

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00598

· 短篇报道 ·

国人肾癌根治术后应用 α -干扰素辅助治疗的不良反应

Side effects of interferon- α in adjuvant treatment of Chinese patients with renal carcinoma after radical nephrectomy

肖成武, 王林辉, 杨庆, 杨波, 孙颖浩*

第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

[关键词] 干扰素 α ; 免疫辅助治疗; 肾肿瘤

[中图分类号] R 737.11

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2009)05-0598-02

肾癌是常见的泌尿系统肿瘤, 在我国的发病率仅次于膀胱肿瘤。肾细胞癌对放疗、化疗均不敏感, 临床证实有效的治疗手段是手术切除, 术后辅以 α -干扰素进行免疫治疗。由于干扰素价格较为昂贵, 国内应用人群相对较少。而且随着干扰素治疗剂量的增加, 其治疗效果增强的同时毒副作用也有所增加, 因此各治疗机构用药的方案并不统一。目前国内主要的治疗剂量为 3×10^6 U^[1], 我们借鉴国外使用 6×10^6 U 的经验^[2], 对我院在 2004 年 1 月至 2006 年 1 月收治的 90 例行肾癌根治术的患者应用 6×10^6 U α -干扰素辅助治疗, 隔日 1 次, 疗程持续 3~12 个月, 并对其治疗期间的不良反应进行观察, 以了解国人是否可以耐受该剂量的治疗。

1 资料和方法

1.1 病例选择 我院 2004 年 1 月至 2006 年 1 月期间行肾癌根治术、术后辅以 α -干扰素治疗患者共 90 例, 男 54 例, 女 36 例; 年龄 24~72 岁, 平均 (51.5 ± 15.2) 岁; 肿瘤位于左肾 40 例, 右肾 50 例。根据 Robson 分期, I 期 12 例, II 期 50 例, III 期 23 例, IV 期 5 例。术后病理证实肾透明细胞癌 69 例, 颗粒细胞癌 21 例。所有患者用药前均签署知情同意书, 并通过伦理委员会批准。

1.2 治疗方案 术后 2 周开始予皮下注射 α -干扰素 6×10^6 U, 隔日 1 次, 3 个月 1 个疗程, 持续 1~4 个疗程。当患者在应用干扰素治疗期间出现以下情况时 (白细胞计数 $< 3.0 \times 10^9$ /L, 血小板计数 $< 50 \times 10^9$ /L, 血清肌酐和肝脏转氨酶超过正常值的 1 倍, 严重流感症状), 予剂量减半维持治疗 1 个月, 相关症状给予对症处理。如果患者无明显不适, 并且监测指标未见异常, 则 1 个月后恢复到 6×10^6 U。

1.3 观察指标 患者治疗期间每周复查血常规、尿常规, 每月复查肝功能、肾功能, 每 3 个月左右复查胸部正位片、腹部 B 超, 半年左右复查上腹部 CT, 观察并记录患者治疗期间的相关不良反应。患者均随访 12~22 个月, 平均 (15 ± 7.8) 个月。

2 结果

2.1 流感样症状 (1) 发热: 77 例 (85%), 体温 37.5~39.2℃, 所有患者均予物理降温, 21 例 (23%) 患者体温超过 38.5℃, 予非甾体抗炎药、复方氨基比林后渐缓解。(2) 鼻塞: 16 例 (18%), 经对症处理后缓解。(3) 疲乏: 68 例 (75%), 其中 2 例患者因疲乏明显, 伴有肌力下降, 无明显肢体运动障碍, 退出研究。(4) 头晕: 15 例 (17%), 不伴头痛、恶心、呕吐等, 卧床休息后好转。

2.2 血象变化 (1) 白细胞减少: 55 例 (61%), 外周血白细胞计数降至 $(2.5 \sim 4) \times 10^9$ /L。白细胞计数减至 3.5×10^9 /L 以下后, 给予口服升白细胞药物治疗; 如白细胞计数减至 3×10^9 /L 以下, 给予干扰素减半维持治疗 1 个月, 待白细胞恢复正常后, 干扰素增量至 6×10^6 U; 5 例因白细胞降低无法升至正常者退出研究。(2) 血小板降低: 13 例患者血小板计数降低至 $(36 \sim 89) \times 10^9$ /L, 当降至 50×10^9 /L 以下, 予皮下注射促血小板生长因子治疗后恢复到正常值。

2.3 其他情况 (1) 肾功能: 6 例术前血肌酐异常者, 治疗后 2 周复查, 2 例由 $140 \mu\text{mol/L}$ 升至 $160 \mu\text{mol/L}$, 其他 4 例由 $130 \mu\text{mol/L}$ 降至 $121 \mu\text{mol/L}$, 其余患者血肌酐维持在正常范围; (2) 肝功能: 1 例患者丙氨酸转氨酶升高至 $100 \mu\text{mol/L}$ 以上, 天冬氨酸转氨酶、血清胆红素均在正常范围, 给予保肝药物治疗后好转; (3) 窦性心动过速: 2 例 (2%), 心率达 110 次/min, 无呼吸困难, 予酒石酸美托洛尔 (倍他乐克) 25 mg 口服, 每天 2 次, 心率降至 86 次/min。

3 讨论

肾癌近年来发病率逐年增加, 由于肾癌对放射治疗和化学治疗均不敏感, 肾癌术后的进一步治疗成为临床上的一个难题。免疫治疗是通过调动机体固有防御能力去抵抗肿瘤^[3], 相关国外报道也均提示使用干扰素对于肾癌术后的疗效确切^[4], 使干扰素成为肾癌术后治疗的一线药物。

[收稿日期] 2008-12-11

[接受日期] 2009-04-16

[作者简介] 肖成武, 硕士生, E-mail: chengwu.xiao@gmail.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81873405, E-mail: sunyinhao@medmail.com.cn

应用干扰素治疗肾癌的方案目前尚未统一,而各研究中心所选择患者的标准、用药剂量、方法、途径、周期各不相同。文献^[5]报道,高剂量静脉注射用药或连续用药,可以产生超过30%的治疗反应,但毒性亦明显增大;较低剂量静脉注射或高剂量皮下注射会产生不稳定的治疗反应,但中毒程度轻微;当剂量超过 10^9 U/ m^2 静脉注射,患者将无法耐受,毒性作用远大于治疗益处,不良反应随着剂量的增大而加重^[6]。

本研究参考国外的治疗经验,对肾癌根治术后患者采用 α -干扰素 6×10^6 U治疗,隔日1次,疗程3~12个月。治疗期间,主要不良反应为流感样症状、白细胞减少。而目前国内使用干扰素 3×10^6 U的不良反应的发生率与本研究中使用 6×10^6 U的发生率基本相同^[1]。90例患者在观察期间,83例(92%)完成了3~12个月的疗程,不良反应经相应的对症处理后好转。结果提示,对于能够耐受的肾癌患者术后应用 α -干扰素 6×10^6 U治疗是安全、可行的。

[参考文献]

- [1] 石明,韩平,曹贵华,魏强,杨宇如. 肾癌术后应用 α -干扰素的疗效分析[J]. 华西医学,2006,21:288-289.
- [2] Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, 19:425-431.
- [3] Pavone L, Andrulli S, Santi R, Majori M, Buzio C. Long term treatment with low doses of interleukin-2 and interferon alpha: immunological effects in advanced renal cell cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2001, 50:82-86.
- [4] Hong S K, Kwak C, Lee S E. Adjuvant interleukin-2, interferon-alpha, and 5-fluorouracil immunochemotherapy after radical nephrectomy for locally advanced renal cell carcinoma[J]. *Urology*, 2005, 66:518-522.
- [5] Olencki T, Peereboom D, Wood L, Budd G T, Novick A, Finke J, et al. Phase I and II trials of subcutaneously administered rIL-2, interferon alpha-2a, and fluorouracil in patients with metastatic renal carcinoma[J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2001, 127:319-324.
- [6] Kankuri M, Pelliniemi T T, Pyrhönen S, Nikkanen V, Helenius H, Salminen E. Feasibility of prolonged use of interferon- α in metastatic kidney carcinoma: a phase II study[J]. *Cancer*, 2001, 92:761-767.

[本文编辑] 商素芳,邓晓群