



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.022
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.022
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(9):1351-1356.

· 文献综述 ·

胰腺癌的分子靶向治疗研究进展

钟志惟 综述 殷香保 审校

(南昌大学第二附属医院 肝胆胰外科, 江西 南昌 330006)

摘要

胰腺癌是一种恶性程度最高的恶性肿瘤之一, 预后极差, 患者5年生存率低于5%。胰腺癌常规治疗的效果非常有限, 是一个需要多学科综合治疗的恶性肿瘤。随着分子生物学研究的不断深入, 表皮生长因子受体抑制剂等分子靶向药物在胰腺癌的治疗中表现出了巨大的潜力。笔者就分子靶向药物治疗胰腺癌的研究现状及进展做一综述。

关键词

胰腺肿瘤; 分子靶向治疗; 综述文献
中图分类号: R735.9

Research progress in molecular targeted therapy for pancreatic cancer

ZHONG Zhiwei, YIN Xiangbao

(Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract

Pancreatic cancer is one of most malignant tumors with extremely poor prognosis, and the 5-year survival rate of the patients is below 5%. Conventional treatments produce very limited effects for pancreatic cancer, and it requires multidisciplinary approach and comprehensive management. With the deepening knowledge of molecular biology, molecular targeted drugs such as epidermal growth factor receptor inhibitors have shown impressive potential in treatment of pancreatic cancer. Here, the authors present the current status and progress in molecular targeted drug research for pancreatic cancer.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Molecular Targeted Therapy; Review
CLC number: R735.9

胰腺癌是一种恶性程度最高的恶性肿瘤之一, 1年生存率不到20%, 5年生存率不到5%^[1]。胰腺癌的常规治疗效果不佳, 大多数患者就诊时已属于中晚期, 仅有不足15%的胰腺癌患者有手术切除指征, 术后中位生存时间为11~13个月。化学治疗在胰腺癌的治疗中占有一定的地位, 目前

胰腺癌的化疗药物首选吉西他滨 (gemcitabine, GEM), 与5-氟尿嘧啶 (5-FU) 标准疗法相比, 其在提高胰腺癌患者生活质量和延长生存期方面均占优势, 中位生存期为5~6个月, 而1年生存率低于20%^[2]。放射治疗可以帮助改善临床症状, 控制局部复发, 较单纯化疗可提高10%~15%的生存期^[3]。但是目前治疗胰腺癌的三大方式都未能取得令人满意的效果^[4]。随着肿瘤靶向治疗的不断发展, 分子靶向药物在治疗胰腺癌方面提供了新的可能。

收稿日期: 2016-06-15; 修订日期: 2016-08-02。

作者简介: 钟志惟, 南昌大学第二附属医院硕士研究生, 主要从事胰腺癌基础与临床靶向治疗方面的研究。

通信作者: 殷香保, Email: yxb115@sina.com

1 表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂

EGFR属于ErbB家族的酪氨酸酶激酶跨膜受体^[5]。EGFR是一种转导细胞外信号进入细胞内的细胞表面分子,在细胞的生长、分裂、修复和功能分化中起重要作用。当EGFR与配体结合后,发生二聚体化,激发胞质区中的酪氨酸残基磷酸化,从而活化了受体中酪氨酸激酶,使酪氨酸激酶作用靶蛋白的结合位点充分暴露,多条下游信号传导途径被激活,最终导致细胞增殖、入侵和转移^[6]。目前EGFR抑制剂主要包括:EGFR单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂以及表皮生长因子受体2 (ErbB2, Her-2) 抑制剂3大类。

1.1 EGFR 单克隆抗体

1.1.1 西妥昔单抗 西妥昔单抗 (cetuximab, C225) 是一种EGFR单克隆抗体,它竞争性结合EGFR的胞外部分,减少受体和配体的连接,抑制细胞磷酸化,导致EGFR介导的信号传导通路被阻断,从而促进肿瘤细胞的凋亡^[7]。2009年中国抗癌协会公布了C225在头颈部鳞状细胞癌 (SCCHN)、转移性结肠直肠癌 (mCRC)、非小细胞肺癌 (NSCLC) 和乳腺癌 (BC) 等实体肿瘤治疗中表现出了很好的效果。目前C225已被批准用于mCRC的治疗。Fiore等^[8]进行过一项C225和GEM联合放射治疗34例EGFR阳性局部晚期胰腺癌患者的前瞻性临床试验。C225第1天初始剂量为400 mg/m²,随后每周维持剂量为250 mg/(m²·周);GEM维持剂量为300 mg/(m²·周);放疗剂量为50.4 Gy/周;研究时间从2008年11月至2012年1月,其中10例患者(29.4%)由于在预处理阶段出现转移性疾病而被剔除试验,3例患者拒绝放、化疗,21例患者(61.7%)完成联合治疗方案。结果显示:24%的患者部分缓解 (partial response, PR),52%的患者表现出疾病稳定 (stable disease, SD),1年生存率和2年生存率分别为66%和28%,中位生存期 (MST) 为15.3个月,其中3例患者(14.3%)出现1级皮疹。C225和GEM联合放射治疗晚期胰腺癌耐受性良好,改善了胰腺癌患者的中位生存时间,提高了患者的生活质量,有望在临床上广泛的应用。

1.1.2 马妥珠单抗 马妥珠单抗 (matuzumab, EMD72000) 是一种重组人源化免疫球蛋白 (IgG1) EGFR单克隆抗体。最早在2005年美国ASCO年会上报告了EMD72000联合一线化疗药物治疗晚期胃-食管腺癌的临床效果良好,仅有少数

分患者出现皮肤反应 (脱屑等)。Bangard等^[9]以EMD72000腹腔注射抑制大鼠原位胰腺癌的增长。12只大鼠随机分为2组,分别用EMD72000和动物盐溶液腹膜内处理。21 d后通过MRI检测,结果显示实验组肿瘤体积显著缩小,微血管密度显著降低。Graeven等^[10]进行过一项I期临床研究,对3组胰腺癌晚期患者 (n=17) 分别给予EMD72000初始剂量400 mg/周;升级剂量为800 mg/周,GEM为1 000 mg/周,28 d为1个周期。治疗2个周期后结果显示联合治疗较任意一种单药治疗效果要好,总体耐受性优良,EMD72000 800 mg/周与GEM 1 000 mg/周联合治疗胰腺癌的临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 为66.7% (8/12),其中13例患者(76.5%)出现1级或2级皮肤毒性 (皮疹等)。EMD72000与GEM在联合治疗胰腺癌方面表现出了一定的潜力,耐受性良好,提高了胰腺癌患者的临床获益率,临床效果很是鼓舞人心,但是目前EGFR抑制剂对患者产生皮肤毒性的机制仍不是很清楚,需要进一步的研究。

1.2 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)

TKI通过竞争性结合EGFR胞内配体结合位点,阻断酪氨酸激酶磷酸化,从而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移。埃罗替尼 (erlotinib, tarceva或OSI-774) 一直是酪氨酸激酶抑制剂家族成员中研究的热点,于2002年9月被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准作为晚期非小细胞肺癌的治疗药物,此外还有吉非替尼 (gefitinib)、AEE788等。Moore等^[11]联合埃罗替尼和吉西他滨用于晚期胰腺癌的治疗的III期临床实验,将569例晚期胰腺癌患者随机分成两组,实验组给予埃罗替尼 (100 mg/d)+GEM (1 000 mg/m²,连用14 d后间歇7 d,然后连用21 d后间歇7 d,用法均为每周1次),对照组接受GEM (剂量和用法同上)+安慰剂 (与埃罗替尼剂量相同)。结果显示:试验组1年生存率为24%,总生存期为6.37个月,临床获益率为57.5%;而对照组分别为17%,5.91个月,49.2%。结果提示埃罗替尼和GEM联合疗效优于GEM单药,但是65岁以下患者联合治疗I~II度皮疹、腹泻、白细胞减少发生率较高。一个小样本研究显示埃罗替尼联合放化疗获得较好的临床受益,中位生存时间 (MST) 为13.6个月,PR达46%^[12]。AEE788是一种两重酪氨酸激酶受体抑制剂。一项I期临床实验用400 mg/d的AEE788治疗晚期胰腺癌患者,结果显示:临床获益率

为45% (43/95), AEE788具有促进肿瘤相关内皮细胞凋亡,降低增殖率,并延长生存期的作用^[13]。吉非替尼于2003年5月被美国FDA批准,用于化疗无效的晚期非小细胞肺癌的治疗,并于2005年3月在中国上市。一项I期临床研究发现吉非替尼与卡培他滨联合放射治疗39例胰腺癌患者,毒性反应较明显,其中3例出现3级胃肠毒性,主要症状是患者出现胃肠道反应(恶心、腹泻、口腔炎、和脱水)和皮肤毒性^[14]。

1.3 ErbB2 (Her-2) 抑制剂

EGFR主要是参与维持上皮动态平衡,在许多肿瘤的发生与发展中起到重要的作用,EGFR的高表达或突变后异常活跃,可引起细胞无限增殖^[15]。Takata等^[16]认为表皮生长因子受体抑制剂可能尤其影响表皮角化细胞的分化和皮脂腺。此外,EGFR和Her-2二聚体状态可以解释通过不同途径诱导的毒性EGFR和Her-2靶向疗法^[17]。抗Her-2单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)的官能化和缀合到壳聚糖纳米颗粒的表面,以实现介导靶向胰腺癌细胞优先受体。这些纳米颗粒增强药物的细胞毒性作用,导致更多的胰腺癌细胞凋亡^[18]。ErbB2 (Her-2/neu)是表皮生长因子受体家族成员之一,在胰腺癌患者中呈现过表达^[19]。曲妥珠单抗(trastuzumab)是一种抑制ErbB2超常表达的单克隆抗体,于1998年9月被美国FDA批准上市,用于Her-2阳性的乳腺癌患者的治疗。动物实验结果显示:曲妥珠单抗结合紫杉醇或者GEM的抗肿瘤效果优于任意一种单药,且3种药物联合使用,可减少小鼠种植瘤的转移以及腹水的形成^[20]。Safran等^[21]对34例转移性胰腺癌患者进行临床试验研究,34例患者Her-2全为阳性,给予患者GEM+曲妥珠单抗联合治疗,结果表明,中位生存时间为7个月,总有效率(RR)为6%,1年生存率为19%。曲妥珠单抗在胰腺癌患者的治疗效果方面收益颇微,与GEM单药治疗胰腺癌患者相比,未能改善患者的1年生存率,这种途径有待进一步的研究。

2 血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂

VEGF在许多实体肿瘤中(包含胰腺癌)对血管的生成以及肿瘤的发生和发展过程中起到关键性的作用^[22]。贝伐单抗(bevacizumab)是针对VEGF的人源化的重组单克隆抗体^[23]。2004年2月它作为第一个被美国FDA批准的抗血管生成

药物,已经用于多种肿瘤(包括结直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌和肾细胞癌)的治疗^[24]。同时,II期临床试验也提示贝伐单抗联合化疗治疗晚期胰腺癌的6个月生存率是77%,无进展生存期为5.4个月,有效率为21%(11/52)^[25]。一项II期临床实验利用贝伐单抗联合GEM和奥沙利铂(oxaliplatin, GEMOX)联合治疗晚期胰腺癌,选取50名III/IV期胰腺癌晚期患者,给予GEM 1 000 mg/(m²·d),100 min内给完剂量,按10 mg/(kg·d)单抗,每2天给予GEMOX 100 mg/m²,14 d为1个重复周期,每42天进行1次CT成像检查。结果显示:无进展生存期为4.9个月,平均生存期为11.9个月,1年生存率为42%。虽然贝伐单抗+GEMOX联合治疗提高了胰腺癌患者的平均生存期,但是并没有达到预期的14个月平均生存期的目标。另一方面联合用药的毒副作用达到94%,其中疲劳占47%,频繁恶心占40%,所以不建议继续评估这种联合用药方案^[26]。Van等^[27]对607例转移性胰腺癌患者进行前瞻性、多中心、随机双盲的III期临床研究,随机分为贝伐单抗+吉西他滨+厄洛替尼组(306例)和安慰剂+吉西他滨+厄洛替尼组(301例),结果显示实验组和对照组的中位生存期分别为7.1、6.0个月,而在无进展生存期中,试验组(4.6个月)和安慰剂组(3.6个月)相比显著延长(P=0.000 2),但是出血、高血压以及蛋白尿等副作用在实验组中出现的更频繁。贝伐单抗+吉西他滨+厄洛替尼三联用药临床疗效良好,显著提高了胰腺癌患者的无进展生存期,改善了胰腺癌患者的生存质量,在治疗胰腺癌方面有着相当的应用前景。

3 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂

MMP是与肿瘤细胞侵袭和转移有关的主要蛋白水解酶。MMP通过降解细胞外基质和基底膜,调节细胞间的黏附,从而在控制癌症的侵袭、转移和血管生成起着重要的角色^[28]。因此理论上基质金属蛋白酶抑制剂(MMPI)对胰腺癌有一定的治疗作用。近年来,人们通过对肿瘤浸润与转移机制进行广泛的研究,发现了MMP,在已知的25种MMP中,在小鼠模型中研究中的只有9种,包括:MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-11、MMP-14、MMP-19。其中MMP-2和MMP-9与胰腺癌变相关^[29]。马马司他(marimastat, BB2516)是一种广谱的MMP抑制

剂,也是最早进入II期临床试验的口服基质金属蛋白酶抑制剂。有研究^[30]结果显示, BB2516单药治疗440名晚期胰腺癌的1年生存率为20%,与对照组中单药吉西他滨治疗晚期胰腺癌的1年生存率(19%)相比无统计学差异($P=0.86$)。虽然BB2516与GEM相比并未显著提高胰腺癌患者的1年生存率,在治疗胰腺癌方面没有表现出较好的临床收益,但是基质金属蛋白酶抑制剂用于胰腺癌的分子靶向治疗方面表现出了一定的潜力。

4 法尼基转移酶(FPrr)抑制剂

Ras原癌基因突变出现在大部分胰腺癌患者中,可引起癌细胞的无限增殖^[31]。FPrr是Ras蛋白合成步骤中的关键酶,因此理论上FPrr抑制剂(farnesyl transferase inhibitor, FTIS)可以通过抑制FPrr活性,从根源上阻断胰腺癌的发生^[32]。法尼基转移酶抑制剂最早在1993年报道后,已广泛用于临床前和临床试验。替匹法尼(tipifarnib, R115777)是一种研究最多的法尼基转移酶抑制剂,目前已用于治疗乳腺癌、胰腺癌、胶质细胞瘤以及黑色素瘤等实体肿瘤。动物实验显示:单药R115777并没有表现出良好的抗肿瘤效果,而R115777、阿托伐他汀和塞来昔布三联组合对小鼠胰腺癌细胞的增殖有较强的抑制作用,对胰腺癌细胞的凋亡也有更强的刺激作用,疗效优于单独的任何3种药物或任意两种组合药物,对照组和联合治疗组之间肿瘤大小的差异有统计学意义($P<0.01$),R115777、阿托伐他汀和塞来昔布的组合是可能会成为一种有效的胰腺癌治疗方法^[33]。单独使用法尼基转移酶抑制剂(例如R115777)没有表现出临床益处,这是因为Ras基因有多个亚型,如N-Ras,蛋白质合成过程中并不依靠法尼基化^[34-35]。

5 环氧化物酶2(COX-2)抑制剂

COX-2是花生四烯酸代谢中的关键酶,具有促进肿瘤新生血管的生成,以及肿瘤细胞的增殖和转移的作用^[36]。塞来昔布(celecoxib, GECO)是当前研究最热的环氧化物酶抑制剂,在胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌和非小细胞肺癌等肿瘤的预防和治疗起着重要的作用^[37]。Ferrari等^[38]进行过一项联合吉西他滨和塞来昔布治疗42例局部进展期(16例)和晚期胰腺癌(26例)的II期

临床研究,给予患者塞来昔布 400 mg/m^2 , GEM $1\ 000\text{ mg/m}^2$ (30 min静脉输完),每21天的第1天和第8天给药,结果显示临床获益率为54.7%(23/42),平均生存期为9.1个月,不良反应较少。有研究^[39]发现,塞来昔布和茶多酚(EGCG)在下调IL-6、IL-8等炎症因子有协同作用,可以抑制MMP-2在肿瘤微环境中的生成。El-Rayes等^[40]用塞来昔布、吉西他滨、顺铂三药联合治疗胰腺癌的II期临床试验研究,结果显示中位生存期为5.8个月,塞来昔布并没有增加化疗疗效,其原因可能是塞来昔布对胰腺癌常规细胞毒性疗法不是很敏感。最近一项联合塞来昔布和 γ -氨基丁酸(GABA)治疗裸鼠胰腺癌移植瘤的实验显示:GECO与GABA联合使用具有较强的肿瘤抑制效果,实验组和对照组之间的肿瘤大小差异具有统计学意义($P<0.001$),GECO联合GABA有望成为胰腺癌治疗的新的方法,该抗肿瘤机制有待进一步的研究^[41]。

6 其他

沙利度胺(thalidomide, THD)是一种谷氨酸衍生物,具有促进细胞凋亡、免疫调节功能,可以下调IL-6、TNF- α 等炎症因子^[42]。III期临床试验显示沙利度胺对多发性骨髓瘤、前列腺癌、肾癌有效^[43]。一项研究^[44]证实THD联合GEM能够抑制胰腺癌细胞的增殖和肿瘤血管的生成,并与诱导肿瘤细胞凋亡和坏死有关。时圣彬等^[45]进行过一项THD结合卡培他滨(capecitabine)治疗61例晚期胰腺癌患者的II期临床试验。将61例晚期胰腺癌患者随机分为2组,1组(31例)给予卡培他滨单独治疗,另1组(30例)用卡培他滨加上THD联合治疗。对照组卡培他滨口服剂量 $1\ 250\text{ mg/m}^2$,2次/d,连续用药14 d后间歇7 d。试验组卡培他滨用量和对照组一致,THD 100 mg/d 不中断,21 d为1个疗程,出现病情进展或不能耐受毒副作用终止服用药物。实验结果显示:联合治疗组的无进展生存期为3.1个月,总生存期为6.3个月;对照组为2.8、6.1个月。疾病控制率分别为43.3%和35.5%,组间差异无统计学意义($P=0.272$)。THD和卡培他滨联合用药耐受性较好,虽然对胰腺癌患者治疗的临床效果并不显著,但对患者的生存质量的改善有一定的意义。一项研究显示THD能明显改善晚期胰腺癌患者的体质,减少癌症状厌食和恶病质的发生^[46]。

7 展 望

胰腺癌是一种恶性程度极高的肿瘤,大部分患者确诊时已是晚期,错过了手术的最佳时间,放、化疗也不能很好的改善预后,分子靶向治疗在胰腺癌的治疗领域提供了新的方向和思路。虽然目前大部分研究仍处于动物实验或初期临床试验阶段,但目前EGFR等相关的分子靶向药物在临床研究中的结果非常鼓舞人心,随着分子生物学的研究的进一步深入,新一代靶向治疗药物将凭借其靶向性和特异性为胰腺癌的治疗开拓广阔的应用前景,成为控制胰腺癌的有力武器。

参考文献

- [1] German RR, Fink AK, Heron M, et al. The accuracy of cancer mortality statistics based on death certificates in the United States[J]. *Cancer Epidemiol*, 2011, 35(2):126-131.
- [2] Kindler HL. Front-line therapy of advanced pancreatic cancer[J]. *Semin Oncol*, 2005, 32 (6 Suppl 9):S33-36.
- [3] Abrams RA. Evolving concepts regarding the use of radiotherapy in the adjuvant management of periampullary pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer J*, 2012, 18(6):624-632.
- [4] 曾复, 葛春林. 胰腺癌185例诊治回顾分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(3):336-342.
Zeng F, Ge CL. Diagnosis and treatment of pancreatic cancer: a retrospective analysis of 185 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(3):336-342.
- [5] Stindt S, Cebula P, Albrecht U, et al. Hepatitis C Virus Activates a Neuregulin-Driven Circuit to Modify Surface Expression of Growth Factor Receptors of the ErbB Family[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148711. doi: 10.1371/journal.pone.0148711.
- [6] Francavilla C, Papetti M, Rigbolt KT, et al. Multilayered proteomics reveals molecular switches dictating ligand-dependent EGFR trafficking[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(6):608-618.
- [7] 李洪涛, 刘宏斌, 赵青川, 等. EGFR靶向药物西妥昔单抗在结直肠癌治疗中的应用进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(7):556-560.
Li HT, Liu HB, Zhao QC, et al. Prospect of cetuximab in the treatment of colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2013, 12(7):556-560.
- [8] Fiore M, Trodella L, Valeri S, et al. Prospective study of cetuximab and gemcitabine in combination with radiation therapy: feasibility and efficacy in locally advanced pancreatic head cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10:255. doi: 10.1186/s13014-015-0564-8.
- [9] Bangard C, Gossman A, Pappan A, et al. Magnetic resonance imaging in an orthotopic rat model: blockade of epidermal growth factor receptor with EMD72000 inhibits human pancreatic carcinoma growth[J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(1):131-138.
- [10] Graeven U, Kremer B, Südhoff T, et al. Phase I study of the humanised anti-EGFR monoclonal antibody matuzumab (EMD 72000) combined with gemcitabine in advanced pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(9):1293-1299.
- [11] 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.
- [12] Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(17):1844-1853.
- [13] Baselga J, Mita AC, Schöffski P, et al. Using pharmacokinetic and pharmacodynamic data in early decision making regarding drug development: a phase I clinical trial evaluating tyrosine kinase inhibitor, AEE788[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(22):6364-6372.
- [14] Lam ET, O'Bryant CL, Basche M, et al. A phase I study of gefitinib, capecitabine, and celecoxib in patients with advanced solid tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(12):3685-3694.
- [15] 刑荣春, 邓军. EGFR分子靶向治疗肝胆肿瘤的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(8):1069-1073.
Xing RC, Deng J. EGFR-targeted therapy for hepatobiliary cancers: recent progress[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(8):1069-1073.
- [16] Takata T, Tarutani M, Zouboulis CC, et al. Sebaceous glands as the primary target of EGFR-inhibitors in the development of papulopustular eruption[J]. *J Dermatol Sci*, 2012, 66(2):165-168.
- [17] Ho-Pun-Cheung A, Bazin H, Gaborit N, et al. Quantification of HER Expression and Dimerization in Patients' Tumor Samples Using Time-Resolved Förster Resonance Energy Transfer[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(7):e37065. doi: 10.1371/journal.pone.0037065.
- [18] Arya G, Vandana M, Acharya S, et al. Enhanced antiproliferative activity of Herceptin (HER2)-conjugated gemcitabine-loaded chitosan nanoparticle in pancreatic cancer therapy[J]. *Nanomedicine*, 2011, 7(6):859-870.
- [19] Skrypek N, Vasseur R, Vincent A, et al. The oncogenic receptor ErbB2 modulates gemcitabine and irinotecan/SN-38 chemoresistance of human pancreatic cancer cells via hCNT1 transporter and multidrug-resistance associated protein MRP-2[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):10853-10867.
- [20] Kan S, Koido S, Okamoto M, et al. Gemcitabine treatment enhances HER2 expression in low HER2-expressing breast cancer cells and enhances the antitumor effects of trastuzumab emtansine[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(1):504-510.
- [21] Safran H, Iannitti D, Ramana than R, et al. Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER-2/neu[J]. *Cancer Invest*, 2004, 22(5):706-712.
- [22] 孙维佳, 肖军, 谢虹. VEGF-C, FLt4在胰腺癌中的表达及临床意

- 义[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(6):465-467.
- Sun WJ, Xiao J, Xie H. Expression and clinical significance of VEGF-C, Flt4 in pancreatic carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2005, 14(6):465-467.
- [23] Geiger-Gritsch S, Stollenwerk B, Miksad R, et al. Safety of Bevacizumab in patients with advanced cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Oncologist*, 2010, 15(11):1179-1191.
- [24] Chappell NP, Miller C, Barnett J, et al. Is FDA Approved Bevacizumab Cost-Effective in the Setting of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer? [18][J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(Suppl 1):6S-7S.
- [25] 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(31):8033-8040.
- [26] Fogelman D, Jafari M, Varadhachary GR, et al. Bevacizumab plus gemcitabine and oxaliplatin as first-line therapy for metastatic or locally advanced pancreatic cancer: a phase II trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(6):1431-1438.
- [27] 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(13):2231-2237.
- [28] Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases[J]. *Amino Acids*, 2011, 41(2):271-290.
- [29] Yang H, Liang J, Zhou J, et al. Knockdown of RHOC by shRNA suppresses invasion and migration of cholangiocellular carcinoma cells via inhibition of MMP2, MMP3, MMP9 and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6):5255-5261.
- [30] Yang GY, Wagner TD, Fuss M, et al. Multimodality approaches for pancreatic cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(6):352-367.
- [31] Tao LY, Zhang LF, Xiu DR, et al. Prognostic significance of K-ras mutations in pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1):146-154.
- [32] Subramani PA, Narala VR, Michael RD, et al. Molecular docking and simulation of Curcumin with Geranylgeranyl Transferase1 (GGTase1) and Farnesyl Transferase (FTase) [J]. *Bioinformation*, 2015, 11(5):248-253.
- [33] Ding N, Cui XX, Gao Z, et al. A triple combination of atorvastatin, celecoxib and tipifarnib strongly inhibits pancreatic cancer cells and xenograft pancreatic tumors[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(6):2139-2145.
- [34] Heestand GM, Kurzrock R. Molecular landscape of pancreatic cancer: implications for current clinical trials[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7):4553-4561.
- [35] Andreopoulou E, Vigoda IS, Valero V, et al. Phase I-II study of the farnesyl transferase inhibitor tipifarnib plus sequential weekly paclitaxel and doxorubicin-cyclophosphamide in HER2/neu-negative inflammatory carcinoma and non-inflammatory estrogen receptor-positive breast carcinoma[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141(3):429-435.
- [36] Akasaka H, Ruan KH. Identification of the two-phase mechanism of arachidonic acid regulating inflammatory prostaglandin E2 biosynthesis by targeting COX-2 and mPGES-1[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 603(1):29-37.
- [37] Jendrossek V. Targeting apoptosis pathways by Celecoxib in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(2):313-324.
- [38] Ferrari V, Valcamonica F, Amoroso V, et al. Gemcitabine plus celecoxib (GECO) in advanced pancreatic cancer: a phase II trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 57(2):185-190.
- [39] Härdtner C, Multhoff G, Falk W, et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate, a green tea-derived catechin, synergizes with celecoxib to inhibit IL-1-induced tumorigenic mediators by human pancreatic adenocarcinoma cells Colo357[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 684(1/3):36-43.
- [40] El-Rayes BF, Zalupski MM, Shields AF, et al. A phase II study of celecoxib, gemcitabine, and cisplatin in advanced pancreatic cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2005, 23(6):583-590.
- [41] Al-Wadei HA, Al-Wadei MH, Ullah MF, et al. Celecoxib and GABA cooperatively prevent the progression of pancreatic cancer in vitro and in xenograft models of stress-free and stress-exposed mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43376. doi: 10.1371/journal.pone.0043376.
- [42] Gao Y, Ma G, Liu S, et al. Thalidomide and multiple myeloma serum synergistically induce a hemostatic imbalance in endothelial cells in vitro[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(6):1154-1159.
- [43] Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Dimopoulos MA. Thalidomide in cancer medicine[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(8):1151-1160.
- [44] Qiao Z, Yuan J, Shen J, et al. Effect of thalidomide in combination with gemcitabine on human pancreatic carcinoma SW-1990 cell lines in vitro and in vivo[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(5):2353-2360.
- [45] 时圣彬, 马廷行, 唐晓勇, 等. 卡培他滨联合沙利度胺二线治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(4):301-304.
- Shi SB, Ma TH, Tang XY, et al. Effect of second-line treatment with capecitabine and thalidomide in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2013, 35(4):301-304.
- [46] Ronga I, Gallucci F, Riccardi F, et al. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent advances and new pharmacological approach[J]. *Adv Med Sci*, 2014, 59(1):1-6.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 钟志惟, 殷香保. 胰腺癌的分子靶向治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(9):1351-1356. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.022

Cite this article as: Zhong ZW, Yin XB. Research progress in molecular targeted therapy for pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(9):1351-1356. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.022