

顺铂序贯恩度与单纯顺铂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液的临床对照研究

郑勤红, 胡 伟, 廖小方, 郑晓珍, 周正仕, 吴善水, 何慧娟, 胡 慧
(衢州市人民医院, 浙江 衢州 324000)

摘 要: [目的] 观察胸腔内灌注顺铂序贯恩度与单纯顺铂治疗恶性胸腔积液的疗效及安全性。[方法] 120 例患者随机分为单纯顺铂胸腔灌注组(对照组)和顺铂序贯恩度胸腔灌注组(试验组)。治疗前均先排尽胸水, 对照组单纯注入顺铂 30~40mg, d₁₋₃, 治疗组在对照组基础上于第 4d 胸腔内滴注恩度 90mg。比较两组疗效和不良反应。[结果] 试验组患者 CR 14 例, PR 29 例, SD 12 例, PD 5 例, 总有效率为 71.67%; 对照组患者 CR 10 例, PR 21 例, SD 20 例, PD 9 例, 总有效率为 51.67%; 两组总有效率差异具有统计学意义($\chi^2=5.08, P=0.02$)。分层分析发现, 恩度对大于 1 000ml 胸水患者效果较好, 两组疗效差异有统计学意义。[结论] 胸腔内灌注顺铂序贯恩度疗效优于单纯顺铂, 特别对于胸水较多的患者, 效果会更好, 不增加化疗的不良反应, 值得临床推广。

关键词: 恩度; 顺铂; 恶性胸腔积液

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)05-0386-04

A Comparision Between Intrapleural Injection of Cisplatin Combined with Endostar and Cisplatin Alone in the Treatment for Malignant Pleural Effusion

ZHENG Qin-hong, HU Wei, LIAO Xiao-fang, et al.

(Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and safety of intrapleural injection of cisplatin combined with endostar and cisplatin alone in the treatment for malignant pleural effusion. [Methods] One hundred and twenty patients were randomly divided into experimental group and control group. Before treatment the pleural effusions were drained. The experimental group was given cisplatin 30~40mg, d₁₋₃ and endostar 90mg, d₄. The control group was given the same treatment except for endostar. [Results] Among the 60 patients in the experimental group, 14 cases were complete response (CR), 29 cases were partial response (PR), 12 cases were stable disease (SD), 5 cases were progression of disease (PD), the overall response rate was 71.67%; among the 60 patients in the control group, 10 cases were CR, 21 cases were PR, 20 cases were SD, 9 cases were PD, and the overall response rate was 51.67%. There was significant difference between the two groups ($\chi^2=5.08, P=0.02$). Stratified analysis showed that endostar (combined with cisplatin) had a significant efficacy to patients with hydrothorax over 1000ml. [Conclusion] The response on intrapleural injection of endostar combined with cisplatin is superior to that cisplatin alone in the treatment for malignant pleural effusion, especially for heavy hydrothorax and it does not increase chemotherapeutic toxicity.

Subject words: endostar; cisplatin; pleural effusion, malignant

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)是晚期肿瘤的常见并发症,常导致患者胸闷、气闭、不能平卧、食欲下降;抽液后极易导致电解质紊乱、

严重低蛋白血症、继发感染,严重影响生活质量,甚至危及生命。胸腔内给予化疗药物可减少胸水生成,但总体疗效仍不够理想^[1,2]。为了探索更好的方法,衢州市人民医院肿瘤放疗科于 2007 年 2 月至 2011 年 12 月采用顺铂序贯恩度与单纯顺铂治疗方案对 120 例恶性胸腔积液患者进行治疗,取得较好疗效,现报道如下。

基金项目:衢州市科技局(2011083)

通讯作者:郑勤红,科室副主任,副主任医师,学士;衢州市人民医院肿瘤放疗科,浙江省衢州市钟楼底 2 号(324000);E-mail: zqh180@126.com。

收稿日期: 2012-12-11; **修回日期:** 2013-02-26

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2007 年 2 月至 2011 年 12 月经病理组织学和/或细胞学确诊的恶性胸腔积液患者 120 例,其中男性 73 例,女性 47 例,年龄 32~75 岁,中位年龄 53 岁。其中非小细胞肺癌 78 例,乳腺癌 25 例,食管癌 17 例。Karnofsky 评分 ≥ 60 分,具有 CT 或超声可测量的客观积液征象,胸腔积液引流量为 (1 000 $\pm$ 450)ml,血常规、肝肾功能及心脏功能基本正常,预期生存期 ≥ 3 个月,无内科化疗禁忌,无生物制剂过敏反应史,自愿接受恩度治疗。应用信封法随机分为恩度联合顺铂化疗组(60 例)和单纯顺铂化疗组(60 例),即试验组和对照组,两组资料具有可比性(Table 1)。

1.2 方 法

所有患者经 B 超定位胸腔内置单腔深静脉穿刺管充分引流后,实施以下治疗方案。试验组:顺铂 30~40mg, d₁₋₃+生理盐水 30ml,胸腔内注射,第 4d 注射恩度 90mg+生理盐水 30ml,在滴注恩度前先给予生理盐水 10ml+地塞米松针 10mg 腔内注射。每 21d 为 1 个周期。如第 1 周期注射后胸水消失,可停止使

用,否则间隔 3 周继续行第 2 周期治疗,以此类推,4 个周期注射后仍有胸水则停止;对照组:单纯胸腔内注射顺铂 30~40mg, d₁₋₃+生理盐水 30ml。给药后均嘱患者每 15~30min 变换体位 1 次,持续 2h 以上,以利于药物与胸膜腔充分接触。两组均常规给予 5-HT₃ 拮抗剂、水化,补充水、电解质等对症处理,每例患者接受治疗 1~4 周期,轻、中度胸水患者 1~2 个周期,顽固性胸水患者 3~4 个周期。

1.3 评价标准

疗效评价时间视胸水情况而定,每周治疗前查 B 超或 CT,疗效标准参照 WHO 胸水评价标准。完全缓解(CR):胸水完全消失,并维持 4 周以上;部分缓解(PR):胸水减少达 50%及以上,维持 4 周以上;疾病稳定(SD):胸水减少低于 50%或增多低于 25%;疾病进展(PD):胸水量较前增多 25%以上伴其他进展病灶。完成 1 个周期及以上治疗即可评价疗效,CR+PR 为有效;CR+PR+SD 为疾病控制。如首次注射恩度组后出现 PD,则停止治疗。生活质量(QOL)参照 KPS 评分变化评价,以治疗后 KPS 变化 ≥ 10 分为 QOL 改善,变化 <10 分为 QOL 降低。不良反应根据 NCI 常见毒性分级标准(3.0 版)评价,分为 0~IV 度。

1.4 统计学处理

统计学分析采用 SPSS 17.0 软件,有效率比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效观察

所有进入统计的患者至少随访 3 个月,试验组 CR 14 例,PR 29 例,SD 12 例,PD 5 例,总有效率为 71.67%,疾病控制率为 91.67%;对照组 CR 10 例,PR 21 例,SD 20 例,PD 9 例,总有效率为 51.67%,疾病控制率为 85.00%;两组总有效率比较具有统计学意义($\chi^2=5.08, P=0.02$)(Table 2)。

Table 2 Comparison of the short-term response between two groups

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Overall response rate			Disease control rate		
						%	χ^2	P	%	χ^2	P
Control group	60	10	21	20	9	51.67	5.08	0.02	85.00	1.29	0.26
Experimental group	60	14	29	12	5	71.67			91.67		

对入组患者疗效进行分层分析,胸腔积液大于1 000ml: 试验组 CR 10 例,PR 17 例,SD 6 例,PD 2 例,总有效率为 77.14%,疾病控制率为 94.29%;对照组 CR 6 例,PR 11 例,SD 10 例,PD 5 例,总有效率为 53.13%,疾病控制率为 84.38%。胸腔积液小于1 000ml: 试验组 CR 4 例,PR 12 例,SD 6 例,PD 3 例,总有效率为 64.00%,疾病控制率为 88.00%;对照组 CR 4 例,PR 10 例,SD 10 例,PD 4 例,总有效率为 50.00%,疾病控制率为 85.71%。当恶性胸腔积液小于1 000ml 两组疗效无统计学差异,而当恶性胸腔积液大于1 000ml 时两组疗效差别有统计学意义 (Table 3、4)。

2.2 生活质量改善情况

试验组生活质量改善 45 例(75.00%),稳定 10 例(16.70%),下降 5 例(8.30%);对照组生活质量改善 36 例(60.00%),稳定 15 例(25.00%),下降 9 例(15.00%),两组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.29, P=0.26$)。

2.3 不良反应

两组患者中无因胸腔置管出现气胸及肺复张后肺水肿等并发症,两组均出现一定程度的不良反应,主要表现为 I ~ II 级消化道反应和 I ~ II 度骨髓抑制。试验组 III + IV 度恶心呕吐、骨髓抑制发生率分别为 16.7%(10/60)、28.3%(17/60),对照组恶心呕吐、骨髓抑制发生率分别为 18.3%(5/60)、26.6%(16/60),两组不良反应比较均无统计学意义($P>0.05$)。经对症处理后未影响治疗,未见过敏及心脏的不良

反应,未出现恩度相关不良反应 (Table 5)。

3 讨 论

恶性胸腔积液是常见恶性浆膜腔积液之一,也是一类晚期或复发恶性肿瘤的严重并发症,常常给患者带来极大的痛苦,严重影响患者的生存质量。目前多项研究发现恶性浆膜腔积液的产生与浆膜腔内新生血管的形成及微血管通透性的增加相关,血管内皮生长因子(VEGF)是广泛存在的内皮细胞特异性因子,具有细胞趋化性,是新生血管形成的重要介质,肿瘤细胞浸润或转移至体腔浆膜后,引起局部 VEGF 水平升高,导致肿瘤新生血管生成,以及血管通透性增加等,从而形成了恶性浆膜腔积液^[3-6]。Grove 等^[7]的研究表明,VEGF 在人血性癌性胸腔积液中显著升高。Fang 等^[8]用腺病毒介导的血管内皮抑制素治疗小鼠胸腔积液,随着内皮抑制素表达量增高,小鼠胸腔积液量明显减少,微血管密度减低,血管通透性下降。

恩度是一种新型的重组人血管内皮抑制素,目前研究已表明,其能直接抑制血管内皮细胞增殖、迁移、分化,促进内皮细胞凋亡并对抗 VEGF 促进新生血管形成和增加血管通透性的作用,具有抗瘤谱广、毒性低及不产生耐药性等优点,与化疗药物之间有协同作用^[9,10]。

李延文等^[11]比较治疗前良、恶性胸腔积液中 VEGF、IL-8 水平,研究恩度胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的

Table 3 Comparison of efficacy on pleural effusion (>1 000ml) between two groups

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Overall response rate			Disease control rate		
						%	χ^2	P	%	χ^2	P
Control group	32	6	11	10	5	53.13	4.28	0.04	84.38	1.76	0.19
Experimental group	35	10	17	6	2	77.14			94.29		

Table 4 Comparison of efficacy on pleural effusion (<1 000ml) between two groups

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Overall response rate			Disease control rate		
						%	χ^2	P	%	χ^2	P
Control group	28	4	10	10	4	50.00	1.05	0.31	85.71	0.06	0.81
Experimental group	25	4	12	6	3	64.00			88.00		

Table 5 Side effects after the treatment between two groups

Side effects	Experimental group						Control group						P
	0	I	II	III	IV	III + IV (%)	0	I	II	III	IV	III + IV (%)	
Nausea and vomitting	18	17	15	8	2	16.7	24	21	10	3	2	18.3	0.17
Bone marrow depression	18	20	5	16	1	28.3	14	20	10	10	6	26.6	0.84

客观疗效,结果发现治疗前肺癌组(40例)胸水 VEGF 与 IL-8 水平显著高于良性病变组(20例, $P<0.01$),肺癌组恩度治疗后较治疗前胸水 VEGF 与 IL-8 水平显著下降 ($P<0.01$),其中 CR 2 例,PR 3 例,SD 30 例,PD 5 例,疾病控制率为 87.5%。李文燕^[12]对 42 例非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者分别行恩度联合顺铂胸腔内灌注化疗和单药顺铂胸腔内灌注化疗的临床疗效进行比较,结果恩度联合顺铂组 CR 7 例,PR 10 例,总有效率为 80.9%;单用顺铂组 CR 3 例,PR 6 例,总有效率为 42.86%,2 组总有效率有显著性差异 ($P<0.05$)。恩度联合顺铂组生活质量改善 16 例(76.19%),稳定 5 例(23.81%)。单用顺铂组生活质量改善 11 例(52.38%),生活质量稳定 3 例(14.28%),联合组较单用顺铂组生活质量改善率明显增高 ($P<0.05$)。黄东^[13]用同样的方法治疗 36 例非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者,结果恩度联合顺铂组 CR 6 例,PR 8 例,总有效率为 77.8%,单用顺铂化疗组 CR 3 例,PR 5 例,总有效率为 44.4%,两组比较差异显著 ($P<0.05$)。生活质量改善率联合组较单用顺铂组高。而本研究组中,60 例试验组 CR 14 例,PR 29 例,SD 12 例,PD 5 例,总有效率为 71.7%;对照组 CR 10 例,PR 21 例,SD 20 例,PD 9 例,总有效率为 51.7%;两组总有效率比较具有统计学意义 ($\chi^2=5.08, P=0.02$)。本研究试验组疗效略低于国内文献报道,分析其原因可能本研究存在病种较多,原发灶化疗疗效直接影响其效果;其次,目前没有一个权威的研究认为恩度剂量到底多少为其合适的剂量;第三,至今为止所有报道都为小样本,只有增加样本量才能进一步证实结论的可靠性。

通过分层分析发现顺铂序贯恩度治疗恶性胸腔积液的疗效与恶性胸腔积液的量相关,对于 1 000ml 以下的恶性胸腔积液顺铂序贯恩度治疗与单用顺铂治疗有效率无统计学差异,而对于 1 000ml 以上的恶性胸腔积液顺铂序贯恩度治疗与单用顺铂治疗有统计学差异 ($P=0.04$)。对于这种情况考虑与 VEGF 的表达水平有关,有研究表明当恶性胸腔积液体积低于 1 000ml 时 VEGF 水平较低,而超过 1 000ml 时 VEGF 的表达明显增高^[14],而正是因为胸膜中肿瘤细胞分泌 VEGF 诱导新生血管生成和血管通透,从而导致了胸腔积液的增加。因此对于恶性胸腔积液 1 000ml 以上的病例,使用顺铂序贯恩度效果明显。

通过该研究发现,对于恶性胸腔积液特别是大

量恶性胸腔积液的患者,胸腔内灌注顺铂序贯恩度是一种安全、可行的手段,有较好的近期疗效,为恶性胸腔积液的综合治疗提供了新的思路,不增加化疗的不良反应,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Wang JW, Sun Y, Liu YY, et al. Results of randomized, multicenter, double-blind phase III trial of rh-endostatin in treatment of advanced non-small cell cancer patients[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2005, 8(4):283-290. [王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心三期临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(4):283-290.]
- [2] Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management[J]. Lung cancer, 2006, 54(1):1-9.
- [3] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis[J]. Semin Oncol, 2002, 29(6 Suppl 16):15-18.
- [4] Winkler F, Kozin SV, Tong RT, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metallo proteinases[J]. Cancer Cell, 2004, 6(6):553-563.
- [5] Tamsma JT, Keizer HJ, Meiners AE. Pathogenesis of malignant ascites: Starling's law of capillary hemodynamics revisited[J]. Ann Oncol, 2001, 12(10):1353-1357.
- [6] Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, et al. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors[J]. Cancer Res, 2004, 64(11):3731-3736.
- [7] Grove CS, Lee YC. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation[J]. Curr Opin Pulm Med, 2002, 8(4):294-301.
- [8] Fang F, Chen P, Wu X, et al. Therapeutic effects of recombinant human endostatin adenovirus in a mouse model of malignant pleural effusion[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(9):1149-1157.
- [9] Shichiri M, Hirata Y. Antiangiogenesis signals by endostatin[J]. FASEB J, 2001, 15(6):1044-1053.
- [10] Jain RK, Duda DG, Clark JW, et al. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2006, 3(1):24-40.
- [11] Li YW, Li ZM, Lu S. The effect of intrapleural injection of endostar on malignant pleural effusion[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2011, 15(9):78-80. [李延文, 李子明, 陆舜. 恩度胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的作用研究[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(9):78-80.]
- [12] Li WY. Observation of clinical efficacy of endostar on malignant pleural effusion[J]. Journal of Medical Forum, 2011, 32(7):170-171. [李文燕. 恩度胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(7):170-171.]
- [13] Huang J. Observation of clinical efficacy of endostar combined with DDP on malignant pleural effusion[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2010, 14(13):63-64. [黄东. 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(13):63-64.]
- [14] Ishimoto O, Saijo Y, Narumi, et al. High level of vascular endothelial growth factor in hemorrhagic pleural effusion of cancer[J]. Oncology, 2002, 63(1):70-75.