

吉西他滨在多种肿瘤中的应用

张云嵩, 田莉, 陈田子 综述, 卓文磊 审校

(天津中医药大学附属武清中医院胸外科 301700)

[摘要] 西他滨是一种常用的广谱抗肿瘤药物,它除了是非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、膀胱癌、胆囊胆管癌和恶性胸膜间皮瘤的一线化疗方案推荐用药外,在多种肿瘤中具有明确的治疗作用。本文回顾了吉西他滨在肺癌、胰腺癌、乳腺癌、鼻咽癌、卵巢癌、软组织肿瘤、膀胱癌、宫颈癌及其他肿瘤中的一线、二线治疗或辅助治疗的可选方案,并对常见及少见不良反应加以总结。

[关键词] 肿瘤;吉西他滨;应用

[中图分类号] R730.53

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)20-2724-05

吉西他滨(GEM)是一种人工合成的胞嘧啶核苷衍生物,主要作用于S期。GEM代谢产生吉西他滨二磷酸盐(dFdCDP)与吉西他滨三磷酸盐(dFdCTP),dFdCDP抑制核苷酸还原酶的活性,dFdCTP可与dFdCTP竞争掺入至DNA链中,最终引起细胞凋亡。GEM的半衰期为32~94 min,体内代谢为无活性的双氟脱氧尿苷,99%经尿排泄。2017版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南指出:GEM在多种肿瘤中有明确治疗作用。除胰腺癌和非小细胞肺癌(NSCLC)外,也是乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、膀胱癌、胆囊胆管癌和恶性胸膜间皮瘤的一线化疗方案。本文主要总结了GEM在多种肿瘤中的应用情况。

1 肺癌

针对晚期NSCLC,GEM是一线药物(2017版NCCN指南)。可单用GEM治疗NSCLC,也可联合铂类、多西紫杉醇、长春瑞滨。同时,NCCN指南指出:GEM不仅是鳞癌的重要维持治疗方案,也可用于非鳞癌的维持治疗。英国发起用两种不同剂量顺铂联合GEM治疗NSCLC的Ⅲ期临床试验^[1]。ⅢB/Ⅳ的NSCLC患者接受3周1250 mg/m² GEM(第1、8天)、顺铂80 mg/m² (GC80)或50 mg/m²,或最多4个周期的卡铂AUC6(GCb6)。GC50生存时间中位数是8.2个月,GC80是9.5个月,GCb6为10.0个月。GCb6和GEM相结合的生存时间并未优于80 mg/m²顺铂组。一项Ⅲ期研究显示,1093例未经治疗的东亚地区晚期鳞状细胞肺癌患者,分别用necitumumab+GEM+顺铂(neci+GC)和GEM+顺铂(GC)治疗^[2]。所有患者接受6组3周循环的GEM(第1、8天,1250 mg/m²)和顺铂(第1天,75 mg/m²)。neci+GC组同时接受neci(第1天,8800 mg)至疾病进展或出现严重毒性。与GC组相比,neci+GC组总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)明显延长。建议使用neci+GC治疗,为晚期鳞状NSCLC患者提供生存

优势。

在用GEM+S-1联合治疗晚期NSCLC老年患者(>70岁)的前瞻性研究中^[3],患者口服S-1(40 mg/m²)14 d,每天2次;每周给予GEM(1000 mg/m²,第1、15天)。整体疾病控制率为65.0%。PFS和中位生存期分别为6.4个月和17.8个月,GEM+S-1可能成为晚期NSCLC老年患者一线治疗的可行方案。GEM也可用于小细胞肺癌(SCLC)的二线治疗。Ⅱ期临床试验显示,初始治疗6个月内复发时,则提示对原方案耐药,可以选择GEM单药(2B级证据)。2009年LEE等^[4]对比研究GEM+卡铂(GC)与顺铂+依托泊昔(PE)两种方案治疗SCLC。GC组和PE组中位生存期分别为8.0、8.1个月;两组中位PFS分别为5.9、6.3个月。两组总生存率和PFS并无差别,GC组毒性更易于接受。

PALLIS等^[5]使用GEM联合伊立替康(CPT-11)二线治疗SCLC。患者被分配到IG组(静脉滴注GEM 1000 mg/m²,第1、8天,静脉滴注CPT-11 300 mg/m²,第8天)或CPT-11单药治疗组(静脉滴注300 mg/m²,第1天),21 d为1个周期。结果表明,IG组中位疾病进展时间为3.9个月,I组为1.7个月;两组中位OS无明显差异,分别为6.8、4.6个月。和单用CPT-11相比,CPT-11联用Gem后,其反应率和中位疾病进展时间改善,但OS无改善。此外,一项Ⅱ期临床试验表明,GEM联合紫杉二线治疗SCLC也展现了良好的反应和生存效果^[6]。

2 胰腺癌

2017版NCCN指南指出,单独或联合GEM用于胰腺癌辅助化疗和新辅助化疗、局部进展期胰腺癌化疗、转移性胰腺癌化疗等,将相关治疗可选方案介绍如下。

用于局部进展期胰腺癌化疗的方案有:GEM+清蛋白结合型紫杉醇、GEM+埃罗替尼、GEM+卡培他

滨、GEM+顺铂(BRCA1/BRCA2 mutation)和 GEM 单药使用。对于转移性胰腺癌化疗,选用 GEM+清蛋白结合型紫杉醇、GEM+埃罗替尼、GEM+卡培他滨、GEM+顺铂和 GEM 单药。针对胰腺癌二线化疗,可使用 GEM+清蛋白结合型紫杉醇、GEM+埃罗替尼、单独使用 GEM 和 GEM+顺铂。

ZHANG 等^[7]选取 GEM 单药对比 GEM 联合治疗转移性胰腺癌的随机对照试验进行荟萃分析。发现 GEM 联合治疗能显著改善总生存率, PFS 和总缓解率(ORR: 1.83, $P < 0.01$)。MOORE 等^[8]开展 III 期治疗胰腺癌的临床试验。治疗组: GEM+埃罗替尼, 对照组: GEM+安慰剂, 共 569 例患者。GEM+埃罗替尼组和 GEM 组 PFS 延长分别为 3.75、3.55 个月; 中位 OS 延长分别是 6.24、5.91 个月; GEM+埃罗替尼组 1 年生存率增加 23%, GEM 组为 17%。显示 GEM 联合埃罗替尼治疗胰腺癌有更好的疗效。

OTTAIANO 等^[9]进行了 Meta 分析, 纳入 9 项研究(共 4 564 例患者)来量化 GEM 单药或联合其他靶向治疗胰腺癌的治疗效果。靶向治疗包括: 埃罗替尼、西妥昔单抗、rigosertib、elpamotide、安维汀、阿柏西普、阿西替尼、马赛替尼和 ganitumab。风险比(HR)为 0.998, $P = 0.563$ 。结果显示, 在胰腺癌治疗上, 靶向药物未显著改善生存。

UENO 等^[10]用不同剂量的高效胆囊素 2 受体拮抗剂 Z-360 联合 GEM 治疗转移性胰腺癌。患者每个周期接受 1 000 mg/m² GEM, 每天 2 次, 口服 60 mg (GZ 60 mg), 120 mg, 240 mg Z-360 片或安慰剂(Gem 组)。GZ 60 mg 组 OS 中位数比 GEM 组长 1.3 个月, 死亡风险降低了 19%, 耐受性良好。60 mg Z-360 对改善转移性胰腺癌的毒性低。

对于局部晚期胰腺癌(LAPC), S-1 有系统的治疗作用^[11]。放化疗(CRT)和全身化疗后使用 GEM 和 S-1(GS)诱导治疗。有局部晚期胰腺癌的 30 例患者接受治疗, 中位生存期和 PFS 分别为 21.3 和 12.7 个月, 1、2、3、4 年的总生存率分别为 73.3%、36.7%、23.3%和 16.7%。接受 CRT 的 23 例患者中位生存期为 22.9 个月, 3 年生存率为 30.4%。方案可行, 毒性温和, 有高活性, 促进 LAPC 患者生存。

在治疗转移性胰腺癌的 III 期试验中, 加拿大招募 63 例患者分别用紫杉醇+GEM 和 GEM 单独治疗, 两组 OS 中位数分别为 8.7、6.6 个月, 发现紫杉醇+GEM 是转移性胰腺癌的有效治疗方案^[12]。

3 乳腺癌

复发或转移性乳腺癌治疗, NCCN 指南推荐可用 GEM 单药、GEM 联合紫杉醇或卡铂。SEIDMAN 等^[13]用 GEM+多西他赛(GD)和卡培他滨+多西他赛(CD)相比较治疗转移性乳腺癌。两组间 OS

($HR = 1.02$, $P = 0.824$), PFS ($HR = 1.15$, $P = 0.079$), 客观缓解率(ORR, $P = 0.526$)均无明显差异。2015 年 HU 等^[14]设计了顺铂(CIS)+GEM 对比紫杉醇(PHX)+GEM 治疗转移三阴乳腺癌的 III 期临床试验。选取 18~70 岁受试者 240 例, 平均分配到 CIS+GEM(CIS 75 mg/m², 第 1 天; GEM 1 250 mg/m², 第 1、8 天)和 PHX+GEM 组(PHX 175 mg/m², 第 1 天; GEM 1 250 mg/m², 第 1、8 天)。CIS+GEM 能改善 ORR、PFS, 但不能改善 OS。

II 期临床试验表明, GEM 联合长春新碱是治疗日本复发性或转移性人表皮生长因子受体-2(HER-2)阴性乳腺癌的有效且耐受的方法^[15]。在该研究中, 复发性或转移性 HER2-阴性的乳腺癌患者每 3 周注射 GEM(1 200 mg/m²)、长春新碱(25 mg/m²), 第 1、8 天。该研究的 42 例患者的客观反应率和临床显效率分别为 24%和 43%。PFS 中位数为 4.0 个月, OS 为 11.1 个月。

4 鼻咽癌

针对复发或转移性鼻咽癌, 2014 年 NCCN 提出新建议: 可用顺铂+GEM, 该方案疗效和顺铂+5-氟嘧啶相当。还可单独用 GEM 或选用 GEM+长春瑞滨。一项研究表明, 将 822 例转移性鼻咽癌患者接受以下一线治疗: 顺铂+5-氟嘧啶(PF)、紫杉醇+顺铂(TP)、GEM+顺铂(GP)、紫杉醇+顺铂+5-氟嘧啶(TPF)和博来霉素+顺铂+5-氟嘧啶(BPF), 随后分析其回收率、毒性、长期生存结果和预后影响因素, 短期治疗效果和长期治疗效果均无明显差异, TPF、BPF 化疗毒性更高^[16]。PENG 等^[17]用 GEM 和 S-1(GS)化疗治疗复发、转移性鼻咽癌(II 期临床试验), 采用 GEM(1.0 g/m², 第 1、8 天)和口服 S-1(第 1~14 天, 每天 2 次)化疗治疗, 中位进展时间为 5.8 个月, 中位存活时间为 14.8 个月。1、2 年存活率分别为 64%和 30%。该方案疗效较满意。

5 卵巢癌

在卵巢癌复发治疗中, GEM 有重要地位。NCCN 指南推荐 GEM、卡铂+GEM、卡铂+GEM+贝伐珠单抗应用于复发卵巢癌。2015 年有研究者发起治疗复发卵巢癌 II 期临床试验, 用 GEM+长春瑞滨二线或三线治疗原发性难治性或抗铂类复发性卵巢癌, 其 ORR 为 22.7%, 中位 PFS 为 3.4 个月, OS 为 14.5 个月^[18]。一项用 GEM+奥沙利铂治疗 41 例复发性卵巢癌的 II 期临床试验结果显示, ORR 为 37%, PFS 为 6.8 个月, OS 为 16.5 个月^[19]。另有一项 II 期临床试验, 用 GEM+卡铂+贝伐单抗治疗复发卵巢癌, ORR 为 69%, PFS 为 13.3 个月, OS 为 36.1 个月^[20]。

6 软组织肿瘤

在软组织肿瘤的治疗上, NCCN 指出 GEM 可作

为一线治疗药物单独使用或联合用药。可供选择方案: GEM、GEM + 多西他赛、GEM + 长春瑞滨、GEM + 达卡巴嗪。软组织肉瘤诊治中国专家共识(2015 版)^[21]指出: GEM 是平滑肌肉瘤和血管肉瘤的二线化疗药物。GEM + 多西他赛可作为平滑肌肉瘤和未分化多形肉瘤的二线首选化疗方案, 联合化疗方案较单药有生存优势。CHOI 等^[22]回顾性调查 2009—2014 年 228 例接受 GEM 和多西他赛(GD)联合治疗的软组织肉瘤患者, ORR 为 15.6%(34/218), 平滑肌肉瘤的 ORR 为 26.3%, OS 为 10.3 个月, PFS 为 3.3 个月。GD 治疗对晚期软组织肉瘤尤其是平滑肌肉瘤有较好的疗效。DUCOULOMBIER 等^[23]系统回顾已发表的试验, 发现单独用 GEM 和联合 GEM-多西他赛在子宫及非子宫平滑肌肉瘤的预防使用都较有效(1B; 1)。GEM-多西他赛在未选择的软组织肉瘤的预防上较有效(1B; 1)。

西班牙进行的有关尤文肉瘤的试验验证, GEM 和多西他赛(G/D)在新确诊的高危患者中有较好的疗效^[24]。高危患者(转移性、轴骨盆原发或骨髓微转移)接受 2 个窗口期的 G/D。对 G/D 有客观反应(OR)的患者在完成 mP6 后接受 12 个周期的 G/D。发现 43 例高危患者 5 年总生存率为 55.0%(95%CI: 41%~74%), 无事件生存(EFS)率 50.0%(95%CI: 36%~68%)。标准风险(SR)患者的 5 年 OS 和 EFS 比率为 76.0%(95%CI: 57%~100%)和 71.0%(95%CI: 54%~94%)。18 岁以下的患者 5 年 OS 率为 74.0%(95%CI: 56%~97%), 18 岁以上 OS 率为 31.0%。

7 膀胱癌

针对可手术的膀胱癌, 无论是新辅助或辅助化疗, 4 周期的 GEM + 顺铂都是标准方案。GEM 一线和二线治疗局部进展或转移性膀胱癌。一线治疗首选 GEM + 顺铂, 出现肾功能不全或活动状态差时选择 GEM + 卡铂, 也可选择用 GEM 单药或 GEM + 紫杉醇。二线治疗: 标准治疗包括 GEM 单药, 也可选择 GEM + 紫杉醇或 GEM + 顺铂。GEM 维持治疗用于转移性膀胱癌患者也有相关研究^[25]。对转移性膀胱癌患者进行标准铂-GEM 治疗后, 进行了 GEM 单药维持治疗(1 000 mg/m², 第 1、8 天, 每 3 周)。对 88 例转移性膀胱癌患者进行回顾性评估的结果表明, GEM 维持治疗有助于生存。

8 宫颈癌

2017 年 NCCN 指南指出: 宫颈癌一线化疗中, 包括顺铂 + GEM 方案, 但推荐程度较低(3 类证据); 二线化疗中, 可选择单药 GEM 方案。2009 年 MONK 等^[26]报道了一项用 4 种化疗方案治疗宫颈癌的研究。513 例复发或转移性宫颈癌患者入组, 设立紫杉醇 +

顺铂(PC)为对照组, 其余 3 组分别为长春瑞滨 + 顺铂(VC), GEM + 顺铂(GC), 拓扑替康 + 顺铂(TC)。4 组响应率: PC 为 29.1%, VC 为 25.9%, GC 为 22.3%, TC 为 23.4%; 死亡危险比: VC 为 1.15, GC 为 1.32, TC 为 1.26; PFS 的风险比: VC 为 1.36, GC 为 1.39, TC 为 1.27。VC、GC、TC 的 OS 未优于 PC 组, PC 响应率、PFS 和死亡危险比更好。

9 其他肿瘤

对于其他肿瘤, NCCN 指南推荐以下治疗方案。子宫癌一线治疗可选方案有 GEM 联合多西他赛^[27]或 GEM 单药^[28]。睾丸癌二线治疗可选择 GemOX(GEM + 奥沙利铂); 胸腺癌二线方案可选 GEM 单药; 恶性间皮瘤二线治疗可选 GEM + 顺铂; 弥漫大 B 淋巴瘤二线治疗可选方案: GDP(顺铂 + GEM + 强的松)、GemOX(GEM + 奥沙利铂)或长春瑞滨(Gem + Vin), 可联用利妥昔抗体。二线治疗外周 T 细胞淋巴瘤可选以下联合方案: GDP、GemOX(GEM + 奥沙利铂)、GEM + 长春瑞滨 + 阿霉素(GVD); NKT 淋巴瘤一线方案为 GELOX(Gem + 培门冬酶 + 奥沙利铂); 胆囊癌及胆管癌的一线治疗方案 Gem/Cis, Gem/奥沙利铂, Gem/卡培他滨。GEM + 顺铂方案已在转移或晚期食管癌患者中进行了 II 期临床研究^[29-30], 证实有效, NCCN 尚未推荐。肝癌的治疗选用卡培他滨 + 奥沙利铂、GEM + 奥沙利铂都有一定疾病控制率, 但不改善生存(ESMO 不推荐)。

10 小 结

GEM 是一种广谱抗肿瘤药, 在 NCCN、ESMO 等指南均有推荐。可与铂类、紫杉醇、长春瑞滨、埃罗替尼等药物联合使用。联合应用往往效果更佳, 但不良反应也随之增大。GEM 较为常见的不良反应包括: 呼吸困难, 白细胞、红细胞和血小板计数低, 恶心呕吐, 转氨酶升高, 皮疹, 皮肤瘙痒, 脱发, 血尿和蛋白尿, 有类似流感的症状, 水肿, 发烧, 纳差, 头痛, 睡眠障碍, 疲倦, 咳嗽, 流鼻涕, 腹泻等。更应重视骨髓抑制、过敏反应, 肝肾功能不全者要慎用, 禁与放射治疗同时联合应用。除上述常见的不良反应外, 近年来也报道了一些较为罕见的不良反应, 值得临床工作者加以注意。尤其是心血管系统方面, 有引起冠状动脉缺血(包括冠状动脉痉挛和急性下壁心肌梗死)的报道, 其机制可能与 GEM 引起的内皮功能障碍和冠状动脉血栓形成有关^[31]。此外, GEM 应用还可能导致心肌病^[32]、溶血性尿毒症综合征^[33]、颈动脉炎症^[34]等副作用。另一方面, 上述不良反应的出现有时亦有其积极的一面, 例如 2017 年一项 GEM 于 84 例转移性胰腺癌的回顾性研究中发现, 其并发的化疗诱导中性粒细胞减少症是一个独立的良好预后因子。化疗后, 未发生中性粒细胞减少症的中位生存期仅 170 d, 而发生

1~2 级中性粒细胞减少症的患者生存期达到 301 d, 发生 3 级中性粒细胞减少症的患者生存期达到 406 d, 这从另外一个角度提示予胰腺癌患者足够剂量 GEM 化疗的必要性^[35]。综上所述, GEM 是一种广谱的抗肿瘤药, 但也应熟悉和正视 GEM 的不良反应。才能在临床工作中加以正确应用, 以达到尽可能好的治疗效果。

参考文献

- [1] FERRY D, BILLINGHAM L, JARRETT H, et al. Carboplatin versus two doses of cisplatin in combination with gemcitabine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from a British thoracic oncology group randomised phase III trial[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 83:302-312.
- [2] PARK K, CHO E K, BELLO M, et al. Efficacy and safety of first-line necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin in east Asian patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer: a subgroup analysis of the phase 3, open-label, randomized SQUIRE study[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(4):937-946.
- [3] KAIRA K, YANAGITANI N, SUNAGA N, et al. Prospective exploratory study of gemcitabine and S-1 against elderly patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):1123-1128.
- [4] LEE S M, JAMES L E, QIAN W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer [J]. *Thorax*, 2009, 64(1):75-80.
- [5] PALLIS A G, AGELIDOU A, AGELAKI S A, et al. A multicenter randomized phase II study of the irinotecan/gemcitabine doublet versus irinotecan monotherapy in previously treated patients with extensive stage small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(2):187-191.
- [6] YUN T, KIM H T, HAN J Y, et al. A phase II study of weekly paclitaxel plus gemcitabine as a second-line therapy in patients with metastatic or recurrent small cell lung cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(2):465-472.
- [7] ZHANG X W, MA Y X, SUN Y, et al. Gemcitabine in combination with a second cytotoxic agent in the First-Line treatment of locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(3):309-321.
- [8] MOORE M J, GOLDSTEIN D, HAMM J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the national cancer institute of canada clinical trials group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15):1960-1966.
- [9] OTTAIANO A, CAPOZZI M, DE DIVITIIS C, et al. Gemcitabine mono-therapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials [J]. *Acta Oncol (Madr)*, 2017, 56(3):377-383.
- [10] UENO M, LI C P, IKEDA M, et al. A randomized phase II study of gemcitabine plus Z-360, a CCK2 receptor-selective antagonist, in patients with metastatic pancreatic cancer as compared with gemcitabine plus placebo [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(2):307-315.
- [11] SUDO K, HARA R, NAKAMURA K, et al. Phase II study of induction gemcitabine and S-1 followed by chemoradiotherapy and systemic chemotherapy using S-1 for locally advanced pancreatic cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(1):195-202.
- [12] TEHFE M, DOWDEN S, KENNECKE H, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: Canadian subgroup analysis of the phase 3 MPACT trial [J]. *Adv Ther*, 2016, 33(5):747-759.
- [13] SEIDMAN A D, CHAN S, WANG J, et al. A pooled analysis of gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel in metastatic breast cancer [J]. *Oncologist*, 2014, 19(5):443-452.
- [14] HU X C, ZHANG J, XU B H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBC-SG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2015, 16(4):436-446.
- [15] YAMAMURA J, MASUDA N, YAMAMOTO D, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy in Taxane-Pretreated patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the kinki multidisciplinary breast oncology group (KMBOG) 1015 [J]. *Chemotherapy*, 2017, 62(5):307-313.
- [16] JIN Y, SHI Y X, CAI X Y, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(10):1717-1725.
- [17] PENG P J, OU X Q, LIAO H, et al. Phase II study of gemcitabine plus S-1 chemotherapy in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2016, 8(3):153-159.
- [18] HONG S H, LEE S, KIM H G, et al. Phase II study of gemcitabine and vinorelbine as second- or third-line therapy in patients with primary refractory or platinum-resistant recurrent ovarian and primary peritoneal cancer by the Korean cancer study group (KCSG)_KCSG GY10-10 [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2):212-217.
- [19] VICI P, SERGI D, PIZZUTI L, et al. Gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) as salvage treatment in pretreated epithelial ovarian cancer patients [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32(1):49.

- [20] EISENHAEUER E L, ZANAGNOLO V, COHN D E, et al. A phase II study of gemcitabine, carboplatin and bevacizumab for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2): 262-266.
- [21] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会. 软组织肉瘤诊治中国专家共识(2015 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(4): 310-320.
- [22] CHOI Y J, YUN M S, LIM S H, et al. Gemcitabine and docetaxel combination for advanced Soft tissue sarcoma: a nationwide retrospective study[J]. 2018, 50(1): 175-182.
- [23] DUCOULOMBIER A, COUSIN S, KOTECKI N, et al. Gemcitabine-based chemotherapy in sarcomas: a systematic review of published trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98(98): 73-80.
- [24] MORA J, CASTAÑEDA A, PEREZ-JAUME S, et al. GEIS-21: a multicentric phase II study of intensive chemotherapy including gemcitabine and docetaxel for the treatment of Ewing sarcoma of children and adults: a report from the Spanish sarcoma group (GEIS) [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(6): 767-774.
- [25] KUS T, AKTAS G. Maintenance treatment with gemcitabine have a promising activity on metastatic bladder cancer survival[J]. *Turk J Urol*, 2017, 43(3): 273-278.
- [26] MONK B J, SILL M W, MCMEEKIN D S, et al. Phase III trial of four Cisplatin-Containing doublet combinations in stage IV B, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a gynecologic oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4649-4655.
- [27] HENSLEY M L, BLESSING J A, MANNEL R, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group phase II trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(3): 329-334.
- [28] LOOK K Y, SANDLER A, BLESSING J A, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group (GOG) study[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(2): 644-647.
- [29] URBA S G, CHANSKY K, VAN VELDHUIZEN P J, et al. Gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic or recurrent esophageal carcinoma: a southwest oncology group study[J]. *Invest New Drugs*, 2004, 22(1): 91-97.
- [30] MILLAR J, SCULLIN P, MORRISON A, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in locally advanced/metastatic oesophageal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(10): 1112-1116.
- [31] KATIRCIBASI M T, EKEN A. Gemcitabine-induced coronary vasospasm: a case report[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2017, 45(2): 172-175.
- [32] MOHEBALI D, MATOS J, CHANG J D. Gemcitabine induced cardiomyopathy: a case of multiple hit cardiotoxicity[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(1): 71-74.
- [33] RITCHIE G E, FERNANDO M, GOLDSTEIN D. Rituximab to treat gemcitabine-induced hemolytic-uremic syndrome (HUS) in pancreatic adenocarcinoma: a case series and literature review[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(1): 1-7.
- [34] CHAN A, SONG M, DE GUZMAN LANGIT M R, et al. Carotid artery inflammation associated with gemcitabine-based therapy: a special report[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(14): 2049-2058.
- [35] OTAKE A, TSUJI D, TAKU K, et al. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(8): 1033-1039.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-03-18)

(上接第 2723 页)

- [4] CAO C X, LI G, ZHENG S, et al. Research on the environmental impact factors of hand-foot-mouth disease in Shenzhen, China using RS and GIS technologies[C]. *IEEE International Geoscience and Remote Sensing Symposium*, 2012, 53(60): 7240-7243.
- [5] 陈琦, 邢学森, 吴杨, 等. 湖北省 2009—2015 年手足口病流行病学和病原学分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(4): 441-445.
- [6] 孙焯祥, 徐来荣, 李珊燕, 等. 宁波市鄞州区 2010—2014 年手足口病不同病原季节性流行特征[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2015, 42(5): 325-328.
- [7] 杨绍基, 李兰娟, 任红, 等. *传染病学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 125-130.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2009 版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2010, 19(2): 125-127.
- [9] 杨凯, 魏科, 涂白杰. 2013 年重庆市某区手足口病流行病学特征分析[J]. *国外医学: 医学地理分册*, 2015, 6(2): 120-123.
- [10] 虞玲华, 殷新光, 汪兴菊, 等. 41 例成人手足口病患者的相关特征分析[J]. *中华传染病杂志*, 2013, 31(9): 560-563.
- [11] 杨娟, 燕虹, 阮娇, 等. 武汉市武昌区手足口病控制图法预警模型研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(22): 3101-3102, 3105.
- [12] 王淑霞. 莱西市手足口病流行病学及托幼机构儿童手足口病发病影响因素分析[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(15): 23-26.
- [13] 张科. 重庆市手足口病重症及死亡病例影响因素研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [14] 丁克琴, 易波, 陈奕, 等. 宁波市儿童家长 EV71 疫苗接种认知、态度及影响因素[J]. *预防医学*, 2017, 29(8): 850-854.

(收稿日期: 2017-12-16 修回日期: 2018-02-24)