

## 胰腺癌药物治疗研究进展

【作者】 叶斌 刘宏杰 吉兆宁

皖南医学院附属弋矶山医院肿瘤内科 (安徽芜湖 241001)

【摘要】 吉西他滨是目前晚期胰腺癌化疗的一线药物,未发现其他化疗药物与吉西他滨联合治疗胰腺癌能显著延长患者生存期,因此针对胰腺癌生物学特性进行治疗是改善预后的关键。分子靶向药物成为目前研究的焦点,将 VEGF 和 EGFR 单克隆抗体,酪氨酸激酶抑制剂,COX-2 抑制剂及其他免疫治疗方法用于临床,有着较好的研究前景。

【关键词】 胰腺癌;化疗;吉西他滨;分子靶向药物

【中图分类号】 R735.9; R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0040-05

胰腺癌的治疗仍面临巨大的挑战,常规的治疗手段已经难以取得满意疗效,不能显著改善预后。近年来,胰腺癌的药物化疗已经有了显著的进步,尤其是化疗已经成为必不可少的治疗手段,而分子靶向药物治疗则成为研究的热点之一。随着多中心随机对照试验的增多,更好的试验设计及合理的检测手段有助于评估药物的临床效果,这些必将加快胰腺癌的研究速度。随着今后更多治疗药物的研发,单独或与目前治疗药物联合使用,最终将改善胰腺癌患者的预后。

## 1 胰腺癌的术后辅助化疗

Neop tolemos 等<sup>[1]</sup>采用指定对照组、化疗组、化—放疗组以及放—化疗后加化疗组患者的 2×2 析因设计的多中心临床试验,73 例胰腺导管已行手术的胰腺癌患者接受放—化疗(2 周 20Gy 加氟尿嘧啶),75 例患者单用化疗(氟尿嘧啶),72 例放—化疗后加化疗,69 例不做辅助治疗仅随访观察。平均 47 个月的随访期中(33~62 个月),共有 237 例(82%)患者死亡。结果显示,与其他未接受放—化疗联合的患者相比,接受放—化疗联合的患

[31] Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Symptoms and treatment in cancer therapy - induced early menopause[J]. *Oncologist*, 2006, 11: 641-654.

[32] Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting[J]. *Cancer*, 2006, 106: 237-246.

[33] 王中华,徐兵河. 129 例 30 岁以下女性乳腺癌的临床特点及预后分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27: 3.

[34] Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al. The relation of reproductive factors to mortality from breast cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 235-241.

[35] Schedin P. Pregnancy - associated breast cancer and metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 281-291.

[36] Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy[J]. *Surgery*, 2002, 131: 108-110.

[37] Amersi F, Hansen NM. The benefits and limitations of sentinel

lymph node biopsy[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2006, 7: 141-151.

[38] Mondt MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14: 218-221.

[39] Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero[J]. *Cancer*, 2006, 107: 1219-1226.

[40] Fox K, Scialia J, Moore H. Preventing chemotherapy - related amenorrhea using leuprolide during adjuvant chemotherapy for early - stage breast cancer[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 13a.

[41] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence[J]. *Cancer*, 2004, 100: 465-469.

[42] Mueller BA, Simon MS, Deapen D, et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women[J]. *Cancer*, 2003, 98: 1131-1140.

者生存期反而较短(15.9 月对 17.9 月;  $P=0.05$ ); 放一化疗组的估计五年生存率为 10%, 而未接受放一化疗的为 20% ( $P=0.05$ ), 接受化疗的则是 21%, 未接受化疗的仅为 8% ( $P=0.009$ )。故认为, 辅助化疗对已手术切除的胰腺癌患者具有生存获益, 而辅助性放一化疗联合则有不利影响, 因此, 可切除的胰腺癌的标准治疗应该是手术加术后的全身性辅助化疗。

德国胰腺癌研究小组 (German Study Group for Pancreatic Cancer) 启动了一项多中心前瞻性 III 期临床研究<sup>[2]</sup>, 将根治性胰腺癌切除的病人随机分成吉西他滨化疗组和观察组, 以无瘤生存期和五年生存率为研究终点, 评价吉西他滨在胰腺癌辅助治疗中的作用。5 年间共纳入 88 家医院的 368 例 R0、R1 胰腺癌切除病人, 其中化疗组 179 例, 观察组 175 例。化疗组采用吉西他滨单药方案, 每 4 周为 1 疗程, 第 1, 8, 15 天按  $1\,000\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$  给予静脉滴注 30min, 共 6 个疗程, 观察组未接受任何治疗。结果化疗组 133 例 (74%)、观察组 161 例 (92%) 出现肿瘤复发。化疗组中位无瘤生存期为 13.4 个月, 观察组为 6.9 个月 ( $P<0.001$ )。分层分析显示在 R0、R1 切除的病人中, 吉西他滨延缓肿瘤复发的作用与观察组相比无统计学显著性差异。总中位生存期化疗组为 22.1 个月, 3 年和五年生存率分别为 34% 和 22.5%; 中位生存期观察组为 20.2 个月, 3 年和五年生存率分别为 20.5% 和 11.5%。两组间总的生存率无统计学显著性差异 ( $P=0.06$ )。

## 2 晚期胰腺癌的姑息性化疗

### 2.1 吉西他滨单药化疗

吉西他滨 (GEM) 是一种新的具有广谱抗实体瘤活性的脱氧胞苷类似物, 属抗代谢类抗肿瘤药物。1996 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准新一代阿糖胞苷类似物 GEM, 取代氟尿嘧啶成为抗胰腺癌的一线药物, 并且被视作临床研究的金标准。最初 GEM 的标准用法是  $1\,000\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ , 静脉滴注 30min, 连用 7 周后停用 1 周, 以后每 4 周用药 3 周。近年来, 许多学者尝试改变 GEM 的用药方法来治疗胰腺癌, 其中以固定剂量率 (FDR)

$10\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$  显示了一定的疗效, 值得进一步研究。美国 NCCN 指南已经将吉西他滨和以其为基础的联合治疗方案推荐为晚期胰腺癌的标准方案, 但其疗效还不能令临床医师满意, 尤其是对无手术指征的局部晚期和转移性胰腺癌患者。吉西他滨治疗胰腺癌的 III 期临床试验表明<sup>[3-4]</sup>, 患者临床获益率为 23.8%, 客观有效率为 12%, 中位生存期为 5.4~5.6 个月, 1 年生存率为 16%~19%。

### 2.2 GEM 联合化疗

联合化疗方面, 在大病例组前瞻性对照研究中证实有效的仅吉西他滨联合卡培他滨方案和顺铂 (DDP) 联合吉西他滨方案。Cunningham 等<sup>[5]</sup>完成的 III 期临床研究中, 局部晚期和转移性胰腺癌病人随机接受吉西他滨单药和吉西他滨联合卡培他滨化疗。分别纳入 266 例和 267 例病人, 结果联合化疗组的中位生存期为 7.4 个月, 吉西他滨单药组为 6 个月 ( $P=0.026$ ), 而联合化疗组在改善生存率的同时未显著增加化疗的毒性。

Louvet 等<sup>[6]</sup>报道了 251 例病人接受吉西他滨单药治疗, 252 例病人接受吉西他滨 + 顺铂的联合化疗。结果联合化疗组较单药组无瘤生存期明显延长 (5.5 对 3.5 个月,  $P=0.003$ ), 中位生存期也明显延长 (8.3 对 6.7 个月,  $P=0.031$ )。

自从吉西他滨问世以来, 为了进一步提高其治疗晚期胰腺癌的疗效, 许多药物被用于与吉西他滨联合治疗晚期胰腺癌, 近几年国外陆续报道了以吉西他滨为主的多种联合方案的 III 期临床研究结果, 包括联合氟尿嘧啶、顺铂这样的传统药物和奥沙利铂 (oxaliplatin)、卡培他滨 (capecitabine)、伊立替康 (Irinotecan)、多西他赛 (docetaxel) 以及培美曲赛 (pemetrexed) 等新一代细胞毒性药物。虽然联合化疗的有效率得到一定程度的提高, 肿瘤相关症状也有一定程度的改善, 部分研究在肿瘤进展时间 (TTP), 甚至在延长生存期方面有了轻度的作用, 但是上述药物与 GEM 联合的大规模随机临床研究都未能显示出比 GEM 单药具有更好的生存获益。

### 3 分子靶向治疗

回顾上述大病例组的临床研究, 对局部晚期和

转移性胰腺癌,无论是吉西他滨单药还是联合化疗,几乎没有能将中位生存期延长到 9 个月以上的。Caio 等<sup>[7]</sup>认为,未来的研究方向应该是吉西他滨联合靶向治疗或探索全新的化疗方案。美国 FDA 于 2005 年 11 月已批准厄洛替尼用于晚期胰腺癌的一线治疗。

### 3.1 表皮生长因子受体(EGFR)靶向治疗药物

EGFR 是酪氨酸激酶跨膜受体,在细胞的生长、修复和功能分化中起关键作用。表皮生长因子(EGF)能促进 DNA 合成,在体内外试验中均能刺激胰腺癌细胞的增殖。

3.1.1 EGFR 单克隆抗体 西妥昔单抗(cetuximab)是一种 EGFR 单克隆抗体,干扰 EGFR 介导的信号传导,从而促进细胞凋亡,抑制肿瘤生长。同时,它还可以通过下调血管内皮生长因子(VEGF)等相关因子从而间接抑制血管生成及肿瘤转移。Xiong 等<sup>[8]</sup>报道一项多中心 cetuximab 和吉西他滨联合治疗的 II 期临床试验,共纳入 41 例 EGFR 阳性晚期胰腺癌患者。cetuximab 初始剂量  $400\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,维持剂量  $250\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,每周 1 次;GEM  $1000\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,每周 1 次,连用 7 周,停用 1 周,随后每周 1 次,连用 3 周,停用 1 周。结果显示超过 60% 的患者疾病稳定(stable disease, SD),12.2% 达部分缓解(partial response, PR),中位生存期为 7.1 个月,1 年生存率为 31.7%,1 年无进展生存率为 12%。最常见 III/IV 度毒副反应包括中性粒细胞减少(39%)、腹痛(22%)、血小板减少(17%)。

3.1.2 EGFR 酪氨酸激酶抑制药 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。厄洛替尼(erlotinib)是小分子酪氨酸激酶抑制药,已于 2004 年 11 月被美国 FDA 批准用于先前治疗失败的非小细胞肺癌。厄洛替尼也被用于治疗胰腺癌的研究。为了研究厄洛替尼联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌的疗效,17 个国家 176 个中心参与了一项 III 期临床试验<sup>[9]</sup>,共纳入 569 例患者。285 例患者接受吉西他滨  $1000\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$  静滴,每周 1 次,连用 7 周,停用 1 周,此后连续 3 周,停用 1 周;厄洛替尼  $150\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  口

服。其余患者接受单药吉西他滨治疗。联合组的中位生存期有所延长(6.24 个月对 5.91 个月,  $P = 0.038$ ),1 年生存率分别为 23% 和 17% ( $P = 0.023$ )。该研究使吉西他滨联合厄洛替尼成为新的治疗标准。

3.1.3 表皮生长因子受体-2 ErbB2 (HER-2/neu) 是酪氨酸激酶受体家族的另一名成员,研究发现,不仅乳腺癌中 ErbB2 过表达,胰腺癌中也有不同程度的过表达。ErbB2 过表达与癌细胞分化差、患者生存期短有一定的相关性<sup>[10]</sup>。一项临床研究共纳入 34 例转移性胰腺癌患者,经免疫组织化学证实 ErbB2 过表达,吉西他滨和曲妥珠单抗(herceptin)的联合治疗,结果显示缓解率(RR)为 6%,中位生存期为 7 个月,一年生存率为 19%,与吉西他滨单药治疗相似<sup>[11]</sup>。

### 3.2 血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制药

VEGF 是目前研究发现的最重要的促血管生成因子之一,VEGF 表达与微血管密度(MVD)相关,两者都是判断肿瘤肝转移和预后的重要因子。此外,VEGF 还可通过诱导 Bcl-2 表达而抑制血管内皮细胞凋亡。VEGF 的过表达与胰腺癌的预后不良有关。目前研究的众多阻断 VEGF 受体信号传导的治疗方法中,VEGF 抗体的临床研究最为深入。

3.2.1 贝伐珠单抗(bevacizumab) 贝伐珠单抗是 VEGF 人源化单克隆抗体。2004 年《新英格兰医学杂志》刊登的结肠癌 III 期临床试验结果表明,贝伐珠单抗联合伊立替康和氟尿嘧啶与后两者联用相比,可明显延长生存期(20.3 个月对 15.6 个月,  $P < 0.001$ ),首次证明抗血管生成药物治疗人类肿瘤的有效性<sup>[12]</sup>。基于贝伐珠单抗在结肠癌中的治疗效果,Kindler 等<sup>[13]</sup>进行了贝伐珠单抗联合吉西他滨治疗胰腺 II 期临床试验。病人皆患 IV 期胰腺癌,其中 83% 存在肝转移。结果 11 例(21%)部分缓解,24 例(46%)疾病稳定。中位无进展生存期为 5.4 个月,中位生存期为 8.8 个月,优于单药吉西他滨。

贝伐珠单抗的临床研究虽然获得较好的效果,但其不良反应不容忽视。Kindler 的 II 期临床试验中,有 1 例患者因消化道出血死亡,虽然尚不能确

定是贝伐珠单抗的不良反应还是肿瘤侵袭十二指肠的结果,但在肿瘤侵袭周围脏器时,应慎重使用贝伐珠单抗;胃肠道穿孔是其另一严重并发症,发生率为 1.5% ~ 8%,这可能与贝伐珠单抗影响创口愈合有关。

**3.2.2 AEE788** AEE788 是一种新的分子靶向药物,其作用机制为既抑制 EGFR 的过表达,又抑制 VEGF 介导的血管内皮细胞的生长。动物实验研究显示<sup>[14]</sup>AEE788 联合吉西他滨对小鼠胰腺移植肿瘤生长控制率较高(约 95%),细胞凋亡增多,生存期有所延长。相关的 I 期临床试验正在进行。

### 3.3 基质金属蛋白酶抑制药

基质金属蛋白酶抑制药(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组锌依赖性蛋白水解酶,可降解细胞外基质。MMPs 的过表达与肿瘤生长、侵袭和转移密切相关。胰腺癌中 MMP-2 和 MMP-9 与癌变相关,MMP-7 是重要的预后因子<sup>[15]</sup>。

**3.3.1 marimastat** marimastat 是一口服广谱 MMPs 抑制药。Bramhall 等进行了 III 期临床试验,对 414 例晚期胰腺癌患者用吉西他滨或不同剂量 marimastat(5mg, bid, 10mg, bid, 或 25mg bid)治疗;另一个 III 期临床试验对 239 例胰腺癌患者用吉西他滨联合 marimastat 或安慰剂治疗<sup>[4]</sup>。上述试验结果表明,marimastat 单独或与吉西他滨联合治疗胰腺癌,并不优于吉西他滨单药。

**3.3.2 BAY12-9566** BAY12-9566 是二代 MMPis,较 marimastat 靶向更强,在体外试验和 I 期临床试验中显示出较好的抑瘤效果和更少的不良反应。加拿大国立癌症中心开展了比较 BAY12-9566 和吉西他滨治疗效果的 III 期临床试验,2 组中位生存期分别为 3.3 个月和 6.4 个月,中位无进展生存期分别为 1.8 和 3.5 个月( $P = 0.01$ )。因效果不理想,该试验提前终止。另一项 III 期临床试验也得到类似结果<sup>[16]</sup>。

### 3.4 环氧酶-2 抑制药

流行病学调查显示非甾体抗炎药可以降低结肠癌的发病率,这种抑瘤作用最终证实为抑制环氧酶-2(COX-2)的结果。COX-2 的致癌机制可能为

诱导血管生成,抑制细胞凋亡。Ferrari 等<sup>[17]</sup>进行了塞来昔布(celecoxib)联合吉西他滨治疗 42 例晚期胰腺癌患者的临床试验,临床受益率(CBR)为 54.7%,中位生存期为 9.1 个月,毒副反应较低;而 celecoxib、吉西他滨、DDP 三药联合的研究<sup>[18]</sup>结果显示 celecoxib 并不增加化疗疗效,生存期也无明显改善(中位生存期为 5.8 个月)。

### 3.5 法尼基转移酶(FPT)抑制药

Ras 是由 3 种不同的基因(*H-ras*, *K-ras*, *N-ras*)编码的蛋白质。其中 *K-ras* 在实体瘤最为常见,胰腺癌中 85% 的细胞可以检测到突变的 *K-ras* 基因。FPT 是 Ras 蛋白合成的关键酶,因此通过抑制 FPT 进而抑制 *Ras* 基因的活性可能用于胰腺癌的治疗。研究最多的一种 FPT 抑制药是 tipifarnib(R11577)。研究发现 tipifarnib 单药治疗晚期胰腺癌的临床疗效并不理想,疾病进展时间(TTP)为 4.9 周,中位生存期为 2.6 ~ 5 个月,50% 的患者出现 III/IV 度毒副反应<sup>[19]</sup>。2004 年 van Cutsem 等<sup>[20]</sup>发表了 R11577 联合吉西他滨的 III 期临床试验,共纳入 688 名受试者,试验组的中位生存期和中位无进展生存期均未优于单药吉西他滨组。对另一种 FPT 抑制药 BMS-214662 的研究也正在进行中。I 期试验<sup>[21]</sup>报道 1 例接受 BMS-214662 治疗生存期 > 3.5 年,但总有效率较低。

### 3.6 其他分子靶向药物

沙立度胺(thalidomide)是一种谷氨酸衍生物,具有抑制血管生成,参与免疫调节的作用,可以下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12 等炎症因子。虽然目前尚无证据证明沙立度胺直接抑制胰腺癌细胞的增殖。但一项双盲的随机试验显示<sup>[22]</sup>,沙立度胺能明显改善晚期胰腺癌患者的体质,减少恶病质发生。沙立度胺在改善身体状况的同时能否将该优势转化为提高生存率还有待进一步研究,未来的研究方向应是寻找没有致畸性、靶向更强的沙立度胺衍生物。

其他正在研究中的胰腺癌靶向治疗方法还有免疫治疗。II 期临床试验证实,使用与佐剂连接天然或合成肽免疫胰腺癌患者,可以激发患者体内免疫应答。此外,还有一些在理论上具有可行性的

胰腺癌靶向治疗疫苗目前正在研究中。

### 【参考文献】

- [1] Neop tolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 :1200-1210.
- [2] Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant Chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative - intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007, 297: 267-277.
- [3] Berlin JD, Catalano P, Thomas J P, et al. 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]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 3270.
- [4] Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double - blind placebo - controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first - line therapy in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2002, 87: 161-167.
- [5] Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 3 (suppl) : 4.
- [6] Louvet C, Hincke A, Labianca R, Heinemann V. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to gemcitabine single agent in advanced pancreatic cancer (APC); Pooled analysis of two randomised trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup Study and a German Multicenter Study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (18S, Part I): 4003.
- [7] Caio Max Sao, Pedro Rocha Lima, Aurea Maria Flores. Gemcitabine Doublets in Advanced Pancreatic Cancer: Should We Move On [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 327-329.
- [8] 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.
- [9] 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: 1960-1966.
- [10] Saxby AJ, Nielsen A, Scarlett CJ, et al. An assessment of HER - 2 status in pancreatic adenocarcinoma: correlation of immunohistochemistry, quantitative real - time RT - PCR, and FISH with aneuploidy and survival [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29: 1125-1134.
- [11] Safran H, Iannitti D, Ramanathan R, et al. Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER - 2 / neu [J]. *Cancer Invest*, 2004, 22: 706-712.
- [12] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2335.
- [13] Kindler Hedy L, Friberg Gregory, Singh Deepti A, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 8033.
- [14] Yokoi K, Sasaki T, Bucana CD, et al. Simultaneous inhibition of EGFR, VEGFR, and platelet - derived growth factor receptor signaling combined with gemcitabine produces therapy of human pancreatic carcinoma and prolongs survival in an orthotopic nude mouse model [J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 10371-10380.
- [15] Jones Lucie E, Humphreys Michelle J, Campbell Fiona, et al. Comprehensive analysis of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in pancreatic cancer: Increased expression of matrix metalloproteinase - 7 predicts poor survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 2832.
- [16] Moore M, Hamm J, Dancey J, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12 - 9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 3296.
- [17] 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: 185-190.
- [18] 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: 583-590.
- [19] Macdonald JS, McCoy S, Whitehead RP, et al. A phase II study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in pancreatic cancer: a south - west oncology group (SWOG 9924) study [J]. *Invest New Drugs*, 2005, 23: 485-487.
- [20] Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1430.
- [21] Ryan DP, Eder Jr JP, Puchalski T, et al. Phase I clinical trial of the farnesyl transferase inhibitor BMS - 214662 given as a 1 - hour intravenous infusion in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 2222-2230.
- [22] Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial [J]. *Gut*, 2005, 54: 540-545.