

替吉奥治疗胃癌的循证评价

黄志平¹, 俞慧群², 赵昕², 张俊锋², 高捷², 张幸国^{1*}, 方强^{1*} (1. 浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310031; 2. 宁波市北仑区人民医院, 浙江 宁波 315800)

摘要: 目的 系统评价替吉奥治疗胃癌合理性。方法 查询国内外替吉奥的最新版药品说明书、权威指南和诊疗规范, 收集替吉奥的全部适应证。计算机检索 Micromedex、GIN、NGC、PubMed、Dynamed、Uptodate、CBM、CNKI、Epistemonikos、Embase、Cochrane Library、万方数据库, 检索时间均限定至 2020 年 1 月 10 日, 收集替吉奥治疗胃癌研究文献, 对该药治疗胃癌的有效性和安全性进行系统性评价。结果 替吉奥在 FDA 说明书中提及联合顺铂治疗晚期胃癌, 在 NMPA 说明书提及用于不能切除的局部晚期或转移性胃癌。查询数据库共有 5 篇指南和 8 篇系统评价关注了替吉奥治疗胃癌的有效性和安全性。根据指南 AGREE II 评分, 纳入的 5 篇指南有 2 篇提及证据级别和推荐级别质量较高, 推荐替吉奥用于胃癌 D2 清扫术后的辅助治疗; 3 篇质量较低, 仅提及替吉奥可用于胃癌辅助化疗。根据 AMSTAR 评分, 纳入的 8 篇系统评价质量总体为中等, 但按照 GRADE 工具方法, 对纳入的系统评价进行结局指标的证据等级评分, 结果显示整体证据等级为不高。结论 替吉奥可推荐用于胃癌 D2 清扫术后的辅助治疗, 在进展期/晚期胃癌患者中, 替吉奥疗效尚可, 不亚于其他胃癌治疗药物, 且化疗相关恶心、呕吐、纳差等胃肠道反应小, 骨髓抑制风险低。因此推荐含替吉奥的联合用药方案在进展期/晚期胃癌化疗时优先考虑。

关键词: 替吉奥; 胃癌; 循证评价

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)21-2644-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.21.014

引用本文: 黄志平, 俞慧群, 赵昕, 等. 替吉奥治疗胃癌的循证评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(21): 2644-2648.

Evidence-based Evaluation on Tegafur-gimeracil-oteracil Potassium in the Treatment of Gastric Cancer

HUANG Zhiping¹, YU Huiqun², ZHAO Xin², ZHANG Junfeng², GAO Jie², ZHANG Xingguo^{1*}, FANG Qiang^{1*} (1. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310031, China; 2. Beilun District People's Hospital, Ningbo 315800, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the rationality of tegafur-gimeracil-oteracil potassium in the treatment of gastric cancer. **METHODS** Check the latest edition of medicine instruction, the authority of the drug guide and rules of diagnosis and treatment, so as to collect all the indications of tegafur-gimeracil-oteracil potassium. Micromedex, GIN, NGC, PubMed, Dynamed, Uptodate, CBM, CNKI, Epistemonikos, Embase, Cochrane Library and Wanfang database were searched from database foundation to 2020 January 10. Research literatures of tegafur-gimeracil-oteracil potassium in the treatment of gastric cancer were collected and the efficacy and safety of the drug for the treatment of gastric cancer were evaluated systematically. **RESULTS** Tegafur-gimeracil-oteracil potassium mentioned in the FDA's instructions for the treatment of advanced gastric cancer combined with cisplatin, and NMPA's instructions for the treatment of unresectable local advanced or metastatic gastric cancer. There were 5 guidelines and 8 systematic reviews in the query database, which focused on the efficacy and safety of tegafur-gimeracil-oteracil potassium in the treatment of gastric cancer. According to the AGREE II score of the guidelines, 2 of the 5 included guidelines mentioned the level of evidence and the level of recommendation had high quality, and recommended that tegafur-gimeracil-oteracil potassium be used for adjuvant treatment after D2 gastric cancer resection; 3 were of low quality, only mentioned that tegafur-gimeracil-oteracil potassium could be used for adjuvant chemotherapy of gastric cancer. According to AMSTAR score, the overall quality of the 8 systematic evaluations was moderate, but according to GRADE tool method, the evidence grade of the outcome index of the included systematically evaluation was scored, and the result showed that the overall evidence grade was not high. **CONCLUSION** Tegafur-gimeracil-oteracil potassium can be recommended as an adjuvant treatment for gastric cancer after D2 dissection. In patients with advanced gastric cancer, tegafur-gimeracil-oteracil potassium is as effective as other gastric cancer drugs. What's more, chemotherapy-related malignant, vomiting, anorexia, and other gastrointestinal reactions are mild, and the risk of bone marrow suppression is low. It is recommended that the combination regimen containing tegafur-gimeracil-oteracil potassium is given priority in chemotherapy for advanced gastric cancer.

KEYWORDS: tegafur-gimeracil-oteracil potassium; gastric cancer; evidence-based evaluation

作者简介: 黄志平, 男, 主任医师 Tel: (0574)86776536 E-mail: hnhzhp@sina.com
导 Tel: 13605807800 E-mail: 168552430@qq.com 方强, 男, 硕士, 主任医师, 硕导

*通信作者: 张幸国, 男, 博士, 主任药师, 博 Tel: 13805735654 E-mail: fangqicu@163.com

胃癌是常见的消化道肿瘤,据 2019 年中国肿瘤登记年报公布,我国胃癌的发病率和病死率分别居于各种肿瘤的第二、三位,因其发病隐匿,无特异性症状,早期诊断困难,明确诊断时,大多数(>70%)的患者为晚期^[1],术后胃癌患者的局部复发率及转移发生率也较高,5 年生存率约为 30.6%^[2],因此进展期胃癌治疗至关重要,研究显示化疗可减轻进展期胃癌症状、延长生存期。目前进展期胃癌治疗以全身化疗为主,而其方案尚无金标准,以氟尿嘧啶为基本药物的多种方案组合疗效并无明显差异。近年来替吉奥在东亚人群进展期胃癌治疗中取得了较好的疗效。

替吉奥是新一代的氟尿嘧啶类口服药物,其为替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成的复合制剂,替加氟可通过肝微粒体的 P450 酶系统代谢转化成氟尿嘧啶,并通过二氢嘧啶脱氢酶抑制剂吉美嘧啶的作用抑制氟尿嘧啶在体内的降解,保证了氟尿嘧啶在血液及肿瘤组织中的高浓度,延长了氟尿嘧啶抗肿瘤作用时间,同时,经口服分布于消化道的奥替拉西钾选择性抑制了消化道黏膜乳清酸磷酸核糖转移酶,从而选择性抑制氟尿嘧啶的毒性代谢物在消化道产生,降低了消化道的毒性并发症。临床上,替吉奥主要作为治疗胃癌、结直肠癌、头颈部癌、食管癌和多种晚期转移癌的一线治疗药物,并与铂类等抗肿瘤药物联用治疗多种肿瘤且疗效显著。本研究通过循证医学方法考察替吉奥与其他药物相比治疗胃癌是否具有较好的有效性和安全性,为临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 药品说明书收集

查询国家药品监督管理局(NMPA)、美国食品药品监督管理局(FDA)的替吉奥最新版的药品说明书。

1.2 检索策略

说明书检索: FDA 说明书检索 Micromedex 数据库, NMPA 说明书检索药智医学网。

指南检索: GIN、NGC、PubMed、Dynamed、Uptodate、CBM、万方、CNKI 和 Google。

系统评价检索: Epistemonikos、PubMed、Embase、Cochrane Library、CBM、万方和 CNKI。

随机对照试验(randomized controlled trial,

RCT)检索: Dynamed、Uptodate、CBM、万方和 CNKI。

各数据库检索时间均限定至 2020 年 1 月 10 日。

1.3 纳入与排除标准

疾病(P): 胃癌;

干预措施(I): 替吉奥;

纳入研究类型: 指南、系统评价;

指南纳入标准: 关注目标干预措施和疾病的最新指南;

系统评价纳入标准: ①3 年内发表且 AMSTAR^[3] 评分 ≥ 8 分, 则直接纳入并进行 GRADE^[4] 分级。若有多篇系统评价符合条件, 则首先按 AMSTAR 评分遴选, 其次按发表年份遴选。②3 年内发表但 AMSTAR 评分 < 8 分, 重新核对数据, 完善后进行 GRADE 分级。③发表 3 年以上且 AMSTAR 评分 ≥ 8 分, 则先纳入, 补充检索新的原始研究后再进行 GRADE 分级。④发表 3 年以上且 AMSTAR 评分 < 8 分, 重新制定检索策略, 制作证据总结表, 然后进行 GRADE 分级。

如果没有找到符合条件的系统评价, 则检索 RCT; 如不存在符合条件的 RCT, 则首先考虑纳入队列研究, 其次考虑纳入病例对照研究, 如果上述研究均不存在, 最后考虑纳入病例报告和病例系列。

1.4 文献筛选与资料提取

2 名研究者独立筛选文献和提取信息。提取的信息包括发表年份、期刊、样本量、结局指标等, 遇到不一致的情况讨论解决。文献检索结果见图 1。

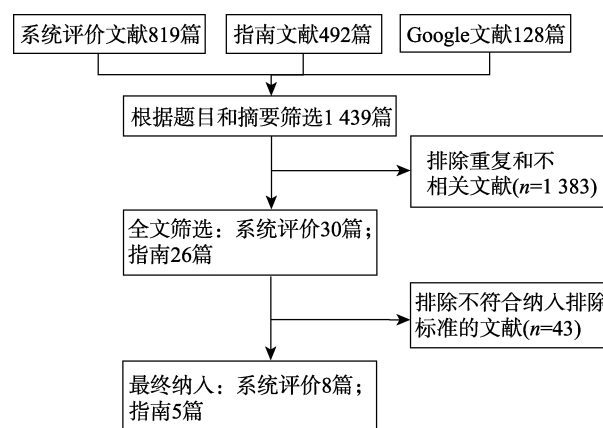


图 1 技术路线图

Fig.1 Diagram of technical route

1.5 质量评价

2 名研究者独立评价研究的质量。应用 AGREE II 工具^[5]评价指南的方法学质量；应用 AMSTAR 工具^[3]评价纳入系统评价的方法学质量；应用 GRADE 工具^[4]评价纳入系统评价的证据质量。遇到意见不一致的情况，讨论解决。

2 结果

2.1 药品说明书收集结果

FDA 和 NMPA 说明书均提及替吉奥治疗胃癌。因此，替吉奥治疗胃癌符合说明书适应证的用药范围。详细信息见表 1。

表 1 替吉奥说明书

Tab. 1 Tegafur-gimeracil-oteracil potassium instructions

制定机构	替吉奥适应证及用法
FDA ^[6]	联合顺铂治疗晚期胃癌：治疗成人晚期胃癌的推荐剂量：替吉奥磷酸二氢钾 25 mg·m ⁻² ，早晚口服，1 日 2 次，28 d 一个周期，其中第 1~21 天联合顺铂 75 mg·m ⁻² 静脉输液。顺铂只使用至前 6 个周期，替吉奥则持续使用到疾病恶化或不耐受毒性。不能用其他 5-氟尿嘧啶药物替代替吉奥
NMPA ^[7]	替吉奥胶囊联合顺铂用于治疗不能切除的局部晚期或转移性胃癌患者：一般情况下，根据体表面积按照下表决定成人的首次剂量。用法为每日 2 次、早晚餐后口服，连续给药 28 d，休息 14 d 为一个治疗周期。给药直至患者病情恶化或无法耐受为止。可根据患者情况增减给药量。每次给药量按 40，50，60，75 mg 4 个剂量等级顺序递增或递减。若未见本药所导致的实验室检查(血常规、肝肾功能)异常和胃肠道症状等安全性问题，且医师判断有必要增量时，则可按照上述顺序增加一个剂量等级，上限为每次 75 mg。如需减量，则按照剂量等级递减，下限为每次 40 mg。连续口服 21 d、休息 14 d，给药第 8 天静脉滴注顺铂 60 mg·m ⁻² ，为一个治疗周期。给药直至患者病情恶化或无法耐受为止

2.2 指南结果总结

通过检索，最终纳入 5 篇指南^[8-12]。纳入指南基本信息见表 2，指南 AGREE II 评分见表 3。

2.3 系统评价结果汇总

通过系统检索，最终纳入 8 篇系统评价^[13-20]，纳入系统评价的基本信息见表 4，根据 AMSTAR 评分，纳入的 8 篇系统评价质量总体为中等，按照 GRADE 工具方法，对纳入的系统评价进行结局指标的证据等级评分，结果显示整体证据等级为不高，但可显示：替吉奥可推荐用于胃癌 D2 清扫术后的辅助治疗，在进展期/晚期胃癌患者中，替吉奥疗效尚可，不亚于其他胃癌治疗药物，且化疗相关恶心、呕吐、纳差等胃肠道反应小，骨髓抑制风险低。

表 2 纳入指南基本信息

Tab. 2 Basic information for inclusion in the guidelines

指南名称	制定机构	发表年份	替吉奥用法	证据级别	推荐级别
Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach	韩国胃癌协会	2018	替吉奥或卡培他滨联合奥沙利铂可用于胃癌 D2 淋巴结清扫术后病理Ⅱ、Ⅲ期胃癌患者的辅助化疗	高	强
胃癌诊疗规范(2018 年版)	国家卫生健康委员会	2018	胃癌常用的化疗药物：5-氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥、顺铂、奥沙利铂、紫杉醇、多西他赛、白蛋白紫杉醇、伊立替康、表阿霉素等	X	X
Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	欧洲肿瘤学会	2016	替吉奥可作为亚洲人群胃癌 D2 清扫术后的辅助化疗	高	强
Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer	国际胃肠病工作组	2011	仅提及替吉奥可用于胃癌辅助化疗，未说明用法	X	X
Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer	英国布里斯托尔大学	2011	仅提及替吉奥可用于胃癌辅助化疗，未说明用法	X	X

注：X 表示未报告。

Note: X meant no report.

表 3 纳入指南 AGREE II 评分

Tab. 3 Inclusion guide AGREE II score

题目	领域 1	领域 2	领域 3	领域 4	领域 5	领域 6
	范围和目的	参与人员	制定严谨性	表达明确性	应用性	编辑独立性
Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach	90%	53%	50%	50%	40%	25%
胃癌诊疗规范(2018 年版)	45%	25%	0%	25%	10%	0%
Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	51%	34%	35%	53%	10%	25%
Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer	58%	50%	50%	50%	19%	54%
Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer	47%	25%	14%	53%	6%	17%

表 4 纳入系统评价的基本信息

Tab. 4 Basic information incorporated into systematic evaluation

Efficacy of S-1 vs capecitabine for the treatment of gastric cancer: A meta-analysis ^[13]							
发表期刊	发表年份	第一作者国家	研究数	总样本	P	I	C
World Journal of Gastroenterology	2015	中国	4	382	胃癌患者	替吉奥	卡培他滨
The efficacy and safety of S-1-based regimens in the first-line treatment of advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis ^[14]							
发表期刊	发表年份	第一作者国家	研究数	总样本	P	I	C
Gastric Cancer	2016	荷兰	8	2309	晚期胃癌患者	替吉奥为主的化疗	5-氟尿嘧啶为主的化疗
Can S-1 replace for advanced gastric cancer? A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis ^[15]							
发表期刊	发表年份	第一作者国家	研究数	总样本	P	I	C
Medicine	2016	中国	7	2443	胃癌患者	替吉奥	5-氟尿嘧啶
阿帕替尼对比替吉奥治疗进展期胃癌疗效和安全性的 meta 分析 ^[16]							
发表期刊	发表年份	第一作者国家	研究数	总样本	P	I	C
临床肿瘤学杂志	2018	中国	8	456	进展期胃癌	阿帕替尼	替吉奥
含替吉奥的新辅助化疗联合手术治疗进展期胃癌有效性和安全性的 meta 分析 ^[17]							
发表期刊	发表年份	第一作者国家	研究数	总样本	P	I	C
中国循证医学杂志	2017	中国	11	971	进展期胃癌	含替吉奥化疗联合手术	不含替吉奥化疗联合手术
含替吉奥与含替加氟化疗方案治疗进展期胃癌有效性和安全性的 meta 分析 ^[18]							
发表期刊	发表年份	第一作者国家	研究数	总样本	P	I	C
世界最新医学信息文摘	2018	中国	7	602	进展期胃癌	含替吉奥化疗	含替加氟化疗
卡培他滨治疗胃癌疗效及安全性的系统评价 ^[19]							
发表期刊	发表年份	第一作者国家	研究数	总样本	P	I	C
药物流行病学杂志	2016	中国	8	427	进展期/晚期胃癌患者	卡培他滨	替吉奥
替吉奥与氟尿嘧啶治疗中国晚期胃癌患者的 meta 分析 ^[20]							
发表期刊	发表年份	第一作者国家	研究数	总样本	P	I	C
重庆医学	2017	中国	4	789	中国晚期胃癌患者	替吉奥	氟尿嘧啶

注: P-疾病; I-干预措施; C-对照。

Note: P-disease; I-intervention; C-control.

3 讨论

本研究循证研究结果显示, FDA 和 NMPA 说明书均提及替吉奥可用于治疗胃癌, 有 5 篇指南和 8 篇系统评价提及替吉奥可用于胃癌的化疗。纳入的 5 篇指南有 2 篇提及证据级别和推荐级别, 质量较高, 推荐替吉奥用于胃癌 D2 清扫术后的辅助治疗; 3 篇质量较低, 仅提及替吉奥可用于胃癌辅助化疗, 5 篇指南的总体质量偏低, 在制定严谨性、应用性和编辑独立性上存在一些不足, 内容尚需规范, 质量有待提高。

根据 AMSTAR 评分, 纳入的 8 篇系统评价质量总体为中等, 纳入的系统评价总体质量中等, 这是本研究的局限性所在, 主要表现在: ①部分文献在试验设计部分没有详细说明随机化方法、分配隐藏及盲法实施方法等信息, 导致纳入研究的方

法学质量不高; ②存在发表偏倚, 可能与缺少大样本的 RCT 及阴性结果的缺失有关, 这些都可能影响本研究分析结果的可信度。按照 GRADE 工具方法, 对纳入的系统评价进行结局指标的证据等级评分, 结果显示整体证据等级为不高, 这说明替吉奥治疗胃癌的推荐证据等级质量较低。纳入的系统评价多数研究对象为进展期/晚期胃癌患者。Ter、展昊、杜恒锐、陈小东等^[14,17-18,20]研究表明替吉奥较其他胃癌化疗药物在有效率、生存率和客观缓解率等方面效果更佳, He、Chen、郭佳栋等^[13,15,19]研究表明替吉奥的有效性较其他胃癌化疗药物并无显著性差异, 李春杏等^[16]研究表明替吉奥在客观缓解率方面较阿帕替尼不佳。总的来说, 替吉奥较其他化疗药物在疾病控制率和临床缓解率方面具有一定优势, 然而也应警惕

其血液系统不良事件^[16-20]。

胃癌属于多因素致病，化疗是目前临床上针对晚期胃癌和行根治性胃切除术患者的主要治疗方式之一，合理的药物化疗是缓解患者病情，改善患者生存质量的关键。替吉奥是由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾组成的复方制剂。替加氟为5-FU的衍生物，能在体内转化为5-FU；吉美嘧啶和奥替拉西钾是2种生化调节剂，吉美嘧啶可抑制5-FU的分解，使5-FU在血浆和肿瘤组织中更长时间地保持稳定的血药浓度，从而增强抗肿瘤活性；奥替拉西钾可降低5-FU胃肠道毒性及不良反应。这2种生化调节剂可使患者体内保持较高的5-FU血药浓度，提高抗肿瘤活性的同时降低药物的消化道不良反应^[21]。替吉奥与奈达铂等广谱抗肿瘤药同时使用，可与肿瘤细胞的DNA碱基结合，阻碍DNA复制，而发挥其抗肿瘤效果。

综上所述，替吉奥可推荐用于胃癌D2清扫术后的辅助治疗，在进展期/晚期胃癌患者中，替吉奥疗效尚可，不亚于其他胃癌治疗药物，且化疗相关恶心、呕吐、纳差等胃肠道反应小，骨髓抑制风险低。因此，笔者推荐含替吉奥的联合用药方案在进展期/晚期胃癌化疗时优先考虑。

REFERENCES

- [1] SONG Z Y, WU Y, YANG J B, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2017, 39(7): 1010428317714626. Doi: 10.1177/1010428317714626.
- [2] MAX R, HANNAH R. Cancer, 2020 [P/OL]. <https://ourworldindata.org/cancer>.
- [3] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7(1): 1-7.
- [4] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.
- [5] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care [J]. Prev Med, 2010, 51(5): 421-424.
- [6] Micromedex database: <http://www.micromedexsolutions.com>. Access at Jan 28, 2016.
- [7] 药智数据[DB/OL]. <http://db.yaozh.com/unlabeleduse/bZyT.html>. Access at Jan 28, 2016.
- [8] PANEL GUIDELINE COMMITTEE OF THE KOREAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION (KGCA). Korean practice guideline for gastric cancer 2018: An evidence-based, multi-disciplinary approach [J]. J Gastric Cancer, 2019, 19(1): 1-48.
- [9] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(3):118-144.
- [10] SMYTH E C, VERHEIJ M, ALLUM W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2016(27): 38-49.
- [11] KNIGHT G, EARLE C C, COSBY R, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: A systematic review and practice guideline for North America [J]. Gastric Cancer, 2013, 16(1): 28-40.
- [12] ALLUM W H, BLAZEBY J M, GRIFFIN S M, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer [J]. Gut, 2011, 60(11): 1449-1472.
- [13] HE A B. Efficacy of S-1 vs capecitabine for the treatment of gastric cancer: A meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(14): 4358-4364.
- [14] TER VEER E, MOHAMMAD N H, LODDER P, et al. The efficacy and safety of S-1-based regimens in the first-line treatment of advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(3): 696-712.
- [15] CHEN X D, HE F Q, CHEN M, et al. Can S-1 replace fluorouracil for advanced gastric cancer? A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2016, 95(24): e3916. Doi:10.1097/md.00000000000003916.
- [16] LI C X, LIU H. Meta-analysis of efficacy and safety of apatinib and S-1 as second-line or above treatment for advanced gastric cancer [J]. Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志), 2018, 23(9): 823-829.
- [17] ZHAN H, LONG B, WANG Z J, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy containing tegafur gimeracil oteracil potassium combined with surgery in the treatment of advanced gastric cancer: A meta-analysis [J]. Chin J Evid-Based Med(中国循证医学杂志), 2017, 17(7): 820-828.
- [18] 杜恒锐, 王振江, 王科深, 等. 含替吉奥与含替加氟化疗方案治疗进展期胃癌有效性和安全性的 meta 分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(34): 19-23.
- [19] GUO J D, FENG B L, ZHANG X M, et al. Systematic review on therapeutic effect and safety evaluation of capecitabine in patients with gastric carcinoma [J]. Chin J Pharmacoevidemiol (药物流行病学杂志), 2016, 25(2): 69-73.
- [20] CHEN X D, HE F Q, CHEN M. Meta-analysis of S-1 versus fluorouracil chemotherapy in Chinese patients with advanced gastric cancer [J]. Chongqing Med J(重庆医学), 2017, 46(5): 642-647.
- [21] YE W L, WANG J F, WU D P, et al. Effects of sequential chemotherapy with s-1 followed by first-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014(6): 756-759.

收稿日期: 2019-11-20
(本文责编: 曹粤锋)