

3DCRT 联合沙利度胺、GEMOX 方案化疗对晚期肝内胆管细胞癌的疗效分析

张羽 徐滨 王冬梅

解放军联勤保障部队第九〇一医院肿瘤四科,合肥 230031

通信作者:张羽,Email: zhangyuhefei1@163.com

【摘要】 目的 探讨三维适形放疗(3DCRT)联合沙利度胺、GEMOX 方案(吉西他滨+奥沙利铂)化疗对晚期肝内胆管细胞癌患者的疗效及不良反应。**方法** 将 2015 年 3 月至 2018 年 6 月解放军联勤保障部队第九〇一医院收治的 100 例晚期肝内胆管细胞癌患者以随机数字表法分为化疗组($n=50$)和联合组($n=50$)。化疗组给予沙利度胺、GEMOX 方案化疗,联合组在化疗组治疗方案的基础上给予 3DCRT。对比两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平、临床疗效、不良反应发生情况。**结果** 治疗后联合组患者血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9)水平分别为(8.76 ± 2.69) $\mu\text{g/L}$ 、(76.17 ± 10.12) $\times 10^3$ U/L、(169.85 ± 78.97) $\times 10^3$ U/L,均明显低于化疗组的(12.46 ± 3.47) $\mu\text{g/L}$ 、(104.56 ± 14.38) $\times 10^3$ U/L 和 (312.45 ± 71.36) $\times 10^3$ U/L,差异均有统计学意义($t=5.959, P<0.001; t=11.416, P<0.001; t=9.474, P<0.001$)。联合组临床获益率、总有效率分别为 64.0% (32/50)、88.0% (44/50),均分别高于化疗组的 42.0% (21/50)、72.0% (36/50),差异均有统计学意义($\chi^2=4.857, P=0.028; \chi^2=4.000, P=0.046$)。联合组患者白细胞减少、恶心呕吐、便秘和脱发发生率分别为 20.0% (10/50)、24.0% (12/50)、30.0% (15/50)、12.0% (6/50),化疗组分别为 14.0% (7/50)、16.0% (8/50)、24.0% (12/50)、8.0% (4/50),差异均无统计学意义($\chi^2=0.638, P=0.424; \chi^2=1.000, P=0.317; \chi^2=0.457, P=0.499; \chi^2=0.444, P=0.505$)。**结论** 对晚期肝内胆管细胞癌患者给予 3DCRT 联合沙利度胺、GEMOX 方案化疗能显著降低血清肿瘤标志物水平,增强近期疗效,且不会显著增多和加重不良反应。

【关键词】 胆管肿瘤;抗肿瘤联合化疗方案;三维适形放疗技术;沙利度胺

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.05.002

Curative effect analysis of 3DCRT combined with thalidomide and GEMOX regimen in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma

Zhang Yu, Xu Bin, Wang Dongmei

Fourth Department of Oncology, 901 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Hefei 230031, China

Corresponding author: Zhang Yu, Email: zhangyuhefei1@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and adverse reaction of three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) combined with thalidomide and GEMOX regimen (gemcitabine + oxaliplatin) in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. **Methods** A total of 100 patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma in 901 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army from March 2015 to June 2018 were divided into chemotherapy group ($n=50$) and combination group ($n=50$) by random number table method. The chemotherapy group was treated with thalidomide and GEMOX regimen, and the combined group was treated with 3DCRT on the basis of the chemotherapy regimen. The levels of serum tumor markers, clinical efficacy and adverse reactions of patients in the two groups were compared before and after treatment. **Results** The levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in the combined group were (8.76 ± 2.69) $\mu\text{g/L}$, (76.17 ± 10.12) $\times 10^3$ U/L and (169.85 ± 78.97) $\times 10^3$ U/L respectively, which were significantly lower than those of (12.46 ± 3.47) $\mu\text{g/L}$, (104.56 ± 14.38) $\times 10^3$ U/L, (312.45 ± 71.36) $\times 10^3$ U/L in the chemotherapy group, with statistically significant differences ($t=5.959, P<0.001; t=11.416, P<0.001;$

$t = 9.474, P < 0.001$). The clinical benefit rate and the total effective rate of the combined group were respectively 64.0% (32/50) and 88.0% (44/50), which were higher than those of 42.0% (21/50) and 72.0% (36/50) in the chemotherapy group, with statistically significant differences ($\chi^2 = 4.857, P = 0.028; \chi^2 = 4.000, P = 0.046$). The incidences of leukopenia, nausea and vomiting, constipation and alopecia of patients in the combined group were 20.0% (10/50), 24.0% (12/50), 30.0% (15/50) and 12.0% (6/50) respectively, which were 14.0% (7/50), 16.0% (8/50), 24.0% (12/50) and 8.0% (4/50) respectively in the chemotherapy group, with no statistically significant differences ($\chi^2 = 0.638, P = 0.424; \chi^2 = 1.000, P = 0.317; \chi^2 = 0.457, P = 0.499; \chi^2 = 0.444, P = 0.505$). **Conclusion** 3DCRT combined with thalidomide and GEMOX regimen can significantly reduce the levels of serum tumor markers in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma, enhance the short-term efficacy without significantly increasing and aggravating adverse reactions.

【Key words】 Bile duct neoplasms; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Three-dimensional conformal radiotherapy technology; Thalidomide

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.05.002

肝胆管细胞癌是指起源于二级胆管及其分支上皮的腺癌,也是临床上常见的一种恶性肿瘤类型。据统计,在肝脏原发性恶性肿瘤中,肝内胆管细胞癌的发病率仅次于肝细胞癌,我国每年约有 11 万例新发肝癌患者,其中肝内胆管细胞癌约为 10% ~ 15%,对我国居民的身心健康造成极大的威胁,也造成了极大的经济负担^[1]。GEMOX 方案(吉西他滨+奥沙利铂)化疗是中晚期肝内胆管细胞癌患者常用的方案,有研究指出,将沙利度胺与该化疗方案联合应用于晚期肝癌患者有助于提升疗效^[2]。三维适形放疗(3-dimensional conformal radio therapy, 3DCRT)是目前临床常用的一种精准放疗方式,能够增加恶性肿瘤组织的放射线照射剂量,减轻对其周围正常组织的损伤,其疗效和临床价值已得到肯定^[3,4]。鉴于此,本研究特尝试将 3DCRT 与沙利度胺、GEMOX 方案化疗联合应用,并展开分组对照试验,探讨此方案对晚期肝内胆管细胞癌患者的作用及疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

将 2015 年 3 月至 2018 年 6 月解放军联勤保障部队第九〇一医院收治的 100 例晚期肝内胆管细胞癌患者以随机数字表法分为化疗组和联合组,各 50 例。化疗组男性 27 例、女性 23 例,年龄(56.85 ± 6.96)岁,年龄范围 42 ~ 68 岁,临床分期:IV a 期 32 例、IV b 期 18 例,分化程度:低分化 12 例、中分化 22 例、高分化 16 例,Karnofsky 功能状态(KPS)评分(67.45 ± 3.32)分,范围 63 ~ 71 分;联合组男性 28 例、女性 22 例,年龄(56.97 ± 7.05)岁,年龄范围 40 ~ 69 岁,临床分期:IV a 期 30 例、IV b 期 20 例,分化程度:低分化 13 例、中分化 21 例、高分化 16 例,KPS 评分(67.29 ± 3.28)分,范围 63 ~ 71 分。

本研究经解放军联勤保障部队九〇一医院伦理委员会批准(批准号:K201911),所有研究对象均签署知情同意书。

纳入标准:①经病理学检查证实为肝内胆管细胞癌;②TNM 分期为 IV 期^[5];③预期生存时间 ≥ 3 个月;④KPS 评分 > 60 分。排除标准:①转移性或复发性肝内胆管细胞癌者;②合并肾脏、心脏等重要脏器功能衰竭者;③伴有精神障碍者;④合并严重外伤者;⑤负性情绪严重有强烈的放弃治疗意愿者;⑥难以耐受放化疗者;⑦治疗依从性差者;⑧伴有严重系统性疾病者,如心脑血管病、呼吸系统等;⑨存在认知或沟通障碍者。

1.2 治疗方法

化疗组患者给予沙利度胺、GEMOX 方案化疗:①沙利度胺(丹东医创药业有限责任公司,国药准字 H20103705,规格:25 mg),化疗前 1 d 开始口服,剂量为 200 mg/d,若无严重不良反应每周加量 100 mg/d,最大剂量 ≤ 400 mg/d;②吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20030104,规格:0.2 g)静脉滴注,1 000 mg/m²,第 1、8 天;③奥沙利铂(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,国药准字 H20091117,规格:50 mg)静脉滴注,130 mg/m²,第 1 天。每 3 周为 1 个化疗周期,每 2 个化疗周期期间休息 1 周,共持续 3 个周期。

联合组在化疗组治疗方案的基础上给予 3DCRT。采用德国西门子公司生产的 Primus 型 6 MV-X 型直线加速器实施放疗,首先在 CT 模拟机上对目标病灶进行定位,参数设置:层厚、层间距和扫描方式分别为 3 mm、3 mm 和增强扫描,将上腹部作为扫描范围,期间需嘱患者平静呼吸。将 CT 图像传输至 Pinnacle 治疗计划系统,勾画邻近重要组织和放

疗靶区,将 CT 缩减肿瘤体积定义为肿瘤区,将其外放 0.5~0.8 cm 定义为临床靶区,将临床靶区水平方向外放 0.5 cm、上下外放 1.5~2.0 cm 定义为计划靶区。单次照射剂量为 4~8 Gy,隔天 1 次,每 3 周为 1 个周期,总剂量 36~72 Gy。每 2 个周期期间休息 1 周,共持续 3 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前后血清肿瘤标志物水平变化:包括血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9),分别于治疗前后采用美国罗氏公司生产的罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免疫分析仪检测。

1.3.2 临床疗效:临床疗效参照《对实体瘤疗效评价标准的再认识》评价^[6],分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、病情稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。将目标病灶消失且维持 ≥ 4 周者记为 CR;将目标病灶总和缩小 $\geq 30\%$ 者且维持 ≥ 4 周者记为 PR;将目标病灶总和减少 $< 30\%$ 或增大 $\leq 20\%$ 者记为 SD;将目标病灶总和增大 $> 20\%$ 和(或)出现新病灶者记为 PD。临床获益率为 CR 与 PR 患者总例数的构成比;总有效率为 CR、PR 和 SD 患者总例数的构成比。

1.3.3 不良反应发生情况:包括白细胞减少、恶心呕吐、便秘、脱发等,参照美国国立癌症研究所抗癌药物不良反应分度标准^[7],分别以 1、2、3、4 度描述轻、

中、重、极重度。

1.4 统计学分析

将 SPSS 26.0 软件作为统计学工具,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;等级资料采用秩和检验;计数资料以例数和百分率描述,采用 χ^2 检验,不符合 χ^2 检验的条件则进行校正。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗前后血清肿瘤标志物水平变化

治疗后两组患者血清 CEA、CA125 和 CA19-9 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且治疗后联合组患者上述血清肿瘤标志物水平均明显低于化疗组患者($P < 0.001$),见表 1。

2.2 临床疗效对比

两组患者临床疗效分布对比差异具有统计学意义($Z = 2.826, P = 0.005$),且联合组患者临床获益率(64.0%:42.0%)、总有效率(88.0%:72.0%)均高于化疗组,差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.857, P = 0.028; \chi^2 = 4.000, P = 0.046$),见表 2。

2.3 不良反应发生情况

化疗组和联合组患者白细胞减少(14.0%:20.0%)、恶心呕吐(16.0%:24.0%)、便秘(24.0%:30.0%)和脱发(8.0%:12.0%)发生情况分布及发生率对比差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 1 两组晚期肝内胆管细胞癌患者治疗前后血清肿瘤标志物水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA125($\times 10^3 \text{ U/L}$)		CA19-9($\times 10^3 \text{ U/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
化疗组($n = 50$)	19.34 \pm 5.08	12.46 \pm 3.47 ^a	168.59 \pm 20.73	104.56 \pm 14.38 ^a	525.46 \pm 99.81	312.45 \pm 71.36 ^a
联合组($n = 50$)	19.26 \pm 5.01	8.76 \pm 2.69 ^a	169.84 \pm 19.17	76.17 \pm 10.12 ^a	529.74 \pm 101.32	169.85 \pm 78.97 ^a
t 值	0.079	5.959	0.313	11.416	0.213	9.474
P 值	0.937	< 0.001	0.755	< 0.001	0.832	< 0.001

注:CEA 为癌胚抗原;CA125 为糖类抗原 125;CA19-9 为糖类抗原 19-9;化疗组给予沙利度胺、GEMOX 方案(吉西他滨+奥沙利铂)化疗;联合组在化疗组治疗方案的基础上给予三维适形放疗;^a为与治疗前比较, $P < 0.05$

表 2 两组晚期肝内胆管细胞癌患者临床疗效对比[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	临床获益	总有效
化疗组($n = 50$)	3(6.0)	18(36.0)	15(30.0)	14(28.0)	21(42.0)	36(72.0)
联合组($n = 50$)	12(24.0)	20(40.0)	12(24.0)	6(12.0)	32(64.0)	44(88.0)
Z/χ^2 值		2.826			4.857	4.000
P 值		0.005			0.028	0.046

注:CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;SD 为病情稳定;PD 为疾病进展;化疗组给予沙利度胺、GEMOX 方案(吉西他滨+奥沙利铂)化疗;联合组在化疗组治疗方案的基础上给予三维适形放疗

表 3 两组晚期肝内胆管细胞癌患者不良反应发生情况[例(%)]

组别	白细胞减少					恶心呕吐				
	1 度	2 度	3 度	4 度	合计	1 度	2 度	3 度	4 度	合计
化疗组(n=50)	3(6.0)	2(4.0)	2(4.0)	0(0)	7(14.0)	3(6.0)	2(4.0)	2(4.0)	1(2.0)	8(16.0)
联合组(n=50)	6(12.0)	2(4.0)	1(2.0)	1(2.0)	10(20.0)	4(8.0)	4(8.0)	2(4.0)	2(4.0)	12(24.0)
Z/ χ^2 值	0.534				0.638	0.080				1.000
P 值	0.594				0.424	0.936				0.317

组别	便秘					脱发				
	1 度	2 度	3 度	4 度	合计	1 度	2 度	3 度	4 度	合计
化疗组(n=50)	4(8.0)	3(6.0)	3(6.0)	2(4.0)	12(24.0)	3(6.0)	1(2.0)	0(0)	0(0)	4(8.0)
联合组(n=50)	2(4.0)	3(6.0)	6(12.0)	4(8.0)	15(30.0)	1(2.0)	2(4.0)	2(4.0)	1(2.0)	6(12.0)
Z/ χ^2 值	1.289				0.457	1.901				0.444
P 值	0.197				0.499	0.057				0.505

注:化疗组给予沙利度胺、GEMOX 方案(吉西他滨+奥沙利铂)化疗;联合组在化疗组治疗方案的基础上给予三维适形放疗

3 讨论

我国肝内胆管细胞癌患者基数庞大,但目前临床上对此类疾病的发生原因和机制认识尚浅,既往研究报道其发生因素有遗传、胆石症、化学致癌物质接触、寄生虫感染、酒精性或胆源性肝硬化等^[8-10]。手术和放疗仍是目前临床上治疗肝内胆管细胞癌患者的主要手段,然而此类疾病早期大多无特异性临床症状,确诊时往往已经错过最佳手术时机,且部分患者已处于晚期,常规放疗在肝内胆管细胞癌患者中的应用成效并不理想,仍需对治疗方案加以改进。

有研究认为,晚期肝内胆管细胞癌患者中血清 CEA、CA125 和 CA19-9 水平均异常升高,其中 CEA 产生于胚胎期,在消化系统恶性肿瘤患者中广泛存在且高表达,包括食管癌、胃癌、结直肠癌和肝癌等,血清 CEA 水平与患者临床分期、远期死亡率均呈正相关^[11]。CA125 来源于胚胎发育期的体腔上皮,在卵巢癌、宫颈癌、肝癌等恶性肿瘤患者中,CA125 水平均显著升高,且常用于判断肿瘤发生和疾病的发展。CA19-9 属于非特异性肿瘤相关抗原,在胰腺、胆道和胆管上皮广泛分布,与肝内胆管细胞癌患者的病情和预后紧密相关^[12]。因此,在肝内胆管细胞癌患者治疗期间应积极控制血清 CEA、CA125 和 CA19-9 水平。本研究结果显示,治疗后两组患者血清 CEA、CA125 和 CA19-9 肿瘤标志物水平均较治疗前显著降低,且联合组均显著低于化疗组,可知 3DCRT 联合沙利度胺、GEMOX 方案化疗有助于控制晚期肝内胆管细胞癌患者的血清 CEA、CA125 和 CA19-9 肿瘤标志物水平,且其作用明显优于单纯沙利度胺、GEMOX 方案化疗;两组临床疗效的对比结果显示,联合组临床疗效明显优于化疗组,且前者临床获益率和总有效

率均明显高于后者,可知 3DCRT 联合沙利度胺、GEMOX 方案化疗在晚期肝内胆管细胞癌患者中具有显著的疗效。GEMOX 方案化疗是经典的抗肝内胆管细胞癌的方案,其中吉西他滨属于新一代抗代谢类抗癌药物,主要作用于细胞的 S 期,能够有效抑制细胞增殖,促使脱氧核糖核苷酸(DNA)链合成断裂、停止,发挥细胞毒性作用^[13];奥沙利铂属于第 3 代铂类药物,具有抗癌谱广、活性强的特点;该化疗方案具有良好的耐受性,无明显的肝脏和肾脏毒性^[14]。有报道指出,肝癌患者在使用吉西他滨、奥沙利铂方案化疗期间联合沙利度胺能够抑制新生血管的生成,通过多种机制共同增强抗肿瘤效果^[15]。3DCRT 能够提高肿瘤组织局部的放射线照射剂量,降低正常肝脏组织受到的照射剂量,甚至能够避免正常肝脏组织损伤,从而增强疗效,改善患者的耐受性并保证治疗进程不被中断^[16]。研究指出,对无法手术的肝内胆管细胞癌患者给予 3DCRT 治疗能够改善其生命质量,延长生存期,将 3 年生存率提高至 20%~33%^[17],因而其作用值得肯定。在晚期肝内胆管细胞癌患者中,3DCRT 的应用可有效控制局部肿瘤生长、侵袭和转移,且作用范围更精准,针对性更强,并可能减轻对机体产生的损伤,在此类患者中应用具有其必要性和重要性,且将 3DCRT 与全身静脉化疗联合应用可双管齐下,同时发挥放疗的抗肿瘤作用,以防病情恶化。由此可知,将 3DCRT 联合沙利度胺、GEMOX 方案化疗应用于晚期肝内胆管细胞癌患者能够利用它们各自的优势,在降低血清肿瘤标志物水平的同时共同发挥理想的抗肿瘤作用。

此外,本研究中联合组患者白细胞减少、恶心呕吐、便秘和脱发发生情况及发生率与化疗组均相近,

可知在沙利度胺、GEMOX 方案化疗的基础上联合 3DCRT 治疗晚期肝内胆管细胞癌患者并未显著增多、加重不良反应,安全性尚可。分析其原因为:沙利度胺、GEMOX 方案化疗均无明显的肝脏和肾脏毒性,且不会对胆汁分泌造成明显的负面影响;3DCRT 符合精准放疗的理念,并不会对恶性肿瘤周围正常组织产生严重的伤害,因而无需担忧患者的安全性,且不会影响治疗进程。

综上,在晚期肝内胆管细胞癌患者中联用 3DCRT、沙利度胺和 GEMOX 方案化疗,不仅能够降低血清肿瘤标志物水平,还可增强疗效,且其不良反应并未增多、加重,不失为一种理想的、可行性高的同步放化疗方案,具有潜在的推广价值。但本研究由于受病例选取时间的限制,并未统计患者的远期生存状况,仍需进行跟踪随访和统计对比,以观察该方案的远期疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 陈嘉佳,李文岗.《2016 年欧洲胆管癌研究网络共识:胆管细胞癌研究现状及前景展望》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10): 1847-1850. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.10.004.
- [2] 马旭辉,苗振静,李霞,等.沙利度胺联合 GEMOX 方案治疗中晚期肝癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(5): 498-499, 503. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2011.05.019.
- [3] 吴陈新,徐萍,强铭,等.三维适形放疗联合 CIK 细胞治疗晚期原发性肝癌患者的疗效[J]. 安徽医学, 2016, 37(10): 1217-1221. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2016.10.008.
- [4] 王琴,张东成,董超,等.三维适形放疗放射野布局对治疗原发性肝癌患者放射性肝损伤的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(3): 366-367. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.03.032.
- [5] 陈骏,毛凉,何健,等.第 8 版《美国癌症联合会肿瘤分期手册》肝内胆管细胞癌 TNM 分期解读[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(4): 330-335. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.04.003.
- [6] 冷玲,佟仲生.对实体瘤疗效评价标准的再认识[J]. 国际肿瘤学杂志, 2008, 35(5): 343-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2008.05.007.
- [7] 李桂源,熊炜,武明花,等.现代肿瘤学基础[M]. 北京:科学出版社, 2011: 185-192.

- [8] Ng SY, Colborn KL, Cambridge L, et al. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 121(2): 252-257. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.09.010.
- [9] 熊肇明,蒋逊,钱明平,等.胆管癌的病因及诊断分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2006, 5(4): 299. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2006.04.019.
- [10] Dumitru R, Carburanu A, Grasu M, et al. Pseudoaneurysm of the splenic artery—an uncommon cause of delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2016, 20(4): 204-210. DOI: 10.14701/ahbps.2016.20.4.204.
- [11] 韩超,靳龙洋,翟天宇,等.术前肿瘤标志物检测对肝内胆管细胞癌淋巴结转移的预测价值[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(5): 503-507. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.05.013.
- [12] 赵福英,余芄,邓友松,等.胆管癌血清肿瘤标志物及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(21): 3114-3116. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.21.054.
- [13] 余宗阳,欧阳学农,陈樟树,等.吉西他滨联合卡培他滨治疗 41 例复发或转移性胆管细胞癌的临床疗效和安全性观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(2): 144-146. DOI: 10.3321/j.issn:0253-3766.2008.02.017.
- [14] 吴燕丽,曾晖,王智勇.吉西他滨不同给药方案联合奥沙利铂治疗复发转移性胆管癌的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(27): 3794-3797. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.14.
- [15] 苏小琴,徐爱兵,王建红,等.沙利度胺联合吉西他滨及奥沙利铂方案治疗中晚期肝癌的临床对照研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(7): 604-606. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.07.005.
- [16] Zhao J, Hu W, Cai G, et al. Dosimetric comparisons of VMAT, IMRT and 3DCRT for locally advanced rectal cancer with simultaneous integrated boost [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 6345-6351. DOI: 10.18632/oncotarget.6401.
- [17] Gkika E, Hallauer L, Kirste S, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 781. DOI: 10.1186/s12885-017-3788-1.

(收稿日期:2019-01-17 修回日期:2019-02-20)

(本文编辑:孙娜)