

培美曲塞联合奈达铂有效治疗腹膜间皮瘤 1 例

Pemetrexed Combined with Nedaplatin in the Treatment for Peritoneal Mesothelioma: One Case Report //WANG Qing-rui, LI Yan-hong

王庆蕊, 李艳红

(唐山市第八医院, 河北 唐山 063020)

主题词: 培美曲塞; 奈达铂; 腹膜间皮瘤
中图分类号: R735.5 文献标识码: B
文章编号: 1671-170X(2015)06-0537-02
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.06.B021

培美曲塞(pemetrexed disodium for injection, PEM)是一种含有核心为吡咯嘧啶基团的抗叶酸制剂,通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程,抑制细胞复制,从而抑制肿瘤的生长。主要用于治疗无法手术的恶性胸膜间皮瘤。临床前研究显示培美曲塞体外可抑制间皮瘤细胞系(MSTO-211H 和 NCI-H2052)的生长。间皮瘤细胞系 MSTO-211H 的研究显示出培美曲塞与顺铂联合有协同作用。奈达铂(nedaplatin, NDP),广谱抗癌药,是一种疗效好、不良反应少的新一代铂类抗癌药。它与肿瘤细胞的 DNA 碱基结合,阻碍 DNA 复制,而发挥其抗肿瘤效果。培美曲塞和奈达铂作为二线抗肿瘤药物,多用于一线药物治疗无效的肿瘤患者。本文报道 1 例晚期腹膜间皮瘤顺铂治疗失败后应用培美曲塞+奈达铂治疗有效的病例。

1 临床资料

患者,女性,58 岁,主因诊断“腹膜间皮瘤”5 年余,发现腹水 2 月余,于 2011 年 6 月来唐山市第八医院复诊治疗。患者于入院前 5 年余因无明显诱因出现腹胀、腹痛,后于唐山市妇幼保健院就诊,考虑“子宫肌瘤”,行剖腹探查术并诊断“腹膜间皮瘤”(术中行子宫、附件全切)。后曾行放疗及顺铂化疗 2 个疗程。于入院前 1 年余出现阴道、尿道、肠道出血,于解放军第 255 医院就诊,予“右输尿管尿液引流、左侧结肠造瘘”。两次手术曾多次输血。手术出院后患者仍时有恶心、腹部不适、头晕症状。于入院前 2 月余诊断腹水并腹腔穿刺抽取腹水共 4 次,腹胀、腹部增大好转,为进一步治疗以“腹膜间皮瘤”收入院。既往无食物、药物过敏史。此次住院前患者常规应用顺铂化疗 2 个疗程,但患者 2010 年底合并阴道、尿道、肠道出血,予手术治疗后,行右侧输尿管留置引流管、左结肠造瘘。病变符合 T₃N₃M₃, IV 期,入院后查血常规、肝肾功能均正常,胸腹部彩超示大量胸、腹水。2011 年 8 月开始给

予注射用培美曲塞二钠 1.0g+奈达铂 60~120mg(奈达铂量依次加大),静脉滴注(齐鲁制药有限公司,批号:1110061DV)化疗。第 1 年,3 周为 1 个周期,连续 1 年。第 2~3 年,每 2~3 个月化疗 1 次。期间辅助奈达铂胸腔、腹腔注射,定期复查,患者胸腹水得到有效控制,肿瘤系列指标持续正常。曾出现严重血小板减少、贫血、白细胞减少症,经输注血小板、去白红细胞,皮下注射白介素-11、重组人粒细胞集落刺激因子(瑞白)后上述不良反应均改善。3 年治疗期间,患者病情相对得到有效控制。

2 讨论

腹膜间皮瘤为原发于腹膜上皮和间皮组织的肿瘤。病理上可将之分为腺瘤样间皮瘤、囊性间皮瘤和恶性间皮瘤,前两者属良性肿瘤。腹膜间皮瘤约占所有间皮瘤病例的 20%。有报道认为长期的饮食结构、生活习惯等因素造成机体机能下降,引起身体器官的局部病变,当腹膜部位沉积大量的酸性物质以后,进而形成腹膜间皮细胞溶氧量下降,腹膜间皮组织液酸化,导致腹膜间皮瘤。恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是一种隐匿性强、恶性程度高、预后不良的肿瘤。诊断后进行对症支持治疗和化疗的生存期分别只有 7 个月^[1]和 12 个月^[2-4]。

培美曲塞是一种抗叶酸制剂,通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程抑制细胞复制,从而抑制肿瘤的生长,培美曲塞的出现在治疗恶性胸膜间皮瘤的历史上具有重要意义^[5-7]。培美曲塞的临床广泛应用在很大程度上改善了胸腹膜间皮瘤的治疗困境。奈达铂作为新一代铂类抗癌药,临床研究证明对多种实体瘤有效。NDP 抗癌作用机制顺铂相同,主要是与 DNA 结合,抑制 DNA 的复制,具有抗癌谱广、治疗指数较高、有效率高、肾毒性和胃肠道毒性较低等特点。与顺铂相比,肾毒性和胃肠道毒性较低,且两者之间无完全交叉耐药。国外报道,培美曲塞与顺铂联合治疗不宜手术切除的恶性胸膜间皮瘤疗效可靠。

目前抗代谢药物与铂类联合应用显示了一定的疗效,但随着顺铂治疗敏感性下降,治疗效果减弱。该病例试图探讨单独顺铂治疗后复发的腹膜间皮瘤合并胸腹水的可行性。培美曲塞与奈达铂联合应用的有效性作用机制可能是在细胞

通讯作者:王庆蕊,副主任医师,硕士;唐山市第八医院内五科,河北省唐山市路北区西密道 16 号(063020);E-mail:c6910006@sohu.com
收稿日期:2014-09-08;修回日期:2014-10-26

代谢及细胞生长两方面共同抑制肿瘤细胞的增殖,从而减少肿瘤细胞对机体的破坏,缓解病情。该患者经培美曲塞与奈达铂联合应用后病情得到有效控制,个人生存期得到明显改善,并有效延缓疾病的进展时间,患者生存质量可得到一定的提高。该病例显示联合应用这两种药物可能有协同作用,但因既往文献应用该两类药物的研究较少,其中具体作用机制还需更多的临床数据和基础研究来证实。

患者应用培美曲塞的同时补充叶酸(持续口服 0.5mg/d)和维生素 B12(隔疗程肌注 1mg),主要不良反应为恶心、呕吐、骨髓抑制、疲乏等,患者能够耐受。但该例患者在应用培美曲塞联合奈达铂治疗过程中,曾出现严重的血小板减少,经静脉输注血小板及皮下注射白介素-11,有报道显示上述组合治疗晚期乳腺癌不良反应较轻,患者可耐受,可能与患者个体差异、个人体质有关。该方案的远期疗效及不良反应值得进一步研究,而且培美曲塞与奈达铂两种药物联合应用的最佳剂量及化疗周期也需要我们进一步去研究,但有一点值得我们庆幸,通过临床结果显示,培美曲塞联合奈达铂方案在治疗晚期腹膜间皮瘤方面是一个比较大的突破,可能会给此类患者带来新的希望。

综上所述,培美曲塞+奈达铂用于一线治疗(不包括含培美曲塞的方案)后未控制的 MPM 者的治疗在本次研究中显示了良好的抗肿瘤活性,有效延缓疾病的进展时间,化疗可耐受,患者生存质量可得到一定的提高,为临床上增加了使用培美曲塞联合奈达铂治疗的经验。但该两种药物价格较昂贵,不良反应(尤其奈达铂)较重,临床应用应根据患者实际情况慎重选药。

参考文献:

[1] Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom

control with or without chemotherapy in the malignant pleural mesothelioma: a multicentre randomized trial [J]. Lancet, 2008, 371(9625): 1685-1694.

[2] Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28): 6881-6889.

[3] Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(1): 257-264.

[4] Mirabelli D, Roberti S, Gangemi M, et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: a population-based study [J]. Int J Cancer, 2009, 124(1): 194-200.

[5] Zhao ZC. Progress in pemetrexed in chemotherapy for cancer [J]. China Modern Medicine, 2010, 17(27): 14-15. [赵志成. 培美曲塞在肿瘤化疗治疗中的应用进展分析 [J]. 中国当代医药, 2010, 17(27): 14-15.]

[6] Li ST, Ma F, Sun Y. Anti tumor metabolism drug—pemetrexed [J]. Oncology Progress, 2005, 3(5): 471-476. [李树婷, 马飞, 孙燕. 抗肿瘤代谢新药—培美曲塞 [J]. 癌症进展, 2005, 3(5): 471-476.]

[7] Zhang YP, Yang YM. Observation and nursing care of pemetrexed in the treatment for advanced cancer [J]. Journal of Practical Clinical Medicine (Nursing Version), 2009, 5(7): 9-10. [张永萍, 杨迎梅. 培美曲塞治疗晚期癌症患者的观察及护理 [J]. 实用临床医药杂志(护理版), 2009, 5(7): 9-10.]

郑重声明

本刊作者谨防商务网站虚假征稿

《肿瘤学杂志》官网网址为: <http://www.chinaoncology.cn> 请作者直接点击进入网页, 注册并登录采编系统进行投稿。如有疑问请致电 0571-88122280, 88122281, 13758247950, 13757142507 查询。本刊邮箱为 zlxzz04@126.com 不再接受邮件投稿, 所有稿件均通过采编系统管理, 作者可通过采编系统查阅稿件审理进展。通过百度、谷歌等搜索后出现的注有《肿瘤学杂志》字样的代理征稿等相关信息, 本刊均未同其签订过委托、授权或合作协议, 敬请作者谨防上当!