

奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥治疗进展期胃癌的临床观察

朱益平, 盛莉莉, 王 璐, 吉兆宁

Clinical Efficacy of Oxaliplatin Combined with Capecitabine(XELOX) and Oxaliplatin Combined with S-1 (SOX) on Advanced Gastric Cancer

ZHU Yiping, SHENG Lili, WANG Lu, JI Zhaoning

Department of Oncology, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

Corresponding Author: JI Zhaoning, E-mail: jzning@163.com



Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and security of oxaliplatin combined with capecitabine(XELOX) and oxaliplatin combined with S-1(SOX) for advanced gastric cancer(AGC)patients. **Methods** Fifty-two AGC patients were divided into XELOX group (25 cases) and SOX group (27 cases). For XELOX group, capecitabine 1 000 mg/m², orally bid, days 1-14 and oxaliplatin 130 mg/m², intravenously, day 1, 21 days was a cycle. For SOX group, S-1 40 mg/m², orally bid, days 1-14 and oxaliplatin 130 mg/m², intravenously, day 1, 21 days was a cycle. The dose was adjusted according to adverse effects. The efficacy was evaluated every 2 cycles. **Results** All patients were evaluated for efficacy and toxicity. In XELOX group, 0 patients with complete response(CR), 13 patients (52.0%) with partial response(PR), 7 patients(28.0%) with stable disease(SD), 5 patients(20.0%) with progressive disease(PD), total 13 patients (52.0%) with complete and partial response(RR). The median progression free survival was 6.9 months and the median overall survival was 12.1 months. In SOX group, 1 patient (3.7%) with CR, 12 patients (44.4%) with PR, 8 patients(29.6%) with SD, 6 patients(22.2%) with PD, total 13 patients (48.1%) with RR. The median progression free survival was 7.2 months and the median overall survival was 11.2 months. There was no significant difference of RR, PFS and OS between both groups($P>0.05$). In both groups, the clinical efficacy in stage III was significantly better than that in stage IV($P<0.01$). The common toxicities included myelosuppression, anorexia, nausea, asthenia, oral mucositis, hand-foot syndrome and neurotoxicity. The incidence rate of hand-foot syndrome in XELOX group was higher than that in SOX group ($P<0.01$). **Conclusion** Both XELOX and SOX are effective for AGC patients, with tolerated toxicities.

Key words: Advanced gastric cancer; S-1; Capecitabine; Oxaliplatin

摘要: 目的 观察奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)与奥沙利铂联合替吉奥(SOX)治疗进展期胃癌的有效性和安全性。**方法** 52例进展期胃癌患者分入XELOX组和SOX组, 其中XELOX组25例, 奥沙利铂(Oxaliplatin, OXA) 130 mg/m², 第1天, 卡培他滨(Capecitabine, Xeloda) 1 000 mg/m², 口服, 每天两次, 第1~14天, 每21天为一周期; SOX组27例, 奥沙利铂 130 mg/m², 第1天, S-1 40 mg/m², 口服, 每天两次, 第1~14天, 每21天为一周期。根据不良反应的程度调整药物用量。每两周期评价疗效。**结果** 52例患者均可评价疗效, XELOX组CR 0例(0), PR 13例(52.0%), SD 7例(28.0%), PD 5例(20.0%), RR 52.0%, PFS 6.9月, OS 12.1月; SOX组CR 1例(3.7%), PR 12例(44.4%), SD 8例(29.6%), PD 6例(22.2%), RR 48.1%, PFS 7.2月, OS 11.2月。两组间RR、PFS、OS差异无统计学意义($P>0.05$); 两组间临床分期III期者疗效明显优于IV期者($P<0.01$); 常见的不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应、乏力、口腔黏膜炎、手足综合征、神经毒性。XELOX组的手足综合征发生率明显高于SOX组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** XELOX方案和SOX方案治疗进展期胃癌疗效相当, 不良反应轻, 患者可耐受。

关键词: 进展期胃癌; 替吉奥; 卡培他滨; 奥沙利铂

中图分类号: R735.2; R730.53 **文献标识码:** A

0 引言

胃癌是第二大癌症死亡原因^[1]。由于早期缺乏典型症状和体征, 85%的患者明确诊断往往已达进展期^[2], 失去手术机会, 早期行根治性手术切除的患者50%也会出现局部复发或远处转移。联合化疗

收稿日期: 2013-07-01; 修回日期: 2013-10-24

作者单位: 241001 安徽芜湖, 皖南医学院弋矶山医院
肿瘤内科

通信作者: 吉兆宁, E-mail: jzning@163.com

作者简介: 朱益平(1980-), 男, 本科, 主治医师, 主要从事实体瘤的化疗及综合治疗

是晚期胃癌的主要治疗方法。但迄今为止,进展期胃癌仍无标准的治疗方案,故寻找有效的治疗方法是目前亟待解决的问题。我们对2011年3月—2012年3月入住皖南医学院弋矶山医院肿瘤内科的52例进展期胃癌患者采用奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)与奥沙利铂联合替吉奥(SOX)两种方案治疗,以观察临床疗效和不良反应,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料选择

2011年3月—2012年3月,共入组52例患者。入组患者年龄均大于18岁,XELOX组25例,其中男14例,女11例,年龄29~80岁,中位年龄56岁;SOX组27例,其中男13例,女14例,年龄25~83岁,中位年龄59岁。所有患者均经病理组织学证实为胃癌,可自主进食,化疗前经体格检查、影像学证实至少存在一个可测量的病灶。既往未经过化疗或接受化疗后出现疾病进展者,化疗前1月内未进行抗肿瘤治疗。患者化疗前血常规、肝肾功能、心电图检查无化疗禁忌证。预计生存期大于3月,ECOG评分0~2分。所有患者均签署知情同意书。两组患者临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 治疗方法

XELOX组:奥沙利铂 130 mg/m^2 ,加入5%葡萄糖溶液500 ml,静脉滴注2 h,使用前后以葡萄糖溶液冲管,第1天;卡培他滨 $1\,000\text{ mg/m}^2$,每日2次口服(早晚各一次,餐后30 min内用水吞服),第1~14天,21天为一周期;SOX组:奥沙利铂同XELOX组用法,S-1 40 mg/m^2 ,每日2次口服(早晚各一次,餐后30 min内用水吞服),第1~14天,21天为一周期。所有患者均接受2~6周期化疗,治疗过程中予以胃复安、5-HT₃受体拮抗剂、地塞米松止吐,化疗前后及治疗过程中定期复查血常规、肝肾功能、心电图、CT、MRI等,治疗期间不进行预防性升白,出现骨髓抑制,根据病情予以G-CSF支持或化疗药物减量。每两周期进行疗效评价及毒性评价。

1.3 疗效及毒性反应评价

1.3.1 疗效评价标准 根据RECIST标准,计算所有靶病灶的最长径之和,与基线状态的最长径之和相比,肿瘤客观疗效评价标准如下:完全缓解(CR):所有靶病灶消失并保持最少4周;部分缓解(PR):靶病灶的最长径之和,与基线状态相比,至少减少30%,并保持4周以上;稳定(SD):介于部分缓解和疾病进展之间;进展(PD):靶病灶的最长径之和与治疗开始后所记录到的最小靶病灶最长径之和比较,增加20%,或者出现一个或多个新病灶。肿瘤无进展生存期(progression-free

表1 XELOX组与SOX组临床资料对比

Table1 Comparison of clinical characteristics between XELOX group and SOX group

Clinical features	XELOX (n)	SOX (n)	P	t or χ^2
Age range	29-80	25-83	0.801	t test
Median age	56	59		
Gender				
Male	15	13		
Female	10	14	0.392	$\chi^2=0.734$
ECOG performance status				
0-1	15	18		
2	10	9	0.618	$\chi^2=0.249$
Pathologic types				
Adenocarcinoma	19	18		
Signet-ring cell carcinoma	5	6		
Mucinous adenocarcinoma	1	3	0.732	Fisher's
Histological grade				
G1-2	13	14		
G3	12	13	0.991	$\chi^2=0.000$
Clinical stages				
Phase III	10	14		
Phase IV	15	13	0.392	$\chi^2=0.734$
Number of Metastatic sites				
1	15	19		
>1	10	8	0.432	$\chi^2=0.617$
Metastatic sites				
Lymph nodes	15	14		
Liver	5	4		
Lung	1	2		
Ovary	2	3		
Bone	1	3		
Other sites	6	5	0.935	Fisher's
Prior adjuvant chemotherapy				
No	7	8		
Yes	18	19	0.897	$\chi^2=0.017$

Notes: XELOX: xeloda+oxaliplatin; SOX: S1+oxaliplatin; ECOG: eastern cooperative oncology group

survival, PFS)指化疗开始到肿瘤出现进展的时间。总生存期(overall survival, OS)指化疗开始到患者死亡或末次随访时间。

1.3.2 毒性评价标准 根据WHO不良反应分度标准分为0~Ⅳ度。

1.4 统计学方法

采用SPSS19.0统计学软件,疗效比较采用 χ^2 检验、Fisher's精确检验,疗效相关因素采用Logistic回归,不良反应采用秩和检验, $P=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 近期疗效

两组患者共有52例,均按要求完成至少2周期以上化疗,所有患者均可评价疗效,其中XELOX组中CR 0例(0),PR 13例(52.0%),SD 7例(28.0%),PD 5例(20.0%),RR 52.0%;SOX组CR 1例(3.7%),PR 12例(44.4%),SD 8例(29.6%),PD 6例(22.2%),RR 48.1%。两组有效率相比差异无统

计学意义 ($P>0.05$), 见表2。两组之间近期疗效与年龄、性别、转移部位、转移数目、临床分期、病理分级、既往化疗情况等的关系见表3。我们发现两组患者中临床分期Ⅲ期者疗效明显优于Ⅳ期者 ($P<0.01$), 见表4。

2.2 PFS及OS比较

对入组52例病例进行随访, 随访至2013年5月31日。其中XELOX组存活2例, SOX组存活3例。XELOX组PFS范围是2~19月, 中位PFS 6.9月, 95%CI为5.105~8.695月; SOX组PFS范围是2~22月, 中位PFS 7.2月, 95%CI为3.468~10.932月。两组间无进展生存期相似, 差异无统计学意

表2 XELOX组与SOX组近期疗效对比

Table 2 Comparison of response rates between XELOX group and SOX group

Groups	Case	CR	PR	SD	PD	RR(%)	χ^2	P
XELOX	25	0	13	7	5	52.0		
SOX	27	1	12	8	6	48.1	0.0770	0.7814

Notes:CR :complete response;PR:partial response;SD:stable disease;PD:progressive disease;RR:response rate

表3 XELOX组与SOX组患者近期疗效与相关因素的对比

Table 3 Comparison of response rates and related factors between XELOX group and SOX group

Clinical features	XELOX group			SOX group			P
	n	CR+PR	RR (%)	n	CR+PR	RR (%)	
Age (years)							
<60	15	5	33.3	14	6	42.9	
≥60	10	8	80.0	13	7	53.8	0.135
Gender							
Male	15	7	46.7	13	5	38.5	
Female	10	6	60.0	14	8	57.1	0.320
Metastatic sites							
Internal organs	15	6	40.0	13	3	23.1	
Soft tissue	10	7	70.0	14	10	71.4	0.553
Number of Metastatic sites							
1	15	8	53.3	19	11	57.9	
>1	10	5	50.0	8	2	25.0	0.394
Histological grade							
G1-G2	13	7	53.8	14	8	57.1	
G3	12	6	50.0	13	5	38.5	0.933
Clinical stages							
Ⅲ	10	8	80.0	14	11	78.6	
Ⅳ	15	5	33.3	13	2	15.4	0.000
Prior adjuvant chemotherapy							
No	7	5	71.4	8	6	75.0	
Yes	18	8	44.4	19	7	36.8	0.164
ECOG performance status							
0-1	15	9	60.0	18	10	55.6	
2	10	4	40.0	9	3	33.3	0.349

表4 XELOX组与SOX组疗效与影响因素的分析

Table4 Efficacy and related factors of XELOX group and SOX group

Parameter	Max likelihood ratio estimation analysis					ORE	
	v	E	SE	Wald χ^2	Pr > χ^2	PE	95% CI
Intercept	1	3.7686	1.0959	11.8254	0.0006		
Clinical stages	1	-2.4336	0.6657	13.3656	0.0003	0.088	0.024 0.323

Notes:v:degrees of freedom;E:estimate;SE:standard error;ORE:odds ratio estimate;PE:point estimate;CI:confidence interval

义($P=0.467$), 见图1; XELOX组OS范围为3.8~21月, 中位OS为12.1月, 95%CI为7.857~16.343月; SOX组OS范围是3~22月, 中位OS 11.2月, 95%CI为6.790~15.610月。两组间OS相似, 差异无统计学意义($P=0.924$), 见图2。

2.3 不良反应

两组最主要的不良反应以骨髓抑制、胃肠道反应、口腔黏膜炎、手足综合征、神经毒性最为常见。两组白细胞和血小板下降的发生率较低, 为24%~37%, 贫血的发生率较高, 达85.2%~88%, 多为Ⅰ~Ⅱ度, 两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$); XELOX组的口腔黏膜炎明显高于SOX组, 发生率分别为48%和25.9%, 但无统计学意义($P>0.05$); XELOX组的手足综合征的发生率为44%, 明显高于SOX组的22.2%($P<0.05$); SOX组的恶心、呕吐、乏力等发生率略高于XELOX组 ($P>0.05$); XELOX组的神经毒性发生率达52%, 高于SOX组的33.3%($P>0.05$)。其他不良反应如肝功能损害等, 一般反应较轻, 均可耐受, 见表5。

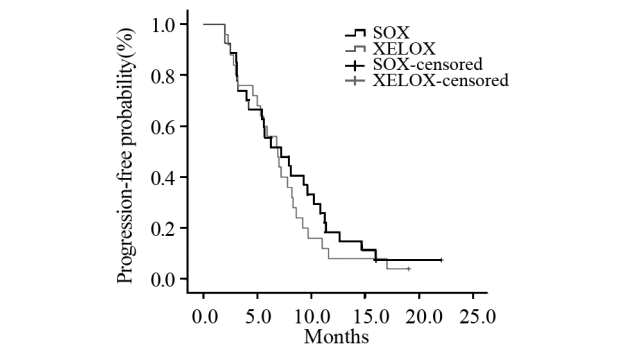


图1 SOX组与XELOX组患者无进展生存期比较
Figure1 Comparison of progression-free (PFS) between curves of XELOX group and SOX group

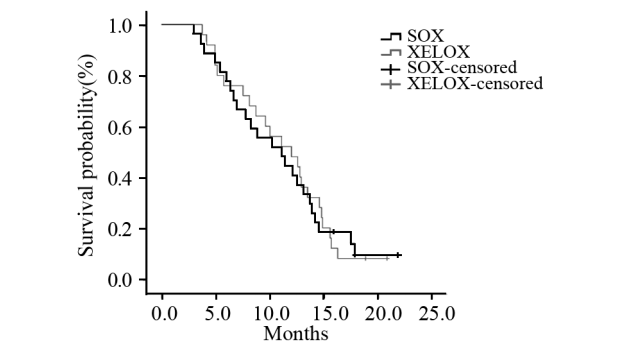


图2 SOX组与XELOX组患者总生存期比较
Figure2 Comparison of overall survival (OS) between XELOX group and SOX group

3 讨论

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一，统计资料显示胃癌的发病率仅次于肺癌居第二位。全球每年新发病例约115万，每年约有70余万因胃癌死亡^[3]。手术为胃癌首选的治疗手段，但绝大多数患者就诊时已达晚期，失去手术机会。因此，以化疗为主的综合治疗成为进展期胃癌治疗的主要方式。

胃癌的化疗以氟尿嘧啶、顺铂为基础，联合化疗疗效优于单药治疗^[4]。传统化疗方案疗效差。近年来，随着新药的不断出现，以氟尿嘧啶(5-Fu)前体口服制剂、奥沙利铂、紫杉类药物、伊立替康等为主的化疗方案均取得了较好的疗效。

奥沙利铂为第三代铂类化合物，以DNA为作用部位，阻断DNA的复制和转录，产生细胞毒作用和抗肿瘤活性。体内和体外研究均表明奥沙利铂与顺铂及卡铂无交叉耐药，这可能与OXA所含有的二氢环己烷基团避开了某些耐药机制有关^[5]。其骨髓抑制、胃肠道反应发生率较低，主要不良反应是神经毒性，停药后可恢复^[6]。

卡培他滨为一种对肿瘤细胞有选择性活性的口服细胞毒性制剂。其本身无细胞毒性，主要在肝脏和肿瘤组织内首先通过羧酸酯酶转化为5'-脱氧-5-氟胞苷，然后再通过胞苷脱氨酶转化为5'-脱氧-5-氟尿苷，在胸腺磷酸化酶(TP)的作用下转化

为5-氟尿嘧啶，提高癌组织细胞内药物浓度而达到高效的组织靶向治疗目的，并且最大程度地降低了5-氟尿嘧啶对正常组织的损害^[7]，明显减少了全身的毒性作用。故临床上逐渐有卡培他滨取代5-氟尿嘧啶的趋势。此外，研究发现，紫杉类、奥沙利铂、伊立替康等可以上调TP^[8-9]，提示与卡培他滨联合治疗有协同作用。Lee等^[10]报道指出卡培他滨单药治疗进展期胃癌的RR、PFS、OS分别为27.2%、4.7月、9.5月，而联合奥沙利铂后RR、PFS、OS分别为63%，5.8月，11.9月^[11]。本研究中XELOX组治疗进展期胃癌RR、PFS、OS分别为52%、6.9月、12.1月，疗效与同类研究结果类似。

S-1是一种新型的口服氟嘧啶组成的5-Fu前体药物^[12]，它是一种复方制剂，主要由替加氟(FT-207)、吉美嘧啶(CDHP)、奥替拉西钾(Oxo)按照1：0.4：1的摩尔比组成。FT-207口服后经肝脏线粒体P-450代谢酶系的作用，在体内逐渐转化成5-氟尿嘧啶(5-Fu)^[13]。CDHP通过抑制存在于肝脏的5-Fu分解代谢酶DPD(二氢嘧啶脱氢酶)的活性从而抑制FT分解，增加血液中5-Fu的浓度^[14]，从而增强抗肿瘤作用。Oxo口服后分布于胃肠道，可选择性抑制乳清酸磷酸核糖转移酶，抑制5-Fu在胃肠道中的磷酸化，减轻胃肠道不良反应^[15]。国内外几项多中心临床研究确立了S-1在晚期胃癌

表5 XELOX组和SOX组患者不良反应的对比

Toxicities	XELOX group						SOX group						Z	P
	0	I	II	III	IV	%	0	I	II	III	IV	%		
Leukopenia	16	3	5	1	0	36.0	17	5	5	0	0	37.0	-0.139	0.889
Thrombocytopenia	19	5	1	0	0	24.0	20	2	3	2	0	25.9	-0.459	0.646
Anaemia	3	13	9	0	0	88.0	4	10	13	0	0	85.2	-0.601	0.548
Nausea	13	10	2	0	0	48.0	13	10	3	1	0	51.9	-0.486	0.627
Vomiting	19	4	2	0	0	24.0	20	4	3	0	0	25.9	-0.206	0.837
Asthenia	6	14	3	2	0	76.0	5	17	3	2	0	81.5	-0.229	0.819
Diarrhoea	16	6	2	1	0	36.0	19	7	1	0	0	29.6	-0.655	0.512
Transaminase	19	6	0	0	0	24.0	20	5	1	1	0	25.9	-0.304	0.761
Stomatitis	13	9	3	0	0	48.0	21	4	2	0	0	22.2	-1.833	0.067
Hand-foot syndrome	14	6	5	0	0	44.0	23	4	0	0	0	14.8	-2.500	0.012
Sensory neuropathy	12	8	5	0	0	52.0	18	5	4	0	0	33.3	-1.128	0.291

治疗中的地位。SPIRITS^[16]及SC-101研究^[17]均显示SP(S-1+DDP)组的OS、RR、PFS均高于单药S-1组,但联合化疗组的Ⅲ~Ⅳ级血液学毒性及胃肠道反应较单药组显著增加。因此如何选择更好的含S-1的组合方案值得进一步探讨。Park等^[18]联合S-1与奥沙利铂一线治疗进展期胃癌RR、PF、OS分别为55.3%、6.6月、12.5月,疗效优于SP组,血液学毒性及胃肠道反应明显较SP方案减轻。

我们比较了XELOX与SOX两种方案治疗进展期胃癌的疗效及安全性,结果表明XELOX组和SOX组的有效率分别为52%和48.1%,PFS分别为6.9月和7.2月、OS分别为12.1月和11.2月,两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组间ECOG评分较好者疗效优于ECOG评分较差者;既往未接受化疗者疗效优于既往接受化疗者,但差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者中临床分期为Ⅲ期者疗效明显优于Ⅳ期者,差异有统计学意义($P<0.01$)。XELOX组和SOX组耐受性较好,无治疗相关性死亡。主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性、口腔黏膜炎及手足综合征。两组患者的白细胞及血小板下降率较低,约24%~37%,而贫血的发生率较高,达85%以上,多为Ⅰ~Ⅱ度,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);SOX组的恶心、呕吐发生率略高于XELOX组,XELOX组的腹泻、口腔黏膜炎发生率高于SOX组,但差异均无统计学意义($P>0.05$);XELOX组的神经毒性发生率达52%,低于国外报道^[19],SOX组神经毒性发生率达33.3%。两组比较差异无明显意义($P>0.05$);手足综合征的发生率XELOX组明显高于SOX组($P<0.01$)。这可能与卡培他滨的代谢途径相关,TP酶参与卡培他滨转化为氟尿嘧啶,而二氢嘧啶脱氢酶(DPD)参与氟尿嘧啶的分解代谢。Milano等^[20]研究发现,人体皮肤部位的TP酶的表达较高,DPD酶表达相对较低,这可能导致卡培他滨代谢产物在这些部位蓄积;Saif等^[21]认为手、足等部位的汗腺系统较为丰富,这些部位的毛细血管易于被卡培他滨的代谢产物损坏而导致炎症型反应,易发生手足综合征。其他反应如乏力、肝功能损害等两组发生率相近,症状较轻,经过相应处理后可以完成治疗。

综上所述,Xelox方案和SOX方案治疗进展期胃癌,患者近期疗效确切,不良反应较低,易于处理,患者耐受性好,均可作为治疗进展期胃癌的首选方案之一。

参考文献:

- [1] Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, *et al.* Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice[J]. *Lancet Oncol*,2008,9(3):279-87.
- [2] Varadhachary G, Ajani JA. Gastric cancer[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*,2005,3(2):118-24.
- [3] Rosati G, Ferrara D, Manzione L. New perspectives in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15(22):2689-92.
- [4] Tanabe K, Suzuki T, Tokumoto N, *et al.* Combination therapy with docetaxel and S-1 as a first-line treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a retrospective analysis[J]. *World J Surg Oncol*,2010,8:40.
- [5] O'Dwyer PJ, Johnson SW. Current status of oxaliplatin in colorectal cancer[J]. *Semin Oncol*,2003,30(3 Suppl 6):78-87.
- [6] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, *et al.* Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial[J]. *J Clin Oncol*,2010,28(9):1547-53.
- [7] Saeki T, Takashima S. Mechanism and possible biochemical modulation of capecitabine (Xeloda), a newly generated oral fluoropyrimidine[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*,1999,26(4):447-55.
- [8] Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, *et al.* XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*,2004,22(11):2084-91.
- [9] Twelves C, Boyer M, Findlay M, *et al.* Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma[J]. *Eur J Cancer*,2001,37(5):597-604.
- [10] Lee JL, Kang YK, Kang HJ, *et al.* A randomised 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(4):584-90.
- [11] Park YH, Lee JL, Ryoo BY, *et al.* Capecitabine in combination with Oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2008,61(4):623-9.
- [12] Maehara Y. S-1 in gastric cancer: a comprehensive review[J]. *Gastric Cancer*,2003,6 Suppl 1:2-8.
- [13] Tanaka F, Fukuse T, Wada H, *et al.* The history, mechanism and clinical use of oral 5-fluorouracil derivative chemotherapeutic agents[J]. *Curr Pharm Biotechnol*,2000,1(2):137-84.
- [14] Terashima M, Fujiwara H, Takagane A, *et al.* Prediction of sensitivity to fluoropyrimidines by metabolic and target enzyme activities in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*,2003,6 Suppl 1:71-81.
- [15] Yoshisue K, Hironaga K, Yamaguchi S, *et al.* Reduction of 5-fluorouracil(5-FU) gastrointestinal(GI) toxicity resulting from the protection of thymidylate synthase (TS) in GI tissue by repeated simultaneous administration of potassium oxonate(Oxo) in rats[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2000,46(1):51-6.
- [16] Koizumi W, Narahara H, Hara T, *et al.* S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer(SPIRITS trial): a phase III trial[J]. *Lancet Oncol*,2008,9(3):215-21.
- [17] Jin M, Lu H, Li J, *et al.* Randomized 3-armed phase III study of S-1 monotherapy versus S-1/CDDP(SP) versus 5-FU/CDDP (FP) in patients(pts) with advanced gastric cancer(AGC):SC101 study[J]. *J Clin Oncol*,2008,26:(Abstr:4533).
- [18] Park I, Lee JL, Ryu MH, *et al.* Phase I / II and pharmacokinetic study of S-1 and oxaliplatin in previously untreated advanced gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2010,65(3):473-80.
- [19] Kim C, Lee JL, Ryu MH, *et al.* A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer[J]. *Invest New Drugs*,2011,29(2):366-73.
- [20] Milano G, Etienne-Grimaldi MC, Mari M, *et al.* Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2008,66(1):88-95.
- [21] Saif MW. Capecitabine and hand-foot syndrome[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2011,10(2):159-69.

[编辑: 黄园玲; 校对: 尤婷婷]