

· 临床研究 ·

## 老年恶性胸腔积液患者灌注化疗联合热疗的临床观察

向 莉,任培蓉,杨红茹,吴敬波

(泸州医学院附属医院肿瘤科,四川泸州 646000)

**摘要:**目的 探讨老年恶性胸腔积液患者灌注化疗的安全性和疗效分析。方法 收集 2004 年 3 月至 2007 年 10 月的老年恶性胸腔积液患者共 49 例,分为顺铂(DDP)加 IL-2 配合热疗组(对照组)和 DDP 加香菇多糖配合热疗组(实验组),并对生存质量和不良反应进行分析。结果 生存质量改善率对照组和实验组分别为 62.50% 和 84.00%。不良反应实验组低于对照组:两组均有发热,对照组为 69.00%(15/24),实验组为 12.00%(3/25);胸痛发生率对照组和实验组分别为 41.70%、24.00%。发生骨髓抑制对照组为 50.50%,实验组为 16.90%。对照组有效率为 83.33%;实验组有效率为 88.00%,两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 两组有效率相近,实验组的方案对于老年恶性胸腔积液的患者是更好的选择。

关键词:老年;恶性胸腔积液;灌注化疗;热疗

中图分类号:R561.3;R730.53

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)05-0555-02

Clinical observation of elderly patients with malignant pleural effusion treated  
by perfusion chemotherapy combined with hyperthermia

XIANG Li, REN Pei-rong, YANG Hong-ru, et al.

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the safety and efficacy of the perfusion chemotherapy combined with hyperthermia in elderly patients with malignant pleural effusion. **Methods** Forty-nine elderly patients with malignant pleural effusion from March 2004 to October 2007 were divided into two groups: DDP + IL-2 with hyperthermia and DDP + Lentinan with hyperthermia. **Results** On quality of life and adverse events analysis, there was significant difference between the two groups. The quality of life improvement rate was 62.50% in the control group and 84.00% in the study group. The adverse events rate of the control group was lower than that of study group. The fever rates in two groups were 69.00% (15/22) and 12.00% (3/25), respectively. The incidence of chest pain of the two groups were 41.70% and 24.00% respectively. And myelosuppression was 50.50% and 16.90%. The efficiency of the two groups was similar. DDP + IL-2 combined hyperthermia group was 83.33%; DDP + lentinan combined hyperthermia group was 88.00%. There was no statistically significant difference between the two groups. **Conclusion** DDP + Lentinan combined hyperthermia for elderly patients with malignant pleural effusion is a better choice.

Key words: elderly; malignant pleural effusion; perfusion chemotherapy; hyperthermia

恶性胸腔积液是晚期癌症的常见并发症,胸腔积液可导致患者的生活质量严重下降,生存期明显缩短<sup>[1]</sup>。老年患者由于身体较差,代偿能力较弱,对胸腔积液的耐受更差。本研究比较了顺铂(DDP)联合 IL-2 或香菇多糖同时配合热疗在老年恶性胸腔积液患者中的疗效及不良反应,现将结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 所选 49 例患者均为晚期老年(>60 岁)恶性胸腔积液的患者,纳入标准为:血常规正常,年龄大于或等于 63 岁;中至大量胸腔积液,单侧或者双侧,有症状的患者,细胞学证实为癌性胸腔积液。健康状况 KPS 评分均大于或等于 50 分,预计生存期大于 3 个月,不能耐受或拒绝接受全身化疗。排除标准为:有严重肝肾功能损害或有严重并发症。将患者分为 DDP 加 IL-2 组(对照组 24 例)和 DDP 加香菇多糖组(实验组 25 例)。治疗期间监测血常规、肝肾功。两组患者年龄、性别、病种等一般情况,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**1.2 治疗方法** 胸水经 B 超定位后,行胸腔穿刺并安放留置管(采用中心静脉导管),缓慢引流至胸水不再流出或 B 超证实积液量小于 2 cm 后给药,对照组给予 DDP 60 mg 加 IL-2 100 万 u 胸腔灌注;实验组给予 DDP 60 mg 加香菇多糖 4 mg 胸腔灌注。注药后均嘱其变换体位,以利于药物与胸膜充分接

触,注射后闭管 48 h 再继续引流。每周注药 1 次,共 4 周。每次注药后 4 h 内给予患侧胸部局部热疗,热疗机为 SR1000 型肿瘤射频热疗机,工作频率为 40.68 MHz,加热温度范围为 41.5~43.5 °C,每次 70 min,1 周 2 次,共 4 周;同时给予支持对症治疗,维持水盐电解质平衡。4 周后 B 超复查胸水情况进行疗效评价。

**1.3 根据 WHO 恶性胸水疗效制订标准评定** (1)完全缓解(CR):影像学(胸片,B 超)提示无再积液,且无症状时间超过 4 周;(2)部分缓解(PR):再积液量少于 50%,症状减轻,不需要再穿刺,稳定超过 4 周;(3)无改变(NC):未达到上述指标。缓解率用 RR(remission rate)表示。根据 KPS 评分标准进行生活质量评分,凡治疗后计分增加 10 分及以上者为提高,减少 10 分者为减少,两者之间为稳定。

**1.4 统计学方法** 统计学处理数据均采用 SPSS16.0 统计软件处理,计量资料采用  $t$  检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 疗效观察** 对照组完全缓解 12 例,部分缓解 8 例,有效率为 83.33%;实验组完全缓解 13 例,部分缓解 9 例,有效率为 88%。两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.218, P =$

0.641),见表 2。

表 1 两组患者一般情况比较[n(%)]

一般资料	对照组(n=24)	实验组(n=25)	P
KPS(分)	60.40±8.41	62.5±6.76	0.502
年龄(岁)	69(64~79)	68(63~82)	0.859
性别			0.776
男性	14(58.33)	13(52.00)	
女性	10(41.67)	12(48.00)	
远处转移			0.680
M0	11(45.83)	10(40.00)	
M1	13(54.17)	15(60.00)	
胸腔积液			
单侧	18(75.00)	17(68.00)	0.588
双侧	6(25.00)	8(32.00)	0.588
中量	15(62.50)	13(52.00)	0.458
大量	9(37.50)	12(48.00)	0.458
病种分类			0.890
肺癌	15(62.50)	16(64.00)	
乳腺癌	5(20.83)	4(16.00)	
卵巢癌	4(16.67)	5(20.00)	

表 2 两组患者疗效比较(n)

组别	n	CR	PR	NC	RR(%)
对照组	24	12	8	4	83.33
实验组	25	13	9	3	88.00

**2.2 生存质量改善** 对照组 KPS 评分增加 10 例,稳定 5 例,减少 9 例,临床获益率为 58.33%;实验组 KPS 评分增加 15 例,稳定 6 例,减少 4 例,临床获益率为 84.00%。两组比较,实验组 KPS 改善率明显高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.953, P = 0.047$ ),见表 3。

表 3 两组生活质量改善情况比较(n)

KPS 评分	增加	稳定	减少	临床获益率(%)
对照组	9	5	10	58.33
实验组	15	6	4	84.00

**2.3 不良反应** 治疗过程中两组患者均伴有不同程度的食欲改变,比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。但其他不良反应统计学分析差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。发热、胸痛及骨髓抑制,对照组均高于实验组。其中骨髓抑制均为 I°~II°,见表 4。

表 4 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	发热	胸痛	骨髓抑制
对照组	24	16(66.67)	11(45.83)	13(54.50)
实验组	25	3(12.00)*	6(24.00)*	4(16.00)*

\*:与对照组比较, $P < 0.005$ 。

### 3 讨 论

恶性胸腔积液是恶性肿瘤转移侵犯胸膜或胸膜原发肿瘤

晚期的常见并发症,约 50% 的乳腺癌或肺癌患者在疾病过程中将出现胸腔积液<sup>[2-3]</sup>。恶性胸腔积液患者死亡率高,病死率 1 个月为 50%,3 个月为 60%,6 个月为 82%~84%,平均生存时间为 3.1 个月<sup>[4]</sup>。

由于胸膜特殊解剖学特点,对全身化疗不敏感,有效的药物浓度很难达到胸腔,是临床治疗的一个难点<sup>[5]</sup>。目前胸腔积液以硬化治疗和手术治疗疗效最佳。但是硬化剂常引起高热、胸痛、急性呼吸窘迫综合征等严重不良反应<sup>[6-7]</sup>。老年患者常无法耐受这两种治疗方案,而采用化疗药物和生物制剂灌注同时配合热疗是目前胸腔积液最常用的治疗方案。胸腔穿刺引流是常用的治疗恶性胸腔积液的方法,采用细管留置的方法,缓慢引流积液,减少了快速抽液的不良反应,同时又可以保证充分引流,流速均匀可调节,并方便胸腔灌注药物<sup>[8]</sup>。DDP 是细胞周期非特异性药物,其抗癌谱广,作用较强;该药是浓度依赖性药物,腔内注射能达到静脉所达不到的较高有效浓度,维持作用时间较长;腔内药物吸收入体循环后,可随血流再次流到肿瘤组织,对肿瘤产生“双途径化疗”<sup>[9]</sup>。目前胸腔灌注治疗常用的生物反应调节剂有:IL-2、香菇多糖、INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等,化疗药物与生物制剂的联合应用有助于提高恶性胸水的控制率<sup>[10]</sup>。而热疗可以扩张肿瘤组织的血管,增加肿瘤组织内化疗药的浓度,促进药物作用于靶细胞,同时热疗能够使细胞壁的通透性增加,以利于化疗药物进入细胞内,增强化疗反应。热疗还可以促进抗癌药物与癌细胞 DNA 的结合,影响癌细胞 DNA 的复制与转录,抑制癌细胞 DNA 损伤的修复,最终导致癌细胞凋亡。在热的作用下药物与癌细胞 DNA 共价键加和作用增强,达到原有药物剂量达不到的效应,既减轻不良反应,又可提高疗效。20 世纪 90 年代后生物科技的发展,大量的随机临床实验验证了热疗是一种有效治疗肿瘤的方法,与放疗和化疗联合有很好的协同增效作用。近年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议不断有学者报道肿瘤综合治疗中应用热疗取得的显著疗效,美国国家综合癌症网络(NCCN)指南也把热疗写入某些肿瘤的综合治疗方案<sup>[11]</sup>。

在本研究中,探讨了热疗联合 DDP 加 IL-2 和 DDP 加香菇多糖这两个方案能否用于老年患者恶性胸腔积液的治疗。DDP 加 IL-2 联合热疗组有效率为 83.33%,与国内学者报道结果相似。曹丹等<sup>[12]</sup>报道单用顺铂加白细胞介素-2 胸腔化疗治疗癌性胸腔积液有效率为 60%,而热疗加上上述药物胸腔化疗,有效率为 88%。DDP 加香菇多糖联合热疗组有效率为 88%,国内相关文献报道顺铂加香菇多糖胸腔灌注治疗恶性胸腔积液有效率为 60%,而联合热疗后可将有效率提高至 90%左右<sup>[13]</sup>。由此可见,联合热疗后恶性胸腔积液的控制率明显提高。本研究结果显示,在对老年患者的恶性胸腔积液进行治疗时,二者疗效相同;但治疗时的不良反应,如血细胞下降、发热、胸痛等,DDP 加香菇多糖明显较 DDP 加 IL-2 小,且 DDP 加香菇多糖组的生活质量改善率高于 DDP 加 IL-2,差异有统计学意义。考虑老年患者的骨髓代偿较差,不良反应耐受差,本研究认为,DDP 加香菇多糖的方案对于老年恶性胸腔积液的患者可能是更好的选择。

老年恶性胸腔积液患者由于耐受差,常不能行全身化疗,控制胸腔积液不仅能有效改善其生活质量,部分患者在胸腔积液得到控制之后,还可以获得全身化疗的机会,最终延长其生存期。

(下转第 559 页)

出门静脉压力,且其值由门脉压力决定,不受血清蛋白的影响。以 11 g/L 为界,可将腹水划分为高梯度/低梯度两类,较之传统漏出/渗出液分类法更具指导价值。SAAG 不受利尿剂、血清蛋白及大量放腹水等因素影响。文献报道,SAAG 对腹水病因的诊断准确率为 92%~100%。本研究显示,SAAG 诊断门静脉高压相关疾病的敏感性为 98.3%,显示出较高的诊断价值,而在低门静脉组的结核与腹腔恶性肿瘤,SAAG 则多小于 11 g/L,并且二者间无明显差异。有研究认为,结核与肿瘤间 SAAG 存在一定差异,但随后又发现它们之间有较大范围的重叠,因此这种差异意义也不大。总体来讲,SAAG 对腹水性质的判断是一较好的指标。

#### 参考文献:

- [1] Castaldo G, Oriani G, Cimino L, et al. Total discrimination of peritoneal malignant ascites from cirrhosis and hepatocarcinoma-associated ascites by assays of ascitic cholesterol and lactate dehydrogenase[J]. *Clin Chem*, 1994, 40(3): 478.
- [2] Kahn FY. Ascites in the state of Qatar: aetiology and diagnostic value of ascitic fluid analysis[J]. *Singapore Med J*, 2007, 48(5): 434.
- [3] 吴聪, 江静, 谢作华, 等. 腺苷脱氢酶对结核性胸膜炎诊断价值的荟萃分析[J]. *内科*, 2007, 2(5): 718.
- [4] 邹晓薇, 邹晓薇, 吴丽娟, 等. 乳酸脱氢酶、腺苷脱氢酶在胸腹水酶学检测中的临床应用[J]. *重庆医学*, 2008, 37(3): 260.
- [5] Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(8): 705.
- [6] Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis--presenting features, diagnostic strategies and treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(10): 685.
- [7] Sevinc A, Sari R, Fadillioğlu E. The utility of lactate dehydrogenase isoenzyme pattern in the diagnostic evaluation of malignant and nonmalignant ascites[J]. *J Natl Med Assoc*, 2005, 97(1): 79.
- [8] Gulyas M, Kaposi AD, Elek G, et al. Value of carcinoembryonic antigen (CEA) and cholesterol assays of ascitic fluid in cases of inconclusive cytology[J]. *J Clin Pathol*, 2001, 54(11): 831.
- [9] 倪润洲, 高岩, 华国平, 等. 联合检测癌胚抗原、总胆固醇和腺苷脱氢酶对腹水性质鉴别诊断价值[J]. *南通大学学报: 医学版*, 2005, 25(4): 247.
- [10] 蔡根度, 吕雁群, 洪迎华, 等. 胆固醇分析对良恶性腹水的诊断价值[J]. *上海医学检验杂志*, 1996, 11(2): 127.

(收稿日期: 2009-07-10 修回日期: 2009-09-09)

(上接第 556 页)

#### 参考文献:

- [1] 石朝生, 夏金, 王鹏. 热灌注与康莱特联合治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. *山东医药*, 2009, 49(12): 93.
- [2] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 700.
- [3] Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management[J]. *Lung Cancer*, 2006, 54(1): 1.
- [4] 张传涛, 李淑芬, 郝春芳, 等. 顺铂联合甘露聚糖肽胸腔灌注治疗乳腺癌恶性胸腔积液 55 例[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(10): 559.
- [5] 王怀碧, 汪宇宏, 苏立, 等. 高聚金葡素联合顺铂治疗 84 例肺癌所致胸腔积液的临床观察[J]. *重庆医学*, 2009, 38(1): 66.
- [6] Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions[J]. *Respirology*, 2004, 9(2): 148.
- [7] Paschoalini Mda S, Vargas FS, Marchi E, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions[J]. *Chest*, 2005, 128(2): 684.
- [8] 蔡丽芳, 姚丽菁, 肖琳琳, 等. 35 例经皮置管对恶性胸腔积液的诊断与治疗[J]. *重庆医学*, 2007, 36(2): 159.
- [9] 王立伟, 焦顺昌. 恶性胸腔积液的综合治疗新进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(4): 236.
- [10] Ishida A, Miyazawa T, Miyazu Y, et al. Intrapleural cisplatin and OK432 therapy for malignant pleural effusion caused by non-small cell lung cancer[J]. *Respirology*, 2006, 11(1): 90.
- [11] National Comprehensive Cancer Network(NCCN). Melanoma NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[M] Volume 1, For Washington, PA: NCCN, 2008.
- [12] 曹丹, 侯梅, 勾红峰, 等. 热疗联合胸腔内注射药物治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(3): 286.
- [13] 王玉梅, 刘召义, 王传金, 等. 热化疗联合香菇多糖治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2006, 14(7): 837.

(收稿日期: 2009-09-27 修回日期: 2009-11-02)