

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00111

培美曲塞治疗胰腺癌肝转移 2 例报告

Alimta in treating liver metastasis of pancreatic cancer: a report of 2 cases

谢峰, 杨甲梅, 徐峰, 黄杨卿, 范飞

第二军医大学东方肝胆外科医院特需科, 上海 200438

[关键词] 培美曲塞; 胰腺肿瘤; 肝转移; 治疗

[中图分类号] R 735.9 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2009)01-0111-02

1 临床资料 例1:患者,女,67岁,于2006年9月因“反复中上腹胀痛1个月余”入院。反复中上腹疼痛呈牵拉痛,与饮食无关,当时无远处放射。实验室检查 AFP 3.2 $\mu\text{g/L}$, CEA 17.32 $\mu\text{g/L}$, CA19-9 >1 000 U/ml, CA125 369 U/ml。B超提示:肝脏多发占位性病变,胰腺低回声病变。CT提示:胰头部见不规则的低密度结节影,直径约2 cm,增强后轻度不规则强化。肝内多个大小不一的低密度影,最大为4.5 cm×4 cm。诊断为胰腺癌肝内多发转移,不适宜手术,先行1次TACE术,经右股动脉穿刺插管至腹腔干造影,超选至肝右动脉注入碘油6 ml,表柔比星15 mg,退至腹主动脉后再注入吉西他滨1 g,表柔比星15 mg,羟喜树碱10 mg,5-氟尿嘧啶1 000 mg。经患者知情同意后,于TACE后1个月开始行培美曲塞(alimta/pemetrexed,力比泰)化疗7个周期。第1次为静脉滴注培美曲塞750 mg+顺铂100 mg,由于出现脱发、恶心、呕吐、白细胞下降等不良反应,所以第2次开始改为培美曲塞500 mg的单药方案,给药时间间隔为30~35 d,不良反应消失,患者耐受性好。第4次单药方案后的2007年4月复查CT显示肝内转移灶有坏死。第7次单药方案后的2007年9月复查CT显示肝内转移灶消失,胰腺病灶稳定,CA19-9下降到426.4 U/ml。证明疾病得到控制,继续进行此方案治疗。

例2:患者,男,71岁,已婚。于2007年2月因“胰腺癌行胰十二指肠切除后3个月,发现肝脏转移”入院。外院手术病理结果提示为胰腺导管细胞腺癌,中度分化。我院实验室检查 AFP 5.5 $\mu\text{g/L}$, CEA 19.98 $\mu\text{g/L}$, CA19-9 >1 000 U/ml, CA125 526 U/ml。CT提示:肝脏内十多个病灶,最大5 cm×4 cm,原手术区域未见明显复发灶。诊断为胰腺癌术后肝内多发转移,由于患者手术后体质较虚弱,故经患者知情同意后,于2007年2月开始行培美曲塞化疗9个周期。第1次为静脉滴注培美曲塞750 mg,第2次开始为培美曲塞500 mg静滴,给药间隔为30 d,患者耐受性较好,无脱发、恶心、呕吐等不适,曾经有白细胞下降,给予重组人粒细胞集落刺激因子注射后白细胞恢复正常。于第9次后的2007年10月复查CT显示肝内转移灶缩小,最大3.5 cm×3 cm,CA19-9下降到639 U/ml。

2 讨论 目前,胰腺癌仍然是预后最差的肿瘤之一,总体5年生存率低于4%,肿瘤患者中位生存时间低于20个月,进展期低于10个月,伴有远处转移的仅为6个月^[1]。此2例患者进行培美曲塞化疗后复查胰腺癌肝转移病灶均明显缩小,并且例1患者已经存活超过1年,例2发现胰腺癌肝转移后为培美曲塞单药治疗,综合2例患者的结果提示培美曲塞可能对部分晚期胰腺癌有效。

培美曲塞是1种“多靶点抗叶酸制剂”,是第1个治疗胸膜间皮瘤获得满意效果的药物,于2004年2月5日获得美国食品与药品管理局(FDA)批准,用于治疗无法手术或不宜实行手术的恶性胸膜间皮瘤患者。培美曲塞结构上含有核心为吡咯啉基团,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。培美曲塞体外能够抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸酰胺核苷酸甲酰转移酶的活性,这些酶都是合成叶酸所必需的酶,参与胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的生物再合成过程,培美曲塞通过运载叶酸的载体和细胞膜上的叶酸结合蛋白运输系统进入细胞内。一旦培美曲塞进入细胞内,它就在叶酰多谷氨酸合成酶的作用下转化为多谷氨酸的形式。多谷氨酸存留于细胞内成为胸苷酸合成酶和甘氨酸酰胺核苷酸甲酰转移酶的抑制剂,多谷氨酸化在肿瘤细胞内呈现时间-浓度依赖性过程,而在正常组织内浓度很低。多谷氨酸代谢物在肿瘤细胞内的半衰期延长,从而也就延长了药物在肿瘤细胞内的作用时间^[2]。

有关培美曲塞在非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌和膀胱癌等中的应用都已经进入临床试验,有的已进行了Ⅲ期临床试验^[3-4]。由于培美曲塞化疗的不良反应较小,故特别适合于老年肿瘤患者,并且从这2例来看,单药方案的不良反应更小。化疗的间隔时间也可以适当延长到30~35 d(说明书推荐每21 d/次)。

单药健择(吉西他滨)是晚期胰腺癌化疗的标准化疗方案,迄今为止仍没有一项Ⅲ期临床实验能够证明以健择为主的联合化疗方案与健择单药相比能改善患者生存率,包括培美曲塞。健择+培美曲塞联合治疗胰腺癌的Ⅱ期临床试验45例患者中,1例CR(持续时间16.2个月),1例PR(持续时

[收稿日期] 2008-07-09 [接受日期] 2008-09-10

[作者简介] 谢峰,博士,主治医师, E-mail: hunanxiepeng@yahoo.com.cn

间 6.9 个月), 17 例患者达到 SD, 中位生存时间是 6.5 个月, 1 年生存率为 29%^[5]。在 III 期研究中, 健择 1 000 mg/m² 的 d1、d8、d15 每 28 d 重复的方案和 21 d 的健择+培美曲塞方案相比, 后者的缓解时间和疾病进展时间有所提高, 但是生存率无明显改善^[6]。故有关胰腺癌治疗的具体疗效还有待进一步的大样本、多中心、随机对照的临床研究来明确。

[参考文献]

- [1] Ducreux M, Boige V, Malka D. Treatment of advanced pancreatic cancer[J]. *Semin Oncol*, 2007, 34(2 Suppl 1): S25-S30.
- [2] Rollins K D, Lindley C. Pemetrexed: a multitargeted antifolate [J]. *Clin Ther*, 2005, 27: 1343-1382.
- [3] Haller D G. New perspectives in the management of pancreas cancer[J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(4 Suppl 11): 3-10.
- [4] Adjei A A. Gemcitabine and pemetrexed disodium combinations *in vitro* and *in vivo* [J]. *Lung Cancer*, 2001, 34 (Suppl 4): S103-S105.
- [5] Miller K D, Picus J, Blanke C, John W, Clark J, Shulman L N, et al. Phase II study of the multitargeted antifolate LY231514 (ALIMTA, MTA, pemetrexed disodium) in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11: 101-103.
- [6] Seitz J F, Dahan L, Ries P. Pemetrexed in pancreatic cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2004, 18(13 Suppl 8): 43-47.

[本文编辑] 贾泽军