

胰腺癌多学科综合治疗的现状及困境

毛永欢, 喻春钊

■背景资料

胰腺癌的治疗相较于消化系统其他肿瘤治疗进展缓慢, 这包括胰腺位置的独特性、手术切除的难度、早期发现困难、中晚期化疗效果相对较差、易复发等。本文罗列了目前的相关治疗方案, 就目前的治疗方案作一综述。

毛永欢, 喻春钊, 南京医科大学第二临床医学院普外科 南京医科大学第二附属医院普外科 江苏省南京市 210029

喻春钊, 教授, 硕士生导师, 主要从事胃肠疾病与消化系统肿瘤的综合治疗。

作者贡献分布: 本论文写作主要由毛永欢完成; 喻春钊审校。

通讯作者: 喻春钊, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区姜家园121号, 南京医科大学第二临床医学院普外科。
ycz05218@163.com
电话: 025-58509832

收稿日期: 2015-09-13
修回日期: 2015-10-07
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-12-28

Current situation and predicament of multidisciplinary treatment of pancreatic cancer

Yong-Huan Mao, Chun-Zhao Yu

Yong-Huan Mao, Chun-Zhao Yu, Department of General Surgery, the Second Clinical Medical School of Nanjing Medical University; the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Chun-Zhao Yu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Clinical Medical School of Nanjing Medical University, 121 Jiangjiayuan Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ycz05218@163.com

Received: 2015-09-13
Revised: 2015-10-07
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-12-28

Abstract

Pancreatic adenocarcinoma is one of the

deadliest solid malignancies. As the anatomy position of the pancreas is deep, most patients are difficult to diagnose in the early stage. Approximately 40% of patients are diagnosed with locally advanced or metastatic disease at the time of diagnosis, which severely limits the number of patients who can undergo surgical resection. There is an urgent need to explore new treatments or comprehensive treatment for pancreatic cancer, in order to improve the long-term survival rate and quality of life. Recent therapeutic advances for advanced pancreatic cancer have improved overall survival, but the prognosis remains grim. This article reviews both the major therapeutic strategies and their predicaments for pancreatic adenocarcinoma, including currently ongoing clinical trials about use of the new agents and technologies.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Multidisciplinary treatment; Current situation; Predicament

Mao YH, Yu CZ. Current situation and predicament of multidisciplinary treatment of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(36): 5750-5759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5750.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5750>

摘要

胰腺癌是致死率最高的恶性实体瘤之一。一方面, 由于胰腺的解剖位置较深, 多数患者早期难以发现; 另一方面, 40%患者在初诊时, 因出现局部侵袭或远处转移而丧失手术切除的机会, 而手术是治疗胰腺癌的首选方

■同行评议者

刘亮, 副主任医师, 复旦大学胰腺癌研究所; 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科

法. 这就要求我们探索胰腺癌治疗的新方法或多学科综合治疗, 从而提高患者远期生存率和生存质量. 近年来的治疗手段虽已相对延长了晚期胰腺癌患者的生存期, 但胰腺癌的预后仍形势严峻. 本文将对胰腺癌的主要治疗策略、困境和正在进行的新药、新技术的临床试验作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺癌; 多学科治疗; 现状; 困境

核心提示: 本文主要对胰腺癌的治疗进展进行一综述, 包括外科手术、化疗、放疗、靶向治疗、治疗的最新进展及几者之间的联合治疗等.

毛永欢, 喻春钊. 胰腺癌多学科综合治疗的现状及困境. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5750–5759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5750.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5750>

0 引言

胰腺癌的发病率和死亡率呈平行升高趋势, 可能在2030年成为恶性肿瘤致死率第2位^[1]. 在过去30年的努力中, 其他胃肠道恶性肿瘤的生存率已得到显著提高, 但胰腺癌的预后并未得到明显改善. 2012年, 全球因胰腺癌死亡的人数达33万例, 成为恶性肿瘤致死率的第4位^[1,2]. 根据美国癌症协会的调查, 2014年全美胰腺癌新发病例4.6万例, 死亡病例4万例^[3]. 多数胰腺癌患者初诊时便已进入晚期阶段, 因此治疗手段主要是姑息缓解治疗; 约40%患者初诊时便已出现转移, 他们的中位生存期(median overall survival, mOS)仅约6 mo^[4]. 近几年的研究和治疗方案的提出, 使得晚期胰腺癌患者的总体生存期限(overall survival, OS)也延长了1年^[5,6]. 在此, 本文对胰腺癌现有的治疗策略及难点作一综述.

1 外科手术

1.1 胰十二指肠切除术 胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是Whipple于1935年提出的, 这也是胰腺癌的经典手术方式, 主要用于胰头、颈部、钩状部的切除. 国外统计表明, 这种手术最常见的并发症包括胃排空延迟、胰腺瘘和伤口感染, 发病率为42%–47%^[7,8]. Bassi等^[9]研究表明, 胰肠吻合和胰胃吻合相比在并发症比例、死亡率、住院

时间上均无统计学意义, 但胰肠吻合组胆瘘和腹腔积液发生率高于胰胃组, 这可能与胰胃组胆肠吻合不会被胰瘘侵及所致. 胰胃吻合主要并发症是消化系出血, 这可能与吻合口溃疡出血有关. 当然, 术后行胰肠吻合还是胰胃吻合仍存在争议.

1.2 保留胃幽门的胰十二指肠切除术 保留胃幽门的胰十二指肠切除术(pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD)是Watson在1944年第一次提出. 此类手术被认为可以减少倾倒综合征的发生率、减少术中出血和缩短手术时间. 但是, 也有学者提出质疑, 认为这类手术可能增加胃排空延迟的比例, 较PD手术未明显改变患者的死亡率或存活率, 且不符合肿瘤切除的相关程序. 所以PD或PPPD的手术选择目前还存在争议.

1.3 胰体尾切除术 胰体尾切除术(distal pancreatectomy, DP)是Bilroth于1884年第一次提出的手术方法, 这种方法主要用于胰腺体部、尾部的切除.

1.4 扩大切除术 20世纪70年代第一次提出扩大切除的PD手术, 包括全胰腺切除; 扩大淋巴结切除; 门静脉、动脉切除; 结肠、胃切除和重建, 但是这种术式会导致患者的术后发病率和死亡率增加.

1.5 门静脉切除术 患者肿瘤已经侵袭门静脉或肠系膜上静脉而失去全身手术切除的机会, 可采取这种手术方式.

1.6 动脉切除重建术 肿瘤侵及或包绕肝动脉、腹腔干、肠系膜上动脉等动脉血管, 失去切除肿块的机会, 可以采取这类手术. 但关于此类手术的开展和运用还很谨慎.

1.7 扩大的淋巴结切除术 Yeo等^[10]报道, 他们随机选取146例患者接受标准的PD手术, 148例患者接受PD手术、扩大的淋巴结切除术(从门静脉到十二指肠腹膜后淋巴结)和远端胃切除术. 结果表明, 两组之间1、3和5年的生存率无统计学差异; 另一方面, 淋巴结阴性和淋巴结阳性患者之间的生存率也没有明显差异. 因此, 现阶段的研究并不提倡PD手术合并扩大淋巴结切除术.

1.8 胰腺肿瘤的微创治疗 由于胰腺的解剖位置较深, 周围组织结构复杂, 使得胰腺的微创外科的发展较其他消化系肿瘤明显落后. 而随着胰腺肿瘤微创治疗的研究深入, 目前也取得了

■ 研究前沿

胰腺癌的治疗目前虽然方法很多, 但效果有限, 本文罗列目前相关的治疗手段, 一方面总结前人的成果, 另一方面也为今后胰腺癌的治疗提供参考.

■ 相关报道

美国癌症调查协会近年来报道的胰腺癌发病率、死亡率、治疗方案等, 都证实了胰腺癌的治疗任务艰巨。

一定进展。Pryor等^[11]研究表明, 开腹和腹腔镜患者相比, 患者并发症发生率43% vs 7%, 死亡率29% vs 0%, 这体现了腹腔镜较传统开腹手术的明显优势。当然, 腹腔镜目前在胰腺手术中的适应证相对较少, 这与胰腺的解剖位置和生理毗邻密切相关。随着医疗技术的发展, 外科机器人也逐渐进入人们的视野, 机器人手术提高了手术效率和精准性, 当然, 也存在一定的弊端, 如机器人没有传统术者的触感, 在触觉的判断上存在误差, 这就要求操作者本人对疾病了解透彻, 有丰富的临床经验。目前外科的发展方向也逐渐偏向精准和微创, 这就要求我们更好地运用腔镜技术和外科机器人, 以及两者联合使用。

外科手术切除是治愈胰腺癌的唯一方法, 但这仅限于早期胰腺癌患者^[12]。胰腺位置特殊, 早期胰腺癌几乎无症状, 使得胰腺癌的早期诊断十分困难。80%患者初诊时已发展至晚期, 甚至出现转移灶, 因而丧失了手术切除的机会^[3]; 在过去25年中经过手术切除病灶的胰腺癌患者预后依旧不乐观, 超过80%的患者在术后复发^[3,13]。因此, 外科手术虽从理论上可以治愈胰腺癌, 但是掌握手术时机和防止复发都是目前急需解决的难点。

2 化学疗法

几乎所有胰腺癌患者都需要化疗, 早期患者为防止复发需要术后化疗, 中晚期患者为缓解症状和延长生存期也需要化疗。因此, 在胰腺癌治疗方面, 化疗方案一直是研究的热点。

2.1 氟尿嘧啶单一疗法 自20世纪50年代以来, 以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)为基础的化疗一直是胰腺癌化疗的主要方案^[14]。虽然联合阿霉素、丝裂霉素C、环磷酰胺、甲氨蝶呤、长春新碱和顺铂等可以提高5-Fu的效果, 但都没有延长患者的OS^[15,16]。

2.2 吉西他滨单一疗法 吉西他滨(GEMCAP)是第一个可以延长胰腺癌患者生存期的化疗药。一项随机对照实验^[4], 126个晚期胰腺癌患者分为两组, 一组接受GEMCAP治疗, 另一组接受5-Fu治疗。通过疼痛指数、卡氏评分(Karnofsky, KPS)和体质量来评价两组的临床效益, 结果表明GEMCAP组患者有更好的临床效益(23.8% vs 4.2%, $P = 0.0022$); 同时还发现GEMCAP组患者的mOS较5-Fu组延长(5.65 mo

vs 4.41 mo, $P = 0.0025$)、一年生存率高于5-Fu组(18% vs 2%, $P = 0.0025$)。因此, GEMCAP被列为晚期胰腺癌的一线化疗药。

2.3 以GEMCAP为基础的联合化疗 GEMCAP的单一疗效被验证后, 20世纪90年代到21世纪初, 一系列以GEMCAP为基础的联合化疗得以迅速发展^[17,18]。GEMCAP联合卡培他滨的疗效在两个临床III期试验中得到验证。Cunningham等^[18]选取533例晚期胰腺癌患者随机分成两组, 一组接受GEMCAP联合卡培他滨(GEMCAP组)的化疗方案, 另一组使用GEMCAP单一化疗方案(GEM组)。结果表明, GEMCAP组患者的OS稍有延长, 但差异无统计学意义; 而GEMCAP组的1年总体无进展生存率(progression-free survival, PFS)较GEM组明显提高(13.9% vs 8.4%, $P = 0.004$)。Herrmann等^[19]的试验表明, GEMCAP组和GEM组mOS和1年存活率无显著差异, 但功效分析表明, KPS高的患者mOS更长, 且使用GEMCAP方案可以显著提高PFS($P = 0.022$)^[19,20]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)将GEMCAP方案列为晚期胰腺癌治疗备选方案, 并说明了选择这个方案的前提条件是患者要较好的身体素质及行为状态(KPS: 90-100分)。

日本提出GEMCAP加S-1作为晚期胰腺癌化疗方案。Okabayashi等^[21]研究提示, 单独使用S-1和GEMCAP对患者的OS无明显差异, 但S-1可以联合GEMCAP辅助治疗术后的胰腺癌患者。Li等^[22]Meta分析表明, 对于不可切除的胰腺癌患者, GEMCAP联合S-1明显提高了患者的OS和PFS。Wada等^[23]提出2次/wk的GEMCAP联合S-1化疗方案, 他们认为这可减少不良反应、降低经济负担而又不会降低治疗功效。

Heinemann等^[24]和Colucci等^[25]III期临床试验证实, GEMCAP联合铂类化疗药与GEMCAP单药化疗相比, 并不能提高患者的生存期。Heinemann等^[24]将400例晚期胰腺癌患者随机分组, 接受GEMCAP联合顺铂治疗或GEMCAP单药治疗, 结果表明, 两组在mOS和无进展生存期并无显著差异。然而, 一项大型Meta分析结果表明, 与GEMCAP单药组相比, GEMCAP联合顺铂方案可以有效提高患者的生存质量($P = 0.010$)^[26]。因此, NCCN将GEMCAP联合铂类化疗药列为晚期胰腺癌治疗方案之一, 但仅限

于可能是家族遗传的胰腺癌患者。

一系列III期临床试验证实, GEMCAP联合奥沙利铂、伊立替康或培美曲塞都不能显著提高胰腺癌患者的OS^[27-29]。GERCOR和GISCAD试验表明, 联合使用GEMCAP和奥沙利铂虽能提高患者的PFS, 但对OS无意义^[27]。

2.4 BRCA基因突变胰腺癌患者的化疗 尽管GEMCAP联合顺铂在早前的胰腺癌临床治疗中不作为普遍推荐方案, 但有研究证实家族性胰腺癌或有BRCA基因突变的胰腺癌患者对以铂类化疗药为基础的化疗方案更加敏感^[30]。

BRCA1、BRCA2突变会导致同源重组中损伤DNA的无效修复, 增加恶性肿瘤发生的风险^[31], 顺铂作为一种烷基化药物, 可以结合DNA形成链内交链, 改变DNA的结构, 影响DNA复制。正常情况下, 这些交链可以通过同源重组的方式得到修复, 但BRCA基因突变患者无法形成有效修复。因此, BRCA缺陷的细胞对以铂类为主的化疗方案更加敏感。2010年约翰·霍普金斯大学开展的一项回顾性调查研究评估了468例以顺铂为基础的化疗的转移性胰腺癌患者, 结果发现, 有乳腺癌、卵巢癌或胰腺癌家族史的患者与那些没有这类家族史的患者相比, mOS明显更长(22.9 mo vs 6.3 mo, $P<0.01$)。同时, Lowery等^[30]的研究结果也显示, BRCA1或BRCA2突变的胰腺癌患者使用PARP抑制剂或铂类化疗药mOS可达到27.6 mo。PARP家族蛋白可与DNA结合并参与DNA的损伤修复, 因此抑制PARP可以阻碍DNA的损伤修复并最终引起细胞凋亡^[32]。上述两项研究均提示使用铂类化疗药可能对提高BRCA基因突变或家族性胰腺癌患者的mOS有效。

2.5 奥沙利铂+亚叶酸+氟尿嘧啶(OFF)方案 CONKO-003试验关于胰腺癌的二线化疗方案表明, 对于GEMCAP耐药患者, OFF方案较亚叶酸+氟尿嘧啶(FF)方案, PFS相对提高(2.9 mo vs 2.0 mo, $P=0.019$), OS也明显延长(5.9 mo vs 3.3 mo, $P=0.01$), 但OFF方案的神经毒性较FF方案也显著增加(38.2% vs 7.1%, $P<0.01$)^[33]。NCCN指南推荐OFF方案为晚期胰腺癌GEMCAP耐药后的二线化疗方案之一。

2.6 5-Fu+亚叶酸+伊立替康+奥沙利铂(FOLFIRINOX)方案 ACCORD II/III期试验中, 342例未接受任何治疗的转移性胰腺癌患者被随机分组, 接受FOLFIRINOX化疗方

案或GEMCAP单药方案, 结果表明, 前者的mOS(11.1 mo vs 6.8 mo, $P<0.001$)或PFS(6.4 mo vs 3.3 mo, $P<0.001$)都显著高于后者, 且肿瘤对前者的敏感性更高(31.6% vs 9.4%, $P<0.001$), 这提示联合化疗相比于GEMCAP单药治疗能有效提高转移性胰腺癌患者的生存率^[5]。与GEMCAP单药治疗相比, FOLFIRINOX方案的3、4级不良反应发生率更高, 但6 mo的健康状态和生活质量评分显示, FOLFIRINOX组的总体生存质量高于GEMCAP组, 这很有可能与FOLFIRINOX方案可以显著提高患者生存率有关^[34]。目前, FOLFIRINOX方案被认为是一般状态佳的晚期胰腺癌患者的一线化疗方案之一。

2.7 GEMCAP联合纳米紫杉醇方案 胰腺癌组织中含有丰富的基质, 基质可以阻碍化疗药进入癌细胞而增加化疗耐药^[35]。近年来, 国外提出纳米紫杉醇联合GEMCAP治疗转移性胰腺癌的方案。纳米紫杉醇是利用纳米技术将人白蛋白与紫杉醇结合, 将药物以纳米颗粒形式导入癌细胞, 增加药物的生物利用率。胰腺基质细胞对纳米紫杉醇的摄取过程, 需要特异性的白蛋白结合蛋白, 如富含半胱氨酸的酸性分泌糖蛋白(secreted protein, acidic and rich in cysteine, SPARC)^[36]。纳米紫杉醇的白蛋白部分与SPARC结合进入细胞, 同时, SPARC是可进行纳米紫杉醇治疗的生物标志物。在一项I/II期临床试验中, 用免疫组织化学的方法检测了36例患者的SPARC表达水平并作为生物标志物, 将患者分为高表达SPARC组和低表达SPARC组, 结果发现, 高表达SPARC组的mOS明显高于低表达SPARC组, 这提示GEMCAP联合纳米紫杉醇表现出了重要的抗肿瘤活性^[37]。然而, 另一项II期临床试验使用纳米紫杉醇作为转移性胰腺癌的二线治疗药却发现SPARC的表达与患者预后并无显著相关性^[38]。Von Hoff等^[6]的III期临床试验将861例未治疗的晚期胰腺癌患者随机分组, 分别接受GEMCAP联合纳米紫杉醇化疗或GEMCAP单药化疗, 结果表明, GEMCAP联合纳米紫杉醇组的mOS、PFS和肿瘤敏感性都得到显著提高, 但该组的骨髓抑制和外周神经炎发生率也较高。2014年在欧洲临床肿瘤学会会议上, MPACT关于SPARC表达和患者生存率的详细分析报告也显示, SPARC与患者的生存率无关。

目前, GEMCAP联合纳米紫杉醇或

■创新盘点

本文立题广泛, 概括的方案较全面, 引用的文献较新颖, 叙述的内容客观, 旨在为胰腺癌的治疗手段进行归纳总结。

应用要点

对于初步接触胰腺癌治疗的人, 可以大致了解这一领域; 对于这个领域的人有一定参考作用; 也提示了胰腺癌今后治疗的发展和方向。

FOLFIRINOX是胰腺癌治疗的一线药物。但胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤, 近一半的患者对一线治疗无效, 此时, 氟尿嘧啶、卡培他滨、培美曲塞、奥沙利铂等化疗药可发挥一定作用。然而, 对于同时耐受一线和二线化疗的进展期胰腺癌患者, 当前还没有标准化的治疗方案。

3 放射治疗

一般而言胰腺癌对于单独放疗敏感性较差, 目前的观点是对于中晚期患者可在化疗基础上联合使用放疗, 但效果如何还存在分歧。一项研究^[39]表明, 化放疗与单独化疗相比, 总体生存率提高, 但不良反应也明显增强了。另一项研究^[40]提示, 患者接受化放疗后总体生存率较单独化疗稍降低(15.3 mo vs 16.5 mo)。目前放疗技术也明显改进, 如三维适形放疗, 把重点转向改良辐射剂量, 逐步提高原发肿瘤的立体定位放疗技术^[41]。尽管这些技术还存在许多问题, 但最新的放疗技术联合化疗对中晚期胰腺癌患者的治疗还是很让人们期待的。

4 生物靶向治疗

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜酪氨酸激酶受体, 在细胞周期调控中发挥重要作用, 90%的胰腺癌样本都高表达EGFR^[42,43], 因此靶向EGFR酪氨酸激酶结构域的小分子抑制剂是一类很有前景的肿瘤治疗药物。在一项大型临床III期试验中, 569例晚期胰腺癌患者随机分组, 分别接受GEMCAP联合埃罗替尼或GEMCAP单药治疗, 结果表明联合用药组的mOS和PFS显著高于单药组^[44]。随后, 这项试验还分析了117例患者的KRAS和EGFR数量, 发现两者都不能预测联合用药方案患者是否有较长的生存期^[45]。此外, 还进行了EGFR单抗(西妥昔单抗)联合GEMCAP的治疗, 免疫组织化学提示92%患者的肿瘤组织EGFR阳性, 但并不能改善患者的mOS、PFS或肿瘤敏感性^[46]。

5 胰腺癌治疗的最新研究进展

近年来, 临床医生和科研工作者们提出了一系列的治疗方案, 包括改进化疗方案、开发新的靶向药物治疗、免疫疗法、研发肿瘤疫苗等。

5.1 改善化疗方案 总体来说, 传统化疗方案对于胰腺癌的治疗难以达到预期效果, 对此, 解决途径之一就是研发更有效的化疗药。近期许多

II/III期临床研究都在致力于寻找一个具有强抗癌作用但毒性更低、可以取代FOLFIRINOX的化疗方案, 如低剂量FOLFIRINOX方案和GEMCAP联合依托泊苷方案。

PEP02是一种应用纳米技术将伊立替康包裹进脂质体中形成纳米颗粒的新型药物, 他不仅可以延长伊立替康在人体循环系统中的时间, 还能在不增加不良反应的基础上增强药物的功效^[47]。欧洲医学肿瘤学会第16届胃肠癌会议上提示, 417例进行了GEMCAP为基础的化疗后仍恶化的胰腺癌患者随机分组, 行PEP02联合5-Fu和亚叶酸的治疗或单独5-Fu和亚叶酸的治疗, 前者的OS、mOS、PFS都得到了显著提高。而单独使用PEP02并没有明显作用, 因此, 食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)将PEP02列为胰腺癌联合用药治疗的药物之一。

5.2 靶向治疗研发 激活EGFR的酪氨酸激酶结构域从而激活下游的RAS/RAF/MEK, PI3K/AKT和JAK/STAT信号通路, 对细胞增殖和存活至关重要^[48], 这使得研发EGFR的小分子抑制剂成为肿瘤治疗领域的热点。目前, EGFR抑制剂如尼妥珠单抗、阿法替尼等正在进行II期临床试验。另外, 胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGF1R)也能通过激活如PI3K/AKT等信号通路调节细胞增殖^[49], 但目前为止, IGF1R的单克隆抗体AMG-479、MK-0646都未能对胰腺癌有效。

另一方面, 90%的胰腺癌存在KRAS基因突变, 从而激活RAF/MEK/ERK和PI3K/AKT通道导致不可控的细胞生长, 这使得KRAS也成为潜在的胰腺癌治疗靶点。但他的抑制剂无论是单独还是联合使用, 都未能有效治疗胰腺癌^[50,51]。因此, 针对其下游信号通路的抑制剂尝试应用于胰腺癌治疗, 如司美替尼就是一种口服MEK1/2抑制剂, 但与GEMCAP相比, 司美替尼并未延长胰腺癌患者的mOS^[52]。曲美替尼是一种可逆的MEK1/2抑制剂, 尽管他未能显著提高患者的mOS, 但已被FDA用于晚期胰腺癌的治疗。目前, 更多阻滞KRAS致癌信号通路的药物正在研发中, 其中PI3K抑制剂和AKT抑制剂已进入临床试验阶段。

5.3 细胞外基质微环境调节 肿瘤细胞的生长与其细胞外基质关系密切, 胰腺癌作为恶性程度极高的实体瘤, 具有极强的促纤维结缔组织

生成能力^[53], 其致密的细胞外基质、成纤维细胞、炎症细胞和畸形血管生成都十分有利于癌细胞的快速增殖、局部侵袭和远处转移, 同时还阻碍了化疗药物进入癌细胞。因此, 减少透明质酸可能有助于增加胰腺癌化疗敏感性, 相关试验已进入临床 II 期阶段。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以刺激肿瘤新生血管形成, 然而, VEGF抑制剂联合GEMCAP也未能改善晚期胰腺癌患者的mOS和PFS^[26,54,55]。目前, 对具有抗血管生成能力的新药物如TL-118的研究正在进行。

另一些能调节细胞微环境的物质也能影响肿瘤细胞的生长, 如硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPGs), 他是一种可以通过共价结合方式结合细胞膜上蛋白质的多糖分子^[56], 认为可结合促进癌细胞生长的因子而影响肿瘤细胞微环境。研究这类物质的类似物用于肿瘤治疗理论上是可行的, 具体的临床试验结果还有待进一步探究。

此外, 一些影响细胞代谢的酶类也是肿瘤治疗的研究靶点之一, 如脂氧合酶5-LOX, 发现在多种肿瘤中高表达^[57]。Tong等^[58]研究也发现5-LOX抑制剂可抑制细胞增殖并诱导凋亡, 但目前的临床试验提示, 联合使用5-LOX抑制剂和GEMCAP与GEMCAP单药治疗相比并无明显优势^[59]。

5.4 免疫治疗 胰腺癌细胞可通过多种机制逃避人体免疫系统的监测, 如负向调节T细胞应答、分泌抑制免疫系统的细胞因子、下调 I 型MHC表达等^[60]。这为肿瘤特异性抗原的发现、肿瘤疫苗和抗体的研发提供了依据。

伊匹单抗是细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的特异性单克隆抗体, 他与CTLA-4结合可增强T细胞的活性和功能^[61], 已被FDA确认用于黑色素瘤的治疗^[62], 目前临床试验已将他与FOLFIRINOX方案、同种异体肿瘤疫苗联合使用治疗胰腺癌。肿瘤疫苗在肿瘤的免疫治疗领域前景较好, 同种异体胰腺癌疫苗是将产自一个患者癌细胞的疫苗注入到另一个患者体内, 希望可以表达特异性肿瘤抗原, 并被宿主免疫系统识别, 从而激发对宿主自身肿瘤的免疫应答。目前, 唯一被FDA允许使用的肿瘤疫苗是用于治疗激素抵抗型前列腺癌的Sipuleucel-T^[63]。胰腺癌疫苗CRS-207还在研究

中, 他是一个可以表达间皮素(间皮素是胰腺癌细胞表面过表达的一种糖蛋白)的李斯特菌的减活疫苗, 其作用机制是细菌侵入巨噬细胞产生间皮素, 继而激活针对间皮素的细胞毒性T细胞, 最终引起表达间皮素的肿瘤细胞的凋亡。目前, CRS-207和GVAX(一种可以表达人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的全细胞疫苗)联合使用治疗胰腺癌的 II 期临床试验正在进行。

其他免疫治疗, 如肿瘤抗体研发、改造淋巴细胞等都是有望于治疗胰腺癌的新技术, 但临床价值还需要更多的试验数据来证实。

5.5 个体化治疗 随着治疗手段增加、胰腺癌的发病机制了解深入、精准医疗的提出等, 要求我们根据每个患者对这些治疗方案的敏感性和耐受程度不同, 予以最优的个体化治疗方案, 从而提高患者的生存期和生活质量。

6 结论

近年来, 随着新药研发、新的治疗手段的提出和传统治疗方案的改进, 胰腺癌患者的生存期有了一定程度的提高。过去30年对胰腺癌形成的分子机制研究, 使得化疗以外的治疗手段有很大发展, 包括生物靶向治疗、改善体内药物运输和调节免疫系统等。随着测序结果相继出现, 人类对这一致死性肿瘤的基因组将有一个全新的认识。目前, 对99例胰腺癌患者的外显子测序结果分析表明, 每个患者平均有26个基因突变, 其中, 最常突变的4个基因为*KRAS*、*TP53*、*CDKN2A*和*SMAD4*, 这提示我们突变在胰腺癌病理生理学机制中的重要性^[64]。然而, 针对*KRAS*的研究并未取得显著成果, 而修复缺失的抑癌基因如*TP53*目前也难以达到。外显子测序还证实了胰腺癌的异质性, 即有大量的低频率新突变存在, 这使得仅靶向某一个单独的基因治疗胰腺癌成功的可能性极低。因此, 我们仍需对这些基因的功能进行深入研究。同时, 许多被证实对其他类型肿瘤有效的药物却对胰腺癌无效, 也说明了胰腺癌治疗对人类而言是一个极大的挑战。因此, 最有可能找到有效甚至治愈胰腺癌的方法就是从各种不同角度研究胰腺癌, 寻找最佳方案。

7 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 2 Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of

■名词解释

总体生存期限: 随机分组至患者死亡的时间间隔;
无进展生存率: 开始对肿瘤进行治疗到肿瘤出现继发性生长的时间跨度。

同行评价

本文选题有一定意义, 胰腺癌治疗研究进展部分引用了主要的最新的文献, 并进行了归纳总结, 有一定学术参考价值。

- 3 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 4 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 [PMID: 9196156]
- 5 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bannoun 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 [PMID: 21561347 DOI: 10.1056/NEJMoa1011923]
- 6 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjuland SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703 [PMID: 24131140 DOI: 10.1056/NEJMoa1304369]
- 7 Grobmyer SR, Pieracci FM, Allen PJ, Brennan MF, Jaques DP. Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 356-364 [PMID: 17324768 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.017]
- 8 Kazanjian KK, Hines OJ, Duffy JP, Yoon DY, Cortina G, Reber HA. Improved survival following pancreaticoduodenectomy to treat adenocarcinoma of the pancreas: the influence of operative blood loss. *Arch Surg* 2008; 143: 1166-1171 [PMID: 19075167 DOI: 10.1001/archsurg.143.12.1166]
- 9 Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, Mantovani W, Pederzoli P. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg* 2005; 242: 767-771, discussion 771-773 [PMID: 16327486]
- 10 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-366; discussion 366-368 [PMID: 12192322 DOI: 10.1097/01.Sla.0000027272.08464.0b]
- 11 Pryor A, Means JR, Pappas TN. Laparoscopic distal pancreatectomy with splenic preservation. *Surg Endosc* 2007; 21: 2326-2330 [PMID: 17593458 DOI: 10.1007/s00464-007-9403-9]
- 12 Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. [Multimodal treatment of pancreatic cancer]. *Internist (Berl)* 2014; 55: 31-36 [PMID: 24399472 DOI: 10.1007/s00108-013-3316-6]
- 13 Thota R, Pauff JM, Berlin JD. Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: a review. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28: 70-74 [PMID: 24683721]
- 14 Moertel CG. Chemotherapy of gastrointestinal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 1049-1052 [PMID: 360064 DOI: 10.1056/NEJM197811092991906]
- 15 Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, Rubin JR, Krook JE, Everson LK, Windschitl HE, Twito DI, Marschke RF, Foley JF. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253: 2061-2067 [PMID: 2579257]
- 16 Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, Schutt AJ, Krook JE, Foley JF, Norris BD, Kardinal CG, Tschetter LK, Barlow JF. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 1990; 65: 2207-2212 [PMID: 2189551]
- 17 Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-3275 [PMID: 12149301]
- 18 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 [PMID: 19858379 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2446]
- 19 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 [PMID: 17538165 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0886]
- 20 Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi BC, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tamas K, Kornek GV, Koeberle D, Herrmann R. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3695-3701 [PMID: 18669454 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.6240]
- 21 Okabayashi T, Shima Y, Iwata J, Morita S,

- Sumiyoshi T, Kozuki A, Tokumaru T, Iiyama T, Kosaki T, Kobayashi M, Hanazaki K. S-1 vs. gemcitabine as an adjuvant therapy after surgical resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 2014; 38: 2986-2993 [PMID: 25104544 DOI: 10.1007/s00268-014-2703-z]
- 22 Li D, Chen C, Zhou Y, Chen R, Fan X, Bi Z, Li Z, Liu Y. Gemcitabine Compared With Gemcitabine and S-1 Combination Therapy in Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1345 [PMID: 26334891 DOI: 10.1097/MD.0000000000001345]
 - 23 Wada K, Sano K, Amano H, Miura F, Toyota N, Ito H, Shibuya M, Ikeda Y, Kainuma M, Takada T. Biweekly gemcitabine plus S-1 for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a preliminary feasibility study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 692-698 [PMID: 26136371 DOI: 10.1002/jhbp.274]
 - 24 Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A, Schalhorn A, Wilkowski R. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3946-3952 [PMID: 16921047 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1490]
 - 25 Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902-910 [PMID: 11920457]
 - 26 Rougier P, Riess H, Manges R, Karasek P, Humblet Y, Barone C, Santoro A, Assadourian S, Hatteville L, Philip PA. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2633-2642 [PMID: 23642329 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.04.002]
 - 27 Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taieb 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 [PMID: 15908661 DOI: 10.1200/JCO.2005.06.023]
 - 28 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 [PMID: 19581537 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9007]
 - 29 Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, Polyzos A, Papakotoulas P, Fountzilias G, Potamianou A, Ziras N, Boukovinas J, Varthalitis J, Androulakis N, Kotsakis A, Samonis G, Georgoulis V. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 587-592 [PMID: 16909140 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603301]
 - 30 Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, Yu KH, Janjigian YY, Ludwig E, D'Adamo DR, Salo-Mullen E, Robson ME, Allen PJ, Kurtz RC, O'Reilly EM. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011; 16: 1397-1402 [PMID: 21934105 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0185]
 - 31 Moynahan ME, Chiu JW, Koller BH, Jasin M. Brca1 controls homology-directed DNA repair. *Mol Cell* 1999; 4: 511-518 [PMID: 10549283]
 - 32 Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, Ji J, Takeda S, Pommier Y. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res* 2012; 72: 5588-5599 [PMID: 23118055 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2753]
 - 33 Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Görner M, Mölle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dörken B, Pelzer U. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2423-2429 [PMID: 24982456 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6995]
 - 34 Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Boige V, Bérille J, Conroy T. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 23-29 [PMID: 23213101 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4869]
 - 35 Li X, Ma Q, Xu Q, Duan W, Lei J, Wu E. Targeting the cancer-stroma interaction: a potential approach for pancreatic cancer treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2404-2415 [PMID: 22372501]
 - 36 Infante JR, Matsubayashi H, Sato N, Tonascia J, Klein AP, Riall TA, Yeo C, Iacobuzio-Donahue C, Goggins M. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 319-325 [PMID: 17235047 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.8824]
 - 37 Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, Korn RL, Desai N, Trieu V, Iglesias JL, Zhang H, Soon-Shiong P, Shi T, Rajeshkumar NV, Maitra A, Hidalgo M. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-4554 [PMID: 21969517 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5742]
 - 38 Hosein PJ, de Lima Lopes G, Pastorini VH, Gomez C, Macintyre J, Zayas G, Reis I, Montero AJ, Merchan JR, Rocha Lima CM. A phase II trial of nab-Paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 151-156 [PMID: 22307213 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182436e8c]

- 39 Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-755 [PMID: 2898536]
- 40 Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremsdoerfer N, Maingon P, Bedenne L. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592-1599 [PMID: 18467316 DOI: 10.1093/annonc/mdn281]
- 41 Wei Q, Yu W, Rosati LM, Herman JM. Advances of stereotactic body radiotherapy in pancreatic cancer. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 349-357 [PMID: 26361404 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.12]
- 42 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 [PMID: 12579331]
- 43 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 [PMID: 12684421]
- 44 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 [PMID: 17452677 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525]
- 45 da Cunha Santos G, Dhani N, Tu D, Chin K, Ludkovski O, Kamel-Reid S, Squire J, Parulekar W, Moore MJ, Tsao MS. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA.3. *Cancer* 2010; 116: 5599-5607 [PMID: 20824720 DOI: 10.1002/cncr.25393]
- 46 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 [PMID: 20606093 DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7550]
- 47 Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. *Cancer Res* 2006; 66: 3271-3277 [PMID: 16540680 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 48 Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 817-822 [PMID: 24755884 DOI: 10.1038/bjc.2014.215]
- 49 Sachdev D, Yee D. Disrupting insulin-like growth factor signaling as a potential cancer therapy. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 1-12 [PMID: 17237261 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0080]
- 50 Macdonald JS, McCoy S, Whitehead RP, Iqbal S, Wade JL, Giguere JK, Abbruzzese JL. A phase II study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in pancreatic cancer: a Southwest oncology group (SWOG 9924) study. *Invest New Drugs* 2005; 23: 485-487 [PMID: 16133800 DOI: 10.1007/s10637-005-2908-y]
- 51 Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1430-1438 [PMID: 15084616 DOI: 10.1200/JCO.2004.10.112]
- 52 Bodoky G, Timcheva C, Spigel DR, La Stella PJ, Ciuleanu TE, Pover G, Tebbutt NC. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1216-1223 [PMID: 21594619 DOI: 10.1007/s10637-011-9687-4]
- 53 Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, Madhu B, Goldgraben MA, Caldwell ME, Allard D, Frese KK, Denicola G, Feig C, Combs C, Winter SP, Ireland-Zecchini H, Reichelt S, Howat WJ, Chang A, Dhara M, Wang L, Rückert F, Grützmann R, Pilarsky C, Izeradjene K, Hingorani SR, Huang P, Davies SE, Plunkett W, Egorin M, Hruban RH, Whitebread N, McGovern K, Adams J, Iacobuzio-Donahue C, Griffiths J, Tuveson DA. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324: 1457-1461 [PMID: 19460966 DOI: 10.1126/science.1171362]
- 54 Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennis J, Létourneau R, Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Park YS, Ohkawa S, Springett GM, Wasan HS, Trask PC, Bycott P, Ricart AD, Kim S, Van Cutsem E. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 256-262 [PMID: 21306953 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70004-3]
- 55 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 [PMID: 20606091 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1386]

- 56 Zhou H, Roy S, Cochran E, Zouaoui R, Chu CL, Duffner J, Zhao G, Smith S, Galcheva-Gargova Z, Karlgren J, Dussault N, Kwan RY, Moy E, Barnes M, Long A, Honan C, Qi YW, Shriver Z, Ganguly T, Schultes B, Venkataraman G, Kishimoto TK. M402, a novel heparan sulfate mimetic, targets multiple pathways implicated in tumor progression and metastasis. *PLoS One* 2011; 6: e21106 [PMID: 21698156 DOI: 10.1371/journal.pone.0021106]
- 57 Wasilewicz MP, Kołodziej B, Bojułko T, Kaczmarczyk M, Sulzyc-Bielicka V, Bielicki D, Ciepiela K. Overexpression of 5-lipoxygenase in sporadic colonic adenomas and a possible new aspect of colon carcinogenesis. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1079-1085 [PMID: 20549218 DOI: 10.1007/s00384-010-0980-z]
- 58 Tong WG, Ding XZ, Witt RC, Adrian TE. Lipoxygenase inhibitors attenuate growth of human pancreatic cancer xenografts and induce apoptosis through the mitochondrial pathway. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 929-935 [PMID: 12481414]
- 59 Saif MW, Oettle H, Vervenne WL, Thomas JP, Spitzer G, Visseren-Grul C, Enas N, Richards DA. Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer J* 2009; 15: 339-343 [PMID: 19672152 DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181b36264]
- 60 Sideras K, Braat H, Kwekkeboom J, van Eijck CH, Peppelenbosch MP, Sleijfer S, Bruno M. Role of the immune system in pancreatic cancer progression and immune modulating treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 513-522 [PMID: 24315741 DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.11.005]
- 61 Weber J. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *Oncologist* 2008; 13 Suppl 4: 16-25 [PMID: 19001147 DOI: 10.1634/theoncologist.13-S4-16]
- 62 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JL, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]
- 63 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422 [PMID: 20818862 DOI: 10.1056/NEJMoa1001294]
- 64 Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, Gingras MC, Muthuswamy LB, Johns AL, Miller DK, Wilson PJ, Patch AM, Wu J, Chang DK, Cowley MJ, Gardiner BB, Song S, Harliwong I, Idrisoglu S, Nourse C, Nourbakhsh E, Manning S, Wani S, Gongora M, Pajic M, Scarlett CJ, Gill AJ, Pinho AV, Rooman I, Anderson M, Holmes O, Leonard C, Taylor D, Wood S, Xu Q, Nones K, Fink JL, Christ A, Bruxner T, Cloonan N, Kolle G, Newell F, Pinese M, Mead RS, Humphris JL, Kaplan W, Jones MD, Colvin EK, Nagrial AM, Humphrey ES, Chou A, Chin VT, Chantrill LA, Mawson A, Samra JS, Kench JG, Lovell JA, Daly RJ, Merrett ND, Toon C, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Kakkar N, Zhao F, Wu YQ, Wang M, Muzny DM, Fisher WE, Brunicardi FC, Hodges SE, Reid JG, Drummond J, Chang K, Han Y, Lewis LR, Dinh H, Buhay CJ, Beck T, Timms L, Sam M, Begley K, Brown A, Pai D, Panchal A, Buchner N, De Borja R, Denroche RE, Yung CK, Serra S, Onetto N, Mukhopadhyay D, Tsao MS, Shaw PA, Petersen GM, Gallinger S, Hruban RH, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Schlick RD, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Capelli P, Corbo V, Scardoni M, Tortora G, Tempero MA, Mann KM, Jenkins NA, Perez-Mancera PA, Adams DJ, Largaespada DA, Wessels LF, Rust AG, Stein LD, Tuveson DA, Copeland NG, Musgrove EA, Scarpa A, Eshleman JR, Hudson TJ, Sutherland RL, Wheeler DA, Pearson JV, McPherson JD, Gibbs RA, Grimmond SM. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012; 491: 399-405 [PMID: 23103869 DOI: 10.1038/nature11547]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

