗选择<sup>[9]</sup>。氟尿嘧啶类药物多年来一直作为胃癌治疗的基础药物, 通常与铂类联用, 有时还可加用葱环类药物或紫杉类药物<sup>[10-11]</sup>; 然而老年癌症患者通常伴

有合并症和器官损伤等生理机能的减退, 选择合适的治疗方案比较困难<sup>[12]</sup>。由于伦理学原因, 大型随机对照临床试验一般不纳入老年患者, 仅有一小部分关于老年胃癌患者化疗方案应用的数据。本研究拟比较两种口服药物在老年胃癌患者中的有效性与安全性。

奥沙利铂为第 3 代铂类化合物, 与顺铂相比, 其不需水化治疗, 耐受性更好<sup>[13]</sup>; 临床试验研究表明在老年患者中, 奥沙利铂联合氟尿嘧啶疗效明显

优于顺铂<sup>[14]</sup>。卡培他滨和替吉奥均为5-氟尿嘧啶的前体药物,研究表明与静脉应用5-氟尿嘧啶相比,口服药物等效而且在老年患者中应用比较安全,剂量调整更为方便<sup>[15-16]</sup>。奥沙利铂+卡培他滨在2013年NCCN胃癌指南中作为一线可选化疗方案之一;由于CYP2A6基因多态性导致替吉奥在东西方人群中的剂量耐受性、安全性甚至有效性有明显差异<sup>[17]</sup>,替吉奥并未被列入NCCN胃癌指南中;但替吉奥在日本早已作为治疗晚期胃癌的一线化疗药物<sup>[18]</sup>。替吉奥为替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾1:0.4:1的复合物。替加氟在肝脏中经过CYP2A6酶代谢成5-氟尿嘧啶;吉美嘧啶可抑制二氢嘧啶脱氢酶,使替加氟转变成5-氟尿嘧啶的浓度增加;奥替拉西钾能够特异性抑制乳清酸核糖转移酶,阻断5-氟尿嘧啶在肠道的磷酸化,从而减少胃肠道不良反应<sup>[19]</sup>。其组分也很好的阐释了其高效低毒的特性。

本次纳入6项研究的Meta分析结果显示,替吉奥在老年晚期胃癌患者中的有效率与卡培他滨相当;亚组分析显示,替吉奥单药或联合奥沙利铂治疗的有效率与卡培他滨单药或联合奥沙利铂均无显著性差异。从结果可看出,联合奥沙利铂化疗时有效率均高于单药化疗,可能与奥沙利铂与氟尿嘧啶类药物有协同作用有关。老年患者化疗关注的另一个焦点是安全性和耐受性,本次Meta分析结果显示,3度以上不良反应(联合奥沙利铂化疗组)主要有白细胞下降、中性粒细胞下降、血小板减少、贫血、恶心呕吐、腹泻、HFS等,替吉奥与卡培他滨不良反应发生率差异无显著性;可能与纳入研究的数目较少、例数较少有关。单药组3度以上不良反应除上述外,还有中性粒细胞减少伴发热、乏力、厌食、腹痛、口腔炎、转氨酶升高、高胆红素血症、色素沉着和周围神经炎等症状,其中3度以上HFS发生率替吉奥显著低于卡培他滨(RR=0.11, 95% CI: 0.01~0.87, P=0.04)(邱国钦文献中卡培他滨组给予维生素B6 30 mg tid 预防卡培他滨的HFS),其他不良反应发生率差异无显著性。

本次纳入的6项研究中4项为单药研究,另外2项为联合奥沙利铂化疗的研究。6项研究中有2项研究有长期生存指标PFS及OS,但一项为单药研究,一项为联合奥沙利铂化疗研究,无法进行远期效果的比较。纳入的研究中有1项来自韩国,其余均来自中国,无来自西方国家的研究数据,可能原因是CYP2A6基因多态性导致的替吉奥在西方人

群中耐受性较差、剂量较小从而导致有效性较低,在西方人群中的研究相对较少。6项研究中,所有文献研究质量评定均为未知风险,有4项研究未描述分配隐藏、盲法,因此本Meta存在一定的选择性偏倚风险。但目前肿瘤临床试验对盲法的要求相对较低,有效率是比较客观的衡量指标,故本分析结果尚稳定可靠,可为临床制定治疗方案提供循证医学证据。

本Meta分析表明,对老年晚期胃癌患者无论是否联合奥沙利铂化疗,替吉奥与卡培他滨在有效率方面疗效是相当的,但在安全性方面,替吉奥不良反应发生率更低;对于中国患者,替吉奥是老年晚期胃癌患者一线化疗的较佳选择。由于本Meta分析纳入研究的方法学质量、替吉奥的生产商、用药疗程、随访周期的差异,同时纳入研究的样本量较少,上述结论尚需要更多大样本、多中心的随机对照临床试验来证实。

#### 参考文献

- [1] Wagner A D, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2903-2909.
- [2] 王月, 蔡哲, 成建, 等. 替吉奥联合奥沙利铂治疗老年进展期胃癌的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31: 1504-1505.
- [3] 刘福银, 孟丽娟, 王峻, 等. 替吉奥联合奥沙利铂与卡培他滨联合奥沙利铂一线治疗老年晚期胃癌的疗效分析 [J]. *中国医药科学*, 2013, (3): 14-17.
- [4] Lee J L, Kang Y K, Kang H J, et al. A randomized multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99: 584-590.
- [5] 章海燕, 孙立柱. 国产替吉奥胶囊单药一线治疗老年晚期胃癌临床研究 [J]. *中国医学创新*, 2010, (7): 94-96.
- [6] 邱国钦, 许丽贞, 林智才, 等. 替吉奥治疗老年进展期胃癌的临床观察 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2011, 18: 61-63.
- [7] 闫树宁. 替吉奥与卡培他滨治疗老年晚期胃癌30例疗效比较 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32: 2382-2383.
- [8] Crew K D, Neugut A I. Epidemiology of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 354-362.

(下转第221页)

### 3 讨论

延龄草苷 1~10  $\mu\text{mol/L}$  能抑制 LPS 诱导的小胶质细胞 NO 的产生, 能显著抑制促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、iNOS、COX-2 等 mRNA 的表达。

小胶质细胞是中枢神经系统的巨噬细胞, 具有免疫防御和炎症反应<sup>[3]</sup>。在生理条件下, 休眠的小胶质细胞有平衡神经系统和支持神经细胞的重要作用。抑制小胶质细胞过度活化所引起的炎症反应可以作为治疗和缓解神经退行性疾病和脑损伤的重要途径之一<sup>[1-2]</sup>。脂多糖能激活休眠的小胶质细胞产生促炎介质和神经毒性。活化的小胶质细胞通过吸引活化的 T 细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞进入神经系统而产生基质金属蛋白酶和趋化因子破坏血脑屏障<sup>[4]</sup>。研究表明, 延龄草苷在不影响细胞活力的前提下, 能有效抑制小胶质细胞 NO 的释放, 并且能明显抑制炎症基因的表达。因此, 延龄草苷抑制小胶质细胞炎症介质的释放可能是其发挥神经保护作用的机制之一。

### 参考文献

- [1] Giovannini M G, Scali C, Prosperi C. *et al.* Beta-amyloid-induced inflammation and cholinergic hypofunction in the rat brain *in vivo*: involvement of the p38MAPK pathway [J]. *Neurobiol Dis*, 2002, 11(2): 257-274.
  - [2] van Rossum D, Hanisch U K. Microglia [J]. *Metab Brain Dis*, 2004, 19(3-4): 393-411.
  - [3] Kim S S, Kong P J, Kim B S, *et al.* Inhibitory action of minocycline on lipopolysaccharide-induced release of nitric oxide and prostaglandin E2 in BV2 microglial cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(3):314-318.
  - [4] Li J, Zhang S, Lu M. Hydroxysafflor yellow A suppresses inflammatory responses of BV<sub>2</sub> microglia after oxygen-glucose deprivation [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 535: 51-56.
  - [5] Ladecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation [J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 796-808.
- 
- (上接第 214 页)
- Casaretto L, Sousa P L R, Mari J J, *et al.* Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39: 431-440.
  - [9] Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, *et al.* Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin vs etoposide, leucovorin, and fluorouracil vs infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 2648-2657.
  - [10] Van Cutsem E, Moiseyenko V M, Tjulandin S, *et al.* V325 Study Group Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4991-4997.
  - [11] Lichtman S M, Wildiers H, Chatelut E, *et al.* International society of geriatric oncology chemotherapy taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients-an analysis of the medical literature [J]. *J Clin Oncol*, 2007b, 25: 1832-1843.
  - [12] Zaniboni A, Meriqqi F. The emerging role of oxaliplatin in the treatment of gastric cancer [J]. *J Chemother*, 2005, 17: 656-662.
  - [13] Al-Batran S E, Hartmann J T, Probst S, *et al.* Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1435-1442.
  - [14] Kang Y, Kang W K, Shin D B. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) versus continuous infusion of 5FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: efficacy and safety results [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18-suppl): LBA4018.
  - [15] Boku N, Yamamoto S, Shirao K. Randomised phase III study of 5-fluorouracil alone versus combination of irinotecan and cisplatin versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912) [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S): LBA4513.
  - [16] Blum M, Suzuki A, Ajani J A. A comprehensive review of S-1 in the treatment of advanced gastric adenocarcinoma [J]. *Future Oncol*, 2011, 7: 715-726.
  - [17] Sato A, Ito T, Tomita T, *et al.* Chemotherapy of gastric cancer-a review of clinical trials in Japan [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2002, 29: 1522-1531.
  - [18] Van Groeningen C J, Peters G J, Schornagel J H, *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral S-1 in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 2772-2779.