

紫杉醇在常见妇科恶性肿瘤中的应用

【作者】 吴妙芳 李晶 谢玲玲 钟沅月 卢淮武 林仲秋

中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科 (广州 510100)

【摘要】 紫杉醇是一种新型抗微管类药物,自上市以来,该药就在妇科恶性肿瘤的治疗中得到了广泛应用。FDA已批准紫杉醇用于卵巢癌的一线治疗,而NCCN和FIGO指南也推荐其作为宫颈癌和子宫内膜癌的首选化疗药物。本文对紫杉醇的药理学机制进行了总结,归纳了该药的重要临床试验,着重比较在3种常见妇科恶性肿瘤中不同用药剂量、给药方式和联合用药的效果差异及不良反应,为紫杉醇的临床应用提供参考。

【关键词】 紫杉醇; 宫颈癌; 子宫内膜癌; 卵巢癌; 化疗

【中图分类号】 R453;R737.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -03-0027-05

Paclitaxel in gynecologic malignancies: an update review of the literatures

【Writers】 Wu Miao-fang Li Jing Xie Ling-ling Zhong Yuan-yue Lu Huai-wu Lin Zhong-qiu

【Abstract】 As a mitotic spindle inhibitor, paclitaxel (Taxol, Bristol-Myers Squibb Company, USA) is one of the most commonly used drugs in gynecologic malignancies, with FDA approval for primary or salvage therapy for epithelial ovarian cancer. It is also recommended as first-line adjuvant therapy for cervical cancer and uterine cancer in the NCCN and FIGO guidelines. This article conducted a systemic review for pharmacologic characteristics and clinical trials of paclitaxel by comparing the efficacy and toxicity in different doses, intravenous or intraperitoneal, single-agent or combination therapy in the three common gynecologic malignancies mentioned above, to supply evidence in clinical decision-making.

紫杉醇是从红豆杉属植物太平洋杉(Pacific Yew)树皮中提取的二萜化合物。目前FDA已批准紫杉醇用于卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌的初始和姑息治疗。有研究显示紫杉醇对AIDS相关性Kaposi肉瘤和其他实体肿瘤如宫颈癌、子宫内膜癌也有一定的疗效。

1 紫杉醇在妇科常见恶性肿瘤中的应用

1.1 紫杉醇在卵巢癌中的应用

紫杉醇+铂类是卵巢癌化疗的一线方案,其中以紫杉醇+铂类3周疗最为常用。由于该方案具有外周神经毒性和骨髓抑制等不良反应,近年来,研究者对这种方案进行了多次改良,以求在不降低疗效的同时,降低化疗毒副作用的发生率和严重程度。

1.1.1 紫杉醇+铂类3周疗 紫杉醇+铂类3周疗仍然是目前卵巢癌治疗中的经典方案。

1996年《新英格兰医学杂志》公布的一项随机对照试验中,共有386例接受不满意肿瘤减灭术的Ⅲ期和Ⅳ期卵巢癌患者使用TP方案(紫杉醇+顺铂)和CP方案(环磷酰胺+顺铂)进行化疗。结果显示TP组患者用药后的总缓解率为73%,而CP组为60% ($P=0.01$);无进展生存期在2组中分别为18个月和13个月 ($P<0.001$),生存时间分别为38个月和24个月 ($P<0.001$);TP组患者用药后脱发、中性粒细胞减少、发热、外周神经毒性等不良反应的发生率较高 ($P\leq 0.05$)。该研究在卵巢癌治疗史中具有里程碑式的意义,不但

证实紫杉醇联合铂类药物治疗卵巢癌的效果优于传统方案,也为该方案成为一线治疗方案奠定了基础。

有学者研究了复发性卵巢癌患者使用紫杉醇的效果。研究者共募集 802 例复发性卵巢癌患者,患者既往均接受了铂类为基础的化疗,并在化疗结束 6 个月后复发(铂敏感型)。入组患者随机接受紫杉醇+铂类或铂类联合其他药物化疗。结果显示紫杉醇+铂类组发生死亡的 HR=0.82, 2 组患者生存曲线具有差异($P=0.02$), 患者的 2 年生存率分别为 57% 和 50%、中位生存时间分别为 29 个月和 24 个月。此外,该研究还发现无论患者既往有无紫杉醇使用史,复发后再次使用紫杉醇+铂类方案,仍然有效。

1.1.2 紫杉醇+/-铂类周疗 Katsumata 等^[11]开展的一项大规模 III 期临床研究共招募了 631 例卵巢癌患者。入组患者随机接受紫杉醇($80\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注 1h, d1、8、15)+卡铂(AUC=6, d1) 3 周治疗方案或紫杉醇($180\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注 3h)+卡铂(AUC=6, d1) 3 周治疗方案。结果显示 2 组患者的中位无进展生存期分别为 28 个月和 17.2 个月($P=0.0015$)、3 年总生存率分别为 72.1% 和 65.1%($P=0.03$)。用药后最常见的毒性反应为中性粒细胞减少(92% 对 88%, $P=0.15$) 和 3/4 度贫血(69% 对 44%, $P<0.0001$), 神经毒性反应发生率较低,在 2 组中的发生率分别为 3% 和 7%。值得注意的是,2 组患者因血液系统毒性而终止化疗的发生率分别为 60% 和 43%($P=0.03$)。随后于 2011 年,美国学者通过经济学模型,评价了该项研究的实际意义,发现周疗方案具有更高的性价比。此外,已有证据显示,紫杉醇周疗也对铂类耐药型卵巢癌有效,用药后缓解率可达 10%~20%。2005 年妇科肿瘤协作组(Group of Gynecologic Oncology, GOG)公布了一项研究结果,显示对于紫杉醇+铂类 3 周治疗方案耐药患者,使用紫杉醇周疗($80\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)方案后的缓解率为 20.9%^[12]。对于年龄较大的患者,使用紫杉醇($60\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)+卡铂(AUC=2)可减少毒性反应^[13]。GOG178 中,接受 6~8 个疗程。

化疗后达到临床治愈的卵巢癌患者被随机分为 2 组,一组继续使用紫杉醇 $175\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 4 周疗,共 3 个月,另一组使用该方案但维持 12 个月,结

果显示第 2 组患者的无进展生存率可得到提高。

1.1.3 改变紫杉醇给药方式-腹腔化疗 Armstrong 等^[4]探讨了使用紫杉醇进行腹腔化疗的效果。研究中共招募 415 例接受满意肿瘤减灭术的 III 期卵巢癌患者,入组后随机接受紫杉醇($135\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注 24h, d1)+顺铂($75\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注, d2) 方案或紫杉醇($135\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注 24h, d1)+顺铂($100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 腹腔给药, d2)+紫杉醇($60\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 腹腔给药, d8) 方案进行化疗(均为 3 周疗)。结果显示静脉用药组和腹腔用药组患者的中位无进展生存期分别为 18.3 个月和 23.8 个月($P=0.05$)、总生存时间分别为 49.7 个月和 65.6 个月($P=0.03$)。腹腔化疗患者 3/4 度疼痛、疲倦、血液系统、胃肠道、神经系统毒性的发生率明显高于静脉用药组($P<0.001$)。该研究提示腹腔使用紫杉醇也是安全的。通过改变紫杉醇的给药方式、增加紫杉醇的总用量,该方案会使患者的预后得到改善。

1.1.4 紫杉醇剂量 目前的临床研究中,针对紫杉醇 3 周治疗方案,研究者报道紫杉醇使用剂量为 $135 \sim 180\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。不少研究者希望通过增加紫杉醇的总剂量来改善卵巢癌患者的预后,但有研究发现,3 周治疗方案中将紫杉醇的给药量增加至 $225 \sim 250\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 时,患者的生存率并不能得到显著改善,相反,毒性反应的发生率会增加。

1.1.5 紫杉醇静脉滴注时间 紫杉醇具有神经毒性,有研究报道与顺铂联用时,其神经毒性可增强。目前已有证据显示,紫杉醇静脉滴注 3h 时,血液系统毒性、严重神经病变的发生率可低于静脉维持 24h。因此,没有必要延长紫杉醇的给药时间。

1.1.6 紫杉醇用药疗程数 2006 年 GOG 探讨了疗程数不同时紫杉醇+铂类药物对卵巢癌患者的疗效。研究者在接受满意肿瘤减灭术的 I 期和 II 期高危型卵巢癌(如低分化、透明细胞癌等)患者中比较了 3 个疗程与 6 个疗程紫杉醇+卡铂的疗效与毒副作用,结果发现 2 组患者 5 年复发率分别为 20.1% 和 25.4%,校正后 RR 值为 0.761($P=0.18$)。6 个疗程组患者中 3/4 度神经毒性、

> 2度贫血、4度中性粒细胞减少的发生率较高 ($P < 0.01$)。这一结果提示与3个疗程方案相比, 6个疗程方案并不能降低复发风险, 相反会使毒副作用的发生率增加^[5]。

基于上述研究结果及其他临床试验, 2004年国际妇瘤大会推荐紫杉醇+卡铂, 3周疗、共6个疗程为卵巢癌一线化疗方案。NCCN指南2012版推荐早期卵巢癌患者接受3~6个疗程化疗, 而晚期患者接受6~8个疗程化疗, 建议方案包括: ①紫杉醇($175\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、静脉滴注3h)+卡铂($\text{AUC}=5\sim 7.5$), 3周疗, 共6个疗程; ②紫杉醇($80\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、静脉滴注1h, d1、d8、d15)+卡铂($\text{AUC}=6$, d1), 3周疗, 共6个疗程; ③紫杉醇($135\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、静脉滴注24h, d1)+顺铂($75\sim 100\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、腹腔给药, d2)+紫杉醇($60\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、腹腔给药, d8), 3周疗, 共6个疗程。

1.2 紫杉醇在宫颈癌中的应用

1.2.1 紫杉醇+铂类方案 有研究显示, 放疗期间同期使用TC方案(紫杉醇 $40\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +卡铂 $\text{AUC}=2$, 每周1次, 共6周)进行化疗后, 患者的完全缓解率为91%、3年无进展生存率为70%、总生存率为65%。

近期有研究者通过Meta分析发现, 对病理结果提示有高危因素的宫颈癌患者, 术后联合放、化疗与单纯放疗相比, 5年生存率可提高6%, 其中又以顺铂为基础的同期化疗方案最为有效。2004年GOG169报道了一项Ⅲ期临床试验, 在晚期和复发性宫颈癌患者中比较了顺铂单药化疗和TP方案(紫杉醇+顺铂)的疗效, 2组患者的总缓解率分别为19%和36% ($P=0.002$)、中位无进展生存期分别为2.8个月和4.8个月 ($P < 0.001$), 但2组患者的总生存时间无统计学差异(9.7个月对8.8个月)。使用TP方案后3/4度贫血和中性粒细胞减少症的发生率较高, 但2组患者生存质量结果无统计学差异。后来, GOG179又通过一项Ⅲ期临床试验在294例复发和未控宫颈癌患者中比较了顺铂+拓扑替康和顺铂单药进行化疗的效果, 结果显示2组患者的总缓解率分别为27%和13% ($P=0.004$)、无进展生存期分别为4.6个月和2.9个月 ($P=0.014$)、中位生存时间分别为9.4个月和6.5个月 ($P=0.017$)。据此结果FDA推荐顺铂+拓扑

替康作为晚期宫颈癌患者的首选方案, 但后续研究发现, 紫杉醇+顺铂/卡铂方案具有更方便、毒性更低的特点。GOG204进一步通过Ⅲ期临床研究在513例复发和发生远处转移的宫颈癌患者比较了多种化疗方案(紫杉醇+顺铂、顺铂+拓扑替康、顺铂+吉西他滨、顺铂+长春瑞滨)的效果, 希望发现更为有效的治疗方案, 但最终发现4组患者用药后的总生存率无统计学差异, 其中紫杉醇+顺铂组患者的总生存时间最长。据此结果有研究者建议, 在未确定更有效的化疗方案前, 对于复发/转移性宫颈癌患者, 紫杉醇+顺铂方案仍可作为首选, 毕竟使用该方案后贫血、血小板减少症的发生率较低^[6]。鉴于以上结果, NCCN宫颈癌诊疗指南2011版推荐复发或转移性宫颈癌患者使用紫杉醇+顺铂/卡铂方案化疗。

1.2.2 紫杉醇单药化疗 宫颈癌患者接受紫杉醇单药化疗后的效果差异较大。1996年GOG报道的一项Ⅱ期临床试验共有43例晚期宫颈鳞癌患者接受紫杉醇(3周疗)单药化疗, 用药后总缓解率为17%。

紫杉醇单药治疗效果出现差异可能的原因包括: ①试验样本量小; ②同一期别患者既往治疗史不同, 既往治疗方案存在差异; ③复发、晚期患者在不同研究中所占比例不同, 因此对同一方案, 用药后的反应会存在差异; ④紫杉醇使用剂量和给药时间不同。

1.3 紫杉醇在子宫内膜癌中的应用

大量试验证明, 对于有高危因素的子宫内膜癌患者(淋巴结切除不完整、淋巴转移、低分化或特殊组织类型、 $> 1/2$ 肌层浸润的ⅠC期、Ⅱ期和ⅢA期、Ⅲ期和Ⅳ期), 术后辅助化疗可能会改善她们的预后。GOG107和GOG122报道高危型子宫内膜癌患者接受AP方案(多柔比星+顺铂)化疗后, 可提高生存率和无进展生存率, 据此, NCCN推荐这些患者使用AP方案^[7]。但GOG122及其他研究结果显示, AP方案具有毒副作用发生率高的缺点, 因此, 寻找疗效更好、毒副作用更小的方案是后续研究的重点。

1.3.1 紫杉醇+多柔比星+/-顺铂 GOG163在晚期和复发性子宫内膜癌患者中比较了顺铂+多柔比星方案和紫杉醇+多柔比星方案的效果, 所有入组患者既往均无化疗史。结果显示2组患者用药后的总

缓解率(40%对43%)、无进展生存期(7.2个月对6个月)和总生存时间(12.6个月对13.6个月)均无统计学差异。而在GOG177报道的一项Ⅲ期临床试验中,研究者在273例晚期和复发性子宫内膜癌患者中比较了AP方案(多柔比星+顺铂)和TAP方案(多柔比星+顺铂+紫杉醇)的效果,结果发现TAP组患者用药后的缓解率为57%、AP组为34% ($P < 0.01$), 2组患者无进展生存期分别为8.3个月和5.3个月 ($P < 0.01$), 总生存时间分别为15.3个月和12.3个月 ($P = 0.037$); 2组患者用药后血液系统毒性反应的发生率分别为2%和3%, TAP组3度神经毒性的发生率为12%, 2度神经毒性为27%, 大多数患者在2个疗程后开始出现神经系统病变, 而AP组分别为1%和4%。根据上述结果, 研究者认为TAP方案可提高缓解率、无进展生存率和总生存率, 但该方案可增加发生外周神经病变的风险, 这限制了TAP方案成为标准化疗方案。2009年GOG进一步在包括多种病理类型的Ⅲ/Ⅳ期子宫内膜癌患者中比较了手术+放疗后使用AP或TAP方案的疗效, 结果显示TAP方案并不能延长患者的无复发生存时间, 且会使毒副作用的发生率增加, 如骨髓抑制、周围神经病变和肌肉疼痛等^[8]。

GOG177在2004年公布了试验结果, 其与2009年GOG的研究结果差异较大。可能的原因包括选择偏倚、无进展生存时间计算方法不同等, 但已有多项研究证实TAP方案会增加不良反应的发生率, 因此, 寻找疗效确切、不良反应少的化疗方案仍是晚期/复发性子宫内膜癌治疗中的当务之急。

1.3.2 紫杉醇+卡铂/顺铂 TC(紫杉醇 $175\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ +卡铂 $\text{AUC}=5$)方案具有无需水化、可门诊进行的优点。2007年来自Sloan-Kettering癌症中心的研究者回顾了85例接受TC方案进行化疗的晚期/复发性子宫内膜癌患者, 报道的总缓解率为43%、中位无进展生存期为5.3个月、中位生存时间为13.2个月。与GOG177报道的AP方案相比, 该方案效果较好, 而与TAP方案相比较, 效果则较差。使用该方案后, 2/3度神经系统病变的发生率为16%、过敏反应的发生率为5%, 未出现严重并发症, 因毒副作用严重而停止化疗的发生率为8.2%。而GOG177报道使用

AP方案进行化疗后, 因毒性反应而终止化疗的发生率为9%, TAP方案则高达24%^[9]。其他针对TC方案的研究中, 研究者报道的缓解率和毒性反应发生率差异较大, 这主要与样本量差异大、入组患者存在差异、化疗方案剂量、给药方法不一有关。而有学者报道晚期/复发性子宫内膜癌患者使用紫杉醇+顺铂方案后, 缓解率可达67%。

紫杉醇+卡铂周疗已有多项研究表明, 与3周疗相比, 子宫内膜癌患者接受紫杉醇周疗, 不影响预后, 同时毒副作用的发生率会显著降低。美国学者在13例晚期或复发性子宫内膜癌患者中评价了紫杉醇($80\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)+卡铂($\text{AUC}=2$)周疗的效果, 发现用药后患者的总缓解率为62%, 中位无进展时间和总生存时间分别为5.5个月和15.4个月; 贫血的发生率为64%(7%为3度贫血)、中性粒细胞减少症的发生率为43%(21%为3/4度)、3/4度血小板减少症的发生率为7%^[10]。

1.3.3 紫杉醇单药化疗 由于紫杉醇单药化疗对卵巢癌患者有效, 据此, GOG开展了一系列试验, 评估了紫杉醇单药对于子宫内膜癌的治疗效果。

GOG129-C报道难治性或晚期子宫内膜癌患者接受紫杉醇单药化疗后, 总缓解率为28%, 其中完全缓解率达6.5%。GOG报道的另一项Ⅱ期试验共有30例既往无化疗史的晚期和复发性子宫内膜癌患者接受紫杉醇($250\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注24h)单药治疗。用药后患者的总缓解率为35.7%, 其中完全缓解率为14.3%、部分缓解率为21.4%; 3/4度白细胞减少症、血小板减少症的发生率分别为60%和6.7%。

现有的临床研究均提示, 对于晚期和复发性子宫内膜癌患者, 紫杉醇是一种有效的化疗药物。但由于目前研究数量较少、样本量小、无标准用药方案作为对照, 紫杉醇对于晚期和复发性子宫内膜癌的确切疗效仍有待于进一步评估。

1.4 紫杉醇在其他妇科肿瘤中的应用

紫杉醇可用于卵巢恶性生殖细胞肿瘤的二线化疗。在性索间质肿瘤中, 由于铂类为基础的化疗方案存在毒副作用大的缺点, 越来越多患者和妇科肿瘤医生尝试使用紫杉醇进行治疗。已有多项试验证明紫杉醇对该类患者有效。

GOG 报道的一项Ⅲ期临床试验发现, 与单独使用异环磷酰胺相比, 紫杉醇+异环磷酰胺可延长子宫癌肉瘤患者的生存时间(13.5个月对8.4个月)。

对于其他妇科恶性肿瘤, 由于相关研究样本量较小且多以回顾性为主, 存在偏倚的可能性很大, 因此, 紫杉醇的疗效无法得到合理评估, 本文也不再对此进行赘述, 读者若有兴趣可参阅相关文献或专著。

2 紫杉烷类药物

由于紫杉醇具有骨髓抑制、外周神经毒性、过敏反应需预处理等缺点, 近年来, 研究者致力于研究、开发相对于紫杉醇疗效更佳、毒副作用更少的新型紫杉烷类药物。

2.1 白蛋白结合型紫杉醇

白蛋白结合型紫杉醇(Abraxane, ABI-007)是一种结合了蛋白质的紫杉烷类药物。作用机制与紫杉醇相同。FDA已批准上市, 推荐用于治疗发生远处转移且其他治疗方法均失败的乳腺癌, 也可用来治疗辅助化疗结束6个月内发生复发的病例。一项Ⅲ期临床试验发现其疗效优于使用蓖麻油处理后的紫杉醇, 且毒性更低。已有研究者在妇科肿瘤(如卵巢肿瘤、宫颈癌)患者中评价该药的疗效, 但目前研究较少。

2.2 紫杉醇脂质体

与紫杉醇以蓖麻油为载体不同, 紫杉醇脂质体是以脂质体为载体, 期望达到减少过敏反应的目的, 但使用时仍应进行预处理, 预防过敏。可用于卵巢癌的一线化疗、乳腺癌和非小细胞肺癌。

2.3 多烯紫杉醇

多烯紫杉醇(Docetaxel, Taxotere)是一种半合成紫杉醇类似物。FDA已批准上市, 主要用于放疗后复发的局部晚期乳腺癌或转移性乳腺癌和局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者接受含铂方案化疗后复发者。

多烯紫杉醇对多种实体肿瘤都有显著活性, 包括对铂类敏感和耐药的卵巢上皮癌, NCCN2011版指南推荐多烯紫杉醇($60 \sim 75 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注1h)+卡铂($\text{AUC}=5 \sim 6$)3周疗共6个疗程, 而在宫颈癌的治疗中, 目前GOG尚处于Ⅱ期临床试验。多个文献显示对紫杉醇耐药的卵巢癌患者, 使用多烯紫杉醇可获得22%~38%的缓解率。

【参考文献】

- [1] Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 374: 1331-1338.
- [2] Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2006, 101: 436-440.
- [3] Pignata S, Breda E, Scambia G, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 66: 229-236.
- [4] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 34-43.
- [5] Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2006, 102: 432-439.
- [6] Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 4649-4655.
- [7] Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 36-44.
- [8] Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112: 543-552.
- [9] Sovak MA, Dupont J, Hensley ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17: 197-203.
- [10] Secord AA, Havrilesky LJ, Carney ME, et al. Weekly low-dose paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical and endometrial cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2007, 12: 31-36.