

GEMOX 方案联合重组人血管内皮抑素一线治疗 晚期胆系肿瘤的初步观察

210002 南京 解放军八一医院全军肿瘤中心肿瘤内科
李 嵘, 秦叔逵, 刘秀峰¹, 龚新雷, 华海清, 王 琳, 陈映霞

【摘要】 目的 观察吉西他滨(GEM)、奥沙利铂(OXA)联合重组人血管内皮抑素(恩度)一线治疗晚期胆系肿瘤(BTCs)的疗效及安全性。方法 回顾性分析 2009 年 1 月至 2013 年 8 月 IVB 期 BTCs 患者 48 例,分为联合组($n=20$)和单纯化疗组($n=28$)。联合组:吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 静滴, d_1, d_8 ; 奥沙利铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 静滴 d_2 , 3 周为 1 周期; 恩度 15mg 静滴 $d_1 \sim d_{14}$, 3 周为 1 周期。单纯化疗组仅给予 GEMOX 方案化疗, 剂量与使用方法同联合组。2 个周期后按照 RECIST1.1 标准评价近期疗效, 参考 KPS 变化评价生活质量(QoL), 根据 NCI CTC3.0 标准评价不良反应, 并观察疾病进展时间(TTP)和总生存时间(OS)。结果 联合组获 CR 1 例、PR 3 例、SD 12 例、PD 4 例, 有效率(RR)为 20.0%, 疾病控制率(DCR)为 80.0%; 中位 TTP 为 8.6 个月, 中位 OS 为 14.0 个月; QoL 改善稳定率为 80.0%。单纯化疗组获 CR 1 例、PR 5 例、SD 15 例、PD 7 例, RR 为 21.5%, DCR 为 75.0%; 中位 TTP 为 6.0 个月, 中位 OS 为 10.0 个月; QoL 改善稳定率为 71.4%。两组中位 TTP 和 OS 的差异有统计学意义($P<0.05$)。两组最常见的不良反应为骨髓抑制, 其他不良反应包括恶心呕吐、肝功能损害、外周神经炎、皮肤过敏反应等, 以 1~2 级为主, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗联合恩度组仅 2 例出现心电图 T 波改变, 1 例出现房性早搏, 1 例出现轻度血压升高。结论 GEMOX 联合恩度方案一线治疗转移性 BTCs 疗效较好, 可以改善或稳定 QoL, 延长生存时间, 且耐受性较好, 值得临床推广使用和进一步深入观察。

【关键词】 重组人血管内皮抑素(恩度); 胆系肿瘤; 吉西他滨; 奥沙利铂; 联合化疗
中图分类号: R735.8 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2014)05-0430-05

Observation of GEMOX regimen combined with endostar as the first-line treatment for patients with advanced biliary tract carcinoma

LI Rong, QIN Shukui, LIU Xiufeng, GONG Xinlei, HUA Haiqing, WANG Lin, CHEN Yingxia. Department of Medical Oncology, Cancer Center of PLA, 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

Corresponding author: LIU Xiufeng, E-mail: liuxiufeng@csc.org.cn

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safety of endostar combined with gemcitabine and oxaliplatin as the first-line treatment for patients with advanced biliary tract carcinoma. **Methods** Forty-eight patients from Jan. 2009 to Aug. 2013 confirmed with pathologic and imaging examination as stage IVB primary biliary tract carcinoma were reviewed. Twenty cases received endostar+GEMOX regimen and 28 cases were applied with GEMOX regimen alone. GEMOX regimen was given as follow: gemcitabine $1000\text{mg}/\text{m}^2$ iv, d_1, d_8 ; oxaliplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ iv, d_2 , 21 days was a cycle. Endostar was given 15mg iv d_1-d_{14} , 21 days was a cycle. The efficacy was evaluated strictly after 2 cycles according to RECIST 1.1 criteria, quality of life(QoL) was evaluated according to Karnofsky scores, safety was evaluated after 1 cycle according to NCI CTC 3.0 version criteria. The time to progress(TTP) and overall survival(OS) were also observed. **Results** In GEMOX+endostar group, 1 was in CR, 3 in PR, 12 in SD, and 4 in PD; the response rate(RR) was 20.0%, disease control rate(DCR) was 80.0%; median TTP was 8.6 months and the median OS was 14.0 months; the QoL improved and stable rate was 80.0%. In GEMOX group, 1 was in CR, 5 in PR, 15 in SD, and 7 in PD; RR was 21.5%, and DCR was 75.0%; the median TTP was 6.0 months and the median OS was 10.0 months; the QoL improved and stable rate was 71.4%. There was statistical difference in TTP and OS between the two groups($P<0.05$). The most common toxicity in the two groups were myelosuppression, other main toxicities included nausea/vomiting, liver dysfunction, peripheral neuritis, skin allergy reaction and etc, mainly in grade 1-2, and there were no significant differences between the two groups($P>0.05$). In GEMOX+endostar group, on-

1 通讯作者, E-mail: liuxiufeng@csc.org.cn

ly 2 case of non-specific T wave changed. One case was of auricular flutter, and 1 case with mild hypertension. **Conclusion** GEMOX+endostar as the first-line treatment for advanced BTCs has good efficacy, may improve or stabilize the patient's QoL and prolong survival, and the toxicities are well-tolerated, which worth clinical use and further observation.

【Key Words】 Rh-endostatin(Endostar); Biliary tract carcinoma; Gemcitabine; Oxaliplatin; Combined chemotherapy

胆系肿瘤(biliary tract cancers, BTCs)系起源于胆囊和胆管上皮的恶性肿瘤,占消化道肿瘤发生率的第 5 位,主要包括胆囊癌、肝内胆管癌和肝外胆管癌,绝大多数病理类型为腺癌。本病发现时已多为晚期,无法手术切除的进展期患者预后很差,总生存期仅为 6~8 个月,故姑息性化疗越来越受到重视。近年来以吉西他滨为主两药联合方案已被推荐作为晚期 BTCs 的一线治疗方案^[1]。但目前化疗的疗效已达到一个平台期,能否与肿瘤血管生成抑制剂联合是目前该领域中最热门的课题之一。重组人血管内皮抑素注射液(恩度)是我国自主研发的国家一类抗癌新药,近年来临床实践中屡见恩度联合化疗治疗多种肿瘤的报道^[2],取得较好疗效,但在 BTCs 中的应用还鲜见报道。本文将我院 2009 年 1 月至 2013 年 8 月 48 例转移性 BTCs 患者应用 GEMOX 方案联合恩度和单纯 GEMOX 方案的近、远期疗效和不良反应进行回顾性分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月至 2013 年 8 月解放军八一医院全军肿瘤中心肿瘤内科确诊为原发性 BTCs IVB 期的患者 48 例,其中男性 29 例,女性 19 例;年龄 39~72 岁,中位年龄 55 岁;所有患者均经手术病理组织学或肿块穿刺活检确诊,其中胆管癌 32 例(肝外胆管癌 19 例,肝内胆管癌 13 例),胆囊癌 16 例;38 例曾行根治性切除或姑息性手术,4 例行胆管内支架植入术;病理分型为腺癌 47 例,鳞癌 1 例。所有病例按 RECIST1.1 标准均有可测量的病灶,其中肝转移 37 例,淋巴结转移 28 例,肺转移 12 例,骨转移 10 例,腹壁或腹膜 7 例,胰腺 6 例,肾上腺 3 例,网膜、胸膜、肠系膜、门静脉、十二指肠、结肠、肌肉及附件转移等 12 例。所有患者 KPS 评分均 ≥ 60 分,预期生存 12 周以上,血常规、肝肾功能及心电图正常。20 例患者接受恩度联合化疗(联合组),28 例患者接受单纯化疗(单纯化疗组),两组患者的一般资料差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法 两组均接受 GEMOX 方案化疗:吉西他

表 1 两组 BTCs 患者的一般情况

临床病理参数	联合组(n=20)	单纯化疗组(n=28)
性别		
男	13	16
女	7	12
中位年龄(岁)	55(39~72)	53(39~67)
原发肿瘤部位		
胆囊癌	7	9
胆管癌	13	19
转移部位		
肝脏	17	20
淋巴结	12	16
肺	5	7
骨	6	4
胰腺	2	4
腹膜或腹壁	4	3
肾上腺	1	2
其他	6	6
转移灶数目		
1	2	5
2	7	14
3	8	7
>3	3	2
KPS 评分		
>80	1	1
70~80	17	24
60	2	3

滨(江苏豪森公司产品,国药准字 H20030105) 1000mg/m²静滴,d₁、d₈;奥沙利铂(江苏恒瑞公司产品,国药准字 H20030935)100mg/m²静滴,d₂,3 周为 1 周期。联合组在化疗的基础上联合恩度治疗:恩度注射液(山东先声麦得津生物制药有限公司产品,国药准字 S20050088)15mg 静滴 3~4h,d₁~d₁₄,3 周为 1 周期。所有病例均接受至少 2 个周期化疗,如疾病未出现进展,则继续应用至 6~10 个周期。两组患者化疗前均常规给予 5-HT₃ 受体拮抗剂预防性止吐治疗。如出现 3 级以上血液学毒性或非血液学毒性,则在下一周期将药物剂量减少 25%。

1.3 疗效和不良反应评价 全部病例在治疗前、后

均作全面检查,包括血清肿瘤标志物、心电图、胸腹部和盆腔螺旋 CT,每周复查血常规、肝肾功能。2 个周期化疗后按照 RECIST1.1 标准评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD);以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。疾病进展时间(TTP)指从接受治疗开始至肿瘤进展的时间,总生存时间(OS)指从接受治疗开始至患者死亡、失访或未次随访的时间。随访采用来院复查或电话等方式,随访至患者死亡或 2013 年 8 月 31 日。按照美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI CTC 3.0 版)评价毒副反应,分为 0~4 级。将安全性、生活质量作为次要观察指标。生活质量(QoL)评价,参考 KPS 评分变化情况,KPS 增加 ≥ 10 分为改善,变化 < 10 分为稳定,减少 ≥ 10 分为降低。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 版软件进行数据处理。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析并绘制生存曲线,计数资料比较采用连续校正 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期和远期疗效 所有患者共完成 247 个周期治疗,单纯化疗组完成 139 个周期,平均 4.96 个周期;联合组完成 108 个周期,平均 5.4 个周期。所有患者均完成不少于 2 个周期化疗,均可评价疗效。单纯化疗组获 CR 1 例,PR 5 例,SD 15 例,PD 7 例;RR 为 21.5%,DCR 75.0%。联合组获 CR 1 例,PR 3 例,SD 12 例,PD 4 例;RR 为 20.0%,DCR 80.0%。两组 RR 和 DCR 的差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组中位 TTP 为 8.6 个月(95%CI:7.577~9.623 个月),中位 OS 为 14.0 个月(95%CI:12.738~15.262 个月);单纯化疗组中位 TTP 为 6.0 个月(95%CI:5.379~6.621 个月),中位 OS 为 10.0 个月(95%CI:9.159~10.841 个月),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、图 2。

2.2 QoL 评价 联合组 20 例患者中,治疗后 9 例 QoL 改善,7 例稳定,4 例降低,QoL 改善率为 45.0%,改善稳定率为 80.0%;单纯化疗组 28 例患者中,治疗后 7 例改善,13 例稳定,8 例降低,QoL 改善率为 25.0%,改善稳定率为 71.4%,两组改善稳定率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不良反应 所有患者均可评价不良反应。单纯化疗组和联合组最常见的不良反应均为骨髓抑

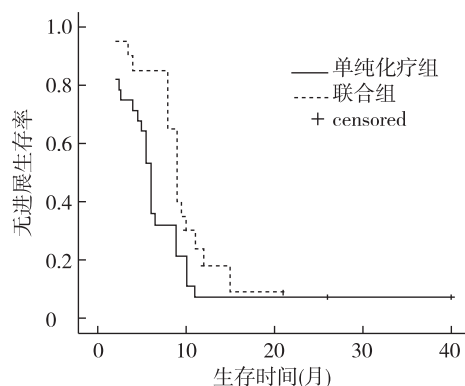


图 1 两组 BTCs 患者的 TTP 曲线

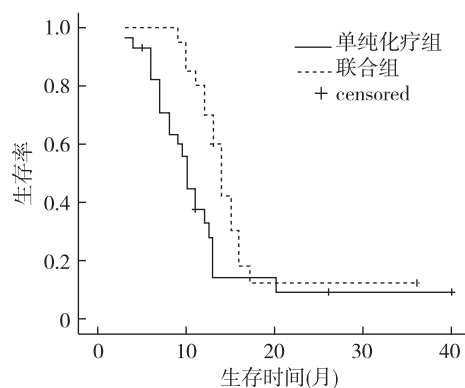


图 2 两组 BTCs 患者的 OS 曲线

制,其中白细胞、血小板减少最多见。白细胞减少分别为 60.7%和 65.0%,其中 3 级白细胞减少分别为 2 例、1 例;3 级血小板减少分别为 2 例和 1 例。肝功能损害的发生率分别为 32.1%和 35.0%,表现为转氨酶、胆红素升高,无 3 级肝功能损害发生。其他非血液学毒性主要为 1~2 级恶心呕吐、外周神经炎、皮肤过敏反应,肾功能损害少见。考虑上述不良反应主要与化疗药物有关。与恩度相关的不良反应较少,仅 2 例患者出现心电图 T 波改变,1 例患者出现房性早搏,1 例患者出现轻度血压升高,而且均发生在使用 4 个周期以上的患者。两组不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。给予集落刺激因子(G-CSF)、促血小板生成素(TPO)、5-HT₃受体拮抗剂及退黄降酶药物等治疗后不良反应均能较快得到缓解。两组均无 4 级血液学毒性或非血液学毒性发生,未出现因严重不良反应在治疗过程中调整治疗药物剂量或终止治疗的病例。见表 2。

3 讨论

BTCs 是一类预后很差的肿瘤,手术是唯一的根

表 2 两组 BTCs 患者的不良反应

不良反应	联合组 (n=20)				单纯化疗组 (n=28)			
	1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞减少	7	4	1	0	9	5	2	0
血小板减少	8	3	1	0	8	4	2	0
血红蛋白减少	7	3	0	0	9	4	0	0
恶心呕吐	4	1	0	0	6	2	0	0
肝功能损害	5	2	0	0	6	3	0	0
肾功能损害	2	0	0	0	3	0	0	0
外周神经炎	6	2	0	0	5	2	0	0
皮肤过敏反应	2	1	0	0	3	1	0	0
心电图改变	3	0	0	0	0	0	0	0
血压升高	1	0	0	0	0	0	0	0

治手段,但由于大多数患者诊断时通常已处于晚期,失去手术切除的机会,80%以上的患者在诊断后 1 年内死亡,5 年生存率仅为 2%~5%,故姑息性系统化疗十分必要。UKABC-02 临床研究奠定了 GP 方案作为目前晚期 BTCs 一线标准化疗的地位^[3]。奥沙利铂是第 3 代铂类抗癌药,与 DNA 结合的速率比顺铂快 10 倍以上,结合作用更强,也更加牢固,因此细胞毒作用更强;而奥沙利铂消化道和血液学毒性较轻,几乎无肝肾毒性,已用于 BTCs 化疗^[4]。基础研究已经证实吉西他滨与奥沙利铂具有协同作用,该方案已在晚期恶性消化道肿瘤(如胰腺癌、肝癌等)的治疗中取得较好疗效^[5],近年来也逐渐用于晚期 BTCs 治疗^[6]。尽管如此,BTCs 总体疗效尚不能令人满意,特别是晚期患者,如何进一步提高生存获益,仍然是我们面临的重大挑战。

Folkman 教授率先提出恶性肿瘤的增殖生长依赖于血管生成,而肿瘤组织具有诱导新生血管生成的能力,通过抑制肿瘤血管生成能够抑制恶性肿瘤的理论,已为学术界所公认。由于血管生成异常是所有肿瘤共同存在的问题,理论上抗血管生成治疗和血管形成抑制剂对多种肿瘤均应有效,特别是富血管的肿瘤。已有研究表明,血管生成抑制因子可使肿瘤血管成熟与正常化,对化疗药物的敏感性增加,同时使肿瘤组织内血管密度下降,血流减少,肿瘤退缩。因此,抗血管生成药物联合化疗药物治疗成为实体瘤治疗的新策略^[7-8]。由于 50%左右的 BTCs 表达血管内皮生长因子(VEGF),与其他实体瘤一样,VEGF 高表达提示预后差。因此,针对 VEGF 的靶向治疗有可能是晚期 BTCs 的选择之一。近年来已有小样本 II 期临床研究尝试应用多种抗

血管生成分子靶向药物联合以吉西他滨为主的化疗方案治疗晚期 BTCs,如贝伐珠单抗、索拉非尼和舒尼替尼等^[9-11],部分研究结果已经显示出可喜的苗头。Zhu 等^[12]报道了 35 例进展期 BTCs 患者接受贝伐珠单抗联合 GEMOX 方案治疗的研究,结果显示中位无进展生存时间(PFS)达到 7 个月,中位 OS 为 12.7 个月。分层分析显示,肝内胆管癌较胆囊癌更能从中获益,中位 PFS 分别为 7.6 个月和 6.1 个月,中位 OS 分别为 14.2 个月和 8.5 个月。恩度作为我国自主研发的国家一类抗癌新药已被广泛用于临床,血管内皮抑素为内源性血管形成抑制因子之一,主要通过抑制内皮细胞的迁移、诱导其凋亡发挥作用。恩度上市以来,通过临床实践发现,恩度联合化疗药物治疗多种恶性肿瘤显示出较好的疗效^[13],包括在消化道肿瘤中的应用^[14];且有临床研究者发现血管内皮抑素抑制肿瘤血管形成和肿瘤活性的能力,在血管形成期应用的效果优于血管成熟期,提示在肿瘤早期阶段应用血管内皮抑素可能效果更好,对于局部进展或复发转移的晚期肿瘤患者,尽早采用恩度联合细胞毒药物化疗,可能效果更好,而不是等到一线失败后,甚至三线、四线才使用^[15]。消化道肿瘤属于富血管肿瘤。通过临床观察分析发现,治疗后获得缓解的病灶多为肝脏或肺的转移病灶,表明恩度联合化疗对富血管肿瘤、容易出现血行转移的恶性肿瘤具有良好的疗效,因此我们尝试 GEMOX 方案联合恩度一线治疗晚期转移性 BTCs,以系统观察其客观疗效和安全性。

本研究采用 GEMOX 方案联合恩度和单纯 GEMOX 方案化疗一线治疗转移性 BTCs,观察了两组方案的疗效和毒副反应。结果显示,RR 分别为 20.0%和 21.5%,DCR 分别为 80.0%和 75.0%,中位 TTP 分别为 8.6 个月和 6.0 个月,中位 OS 分别为 14.0 个月和 10.0 个月。两组 TTP、OS 的差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合组 QOL 改善稳定率为 80.0%,改善率为 45.0%;单纯化疗组 QOL 改善稳定率为 71.4%,改善率 25.0%,两组改善稳定率的差异无统计学意义($P>0.05$)。两组最常见的不良反应均为骨髓抑制,但 3 级白细胞、血小板减少发生率较低,均可逆,骨髓抑制患者经应用 G-CSF 或 TPO 后均能恢复正常水平。其他不良反应主要为 1~2 级恶心呕吐、外周神经炎、皮肤过敏反应、肝功能损害,肾功能损害少见。考虑上述不良反应主要

与化疗药物有关;与恩度相关的不良反应较少,仅 2 例患者出现心电图 T 波改变,1 例患者出现房性早搏,1 例患者出现轻度血压升高,而且均为使用 4 个周期以上的患者。

在本研究中两组晚期 BTCs 的 DCR 均超过 75.0%,联合组已达 80.0%,高于国外文献的报道^[16-17];且本研究中化疗联合恩度组 TTP、OS 和 QOL 改善率高于单纯化疗组,且高于国外文献报道的结果,而不良反应发生率降低,国内尚无化疗联合恩度治疗 BTCs 方面的报道。除 RR 外,我们观察到联合组中半数以上患者治疗后能够达到病情稳定(SD 达 60%),考虑到分子靶向药物多是细胞稳定剂,不能简单地套用细胞毒药物以肿瘤大小的程度来评价疗效,对分子靶向药物的临床研究发现,SD 患者的生存获益往往与获 PR 的患者一致^[18]。重要的是,本研究纳入的病例均为 IV 期,肿瘤负荷大,甚至大部分患者 KPS<80 分,其中 5 例 KPS 评分仅为 60 分患者仍能耐受化疗;联合组的中位 TTP 和 OS 分别达到 8.6 个月和 14.0 个月,单纯化疗组分别为 6.0 个月和 10.0 个月,提示联合组治疗晚期 BTCs 的疗效较好。而本研究中两组方案的血液学毒性、消化道毒性、肾毒性均较轻,对症治疗后可在短期内恢复,并不影响下一周期治疗;治疗后患者生活质量提高,联合组尤其明显,故适用于年老体弱或者有合并症患者。

综上所述,GEMOX 方案联合恩度一线治疗晚期转移性 BTCs 具有良好的疗效,并且可以改善或稳定患者的 QOL,与单纯化疗组相比 TTP、OS 明显延长,安全性和耐受性更好,关键是要早期使用、联合使用和持续使用。GEMOX 方案联合恩度治疗晚期 BTCs 值得临床推广使用和进一步深入观察,以积累更多的经验和寻求符合循证医学原则的高级别证据。

参考文献

- [1] 刘秀峰,秦叔逵. 如何优化吉西他滨在晚期胆系肿瘤中的应用[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(5): 453-458.
- [2] 李晓琴,姬发祥,林民哲,等. 恩度联合化疗治疗晚期消化道肿瘤的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(3): 570-572.
- [3] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(14): 1273-1281.
- [4] 龚新雷,秦叔逵,刘秀峰. 胆系肿瘤的内科治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(5): 459-467.
- [5] 邵 棋,李苏宜. 吉西他滨联合奥沙利铂方案的临床研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(4): 293-297.
- [6] 李 嵘,秦叔逵,刘秀峰,等. GEMOX 方案一线治疗晚期转移性胆道系统肿瘤的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(11): 1020-1023.
- [7] 陈映霞,秦叔逵,刘秀峰,等. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(4): 327-331.
- [8] 吴学元,马 巍,任国文,等. 肿瘤血管靶向治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(1): 121-125.
- [9] Mahipal A, Rosato E, Littman SJ, et al. Gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab (GEMOX-B): A promising regimen for the treatment of advanced biliary tract cancers [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl 4): a355.
- [10] Moehler MH, Schimanski CC, Kanzler S, et al. A randomized, double-blind, multicenter phase II AIO trial with gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine plus placebo in patients with chemotherapy-naive advanced or metastatic biliary tract cancer: First safety and efficacy data [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl): a4077.
- [11] Yi J, Thongprasert S, Doval D, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: Multicenter, multinational study [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(2): 196-201.
- [12] Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1): 48-54.
- [13] 贾雪峰,刘 宁. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察[J]. 医学综述, 2012, 18(11): 1770-1771.
- [14] 陈 音,钟美佐,陆 明,等. 血管内皮抑素治疗消化道晚期肿瘤的临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(7): 21-23.
- [15] 秦叔逵,刘秀峰,王 琳,等. 重组人血管内皮抑素与化疗联合治疗肺外晚期恶性肿瘤的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(10): 728-735.
- [16] Hollebecque A, Bouché O, Romano O, et al. Experience of gemcitabine plus oxaliplatin chemotherapy in patients with advanced biliary tract carcinoma [J]. Chemotherapy, 2010, 56(3): 234-238.
- [17] Marsh RD, Alonzo M, Bajaj S, et al. Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. PART II: Multidisciplinary management [J]. J Surg Oncol, 2012, 106(3): 339-345.
- [18] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial) [J]. J Clin Oncol, 2007, 25, 18(Suppl): LBA1.

收稿日期:2013-12-19; 修回日期:2014-01-30