

· 病例报告 ·

1 例舒尼替尼致肾脏血栓性微血管病变及肾病综合征报道

吴小芳^a, 徐缓^b, 李孜^{a*}

(四川大学华西医院 a 肾脏内科; b 病理科, 成都 610041)

【摘要】舒尼替尼是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗肿瘤、抗血管增生的作用。该药对肾脏的损伤多表现为非肾病范围蛋白尿, 导致肾病综合征相对少见, 国内尚无舒尼替尼引起肾脏血栓性微血管病变报道。本文报道1例胃间质瘤术后接受舒尼替尼治疗患者, 出现肾病综合征伴肾功能减退, 肾活检证实为血栓性微血管病变, 同时结合相关文献, 对舒尼替尼所致肾脏损伤的临床表现、发病机制及治疗方法进行讨论, 以提高对此类药物肾脏损伤的认识与重视。

【关键词】舒尼替尼; 蛋白尿; 肾病综合征; 血栓性微血管病变

【中图分类号】R979.19

【文献标志码】B

【文章编号】1672-3384(2019)10-0085-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.019

A case report of renal-limited thrombotic microangiopathy and nephrotic syndrome induced by sunitinib

WU Xiao-fang^a, XU Huan^b, LI Zi^{a*}

(a. Department of Nephrology; b. Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】Sunitinib is an oral, multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor, which has been used for the treatment of some advanced carcinoma. Proteinuria has been reported to be associated with the use of sunitinib. However, nephrotic syndrome seldom happened and there had no report of renal-limited thrombotic microangiopathy due to the use of sunitinib in China. We report a patient who developed nephrotic syndrome and biopsy-proven thrombotic microangiopathy after the treatment with sunitinib, and make a discussion about the clinical manifestations, pathogenesis and treatment of sunitinib induced renal injury.

【Key words】sunitinib; proteinuria; nephrotic syndrome; thrombotic microangiopathy

舒尼替尼(sunitinib)是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 它可以抑制多个受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)磷酸化, 影响血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)通路, 具有抗肿瘤、抗血管增生的作用, 其主要作用靶点包括PDGFR α 、PDGFR β 与VEGFR1-3等^[1-2]。目前舒尼替尼在多种肿瘤的治疗中已显示出临床相关益处^[3], 但也存在不良反应, 常见的不良反应包括疲劳、乏力、胃肠道功能紊

乱、皮肤毒性和高血压, 甲状腺功能减退、血小板减少等^[3-5], 该药对肾脏的损伤多表现为非肾病范围蛋白尿, 肾病综合征相对少见^[6]。目前舒尼替尼所致肾脏血栓性微血管病变(thrombotic microangiopathy, TMA)在国内尚无报道, 本文报道了1例在接受舒尼替尼治疗后出现肾病综合征伴肾功能减退, 肾脏病理表现为血栓性微血管病变的病例, 并结合相关文献, 对舒尼替尼导致肾脏损伤的临床表现、发病机制及治疗方法进行讨论, 以提高临床医师对此类药物肾脏损伤的认识与重视。

[收稿日期] 2019-06-10

[作者简介] 吴小芳, 女, 硕士, 医师; 研究方向: 慢性肾脏病; Tel: (028)85423341; E-mail: kellyfang9@163.com

[通信作者] *李孜, 女, 主任医师、教授; 研究方向: 慢性肾脏病; Tel: (028)85423341; E-mail: lizihx@163.com

1 病例简介

患者，女，61岁，因泡沫尿、水肿9月，加重1月于2019年3月入住四川大学华西医院肾脏内科（下文简称我科）。入院9月前患者出现泡沫尿，伴双下肢水肿。查血常规示：血红蛋白 $73\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，白细胞 $6.76\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ，血小板 $90\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ，网织红细胞计数正常；外周血涂片未见破碎红细胞；血生化：白蛋白 $20.8\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，肌酐 $107\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，估算肾小球滤过率 $45.22\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ ，甘油三酯 $14.39\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，胆固醇 $8.72\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，乳酸脱氢酶 $259\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ；甲功：促甲状腺刺激激素 $31.65\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$ ，游离三碘甲状腺原氨酸 $2.72\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，游离甲状腺素 $15.01\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ；抗人球蛋白试验、免疫正常。尿常规：尿蛋白（+++），24h尿蛋白 3.97 g ；泌尿系彩超正常。诊断肾病综合征、甲状腺功能低下、慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）Ⅲ期，住院期间未行肾穿刺，予以补充蛋白等对症支持治疗后水肿消退，出院后予以 α -酮酸、苯磺酸氨氯地平及左甲状腺素钠等治疗，但其后仍反复出现泡沫尿及水肿。入院前1月患者再次出现明显泡沫尿，双下肢水肿加重，无皮疹、关节痛、发热、乏力等表现，遂于我科就诊。

患者入院前2年多（2016年8月）于我院行胃恶性间质瘤切除术，术后1月开始采用舒尼替尼（商品名：索坦，辉瑞公司生产）化疗，最初剂量为舒尼替尼 $50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，采用4/2疗法治疗（即服药4周，停药2周），初始血压正常，服用该药1月后出现血压升高，达 $180\sim 190/90\sim 100\text{ mmHg}$ ，遂加用降压药物，维持血压在 $130\sim 140/80\sim 90\text{ mmHg}$ 。半年后患者血压控制不佳，升高至 $150/90\text{ mmHg}$ ，感腹胀、恶心、便秘、腹泻，伴双下肢轻度水肿，遂将舒尼替尼剂量调整至 $37.5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，后上述症状均好转。服药过程中定期监测腹部CT，反复出现腹腔积液，未见肿瘤复发或转移征象；监测肝肾功能未见异常。

入院查体：血压 $140/80\text{ mmHg}$ ，体质指数为 $20.69\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，贫血貌，睑结膜苍白，心、肺、腹（-），双下肢轻度水肿。血常规：血红蛋白 $76\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，平均红细胞体积 107.9 fL ，平均红细胞血红蛋白含量 40.2 pg ，平均红细胞血红蛋白浓度 $373\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，白细胞 $2.65\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ，血小板 $168\times 10^9\cdot$

L^{-1} 。血清铁 $15.66\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，转铁蛋白 $1.48\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，铁蛋白 $593.30\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，血清促红细胞生成素 $134.00\text{ mIU}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，叶酸、VitB₁₂浓度正常；生化示：胆红素正常，白蛋白 $22.5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，甘油三酯 $15.71\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，胆固醇 $11.78\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，尿素 $11.40\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，肌酐 $161.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，估算肾小球滤过率 $38.03\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ ，乳酸脱氢酶 $229\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。免疫、ANCA、抗肾小球基底膜抗体、DIC常规正常。尿常规：红细胞8/HP，尿蛋白（+++）；24h尿蛋白量 6.80 g 。患者为大细胞贫血，无溶血性贫血证据，无促红素、铁、VitB₁₂及叶酸缺乏；尿蛋白、血肌酐较前次住院显著升高，遂行肾穿活检。光镜提示：肾小球总数18~19个，球性硬化3个，系膜可见节段或球性细胞及基质轻至中度增生，3~4个小球球囊粘连及节段硬化，节段基底膜可见“双轨征”改变，毛细血管腔血管瘤样扩张，其内见均质粉染物质沉积；约45%肾小管萎缩，小管上皮中至重度变性；约45%肾间质纤维化伴淋巴细胞、单核细胞、浆细胞浸润，肾脏血管病变不明显。免疫荧光染色可见2个肾小球IgM（+）；IgA、IgG、C3、C1q、 κ （-）， λ （-）。特殊染色：油红O（-），苏丹Ⅲ（-）。电镜检查：见2个肾小球，系膜区中度扩大，系膜旁区见中~大量嗜铁酸物质沉积；毛细血管腔扩张伴嗜铁酸物质栓塞；节段基膜分层；足细胞见足突融合，微绒毛变性。结合临床病史综合考虑，最终诊断为抗VEGF药物所致的血栓性微血管病改变。我们建议停用舒尼替尼，但患者担心肿瘤复发要求继续使用，出院后继续氨氯地平降压，加用阿司匹林预防血栓形成，同时联合降脂、利尿、补充白蛋白等对症治疗。但其后肌酐升高至 $206\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，患者同意暂停舒尼替尼治疗。停药2周后水肿消退，血压正常，停药1月后复查肾功能及尿蛋白均有明显改善（肌酐 $143\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，24h尿蛋白量 4.05 g ）。患者要求继续舒尼替尼治疗，遂继续低剂量舒尼替尼治疗（ $37.5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ），将氨氯地平更换为厄贝沙坦，在密切监测肾功能的情况下继续用药，一旦出现明显水肿、大量蛋白尿或肌酐升高，则暂停舒尼替尼治疗。

2 讨论

2.1 血管内皮生长因子在肾脏中的作用

大量研究表明，血管内皮生长因子（vascular

endothelial growth factor, VEGF) 在肾小球足细胞中表达, 对维持肾小球内皮细胞的功能至关重要, 是有效的促血管生成因子之一^[7-8]。VEGF 与 VEGFR 的结合引起细胞内受体酪氨酸激酶磷酸化, 激活多条下游的分子信号通路, 诱导一氧化氮生成, 降低血管张力和血压, 调节内皮细胞的生存、增殖、迁移, 增强血管通透性和促进血管生成^[9]。Eremina 等^[10]在小鼠中将表达 VEGF 的基因从足细胞特异性敲除的研究中发现, 小鼠胚胎时期 VEGF 表达缺失可导致新生小鼠肾小球发育不全, 而在出生后或成年小鼠中的表达缺失导致高血压和蛋白尿, 组织学改变为血栓性微血管病变, 表明足细胞产生的 VEGF 对维持肾小球功能具有重要作用, 抑制 VEGF 功能将导致肾小球功能的损伤。

2.2 VEGF 抑制剂引起肾损伤的特点

VEGF 抑制剂药物在使用的过程中所致的肾脏损害, 最为常见的是高血压和蛋白尿, 但引起的蛋白尿很少达到肾病范围, 导致肾病综合征更为少见。一篇关于贝伐珠单抗致肾脏损伤的 Meta 分析显示, 12 268 名患者中蛋白尿发生率为 13.3%, 大量蛋白尿 (24 h 尿蛋白 ≥ 3.5 g) 发生率仅为 2.2%, 肾病综合征的发生率则为 0.8%, 蛋白尿发生的风险随着贝伐珠单抗剂量的增加而增加^[11]。而酪氨酸激酶抑制剂引起的肾病综合征则更少, 一项韩国的单中心研究显示, 155 例使用舒尼替尼的患者中仅有 1 例表现为典型肾病综合征^[6]。

在发生肾脏损伤患者中的肾活检资料较少, 因为大多数未达肾病范围的蛋白尿, 部分患者血小板降低及抗血管生成药物本身可导致出血等风险而未行肾活检。酪氨酸激酶抑制剂导致肾损伤, 已有多项病理类型报道, 包括微小病变、局灶性节段性肾小球硬化 (FSGS)、膜性肾病^[12]、急性间质性肾炎^[13]及毛细血管内增生性肾小球肾炎等^[14], 而关于该类药物诱导肾脏 TMA 的病例报道极少^[5,7-8,15-17]。Levey 等^[15]在 2008 年报告了 1 位患者在使用舒尼替尼治疗后出现高血压、蛋白尿及溶血性贫血, 肾活检提示 TMA。Bollée 等^[16]报道了 1 例患者在使用舒尼替尼治疗 2 周后, 患者仅有蛋白尿 (24 h 蛋白 0.25 ~ 1 g) 及高血压, 肾活检证实为 TMA, 该病例为首次报道的使用舒尼替尼治疗后出现单纯的肾损害, 无微血管病性贫血的其他系统

表现。

近几十年来肿瘤药物诱导 TMA 的发生率超 15%, 主要是 VEGF 抑制剂所致, 其中多为抗 VEGF 抗体^[18]。Izzedine 等^[12]的一项观察性研究显示, 100 例肾活检患者中由抗 VEGF 抗体引起的 TMA 多达 61 例, 也多为单纯肾损害; 而受体酪氨酸激酶抑制剂引起的 TMA 的病例仅有 3 例。此类 TMA 典型形态学特征为肾小球毛细血管小动脉瘤形成, 由于蛋白质漏出, 逐渐形成节段性透明变性, 最终进展至节段性肾小球硬化, 伴有内皮细胞肿胀、双轨征、不同程度的系膜溶解及足突融合, 呈亚急性或慢性 TMA 改变^[19]。舒尼替尼引起肾脏 TMA 的患者中, 也可伴有急性肾小管坏死, 其预后较差, 最终发展为慢性肾功能衰竭, 需要长期透析治疗或死亡^[5]。

舒尼替尼导致的 TMA 可表现为溶血性尿毒症综合征或血栓性血小板减少性紫癜, 以微血管病性溶血性贫血及血小板减少为特征^[7,20]; 也可表现为单纯肾脏损害, 而无血液学检查异常表现^[7,16]。以往的研究表明, VEGF 抑制剂引起的 TMA, 组织学上病变通常比临床表现更为严重^[15-16]。因此在这类蛋白尿的患者中, 并不排除发生血栓性微血管病变的可能性, 即使没有肾功能衰竭和 TMA 的生物学特征, 也可考虑对这些患者进行肾活检来确定诊断^[15-16]。

在本病例中, 患者在经舒尼替尼治疗 1 月后逐渐出现高血压、水肿、贫血等表现, 其后出现肾病综合征、肾功能下降, 但无明显微血管病性溶血性贫血的临床表现。肾脏病理表现与既往报道的 VEGF 抑制剂诱导的 TMA 的病理表现一致^[7-8]。该患者没有其他常见引起 TMA 的诱因, 如感染、自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮)、恶性高血压等因素^[19], 且暂停舒尼替尼治疗 2 周后水肿消退, 血压正常, 停药 1 月后复查肾功能及尿蛋白均有明显改善等, 也印证了患者肾脏发生的 TMA 为抗 VEGF 药物引起。

2.3 VEGF 抑制剂引起肾损伤可能的机制

关于 VEGF 抑制剂引起的肾脏不良反应, 其机制目前仍不完全清楚。当 VEGF 受抑制后, 动脉内皮细胞一氧化氮 (NO) 和前列环素 (PGI₂) 的产生减少, 可导致高血压的发生^[9,21], 而血压升高反映了有效的血管信号通路阻断, 可能与良好的抗肿

瘤作用相关^[16]。关于 VEGF 抑制引起的蛋白尿机制,有研究认为可能是由于足细胞表达的 VEGF 与肾小球内皮细胞表达的 VEGFR-2 相互作用受损,内皮细胞胞浆肿胀及足突细胞损伤,导致肾小球滤过屏障的破坏^[10,21-23]。抗 VEGF 治疗还会导致足细胞裂孔膜蛋白 nephrin 的表达下降,导致肾小球裂孔膜结构破坏及足细胞损伤,使肾小球滤过膜的通透性增高,进而出现蛋白尿^[23-24]。

目前 VEGF 抑制剂导致的 TMA 这种罕见并发症的诱发条件尚不完全清楚,有研究推测肾功能较差和并存的血栓形成前状态可能是原因之一^[7,25],也有不少研究认为与足细胞-内皮 VEGF 轴信号的干扰有关^[10,17,26]。VEGF 的抑制可降低内皮细胞的再生能力,并引起血管腔膜或基质上的促凝磷脂暴露缺陷,导致血栓形成或出血^[2]。同时 VEGF 抑制也可能增加促红细胞生成素的产生,促进红细胞生成,导致血液粘度增加,从而增加血栓形成的风险^[2]。另外,有研究者认为可能与遗传相关,如 von Willebrand 因子裂解蛋白酶(VWCP)异常及 V 因子 Leiden 突变相关,但目前还存在争议,有待进一步研究^[15]。

2.4 治疗及预后

目前尚无针对此类药物所致 TMA 推荐的标准治疗方法。对于仅有轻微肾脏病理表现的 TMA 患者,抗 VEGF 药物是否继续治疗需要权衡利弊,如不停药,应密切监测肾功能,同时积极控制血压及蛋白尿^[5],多数学者推荐使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂^[17,27-28]。在病理表现为 TMA 伴急性肾小管坏死或伴有严重肾损伤的情况下,建议立即停止治疗。从目前的研究来看,大部分病人对停药的反应很好,高血压及肾损伤得以改善^[7,10,16,18,26],但也有部分病人病情不可逆性进展,需行血液透析或血浆置换治疗^[7,12,20,26]。也有报道,部分发生肾脏 TMA 的病人对糖皮质激素的疗效反应良好,可改善蛋白尿和肾功能^[8,15]。

综上,本病例为国内首次报道的舒尼替尼引起肾脏 TMA 病变。在 VEGF 抑制剂引起的 TMA 病变中,存在较轻的临床表现与严重的肾脏病理改变不平行的现象。因此,在使用抗 VEGF 药物的过程中,应密切监测肾功能及尿蛋白水平,必要时行肾活检协助诊断,帮助临床医生做出最佳治疗决策,改善患者预后。

【参考文献】

- [1] 朱孝芹,叶敏.多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼[J].中国新药与临床杂志,2007,26(6):474-478.
- [2] Kamba T, McDonald D M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer [J]. Br J Cancer, 2007, 96(12): 1788-1795.
- [3] 廖彬池,杜婧.舒尼替尼致不良反应的文献分析[J].中国药房,2017,28(35):4932-4935.
- [4] Rini B I, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(1): 81-83.
- [5] Vigneau C, Lorcy N, Dolley-Hitze T, et al. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': a rare study [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(2): 325-332.
- [6] Baek S H, Kim H, Lee J, et al. Renal adverse effects of sunitinib and its clinical significance: a single-center experience in Korea [J]. Korean J Intern Med, 2014, 29(1): 40-48.
- [7] Noronha V, Punatar S, Joshi A, et al. Sunitinib-induced thrombotic microangiopathy [J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(1): 6-11.
- [8] Jha P K, Vankalakunti M, Siddini V, et al. Sunitinib induced nephrotic syndrome and thrombotic microangiopathy [J]. Indian J Nephrol, 2013, 23(1): 67-70.
- [9] 王金爽,韩正祥.抗血管生成靶向药物治疗肿瘤引起高血压的机制及研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 800-804.
- [10] Eremina V, Jefferson J A, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy [J]. N Engl J Med, 2008, 358(11): 1129-1136.
- [11] Wu S, Kim C, Baer L, et al. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(8): 1381-1389.
- [12] Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(24): 333-339.
- [13] Winn S K, Ellis S, Savage P, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis associated with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib: a class effect [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(2): 673-675.
- [14] Rolleman E J, Weening J, Betjes M G H, et al. Acute nephritic syndrome after anti-VEGF therapy for renal cell carcinoma [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(6): 2002-2003.
- [15] Levey S A, Bajwa R S, Picken M M, et al. Thrombotic microangiopathy associated with sunitinib, a VEGF inhibitor, in a patient with factor V Leiden mutation [J]. NDT Plus, 2008, 1(3): 154-156.
- [16] Bollée G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib [J]. Nephrol

- Dial Transplant, 2009, 24(2):682-685.
- [17] Costero O, Picazo M L, Zamora P, et al. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(3):1001-1003.
- [18] Izzedine H, Perazella M A. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(5):857-868.
- [19] Pfister F, Amann K, Daniel C, et al. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy[J]. Histopathology, 2018, 73(6):990-1001.
- [20] Choi M K, Hong J Y, Jang J H, et al. TTP-HUS associated with sunitinib[J]. Cancer Res Treat, 2008, 40(4):211-213.
- [21] Semeniuk-Wojtas A, Lubas A, Stec R, et al. Influence of tyrosine kinase inhibitors on hypertension and nephrotoxicity in metastatic renal cell cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12).
- [22] Yamada R, Okawa T, Matsuo K, et al. Renal-limited thrombotic microangiopathy after switching from bevacizumab to ramucirumab; a case report[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1):14.
- [23] Takahashi D, Nagahama K, Tsuura Y, et al. Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(2):310-315.
- [24] Bertuccio C, Veron D, Aggarwal P K, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 direct interaction with nephrin links VEGF-A signals to actin in kidney podocytes[J]. J Biol Chem, 2011, 286(46):39933-39944.
- [25] Jhaveri K D, Flombaum C D, Kroog G, et al. Nephrotoxicities associated with the use of tyrosine kinase inhibitors; a single-center experience and review of the literature[J]. Nephron Clin Pract, 2011, 117(4):c312-c319.
- [26] Frangie C, Lefaucheur C, Medioni J, et al. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(2):177-178.
- [27] Izzedine H, Massard C, Spano J P, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria; mechanisms, significance and management[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(2):439-448.
- [28] 马兴群, 成远, 陈映霞. VEGF 信号通路抑制剂相关蛋白尿的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(4):357-362.
- (本文编辑: 杨昕)

(上接第 60 页)

【参考文献】

- [1] Leiserowitz G S, Lin J F, Tergas A I, et al. Factors predicting use of neoadjuvant chemotherapy compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer—a national cancer database study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(4):675.
- [2] 葛鲁倩, 孙文洲, 赵欣瑶, 等. 新辅助化疗联合间隔肿瘤细胞减灭术对晚期卵巢癌耐药性和生存时间的影响及耐药性影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(1):43-47.
- [3] 曹泽毅. 妇科常见肿瘤诊治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010:310-312.
- [4] 王品箫. 基于实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST1.1)中的体积阈值: 肝转移瘤治疗效果评估[J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(1):121.
- [5] 谭细凤, 李怀芳, 谷雨枫. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术治疗晚期中性粒细胞性卵巢癌的随访观察[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(1):62-65.
- [6] Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial[J]. Eur J Cancer, 2017, 70(3):133.
- [7] 陈美琼, 汪新妮, 周婷婷. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术及术后腹腔热灌注治疗晚期卵巢癌的临床疗效观察[J]. 临床医学工程, 2017, 24(8):1093-1094.
- [8] 席艳妮, 王成宏, 刘聪荣, 等. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术及术后腹腔热灌注化疗在晚期卵巢癌治疗中的应用价值分析[J]. 癌症进展, 2017, 15(12):1473-1476.
- [9] 丘惠珍, 李亮, 杨海坤, 等. 新辅助化疗、肿瘤细胞减灭术联合热灌注治疗晚期卵巢癌疗效分析[J]. 承德医学院学报, 2017, 34(6):489-490.
- [10] 刘洋, 吴海波, 王文娟, 等. 新辅助化疗联合间隔肿瘤细胞减灭术治疗晚期卵巢癌的临床观察[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(1):113-116.
- [11] 姚璐璐. 腹腔热灌注联合静脉化疗对晚期卵巢癌的治疗价值分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(22):65-66.
- [12] Khalid N, Dessai S B, Anilkumar B, et al. Clinical significance of nodal positivity following neoadjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer[J]. Ind JG Oncology, 2017, 15(4):67.
- [13] 葛丽, 吴令英. 循环肿瘤细胞检测在卵巢上皮性癌中应用的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12):853-856.
- [14] 陈萍. 晚期卵巢上皮性癌患者实施间歇性肿瘤细胞减灭术治疗的效果研究[J]. 中外医疗, 2018, 37(14):96-98.
- [15] 杨利娟, 张波, 杨永秀. 新辅助化疗与初始肿瘤细胞减灭术治疗晚期卵巢癌疗效的系统评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(2):171-176.
- (本文编辑: 杨昕)