

· 临床研究 ·

胸部热疗联合顺铂胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床观察 32 例*

江正龙, 芦殿荣[△], 何生奇, 王宁军, 于建华, 周 磊, 舒晓宁, 冯 利[△]

(中国中医科学院望京医院 北京 100102)

摘要: 目的 观察胸部高频热疗联合顺铂胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌合并胸腔积液的临床疗效。方法 将 64 例晚期非小细胞肺癌合并胸腔积液患者分为治疗组和对照组, 每组各 32 例, 其中对照组给予顺铂 60mg 胸腔灌注化疗 1 个疗程, 治疗组在对照组基础治疗之上给予胸部高频热疗。结果 治疗组患者近期总有效率(75.0%) 高于对照组(53.13%), 差异有统计学意义($P=0.043$ $P<0.05$); 两组治疗前 KPS 评分无明显差异, 无统计学意义($P=0.783$ $P>0.05$); 治疗组治疗后 KPS 评分明显高于对照组治疗后, 差异有统计学意义($P=0.039$ $P<0.05$)。结论 胸部高频热疗联合顺铂胸腔灌注可治疗晚期非小细胞肺癌合并胸腔积液, 能够提高患者近期有效率, 是治疗晚期非小细胞肺癌合并胸腔积液的安全有效方法。

关键词: 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液; 热疗; 顺铂

中图分类号: R273 文献标志码: A 文章编号: 1007-2349(2015)04-0021-04

DOI:10.16254/j.cnki.53-1120/r.2015.04.010

Clinical Observation of 32 Terminal Non-small Cell Lung Cancer Patients with Malignant Pleural Effusion by Chest Hyperthermia Treatment Combined with Cisplatin Cavity Injection

JIANG Zheng-long, LU Dian-rong, HE Sheng-qi, WANG Ning-jun,

YU Jian-hua, ZHOU Lei, SHU Xiao-ning, FENG Li

(Wangjing Hospital of China Traditional Chinese Medicine Academy, Beijing 100102)

【Abstract】 Objective: To observe the clinical effect of high frequency chest hyperthermia combined with cisplatin cavity injection on the treatment of terminal non-small cell lung cancer patients with pleural effusion. Methods: 64 patients were randomly divided into a treatment group and a control group, 32 cases per group. The control group was given one-course chemotherapy with 60mg of cisplatin pleural effusion while the treatment group was given high frequency chest hyperthermia treatment on the base of cisplatin pleural effusion. Results: The short-term total effective rate (75.0%) of the treatment group was higher than that of the control group(53.13%). The difference was statistically significant($P=0.043$ $P<0.05$). KPS scores of the two groups showed no significant difference and no statistical significance($P=0.783$ $P>0.05$) before the treatment, but KPS scores of the treatment group was higher than that of the control group after the treatment. The difference was statistically significant($P=0.039$ $P<0.05$). Conclusion: The high-frequency chest hyperthermia combined with cisplatin cavity injection may cure the terminal non-small cell lung cancer patients with pleural effusion and can improve the short-term total effective rate of the patients and is a

* 基金项目: 北京市中医管理局科技提升专项立项: 补肾化痰中药联合热疗治疗骨转移癌疼痛的临床研究相关前期临床研究(No: KJTS2011-13)。

作者简介: 江正龙(1982-), 男, 硕士, 住院医师, 研究方向: 中医药抗肿瘤临床及基础研究, E-Mail: 86552665@qq.com。

△通信作者: 冯利(1967-), 男, 博士后, 主任医师, E-Mail: fengli@126.com;

芦殿荣(1978-), 女, 博士, 副主任医师, E-Mail: ludianrong@aliyun.com。

safe and effective method for the treatment of the terminal non-small cell lung cancer with pleural effusion.

【Key words】non-small cell lung cancer, malignant pleural effusion, hyperthermia, cisplatin

近年来,我国恶性肿瘤发病率呈逐年上升趋势,其中非小细胞肺癌(NSCLC)是目前临床最常见的恶性肿瘤之一,发现时往往处于中晚期,NSCLC病情进展中约有1/2的患者会出现恶性胸腔积液,并且NSCLC合并恶性胸腔积液的患者生存期短,常为4~6个月左右。因此,如何有效的控制恶性胸水、改善患者生存质量并延长患者的生存时间是相关研究热点和难点。因胸腔灌注化疗疗效确切并避免全身化疗带来的全身副作用,灌注化疗药物中因顺铂廉价、抗癌谱广等临床特点,所以应用较多。高频热疗在肿瘤治疗中,是一种绿色、无创伤、无明显毒副作用的治疗方法,并且体外基础实验报道热疗可增强顺铂的细胞毒性,提高化疗药物的疗效。目前,有相关基础研究结果表明,将化疗同热疗联合应用,具有协同效应,其临床效果如何值得进一步验证。

恶性胸腔积液常是肺癌出现了胸膜转移的表现,是晚期NSCLC常见并发症,由于胸腔积液产生的速度较快、量较多,可导致患者出现呼吸困难、胸闷气促,严重者可造成呼吸衰竭,使患者生活质量明显下降。因此在临床上有效控制恶性胸腔积液对改善晚期肺癌患者生存质量及延长患者生存期具有重要的意义。已有临床研究表明^[1],胸腔穿刺引流后灌注化疗药物是恶性胸腔积液的主要治疗手段。我科采用胸部高频热疗联合顺铂(DDP)的治疗模式,治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)合并胸腔积液患者取得了较为满意的近期效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2013年06月—2014年06月收治的64例非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者,其中男性42例,女性22例;年龄34~68岁,平均年龄(47.4±5.6)岁;其中肺腺癌40例,肺鳞癌24例,所有患者均经细胞学或(和)组织病理学检查确

诊。所有患者在接受胸腔化疗期间均不接受全身化疗,将64名患者随机分成对照组和治疗组,各32例。两组患者的年龄、性别及肿瘤的病理类型比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 所选择的研究对象必须同时满足下列3项条件:①均经病理或细胞学确诊的非小细胞肺癌,并且合并恶性胸腔积液;胸腔CT或B超检查判定为中等量至大量胸腔积液,胸腔积液量的测定以积液在横膈水平以下为少量,超过第2前肋内缘水平以上为大量,介于两者之间为中等量^[2],胸腔积液中均找到癌细胞;②KPS评分>60分;无化疗禁忌,且均有咳嗽、胸痛、胸闷、气短等临床症状。无主要器官功能障碍。患者能够耐受化疗,知情同意化疗,并签署灌注化疗同意书,且灌注化疗方案顺铂;③治疗前患者的血常规、肝肾功能、电解质及心脏功能基本正常或可耐受局部药物治疗,近4周内胸腔内未注入抗肿瘤药物、生物制剂和其他硬化剂;④预计生存期≥3个月;⑤年龄≥30岁,≤75岁。

1.3 排除标准 具备下列任意1项条件:①合并严重心、脑、肝、肾疾病;②精神病;③近4周内行全身化疗、胸腔内灌注抗肿瘤药物、生物制剂和其他硬化剂;④年龄小于18岁,大于75岁;⑤其他化疗禁忌的患者。

1.4 剔除标准 具备下列任意1项条件:①受试者不符合纳入标准而被误入者;②不遵循方案者。

1.5 治疗方法 所有患者入院后均进行血、尿、便、肝、肾功能、心电图、胸部X线片或CT等常规检查并进行超声胸腔积液定位和记录积液量。两组均在B超定位下行胸腔穿刺并留置胸腔闭式引流管,对照组将DDP60mg溶于生理盐水20mL中经闭式胸水引流管缓慢注入胸膜腔内,注药后夹闭导管,嘱患者每30min上下左右翻身一次,以达到药物与脏、壁层胸膜

充分接触的目的,每周用药1次,连续2周为1个疗程,共治疗1个疗程;治疗组在对照组基础治疗之上行胸部高频热疗,每周2次,每次治疗60 min,温度41.5~42.5℃,连续2周,共4次。治疗期间每周行胸腔B超复查1次,观察胸腔内积液的变化,2周后评价疗效。

1.6 疗效评价与不良反应判定 恶性胸腔积液疗效参照WHO标准^[3]:①完全缓解CR:胸腔积液消失及症状缓解维持>4周以上;②部分缓解PR:胸腔积液减少一半及症状缓解>4周以上;③稳定SD:胸腔积液减少<1/2及症状部分缓解;④无效PD:胸腔积液无明显减少或有增加;总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。毒副反应按WHO制定抗癌药物的0~IV度标准进行评价。生活质量主要以KPS评分来评价。KPS增加>20分为显著改善,≥10分为改善,增加或减少不足10分为稳定,减少≥10分为降低。

1.7 统计学方法 采用SPSS17.0软件进行数据的统计学分析,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有64名患者均顺利完成治疗。按WHO评价标准,治疗组32例中完全缓解(CR)9例占(28.13%),部分缓解(PR)15例占46.88%,稳定(SD)6例占(18.75%),无效(PD)2例占(6.25%)。对照组32例中完全缓解(CR)2例占(6.25%),部分缓解(PR)15例占46.88%,稳定(SD)7例占(21.88%),无效(PD)8例占(25.0%)。

两组疗效比较 总有效率治疗组为71.88%,对照组为53.13%,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表1)

表1 2组疗效比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率/%
治疗组	32	9	15	6	2	75.0
对照组	32	2	15	7	8	53.13

注:与对照组比较 $P=0.043$, $P<0.05$

两组治疗前后生活质量评分比较 两组治疗前KPS评分无明显差异,无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗后KPS评分明显高于对照组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

表2 2组KPS疗效比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	32	71.72±11.32	81.35±12.67
对照组	32	72.97±12.13	74.17±13.08

注:2组治疗前比较 $P=0.783$, $P>0.05$;治疗后比较 $P=0.039$, $P<0.05$ 。

3 讨论

近年来我国恶性肿瘤发病率逐年上升,其中非小细胞肺癌是目前临床常见的恶性肿瘤之一,由于缺乏特异性症状,发现时往往处于中晚期。在NSCLC发展的整个病程中约有1/2的患者会出现恶性胸腔积液^[4]。若恶性胸腔积液达到中量以上则可压迫肺组织及抑制膈肌运动,严重影响患者的呼吸、循环功能,使患者生存质量明显下降^[5]。反复的胸腔穿刺抽液或胸腔闭式引流只能短暂的减轻患者的肺压迫症状,但不久胸水即会反复,且伴随胸水大量丢失的蛋白质等营养物质也会导致患者严重消耗,病情急剧恶化。NSCLC合并恶性胸腔积液的患者生存期常仅为4~6个月左右,因此有效控制恶性胸水可明显的改善患者生存质量并延长患者的生存时间^[6]。非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液治疗手段很多,其中胸腔内灌注化疗药物是目前临床上最常使用的方法,它通过提高局部药物的浓度直接刺激胸膜,导致化学性胸膜炎并产生胸膜粘连,直接杀死肿瘤细胞^[7]。

顺铂(DDP)作为一种广谱类细胞周期非特异性抗肿瘤药,作用于S期、G₂期的开始,能有效抑制DNA复制过程,抗癌作用强^[8]。据统计在我国以顺铂为主的化疗方案或含顺铂的联合化疗方案占有所有化疗方案的70%~80%^[9-16]。顺铂具有抗癌谱广、价廉、疗效确切的特点,应用顺铂(DDP)进行胸腔灌注既能杀灭或抑制胸膜上及胸腔内的肿瘤细胞,又能促进脏壁层胸膜间发生化学性粘连,促进胸膜腔闭

锁,减少胸水渗出^[17]。但顺铂的骨髓抑制、肝肾毒性以及消化道反应重等副作用,限制了其使用的剂量。

高频热疗是运用热效应及其继发效应选择性的杀死癌细胞及控制癌细胞广泛转移的方法,它不仅能够抑制肿瘤的转移,增强化疗药物的效果,促进癌细胞凋亡,增加机体免疫力,并对化疗所引起的骨髓抑制能产生保护作用^[18];研究表明,热疗可使肿瘤局部血流量增多,从而使瘤体内的药物摄取增加,使肿瘤细胞膜的通透性提高,从而使化疗药物更容易进入瘤体内,加热还可使肿瘤细胞的某些蛋白质变性,从而增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。化疗与热疗联合应用可使化疗药物更容易到达肿瘤中心并覆盖整个肿瘤病灶。而且在化疗的同时再进行热疗,瘤体内的化疗药物浓度会更高。热疗可增强顺铂的细胞毒性,提高化疗药物的疗效。加热还可改变顺铂在体内的代谢过程,延长其作用时间。高频热疗在肿瘤治疗中,是一种绿色、无创伤、无明显毒副作用的治疗方法,并且可以促进组织局部血管扩张,有利于化疗药物渗透和吸收,提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[19]。在一定温度下持续热疗还可在不损伤正常组织细胞的情况下杀死部分癌细胞。

本科为国家中医药管理局中医药重点学科及重点专科建设单位,既往承担多个临床研究。此次,基于前期研究基础,本研究采用胸部高频热疗联合顺铂局部化疗效果优于单纯胸腔化疗可提高 NSCLC 合并胸腔积液的患者的生活质量,延长生存时间,该方法绿色安全可靠,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Haas AR, Sterman DH, Musani AI. Malignant pleural effusions: Management options with consideration of coding, billing, and a decision approach [J]. *Chest* 2007, 132: 1036 - 1041.
- [2] David R. Jones, Matthew D. Taylor MD, et al. Phase I Trial of Intrapleural Docetaxel Administered Through an Implantable Catheter in Subjects with Malignant Pleural Effusion [J]. *Journal of Thoracic Oncology* 2010, 5(1): 75 - 81.
- [3] Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al. Phase III intergroup study of

- talcpoudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion [J]. *Chest* 2005, 127: 909 - 915.
- [4] 刘鹏辉, 廖国清, 王红梅等. 顺铂联合胸腔持续热灌注治疗肺癌胸水的临床研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2011, 10(9): 826 - 827.
- [5] Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, et al. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter [J]. *Ann Thorac Surg* 2008, 85: 1049 - 1055.
- [6] Shannon VR, Eapen GA, Jimenez CA, et al. Respiratory complications [J]. Philadelphia, PA, USA: BC Decker Inc 2006: 2150 - 2173.
- [7] Feller Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, et al. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema [J]. *Ann Thorac Surg* 2007, 84: 1656 - 1661.
- [8] 李红梅, 李海霞, 刘克为等. 含顺铂三种化疗方案治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *山东大学学报*, 2007, 45(5): 499 - 502.
- [9] 芦殿荣, 芦殿香, 何生奇等. 穴位刺激防治含顺铂方案化疗患者副反应的临床研究进展 [J]. *针灸临床杂志* 2012, 10(28): 66 - 70.
- [10] 芦殿荣, 芦殿香, 魏萌等. 穴位注射对含顺铂化疗患者化疗相关恶心呕吐影响的临床试验研究 [J]. *针灸临床杂志* 2013, 10(29): 33 - 38.
- [11] 芦殿荣, 芦殿香, 何生奇等. 顺铂导致 CINV 中西医防治研究进展 [M]. 2012 首届全国中医肿瘤高峰论坛, 2012: 300 - 308. 北京.
- [12] 芦殿荣, 芦殿香, 何生奇等. 顺铂导致 CINV 中医外治研究进展 [M]. 2012 首届全国中医肿瘤高峰论坛, 2012: 309 - 317. 北京.
- [13] 芦殿荣, 芦殿香, 何生奇等. 顺铂导致 CINV 中药防治研究进展 [M]. 2012 首届全国中医肿瘤高峰论坛, 2012: 318 - 323. 北京.
- [14] 冯利, 闫秀峰, 何生奇等. 益肾骨康方对 60 例肿瘤骨转移患者生存质量的影响 [J]. *中医杂志* 2014, 14: 1203 - 1206.
- [15] 高音, 冯利, 王芳等. 益肾骨康方联合热疗治疗骨转移癌疼痛的临床观察 [J]. *世界中西医结合杂志* 2014, 07: 750 - 752.
- [16] 芦殿荣, 芦殿香, 殷玉琨等. 顺铂导致化疗相关恶心呕吐反应的中药防治 [J]. *长春中医药大学学报* 2014, 04: 645 - 647.
- [17] Vermorken JB, Vijgh WJF, Klein I, et al. Pharmacokinetics of free and total platinum species after rapid and prolonged infusions of cisplatin [J]. *Clin Pharmacol Ther* 1986, 39: 136.
- [18] 李鼎九, 王义善. 实用肿瘤热疗学 [M]. 长春: 吉林科学技术出版社 2006, 14: 97.
- [19] 刘家瑞, 钱晓萍. 肿瘤热化疗的基础与临床研究进展 [J]. *国外医学肿瘤学分册* 2004, 31(1): 34.

(收稿日期: 2014 - 12 - 15)