

以卡培他滨为基础的联合化疗方案治疗晚期胃癌新进展

张 静^{1,2*}, 刘 俏^{1,2}, 彭六保^{1,2#} (1.中南大学湘雅二医院药学部,长沙 410011; 2.中南大学药学院,长沙 410013)

中图分类号 R979.1;R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)12-1137-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.30

摘要 目的:为临床进一步研究晚期胃癌(AGC)化疗方案提供参考和依据。方法:查阅近10年来有关卡培他滨联合用药治疗AGC的国内、外临床研究文献,从总生存期、无进展生存期以及不良反应等方面对其参与的联合化疗方案进行归纳和总结。结果:卡培他滨具有明显的细胞靶向性和模拟持续5-氟尿嘧啶静脉滴注的药动学特性,尤其在二联及三联化疗方案中对AGC显示了很好的疗效及安全性。结论:卡培他滨可逐渐成为AGC化疗中的标准药物和基石药物。

关键词 晚期胃癌;联合;化疗;卡培他滨

胃癌是一种严重威胁人类健康的全球性疾病,虽然发病率和死亡率在过去的几十年里已经明显下降,但它依然是全球第四大常见肿瘤和第2位的肿瘤相关死亡原因^[1-2]。尤其在我国,每年新增胃癌确诊患者达30万,占到全球的1/3;死亡26万,占有肿瘤死亡的23.24%^[3]。外科手术是目前胃癌唯一可能治愈的手段。但由于胃癌早期诊断率较低,临床确诊时大部分已进入局部晚期不可切除,或发生远处转移失去手术机会,加之胃癌术后复发的比例较高,因此接近80%的患者最终会发展成为晚期胃癌(Advanced gastric cancer, AGC)而接受化疗。

胃癌的化疗经历了近50年的发展,氟尿嘧啶类药物始终贯穿其中,迄今为止仍然是构成胃癌化疗方案的基本用药之一^[3]。卡培他滨作为一种新型口服氟尿嘧啶氨甲酸酯类抗肿瘤药,通过其独特的三步酶促反应在肿瘤细胞内转换为5-氟尿嘧啶(5-FU)而发挥高度选择性抗肿瘤作用,具有明显的细胞靶向性和模拟持续5-FU静脉滴注的药动学特性,已成为近年来国内、外治疗AGC的研究热点。查阅近年来有关卡培他滨联合用药治疗AGC的国内、外大型临床研究文献,对其治疗AGC的有效性和安全性进行归纳和总结,为今后进一步的临床研究提供参考和依据。

1 卡培他滨替代5-FU治疗AGC的临床研究

AGC至今没有标准的化疗方案,5-FU联合顺铂是目前治疗AGC国际公认的推荐方案,也是近年来新药临床试验必选的对照方案,但由于不良反应较大,在耐受性较差的患者中常限制使用。卡培他滨因口服给药使其具有临床应用方便、毒性小、住院时间短的优点,许多研究试图用它代替静脉注射的5-FU。近来发表的2项大型Ⅲ期临床研究结果显示了以卡培他滨为基础的化疗方案对以5-FU为基础的传统方案构成了巨大挑战。

1.1 ML17032试验

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学和药物制剂。E-mail: feeling0717@sohu.com

通信作者:主任药师,博士研究生导师。研究方向:药剂学、临床药理学和药物经济学。电话:0731-85292128。E-mail: pengliubao@126.com

ML17032试验^[4]是由韩国Kang YK等进行的一项包括中国在内的多国、多中心随机Ⅲ期临床研究。该试验的目的是通过比较卡培他滨联合顺铂(XP)方案与5-FU联合顺铂(FP)方案治疗AGC的疗效与安全性,来评价卡培他滨;主要终点是无进展生存期(PFS)的非劣效性。对初治的AGC患者给予XP方案(卡培他滨1 000 mg/m², bid, po, d₁₋₁₄; 顺铂80 mg/m², iv, d₁, q3w)或FP方案(5-FU 800 mg/m², civ, d₁₋₅; 顺铂80 mg/m², iv, d₁, q3w),直至疾病进展或出现不能耐受的毒性反应为止。

整项研究中位治疗5个周期,中位随访22.1个月。研究^[5]结果表明,与FP组患者相比,XP组患者的疗效有明显优势,且两组有显著性差异(41% vs. 29%, P=0.03)。XP组和FP组的PFS分别为5.6个月和5.0个月,总生存期(OS)分别为10.5个月和9.3个月,均达到试验非劣效性标准。在之后的亚组COX分析中表明,无论既往是否接受过化疗,也排除性别、年龄、功能状态评分(KPS评分)及转移灶等干扰因素,XP组的PFS均优于FP组。同时,在Ⅲ~Ⅳ度不良反应方面,XP组也表现出较高的安全性。该研究证实了卡培他滨能够有效替代旧标准中的静脉注射5-FU,与顺铂联合应用可作为治疗AGC的一线方案。

1.2 REAL-2试验

REAL-2试验^[6]是来自英国的Cunningham D等进行的另一项Ⅲ期随机、多中心临床研究,该研究是目前为止在国际上对AGC患者进行的最大型临床研究,由英国和澳大利亚共61个中心的1 002例晚期胃/食管癌患者参与,采用2*2设计(意思是将铂类的2种化疗药物和氟尿嘧啶类的2种化疗药物各自配对组合,共4组联合方案),对表柔比星+顺铂+5-FU(ECF)、表柔比星+奥沙利铂+5-FU(EOF)、表柔比星+顺铂+卡培他滨(ECX)、表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨(EOX)4个化疗方案进行比较,探索卡培他滨对照5-FU、奥沙利铂对照顺铂治疗晚期胃/食管癌的疗效差异,试图阐明卡培他滨能否取代5-FU治疗晚期胃/食管癌。

研究^[7]结果显示,卡培他滨组(ECX和EOX)在OS及疗效上都具有一定优势,1年生存率为44.6%,中位生存期(MST)为10.9个月,而5-FU组(ECF和EOF)则分别为39.4%、9.6个月;且奥沙利铂联合卡培他滨的EOX方案OS最长,较顺铂联

合5-FU的ECF方案差异有统计学意义(11.2个月 vs. 9.9个月, $P=0.020$)。在不良反应方面,EOX组血液学毒性及非血液学毒性均较低。因此,卡培他滨对AGC的治疗效果不劣于静脉滴注的5-FU,且其耐受性好,口服用药方便,住院时间缩短,可以代替5-FU成为AGC的新选择。

1.3 基于ML17032试验和REAL-2试验的荟萃分析

以上2项试验是近年来胃癌领域里最重要也是广受关注的试验,其结果告诉我们卡培他滨无论二药联合还是三药联合,在实现当初试验设计目标的同时还展现了其疗效和安全性方面的优势。因此,2008年ESMO会议上,Okines AF等对于REAL-2和ML17032试验的所有原始临床资料进行了荟萃分析^[8],该项研究是迄今为止唯一针对AGC的口服氟尿嘧啶类药物对比静脉氟尿嘧啶类药物的优效性分析。

根据2项研究的数据库,分析比较卡培他滨与5-FU在晚期胃/食管癌中的疗效。2项试验共纳入1320余例患者,结果显示,卡培他滨组和5-FU组的MST分别为322、285 d,差异具有统计学意义($P=0.027$);卡培他滨组的死亡风险下降13% [校正后的风险比(HR)为0.87]。而且无论年龄大小、体力和病变范围(局部或进展),卡培他滨都显示出明显的生存优势($P=0.02$),提示卡培他滨具有稳定的疗效和较小的个体差异,这可能与卡培他滨肿瘤内靶向激活机制使5-FU相对集中于肿瘤组织有关。在客观反应率(ORR)方面,两组的差异显著,卡培他滨组和5-FU组分别为45.6%、38.4% ($P=0.006$)。多变量亚组分析显示,卡培他滨与体力状况分级、年龄和性别都是独立的预后因素,说明同5-FU(即便是采用civ)相比,卡培他滨为基础的联合化疗,无论二药或是三药,在ORR和生存期方面都有明显优势。而从2项试验的独立安全性分析来看,卡培他滨除了手足综合征以外,其他多是优于5-FU的。

由于ML17032试验和REAL-2试验的患者接受二线治疗的比例较低(分别为14%和24%),因此一线治疗的生存期分析具有更大的可信度和说服力。通过系统整合2项随机对照试验,兼顾人种差异(西方与东方)、不同化疗配伍(二药或三药)、不同终点指标(PFS或OS)等,该项分析具有较强的互补性,使其成为更高级别的循证医学证据。

2 卡培他滨联合新型分子靶向药物治疗AGC的临床研究

近年来,针对分子靶向药物治疗AGC的II/III期临床研究不断增多,如西妥昔单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗等。这些研究不约而同都选择了同卡培他滨为基础的化疗方案联合或以之为对照组,充分显示了卡培他滨作为新一代口服氟尿嘧啶类药物已逐渐成为AGC化疗中的标准药物和基石药物,是今后的主要发展趋势。

2.1 EXTRA试验

近年许多国外文献^[9-10]报道了西妥昔单抗联合不同化疗方案治疗AGC的II期临床研究疗效,均显示出较好的应用前景。为进一步明确西妥昔单抗治疗AGC的效果,国内进行了一项西妥昔单抗联合XP方案一线治疗AGC有效性和安全性的II期临床研究^[11]。结果显示,52例患者中,47例可评价疗效,有效率为53.2%,疾病控制率85.1%,中位疾病进展时间(TTP)为5.23个月。西妥昔单抗联合XP方案一线治疗较单纯化疗有效率提高10%以上,不良反应范围及严重程度均未明显超出单独使用3种抗肿瘤药物的情况。因此,在以卡培他滨

为基础的化疗方案上,联合应用分子靶向药物是具有优势的,可为AGC治疗开辟新的途径。

2.2 ToGA试验

ToGA试验^[12]是一项国际多中心随机对照临床研究,来自欧洲、拉丁美洲和亚洲多个中心,我国也有多家中心参与其中。这是首个靶向HER2的单抗药物用于AGC的临床试验,受试者随机分为联合化疗组(曲妥珠单抗联合卡培他滨/5-FU+顺铂)和单纯化疗组,进行6周期化疗。结果显示,曲妥珠单抗联合卡培他滨/5-FU+顺铂对比单独化疗治疗HER2阳性AGC可显著延长MST(13.5个月 vs. 11.1个月, $P=0.0048$),ORR分别为47.3%和34.5% ($P=0.0017$)。无症状的左室射血分数下降分别为4.6%、1.1%,其他安全性相似,症状性充血性心力衰竭两组没有显著差异。亚组分析显示,HER2表达IHC++/FISH+或IHC+++患者MST较长(达16.8个月),肠型胃癌是预后良好因素,而弥漫性胃癌是预后不良因素。

除此之外,在2009年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上,专家组特别强调在该项研究中,87%的医师选择了XP方案作为常规化疗方案^[13]。这一结果表明,曲妥珠单抗作为一种新型有效、安全的治疗药物与XP方案联合应用将使部分HER2高表达的AGC患者有了更佳的选择,在个体化治疗层面将开启AGC靶向治疗的新篇章。

2.3 AVAGAST试验

AVAGAST试验^[14]是一项多国、随机、安慰剂对照研究,旨在评估贝伐珠单抗联合XP方案一线治疗AGC的疗效。在2010年ASCO年会上公布了其研究结果:该研究纳入初治的局部晚期或转移性胃癌或胃食管连接部(GEJ)腺癌患者774例,给予XP方案联合贝伐珠单抗或安慰剂治疗,主要疗效终点为OS。结果显示XP方案联合贝伐珠单抗治疗OS期延长了2个月,但差异并未达到统计学意义;PFS延长了1.4个月(6.7个月 vs. 5.3个月, $HR=0.80$, $P=0.0037$),ORR增加9% (46% vs. 37%, $P=0.031$),差异均具有统计学意义。亚组分析显示,不同地区的患者OS差异显著,预后差的地区(美国)从贝伐珠单抗获得的生存益处最大,亚洲入组患者几乎未观察到生存获益。随后研究者^[15]就预后高危因素和地区差异对OS的影响进行了分析,结果显示亚洲患者无生存获益不能归结于入组时预后高危因素的差异。在设计的治疗方案结束后,更多的亚洲患者接受二线或后续治疗,这可能导致OS差异无统计学意义。

虽然AVAGAST研究未达到其主要目的,但这一靶向药物联合XP方案确实能够显著改善该研究的次要疗效终点,这表明贝伐珠单抗联合XP方案对AGC具有临床应用价值,强烈提示应该进一步开展研究。

3 卡培他滨联合其他药物治疗AGC的临床研究

近年来研究表明,紫杉醇(PTX)、多西他赛(DTX)、依立替康(CPT-11)、奥沙利铂(OXA)等,都能够上调肿瘤组织内的TP酶表达,从而增加卡培他滨的抗肿瘤效应,且这些药物本身对于AGC也具有较好的疗效。因此,含卡培他滨的联合化疗方案正逐渐成为临床AGC治疗的常用方案。

德国一项前瞻性多中心II期临床试验^[16]对DTX联合卡培他滨治疗转移性/局部AGC进行研究,方案为多西他赛75 mg/m², d₁;卡培他滨2000 mg/m², d₁₋₁₄, q3w。研究第一阶段已有40例患者入选;第二阶段降低DTX(60 mg/m²)与卡培他滨

(1 600 mg/m²)剂量以提高方案耐受性(8例患者已经入选)。第一阶段40例患者平均年龄61岁,38例患者可评估ORR(55.3%),其中完全缓解(CR)1例(2.6%),部分缓解(PR)20例(52.6%),疾病稳定(SD)14例(36.8%)。TTP为5.5个月,MST为9.5个月。因骨髓抑制明显,DTX与卡培他滨剂量达到研究设计的比率分别为45%、55%,所以在进行第二阶段研究时将剂量进行了调整。由结果分析表明,DTX联合卡培他滨方案的疗效好,耐受性尚好,进行适当调整后可能会进一步降低不良反应发生率。

在另一项II期临床研讨中,卡培他滨联合DTX+顺铂作为新辅助化疗方案治疗晚期不可切除或腹腔内转移的胃癌。结果显示^[17],针对局部浸润或腹腔淋巴结转移的AGC,顺铂可提高患者手术机会,研讨中有63%患者实现R0切除。

来自中国的II期临床试验^[18]对OXA联合卡培他滨(XELOX)作为AGC一线治疗方案做了初步评估。分析结果表明,ORR为42%,2例CR,19例PR。随访15.2个月,TTP为5.8个月,中位OS为11.1个月。血液学毒性方面,常见不良反应为白细胞减少(56%),有6例患者发生III~IV度白细胞减少,仅2例患者出现发热性白细胞减少。非血液学毒性方面包括呕吐(34%)、手足综合征(26%)以及腹泻(24%)。该研究结果显示,XELOX方案对AGC有效率高且治疗耐受性良好。

CPT-11近年越来越多地用于AGC联合治疗。一项随机、多中心II期研究比较了卡培他滨分别与CPT-11或顺铂联合在转移性胃癌或GEJ腺癌患者中的疗效^[19]。尽管两组ORR(37.7% vs. 42.0%)和中位PFS(4.2个月 vs. 4.8个月)差异无统计学意义,但卡培他滨与CPT-11联合组的中位OS显示了生存优势(10.2个月 vs. 7.9个月)。该研究提示,CPT-11与卡培他滨可能是一种有效的联合方案,但这种生存优势尚须进一步证实。

4 结语

综上所述,卡培他滨作为氟尿嘧啶前体的口服化疗药物,突破以往氟尿嘧啶类药物设计模式,通过肿瘤组织内TP酶的高表达使该组织中药物浓度高于正常组织,具有相对靶向性分布特点,而且其临床应用方便,疗效确切,可以随时调整治疗和剂量强度,减少静脉穿刺和直观的风险及并发症,尤其在二联及三联方案中对AGC显示了非常好的疗效及安全性。因此,以卡培他滨为基础的联合化疗方案将成为今后AGC治疗的主要发展趋势。

参考文献

[1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5):277.

[2] Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14):2 137.

[3] Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. *Oncologist*, 2005, 10(S3): 49.

[4] Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4):

666.

[5] Ryu MH, Kang YK. ML17032 trial: capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in advanced gastric cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(12):1 745.

[6] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophago-gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1):36.

[7] Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(11):1 976.

[8] Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(9):1 529.

[9] Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study)[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(3):510.

[10] Kanzler S, Trarbach T, Seufferlein T, et al. Cetuximab with irinotecan/folinic acid/5-FU as first-line treatment in advanced gastric cancer: A nonrandomized multicenter AIO phase II study[J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2009, 27(15S):4 534

[11] 刘慧龙, 张小田, 徐建明, 等. 西妥昔单抗联合卡培他滨和顺铂一线治疗晚期胃癌及相关预测因子的研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(5):385.

[12] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9 742):687.

[13] Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC)[J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2009, 27(18S):LBA4 509.

[14] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30):3 968.

[15] Shah MA, Van Cutsem E, Kang YK, et al. Survival analysis according to disease subtype in AVAGAST: First-line

《国家基本药物目录》(2009版)中非甾体抗炎药的临床安全性

蔡林*, 潘楠楠, 石珊珊(解放军第181医院药剂科, 广西桂林 541002)

中图分类号 R971.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)12-1140-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.31

摘要 目的:为《国家基本药物目录》(2009版)中非甾体抗炎药的临床合理应用提供参考。方法:查阅近年有关文献,对列入目录的阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、双氯芬酸、吲哚美辛的临床应用、不良反应及其预防等进行归纳和总结。结果与结论:5种非甾体抗炎药临床主要应用于解热、镇痛、消炎以及某些肿瘤的防治。其上市应用后发生的不良反应以消化系统、泌尿系统损害,肝、肾功能损害和过敏反应为主。虽然药物分类相同,但不同的非甾体抗炎药的药效和不良反应存在区别,临床应用中要针对不同情况合理选用药物。

关键词 非甾体抗炎药;国家基本药物目录;临床安全性;合理应用

非甾体抗炎药是一类不含有甾体结构的抗炎药,自1898年首次合成出阿司匹林后,100多年来,已有百余种上千个品牌上市,这类药物包括阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、萘普生、萘普酮、双氯芬酸、布洛芬、尼美舒利、罗非昔布、塞来昔布等。我国卫生部公布的《国家基本药物目录·基层医疗卫生机构配备使用部分》(2009版)中,包含了阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬共5种非甾体抗炎药。

随着非甾体抗炎药临床使用的增多,这类药物的安全性问题也越来越受到临床医师、药师、患者乃至全社会的关注。2008年,国家食品药品监督管理局发布了《关于修订非甾体抗炎药处方药说明书的通知》,决定对非甾体抗炎药处方药的说明书进行修订,而这次修订的主要内容是对非甾体抗炎药可能引发的心脑血管和消化道方面的不良反应附上相当详细的说明与解释。因此,客观、全面地认识非甾体抗炎药的临床效果、应用范围、不良反应,并了解预防不良反应的措施,具有重要的现实意义。本文拟就相关问题作一探讨。

1 临床应用概述

1.1 解热作用

李雪曦等^[1]采用布洛芬混悬液灌肠治疗高热惊厥患儿72例,以用安痛定、地西洋肌肉注射作对照治疗71例患儿。结果,布洛芬混悬液在总有效率、止惊效果和退热时间方面均优于对照药物,且差异有统计学意义。余志红等^[2]采用双氯芬酸钠栓治疗体温高于38.5℃的患者,以洛索洛芬钠片为对照。结果,两种药物降温的总有效率无显著性差异,但双氯芬酸钠栓降温的速度和强度优于洛索洛芬钠片。2010年11月,美国

食品与药品管理局(FDA)批准了Cadence制药公司开发的对乙酰氨基酚注射剂Ofirmev用于退热以及治疗轻至中度疼痛和辅助阿片类止痛药物治疗中至重度疼痛^[3]。

1.2 镇痛作用

李雪梅^[4]采用吲哚美辛栓治疗肾绞痛患者,以山莨菪碱注射液为对照,观察并比较两组的镇痛效果和和不良反应。结果,吲哚美辛栓镇痛的总有效率为93.33%,高于山莨菪碱注射液的76.67%;吲哚美辛栓的不良不良反应发生率为0,低于山莨菪碱注射液的25%。杜星男等^[5]采用布洛芬治疗骨外科手术术后疼痛患者50例。结果,有44例止痛效果好,需用哌替啶的只有6例。刘杰等^[6]将60例膝关节骨关节炎患者均分为3组,分别外用双氯芬酸柔性纳米脂质体、双氯芬酸钠乳剂和石蜡油,并分别在第0、3、7、14天依据“加拿大西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数”标准进行疼痛评分。结果,使用双氯芬酸柔性纳米脂质体、双氯芬酸钠乳剂的患者在第3、7、14天疼痛评分均较前几天有显著降低,疼痛明显改善。

1.3 消炎作用

李斌等^[7]采用布洛芬混悬液治疗上呼吸道感染患儿90例,与服速效感冒冲剂的患儿进行比较分析。结果,布洛芬混悬液治疗后,患儿72h内体温恢复正常,其他症状、体征大部分消失或好转的占97.8%,高于速效感冒冲剂的82.2%;且布洛芬混悬液治疗后,患儿的发热、鼻塞、流涕、声嘶、嗜睡等症状均得到了明显的改善,与速效感冒冲剂比较差异有统计学意义。

1.4 对肿瘤的防治作用

李超等^[8]研究了对乙酰氨基酚联合外照射对脑胶质瘤

capecitabine and cisplatin plus bevacizumab (bev) or placebo in patients (pts) with advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2012, 30(Suppl 4):5.

[16] Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Dogan Y, et al. Capecitabine and docetaxel for advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18S):4 068.

[17] Sym S, Chang H, Ryu M, et al. A phase II study of neo adjuvant chemotherapy with docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with advanced unresectable

or intra-abdominal metastatic gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S):4 640.

[18] Luo HY, Xu RH, Wang F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer[J]. *Chemotherapy*, 2010, 56(2):94.

[19] Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1):71.

* 副主任药师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:0773-2081641。E-mail:cailin181@163.com

(收稿日期:2012-04-27 修回日期:2013-01-10)