

## · 综述 ·

## 替吉奥用于非小细胞肺癌治疗的研究及展望

汪进良 焦顺昌

肺癌是当前肿瘤死亡的首要病因,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总数的80%。大多数NSCLC在确诊时已是中晚期,因此治疗以全身化疗为主。目前公认的一线化疗方案仍以顺铂或卡铂为基础,但总体疗效欠佳。二线治疗有多西紫杉醇或培美曲塞或口服靶向药物治疗,但几乎所有患者经过多线治疗后都会出现药物抵抗,此时药物选择困难。因而,人们一直尝试将更多的其他抗肿瘤药物用于NSCLC的治疗,替吉奥就是其中之一。现就替吉奥的相关基础及近年来用于NSCLC治疗的部分临床研究报道综述如下。

1. 替吉奥的组成及依据:替吉奥是一种口服的氟尿嘧啶衍生物,是抗肿瘤药替加氟(FT, tegafur)的一种改进型制剂。1999年在日本首次获准上市,商品名TS-1,2008年由国内鲁南制药集团首家上市,商品名维康达(S-1)。它包括替加氟和以下两类调节剂:吉美嘧啶(CDHP, gimestat, 亦称gimeracil, 化学名5-氯-2,4-二羟基吡啶)和奥替拉西(OXO, potassium oxonate, 亦称氧嗪酸钾, oteracil potassium, 化学名1,2,3,4-四氢-2,4-二氧-1,3,5-三嗪-6-羧酸钾)。替加氟和吉美嘧啶、奥替拉西3种物质以1:0.4:1的摩尔比,组成S-1。其组方的目的是通过吉美嘧啶和奥替拉西的调节作用,增加氟尿嘧啶的血药浓度和作用时间,增加抗肿瘤疗效,同时降低氟尿嘧啶的毒副反应。

替加氟是5-Fu的前体药物,也是S-1的主要抗肿瘤成分。替加氟的抗肿瘤作用机制与氟尿嘧啶相同。动物实验数据表明,替加氟的毒性只有氟尿嘧啶的1/7~1/4,但是它的化疗指数却提高了1倍<sup>[1]</sup>。替加氟口服吸收后经肝微粒体的细胞色素P-450酶系作用而转化为氟尿嘧啶。但替加氟所产生的氟尿嘧啶在体内极不稳定,易被正常器官和肿瘤组织中的二氢嘧啶脱氢酶(DPD)快速降解(达85%以上)而失活<sup>[2]</sup>。由于DPD的活性及其mRNA数量存在着明显的个体差异,从而造成替加氟的口服生物利用度变化范围很大,直接引起氟尿嘧啶类药物抗肿瘤的药效差异。

S-1中所含的吉美嘧啶即是一种强力的DPD抑制剂,能通过有效减缓氟尿嘧啶的分解、延长药物暴露时间而提高替加氟的抗肿瘤效力,同时降低用药者对替加氟治疗的个体差异程度。当肿瘤组织中的DPD活性增加,对5-Fu的降解能力增加,可获得对5-Fu的耐药性。通过抑制DPD,则可部分消除这种耐药性。正是由于吉美嘧啶对DPD的抑制作用,

使得5-Fu在血中和肿瘤组织中长时间保持较高的有效浓度,从而取得与5-Fu持续静脉输注类似的疗效。

替加氟的磷酸化代谢产物-氟尿嘧啶-磷酸脱氧尿苷(FdUMP)是替加氟引发胃肠道毒性作用的主要物质。奥替拉西口服吸收后可在胃肠道选择性地作用于乳清酸磷酸核糖基转移酶(OPRT),从而阻断了5-Fu的磷酸化,也从而减少了FdUMP的生成。因而在S-1中加入奥替拉西预防了氟尿嘧啶磷酸化引起的胃肠道毒性,减轻了替加氟的胃肠道副作用。

2. S-1用于NSCLC的I期临床研究:与胃、肠、乳腺等相比,肺组织中DPD活性最高<sup>[3]</sup>。体外研究表明,5-Fu和卡培他滨对肺癌细胞株的抗肿瘤疗效随着DPD活性升高而降低,而S-1作为复方制剂,其抗肿瘤疗效与肿瘤内DPD活性无关。因而S-1被尝试用于NSCLC的治疗。研究者首先在I期临床研究中观察了S-1推荐剂量及主要的毒性反应。

一项S-1联合卡铂用于NSCLC I期临床研究中,12例一线化疗的NSCLC患者,卡铂(AUC)/S-1( $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )剂量按5/65, 5/80, 6/80分为3个水平,卡铂第1天给药, S-1口服14 d。每4周为1周期,第1周期即评价毒性。3或4度毒性反应包括中性粒细胞减少(41%),血小板减少(41%)和转氨酶升高。卡铂(AUC)/S-1( $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )的最大耐受剂量为5/80,推荐剂量为5/65,反应率为33%<sup>[4]</sup>。而另一项相似研究中,15例患者中出现3级以上的毒副反应包括粒细胞减少性发热、贫血、食欲减低和腹泻各1例,均可恢复和控制。客观反应率也为33%<sup>[5]</sup>。

一项S-1联合顺铂合并局部放疗用于进展期NSCLC的I期临床研究中,放疗总剂量为60 Gy,每天2 Gy,顺铂第1、8天给药, S-1口服14 d。每4周为1周期,完成2个周期。顺铂/S-1( $\text{mg}/\text{m}^2$ )剂量分为30/60、40/60、40/70、40/80和50/80共5个水平,既往未行治疗的22例患者入选。最终得到顺铂/S-1的最大耐受剂量为50/80( $\text{mg}/\text{m}^2$ ),推荐剂量为40/80( $\text{mg}/\text{m}^2$ ),剂量限制性毒性反应包括粒细胞减少性发热,血小板减少,细菌性肺炎和第2周期化疗延迟。无2度以上放射性肺炎发生,仅发生1例3度放射性食管炎。总反应率86.4%,中位生存时间24.4个月<sup>[6]</sup>。而另一研究小组作的相同临床研究中,10例患者顺铂/S-1( $\text{mg}/\text{m}^2$ )剂量分为40/50、40/60、40/70、40/80共4个水平,计算的最大耐受剂量为50/60,推荐剂量为40/50,总反应率达100%<sup>[7]</sup>。

一项S-1联合伊立替康用于进展期NSCLC的I期临床研究中,28 d为1个周期, S-1口服80  $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连用2周,休息2周,第1、8、15天静脉给予伊立替康50~80  $\text{mg}/\text{m}^2$ 。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.36.016

作者单位:100853 北京,解放军总医院肿瘤内科

通信作者:焦顺昌, Email: jiaosc@vip.sina.com

结果表明,与S-1联合,每周伊立替康 $80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 是最大耐受剂量,推荐Ⅱ期临床研究伊立替康剂量为 $70\text{ mg}/\text{m}^2$ <sup>[8]</sup>。另外一项S-1联合吉西他滨用于老年NSCLC的Ⅰ期临床研究中,入选16例均为70岁以上的一线化疗的NSCLC患者,吉西他滨/S-1剂量( $\text{mg}/\text{m}^2$ )按800/60、1000/60、1000/70和1000/80分为4个水平,吉西他滨第1、15天给药,S-1口服14 d。每4周为1周期,第1周期即评价其毒性,3度的毒性反应包括中性粒细胞减少(43.7%),白细胞减少(18.7%)和高血糖。最后计算得到吉西他滨/S-1的推荐剂量为1000/80( $\text{mg}/\text{m}^2$ )<sup>[9]</sup>。

Ⅰ期临床研究结果表明,S-1无论联合铂类,或伊立替康,或吉西他滨,甚至联合放疗,用于NSCLC治疗时不良反应均可较好耐受,主要的副反应为血液学毒性,包括粒细胞减少、血小板减少和贫血等,而非血液学毒性反应轻微。

3. S-1用于NSCLC的Ⅱ期临床研究:基于S-1用于NSCLC的Ⅰ期临床研究结果,许多研究者开展了S-1用于NSCLC的Ⅱ期临床研究,包括单药和联合其他化疗药物(表1)。S-1单药用于进展期NSCLC一线治疗的Ⅱ期临床研究中,入选进展期的NSCLC患者62例,可评价59例,ⅢB 22例,Ⅳ期37例。既往不曾接受任何化疗。口服S-1,2次/d,餐后服用,根据 $80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 设计3种给药剂量,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ :40 mg/次;1.25~1.5 m<sup>2</sup>:50 mg/次; $\geq 1.5\text{ m}^2$ :60 mg/次。连服4周休息2周为1个周期,重复4个周期。总部分缓解(PR)13例,占22.0%(13/59),95%CI:12.3%~34.7%,其中ⅢB期PR 22.7%(5/22),Ⅳ期PR 21.6%(8/37)。中位生存时间10.2个月(95%CI:7.7~14.5个月),1年生存率41.1%。59例患者中发生4度粒细胞减少1例(1.7%),3度血液学毒性包括1例中性粒细胞减

少和1例贫血<sup>[10]</sup>。另一项S-1单药用于进展期NSCLC二线治疗的Ⅱ期临床研究中,入选2005年8月至2007年7月收治的ⅢB~Ⅳ期的NSCLC患者50例,既往曾接受一个铂类方案化疗。S-1口服,根据体表面积计算药量,2次/d,连用28 d,休息14 d为1周期。48例可评价患者中,PR 6例12.5%(6/48),95%CI:3.1%~21.9%,疾病控制率39.6%(19/48),95%CI:25.7%~53.4%,中位无进展生存(PFS)2.5个月,中位生存时间8.2个月,1年生存率29.6%,未见4级毒性反应,3级血液学毒性包括1例中性粒细胞减少和1例贫血,仅5例患者发生3级非血液学毒性,无治疗相关性死亡发生<sup>[11]</sup>。

最早的一项S-1联合顺铂用于进展期NSCLC一线治疗的Ⅱ期临床研究中,每5周为1周期。连续3周口服S-1,休息2周。用量每次为40 mg/m<sup>2</sup>,2次/d。静脉给予顺铂60 mg/m<sup>2</sup>,第8天,每5周重复。入组56例患者可评价55例。完全缓解(CR)1例,PR 25例,总体反应率47%(95%CI:34%~61%),中位生存时间11个月,1年生存率45.0%。3~4级血液学毒性包括粒细胞减少(29%),贫血(22%)。无4度非血液学毒性发生。3度非血液学毒性包括厌食(13%),呕吐或腹泻(7%)<sup>[12]</sup>。

而另一项S-1联合每周低剂量顺铂用于进展期NSCLC一线治疗的Ⅱ期临床研究中,每5周为1周期。S-1口服,2次/d,连服21 d,休息14 d。根据体表面积和肾功能确定S-1用量。肌苷清除率在80 ml/min以上时,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ :40 mg/次;1.25~1.5 m<sup>2</sup>:50 mg/次; $\geq 1.5\text{ m}^2$ :60 mg/次。肌苷清除率在80 ml/min以下,50 ml/min以上时,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ :25 mg/次;1.25~1.5 m<sup>2</sup>:40 mg/次; $\geq 1.5\text{ m}^2$ :50 mg/次。第7、14、21天静脉给予顺铂,25 mg/m<sup>2</sup>,每5周重复。26例患者中PR 6例,占23.1%(95%CI:

表1 S-1用于NSCLC的Ⅱ期临床研究

研究者	试验分期	例数	给药方案	反应率 (%)	中位生存时间(个月)	1年生存率 (%)	主要不良反应
Yumine 和 Kawahara <sup>[10]</sup>	Ⅱ期一线	59	单药80 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> 服4周休2周	22.0	10.2	41.1	粒细胞减少,贫血
Totani 等 <sup>[11]</sup>	Ⅱ期二线	48	单药80 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> 服4周休2周	12.5	8.2	29.6	粒细胞减少,贫血
Ichinose 等 <sup>[12]</sup>	Ⅱ期一线	55	80 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> 服3周休2周 DDP:60 mg/m <sup>2</sup> d8	47.0	11.0	45.0	粒细胞减少(29%),贫血(22%),厌食(13%),呕吐或腹泻(7%)
Ozawa 等 <sup>[13]</sup>	Ⅱ期一线	26	80 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> 服3周休2周 DDP:25 mg/m <sup>2</sup> d7,14,21	23.1	13.4	52.0	粒细胞和血小板减少(34.6%)
Atagi 等 <sup>[14]</sup>	Ⅱ期	29	80 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> 服2周休1周 TXT:40 mg/m <sup>2</sup> d1	24.1	11.8	42.0	性粒细胞减少(34.5%),白细胞减少(20.6%),贫血(10.3%),发热(6.9%),腹泻(3.4%),口腔炎(3.4%)
Okamoto 等 <sup>[15]</sup>	Ⅱ期一线	56	80 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> 服2周休1周 CPT-11: 150 mg/m <sup>2</sup> d1	28.6	15.0	63.0	粒细胞减少(25%),血小板减少(3.6%),贫血(3.6%),粒细胞减少性发热(7.1%),厌食(14.3%),乏力(8.9%),腹泻(8.9%)

注:DDP:顺铂;TXT:多西紫杉醇;CPT-11:特异性DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂

12.3% ~ 31.6%), 中位 PFS 5.4 个月, 中位生存时间 13.4 个月, 1 年和 2 年生存率分别为 52.0% 和 34.6%。9 例患者出现 3~4 级血液学毒性(34.6%), 包括 4 度粒细胞和血小板减少 1 例。未见严重的肾脏毒性和呕吐发生<sup>[13]</sup>。

S-1 联合多西紫杉醇用于进展期 NSCLC 的 I/II 期临床研究, S-1 连续口服 14 d, 80 mg/m<sup>2</sup>, 每 3 周为 1 周期。多西紫杉醇第 1 天静脉给药, 40 mg/m<sup>2</sup>。进入 II 期临床研究的 30 例患者中可评价 29 例, PR 7 例(24.1%), 总反应率 24.1% (95% CI: 10.3% ~ 43.5%)。中位生存时间 11.8 个月, 1 年生存率 42%。3~4 级的血液学毒性是中性粒细胞减少(34.5%), 白细胞减少(20.6%), 贫血(10.3%), 3~4 级的非血液学毒性包括发热 2 例(6.9%), 腹泻 1 例(3.4%), 口腔炎 1 例(3.4%)<sup>[14]</sup>。

S-1 联合伊立替康用于进展期 NSCLC 一线治疗的 II 期临床研究, 第 1 天静脉给予伊立替康 150 mg/m<sup>2</sup>, S-1 口服 80 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~14 天, 每 3 周重复。56 例患者(年龄最小 40 岁, 最大 74 岁, 中位年龄 63 岁)共接受治疗 286 个周期(平均 5 个周期, 至少 1 个周期, 最多 15 个周期)。CR 0 例, PR 16 例占 28.6% (95% CI: 17.3% ~ 42.2%), SD 24 例占 42.9%, PD 12 例占 21.4%。疾病控制率 71.4% (95% CI: 57.8% ~ 82.7%)。中位 PFS 4.9 个月(95% CI: 4.0 ~ 6.4 个月), 中位生存时间 15 个月, 1 年生存率 63% (95% CI: 50% ~ 75%)。3 或 4 级的血液学毒性包括粒细胞减少(25%), 血小板减少 3.6% 和贫血 3.6%。有 4 例患者出现粒细胞减少性发热(7.1%)。最多见的 3~4 级非血液学毒性反应为厌食(14.3%), 乏力(8.9%)和腹泻(8.9%)。无治疗相关性死亡<sup>[15]</sup>。

4. S-1 治疗部分敏感的 NSCLC 病例报道: S-1 上市以来, 即不断有研究者尝试将之用于 NSCLC 的治疗, 并报道了很多疗效显著的病例。在各期的临床研究中, 也有很多 S-1 治疗效果显著的病例报道。这都为 S-1 用于 NSCLC 的治疗提供了方法上的参考, 也增加人们的信心。

Hoshino 等<sup>[16]</sup>报道 1 例 72 岁老年男性, 诊断肺鳞状细胞癌, 既往行卡铂 + 紫杉醇和多西紫杉醇规范化疗后病情进展, 给予 S-1 作为三线化疗, 口服 100 mg/d, 服用 4 周休息 2 周, 3 个半月时取得最佳疗效, 评价 PR。之后肿瘤再次进展, 停用 S-1, 给予吉西他滨 + 诺维本, 之后用吉非替尼, 证明均未见效, 再次口服 S-1 后肿瘤再次缩小。

Hirose 等<sup>[17]</sup>报道 2 例有效病例, 1 例 64 岁老年女性, 肺腺癌, T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>1</sub>, IV 期, 先后给予紫杉醇 + 伊立替康, 吉西他滨 + 顺铂, 多西紫杉醇, 吉非替尼和诺维本 5 次化疗方案后, 病情未能控制, 后给予顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> (d8) + S-1 80 mg/m<sup>2</sup> (d1~21) 作为第 6 线化疗, 出现 PR。另 1 例 56 岁老年女性, 肺腺癌, T<sub>0</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>, IV 期, 经过吉西他滨 + 奈达铂, 多西紫杉醇 + 伊立替康, 吉非替尼 3 个方案治疗, 后给予顺铂 + S-1 作为第 4 线治疗并获得 PR。

Urata 等<sup>[18]</sup>报道 1 例 36 岁女性, 肺腺癌, cT<sub>2</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1</sub>, IV 期, 3 周期化疗后疗效评价 SD, 入 S-1 临床研究总共治疗 22

个周期达 29 个月, 最终疗效评价 PR, 支气管镜活检未见癌细胞, 治疗结束后持续缓解仍达 19 个月。Teruya 等<sup>[19]</sup>报道了 1 例 72 岁老年男性, 肺鳞癌 pT<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 术后 3 个月出现肺多发转移, 给予 S-1 (100 mg/d) 连续口服 21 d, 同时联合第 8 天卡铂 (AUC = 5.0), 35 d 为 1 周期, 2 周期后肺转移灶消失。6 周期后 S-1 单药维持, 1 年未见进展。

有报道 1 例 84 岁老年男性, III B 期 NSCLC 术后 7 个月 CT 检查发现双肺多发转移, CA 19-9 升高。由于患者高龄, 拒绝铂类化疗, 给予 S-1 单药 (100 mg/d), 连续口服 21 d 休息 14 d 为 1 周期治疗。1 周期后 CA 19-9 恢复正常, 6 周期后 CT 检查发现部分病灶消失, 部分缩小。治疗过程中未见 3 度以上不良反应发生<sup>[20]</sup>。

还有 1 例 72 岁老年男性, 右肺腺癌, T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, III B 期, 给予卡铂联合吉西他滨, 多西紫杉醇, 吉非替尼, 长春瑞滨治疗进展, 改为口服 TS-1, 120 mg/d (80 mg/m<sup>2</sup>), 服用 28 d 停 14 d 治疗后, 疗效评价 PR, 毒性可耐受<sup>[21]</sup>。另 1 例 61 岁老年男性, 肺鳞癌术后 4 年, 左侧第 9 肋骨转移, 3 种化疗方案并局部放疗后病灶仍进行性增大, 后口服 TS-1 (120 mg/d, 连服 28 d, 休息 14 d 为 1 个周期, 2 周期后评价 PR, 止痛药物减为原来的 1/6<sup>[22]</sup>。Hayashi 等<sup>[23]</sup>报道 1 例 62 岁女性, NSCLC 多发骨转移, 吉西他滨联合卡铂无效, 改为 TS-1 口服 100 mg/d, 连用 28 d, 休息 14 d。2 周期后原发灶 PR, 骨扫描显示转移灶摄取减少。

5. 展望: S-1 作为替加氟的一种增效减毒的改良制剂, 除用于消化系统肿瘤外, 已开始尝试用于 NSCLC 的治疗, 并且已开展了很多临床研究, 也有很多有效的病例报道。综合来看, S-1 治疗 NSCLC 的耐受性良好, 其主要副反应仅为骨髓抑制和胃肠道毒性, 且它们的严重程度及其发生率均相对较低。不过, 由于 NSCLC 已有比较规范和被认可的治疗方案可供选择, 而 S-1 用于 NSCLC 的治疗仍处在探索阶段, 因此还需要更多的和更大样本的临床研究来证实 S-1 治疗 NSCLC 的疗效。至于 S-1 用于 NSCLC 治疗时的具体方案, 如持续用药时间、间隔休息时间, 以及与其他化疗或靶向药物联合时的用药方案, 联合哪些药物、怎样联合等, 则亟待今后更多研究的揭示和确认。

## 参考文献

- [1] Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *Oncologist*, 2002, 7:288-323.
- [2] Hoff PM. The tegafur-based dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidines, UFT/leucovorin (ORZEL) and S-1: a review of their clinical development and therapeutic potential. *Invest New Drugs*, 2000, 18:331-342.
- [3] Fukushima M, Morita M, Ikeda K, et al. Population study of expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in patients with solid tumors. *Int J Mol Med*, 2003, 12:839-844.
- [4] Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N, et al. A phase I dose-escalation study of S-1 plus carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs*, 2007, 18:471-476.
- [5] Ohba T, Yamasaki T, Endo Y, et al. A phase I study of TS-1

- plus carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Chemother*, 2009, 21:80-85.
- [6] Chikamori K, Kishino D, Takigawa N, et al. A phase I study of combination S-1 plus cisplatin chemotherapy with concurrent thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2008, 62:126-132.
- [7] Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N, et al. Phase I study of oral S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75:109-114.
- [8] Ishimoto O, Ishida T, Honda Y, et al. Phase I study of daily S-1 combined with weekly irinotecan in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*, 2009, 14:43-47.
- [9] Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N, et al. Phase I trial of oral S-1 plus gemcitabine in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*, 2008, 19:289-294.
- [10] Yumine K, Kawahara M. Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006, 33 Suppl 1:189-192.
- [11] Totani Y, Saito Y, Hayashi M, et al. A phase II study of S-1 monotherapy as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 18:1201-1205.
- [12] Ichinose Y, Yoshimori K, Sakai H, et al. S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:7860-7864.
- [13] Ozawa Y, Inui N, Naitoh T, et al. Phase II study of combination chemotherapy with S-1 and weekly cisplatin in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2009, 63:68-71.
- [14] Atagi S, Kawahara M, Kusunoki Y, et al. Phase I/II study of docetaxel and S-1 in patients with previously treated non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2008, 3:1012-1017.
- [15] Okamoto I, Nishimura T, Miyazaki M, et al. Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan for advanced non-small cell lung cancer: west Japan thoracic oncology group 3505. *Clin Cancer Res*, 2008, 14:5250-5254.
- [16] Hoshino S, Sugano T, Kitamura T, et al. A case report of S-1 single effective use as third-line chemotherapy and re-challenge in a recurrent squamous cell lung cancer patient. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2008, 35:1181-1184.
- [17] Hirose T, Hosaka T, Nakashima M, et al. Two cases with recurrent non-small cell lung cancer successfully treated with cisplatin and S-1. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2008, 35:327-330.
- [18] Urata Y, Negoro S, Satouchi M, et al. Prolonged survival of a patient with lung cancer after treatment with S-1, a new oral fluoropyrimidine anticancer drug. *Med Oncol*, 2007, 24:103-107.
- [19] Teruya T, Yonamine T, Gabe A, et al. A case of postoperative multiple pulmonary metastases of non-small-cell lung cancer successfully treated with S-1. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2007, 34:757-759.
- [20] Katayama T, Watari M. An advanced aged case of intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer successfully controlled with S-1 capsule therapy alone for an extended period. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2007, 34:753-756.
- [21] Imai H, Sunaga N, Kaira K, et al. A case of multidrug-resistant non-small cell lung cancer responding to TS-1. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2007, 34:221-224.
- [22] Osaki T, Takimoto T, Furukawa M, et al. Clinical efficacy of TS-1 in refractory bone recurrence of a postoperative squamous lung cancer patient. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006, 33:1119-1123.
- [23] Hayashi H, Matsushima Y, Kato H, et al. An advanced pulmonary adenocarcinoma case in which TS-1 proved effective. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006, 33:1619-1621.

(收稿日期:2010-03-25)

(本文编辑:陈新石)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(Q_R)$  表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频

数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等)应尽可能给出具体的  $P$  值(如  $P = 0.0238$ );当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。

作者: 汪进良, 焦顺昌  
作者单位: 解放军总医院肿瘤内科, 北京, 100853  
刊名: 中华医学杂志 ISTIC PKU  
英文刊名: NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF CHINA  
年, 卷(期): 2010, 90(36)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(23条)

1. Malet-Martino M, Martino R Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review 2002
2. Hoff PM The tegafur-based dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidines, UFT/leucovorin (ORZEL) and S-1: a review of their clinical development and therapeutic potential 2000
3. Fukushima M, Morita M, Ikeda K Population study of expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in patients with solid tumors 2003
4. Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N A phase I dose-escalation study of S-1 plus carboplatin in patients with advanced non-smallcell lung cancer 2007
5. Ohba T, Yamasaki T, Endo Y A phase I study of TS-1 plus carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer 2009
6. Chikamori K, Kishino D, Takigawa N A phase I study of combination S-1 plus cisplatin chemotherapy with concurrent thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer 2008
7. Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N Phase I study of oral s1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer 2009
8. Ishimoto O, Ishida T, Honda Y Phase I study of daily S-1 combined with weekly irinotecan in patients with advanced nonsmall cell lung cancer 2009
9. Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N Phase I trial of oral S-1 plus gemcitabine in elderly patients with nonsmall cell lung cancer 2008
10. Yumine K, Kawahara M Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer 2006(Suppl 1)
11. Totani Y, Saito Y, Hayashi M A phase II study of S-1 monotherapy as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer 2009
12. Ichinose Y, Yoshimori K, Sakai H S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial 2004
13. Ozawa Y, Inui N, Naitoh T Phase II study of combination chemotherapy with S-1 and weekly cisplatin in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer 2009
14. Atagi S, Kawahara M, Kusunoki Y Phase I/II study of docetaxel and S-1 in patients with previously treated non-small cell lung cancer 2008
15. Okamoto I, Nishimura T, Miyazaki M Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan for advanced nonsmall cell lung cancer: west Japan thoracic oncology group 3505 2008

16. Hoshino S. Sugano T. Kitamura T A case report of S-1 single effective use as third-line chemotherapy and re-challenge in a recurrent squamous cell lung cancer patient 2008
17. Hirose T. Hosaka T. Nakashima M Two cases with recurrent non-small cell lung cancer successfully treated with cisplatin and S-1 2008
18. Urata Y. Negoro S. Satouchi M Prolonged survival of a patient with lung cancer after treatment with S-1, a new oral fluoropyrimidine anticancer drug 2007
19. Teruya T. Yonamine T. Gabe A A case of postoperative multiple pulmonary metastases of non-small-cell lung cancer successfully treated with S-1 2007
20. Katayama T. Watari M An advanced aged case of intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer successfully controlled with S-1 capsule therapy alone for an extended period 2007
21. Imai H. Sunaga N. Kaira K A case of multidrug-resistant non-small cell lung cancer responding to TS-1 2007
22. Osaki T. Takimoto T. Furukawa M Clinical efficacy of TS-1 in refractory bone recurrence of a postoperative squamous lung cancer patient 2006
23. Hayashi H. Matsushima Y. Kato H An advanced pulmonary adenocarcinoma case in which TS-1 proved effective 2006

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhyx201036016.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhyx201036016.aspx)

授权使用: 上海交通大学(shjtdxip), 授权号: ccc14815-7d64-4613-a5bc-9e92010c9880

下载时间: 2011年2月22日