

# 晚期胰腺癌内科治疗的研究进展

赵亚东, 杨金坤, 赵爱光

## ■背景资料

由于胰腺癌起病隐匿, 早期无特异性症状, 临床确诊时已达晚期, 失去手术根治的机会, 探寻应用于晚期胰腺癌治疗的新药以及新的治疗方案是延长晚期胰腺癌患者生存期并改善其生活质量的关键之一。

赵亚东, 杨金坤, 赵爱光, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

赵亚东, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗消化系统恶性肿瘤的研究。

上海市级医院新兴前沿技术基金资助项目, No. SHDC12010120  
作者贡献分布: 本文综述由赵亚东完成; 杨金坤与赵爱光审核。

通讯作者: 杨金坤, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。

jinkunyang@126.com

电话: 021-64385700

收稿日期: 2012-05-06 修回日期: 2012-07-05

接受日期: 2012-08-11 在线出版日期: 2012-09-08

## Advances in medical treatment of advanced pancreatic cancer

Ya-Dong Zhao, Jin-Kun Yang, Ai-Guang Zhao

Ya-Dong Zhao, Jin-Kun Yang, Ai-Guang Zhao, Department of Oncology (Division I), the Affiliated Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: the Municipal-level Hospitals Emerging Fronts Projects of Shanghai, No. SHDC12010120

Correspondence to: Jin-Kun Yang, Chief Physician, Department of Oncology (Division I), the Affiliated Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. jinkunyang@126.com

Received: 2012-05-06 Revised: 2012-07-05

Accepted: 2012-08-11 Published online: 2012-09-08

## Abstract

Chemotherapy is currently an important means of treating advanced pancreatic cancer. Gemcitabine is a chemotherapeutic agent for the first-line treatment of advanced pancreatic cancer. Some progress has been made to improve survival in patients with advanced pancreatic cancer with gemcitabine-based combination chemotherapy regimens. FOLFIRINOX is the first non-gemcitabine regimen whose efficacy has been demonstrated to be superior to gemcitabine in selected patients. In addition, the development of a variety of targeted drugs (including cytotoxic drugs and biological drugs) has brought a new prospect to the treatment of pancreatic cancer. In this article, we will review recent advances in chemotherapy and targeted therapy of pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic cancer; Chemotherapy; Tar-

geted therapy

Zhao YD, Yang JK, Zhao AG. Advances in medical treatment of advanced pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(25): 2370-2376

## 摘要

化疗是目前晚期胰腺癌内科治疗的重要手段。吉西他滨(gemcitabine, GEM)为治疗晚期胰腺癌的一线药物, 以其为基础的联合治疗方案在不断探索中, 并取得一定进展。FOLFIRINOX方案成为首个经选择患者的、疗效优于GEM的非GEM方案。随着研究的深入, 多种靶向药物的出现(包括细胞毒药物或生物靶向药物)给胰腺癌的治疗带来了希望。本文将对胰腺癌的化疗和靶向治疗作一总结, 以供临床参考。

关键词: 胰腺肿瘤; 化疗; 靶向治疗

赵亚东, 杨金坤, 赵爱光. 晚期胰腺癌内科治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(25): 2370-2376

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2370.asp>

## 0 引言

胰腺癌是消化系常见的恶性肿瘤之一, 具有起病隐匿、恶性程度高、手术切除率低、传统放化疗不敏感的特点, 预后极差。在美国2012年<sup>[1]</sup>预计有43 920新发病例, 约有37 390人死于胰腺癌。这意味着其成为第11大最常见的新发癌症的原因, 而在恶性肿瘤致死率中排第4位, 发病率与死亡率突出的不成比例。此外, 不像大多数癌症(如肺癌、结肠癌、前列腺癌和乳腺癌), 其死亡率都在下降, 而胰腺癌的死亡率相对稳定。大多数患者在明确诊断时已达晚期, 失去手术治疗的机会, 其中位生存期仅为5-7 mo<sup>[2]</sup>, 5年生存率仅为5.1%<sup>[3]</sup>。近年来晚期胰腺癌的内科治疗越来越受到重视, 本文将对胰腺癌的化疗和靶向治疗作一总结, 以供临床参考。

## 1 化疗

### 1.1 单药化疗

1.1.1 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU): 在吉西

## ■同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

他滨(gemcitabine, GEM)出现之前, 5-FU作为晚期胰腺癌化疗的唯一选择长达20余年. 2003年的美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上公布了一个包括9项临床试验的系统回顾和荟萃分析<sup>[4]</sup>, 显示了以5-FU为基础化疗较最佳支持治疗在总生存期(overall survival, OS)上显示了积极的结果(6.38 mo vs 3.87 mo,  $P < 0.0001$ ).

1.1.2 GEM: Burris等<sup>[5]</sup>进行了一项随机对照III期临床研究, GEM与5-FU比较, 共126例晚期胰腺癌患者随机分配入组. GEM组: GEM(1 000 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注, 第1个疗程1次/wk, 连用7 wk休1 wk, 从第2疗程起每用3 wk休1 wk). 5-FU组: 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, 1次/wk. 主要疗效指标包括: 临床获益反应、疼痛的缓解、KPS评分和体质量. 结果GEM组在临床获益率(23.8% vs 4.8%,  $P = 0.0022$ )、中位生存期(5.65 mo vs 4.41 mo,  $P = 0.0025$ )和1年生存率方面(18% vs 2%)均优于5-FU, 可以认为GEM在缓解疾病相关症状及改善生存方面优于5-FU. 鉴于此, 1997年美国FDA批准GEM作为胰腺癌的一线化疗用药. 从此, 在临床研究中, 以GEM为基础的联合化疗大量展开.

GEM固定剂量率给药(fixed dose rate, FDR): 有研究显示GEM的输注率与其疗效存在相关性. 一项前瞻性的II期试验中, 92例局部晚期和转移性胰腺癌患者随机接受GEM(2 200 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注>30 min)或GEM+FDR(1 500 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注>150 min)第1、8和15天, 每4 wk为1周期. 结果GEM+FDR可获得更好的生存期(8 mo vs 5 mo,  $P = 0.013$ ), 但出现了较严重的不良事件, 主要为血液学毒性<sup>[6]</sup>. 然而随后在一项针对晚期胰腺癌患者的III期临床研究(ECOG-6201)中<sup>[7]</sup>, GEM+FDR却未能显示明显的生存获益(6.2 mo vs 4.9 mo). 所以未来仍需进一步研究, 以获得更多临床数据支持.

1.1.3 替吉奥(S-1): S-1是一种氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂<sup>[8]</sup>, 它包括替加氟(tegafur, FT)和以下2类调节剂: 吉美嘧啶(gimeracil, CDHP)与奥替拉西(oteracil potassium, Oxo). 其3种组分的作用如下: FT是5-FU的前体药物, 具有优良的口服生物利用度, 能在活体内转化为5-FU. CDHP能够抑制在二氢嘧啶脱氢酶作用下从FT释放出来的5-FU的分解代谢, 有助于长时间维持血液和肿瘤组织中5-FU的有效浓度, 从而取得与5-FU持续静脉输注类似的疗效. Oxo能够阻断5-FU的磷酸化, 口服给药之后, Oxo在胃肠组织中具有很高的分布

浓度, 从而影响5-FU在胃肠道的分布, 进而降低5-FU的毒性作用<sup>[9]</sup>. 多年的临床应用证明, S-1是安全有效的抗癌药物. 两项II期试验表明S-1对于初治的晚期胰腺癌患者是有效且耐受性良好的<sup>[10,11]</sup>. 2011年ASCO会议报道了一项随机、开放的III期临床试验(GEST)<sup>[12]</sup>, 共834例不能手术切除的体能状态良好的晚期胰腺癌患者随机接受GEM(1 000 mg/m<sup>2</sup>, 第1、8和15天, 每4 wk重复)、S-1(80/100/120 mg/d, 基于体表面积, 第1-28天, 每6 wk重复)和GS(GEM 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 第1和8天; S-1 60/80/100 mg/d, 基于体表面积, 第1-14天, 每3 wk重复). 结果证实S-1在OS方面并不劣于GEM(9.7 mo vs 8.8 mo,  $P = 0.0003$ ), 反应率分别为21.0%和13.3%. 3/4级毒性反应方面, GEM主要为血液学毒性(中性粒细胞减少41.0% vs 8.8%, 血小板减少11.0% vs 1.5%), 而S-1则主要为消化系统反应(厌食7.3% vs 11.4%, 腹泻1.1% vs 5.5%). 这是第一次显示口服S-1具有与GEM相似的疗效和耐受性的III期试验, 因此, 其作为一线方案治疗胰腺癌值得进一步研究.

## 1.2 联合化疗

1.2.1 FOLFIRINOX: Conroy等<sup>[13]</sup>进行了一项随机的III期临床研究, 比较FOLFIRINOX(5-FU[F], 亚叶酸钙[LV], 伊立替康[I], 奥沙利铂[O])与GEM治疗转移性胰腺癌(metastatic pancreatic cancer, MPA)的临床疗效. 将88例体力状态良好的转移性胰腺癌患者随机分入FOLFIRINOX组: (O 85 mg/m<sup>2</sup>+I 180 mg/m<sup>2</sup>+LV 400 mg/m<sup>2</sup>+F 400 mg/m<sup>2</sup>快滴均为第1天+F 2 400 mg/m<sup>2</sup> CIV 46 h, 每2 wk一次); GEM组: (1 000 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注, 第1个疗程1次/wk, 连用7 wk休1 wk, 从第2疗程起每用3 wk休1 wk). 结果显示FOLFIRINOX方案在客观反应率(27.6% vs 10.9%,  $P = 0.0008$ )、中位无进展生存期(6.4 mo vs 3.4 mo,  $P < 0.0001$ )和中位总生存期方面(10.5 mo vs 6.9 mo,  $P < 0.001$ )均明显优于GEM单药方案. 为了进一步验证FOLFIRINOX方案的有效性和安全性, Conroy等<sup>[14]</sup>将342例转移性胰腺癌患者随机分入FOLFIRINOX组和GEM组, 结果显示FOLFIRINOX方案在客观反应率(31.6% vs 9.4%,  $P < 0.001$ )、中位无进展生存期(6.4 mo vs 3.3 mo, HR: 0.47, 95%CI: 0.37-0.59;  $P < 0.001$ )和中位总生存期方面(11.1 mo vs 6.8 mo, HR: 0.57, 95%CI: 0.45-0.73,  $P < 0.001$ )均显著优于GEM单药, 然而FOLFIRINOX方案的3/4级毒性反应包括: 中性粒细胞减少45.7%、中性粒细胞减少伴发热5.4%、血小

## ■研发前沿

建立和应用合适的高通量筛查策略来寻找新的功能性相关靶点, 以及采用合适的临床前体内模型模拟人体环境来验证假设的体内治疗靶点正成为新的研发重点.

## ■相关报道

尽管厄洛替尼联合吉西他滨(GEM)治疗晚期胰腺癌得到了一定的生存获益,然而2010年ASCO胃肠道癌症研讨会报道厄洛替尼单药治疗胰腺癌完全失去了这一微弱的生存优势。

板减少9.1%、腹泻12.7%、感觉神经病变9.0%以及2级的脱发,其发生率高于GEM单药方案。尽管FOLFIRINOX方案有较高的不良事件发生率,显著延长了生活质量恶化的时间,但仍不失为体力状态好的晚期胰腺癌患者的最佳选择。在未来研究中,可以考虑将FOLFIRINOX方案优化并简化,以期降低其毒性反应。

1.2.2 GEM+CAP: 多项小样本的Ⅱ期临床研究证实, GEM+卡培他滨(capecitabine, CAP)对晚期胰腺癌患者有良好的疗效<sup>[15,16]</sup>。2010年Cunningham等<sup>[17]</sup>报道的一项多中心随机对照Ⅲ期临床研究,比较GEM+CAP组与GEM单药组的临床获益反应和生活质量。包括2002-2005年英国75家医院共533例晚期胰腺癌患者,随机分入GEM+CAP组: GEM 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注30 min, 1次/wk, 用3 wk休1 wk, CAP 830 mg/m<sup>2</sup>, 口服, 2次/d, 连用3 wk休1 wk。GEM组: GEM 1 g/m<sup>2</sup>, 静脉滴注30 min, 第1个疗程1次/wk, 连用7 wk休1 wk, 从第2疗程起每用3 wk休1 wk。血清糖类抗原19-9(CA 19-9)和疼痛每6 wk评估1次, 生活质量和影像学检查每12 wk评估1次。结果显示GEM+CAP组在客观反应率(19.1% vs 12.4%,  $P = 0.03$ )、中位无进展生存期(5.3 mo vs 3.8 mo,  $P = 0.004$ )和中位总生存期方面(7.1 mo vs 6.2 mo,  $P = 0.08$ )优于GEM组, 且两组的耐受性良好。毒性反应方面, 中性粒细胞减少GEM+CAP组35% vs GEM组22%, 恶心、呕吐、腹泻和口腔炎两组的发生率相似。所以, 该项研究和其他已发表的Ⅲ期临床研究<sup>[18]</sup>结果一样, GEM+CAP方案患者生存获益明显, 中位总生存期亦有改善趋势, 生活质量无明显影响, 毒性反应尚在可接受范围, 该方案可以考虑作为晚期胰腺癌的一线治疗方案。

1.2.3 GEM+S-1: Kim等<sup>[19]</sup>进行的一项Ⅱ期临床试验, 研究GEM+S-1(GS)作为一线方案治疗晚期胰腺癌患者的安全性和有效性, 研究者将22例经病理证实, 有可测量病灶的晚期胰腺癌患者施以GS方案, 具体为S-1(30 mg/m<sup>2</sup>口服, 2次/d, 第1-14天)和GEM(1 000 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注30 min, 第8、15天), 每3 wk重复1次, 直至疾病进展或出现无法耐受的毒性反应。结果显示疾病控制率为27.3%(所有的均为部分缓解), 中位疾病进展时间为4.6 mo (95%CI: 2-7.2 mo), 中位总生存期为8.5 mo(95%CI: 6.8-10.1 mo), 1年生存率估计为27.3%, 而未显示严重的不良反应, 3/4级血液学不良反应为中性粒细胞减少(9.1/9.1%)和贫血(4.5/0%)。非血液学不良反应主要为消化系

反应, 患者尚可耐受。在两项多中心随机Ⅱ期临床研究中, GS方案较单药方案在客观反应率、疾病控制率、中位无进展生存时间和中位总生存期方面均有明显优势<sup>[20,21]</sup>。而在GEST试验<sup>[12]</sup>中, 有454例患者分别接受GEM和GS治疗, 结果在OS方面却未显示明显差异(8.8 mo vs 10.1 mo,  $P = 0.15$ ), 无进展生存期方面差异则有统计学意义(4.1 mo vs 5.7 mo,  $P < 0.0001$ ), 反应率分别为13.3%和29.3%。此外在改善生活质量方面GS亦有明显的优势( $P = 0.003$ )。这项试验表明, GS方案有助于更好的提高生活质量, 但该方案的有效性仍需要进一步研究。

1.2.4 GEMOX: 2005年Louvret等<sup>[22]</sup>报道了一项多中心随机对照Ⅲ期临床研究, 比较GEM+奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)组与GEM单药组对晚期胰腺癌患者的临床疗效和毒性反应, 共313人纳入。结果发现GEMOX组在客观反应率(26.8% vs 17.3%,  $P = 0.04$ )、无进展生存期(5.8 mo vs 3.7 mo,  $P = 0.04$ )、临床获益率(38.2% vs 26.9%,  $P = 0.03$ )以及中位总生存期方面(9.0 mo vs 7.1 mo,  $P = 0.13$ )优于GEM单药组。毒性反应方面, 两组整体而言耐受性良好, 无毒性死亡发生。GEMOX组较GEM单药组, 3/4级毒性反应包括血小板减少(14.0% vs 3.2%,  $P = 0.007$ )、呕吐(8.9% vs 3.2%,  $P = 0.03$ )、感觉神经症状(19.1% vs 0%,  $P = 0.001$ )。这些结果证实了GEMOX的有效性和安全性, 但这项研究未能证明与GEM单药相比有显著的生存获益。同样Poplin等<sup>[7]</sup>报道的一项多中心随机对照Ⅲ期临床研究(ECPG-6201), GEMOX与GEM单药相比也未能显著延长患者的总生存期。

1.2.5 GTX: GTX(GEM+多烯紫杉醇, Docetaxel+CAP)联合方案<sup>[23]</sup>, 一项Ⅱ期随机临床试验<sup>[24]</sup>证实其是安全有效的, 值得进一步探索。在一项小样本的转移性胰腺癌患者接受GTX联合方案治疗的研究中<sup>[25]</sup>, 其总体缓解率为29%(所有病例均为部分缓解), 另外有31%患者的肿瘤表现为轻度缓解或疾病稳定状态。所有的患者的中位生存期为11.2 mo, 而获得部分缓解的患者其中位生存期为13.5 mo。然而, 遗憾的是该方案的毒性反应显著, 3/4级白细胞减少的发生率为14%, 3/4级血小板减少的发生率为14%, 3/4级贫血为9%。De Jesus-Acosta等<sup>[26]</sup>进行一项GTX方案的多中心回顾性分析, 共有154例经病理证实的局部晚期或转移性胰腺癌的病例被施以GTX方案, 具体为: CAP 750 mg/(m<sup>2</sup>·d), 分2次剂量口服, 第1-14天, GEM

750 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注>75 min, 第4、11天, 多西紫杉醇30 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 第4、11天, 每3 wk重复, 直到病情恶化、毒性反应较剧烈或患者不能耐受为止。研究发现, 接受该方案初次治疗的患者( $n = 75$ ), 中位生存期为11.6 mo, 1年生存率为46%, 其中转移性和局部晚期胰腺癌患者的中位生存期分别为11.3 mo和25.0 mo, PS评分成为改善生存的唯一相关因素。当GTX方案作为二线方案或补救方案时( $n = 79$ ), 中位生存期为5.7 mo, 1年生存率为32%, 其中转移性和局部晚期胰腺癌患者的中位生存期分别为5.7 mo和16.2 mo, 之前的手术治疗与改善生存密切相关, 而任何的3/4级毒性反应是一个生存不利因素。另外154例患者中部分缓解达11%, 62%的患者病情稳定。毒性反应方面主要为: 中性粒细胞减少、ALT升高和需要住院治疗。3/4级血液学和非血液学毒性分别为41%和9%。可以看出GTX方案的一线或二线治疗, 对于转移性和局部晚期胰腺癌患者都有明显的生存获益。

## 2 靶向治疗

**2.1 EGFR酪氨酸激酶抑制剂** 酪氨酸激酶与细胞内的信号传导有关, 抑制酪氨酸激酶活性可以抑制肿瘤细胞的生长。有研究表明胰腺癌中人工型表皮生长因子受体1(epidermal growth factor receptor 1, EGFR1)过度表达<sup>[27,28]</sup>通常预后较差<sup>[29,30]</sup>。Moore等<sup>[31]</sup>在全球范围进行了一项双盲的、安慰剂对照的III期临床研究, 研究HER-1及EGFR1酪氨酸激酶抑制剂-厄洛替尼(erlotinib)在晚期胰腺癌中的应用, 共569例进展期胰腺癌患者按1:1的比例随机分配入GEM+厄洛替尼组(100 mg/d或150 mg/d口服)和GEM+安慰剂组。主要终点指标为OS。结果显示, GEM+厄洛替尼组能够显著延长OS(6.24 mo vs 5.19 mo, HR: 0.82, 95%CI: 0.69-0.99 mo,  $P = 0.038$ ); 1年总生存率分别为23%和17%( $P = 0.023$ ); 无进展生存期亦显著延长(HR: 0.77, 95%CI: 0.64-0.92 mo,  $P = 0.004$ ); 客观应答率无明显区别。GEM+厄洛替尼组不良反应如皮疹和腹泻有所增加, 但均为1-2级, 患者可耐受。该研究为目前惟一GEM合用靶向药物能够显著提高进展期胰腺癌患者生存获益的方案, 其中厄洛替尼的推荐剂量为100 mg/d。最近的一项III期试验<sup>[32]</sup>比较了GEM和厄洛替尼联用或不联用贝伐珠单抗治疗转移性胰腺癌的疗效, 结果显示联合贝伐珠单抗并未改善总生存期, 不过将贝伐珠单抗加入GEM/厄

洛替尼联合方案可带来无进展生存期方面的显著获益。

**2.2 EGFR单克隆抗体** 西妥昔单抗(cetuximab)是一种EGFR单克隆抗体, 可与表达于正常细胞和多种癌细胞表面的EGF受体特异性结合, 并竞争性阻断EGF和其他配体, 通过对与EGF受体结合的酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)的抑制作用, 阻断细胞内信号转导途径, 从而抑制癌细胞的增殖, 诱导癌细胞的凋亡, 减少基质金属蛋白酶和EGF的产生<sup>[33]</sup>。Philip等<sup>[34]</sup>开展了一项随机对照III期临床研究, 745例不能手术切除的局部晚期或转移性胰腺癌患者被随机分配接受GEM单独或GEM联合西妥昔单抗治疗。观察的主要终点是总生存期。次要终点包括无进展生存期, 治疗失败时间, 客观反应率和毒性反应。结果在平均存活时间方面, GEM联合西妥昔单抗组为6.3 mo, 而GEM单药组为5.9 mo( $P = 0.23$ )。在客观反应率和无进展生存期方面两组相似。在治疗失败时间上, GEM联合西妥昔单抗组长于GEM单药组( $P = 0.006$ ), 但仅为2 wk。此外, 在缓解疼痛和改善情绪方面, 两种方案无明显差异, 提示西妥昔单抗在提高患者生活质量上作用有限<sup>[35]</sup>。虽然该研究未能证明GEM联合西妥昔单抗对于晚期胰腺癌患者有明显的生存获益, 但仍不能否定抗EGFR治疗策略的潜在作用, 未来值得继续探索研究。

**2.3 VEGF单克隆抗体** 贝伐珠单抗(bevacizumab)是一种重组的人源化单克隆抗体, 可以选择性地与人血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合并阻断其生物活性, 从而抑制肿瘤血管内皮细胞增殖和血管形成<sup>[36]</sup>。在一项多中心的II期试验<sup>[37]</sup>中GEM联合贝伐单抗治疗晚期胰腺癌患者产生了21%的应答率、中位无进展生存期为5.4 mo、中位总生存期8.8 mo和1年生存率29%的效果, 这些令人鼓舞的数据促使癌症和白血病B组(简称CALGB)<sup>[38]</sup>进行了一项随机对照III期双盲临床研究, 共有602例患者被纳入到研究中, 接受GEM 1 000 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注超过30 min, 第1、8、15天, 贝伐单抗10 mg/kg或安慰剂, 第1、8天, 每28 d重复。结果显示GEM/贝伐单抗组的中位总生存期为5.8 mo, GEM/安慰剂组为5.9 mo( $P = 0.95$ )。中位无进展生存期为3.8 mo vs 2.9 mo( $P = 0.07$ )。整体应答率分别为13%和10%。患者体能状态0、1和2的中位总生存期分别为7.9、4.8和2.4 mo。由此提示贝伐单抗联合GEM并不能延长晚期胰腺癌患者

### ■应用要点

在目前众多的化疗方案中, GEM虽为治疗胰腺癌的首选, 但其疗效有限, FOLFIRINOX方案可显著提高胰腺癌临床获益反应, 改善生活质量, 延长生存期, 有望成为晚期胰腺癌治疗新的一线方案。

### ■同行评价

本文对于近年来胰腺癌化疗的进展做了很好的总结,对于临床医师提高胰腺癌规范化治疗很有帮助。

的生存期。

**2.4 索拉非尼** 索拉非尼(sorafenib)是一种新型口服抗癌制剂,有研究表明<sup>[39]</sup>,其具有双重抗肿瘤效应,一方面,他可以通过抑制RAF/MEK/ERK信号传导通路,直接抑制肿瘤细胞增殖生长;另一方面,他又可通过抑制VEGFR和PDGFR而阻断肿瘤新生血管的形成,间接抑制肿瘤细胞的生长。Siu等<sup>[40]</sup>报道的一项I期试验显示,GEM联合索拉非尼对于晚期胰腺癌患者有较好的反应且耐受性良好。但2011年ASCO会议报道的一项多中心、双盲、随机对照III期临床研究<sup>[41]</sup>,比较GEM联合索拉非尼和GEM联合安慰剂对104例局部晚期或转移性胰腺癌患者的疗效,结果在无病生存期方面,两组无明显差异(3.8 mo vs 5.6 mo,  $P = 0.601$ ),中位总生存期亦是如此(8.5 mo vs 9.2 mo,  $P = 0.146$ ),所以GEM联合索拉非尼治疗晚期胰腺癌的有效性仍需继续研究探讨。

**2.5 马赛替尼** 马赛替尼(masitinib)是一种选择性的激酶抑制剂,不仅可以阻断C-kit、FDGRR、Lyn、FGFR3酪氨酸激酶的活性,亦可以通过抑制FAK磷酸化活性而阻断FAK细胞通路。在已报道的几项研究中,GEM联合马赛替尼在体外对人胰腺癌肿瘤细胞株,以及在体内对使用人类胰腺癌的小鼠模型均有显著的抗增殖活性<sup>[42,43]</sup>。同样Mitry等<sup>[44]</sup>进行的一项评估GEM联合马赛替尼对晚期胰腺癌安全性和有效性的研究中发现,在肿瘤进展时间及总生存期都取得较好的结果,毒性反应尚可耐受。在近期的一项马赛替尼III期临床研究中期待有好的结果。

### 3 结论

胰腺癌是一种整体存活率低的致死性疾病。化疗是晚期胰腺癌患者最常见的治疗手段。目前,GEM仍然是晚期胰腺癌一般患者群的金标准,是新联合方案的基础药物。近期研究表明,PS评分较好的患者,FOLFIRINOX方案可显著提高临床获益反应,改善生活质量,延长生存期,可作为体力状况良好的晚期胰腺癌治疗新的一线方案;S-1单药及GEMCAP方案中患者生存获益明显,中位总生存期亦有改善趋势,生活质量无明显影响,毒性反应尚在可接受范围,均可以考虑用于晚期胰腺癌的一线治疗。GTX方案可作为不能耐受GEM及GEM治疗失败后的挽救方案。对于体力状态良好的局部晚期或转移性胰腺癌患者,靶向药物厄洛替尼联合GEM方案可成为推荐方案,而后进行的多个靶向药物的联合化

疗方案均未能带来显著的生存获益,所以靶向药物联合化疗仍是学者今后的重点研究方向。晚期胰腺癌的内科治疗,强调多种手段联合运用,综合治疗是使患者临床获益最大化的最佳治疗方式。

### 4 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29
- 2 Burris HA. Recent updates on the role of chemotherapy in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: S1-S3
- 3 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
- 4 Fung MC, Ishiguro H, Takayama S, Morizane T, Adachi S, Sakata T. Survival benefit of chemotherapy treatment in advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. 2003 ASCO Annual Meeting; 2003 May 3-June 3; Chicago, Illinois. 2003: abstr 1155
- 5 Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
- 6 Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R, Abbruzzese J. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3402-3408
- 7 Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, Alberts S, O'Dwyer P, Haller D, Catalano P, Cella D, Benson AB. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3778-3785
- 8 Saif MW, Syrigos KN, Katirtzoglu NA. S-1: a promising new oral fluoropyrimidine derivative. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 335-348
- 9 Fukushima M. S-1 review from preclinical pharmacology. *Gastric Cancer* 2009; 12: 3-9
- 10 Strumberg D, Bergmann L, Graeven U, Hanauske A, Lipp R, Schuette J, Schultheis B, Scigalla P, Urrea P, Scheulen ME. First-line treatment of patients with metastatic pancreatic cancer: results of a Phase II trial with S-1 (CESAR-Study group). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 470-472
- 11 Schultheis B, Strumberg D, Bergmann L, Graeven U, Hanauske AR, Lipp R, Schuette J, Saito K, Scigalla P, Scheulen ME. Results of a phase II trial of S-1 as first-line treatment of metastatic pancreatic cancer (CESAR-study group). *Invest New Drugs* 2012; 30: 1184-1192
- 12 Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, Yamao K, Shimamura T, Chen J, Mizumoto K, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Cheng

- A, Okusaka T. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. 2011 ASCO Annual Meeting; 2011 June 3-7; Chicago, Illinois. 2011: abstr 4007
- 13 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Ducreux M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, Montoto-Grillot C, Gourgou-Bourgade S, Adenis A. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. 2010 ASCO Annual Meeting; 2010 June 4-8; Chicago, Illinois. 2010: abstr 4010
- 14 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825
- 15 Song HS, Do YR, Chang HM, Ryu MH, Lee KH, Kim YH, Hong DS, Cho JY, Lee KE, Kim SY. A phase II study of capecitabine plus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 763-768
- 16 Choi JG, Seo JH, Oh SC, Choi CW, Kim JS. A Phase II Trial of Gemcitabine plus Capecitabine for Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Res Treat* 2012; 44: 127-132
- 17 Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513-5518
- 18 Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tamas K, Kornek GV, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2212-2217
- 19 Kim MK, Lee KH, Jang BI, Kim TN, Eun JR, Bae SH, Ryoo HM, Lee SA, Hyun MS. S-1 and gemcitabine as an outpatient-based regimen in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 49-53
- 20 Ozaka M, Matsumura Y, Ishii H, Omuro Y, Itoi T, Mouri H, Hanada K, Kimura Y, Maetani I, Okabe Y, Tani M, Ikeda T, Hijioka S, Watanabe R, Ohoka S, Hirose Y, Suyama M, Egawa N, Sofuni A, Ikari T, Nakajima T. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1197-1204
- 21 Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Kogure H, Matsubara S, Ito Y, Togawa O, Arizumi T, Hirano K, Tada M, Omata M, Koike K. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *Br J Cancer* 2012; 106: 1934-1939
- 22 Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taïeb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509-3516
- 23 Fogelman DR, Chen J, Chabot JA, Allendorf JD, Schrope BA, Ennis RD, Schreiber SM, Fine RL. The evolution of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy and radiation for advanced pancreatic cancer: from 5-fluorouracil to GTX. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 711-735, x
- 24 Xenidis N, Chelis L, Amarantidis K, Chamalidou E, Dimopoulos P, Courcoutsakis N, Tentis A, Chiotis A, Prassopoulos P, Kakolyris S. Docetaxel plus gemcitabine in combination with capecitabine as treatment for inoperable pancreatic cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 477-484
- 25 Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, Desai M, Sherman W, Strauss J, Guba S, Andrade R, Chabot J. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 167-175
- 26 De Jesus-Acosta A, Oliver GR, Blackford A, Kinsman K, Flores EI, Wilfong LS, Zheng L, Donehower RC, Cosgrove D, Laheru D, Le DT, Chung K, Diaz LA. A multicenter analysis of GTX chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 415-424
- 27 Fjällskog ML, Lejonklou MH, Oberg KE, Eriksson BK, Janson ET. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1469-1473
- 28 Tobita K, Kijima H, Dowaki S, Kashiwagi H, Ohtani Y, Oida Y, Yamazaki H, Nakamura M, Ueyama Y, Tanaka M, Inokuchi S, Makuuchi H. Epidermal growth factor receptor expression in human pancreatic cancer: Significance for liver metastasis. *Int J Mol Med* 2003; 11: 305-309
- 29 Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54 Suppl 1: S69-S77
- 30 Ueda S, Ogata S, Tsuda H, Kawarabayashi N, Kimura M, Sugiura Y, Tamai S, Matsubara O, Hatusue K, Mochizuki H. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2004; 29: e1-e8
- 31 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. 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 Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966
- 32 Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, Verslype C, Scheithauer W, Shang A, Cosaert J, Moore MJ. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2231-2237
  - 33 Harding J, Burtneess B. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody. *Drugs Today (Barc)* 2005; 41: 107-127
  - 34 Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, Rowland KM, Atkins JN, Mirtsching BC, Rivkin SE, Khorana AA, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Abbruzzese JL, Blanke CD. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3605-3610
  - 35 Moinpour CM, Vaught NL, Goldman B, Redman MW, Philip PA, Millwood B, Lippman SM, Seay TE, Flynn PJ, O'Reilly EM, Rowland KM, Wong RP, Benedetti J, Blanke CD. Pain and emotional well-being outcomes in Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205: a phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine as first-line therapy in patients with advanced pancreas cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3611-3616
  - 36 Ranieri G, Patruno R, Ruggieri E, Montemurro S, Valerio P, Ribatti D. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: from the biology to the clinic. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1845-1857
  - 37 Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Natam S, Kozloff M, Taber DA, Karrison T, Dachman A, Stadler WM, Vokes EE. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8033-8040
  - 38 Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, Innocenti F, Mulcahy MF, O'Reilly E, Wozniak TF, Picus J, Bhargava P, Mayer RJ, Schilsky RL, Goldberg RM. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28: 3617-3622
  - 39 Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, Wilhelm S, Lynch M, Carter C. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006; 66: 11851-11858
  - 40 Siu LL, Awada A, Takimoto CH, Piccart M, Schwartz B, Giannaris T, Lathia C, Petrenciuc O, Moore MJ. Phase I trial of sorafenib and gemcitabine in advanced solid tumors with an expanded cohort in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 144-151
  - 41 Goncalves A, Viret F, Franois E, Dahan L, Perrier H, Lamy R, Re D, Largillier R, Gasmi M, Tchiknavorian X, Turrini O, Moureau-Zabotto L, Delpero J, Viens P. BAYPAN study: A double-blind, phase III randomized trial of gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. 2011 ASCO Annual Meeting; 2011 June 3-7; Chicago, Illinois. 2011: abstr 4028
  - 42 Thamm DH, Rose B, Kow K, Humbert M, Mansfield CD, Moussy A, Hermine O, Dubreuil P. Masitinib as a chemosensitizer of canine tumor cell lines: a proof of concept study. *Vet J* 2012; 191: 131-134
  - 43 Humbert M, Castéran N, Letard S, Hanssens K, Iovanna J, Finetti P, Bertucci F, Bader T, Mansfield CD, Moussy A, Hermine O, Dubreuil P. Masitinib combined with standard gemcitabine chemotherapy: in vitro and in vivo studies in human pancreatic tumour cell lines and ectopic mouse model. *PLoS One* 2010; 5: e9430
  - 44 Mitry E, Hammel P, Deplanque G, Mornex F, Levy P, Seitz JF, Moussy A, Kinet JP, Hermine O, Rougier P, Raymond E. Safety and activity of masitinib in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 395-403

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)