

SOX 方案与改良 mFOLFOX6 方案治疗弥漫型进展期胃癌的疗效和安全性比较

宾业鸿*, 蔡正文, 刘汉峰(广西医科大学第一附属医院肿瘤内科, 南宁 530021)

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2903-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.08

摘要 目的:比较替吉奥联合奥沙利铂(SOX方案)与5-氟尿嘧啶(5-FU)、左亚叶酸钙联合奥沙利铂(改良mFOLFOX6方案)治疗弥漫型进展期胃癌的疗效和安全性。方法:回顾性收集128例弥漫型进展期胃癌患者资料,按用药方案不同将所有患者分为SOX组(66例)和mFOLFOX6组(62例)。SOX组患者给予替吉奥胶囊,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ 为40 mg, $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ 为50 mg, $>1.5\text{ m}^2$ 为60 mg,早晚餐后口服, d_{1-14} +注射用奥沙利铂 130 mg/m^2 , 静脉滴注, d_1 ; 3周为1个周期,每2个周期评价疗效,最多治疗8个周期,至少治疗2个周期。mFOLFOX6组患者给予注射用奥沙利铂 85 mg/m^2 , 静脉滴注, d_1 +注射用左亚叶酸钙 200 mg/m^2 , 静脉滴注, d_1 +注射用5-FU 400 mg/m^2 , 快速静推, d_1 , 后给予5-FU $2\ 400\text{ mg/m}^2$, 持续泵入维持46 h; 2周为1个周期,每3个周期评价疗效,最多治疗12个周期,至少治疗3个周期。观察两组患者的临床疗效,疾病进展时间、生存时间及毒副反应发生情况。结果:SOX组患者客观有效率、中位疾病进展时间、中位生存时间均显著优于mFOLFOX6组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者疾病控制率、毒副反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:SOX方案治疗弥漫型进展期胃癌的疗效优于改良mFOLFOX6方案,可延长患者生存时间,且安全性相似。

关键词 弥漫型进展期胃癌;替吉奥;奥沙利铂;5-氟尿嘧啶;左亚叶酸钙;疗效;安全性

Comparison of Efficacy and Safety of Gio Combined with Oxaliplatin versus Fluorouracil Combined with Calcium Folate and Oxaliplatin in the Treatment of Diffuse Advanced Gastric Cancer

BIN Yehong, CAI Zhengwen, LIU Hanfeng (Dept. of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of gio combined with oxaliplatin (SOX) versus 5-fluorouracil (5-FU) combined with calcium folinate and oxaliplatin (mFOLFOX6) in the treatment of diffuse advanced gastric cancer. METHODS: The data of 128 patients with diffuse advanced gastric cancer was retrospectively analyzed and patients were divided into SOX group (66 cases) and mFOLFOX6 group (62 cases) by different medication. SOX group received Gio capsule after breakfast and dinner, which was $<1.25\text{ m}^2$, 40 mg, $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$, 50 mg, $>1.5\text{ m}^2$, 60 mg, d_{1-14} + 130 mg/m^2 Oxaliplatin for injection, intravenously, d_1 ; 3-week was regarded as a treatment course, the efficacy was evaluated every 2 courses, and it lasted a maximum of 8 courses but a minimum of 2 courses. mFOLFOX6 group received 85 mg/m^2 Oxaliplatin for injection, intravenously, d_1 + 200 mg/m^2 calcium folinate, intravenously, d_1 + 400 mg/m^2 5-FU for injection by rapid intravenous injection, d_1 , then $2\ 400\text{ mg/m}^2$ 5-FU, maintaining 46 h by continuous infusion. 2-week was regarded as a treatment course, the efficacy was evaluated every 3 courses, and chemotherapy was conducted in a maximum of 12 courses but a minimum of 3 courses. Clinical efficacy, time to progression, survival time and incidence of toxicities in 2 groups were observed. RESULTS: The objective response rate, time to progression and median survival time in SOX group was significantly higher than mFOLFOX6 group, the difference was statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no significant difference in the disease control rate and incidence of toxicities in 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of SOX is superior to mFOLFOX6 in the treatment of diffuse advanced gastric cancer, it can prolong the survival time, with similar safety.

KEYWORDS Diffuse advanced gastric cancer; Gio; Oxaliplatin; 5-fluorouracil; Calcium folinate; Efficacy; Safety

2008,139(2):169.

[5] Garzo VG, Liu J, Ulmann A, et al. Effects of an anti-progesterone (RU486) on the hypothalamic-hypophyseal-ovarian-endometrial axis during the luteal phase of the menstrual cycle[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 66(3):508.

[6] Chabbert BN, Meduri G, Bouchard P, et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antago-

nists: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(3):293.

[7] 张澍.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗围绝经期功血的疗效分析[J].当代医学,2013,19(2):38.

[8] 顾静,杨克虎,张莉,等.米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效与安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(4):451.

(收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-05-16)

(编辑:申琳琳)

* 主治医师,硕士。研究方向:胃癌个体化治疗。电话:0771-5312980。E-mail: binyehong717@126.com

进展期胃癌的一线化疗主要是以氟尿嘧啶类为基础的多种化疗药物的联合应用,其联合方案的客观有效率(ORR)为25%~47.9%,中位无进展生存时间为3.7~7.0个月,中位生存时间为8.2~11.2个月^[1-4]。就世界范围内进展期胃癌目前并没有标准的一线化疗方案,不同地域、不同人种的推荐方案不尽相同,这与胃癌细胞高度的异质性密不可分。目前,肿瘤的治疗正由机体病理导向的传统治疗模式逐渐向分子病理导向的个体化治疗模式转变。有研究表明,胃癌劳伦分型所体现的不同的分子生物学差异可能与其个体化治疗相关^[5]。为此,在本研究中笔者比较了替吉奥联合奥沙利铂(SOX方案)与5-氟尿嘧啶(5-FU)、左亚叶酸钙联合奥沙利铂(改良mFOLFOX6方案)治疗弥散型进展期胃癌的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2010年5月—2014年6月我院住院治疗的128例弥散型进展期胃癌患者资料,按用药方案不同将所有患者分为SOX组(66例)和mFOLFOX6组(62例)。两组患者性别、年龄、体力状态(ECOG)评分等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	SOX组(n=66)	mFOLFOX6组(n=62)
男性/女性,例	31/35	28/34
年龄,岁	53.06±10.63	52.73±12.49
ECOG评分,例		
0~1分	56	55
2分	10	7
复发方式,例		
转移	54	53
原位复发	12	9
辅助化疗,例		
无	54	53
有	12	9
原发肿瘤部位,例		
胃食管结合部	10	8
胃底胃体胃窦	56	54
转移部位,例		
淋巴结	46	38
肝/肺	25	15
肠系膜/网膜	40	36
子宫附件	15	18
脏器转移数量,例		
1个	14	10
≥2个	52	52

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经活检或手术病理确诊为晚期或复发性胃癌或胃食管结合部癌,人表皮生长因子受体-2(HER-2)免疫组化(0-1+)或(2+)同时行荧光原位杂交(FISH)检测表明HER-2基因无扩增,胃癌劳伦分型为弥散型;(2)年龄20~75岁;(3)ECOG评分0~2分,预计生存期>3个月;(4)有经螺旋CT或MRI证实的可测量病灶或不可测量的可评估病灶;(5)初治,既往未接受姑息性化疗或放疗,如既往有新辅助和/或辅助化疗史,其治疗结束时间距首次复发或转移时间>6个月;

(6)器官功能正常,中性粒细胞绝对计数 $\geq 2.0\times 10^9 L^{-1}$,血红蛋白 $\geq 90 g/L$,血小板计数 $\geq 100\times 10^9 L^{-1}$,天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT) ≤ 2.5 倍正常值上限(肝转移者AST和ALT ≤ 5 倍正常值上限),总胆红素 \leq 正常值上限,血肌酐 < 1.25 倍正常值上限,肌酐清除率 $\geq 60 ml/min$;(7)无第二原发肿瘤;(8)无脑转移或软脑膜转移。排除标准:(1)使用研究药物前,在规定的时间内接受过新辅助和/或辅助化疗且超过两个方案者;(2)既往5年内出现过其他恶性肿瘤;(3)有严重的并发症(包括肠麻痹、肠梗阻、间质性肺炎、肾功能不全和肝硬化等);(4)过去6个月内出现过心肌梗死、严重不稳定型心绞痛或充血性心力衰竭。

1.3 治疗方法

SOX组患者给予替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:每粒含替加氟20 mg、吉美嘧啶5.8 mg、奥替拉西胍19.6 mg,批准文号:国药准字H20100135),体表面积 $< 1.25 m^2$ 为40 mg,1.25~1.5 m^2 为50 mg, $> 1.5 m^2$ 为60 mg,早晚餐后口服,d₁₋₁₄+注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:50 mg,批准文号:国药准字H20000337)130 mg/ m^2 ,静脉滴注,d₁;3周为1个周期,每2个周期评价疗效,最多治疗8个周期,至少治疗2个周期。mFOLFOX6组患者给予注射用奥沙利铂85 mg/ m^2 ,静脉滴注,d₁+注射用左亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:0.1 g,批准文号:国药准字H20000584)200 mg/ m^2 ,静脉滴注,d₁+注射用5-FU(上海旭东海普药业有限公司,规格:10 ml:0.25 g,批准文号:国药准字H31020593)400 mg/ m^2 ,快速静推,d₁,后给予5-FU 2 400 mg/ m^2 ,持续泵入维持46 h;2周为1个周期,每3个周期评价疗效,最多治疗12个周期,至少治疗3个周期。治疗过程中出现疾病进展或无法耐受的严重不良反应者,停止化疗或换用其他化疗方案。化疗前常规给予5-羟色胺受体拮抗药止吐,泮托拉唑等抑酸护胃;出现骨髓抑制者给予重组人集落刺激因子、白细胞介素-11等对症治疗;肝损害者给予甘草酸二铵等护肝降酶;出现3~4级非血液学不良反应、4级血液学不良反应或发热性中性粒细胞减少时,下周期化疗药物剂量减少25%,若剂量下调仍出现相同或更高等级毒副反应,或毒副反应使预设周期延迟>4周,停止该化疗方案。

1.4 观察指标

观察两组患者的疾病进展时间和生存时间。

1.5 疗效判定标准

参照实体瘤疗效评价标准RECIST 1.0^[6]分为——完全缓解(CR):病灶完全消失,维持4周;部分缓解(PR):病灶最长径总和减少 $\geq 30\%$,维持4周;稳定(SD):病灶最长径总和减少 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$;进展(PD):病灶最长径总和增加 $\geq 20\%$ 。ORR=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$;疾病控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 毒副反应评价

参照美国癌症研究所通用不良事件术语标准4.0^[7]分为1~5级:1级为无症状或轻度症状;2级为中度;3级为重度,但不会立即危及生命;4级为重度,危及生命;5级为死亡。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验或连续校正法。采用Kaplan-Meier生存曲线行生存分析,生存时间比较采用Log-Rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者完成治疗周期情况

SOX组患者共完成380个周期,平均每位患者完成中位周期为6(2~8)个周期;mFOLFOX6组患者共完成423个周期化疗,平均每位患者完成中位周期为6(3~12)个周期。SOX组有13例患者因毒副反应减少药物剂量或延迟周期,mFOLFOX6组有15例患者因毒副反应减少药物剂量或延迟周期。SOX组有12例患者行奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX方案)或卡培他滨单药辅助化疗,均未使用替吉奥,mFOLFOX6组有9例患者行XELOX方案或希罗达单药辅助化疗。

2.2 两组患者近期疗效比较

SOX组患者ORR显著高于mFOLFOX6组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者DCR比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of short-time efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR, %	DCR, %
SOX组	66	0(0)	43(65.2)	14(21.2)	9(13.6)	65.2*	86.4
mFOLFOX6组	62	0(0)	24(38.7)	22(35.5)	16(25.8)	38.7	74.2

注:与mFOLFOX6组比较,* $P<0.05$

Note: vs. mFOLFOX6 group, * $P<0.05$

2.3 两组患者疾病进展时间比较

SOX组患者中位疾病进展时间为7.2个月,mFOLFOX6组患者中位疾病进展时间为5.2个月,SOX组显著长于mFOLFOX6组,差异有统计学意义($P<0.01$),详见图1。

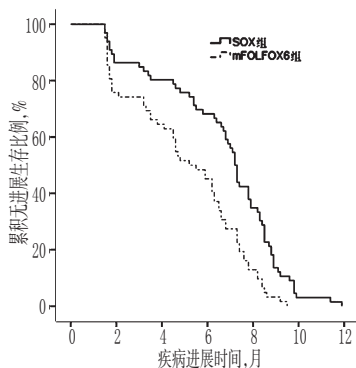


图1 两组患者疾病进展时间曲线

Fig 1 Curves of time to progress for patients in 2 groups

2.4 两组患者生存时间比较

SOX组患者中位生存时间为14.6个月,mFOLFOX6组患者中位生存时间为10.1个月,SOX组显著长于mFOLFOX6组,差异有统计学意义($P<0.01$),详见图2。

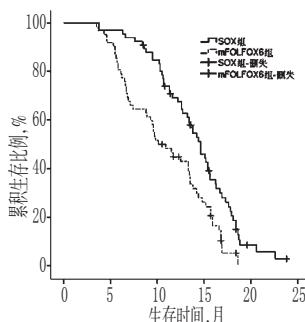


图2 两组患者生存时间曲线

Fig 2 Curves of survival time for patients in 2 groups

2.5 毒副反应

两组患者毒副反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者毒副反应发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of toxicity between 2 groups [case(%)]

项目	SOX组(n=66)		mFOLFOX6组(n=62)	
	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
血液学毒性反应				
中性粒细胞减少	36(54.5)	13(19.7)	35(56.5)	15(24.2)
发热性中性粒细胞减少	0(0)	6(9.1)	0(0)	8(12.9)
血小板减少	22(33.3)	4(6.1)	19(30.6)	3(4.8)
贫血	40(60.6)	3(4.5)	38(57.5)	4(6.5)
非血液学毒性反应				
恶心	48(72.7)	3(4.5)	44(71.0)	3(4.8)
呕吐	31(47.0)	3(4.5)	35(56.5)	3(4.8)
腹泻	18(27.2)	0(0)	22(35.5)	0(0)
疲乏	40(60.6)	0(0)	34(54.8)	0(0)
AST、ALT同时升高	4(6.1)	0(0)	6(9.7)	0(0)
肌酐升高	4(6.1)	0(0)	5(8.1)	0(0)
外周神经损伤	30(45.5)	0(0)	26(41.9)	0(0)

3 讨论

胃癌主要分为肠型、弥散型和混合型。弥散型胃癌好发于胃远端、分化差,由于肿瘤细胞之间缺乏连接蛋白,使其在黏膜下弥散性生长及在浆膜腔广泛种植。近年来,肠型胃癌的发病率及病死率逐年下降,而弥散型胃癌的发病率则不断升高^[8],提示弥散型胃癌的治疗存在效果不佳、预后差的特点。5-FU是目前治疗晚期胃癌的传统药物,其疗效在不同胃癌患者中存在差异。有研究表明,5-FU化疗效果与肿瘤组织中二氢嘧啶脱氢酶(DPD)的表达有关,该酶作为5-FU分解代谢的关键酶,其活性直接决定氟尿嘧啶进入合成代谢及产生核苷酸类似物的量,DPD活性越高,5-FU的化疗有效率越低^[9]。一项大样本实体瘤DPD活性的研究表明,大约有60%胃癌患者中存在较高的DPD活性,其中肿瘤组织DPD表达明显高于肿瘤旁组织,弥散型胃癌的中位DPD活性高于肠型胃癌^[9-10];另外,在肺癌、肝癌、胰腺癌、胆系肿瘤这类传统5-FU方案疗效欠佳的肿瘤中,DPD的表达及活性也较高。

替吉奥是新一代氟尿嘧啶类口服药物,为5-FU前体替加氟、生化调节药吉美嘧啶以及黏膜保护药奥替拉西钾组成的复合制剂。替加氟通过肝微粒体的P₄₅₀2A6酶系统代谢,缓慢转化成5-FU,吉美嘧啶能通过DPD的抑制作用来抑制5-FU在体内的降解,从而保证5-FU在血液及肿瘤组织中的高浓度,同时延长5-FU的抗肿瘤作用时间,克服5-FU半衰期短、代谢快的缺点。系列研究表明,替吉奥在5-FU治疗无效的肿瘤中显示出了良好的疗效,随机Ⅲ期临床研究中用于胰腺癌术后辅助及进展期的疗效均不劣于标准方案吉西他滨单药^[11-12];在晚期肺癌一线化疗中联合铂类的DCR及生存时间均与传统紫杉醇联合铂类药物方案相似,同时对于化疗不敏感的肺鳞癌,亚组分析显示替吉奥组具有生存时间的优势^[13-14]。弥散型胃癌作为一类DPD高表达的特殊类型胃癌,已有临床研究亚组分析提示,其在弥散型胃癌中可能有一定疗效优势^[15]。

虽然目前已有多篇关于SOX方案对比FOLFOX方案治疗进展期胃癌的临床研究报道^[16-17],但研究结果并未获得一致结论,甚至有些结果大相径庭^[18],可见由于胃癌的异质性使肿瘤组织对药物的敏感性也存在差异,提示胃癌的治疗需要个体化的考量。本研究结果显示,SOX组患者ORR、中位疾病进展

时间、中位生存时间均显著优于mFOLFOX6组,差异均有统计学意义。两组患者DCR、毒副反应发生率比较,差异均无统计学意义。与相关研究结果一致^[19]。另外,两条生存曲线显示,在治疗前期分开明显,但随着治疗时间延长两条曲线逐渐靠拢,亦提示一线化疗方案的选择对总生存时间存在影响,SOX方案对弥漫型胃癌患者可能有较好的疗效,但目前无更多相关数据证明。

综上所述,SOX方案治疗弥漫型进展期胃癌的疗效优于改良mFOLFOX6方案,可延长患者生存时间,且安全性相似。由于本研究为回顾性研究,不可避免存在选择性偏倚的不足,故此结论有待前瞻性研究获取更多临床数据加以证实,以进一步优化胃癌个体化治疗策略。

参考文献

- [1] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, *et al.* 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(31):4 991.
- [2] Ross P, Nicolson M, Cunningham D, *et al.* Prospective-randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophago-gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8):1 996.
- [3] 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.
- [4] Bölke E, Peiper M, Budach W. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophago-gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18):1 965.
- [5] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* 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.
- [6] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3):205.
- [7] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉,等.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统:通用不良反应术语标准4.0版[J].*肿瘤*, 2012, 32(2):142.
- [8] Henson DE1, Dittus C, Younes M, *et al.* Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000 increase in the signet ring cell type[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(7):765.
- [9] Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, *et al.* Thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase gene expression in relation to differentiation of gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2004, 112(6):967.
- [10] Fukushima M, Morita M, Ikeda K, *et al.* Population study of expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in patients with solid tumors[J]. *Int J Mol Med*, 2003, 12(6):839.
- [11] Maeda A, Boku N, Fukutomi A, *et al.* Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer: Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(3):227.
- [12] Ueno H, Ioka T, Ikeda M, *et al.* Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(13):1 640.
- [13] Yoshioka H, Okamoto I, Morita S, *et al.* Efficacy and safety analysis according to histology for S-1 in combination with carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer—updated results of the West Japan Oncology Group LETS study[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5):1 326.
- [14] Sakai H. *Randomized phase III trial of S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer*[R]. ESMO Abstract, 2012:1234PD.
- [15] 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):1 547.
- [16] 黄东宁,陈绍俊,黄海欣,等.SOX与FOLFOX4方案治疗晚期胃癌的临床对照研究[J].*肿瘤基础与临床*, 2014, 27(4):288.
- [17] 贾晓琼.替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌临床观察[J].*现代肿瘤医学*, 2014, 8(1):1 894.
- [18] 李旭,李红恩,李静雅.SOX方案与FOLFOXs方案治疗晚期胃癌疗效的荟萃分析[J].*临床荟萃*, 2015, 30(5): 512.
- [19] Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, *et al.* Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study) [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5):1 001.

(收稿日期:2015-08-14 修回日期:2016-05-31)

(编辑:陈宏)