

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.16.024

## 替吉奥维持治疗用于初诊晚期鼻咽癌同步放化疗后临床评价\*

李红曼<sup>1</sup>, 符国庆<sup>2△</sup>

(1. 海南省文昌市人民医院耳鼻咽喉科, 海南 文昌 571300; 2. 海南省中医院耳鼻咽喉科, 海南 海口 570203)

**摘要:**目的 探讨初诊晚期鼻咽癌(NPC)经同步放射治疗、化学药物治疗(简称放化疗)后予替吉奥维持治疗,对患者生存率和生活质量的影响。方法 选取文昌市人民医院t海南省中医院2015年4月至2017年4月收治的初诊晚期NPC患者104例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各52例。两组患者均接受一线同步放化疗,放疗采用调强适形放疗(IMRT)和6MV X线照射,化疗选用多西他赛+顺铂,21 d为1个疗程,共2个疗程;观察组加予替吉奥胶囊连续治疗4周、间隔2周为1周期,长期维持治疗(出现疾病进展或患者拒绝治疗时停药)。长期随访。结果 观察组和对照组患者经同步放化疗后疾病控制(DC)率相当(96.15%比92.31%, $P>0.05$ )。观察组2例DC患者未按要求进行维持治疗,并主动要求退出,予以剔除,其余DC患者纳入后续研究;两组各药品不良反应严重程度相当( $P>0.05$ )。观察组和对照组中位无进展生存期分别为37.82个月和32.05个月,两组间总体无进展生存情况比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗1年时观察组头颈部肿瘤患者生活质量量表(FACT-H&N)评分为(106.72±9.64)分,显著高于对照组的(95.30±11.17)分( $P<0.001$ )。观察组3年无进展生存率为70.83%,显著高于对照组的45.83%( $P<0.05$ )。结论 初诊晚期NPC患者在同步放化疗后予替吉奥维持治疗,有助于改善生活质量,提高3年无进展生存率,获得更好的生存效益。

**关键词:** 初诊;晚期鼻咽癌;维持治疗;替吉奥;生活质量;预后

中图分类号:R969.4;R979.1<sup>+</sup>2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)16-0093-04

### Clinical Evaluation of Tegafur / Gimeracil / Oteracil Maintenance Therapy for Newly Diagnosed Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma After Concurrent Chemoradiotherapy

LI Hongman<sup>1</sup>, FU Guoqing<sup>2</sup>

(1. Department of Otolaryngology, Wenchang People's Hospital, Wenchang, Hainan, China 571300; 2. Department of Otolaryngology, Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan, China 570203)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of tegafur / gimeracil / oteracil (S-1) maintenance therapy on the survival rate and quality of life in newly diagnosed patients with advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) after concurrent radiotherapy and chemotherapy. **Methods** A total of 104 newly diagnosed patients with advanced NPC admitted to the Wenchang People's Hospital and Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2015 to April 2017 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 52 cases in each group. The patients in the two groups received first-line concurrent radiotherapy with intensity-modulated conformal radiotherapy (IMRT) and 6MV X-ray irradiation and chemotherapy with docetaxel + cisplatin for two courses of treatment with 21 d as a course of treatment. On this basis, the patients in the observation group were treated with long-term maintenance therapy with S-1 capsules (treated with S-1 Capsules for four weeks, with an interval of two weeks as a cycle, the patients stopped taking the drugs when their disease progressed or they refused the therapy). Both groups were given long-term follow-up. **Results** The rate of disease control (DC) after concurrent chemoradiotherapy in the observation group was similar to that in the control group (96.15% vs. 92.31%,  $P>0.05$ ). In the observation group, two patients with DC did not receive maintenance therapy as required and actively asked to withdraw, so they were excluded. The other patients with DC were included in the follow-up study. The severity of adverse drug reactions in the two groups was similar ( $P>0.05$ ). The median progression-free survival (PFS) in the observation group was 37.82 months and that in the control group was 32.05 months, and there was a significant difference in the overall PFS between the two groups ( $P<0.05$ ). After one year of treatment, the score of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck (FACT-H&N) in the observation group was (106.72±9.64) points, which was significantly higher than (95.30±11.17) points in the control group ( $P<0.001$ ). The 3-year PFS rate in the observation group was 70.83%, which was significantly higher than 45.83% in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** S-1 maintenance therapy for newly diagnosed patients with advanced NPC after concurrent radiotherapy and chemotherapy is helpful to improve the quality of life, increase the 3-year PFS rate, and obtain better survival benefits.

**Key words:** new diagnosis; advanced nasopharyngeal carcinoma; maintenance therapy; tegafur / gimeracil / oteracil; quality of life; prognosis

\*基金项目:海南自然科学基金面上项目[819QN358]。

第一作者:李红曼,女,大学本科,研究方向为耳鼻喉疾病的预后,(电子信箱)padihan334@163.com。

△通信作者:符国庆,男,大学本科,副主任医师,研究方向为耳鼻喉疾病的诊治,(电子信箱)13976036943@163.com。

我国鼻咽癌(NPC)高发,其中首诊晚期NPC约占10%<sup>[1]</sup>。NPC解剖位置特殊,具有发病部位较深、肿瘤毗邻关系复杂等特点,临床采用放射治疗、化学药物治疗(简称放化疗)综合方案治疗<sup>[2]</sup>。《转移性鼻咽癌治疗专家共识》也将同步放化疗推荐为局部晚期NPC的标准治疗方案<sup>[3]</sup>。有研究显示,NPC的复发率达22%,且5年生存率仍存在较大差异<sup>[4]</sup>。如何改良局部晚期NPC的治疗方案,提高患者的生存效益成为临床关注热点。有研究报道,将二线维持治疗提前用于局部晚期结肠癌患者<sup>[5]</sup>,即在一线治疗结束后就开始二线维持治疗,这与待病情进展后的二线治疗方案相比,患者能获得更好的生存预后。由此推测,对于局部晚期NPC患者,在同步放化疗后即开始维持治疗,可能有助于改善其预后。替吉奥(tegafur / gimeracil / oteracil, S-1)是由替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾复合而成的新型口服抗癌药,既往已有研究报道将其用于晚期胃癌、结直肠癌的维持治疗,并获得了肯定疗效<sup>[6-7]</sup>。本研究中将替吉奥用于行同步放化疗后的初诊晚期NPC患者,探讨其对患者生存率和生活质量的影响。现报道如下。

表1 两组患者一般资料比较( $n=52$ )

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n=52$ )

| 组别           | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 体质量指数<br>( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | ECOG评分(例) |    |    | 肿瘤分期(例) |     |     |
|--------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|-----------|----|----|---------|-----|-----|
|              |               |                             |                                                 | 0分        | 1分 | 2分 | Ⅲ期      | Ⅳa期 | Ⅳb期 |
| 观察组          | 38/14         | 45.05 ± 14.93               | 19.87 ± 2.29                                    | 14        | 22 | 16 | 15      | 25  | 12  |
| 对照组          | 35/17         | 47.11 ± 15.82               | 20.03 ± 1.84                                    | 10        | 30 | 12 | 15      | 27  | 10  |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.414         | 0.683                       | 0.393                                           | 2.469     |    |    | 0.259   |     |     |
| $P$ 值        | 0.520         | 0.496                       | 0.695                                           | 0.291     |    |    | 0.879   |     |     |

( $P>0.05$ ),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均接受同步放化疗治疗。放疗采用调强适形放疗(IMRT)和6MV X线照射:1)靶区勾画,按国际辐射单位与测量委员会50号和62号报告原则,其中大体肿瘤靶区(GTV)包括NPC原发肿瘤病灶(GTV<sub>nx</sub>)和颈部淋巴结转移灶(GTV<sub>nd</sub>),临床靶区(CTV)包括高危CTV(CTV1)和低危CTV(CTV2),CTV1范围在GTV<sub>nx</sub>外扩0.5~1.0 cm,CTV2范围为CTV1外扩0.5~1.0 cm。计划靶区(PTV)为上述各靶区外扩0.5 cm。2)放疗剂量,GTV<sub>nx</sub>为70~74 Gy,GTV<sub>nd</sub>为66~70 Gy,CTV1为60~66 Gy,CTV2为50~56 Gy。每日1次,每周5次,共治疗30~33次。化疗:每个疗程第1天予多西他赛注射液(湘北威尔曼制药股份有限公司,国药准字H20093967,规格为每支2 mL:80 mg)、顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20010743,规格为每支20 mL:20 mg)各80 mg/m<sup>2</sup>,均1.0 h内静脉滴注完成,21 d为1个疗程,共2个疗程。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合第7版美国癌症联合委员会Ⅲ期、Ⅳa期及Ⅳb期鼻咽癌诊断标准<sup>[8]</sup>并确诊;初次诊断年龄不小于18岁;接受一线同步放化疗治疗;预计生存期不短于6个月。本研究符合《赫尔辛基宣言》伦理学要求,并经医院医学伦理委员会批准(批件号:2015-05号),患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:肝肾功能不全或有严重心肺基础疾病;其他原发性恶性肿瘤;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分>2分;既往已接受调强放疗、诱导化疗或其他治疗;妊娠期或哺乳期;精神意识障碍,不能独立完成问卷调查。

脱落/剔除标准:发生严重药品不良反应,对治疗不耐受而主动要求退出;未按要求进行放化疗或维持治疗;一线同步放化疗后仍出现疾病进展(PD)。

病例选择与分组:选取海南省中医院和文昌市人民医院2015年4月至2017年4月收治的初诊晚期NPC患者104例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各52例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义

观察组在同步放化疗后4周起每日于早晚餐后分2次口服替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20100135,规格为每粒含替加氟20 mg、吉美嘧啶5.8 mg、奥替拉西钾19.6 mg)。体表面积(BSA)<1.25 m<sup>2</sup>,≥1.25 m<sup>2</sup>且<1.5 m<sup>2</sup>,≥1.5 m<sup>2</sup>者分别口服80,100,120 mg/d,均以6周为1个周期,连续治疗4周,间隔2周。出现PD或患者拒绝治疗时停药。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用头颈部肿瘤患者生活质量量表(FACT-H&N)评估生活质量,其中包括随访第1年期间于患者入院复诊时评估1次。FACT-H&N信度良好<sup>[9]</sup>,包括生理状况、社会/家庭状况、情感状况等维度36个条目,按Likert 5级评分法(计0~4分)计分,得分越高,生存质量越好。问卷由医师向患者解释说明后发放,并待其当场独立填写后回收。对于无进展生存期(PFS)短于1年的患者,以末次问卷结果为准进行统计分析。

疗效判定:近期疗效<sup>[10]</sup>,在同步放化疗结束后4周时,记录完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)

及PD情况,疾病控制(DC) = CR + PR + SD;远期疗效,维持治疗与随访(每月通过电话和微信进行)同步开展,随访第1年,每3个月入院复诊1次,随访第2年起,每6个月入院复诊1次,行影像学检查,并于第1年开始记录患者的PFS,以发生PD为随访终点或截至2021年3月。

安全性:参照《通用不良事件术语标准》(4.0版)<sup>[11]</sup>,观察患者在一线同步放化疗和随访期间药品不良反应(ADR)发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多时点对比采用单因素方差分析,两两比较行 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较行 $\chi^2$ 或Fisher精确概率检验;等级资料行秩和检验;生存随访结果以Kaplan Meier生存曲线描述,组间比较行Log rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表3 两组疾病控制患者不良反应发生情况比较(例, $n = 48$ )

| Tab.3 Comparison of the incidence of adverse reactions of patients with disease control between the two groups (case, $n=48$ ) |        |    |    |        |    |    |        |    |    |        |    |    |        |    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|----|--------|----|----|--------|----|----|--------|----|----|--------|----|----|
| 组别                                                                                                                             | 血小板减少  |    |    | 口腔黏膜炎  |    |    | 贫血     |    |    | 恶心呕吐   |    |    | 肝功能损伤  |    |    |
|                                                                                                                                | 0级     | 1级 | 2级 | 0级     | 1级 | 2级 | 0级     | 1级 | 2级 | 0级     | 1级 | 2级 | 0级     | 1级 | 2级 |
| 观察组                                                                                                                            | 30     | 14 | 4  | 24     | 21 | 3  | 24     | 22 | 2  | 34     | 13 | 1  | 40     | 8  | 0  |
| 对照组                                                                                                                            | 32     | 14 | 2  | 26     | 22 | 0  | 28     | 19 | 1  | 32     | 13 | 3  | 44     | 4  | 0  |
| Z值                                                                                                                             | -0.541 |    |    | -0.677 |    |    | -0.872 |    |    | -0.552 |    |    | -1.228 |    |    |
| P值                                                                                                                             | 0.589  |    |    | 0.498  |    |    | 0.383  |    |    | 0.581  |    |    | 0.219  |    |    |

表4 两组疾病控制患者FACT-H & N评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分, $n = 48$ )

| Tab. 4 Comparison of FACT-H & N scores of patients with disease control between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , point, $n = 48$ ) |                |                |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 组别                                                                                                                                   | 治疗前            | 同步放化疗后         | 治疗1年时          |
| 观察组                                                                                                                                  | 105.48 ± 12.27 | 96.01 ± 14.35* | 106.72 ± 9.64  |
| 对照组                                                                                                                                  | 103.93 ± 10.66 | 98.49 ± 13.23* | 95.30 ± 11.17* |
| t值                                                                                                                                   | 0.661          | 0.880          | 5.362          |
| P值                                                                                                                                   | 0.510          | 0.381          | < 0.001        |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment, \* $P < 0.05$ .

表5 两组疾病控制患者无进展生存情况比较[例(%), $n = 48$ ]

| Tab. 5 Comparison of PFS rate of patients with disease control between the two groups [case (%), $n = 48$ ] |           |           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 组别                                                                                                          | 生存1年      | 生存2年      | 生存3年      |
| 观察组                                                                                                         | 47(97.92) | 40(83.33) | 34(70.83) |
| 对照组                                                                                                         | 44(91.67) | 35(72.92) | 22(45.83) |
| $\chi^2$ / Fisher值                                                                                          | 0.362     | 1.524     | 6.171     |
| P值                                                                                                          | 0.181     | 0.217     | 0.013     |

3 讨论

NPC是头颈部常见恶性肿瘤,近年来随着医学影像和精准医学的发展,患者预后得到了显著改善,有报道显示其5年疾病控制率达90%<sup>[12]</sup>,而预后不良者多

2 结果

结果见表2至表5和图1。观察组和对照组分别有50例和48例达DC,观察组2例DC患者未按要求进行维持治疗,并主动要求退出,予剔除。观察组1例DC患者于同步放化疗后44个月失访。观察组PFS为8~65个月,中位PFS为37.82个月,对照组PFS为10~64个月,中位PFS为32.05个月。观察组与对照组总体PFS情况比较,差异有统计学意义(Log rank  $\chi^2 = 4.424$ ,  $P = 0.03 < 0.05$ )。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%), $n = 52$ ]

| Tab. 2 Comparison of short-term efficacy between the two groups [case (%), $n = 52$ ] |          |           |           |         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| 组别                                                                                    | CR       | PR        | SD        | PD      | DC        |
| 观察组                                                                                   | 6(11.54) | 26(50.00) | 18(34.62) | 2(3.85) | 50(96.15) |
| 对照组                                                                                   | 4(7.69)  | 21(40.38) | 23(44.23) | 4(7.69) | 48(92.31) |
| Fisher值                                                                               | 0.678    |           |           |         |           |
| P值                                                                                    | 0.339    |           |           |         |           |

表3 两组疾病控制患者不良反应发生情况比较(例, $n = 48$ )

| disease control between the two groups (case, $n=48$ ) |    |    |    |         |    |    |
|--------------------------------------------------------|----|----|----|---------|----|----|
| 恶心呕吐                                                   |    |    |    | 肝功能损伤   |    |    |
| 2级                                                     | 0级 | 1级 | 2级 | 0级      | 1级 | 2级 |
| 2                                                      | 34 | 13 | 1  | 40      | 8  | 0  |
| 1                                                      | 32 | 13 | 3  | 44      | 4  | 0  |
| - 0.552                                                |    |    |    | - 1.228 |    |    |
| 0.581                                                  |    |    |    | 0.219   |    |    |

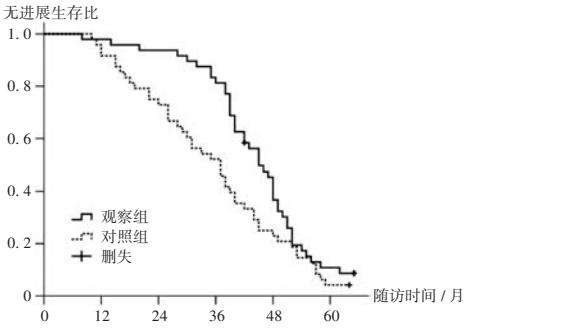


图1 无进展生存曲线

Fig. 1 PFS survival profiles between the two groups

为淋巴结或远处转移的局部晚期患者。对于此类患者,因NPC复杂的解剖位置和肿瘤病理特点,手术治疗困难较大,同步放化疗能直接杀灭肿瘤细胞,故在临床广泛应用。蒋成昊等<sup>[13]</sup>还认为,同步放化疗有助于提高放疗敏感性,增强疗效。多西他赛为新型紫杉醇类抗癌药,可通过与细胞微管蛋白结合,阻断肿瘤细胞的有丝分裂过程<sup>[14]</sup>,从而发挥抗癌作用。本研究中采用多西他赛+顺铂(TP)化疗方案,以提高增敏效果。而IMRT利用三维影像技术,勾画放疗靶区更准确,该技术在临床的应用也较为普遍。本研究中将TP与IMRT用于晚期NPC患者,结果显示,两组患者的疾病控制率均超过90%,提示同步放化疗近期疗效肯定。



维持治疗主张尽早采用无交叉耐药药物,以充分杀灭癌细胞,提高疗效。目前国内有关维持治疗尚处于探索阶段,赵玲琳等<sup>[15]</sup>将替吉奥与奥沙利铂序贯用于晚期胃癌,不仅使患者获得良好的生存效益,且不良反应较轻。药物代谢动力学研究也发现,替吉奥的3种主要成分生物利用度均较高,其中替加氟生物利用度达131.7%<sup>[16]</sup>。MATSUDA等<sup>[17]</sup>研究发现,与卡培他滨相比,替吉奥的代谢物 $\alpha$ -氟- $\beta$ -丙氨酸有效峰浓度显著降低,且变化幅度小,能抑制5-氟尿嘧啶体内分解,延长药物作用时间。故本研究中采用替吉奥作为观察组维持治疗药物。观察组3年无进展生存率和总体无进展生存情况较对照组显著改善,提示替吉奥维持治疗改善晚期NPC患者预后的作用显著。两组患者各ADR总体程度较轻且发生率无显著差异。杨微等<sup>[18]</sup>也认为,奥替拉西钾能减少5-氟尿嘧啶的胃肠道反应,降低ADR发生率。上述结果提示,替吉奥长期维持治疗不会显著增加药物毒副作用。

另外,晚期NPC患者营养状况和心理健康水平较正常人显著降低<sup>[19]</sup>,而同步放化疗虽有助于控制NPC病理进程,但对正常机体功能也存在不同程度损伤,放化疗引起的不良反应使患者心理承受能力进一步降低。因而,在同步放化疗后两组患者FACT-H & N评分较治疗前均显著降低,而随着替吉奥维持治疗的开展,患者病情得到控制,临床症状得到缓解。因而,在同步放化疗治疗后1年时,观察组患者FACT-H & N评分显著高于对照组,说明替吉奥维持治疗能提高患者的生存质量。许湘宁等<sup>[20]</sup>将替吉奥用于晚期结直肠癌患者,治疗后患者的生存质量显著改善,且主要体现在减轻癌性疲乏和临床症状方面,这与本研究结果一致。但本研究样本量小,随访时间较短,未观察维持治疗对患者5年生存质量的影响,这有待今后大样本量观察探讨。

综上所述,初诊晚期NPC患者在同步放化疗后行替吉奥维持治疗,有助于改善生活质量,提高3年无进展生存率,获得更好的生存效益。

#### 参考文献

- [1] 雷林,尚庆刚,刘维耿,等. 2001-2015年深圳市鼻咽癌流行现况和时间趋势[J]. 中华肿瘤防治杂志,2019,26(20):1499-1503.
- [2] LIU Y, CHEN S, DONG A, et al. Nodal grouping in nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance, N classification, and a marker for the identification of candidates for induction chemotherapy[J]. Eur Radiol, 2019, 30(4): 2115-2124.
- [3] 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会,陈晓钟,李金高,等. 转移性鼻咽癌治疗专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2018,27(1):23-28.
- [4] MU ZL. Retrospective analysis of 5-year survival rate of nasopharyngeal carcinoma: correlation with clinical features and prognosis[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 1(1): 1-5.
- [5] MATULONIS UA, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy[J]. Cancer, 2016, 122(12): 1844-1852.
- [6] 陈诚,熊亚立,张敬,等. 转移性结直肠癌一线化疗控制后卡培他滨维持的临床疗效评价[J]. 重庆医学,2019,48(8):1416-1419.
- [7] 张伶俐,谢学建,高茗,等. 替吉奥与卡培他滨联合奥沙利铂治疗结直肠癌疗效对比[J]. 中国药业,2019,28(7):60-62.
- [8] REN YF, QIU H, YUAN Y, et al. Evaluation of 7th Edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer, 2017, 8(9): 1665-1672.
- [9] 孟开,孙鑫,吕春梅. 头颈部癌症治疗功能评估调查问卷中文版的信度与效度分析[J]. 中国全科医学,2010,13(34):3859-3862.
- [10] RICHTER S, BEDARD PL, CHEN EX, et al. A phase I study of the oral gamma secretase inhibitor R04929097 in combination with gemcitabine in patients with advanced solid tumors (PHL-078 / CTEP 8575) [J]. Invest New Drugs, 2014, 32(2): 243-249.
- [11] 伍延婷,闫亚玲. 173例肿瘤患者药品不良反应发生特点分析[J]. 中国药业,2016,25(2):100-102.
- [12] 杨保庆. 局部晚期鼻咽癌治疗现状及进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 337-341.
- [13] 蒋成昊,王圣应. 局部晚期鼻咽癌新辅助化疗联合同步放化疗[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,41(4):244-248.
- [14] 王丽丽,赵松,欧阳明玥,等. 多西他赛诱导的多倍体肿瘤细胞在肿瘤复发中的作用[J]. 国际肿瘤学杂志,2020,47(6):340-345.
- [15] 赵玲琳,李国元. 奥沙利铂联合希罗达或替吉奥一线化疗并序贯维持治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(12): 2018-2022.
- [16] 邹卉瑜,陈笑艳,张逸凡,等. 替吉奥胶囊(S-1)在中国癌症患者体内的药代动力学和生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志,2010,26(5):349-354.
- [17] MATSUDA K, NAMIKI T, UENO M, et al. Tegafur / gimeracil / oteracil (TS-1) - induced erythroderma with an extensive mucosal involvement and hand-foot syndrome[J]. Eur J Dermatol, 2017, 27(3): 323-325.
- [18] 杨微,张文周,张霓. 替吉奥胶囊不良反应因素分析[J]. 解放军药学报,2017,33(6):583-584.
- [19] YAO JJ, KOU J, PENG QH, et al. Prognostic value of serum bilirubin in southern Chinese patients with advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Chim Acta, 2018, 484(9): 314-319.
- [20] 许湘宁,李永浩,赵炳端,等. 替吉奥(S-1)联合塞来昔布胶囊对老年晚期结直肠癌的疗效及生活质量的影响[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(4):494-498.

(收稿日期:2021-07-18;修回日期:2021-12-23)