

# 吉西他滨联合奥沙利铂方案的临床研究进展

邵 棋,李苏宜

关键词:吉西他滨;奥沙利铂;化疗

中图分类号:R730.53 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)04-0293-05

## 0 引言

GemOx 方案即吉西他滨联合奥沙利铂治疗中晚期恶性肿瘤的化疗方案。目前已涉及三十余项、期临床研究,十余种肿瘤的治疗。吉西他滨(gemcitabine, GEM),是一种新型人工合成嘧啶核苷类似物,主要作用于 DNA 合成期,在细胞内代谢为有活性的二磷酸盐,竞争性掺入 DNA 双链,使 DNA 链复制终止,引发细胞凋亡。奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)是继顺铂和卡铂之后的第三代铂类化合物,与 DNA 结合的速率比顺铂快 10 倍以上,故抑制 DNA 的作用更强,且无肾毒性,骨髓抑制、消化道反应均较轻,最普遍的毒性反应是神经感觉异常。GEM 与 L-OHP 均为广谱高活性细胞毒药物,两者机制不同,毒副反应非叠加,为两者联合治疗各种肿瘤奠定了一定的理论基础。

## 1 胰腺癌

胰腺癌起病隐匿、进展快、恶性度高,预后极差,只有 10%~20% 的患者有手术切除的机会,能行根治术者更少,术后 80% 左右患者 1 年内死亡。胰腺癌长期以来被认为是化疗不敏感、有效率低的恶性肿瘤。GEM 是美国 FDA 批准的第一个治疗胰腺癌的药物,单药 GEM 具有良好的治疗有效率和较低的毒副反应发生率。最早一期随机临床研究显示, GEM 对局部进展期和转移性胰腺癌的有效率达 23.8%,中位生存期 5.65 个月,1 年生存率提高到 18%<sup>[1]</sup>。尽管 GEM 单药化疗对胰腺癌有一定的疗效,但 GEM 与其他药物的联合尚没有统一的标准方案。

联合方案中一般采用 GEM 联合顺铂、GEM 联合 5-FU,虽然好于单药,但毒副作用不容乐观, GEM 联合 L-OHP,毒性相对较低,引起人们的关

注。该方案的常用给药剂量是 GEM 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1, L-OHP 100 mg/m<sup>2</sup> d2,每两周重复一次。最早的一项报道是 Louvet C 等<sup>[2]</sup>进行的多中心一期临床研究,来自 8 个研究中心的 64 名患者中,58 名可评价,中位无进展生存期(PFS)为 5.3 个月,转移与未转移患者的中位生存期(OS)分别为 8.7 个月和 11.5 个月,一年生存率 36%。在整个治疗中,11% 的患者出现 3/4 度中性粒细胞与血小板减少,其他仅有少数患者出现恶心、呕吐、腹泻和周围神经病变,治疗效果明显好于单药。

在将 GemOx 方案作为一线化疗的临床研究中, Baize 等<sup>[3]</sup>报道, 32 例患者的总有效率为 28.1%,其中 CR 12.5%, PFS 和 OS 分别为 7 个月和 9 个月,其中转移与未转移患者的 OS 分别为 7 个月和 25 个月。Airolidi 等<sup>[4]</sup>将患者分为 GEM-OXA 组: GEM d1、OXA d2 和 OXA-GEM 组: OXA d1, GEM d2, 结果两组疗效与毒副反应均无差别, 30 例患者 PR 9 例, SD 11 例, PD 10 例, PFS 和 OS 分别为 5.5 个月和 9.5 个月,一年生存率 37.5%。

在将 GemOx 方案作为二线化疗的临床研究中, Demols 等<sup>[5]</sup>报道:入选的 33 名患者为局部进展期或已发生转移者, 31 例可评估, PR 7/31, SD 12/31, PD 12/31, PFS、疾病进展时间(TTP)、OS 分别为 4.5、4.2、6 个月,患者受益率 17/31 (54.8%), 12 例出现 3/4 度非神经毒性,出现 I、II 级神经毒性的患者数分别为 17、3、4 例。此外, Chang 等<sup>[6]</sup>报道在 GemOx 方案化疗后 48 小时,输注 5-Fu/CF,毒副反应会减轻。二线治疗有效率虽不及一线治疗,但 GemOx 方案仍可使大部分患者受益。

以上的各项一期临床研究均显示出该方案的优势性:有效率、中位生存时间、一年生存率提高,毒副反应轻,耐受性好,但由于样本量小,可信度有待提高。Louvet 等<sup>[7]</sup>公布了 GemOx 方案治疗晚期不可切除胰腺癌的大型一期随机临床研究结果: GemOx 与 GEM 单药对照,近期有效率 (26.8% vs 17.3%)、PFS (5.8 个月 vs 3.7 个月)、临床获益率 (38.2% vs 26.9%) 和 OS (9.0 个月 vs 7.1 个月),除

收稿日期:2007-03-20;修回日期:2007-05-15

作者单位:210009 南京,东南大学临床医学院内科学系

作者简介:邵棋(1981-),女,硕士在读,主要从事肿瘤晚期患者代谢支持与代谢调理的研究

OS 外均有统计学意义。以上结果表明 GemOx 方案明显改善晚期胰腺癌尤其是有转移病例的生存期,可以作为晚期胰腺癌的一线治疗方案。

目前 GemOx 对治疗胰腺癌值得深入研究的是增加多中心 期临床研究的数量,分别按照一线和二线治疗、转移与否、新辅助与辅助治疗、同期放疗等目的分层次研究探讨,此外探讨该方案联合分子靶向药物的安全性和有效性也许将成为又一热点。

## 2 非小细胞肺癌

近年来,NSCLC 的发病率持续升高,70 岁以上老年患者也明显增多。晚期 NSCLC 的生物学特征决定了化疗的目的在于延长生存期和改善生活质量。GEM 是治疗 NSCLC 的新型化疗药物之一,单药有效率在 20 % 左右,铂类化疗药物是 NSCLC 联合化疗的重要基础药物。GemOx 方案对 NSCLC 的研究,国内外报道日益增多。

在 Cappuzzo 等<sup>[8]</sup>进行的一项 期临床研究中,60 名患者为 B 至 期的晚期 NSCLC,结果 1 例 CR,14 例 PR,总有效率 25 %,TTP 和 OS 分别为 2.7 和 7.3 个月,20 % 的患者出现 3/4 度血液学毒性,2 例呈现神经毒性。在 Faivre 等<sup>[9]</sup>的 / 期临床研究中,35 例晚期 NSCLC 患者,总有效率为 34.3 %,已接受铂类化疗患者的有效率为 40 %,耐受性好,其中 GEM 和 L-OHP 的推荐剂量分别为 1 500 mg/m<sup>2</sup>、85 mg/m<sup>2</sup>,双周用药。Crino 等<sup>[10]</sup>报告的 期临床研究,总有效率为 56 %,毒副作用轻,耐受性好。Kakolyris 等<sup>[11]</sup>的 期临床研究中,32 例局部进展期 NSCLC 患者将该方案作为二、三线治疗,5 例 PR、8 例 SD,总有效率仍能达 41 %,疗效不容忽视。

国内报道该方案的有效率在 38.5 % ~ 55 % 之间<sup>[12-14]</sup>,其研究主要集中在 GEM 联合 L-OHP 或联合其他铂类的疗效与毒性反应的比较上。薛圣留等<sup>[12]</sup>以 45 例 B 至 期 NSCLC 患者为研究对象,接受 GEM 与铂类(顺铂、卡铂和奥沙利铂)联合化疗,每三周重复。GEM 与顺铂、卡铂和奥沙利铂联合的有效率分别为 47.4 % (9/19)、45.5 % (5/11) 和 40.0 % (6/15)。钦志泉等<sup>[13]</sup>选取 50 例晚期 NSCLC 患者随机分成治疗组 ( $n = 26$ ) 与对照组 ( $n = 24$ ),治疗组采用方案:Gem 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1、8, L-OHP 130 mg/m<sup>2</sup> d1,对照组采用顺铂联合 GEM 方案:GEM 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1、8, PDD 80 mg/m<sup>2</sup>,结果治疗组 PR 10 例,SD 13 例,PD 3 例,总有效率 38.5 %;对照组 PR 8 例,SD 12 例,PD 4 例,总有效率 33.3 %。经统计学分析,两组疗效及毒副反应差

异无统计学意义。然而孙清等<sup>[14]</sup>指出,将 L-OHP 用法改为 65 mg/m<sup>2</sup>, d1、8, GP 组 (GEM 联合 PDD) 与 GO 组 (GEM 联合 L-OHP) 之间疗效虽无明显差异,但 GP 组 + 度白细胞下降发生率、恶心呕吐、脱发和肾功能异常发生率均显著高于 GO 组。显示出该方案毒副反应轻,治疗耐受性好,临床应用更安全,易于被老年人所接受。

此外, Bidoli 等<sup>[15]</sup>在探讨 NSCLC 患者对 GemOx 方案化疗的耐受剂量时,采用 Gem 1 250 mg/m<sup>2</sup>, L-OHP 以 70 mg/m<sup>2</sup> 为最小剂量, 20 mg/m<sup>2</sup> 逐级递增,直到 130 mg/m<sup>2</sup>,通过对各组的毒副反应进行比较,认为 L-OHP 采用 70 ~ 130 mg/m<sup>2</sup> 的剂量都是比较安全的,并无不能耐受的情况。

基于以上各项研究, GemOx 方案疗效已基本确定,虽然与其他铂类相比,疗效并不十分突出,但其血液学以外的毒性较小,对于伴有心、肾功能不全的老年患者和对其他铂类不能耐受的患者是一个较好的选择,值得临床推广。

## 3 泌尿生殖系统肿瘤

L-OHP 在体内与体外都显示出对卵巢癌的抗癌活性,在一二线治疗失败后,以 130 mg/m<sup>2</sup> 的剂量每三周给药,单药有效率仍能保持在 16 % ~ 29 % 之间<sup>[16]</sup>。2004 年几个欧洲国家已经批准 GEM 用于卵巢癌的治疗。Raspagliesi 等<sup>[17]</sup>将 GemOx 方案作为卵巢癌的二线治疗,入组的 20 例患者中已有 17 例发生铂类耐药,具体给药: Gem 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1、8, 两周重复, L-OHP 130 mg/m<sup>2</sup> d1, 三周重复。总有效率 26 %,但分别有 70 %、40 % 的患者出现 3/4 度血小板和中性粒细胞减少。虽然显示出一定的疗效,但其严重的毒副反应给该方案的顺利实施带来了一定的困难,这就要求在治疗期间进行严密的监测,或者减少 GEM 的用量来减少副反应的发生。

宫颈癌的治疗以手术和放疗为主,对于巨块型及晚期复发宫颈癌无论手术或放疗均难以达到理想效果。近年来新辅助化疗在临床上的应用已得到肯定。Dueñas 等<sup>[18]</sup>将 GemOx 方案用于宫颈癌的新辅助化疗,10 例患者的分期在 B2 到 B 之间,经过 L-OHP 130 mg/m<sup>2</sup> d1, Gem 1 250 mg/m<sup>2</sup> d1、8 化疗后, CR 3 例, PR 5 例, 7 例后续手术, 3 例后续同步化放疗,且血液学与非血液学毒性均较轻微,疗效令人鼓舞。

大多泌尿道上皮细胞癌患者一般状况较差,常伴有慢性肾病、心脏病等,不能耐受以顺铂或卡铂为基础的化疗方案。MirO 等<sup>[19]</sup>对此类患者以 GemOx 方案予以化疗,结果发现化疗后原有基础疾病

并未恶化,且也只有 13 % 的患者出现 3/4 度血液学毒性,TTP 和 OS 达 4.2 和 9.5 个月。Culine 等<sup>[20]</sup>以 Gem 1 500 mg/m<sup>2</sup>、L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 的双周疗法治疗 20 名泌尿道上皮肿瘤患者,其中的 13 例为一线化疗。结果 9 例 PD,仅有 2 例因不能耐受而减量。Theodore 等<sup>[21]</sup>将该方案作为泌尿道移行上皮细胞癌(TCC)的一线化疗,其中 CR 3 例,PR 11 例,总有效率 47 %,OS 15 个月。与其他不含铂类化疗方案相比,GemOx 方案在治疗 TCC 中疗效确切,毒性轻微,值得与其他非含铂类方案进一步评价。

目前,对于一线细胞因子治疗无效的进展期肾细胞癌尚无有效的治疗方案。Porta 等<sup>[22]</sup>在 I 期临床研究中,采用了 GemOx 方案。42 例患者均处于免疫治疗失败后的进展期,给予 Gem 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1、8,L-OHP 90 mg/m<sup>2</sup> d1,三周重复。结果 PR 6 例,SD 11 例,PD 25 例,TTP 2.5 个月,OS 9.5 个月,4 级血液毒性仅有 1 例。该方案能够治疗细胞因子抵抗的肾细胞癌,已充分证实其在肾癌治疗中的价值。

无论是否手术,以顺铂为基础的化疗可以治愈 70 % ~ 80 % 的精原细胞癌(GCT)患者,然而 20 % ~ 30 % 的患者在一线化疗后会复发。而对顺铂耐药的患者,长期生存率较低,对这部分人群,GEM 和 L-OHP 的单药都显示出一定的活性,GEM 治疗复发或耐药的 GCT 单药有效率为 17 % 和 19 %,那么将二药联合是否有更强的抗癌性呢。Kollmannsberger 等<sup>[23]</sup>将此方案用于这部分人群,35 例患者中 CR 3 例,PR 13 例,PD 1 例,总有效率 46 %。Bokemeyer 等<sup>[24]</sup>报道 20 例患者,总有效率为 38 %,还包括 1 例 CR,PFS 为 3 个月,毒性可以耐受,主要 3/4 度骨髓抑制。

Pectasides D 等<sup>[25]</sup>对复发和顺铂耐药的精原细胞癌(NGCT)患者进行 I 期临床研究。28 例 NGCT 中,总有效率 32 %,其中 CR 4 例,PR 5 例。但毒副反应较为严重,62 % 的患者出现 3/4 度中性粒细胞减少,其中有 3 例不能耐受而终止治疗。

#### 4 肝胆系统肿瘤

肝癌早期即有肝内播散且多合并肝硬化,就诊时 60 % 以上已失去手术切除机会。因此,多数肝癌有赖于药物治疗,但历来对化学药物治疗肝癌的评价不高。

鉴于 GemOx 方案已在胰腺癌的治疗中显示出高效低毒的特性,Taieb 等<sup>[26]</sup>将 GemOx 方案分为两种情况用于肝癌的治疗,以评价其疗效与毒性反应。21 名患者接受 GemOx-1 的治疗:Gem 1 000

mg/m<sup>2</sup> d1,L-OHP 100 mg/m<sup>2</sup> d2;10 名患者接受 GemOx-2 的治疗:Gem 1 500 mg/m<sup>2</sup> d1,L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> d2,每两周重复一次。在这 31 名患者中,有效 4 例,包括 GemOx-1 中的 3 例和 GemOx-2 中的 1 例,SD 10 例,PD 7 例,PFS 5 个月,OS 12 个月。两组的毒副作用如下:3/4 度血小板减少(18 % vs 40 %),3/4 度中性粒细胞减少(0 vs 30 %),非血液血毒性主要包括腹泻,1 ~ 2 级神经毒性。可见,GemOx-1 方案具有较好的耐受性。Mansourbakht 等<sup>[27]</sup>所报道的原发性肝癌的 I 期临床研究中,32 例患者经 GemOx 方案治疗后,疾病控制率达 77 %,特别指出有 1 例达到 CR。

由于肝细胞癌血供丰富,预后较差,Zhu 等<sup>[28]</sup>采用了 GemOx 联合贝伐单抗的 GemOx-B 方案。30 例患者均为病理确诊的不可手术或已转移的患者。方案如下,第一个双周内:贝伐单抗 10 mg/kg d1,在接下来的四周内:贝伐单抗 10 mg/kg d1、15,GEM 1 000 mg/m<sup>2</sup>、L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> d2、16。结果有效率 20 %,OS 9.6 个月,PFS 为 3 和 6 个月的患者分别占 70 %、48 %,主要毒副反应为 3/4 度的白细胞、中性粒细胞减少,转氨酶一过性升高、高血压和乏力,疗效是令人鼓舞的,因而作者认为 GemOx-B 方案在严密的监测下是安全的,可有效地抑制肿瘤的生长。

胆道肿瘤中良性肿瘤不常见,André<sup>[29]</sup>将 GemOx 方案用于胆道系统肿瘤的多中心 I 期临床研究,将来自四个中心的患者分为两组:A 组作一线化疗,B 组作二线化疗。两组的結果如下:总有效率(36 % vs 22 %),PFS(5.7 vs 3.9 个月),OS(15.4 vs 7.6 个月)。分别有 14 %、9 % 的患者出现 3/4 度中性粒细胞、血小板减少,其余少量患者有恶心、呕吐和周围神经病变。

#### 5 其他肿瘤

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤,北美、北欧是乳腺癌的高发地区,而处于相对低发区的中国,发病率也呈逐年上升的趋势,全身化疗是乳腺癌得到根治的主要手段之一。Caruba 等<sup>[30]</sup>报道的 40 例转移性乳腺癌患者中,多数已呈现出不同程度的耐药,结果 3 例 PR,11 例 SD,OS 为 10.6 个月,并推荐吉西他滨以 1 000 mg/m<sup>2</sup> 的剂量 d1、8 天给药较为合理。Delphine 等<sup>[31]</sup>对乳腺癌作二线化疗:Gem 800 ~ 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1,L-OHP 80 ~ 100 mg/m<sup>2</sup> d2,两周重复,结果 PR 6 例,SD 7 例,PD 10 例,毒性可以耐受。GemOx 作为一种较新的化疗方案,在治疗进展期乳癌方面,呈现出较高的安全性,近一半的人

可以使疾病得以控制。

L-OHP 对胃肠道肿瘤疗效较好,因而一直是结肠癌转移和复发的标准化疗方案,然而其单药效果一直不能令人满意,GEM 单药治疗胃肠道肿瘤尚无经验。裴友好等<sup>[32]</sup>报道 GemOx 方案二线治疗晚期胃肠道肿瘤有一定疗效,且对肠癌的疗效好于胃癌。Ziras 等<sup>[33]</sup>将 GemOx 方案作为结直肠癌的二线化疗,有效率 17.7%,PR 6 例,OS 9.1 个月,TTP 为 2.7 个月,一年生存率 44%。因而作者认为对于一线化疗失败的结直肠癌患者,GemOx 方案可作为二线化疗的选择之一。

此外,Schutte 等<sup>[34]</sup>运用 GemOx 方案用于恶性胸膜间皮瘤二线治疗的 I 期临床研究,25 例患者中,PR 10 例,SD 6 例,PD 9 例,TTP 7 个月,OS 13 个月,一年生存率 60%。毒副反应主要为骨髓抑制、腹泻、恶心、呕吐,但均可耐受。

## 6 结语

目前,GemOx 方案已用于多种肿瘤的二线治疗,广谱抗癌特点较为突出,总体疗效确切,毒性不大,值得深入研究。具体给药方法有两种:双周疗法 GEM 1 000 mg/m<sup>2</sup> iv d1,L-OHP 100 mg/m<sup>2</sup> 4~6 h iv d2;三周疗法 GEM 1 000 mg/m<sup>2</sup> iv,L-OHP 75 mg/m<sup>2</sup> 3~5 h iv d1,8。基于各项研究资料,建议一线治疗的有胰腺癌、膀胱癌及尿路上皮癌、胆系腺癌、恶性胸膜间皮瘤中晚期病例,可试用于原发性肝癌细胞癌肝动脉栓塞前、宫颈癌手术或同期化放疗前的诱导化疗以及胃癌和原发性肝癌中晚期病例。二线治疗可用于非小细胞肺癌、肾细胞癌、精原细胞癌、卵巢癌和一线治疗适用瘤种。此外,Shibata<sup>[35]</sup>报道核苷酸还原酶 M2 表达降低可提高该方案的疗效,从而在基因水平上提出适宜人群。

## 参考文献:

- [1] Prost P, Ychou M, Azria D. Gemcitabine et cancer du pancreas[J]. Bull Cancer, 2002, 89: 91-95.
- [2] Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine Combined With Oxaliplatin in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Final Results of a GERCOR Multicenter Phase Study[J]. Journal of Clinical Oncology, 2002, 20(6): 1512-1518.
- [3] Baize N, Abu Shalaa A, Berthier F, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin is safe and effective in patients with previously untreated advanced pancreatic adenocarcinoma [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2005, 29(10): 1006-1009.
- [4] Airoldi M, Cattel L, Passera R, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma: Clinical and Pharmacokinetic Data[J]. Pancreas, 2006, 32(1): 44-50.
- [5] Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase study[J]. Br J Cancer, 2006, 94

- (4): 481-485.
- [6] Chiang HJ, Wang CC, Cheng AL, et al. Phase I study of bi-weekly gemcitabine followed by oxaliplatin and simplified 48-h infusion of fluorouracil/leucovorin for advanced pancreatic cancer[J]. Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(5): 874-879.
- [7] Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase trial[J]. Clin Oncol, 2005, 23(15): 3509-3516.
- [8] Cappuzzo F, Novello S, De Marinis F, et al. Phase study of gemcitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2005, 93(1): 29-34.
- [9] Faivre S, Le Chevalier T, Monnerat C, et al. Phase and pharmacokinetic study of gemcitabine combined with oxaliplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer and ovarian carcinoma[J]. Ann Oncol, 2002, 13(9): 1479-1489.
- [10] Crino L, Novello S, Marini DF, et al. Gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) chemotherapy as firstline treatment in advanced non-small-cell lung cancer: Preliminary results of a multicenter phase study[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22: 2576.
- [11] Kakolyris S, Ziras N, Vamvakas L, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin combination (GEMOX regimen) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multicenter phase study[J]. Lung Cancer, 2006, 54(3): 347-352.
- [12] 薛圣留, 潘宏铭, 郑宇, 等. GEM 联合铂类化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(3): 257-259.
- [13] 钦志泉, 卢丽琴, 袁国荣, 等. 奥沙利铂联合 GEM 治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 14(6): 336-338.
- [14] 孙清, 华军, 杭晓声, 等. GEM 联合奥沙利铂或顺铂治疗老年人晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(5): 451-453.
- [15] Bidoli P, Stani SC, Mariani L, et al. Phase study of escalating doses of oxaliplatin in combination with fixed dose gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2004, 43(2): 203-208.
- [16] Dieras V, Girre V, Guilhaume MN, et al. Oxaliplatin and ovarian cancer[J]. Bull Cancer, 2006, 93(Suppl 1): 35-39.
- [17] Raspagliesi F, Zanaboni F, Vecchione F, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GemOx) as second-line chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer refractory or resistant to platinum and taxane[J]. Oncology, 2004, 67(5): 376-381.
- [18] Dueñas-González A, López-Graniel C, González A, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin for locally advanced cervical carcinoma[J]. Am J Clin Oncol, 2003, 26(1): 22-25.
- [19] Mir O, Alexandre J, Ropert S, et al. Combination of gemcitabine and oxaliplatin in urothelial cancer patients with severe renal or cardiac comorbidities[J]. Anticancer Drugs, 2005, 16(9): 1017-1021.
- [20] Culine S, Rebillard X, Iborra F, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: a pilot study[J]. Anticancer Res, 2003, 23(2C): 1903-1906.
- [21] Theodore C, Bidault F, Bouvet-Fortea N, et al. A phase

monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine (GemOx) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract[J]. Annals of Oncology,2006,17(6):990-994.

[22] Porta C, Zimatore M, Imarisio I, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with immunotherapy-resistant advanced renal cell carcinoma: final results of a single-institution Phase study[J]. Cancer,2004,100(10):2132-2138.

[23] Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group[J]. Clin Oncol,2004,22(1):108-114.

[24] Bokemeyer C, Beyer J, Metzner B et al. Combination chemotherapy with gemcitabine/ oxaliplatin in patients (pts) with relapsed or cisplatinrefractory germ-cell cancer (GCT) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol,2003,22:389.

[25] Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase study[J]. Ann Oncol, 2004,15(3):493-497.

[26] Taieb J, Bonyhay L, Golli L, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules[J]. Cancer,2003,98(12):2664-2670.

[27] Mansoubakht T, Boige V, Louafi S, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase study[J]. ASCO Annual Meeting Proceedings,2004,22(14):4086.

[28] Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Phase study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Clin Oncol,2006,24(12):1898-1903.

[29] André T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study[J]. Ann Oncol, 2004,15(9):1339-1343.

[30] Caruba T, Cottu PH, Madelaine-Chambrin I, et al. Gemcitabine-oxaliplatin combination in heavily pretreated metastatic breast cancer: a pilot study on 43 patients[J]. Breast J,2007,13(2):165-171.

[31] Delphine B, Frank C, Ioana K, et al. Gemzar-Oxaliplatin: a new combination in advanced breast cancer. 33rd European Symposium on Clinical Pharmacy: Risk Management in Pharmacotherapy[J]. Pharm World Sci,2005,27:A44.

[32] 袁友好, 钟海均, 方美玉, 等. GEM 加奥沙利铂治疗晚期胃肠道肿瘤 31 例近期疗效[J]. 肿瘤学杂志,2004,10(3):175-176.

[33] Ziras N, Potamianou A, Varthitis I, et al. Multicenter phase study of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) as second-line chemotherapy in colorectal cancer patients pretreated with 5-fluorouracil plus irinotecan[J]. Oncology,2006,70(2):106-114.

[34] Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, et al. A multicenter phase study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma[J]. Clin Lung Cancer, 2003,4(5):294-297.

[35] Shibata S, Chow W, Frankel P, et al. A phase study of oxaliplatin in combination with gemcitabine: correlation of clinical outcome with gene expression[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2007,59(4):549-557.

[编辑:安 凤;校对:马福元]

· 简讯 ·

《肿瘤防治研究》杂志网站开通公告

《肿瘤防治研究》杂志网站于 2008 年 1 月 1 日正式开通。网站包括作者投稿、作者查稿、编辑远程办公、审稿专家在线审稿、读者直接在网上查阅本刊等多种功能。

网站的开通,为读者、作者、审者和编者搭建了一个崭新的沟通平台,为国内外广大的医务、科研和医学教育工作者提供了又一个全新的学术园地。我们将充分利用好这一互动平台,为关心和支持我们的广大读者、作者和审者提供更好的服务。

今后与论文有关的事宜请直接通过本刊网站和我们联系。此外,编辑部的有关公告和通知也将直接在网站上发布。如有疑问,请及时与编辑部联系。

网址: <http://www.zlfzyj.com>

电话: 027 - 87670126

《肿瘤防治研究》编辑部

