

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.04.024

· 个案报告 ·

血管内皮生长抑素致间质性肺炎一例报告

An endostatin induced interstitial pneumonia: A case report

曾道林, 陈建清 (解放军第174医院肿瘤二科, 福建 厦门 361003)

[关键词] 血管内皮抑素; 间质性肺炎; 结肠肿瘤

[中图分类号] R730.54; R735.3⁺5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-385X(2010)04-0484-02

1 病例资料

患者男性, 41岁。因“结肠癌术后6月余, 反复咳嗽、气促1个月”于2009年12月1日入院。2009年6月2日在全麻下行右半结肠根治术, 术后病理显示: 右半结肠隆起型中分化腺癌伴坏死, 浸润至浆膜外, 脉管内癌栓形成, 癌组织侵犯阑尾全程并累及神经, 两切端阴性。淋巴结清扫: 肠周6/18个转移, 肠系膜癌结节2枚形成。术后诊断为结肠癌(右半结肠中分化腺癌 T4N2M0)。分别于2009年6月、7月、8月行“奥沙利铂联合亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶方案”3个周期辅助化疗。2009年10月底无明显诱因下出现咳嗽、气促, 2009年12月1日就诊我院。肺部CT检查(图1A)提示: 双肺多发转移灶, 双肺门及纵隔淋巴结转移, 伴双下肺不张, 给予抗感染、平喘、祛痰治疗后, 症状有所改善。纤维支气管镜检查提示: 双下肺支气管病变, 左肺中叶占位; 病理提示为腺癌。免疫组化: VEGF+, EGFR++, TOPO II++++, 多药耐药基因+, 突变型P53 85%。入院诊断: 结肠癌术后复发(右半结肠中分化腺癌 pT4NxM1), 双肺多发转移癌。基因检测: K-ras 突变型, 对西妥昔单抗治疗效果差。故于2009年12月12日开始行“FOLFIRI联合血管内皮生长抑素(恩度)”方案二线化疗。具体用药: 恩度 1.5 mg d1~d28; 伊立替康 160 mg d2、d9; 亚叶酸钙 300 mg d2、d3; 氟尿嘧啶 0.5 g 静推 d2、d3; 氟尿嘧啶 1.25 g 连续静脉输注 22 h d2、d3; 每2周重复。整个治疗过程顺利, 但于2010年1月2日自感呼吸困难, 且逐渐加重, 1月4日(化疗第23天)复查肺部CT(图1B), 提示双肺大片状阴影, 较前明显增加。多次痰培养阴性。考虑药物引起间质性肺炎。1月5日停用化疗药物及恩度, 并给予激素冲击治疗。1月11日(化疗第30天, 激素冲击治疗第7天)复查肺部CT(图1C)显示: 双肺部炎症较前明显减轻。1月19日复查CT(图1D)显示: 双肺炎症进一步减轻;

且患者气喘症状已完全消失。为进一步确认哪类药物引起间质性肺炎, 在激素维持治疗情况下, 于1月19日(化疗第38天)再次给予恩度单药治疗, 第2天(化疗第39天)再次出现气喘, 左肺部可闻及少量哮鸣音, 第3天气喘进一步加重, 复查CT(图1E)显示: 双肺多片炎症, 与前片比, 左肺部变化不大, 右肺炎症稍加重。再次停用恩度治疗。2010年1月30日心电图检查提示频发室性早搏。

2 讨论

大肠癌是危害人类健康与生命的常见恶性肿瘤之一, 其中大多数患者就诊时都已进入不宜手术切除的中晚期, 治疗主要以化疗为主^[14]。1971年Folkman等^[5]率先提出肿瘤生长依赖于新生血管形成观点, 奠定了抑制肿瘤血管生长的理论基础。1997年美国哈佛大学医学院O'Reilly等^[6]从小鼠血管内皮细胞(EOMA)的培养上清中提取出血管内皮抑素(endostatin), 其具有强烈抑制肿瘤新生血管生成作用^[7-9]。血管的生长是肿瘤转移的重要条件, 实体瘤的生长和发展主要依赖于功能血管生成, 肿瘤通过释放大量促血管生长因子促进血管生成, 新生的血管为肿瘤细胞提供了营养和离开原发灶进入血流的通道, 从而促进了肿瘤的生长和转移^[10-11]。血管内皮生长抑素(恩度)是我国学者罗永章等^[12-13]自主创新研发新产品^[14](山东先声麦得津生物制药有限公司, 生产批号为20090503), 为内源性血管生成抑制剂, 特异性作用于血管内皮细胞, 尤其是微血管的内皮细胞, 抑制迁移, 诱导其凋亡, 从而抑制血管生成及肿瘤生长^[15]。鉴于血管形成是所有恶性肿瘤发生、发展过程中的必由之路, 近年来已成为晚期结肠癌治疗新策略^[16-18]。恩度联合伊立替康治疗晚期肠癌具有协同作用, 提高疗效, 毒性作

[作者简介] 曾道林(1985-), 男, 江西省吉安市人, 本科, 医师, 主要从事临床肿瘤方面的研究。E-mail: zengdaolin1985@sina.com

用低,安全性好,常见毒性作用有心肌毒性、消化系统反应、皮肤及附件反应^[1]。

本例晚期结肠癌肺转移患者应用恩度过程中,出现间质性肺炎,经激素冲击抗炎后炎症较前消散。通过对上述毒性反应观察和分析,本病在治疗前后出现明显肺功能改变,停恩度后经激素处理使症状

改善,重新使用恩度 2 d 后症状又加重。以上分析可排除化疗药物对肺功能的影响。恩度临床应用至今,尚未见过致间质性肺炎的报道,产生原因有待进一步临床观察。本病例提示,在恩度治疗过程中,出现呼吸功能改变时可能会出现间质性肺炎,需及时发现并处理,以免产生对肺功能不可逆的损害。

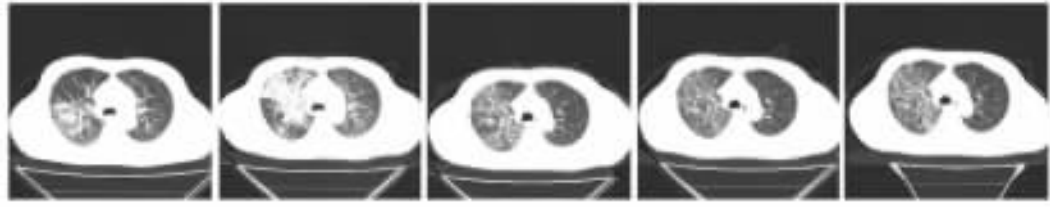


图 1 不同治疗阶段胸部 CT 对患者肺左叶和右叶病灶的随访

A: 双肺多发转移瘤伴双下肺不张; B: 化疗第 23 日, 患者出现呼吸困难, 复查 CT 提示双肺多片炎症阴影, 以右肺明显, 伴双下肺不张, 与前片比加重; C: 化疗第 30 日, 经激素冲击后, 呼吸较前好转, 右下肺及双肺上中叶多发斑片状密度增高影, 边缘稍模糊, 与前片比有吸收; D: 化疗第 38 日, 患者呼吸进一步好转, 右下肺及双肺上中叶多发斑片状密度稍高影, 边缘稍模糊, 双肺炎症较前进一步减少; E: 化疗第 40 日, 再次使用“恩度” 2 d 后, 患者出现呼吸困难, 右下肺及双肺上中叶多发斑片状密度稍高影, 边缘稍模糊, 与前片比, 右肺炎症稍加重。

[参考文献]

- [1] 赵 燕, 苏秀玲, 王海波. 恩度联合伊立替康治疗中晚期大肠癌临床观察 [J]. 济宁医学院学报, 2009, 4(32): 301.
- [2] Fariña-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Rutten HJ, van den Brule AJ. Value of gene polymorphisms as markers of 5-FU therapy response in stage III colon carcinoma: A pilot study [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, [Epub ahead of print]
- [3] Sasaki K, Tsuno NH, Sunami E, Tsurita G, Kawai K, Okaji Y, et al. Chloroquine potentiates the anti-cancer effect of 5-fluorouracil on colon cancer cells [J]. BMC Cancer, 2010, 10(1): 370.
- [4] Hermans E, van Schaik PM, Prins HA, Ernst MF, Dautzenberg PJ, Bosscha K. Outcome of colonic surgery in elderly patients with colon cancer [J]. J Oncol, 2010, 2010: 865-908.
- [5] Garmy-Susini B, Varner JA. Roles of integrins in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. Lymphat Res Biol, 2008, 6(3/4): 155-163.
- [6] O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth [J]. Cell, 1997, 88(2): 277-285.
- [7] 孙玉蓓, 胡 冰, 王 勇, 何义富. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期大肠癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 9(14): 837-840.
- [8] Nisancioglu MH, Betsholtz C, Genové G. The absence of pericytes does not increase the sensitivity of tumor vasculature to vascular endothelial growth factor-A blockade [J]. Cancer Res, 2010, 70(12): 5109-5115.
- [9] Kandalafi LE, Motz GT, Busch J, Coukos G. Angiogenesis and the tumor vasculature as antitumor immune modulators: The role of vascular endothelial growth factor and endothelin [J]. Curr Top Microbiol Immunol, [2010-08-03], [Epub ahead of print].
- [10] Kirsch M, Schackert G, Black PM. Metastasis and angiogenesis [J]. Cancer Treat Res, 2004, 117: 285-304.
- [11] Ria R, Reale A, Castrovilli A, Mangialardi G, Dammacco F, Ribatti D, et al. Angiogenesis and progression in human melanoma [J]. Dermatol Res Pract, 2010, 2010: 185687.
- [12] Ling Y, Yang Y, Lu N, You QD, Wang S, Gao Y, et al. Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 of endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 361(1): 79-84.
- [13] Han Q, Fu Y, Zhou H, He Y, Luo Y. Contributions of Zn(II)-binding to the structural stability of endostatin [J]. FEBS Lett, 2007, 581(16): 3027-3032.
- [14] 陈 健, 何义富, 胡 冰. 重组人血管内皮抑素注射液联合化疗二线治疗晚期上消化道肿瘤的探讨 [J]. 安徽医药, 2009, 13(3): 316-317.
- [15] 胡广原, 邹燕梅, 赵 荆, 熊 华, 张 路. 重组人血管内皮抑素注射液联合化疗治疗多种晚期恶性肿瘤 [J]. 临床肿瘤杂志, 2009, 3(14): 256-258.
- [16] Hashizume H, Falcón BL, Kuroda T, Baluk P, Coxon A, Yu D, et al. Complementary actions of inhibitors of angiotensin-2 and VEGF on tumor angiogenesis and growth [J]. Cancer Res, 2010, 70(6): 2213-2223.
- [17] Sarraf-Yazdi S, Mi J, Moeller BJ, Niu X, White RR, Kontos CD, et al. Inhibition of *in vivo* tumor angiogenesis and growth via systemic delivery of an angiotensin 2-specific RNA aptamer [J]. J Surg Res, 2008, 146(1): 16-23.
- [18] Norris CM, Shi W, Siemann DW. Impact of VEGF expression on the physiological characteristics of clonal cell lines [J]. In Vivo, 2006, 20(6B): 815-821.

[收稿日期] 2010 - 03 - 11

[修回日期] 2010 - 05 - 22

[本文编辑] 王 莹