

晚期胰腺癌的分子靶向治疗

陆嘉德

新加坡国立大学医学院医疗系,
新加坡国立大学癌症中心肿瘤放射治疗中心, 新加坡 119074

[摘要] 胰腺癌的药物治疗目前仍以吉西他滨为主, 但是晚期胰腺癌患者的总体预后极差, 故其有效治疗亟待新型药物的研发。表皮生长因子受体 (EGFR) 及其配体的过度表达对肿瘤包括胰腺癌的细胞生存、增殖、血管生成、细胞迁移、细胞的入侵及转移等起到重要作用; 此外, 胰腺癌的进展、局部浸润及转移均有赖于新生血管的生成。因此, 针对EGFR与血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 或其配体的分子靶向治疗药物目前已成为晚期胰腺癌药物治疗的临床研究重点。

加拿大国立癌症研究所完成的1项III期随机双盲临床研究 (NCIC PA. 3) 结果显示, 接受酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼与吉西他滨联合方案治疗的晚期胰腺癌患者的1年总生存率与中位生存期均优于仅接受吉西他滨单药治疗者, 分别为24% vs 17%与6.4个月 vs 5.9个月, 且差异有显著性。目前美国FDA已经批准了厄洛替尼联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌的适应证。然而, 厄洛替尼作为二线药物用于经吉西他滨治疗失败的胰腺癌, 尚未获临床研究结果的支持。目前已完成的其他多项临床研究结果, 尚未能证实其他酪氨酸激酶抑制剂或针对EGFR及其配体的单克隆抗体对晚期胰腺癌的疗效。

虽然II期临床研究结果提示了抗新生血管药物贝伐单抗对晚期胰腺癌的治疗作用, 但其疗效未获III期随机临床研究结果的支持。旨在研究吉西他滨与厄洛替尼基础上加用贝伐单抗对晚期胰腺癌疗效的AVITA研究, 也未能证实该组合可进一步延长患者的中位生存期。其他分子靶向治疗药物如索拉非尼、axitinib与舒尼替尼等药物在晚期胰腺癌的应用目前亦仍有待临床研究结果的证实。

本文基于目前已发表的最佳临床证据, 就目前在晚期胰腺癌治疗中已获初步进展的抗表皮生长因子及抗新生血管治疗的相关研究及临床应用予以介绍。

[关键词] 胰腺肿瘤; 靶向治疗; anti-EGFR; 厄洛替尼; 晚期胰腺肿瘤; 综合治疗

中图分类号: R739.5; R730.54 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-3639(2009)08-0590-07

Novel therapeutic strategies for advanced pancreatic cancer: targeting the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways LU Jiade (Department of Radiation Oncology, National University Cancer Institute, National University of Singapore, Singapore 119074)

Correspondence to: LU Jiade E-mail: jiade.lu.2005@anderson.ucla.edu

[Abstract] The introduction of novel agents targeted to specific molecular targets of cancer cells offers more treatment options and improvement in outcome for exocrine pancreatic adenocarcinoma. Due to the limitations in the scope and scale of researches, this review of clinical studies presents the effects of administering the agents targeting the receptors or ligands of epidermal growth factor (EGF) or vascular endothelial growth factor (VEGF) to treat advanced pancreatic carcinoma. In addition, the basic knowledge on the mechanisms of therapy targeting EGFR and VEGFR were described. Among all agents, erlotinib has been approved by the U.S. Food and Drug Administration and incorporated in a number of treatment guidelines. It has been shown, in a randomized phase III clinical trial reported by the National Cancer Institute of Canada, to extend survival when used in combination with gemcitabine; however, its use as monotherapy has not produced significant efficacy. Furthermore, results from a multicenter randomized clinical trial has demonstrated that the combined utilization of erlotinib and bevacizumab, in current with gemcitabine significantly improved the progression-free survival, but has no significant effect on overall survival of patients with advanced pancreatic cancer. Other agents including cetuximab, bevacizumab, sorafenib, sunitinib, etc. used along or in combination with chemotherapy are under active investigation.

[Key words] pancreatic neoplasm; targeted therapy; anti-EGFR; erlotinib; advanced pancreatic cancer; multidisciplinary treatment

化疗是晚期胰腺癌治疗最重要的治疗手段之一,吉西他滨是目前晚期胰腺癌包括转移性胰腺癌最主要的化疗药物。旨在比较吉西他滨与5-FU对晚期胰腺癌疗效的随机临床研究结果显示,接受吉西他滨治疗的患者1年生存率显著高于接受5-FU治疗者(18% vs 2%)^[1]。然而,晚期胰腺癌患者的总体预后极差且鲜有长期生存者。吉西他滨治疗失败后目前尚无有效治疗手段。显然,晚期胰腺癌的治疗有待新型药物的研发。

随着对胰腺癌细胞生物学行为的加深理解及其细胞分子学机制的掌握,应用分子靶向药物治疗胰腺癌目前已逐渐成为晚期胰腺癌治疗的研究重点。胰腺癌细胞常伴表皮生长因子受体(EGFR)及其内源配体的高表达^[2-4];肿瘤新生血管生成在胰腺癌的形成、进展及转移中亦具重要作用^[5]。因此,目前针对抗EGFR及抗新生血管治疗在晚期胰腺癌的治疗中得以重视,在临床前研究结果上也已完成了多项前瞻性临床研究。然而,除了少数随机临床研究结果明确了部分药物对晚期胰腺癌的疗效外,大多数研究结果均未显示被研究药物在晚期胰腺癌中的疗效。

显然,胰腺癌分子靶向治疗的临床研究及应用尚处于探索阶段。本文基于目前已发表的最佳临床证据,就目前对晚期胰腺癌治疗中已获初步进展的抗表皮生长因子及抗新生血管治疗的相关研究及临床应用予以介绍。

1 抗EGFR治疗

1.1 EGFR及其下游信号传导通路 EGFR属于受体型酪氨酸激酶(RTK)。EGFR家族包括Her-1/EGFR(erbB-1)、Her-2(erbB-2)、Her-3(erbB-3)及Her-4(erbB-4)4种结构相似的跨细胞膜酪氨酸激酶。其中,广泛存在于正常细胞(尤其是上皮细胞)的EGFR为最具代表性的分子,其信号通路参与控制细胞的存活及增殖等生物学行为。与其他类型的RTK类似,EGFR由胞外区、单链跨膜区和胞内酪氨酸激酶活性区所组成。非活化的EGFR通常为单体。EGFR配体与EGFR胞外区的配体结合区结合后,使其活化并形成同源或异源二聚体,并催化下游分子磷酸化,继而启动一系列下游

信号通路,并进一步通过细胞内信号转导,引起细胞核内靶基因的激化和转录,调节细胞生长。目前研究较明确的下传导通路主要包括Ras-Raf-MEK-erk/MAPK途径与PI3K-AKT-PKC-IKK途径。前者的信号经shc、grb2传递,最后经c-jun、c-fos传至细胞核内。后者导致NF κ B移位至细胞核内,从而导入信息^[6]。

EGFR(尤其是Her-1/EGFR、Her-2与Her-3)在胰腺癌细胞中常呈过度表达^[2-3],对肿瘤细胞的生存、增殖、血管生成、细胞运动、细胞的入侵及转移等起到重要作用,并直接影响胰腺癌患者的预后^[7-8]。EGFR在胰腺癌细胞中呈过度表达的具体机制目前尚未清楚,但基础研究结果提示,胰腺癌细胞中的EGFR过度表达可能与基因扩增相关^[9]。另外,实体肿瘤细胞内的乏氧可导致早期生长反应因子-1(early growth response factor 1, Egr-1)并直接促使EGFR的生成,进而刺激乏氧细胞的生长^[10]。肿瘤细胞不仅可能存在EGFR过度表达,EGFR的突变也可导致EGFR及下游通路的异常活化,从而表现为受体的“功能亢进”。譬如,多形性胶质母细胞瘤(GBM)的EGFR胞外受体功能区的突变^[11],以及非小细胞肺癌中ATP结合区的突变^[12],都可直接导致EGFR受体的异常活化。

目前已知EGFR的7种配体包括:表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 α (TGF- α)、双调节蛋白(amphiregulin)、 β -细胞素(beta-tacelluin, BTC)、肝素结合的表皮生长因子(heparin-binding EGF, HBEGF)、神经调节素2- α (NRG2- α)与表皮素(epiregulin, EPR)^[13],其中最主要的为EGF与TGF- α 。EGF的前体生成于细胞膜,激活后经proteolytic cleavage释放。EGFR与其配体的结合具有特异性、高亲和性与可饱和性。EGFR的内源配体可由正常细胞产生,但亦可由肿瘤细胞自行产生从而产生自激活。许多肿瘤包括胰腺癌存在EGFR配体的过度表达^[4]。即使在极早期的胰腺原位癌中即可见EGF与EGFR的双重过度表达及自分泌信号传导。

上述EGFR的活化并通过信号传导通路所引起一系列相关基因活化,不仅可导致肿瘤细

胞持续增殖、凋亡抑制及包括血管形成因子在内的多种细胞因子合成,从而促使肿瘤的进展进而转移,而且还可导致肿瘤细胞对化疗与放射治疗的抗拒。然而,EGFR及其下游信号通路亦提供了肿瘤治疗的有效途径。

抗EGFR的分子靶向治疗药物根据其作用的靶点可大致分为两类。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)作用于EGFR的胞内酪氨酸激酶区,代表性药物包括厄洛替尼(erlotinib)与吉非替尼(gefitinib)等。单克隆抗体(MAb)主要作用于受体的胞外区以阻断配体与其结合,代表性的药物包括西妥昔单抗(cetuximab)等。此外,Ras-Raf等下游信号传导通路的异常与抗EGFR靶向药物治疗密切相关。目前,欧美多个肿瘤治疗协作组已完成了多项针对包括厄洛替尼与西妥昔单抗在内的抗EGFR分子靶向治疗药物胰腺癌治疗疗效的初步临床研究。

1.2 厄洛替尼的相关临床研究及应用 厄洛替尼为Her-1/EGFR的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可透过细胞膜并与EGFR的酪氨酸结构域特异性结合,从而抑制EGFR胞内酪氨酸激酶功能区自磷酸化(EGFR-TKI),达到抑制酪氨酸激酶的活化及自动磷酸化,进而抑制EGFR介导的信号转导。厄洛替尼对伴有Her-3过度表达的胰腺癌细胞具有明显的抑制作用^[14]。前瞻性临床研究结果已证实,厄洛替尼与吉西他滨的联合治疗方案可延长晚期胰腺癌患者的生存期并提高患者的生存率。

1.2.1 厄洛替尼用于一线治疗 厄洛替尼对晚期胰腺癌的疗效目前已获Ⅲ期临床研究结果的证实。1项由加拿大国立癌症研究所(NCIC)完成的国际多中心双盲随机临床研究(即NCIC PA.3研究)^[15],收治了569例无法手术切除或已出现远处转移的晚期胰腺癌患者,并对入组患者随机分组后分别给予吉西他滨(标准剂量)+安慰剂或吉西他滨+厄洛替尼(100 mg/d或150 mg/d)治疗。NCIC PA.3研究的主要终点为总生存率。分析结果显示,与吉西他滨+安慰剂治疗组相比,接受吉西他滨+厄洛替尼方案治疗患者的死亡风险比(HR)为0.81($P=0.025$),即生存率改善达23.5%。患者的肿瘤无进展生存时间得以显著延长;接受联合治疗患者的1年总生存率与中位生存期分别为24%与6.4个月,皆优于吉西他滨单药治疗的17%与5.9个月;接受联合治疗者的肿瘤无进展生存期

较仅接受吉西他滨单药者明显延长,肿瘤进展的风险比为0.77($P=0.004$) (图1)。然而,两组治疗的可被观察缓解率无显著差异:联合治疗组为9%,吉西他滨单药组为8%。此外,接受厄洛替尼治疗的患者的皮疹与腹泻的发生率分别为72%与51%,显著高于接受吉西他滨单药治疗患者的28%与36%,但患者生存期的延长与皮疹的严重程度相关。

NCIC PA.3研究的结果不仅证实了厄洛替尼联合吉西他滨作为一线药物对晚期胰腺癌的疗效,也首次证实酪氨酸激酶抑制剂与化疗药物联合可以使肿瘤患者受益。虽然该研究中接受厄洛替尼联合吉西他滨治疗的中位生存期与仅接受吉西他滨单药者相比仅延长2周,但患者的1年生存率得以显著提高。基于上述研究结果,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了厄洛替尼与吉西他滨的联合方案作为一线方案治疗晚期胰腺癌的适应证。此外,欧洲部分晚期胰腺癌治疗共识^[16],同样推荐该方案作为晚期胰腺癌的首选一线治疗方案。

人们在NCIC PA.3研究结果的基础上,展开了数项针对厄洛替尼联合吉西他滨方案上加用其他细胞毒药物治疗晚期胰腺癌的临床研究。1项Ⅰ期临床研究结果显示,对无法切除但尚未出现远处转移的晚期胰腺癌,在厄洛替尼+吉西他滨+紫杉醇多药化疗的基础上同期使用联合放射治疗后,发现肿瘤的部分缓解率可达46%,患者的中位生存期为14个月^[17]。另1项类似研究的结果显示在厄洛替尼与吉西他滨的基础上同期使用放射治疗后,肿瘤的部分缓解与稳定率可分别达35%与53%,患者的中位生存期为18个月^[18]。然而,上述结果目前尚无对照性临床研究结果的证实。

1.2.2 厄洛替尼用于二线治疗 1项Ⅱ期临床研究结果提示了厄洛替尼作为二线药物用于吉西他滨治疗失败后的晚期胰腺癌的疗效^[19]。该研究共收治了30例曾接受吉西他滨治疗并已出现疾病进展的晚期胰腺癌患者,给予卡培他滨(1 000 mg/m²,一天2次,共2周)+厄洛替尼(150 mg/d)方案的治疗。研究结果显示,完成上述联合方案治疗后约10%的肿瘤患者出现部分缓解,另17%的患者血清CA19-9降低超过50%;入组患者的中位生存期达6.5个月。常见的治疗相关不良反应包括乏力、腹泻、皮疹及手足综合征。值得注意的是,上述患者中可

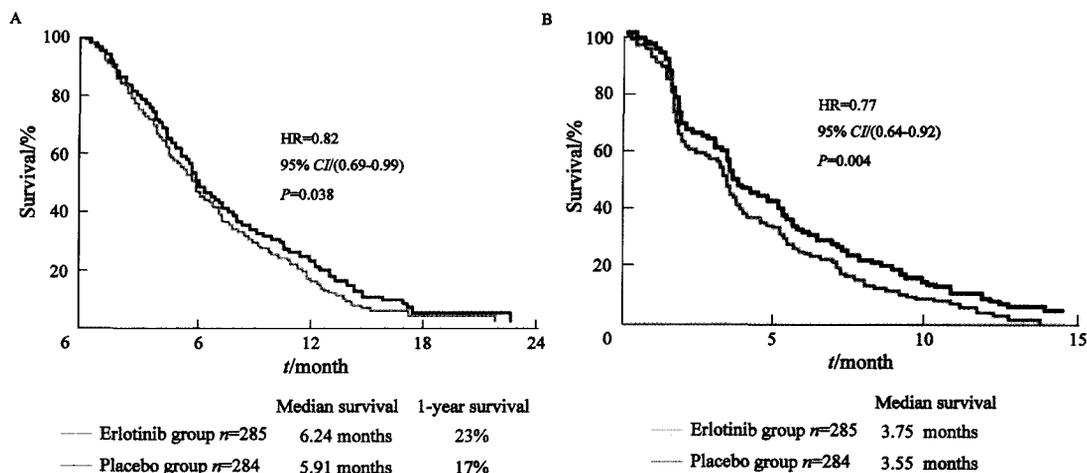


图1 Kaplan-Meier曲线: (A)总生存率; (B) 疾病无进展生存率
Fig.1 Kaplan-Meier curves of (A) overall survival; (B) progression-free survival

供分析的5例肿瘤组织中, 2例具EGFR基因突变, 然而EGFR基因突变同厄洛替尼疗效间无显著的相关性。

然而, 上述方案对晚期胰腺癌患者的疗效尚未获随机临床研究结果的支持。1项旨在研究厄洛替尼单药作为二线药物治疗晚期胰腺癌疗效的回顾性临床研究^[20], 收治并完成了13例吉西他滨治疗失败的晚期胰腺癌患者后, 发现经厄洛替尼单药治疗后肿瘤均未获缓解, 且疾病无进展时间仅1个月。因此, 目前厄洛替尼单药不应常规应用于晚期胰腺癌的二线治疗。

1.3 西妥昔单抗的相关临床研究 西妥昔单抗(C-225)是一种特异性阻断EGFR的嵌合型IgG1单克隆抗体(MAb), 可以高于内源配体5~10倍的亲和力与EGFR胞外受体功能区特异性结合, 以阻断受体的激活及诱导EGFR的内吞^[21-22]。西妥昔单抗在其他肿瘤中的疗效已获多项随机临床研究结果的证实, 并已广泛应用于头颈部肿瘤及肠癌根治性或姑息性治疗。

因EGFR在胰腺癌细胞中通常呈高表达, 故理论上西妥昔单抗对胰腺癌亦可能具显著疗效。临床前研究结果显示, 西妥昔单抗联合吉西他滨对胰腺癌具协同作用^[23]。I期临床研究结果已证实, 除了治疗相关的皮肤反应外, 晚期胰腺癌患者对西妥昔单抗单药或西妥昔单抗联合吉西他滨治疗耐受良好。1项多中心II期临床研究对免疫组化检查呈EGFR表达的晚期胰腺癌患者给予了吉西他滨(1 000 mg/m²,

共7周)与西妥昔单抗(400 mg/m²初始剂量继以每周250 mg/m², 共7周)的联合治疗^[24]。患者在完成上述治疗并休息1周后, 继续每周接受西妥昔单抗及吉西他滨, 每周1次连续3周, 休息1周, 4周为1个疗程直至疾病进展的治疗。结果显示, 接受治疗的患者中超过60%肿瘤稳定, 且12%获部分缓解。入组患者的中位生存期为7.1个月, 中位无疾病进展时间为3.8个月, 且1年生存率近32%。另外, 患者对西妥昔单抗与吉西他滨的联合治疗可耐受: 约40%的患者出现III度或IV度的白细胞减少; III度或IV度血小板减少、乏力与腹痛的几率各约20%。

鉴于上述II期临床研究的结果, 美国西南肿瘤治疗协作组(SWOG)完成了1项旨在比较吉西他滨联合西妥昔单抗与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌疗效的III期随机临床研究(即SWOG的S0205研究)^[25]。该研究共收治了超过700例晚期胰腺癌患者。其初步分析结果显示, 两组患者的中位生存时间与中位疾病无进展时间之间的差异均无显著性(分别为6.5个月 vs 6个月与3.5个月 vs 3个月)。因此, 西妥昔单抗作为一线治疗药物对晚期胰腺癌的疗效目前尚未获III期临床研究结果的证实。

2 抗血管生成药物治疗

新生血管的生成对胰腺癌的进展、局部浸润及转移具重要的作用。血管内皮生长因子(VEGF)及其受体VEGFR1、VEGFR2及VEGFR3在胰腺癌中的过度表达, 直接导致了肿瘤新生血管的形成并促使肿瘤的进展^[26]。

因此,理论上抗血管生成药物对胰腺癌的治疗可具临床意义。同抗EGFR分子靶向治疗药物相类似的,抗血管生成药物亦可根据其作用的靶点大致分为单克隆抗体(如作用于VEGFR配体的贝伐单抗)与酪氨酸激酶抑制剂(如axitinib)。

2.1 贝伐单抗的相关临床研究 贝伐单抗为重组人IgG1单克隆抗体(MAb),作用于VEGFR配体(即VEGF)并阻断配体同VEGFR1与VEGFR2的作用。贝伐单抗通过促使肿瘤血管消退而缩小肿瘤体积,并通过血管正常化增加其通透性,以促使更多的化疗药物到达肿瘤部位。另外,贝伐单抗的持续使用可产生血管抑制效应,进而阻止新生血管形成。贝伐单抗在其他肿瘤中的疗效已获多项随机临床研究结果的证实,并已作为一线药物广泛应用于转移性肠癌(与5-FU联合使用)及局部晚期非小细胞肺癌的根治性治疗。

1项旨在研究贝伐单抗联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌疗效的Ⅱ期临床研究^[27],收治了52例新确诊的转移性胰腺癌患者(约80%伴肝转移)。入组患者在治疗前均接受了血清VEGF水平的检测,并在治疗中接受了吉西他滨(每天1 000 mg/m²,第1、8、15天,每28天为1个疗程)与贝伐单抗(10 mg/kg,在吉西他滨后给予第1、15天)。结果显示,52例入组患者中11例获部分缓解、24例疾病稳定,患者6个月的总生存率为77%,中位肿瘤无进展时间为5.4个月,中位生存期为8.8个月。然而,患者的血清VEGF水平与疾病缓解无明显相关性。此外,治疗引起的Ⅲ度或Ⅳ度不良反应包括高血压(19%)、血栓形成(13%)、胃肠穿孔(8%)和出血(2%)。

基于上述Ⅱ期临床研究的结论,美国肿瘤与白血病治疗协作组B组(CALGB)开展了1项Ⅲ期临床研究^[28],给予了602例无法手术的局部晚期或远处转移胰腺癌患者吉西他滨联合贝伐单抗(试验组)或吉西他滨联合安慰剂(对照组)的治疗。然而,该研究的中期结果显示,试验组与对照组的中位生存期、中位肿瘤无进展时间等指标间的差异均无显著性。必须指出的是,CALGB的这项研究对入组患者并未进行血清VEGF水平的检测。血清VEGF水平可能是决定贝伐单抗对胰腺癌疗效的至关重要的因素。

2.2 Axitinib的相关临床研究 Axitinib是多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其靶靶包括VEGFR1、VEGFR2与VEGFR3。通过抑制VEGFR胞内酪氨酸激酶功能区自磷酸化(VEGFR-TKI),进而抑制VEGFR介导的信号转导。2008年发表在英国《柳叶刀》杂志上的1项Ⅱ期随机临床研究^[29],针对收治的103例未经化疗的晚期胰腺癌患者,给予了吉西他滨单药与axitinib的联合治疗(69例)或吉西他滨单药治疗(对照组)。结果显示,联合治疗组与对照组的中位生存期分别为6.9与5.6个月;且接受联合治疗患者的死亡风险为0.71。两组结果的差异均未达显著性。针对axitinib联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌的Ⅲ期随机临床的初步结果,同样未证实其疗效,故目前已暂停了axitinib在胰腺癌治疗中的随机研究。

3 吉西他滨、厄罗替尼与贝伐单抗联合方案的相关研究

贝伐单抗联合厄罗替尼与吉西他滨治疗进展期胰腺癌的Ⅰ期临床研究^[30]结果显示,其收治的12例晚期胰腺癌患者接受治疗后2例肿瘤出现局部缓解、7例呈疾病稳定,疾病控制率达75%。此外,研究未观察到剂量限制性不良反应,故显示晚期胰腺癌患者对贝伐单抗联合厄洛替尼与吉西他滨的三药方案可耐受。

旨在研究吉西他滨联合厄洛替尼方案基础上加用贝伐单抗治疗晚期胰腺癌疗效的Ⅲ期临床研究(AVITA研究)^[31]结果则提示,虽然在标准治疗方案基础上加用贝伐单抗虽可延长患者的疾病无进展生存期,但对患者的总生存率并无助益。AVITA研究共收治了607例转移性胰腺癌患者,经随机分组后分别给予吉西他滨+厄洛替尼+贝伐单抗(5 mg/kg,每2周使用)的三药方案(试验组),或吉西他滨+厄洛替尼+安慰剂(对照组)的治疗。吉西他滨与厄洛替尼的剂量及用药标准同NCIC PA.3研究。虽然该研究的结果显示,两组患者的中位生存期分别为7.1与6个月,差异未达显著性,然而试验组患者的中位无疾病进展时间获显著延长,且在吉西他滨与厄洛替尼的基础上加用贝伐单抗未提高治疗相关不良反应的发生率。

4 其他分子靶向治疗药物的相关临床研究

多激酶抑制剂索拉非尼的作用靶点包括VEGFR、PDGF、Kit与Flt-3等^[32]。基于索拉非尼在晚期肾癌与肝细胞癌中的疗效而展开的

Ⅱ期临床研究结果^[33], 则尚未能支持其对晚期胰腺癌的疗效。1项收治了17例未曾接受化疗的晚期胰腺癌患者的Ⅱ期临床研究, 在吉西他滨[1 000 mg/(m²·30 min), 第1、8、15、28天为1个疗程]的基础上加用了索拉非尼(400 mg, 1天2次, 第1~28天)治疗。结果显示, 17例患者中2例疾病稳定, 但入组患者的中位生存期仅4个月。另外数项旨在研究索拉非尼联合吉西他滨或吉西他滨+厄洛替尼治疗晚期胰腺癌疗效的Ⅰ、Ⅱ期随机临床研究则尚未完成随访^[34]。此外, 同类靶向治疗药物舒尼替尼对晚期胰腺癌的疗效同样有待Ⅱ期及Ⅲ期临床研究结果的证实。

5 晚期胰腺癌的治疗建议

晚期胰腺癌的全身性治疗目前主要以吉西他滨为主。根据目前已知的最佳临床证据, 对无法手术切除但尚未出现远处转移的进展性胰腺癌, 应考虑以吉西他滨联合放射治疗为基础的综合治疗策略, 其循证依据及治疗建议详见本期“局部进展期胰腺癌的多学科综合治疗”一文。在联合放化疗基础上加用靶向治疗药物是否可进一步改善患者的预后, 目前尚不明朗。

对已出现转移的晚期胰腺癌患者, 因厄洛替尼是目前唯一经由被美国食品药品监督管理局批准用于晚期胰腺癌一线治疗的分子靶向治疗药物, 故可考虑吉西他滨联合厄洛替尼的治疗方案。具体剂量可考虑NCIC PA.3研究中的方案, 即: 吉西他滨1 000 mg/m², 第1、8、15、22、29、36、43天为第1疗程, 休息1周后继以每一疗程第1、8、15天给药, 4周为1疗程。厄洛替尼100 mg/d直至疾病进展或无法耐受。对吉西他滨治疗失败的胰腺癌患者, 因临床研究结果尚未证实分子靶向治疗药物作为二线治疗的疗效, 故不应在临床研究的范畴外予以使用。

【参 考 文 献】

- [1] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 2403-2413.
- [2] Fjallskog MLH, Lejonklou MH, Oberg KE, et al. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 1469-1473.
- [3] Korc M, Chandrasekar B, Yamanaka Y, et al. Overexpression of the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer is associated with concomitant increases in the levels of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1352-1360.
- [4] Zhu Z, Kleeff J, Friess H, et al. Epiregulin is up-regulated in pancreatic cancer and stimulates pancreatic cancer cell growth [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 273: 1019-1024.
- [5] Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82: 4-6.
- [6] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(Suppl 4): S3-S8.
- [7] Ueda S, Ogata S, Tsuda H, et al. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Pancreas*, 2004, 29: E1-E8.
- [8] Tobita K, Kijima H, Dowaki S, et al. Epidermal growth factor receptor expression in human pancreatic cancer: significance for liver metastasis [J]. *Int J Mol Med*, 2003, 11: 305-309.
- [9] Normanno N, De Luca A, Bianco C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer [J]. *Gene*, 2006, 366: 2-16.
- [10] Nishi H, Nishi KH, Johnson AC. Early Growth Response-1 gene mediates up-regulation of epidermal growth factor receptor expression during hypoxia [J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 827-834.
- [11] Pedersen MW, Meltorn M, Damstrup L, et al. The type III epidermal growth factor receptor mutation. Biological significance and potential target for anti-cancer therapy [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12: 745-760.
- [12] Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 983-994.
- [13] Dreux AC, Lamb DJ, Modjtahedi H, et al. The epidermal growth factor receptors and their family of ligands: their putative role in atherogenesis [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 186: 38-53.
- [14] Frolov A, Schuller K, Tzeng CW, et al. ErbB3 expression and dimerization with EGFR influence pancreatic cancer cell sensitivity to erlotinib [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6: 548-554.
- [15] Moore MJ, 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.
- [16] Hidalgo M, Abad A, Aranda E, et al. Consensus on the treatment of pancreatic cancer in Spain [J]. *Clin Transl Oncol*, 2009, 11(5): 290-301.
- [17] Iannitti D, Dipetrillo T, Akerman P, et al. Erlotinib and chemoradiation followed by maintenance erlotinib for locally advanced pancreatic cancer: a phase I study [J]. *Am J Clin Oncol*, 2005, 28(6): 570-575.

- [18] Duffy A, Kortmansky J, Schwartz GK, et al. A phase I study of erlotinib in combination with gemcitabine and radiation in locally advanced, non-operable pancreatic adenocarcinoma [J] . *Ann Oncol*, 2008, 19: 86-91.
- [19] Kulke MH, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4787-4792.
- [20] Epelbaum R, Schnaider J, Gluzman A, et al. Erlotinib as a single-agent therapy in patients with advanced pancreatic cancer [C] . *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium*, Orlando, FL, USA. January 19, 2007.
- [21] Kawamoto T, Sateo JD, Le A, et al. Growth stimulation of A431 cells by epidermal growth factor: identification of high-affinity receptors for epidermal growth factor by an anti-receptor monoclonal antibody [J] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80: 1337-1341.
- [22] Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, et al. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor [J] . *Mol Cell Biol*, 1989, 9: 1165-1172.
- [23] Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, et al. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms [J] . *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 1936-1948.
- [24] Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: A multicenter phase II trial [J] . *J Clin Oncol*, 2004, 22: 2610-2616.
- [25] Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study [J] . *J Clin Oncol*, 2007, 25: 119s.
- [26] Seo Y, Baba H, Dukuda T, et al. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma [J] . *Cancer*, 2000, 88: 2239-2245.
- [27] Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2005, 23: 8033-8040.
- [28] Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine plus bevacizumab versus gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: a preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) [J] . *J Clin Oncol*, 2007, 25: 199s.
- [29] Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, et al. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study [J] . *Lancet*, 2008, 371(9630): 2101-2108.
- [30] Rivera F, Lopez-Tarruella S, Vega-Villegas ME, et al. Treatment of advanced pancreatic cancer: from gemcitabine single agent to combinations and targeted therapy [J] . *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(4): 335-339.
- [31] Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2009, 27: 2231-2237.
- [32] 陆嘉德、郭晔. 肿瘤靶向治疗新探:多靶点Raf激酶抑制剂 [J] . *中国癌症杂志*, 2007, 17(1): 1-7.
- [33] Wallace JA, Locker G, Nattam S, et al. Sorafenib plus gemcitabine for advanced pancreatic cancer: A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium [J] . *J Clin Oncol*, 2007, 25: 224s.
- [34] Bethesda. National Library of Medicine, National Institutes of Health. Available at <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=pancreatic+cancer+sorafenib> . Accessed July 18, 2009.

(收稿日期: 2009-07-15 修回日期: 2009-07-28)