

· 短篇及病例报道 ·

索拉菲尼三线治疗酪氨酸激酶抑制剂耐药的晚期肺腺癌 1 例^{*}阎吕军,徐燕梅,孙建国[△]

(第三军医大学新桥医院全军肿瘤诊治研究所,重庆 400037)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.36.051

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2013)36-4484-02

1 临床资料

男,66岁,无吸烟史,2008年12月因咳嗽、胸痛、痰中带血丝,到贵州当地医院就诊,查体发现右锁骨上窝约3cm肿大淋巴结,胸部CT提示右肺门增大并右侧胸腔少量积液,纤支镜检查提示右肺下叶基底段新生物,组织活检示低分化腺癌。临床分期为ⅢB期,随即给予吉西他滨联合奈达铂方案(吉西他滨2000mg dL,奈达铂50mg dL-3)化疗两周期,并序贯给予右肺病灶适形放射治疗,8mV X线片DT 66Gy/33F/7W。治疗后咳嗽、咳痰及胸痛症状缓解,但右肺病灶及右颈包块无缩小。2009年5月开始服用厄洛替尼150mg,每日1次,而后右肺病灶及右颈包块逐渐消退,但治疗过程中皮疹Ⅲ-Ⅳ度,尤以口唇、面部和手足皮肤为重,于2010年3月自行停止。2010年9月,患者再次出现咳嗽、胸闷、气促,胸部CT提示右下肺、右肺中上叶结节样病灶,右侧大量胸腔积液,予培美曲塞800mg dL化疗1周期并反复胸腔穿刺抽液,上述症状反复发作但相对稳定。2011年4月喘累症状加重伴高热,并发现右前胸壁包块,遂转诊本院。入院查体:体温39.3℃,体力评分(PS)2分,疼痛评分3分,双下肺呼吸音减低,右前胸壁直径3cm质硬包块,胸部CT示:右肺门增大,右肺中叶上叶斑片影,右前下胸壁皮下软组织结节。肿瘤特异性生长因子(TSGF)71.00U/mL,糖类抗原CA-125 68.48U/mL。予以营养支持及对症处理后,给予培美曲塞联合顺铂化疗2周期(培美曲塞800mg dL,DDP 50mg 胸腔内灌注d 2、d 5),发热消退,双侧胸水减少,但右肺病灶及右胸壁病灶无明显缩小。经外周血基因检测提示表皮生长因子受体(EGFR)第18、19、20、21号外显子,以及K-ras第2号外显子第12、13号密码子,第3号外显子第61号密码子均为野生型。2011年8月始行索拉菲尼三线治疗,400mg,每日2次。患者一般情况逐渐改善达到PS 0分,右肺病灶明显缩小,右胸壁包块逐渐缩小,因出现手足皮肤皲裂等皮肤改变,将索拉菲尼减量为每日1次,至2012年1月时右胸壁包块完全消退结痂,但患者因经济原因自行停止治疗。2012年3月,患者再次反复出现中高热并咳嗽、胸闷,当地院外抗炎处理后症状无缓解。2012年5月再次入住本科,恶液质貌,PS评分3分,胸部CT提示右肺下叶新生物,D2聚体(D-Dimer)4.125mg/L,血红蛋白61.0g/L,清蛋白25.6g/L,痰培养及血培养阴性,经营养支持对症处理无效,于2012年6月1日死亡。

2 讨论

目前,针对肺腺癌患者,一线标准治疗方案是以铂类为基础的联合化疗,以吉非替尼和厄洛替尼为代表的EGFR酪氨酸

激酶抑制剂(TKI)是标准的二线治疗方案^[1]。然而,由于酪氨酸激酶的突变、药物影响机制、受体下调机制以及酪氨酸受体抑制通路的丢失,大部分肿瘤细胞会逐渐对TKI产生耐药性^[2]。因此,TKI耐药后的三线治疗该如何选择,是临床上常常遇到的问题。

索拉菲尼是第一个口服的多激酶抑制剂,已经美国食品药品监督管理局(FDA)批准,成为治疗肾癌、肝癌的有力工具^[3]。理论上,索拉菲尼作用于非小细胞肺癌发生发展的多个信号通路,理应取得较好的临床效果,如,Dy等^[4]在一个25例ⅢB-Ⅳ期的非小细胞肺癌患者的小样本Ⅱ期临床试验中证实,PR 12%,SD 24%,中位无进展生存期(PFS)为2.8月。Adjei等^[5]则对12例晚期非小细胞肺癌患者进行分析,这些患者均接受1年以上的索拉菲尼治疗,能获得更长的疾病稳定时间,没有大的不良反应或耐受性问题,可以继续使用直到疾病缓解。然而,Zhang等^[6]系统地回顾了索拉菲尼在非小细胞肺癌一、二、三线治疗及其联合化疗药物或其他靶向药物中的研究,至今尚未获得索拉菲尼在非小细胞肺癌的高级别研究证据。

本例患者病理结果支持肺腺癌,先后经包括培美曲塞的化疗以及厄洛替尼分子靶向治疗后,均逐渐产生耐药性,并出现病情进展。使用索拉菲尼三线治疗后,即使在减量的情况下,患者病情趋于稳定,体力状况明显改善,胸壁转移灶完全消退,表明索拉菲尼是有效的,PFS达到了8个月,起到了延长患者生存期的作用。然而,该患者出现了较为严重的皮肤毒性反应,主要表现为手足皮肤红斑、皲裂、疼痛,符合手足皮肤反应(HFSR),经减少索拉菲尼剂量后症状有所减轻,与文献^[7]报道相一致。同时,该患者因经济原因自行停药,在不足2个月的时间里,病情呈爆发性进展,给临床上带来一定提示,即使在分子靶向药物耐药时,亦不可突然停药,否则有病情加速恶化的风险,这正是2012年美国国立综合癌症网络(NCCN)肺癌指南中所要求的。

参考文献:

- [1] 刘勇,赵荆,于世英,等.厄洛替尼对非小细胞肺癌脑转移放疗后复发/进展的疗效观察[J].医药导报,2012,31(1):20-22.
- [2] 张文杰,禄韶英.肝细胞癌的分子靶向治疗[J].世界华人消化杂志,2011,19(4):331-337.
- [3] Wihem Sm, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral an titum or activity and targets the Raf/MEK/ERK path-way and receptor tyrosine kinases involved

in tum or progress ion and ang iogenesis[J]. Cancer Res, 2004,64(19):7099-7109.

[4] Dy GK, Hillman SL, Rowland KM Jr, et al. A front-line window of opportunity phase 2 study of sorafenib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer; north central cancer treatment group study n0326 [J]. Cancer, 2010, 16 (24): 5686-5693.

[5] Adjei AA, Blumenschein GR Jr, Mandrekar S, et al. Long-term safety and tolerability of sorafenib in patients with ad-

vanced non-small-cell lung cancer; a case-based review [J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(4): 212-217.

[6] Zhang J, Gold KA, Kim E. Sorafenib in non-small cell lung cancer [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012; 21 (9): 1417-1426.

[7] 陆天雨, 杨大明, 左建生, 等. 小分子靶向药物治疗肝细胞癌的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(4): 219-238.

(收稿日期: 2013-07-08 修回日期: 2013-08-10)

• 短篇及病例报道 •

IgM 型抗-Le^a抗-Le^b致 ABO 正反定型不符 1 例

谭茜茜, 毛伟, 黄霞, 李小红, 程磊

(重庆市血液中心输血研究所 400015)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.36.052

文献标识码: C

文章编号: 1671-8348(2013)36-4485-02

正确鉴定无偿献血者的 ABO 血型在无偿献血工作以及临床输血工作中占有及其重要的地位。无偿献血者 ABO 血型鉴定错误将会给临床输血造成严重的后果, 甚至危及患者生命。所以, 只有正确鉴定 ABO 血型, 才能更好地保障临床输血的安全有效。现将笔者在近期检测的 1 例无偿献血者中由免疫球蛋白 M(IgM)型抗-Le^a、抗-Le^b致 ABO 正反定型不符的检测报道如下。

1 临床资料

2012 年 6 月 24 日无偿献血者 1 例, 女, 39 岁, 汉族。采用 Olympus-PK7300 全自动血型分析仪检测该样本发现 ABO 血型正反不符, 送至血型参比室进行血型鉴定, 包括 ABO/Rh 血型鉴定、不规则抗体鉴定、红细胞吸收放散试验及抗体效价测定, 均按文献操作^[1-2]。

盐水试管法对样本进行 ABO 正反定型。结果显示试管法 ABO 正反定型为 A 型, 反定型与标准 Ac、Bc、Oc 红细胞均有不同强度的凝集, 而自身对照为阴性, 考虑存在 ABO 系统以外的不规则抗体干扰反定型结果, 见表 1。将受检者血清与 10 个一组的谱细胞反应, 其血清在盐水介质中与 2~10 号谱细胞均凝集, 仅与 1 号谱细胞不凝集, 自身对照亦为阴性; 其血清在 IAT (间抗) 中与 1~10 号谱细胞均不凝集, 自身对照亦为阴性。从反应格局考虑受检者血清中存在盐水反应性抗体, 可能性有: (1) 抗-E、抗-c 混合抗体; (2) 抗-Ec 联合抗体; (3) 抗-Le^a、抗-Le^b 混合抗体; (4) 抗-Le^a、抗-Le^b 联合抗体; (4) 以上均有可能。谱细胞反应

格局见表 2^[3]。采用盐水试管法对受检者进行 Rh 和 Lewis 抗原鉴定, 结果显示 Rh 分型为 ccDEE, Lewis 血型为 Le(a+b-), 可排除该受检者血清中存在盐水反应性抗-E、抗-c 抗体的可能性。选择新鲜的 O 型 Le(a+b-) 红细胞洗涤 3 次, 离心取压积红细胞与受检者血清等体积混匀, 置 4 ℃ 2 h 充分吸收 (期间混匀数次), 离心分离出吸收后红细胞和吸收后上清液备用, 将吸收后红细胞用冰盐水洗涤 6 次, 离心取压积红细胞, 与等体积生理盐水混匀, 置 56 ℃ 水浴放散 10 min, 离心分离出放散液备用^[4]。再将吸收后上清液、放散液分别与谱细胞在室温盐水介质中反应, 离心观察结果显示: 放散液与含有 Le^a 抗原的 3 号、7~9 号谱细胞凝集, 吸收后上清液与含有 Le^b 抗原的 2 号、4~6 号、10 号谱细胞凝集, 表明该受检者样本中仅存在盐水反应性的抗-Le^a、抗-Le^b 混合抗体。其反应格局见表 2。将受检者血清分别与 O 型 Le(a+b-) 红细胞和 O 型 Le(a-b+) 红细胞在盐水介质中室温测定 IgM 性质的抗-Le^a、抗-Le^b 效价, 其抗-Le^a 效价为 4, 抗-Le^b 效价为 2。

表 1 ABO 血型鉴定

项目	正定型		反定型			
	抗-A	抗-B	Ac	Bc	Oc	自 c
Is	4+	0	1+w	2+	±	0
二次离心	4+	0	1+	2+s	+w	0

Is: 立即离心; +: 阳性

表 2 不规则抗体鉴定

序号	Rh-hr				Kidd		MNSs					Duffy		Diego		Kell		Lewis		P	受检血清		放散液	吸收后		
	D	C	E	c	e	Jk ^a	Jk ^b	M	N	S	s	Mur	Fy ^a	Fy ^b	Df ^a	Df ^b	K	k	Le ^a		Le ^b	Pl			Is	IAT
1	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	/	0	/	0	0	+	0	0	0	0	0	0
2	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	1+	0	0	0	1+
3	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	/	0	/	+	/	+	2+w	0	1+	0	0
4	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	/	+	+	/	0	/	0	+	+	+	1+	0	0	0	1+w
5	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	1+	0	0	0	1+w

作者简介: 谭茜茜 (1987~), 本科, 检验师 (初级), 主要从事血液免疫学的研究。