

## 厄洛替尼联合化疗治疗进展期胰腺癌的疗效观察

钟瑜 黄万钟

518033 广东深圳市福田区人民医院

**摘要** 目的:观察厄洛替尼联合化疗治疗进展期胰腺癌的疗效和不良反应。方法:吉西他滨(健择)  $1.0\text{g}/\text{m}^2$ , 静滴, d1, d8; 厄洛替尼  $100\text{mg}$ , 1次/日, 每3周重复。结果:18例患者均可评价, 获得CR 0例, PR 5例, SD 8例, PD 5例, 有效率(RR) 27.7%, 总的疾病控制率(DCR) 72.2%; 中位肿瘤进展时间4.2个月, 平均总生存期9.6个月。主要不良反应为胃肠道反应、骨髓抑制、皮疹。Ⅲ~Ⅳ度腹泻发生率11.1% (2/18)。Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少发生率44.4% (8/18)。Ⅲ~Ⅳ度血小板减少发生率27.7% (5/18)。结论:厄洛替尼联合吉西他滨治疗进展期胰腺癌有效, 不良反应可耐受。

**关键词** 厄洛替尼 吉西他滨 胰腺癌  
doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2012.22.102

**Abstract** Objective: Observation of erlotinib combined with chemotherapy in treatment of advanced pancreatic cancer curative effect and adverse reaction. Methods: Introduction of gemcitabine  $1.0\text{g}/\text{m}^2$ , intravenous infusion, d1, d8, erlotinib  $100\text{mg}$  qd, each cycle was 3 weeks. Results: 18 patients could be evaluated for efficacy. 0 cases achieved CR. 5 cases achieved PR. 8 cases was SD. 5 cases was PD. RR was 27.7%. Overall disease control rate (DCR) was 72.2%; in tumor progression timewas 4.2 months, median overall survival at 9.6 months. The mainly poisonous deputy reaction were gastrointestinal reaction, yelosuppression and rash. Grade Ⅲ~Ⅳ toxicities included diarrhea (11.1%, 2/18), neutropenia (44.4%, 8/18) and thrombocytopenia (27.7%, 5/18). Conclusion: The erlotinib combined with chemotherapy is well effective for patients in the treatment of advanced pancreatic cancer, toxicity can be tolerated.

**Key Words** erlotinib; gemcitabine; pancreatic cancer

胰腺癌在胃肠道肿瘤中预后差, 发病率呈上升趋势。胰腺癌恶性程度高, 侵袭性强, 转移早, 手术切除率低, 术后复发率高, 很多患者发现时已是肿瘤晚期, 失去了手术机会, 5年生存率不足3%<sup>[1]</sup>, 目前治疗上以内科化疗为主的综合治疗。以吉西他滨为基础的化疗被认为是目前晚期胰腺癌的一线标准治疗。2005年11月美国FDA批准吉西他滨联合埃罗替尼用于局部晚期不可切除或转移性胰腺癌的治疗。结合临床治疗经验, 2008年6月~2011年12月尝试用厄洛替尼联合吉西他滨(健择)用于治疗进展期胰腺癌, 疗效较好, 且不良反应可耐受。

#### 资料与方法

2008年6月~2011年12月收治进展期胰腺癌患者18例, 均有病理证实的术后复发或无法手术的进展期胰腺癌患者, CT检查有可测量病灶, 病理类型为导管腺癌14例, 黏液表皮样癌4例。其中男10例, 女8例; 年龄37~75岁, 平均61岁; 胰头癌12例、体尾癌6例; 腹痛患者5例, 腹水者4例, 梗阻性黄疸6例, 肝转移6例, 肺转移5例。治疗前卡氏评分70~90, 肝肾功能及骨髓功能无严重障碍。

**治疗方法:** 入组患者予吉西他滨(健择)  $1.0\text{g}/\text{m}^2$ , 静滴, d1, d8; 厄洛替尼  $100\text{mg}$ , 1次/日, 每3周重复。

**疗效及不良反应观察:** 治疗前1周内及治疗2周期后用CT测量观察病灶以评价近期疗效; 每周查1次血常规、生化及肝功能, 观察有无骨髓抑制及肝、肾功能损害, 每3周查1次心电图观察有无心脏毒性, 其他依据临床体检观察。疗效及不良反应评价均按WHO制定的标准评价, 疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。以CR+PR为客观有效率(RR), 不良反应分为0~4级。

#### 结果

近期客观疗效: 18例患者均完成6

周期化疗, PR 5例, 其中1例临床接近CR, SD 8例, PD 5例。近期客观有效率27.7%, 平均TTP4.2个月, 平均总生存期9.6个月。

**不良反应:** 主要是骨髓抑制、皮疹、腹泻、恶心、食欲不振、乏力、肝功能损害等, 无化疗相关死亡。Ⅲ~Ⅳ度腹泻发生率11.1% (2/18)。Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少发生率44.4% (8/18)。Ⅲ~Ⅳ度血小板减少发生率27.7% (5/18)。皮疹反应较轻, 多为Ⅰ~Ⅱ度, 无需停药。

#### 讨论

许多胰腺肿瘤中有I型人表皮生长因子受体(EGFR)的过度表达<sup>[2,3]</sup>, 并且与疾病进展和预后不佳相关<sup>[4,5]</sup>。EGFR能够与一组特殊的内源性配体(包括表皮生长因子和转化生长因子)结合, 促进EGFR同源或异源二聚体的形成, 并激活酪氨酸激酶活性及下游信号传导, 导致肿瘤细胞增殖、侵袭、转移。厄洛替尼为小分子酪氨酸激酶抑制剂, 能穿过细胞膜并与EGFR分子的酪氨酸结构域特异性结合, 阻断信号传导, 进而抑制酪氨酸激酶活性, 降低肿瘤细胞黏附能力、促进肿瘤细胞凋亡、增加对化疗的敏感度。18例患者均完成6周期化疗, PR 5例, 其中1例临床接近CR, SD 8例, PD 5例。近期客观有效率27.7%, 平均TTP4.2个月, 平均总生存期9.6个月。该方案的不良反应主要是腹泻、骨髓毒性及皮疹。Ⅰ~Ⅱ度不良反应经过对症处理均可恢复。2例患者出现水样腹泻, 加用止泻药对症处理后好转, 无需停用厄洛替尼。Ⅲ~Ⅳ度骨髓毒抑制经应用粒细胞集落刺激因子和(或)白介素11可好转, 小部分患者需经过输血亦能恢复, 本组患者骨髓毒性较明显, 可能与部分患者既往曾行多程姑息性化疗及联合放疗、局部介入治疗等综合治疗后骨髓增生功能减退有关。皮疹反应较轻, 没有因为皮疹而需要停药的案例。

综上所述, 厄洛替尼联合吉西他滨在进展期胰腺癌治疗中是一种有效方案, 可以改善患者生存生活质量, 延长生存时间, 而且不良反应可以耐受, 且临床治疗

## 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎早期病毒学应答能效分析

徐爱华 王洁

839003 新疆哈密瀚新公司医院

**关键词** 恩替卡韦 HBV DNA ALT  
AST A/G HBeAg

doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2012.22.103

本研究应用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者60例,观察其早期病毒学应答。

## 资料与方法

2006年1月~2011年10月应用恩替卡韦抗病毒治疗患者60例,男41例,女19例,年龄37~62岁;诊断为慢性乙型肝炎患者32例,肝炎肝硬化患者28例,其中10例在慢性乙型肝炎或肝硬化基础上合并不同程度的肝衰竭。诊断符合2010《慢性乙肝防治指南》标准<sup>[1]</sup>。

方法:①治疗方法:恩替卡韦0.5mg,1次/日口服。②观察指标:观察所有初次使用恩替卡韦的住院患者抗病毒治疗前后ALT、AST、A/G、HBV DNA、HBeAg 2~8周的变化。③检测方法:ALT、AST、A/G采用全自动生化分析仪Aeroset检测。荧光定量PCR(Lightcycler仪)检测HBV-DNA, Abbott试剂盒检测标志物(HBVM或HBeAg)。

统计学处理:应用SAS统计软件进行统计学处理,率的比较用 $\chi^2$ 检测。计量资料采用 $t$ 检测,由于两个总体方差不齐故采用 $t^2$ 检测。

中观察到部分患者既往虽曾接受吉西他滨联合奥沙利铂或卡培他滨等方案化疗,但加用厄洛替尼后联合吉西他滨仍能达到控制病情的疗效,且有患者在6个疗程化疗结束后予厄洛替尼维持治疗,肿瘤无进展生存时间可长达半年之久。

## 参考文献

- 1 Laheru D, Biedrzycki B, Thomas AM, et al. Development of acytokine-modified sllogene-

## 结果

治疗前后肝功能生化指标变化:治疗前与治疗后不同时间ALT、AST比较差异均有统计学意义,而A/G治疗前后无统计学意义,见表1。

治疗前后不同时间HBV-DNA及HBeAg转阴率的比较(HBV-DNA < 300拷贝/ml为阴性),见表2。

## 讨论

恩替卡韦是鸟嘌呤类似物,其对HBV有特异性抑制作用<sup>[2,3]</sup>。本研究发现,经恩替卡韦抗病毒治疗的患者,在治疗后,2周、4周、6周、8周ALT、AST与治疗前相比,ALT、AST在前2周的下降幅度是成倍的,在2~4周的下降幅度放缓,到接近正常时更慢。A/G在治疗前后的不同时间与治疗前相比具有统计学的意义,说明恩替卡韦2个月内对肝脏的慢性损伤或纤维化程度有明显改善作用。

60例住院患者治疗前HBeAg阳性48例。经恩替卡韦抗病毒治疗后,HBeAg

阳性复查患者10例,治疗后3~4周,有两例HBeAg阴转(2/10),转阴率20%。6周转阴率32.8%,治疗8周呈现40.0%(4/10)的转阴率。治疗后4~8周与治疗前相比差异均有显著统计学意义,恩替卡韦治疗后3周40例患者复查HBV DNA有8例患者转阴,即转移率20%(8/40),治疗4周后转阴率40%(16/40),治疗6周转阴率45%(18/40),治疗8周转阴率50%(20/40)。

综上所述,恩替卡韦是一种强效抑制乙肝病毒的口服药物。

## 参考文献

- 1 中华医学会肝病学分会,感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南·肝脏,2005,10:345-357.
- 2 晓申,傅青春.恩替卡韦长期治疗可持久抑制HBV复制并获得组织学持续改善.文章摘要抗感染专题,2008,11:23.
- 3 邵幼林,赵卫峰,陈良云,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒学特征·肝脏,2009,4:272.

表1 恩替卡韦治疗前后ALT、AST、A/G变化

| 分组 | 例数 | ALT              | AST              | A/G           |
|----|----|------------------|------------------|---------------|
| 0周 | 60 | 286.87 ± 218.89  | 266.56 ± 172.32  | 1.57 ± 0.42   |
| 2周 | 51 | 110.01 ± 80.23 * | 81.34 ± 56.11 *  | 1.53 ± 0.43   |
| 4周 | 56 | 69.67 ± 53.12 ** | 62.12 ± 42.78 ** | 1.47 ± 0.41 * |
| 6周 | 55 | 42.54 ± 40.78 ** | 49.89 ± 31.23 ** | 1.40 ± 0.31 * |
| 8周 | 54 | 34.12 ± 18.37 ** | 40.45 ± 11.27 ** | 1.30 ± 0.23 * |

注:与治疗前相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

表2 60例住院患者恩替卡韦抗病毒治疗前后不同时间HBV-DNA及HBeAg转阴率(%)

| 指标      | 治疗前阳性率 | 治疗后转阴率  |         |        |        |
|---------|--------|---------|---------|--------|--------|
|         |        | 3周      | 4周      | 6周     | 8周     |
| HBV-DNA | 100    | 20.0 ** | 40.0 ** | 45.0   | 50.0   |
| HBeAg   | 100    | 20.0 *  | 20.0    | 30.0 * | 40.0 * |

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

ic whole cell pancreatic cancer vaccine[J]. Methods Mol Med,2005,103:299.

- 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(4):1469.
- 3 Tobita K, Kijima H, Dowaki S, et al. Epidermal growth factor receptor expression in human pancreatic cancer: significance for liver metas-

tasis[J]. Int J Mol Med,2003,11(3):305.

- 4 Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2004,54(suppl 1):69.
- 5 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(1):1.