

洛铂腔内灌注治疗恶性胸腹腔积液病人的临床观察

赵璐,宋永波,任武,张艳苓,杜小明,孔凤娇

(皖北煤电集团总医院肿瘤一科,安徽 宿州 234000)

摘要:目的 探讨洛铂腔内灌注治疗恶性胸腹腔积液的近期疗效及药物毒副作用。**方法** 对确诊为恶性胸腹腔积液的 56 例病人采用抛硬币法随机分为洛铂(LBP)组和顺铂(DDP)组,每组 28 例,均采用腔内灌注,比较两组间近期疗效、不良反应及生活质量改善情况。**结果** LBP 组总有效率为 75.0%,而 DDP 组总有效率为 46.4%,LBP 组明显高于 DDP 组($P < 0.05$)。进一步分析显示,在胸腔积液中 LBP 组有效率(85.7%)明显优于 DDP 组(50.0%)($P < 0.05$),在腹腔积液中有效率(64.3%)也高于 DDP 组(41.7%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。LBP 组白细胞减少、胃肠道反应及肾功能损害的发生率明显低于 DDP 组,且无 III、IV 级毒副作用发生($P < 0.05$)。LBP 组与 DDP 组生活质量改善率分别为 85.7% 和 60.7%,LBP 组明显高于 DDP 组($P < 0.05$)。**结论** LBP 腔内灌注治疗恶性胸腹腔积液近期疗效优于 DDP,毒副作用较轻,值得临床推广应用。

关键词:洛铂;恶性胸腹腔积液;腔内灌注化疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.036

The clinical observation of lobaplatin perfusion for the treatment of malignant pleural effusion and ascites patients

ZHAO Lu, SONG Yongbo, REN Wu, ZHANG Yanling, DU Xiaoming, KONG Fengjiao

(Department of Medical Oncology, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group, Suzhou, Anhui 234000, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and side effects of intrapleural or intraperitoneal perfusion of lobaplatin for treating malignant pleural effusion or ascites. **Method** 56 malignant pleural and peritoneal effusion patients were randomly divided into LBP group ($n = 28$) and DDP group ($n = 28$). The LBP group patients were injected with lobaplatin and DDP group with cisplatin. Then the therapeutic effect, side effects and quality of life between the two groups were observed. **Results** The curative effect rate of LBP group (75.0%) was higher than DDP group (46.4%), and this trend was more significant in pleural effusion patients (85.7% vs 50.0%) than in ascites (64.3% vs 41.7%). The incidence of white blood cell reduction, gastrointestinal reaction and renal function damage in LBP group was significantly lower than in DDP group, and no III、IV degree side effect was occurred in LBP group. The life quality improvement rate of LBP group (85.7%) was significantly higher than DDP group (60.7%). **Conclusion** For treating malignant pleural effusion and ascites patients, lobaplatin perfusion was more valid than cisplatin, and the side effects is moderate, which is worth promoting.

Key words: Lobaplatin; Malignant pleural effusion and ascites; Intravesical instillation chemotherapy

恶性胸腹腔积液是肿瘤预后较差同时也是肿瘤复发转移的一个标志,中等量以上的顽固性胸腹腔积液常造成病人胸闷气喘、呼吸困难、腹胀腹痛、

乏力纳差等症状,严重的可导致心力及呼吸衰竭^[1]。全身静脉化疗治疗胸腹腔积液因疗效较差及副作用较大被摒弃,而胸腹腔置管引流联合腔

[6] 郝坤艳,于乐成,何长伦,等.基于 Roussel uclaf 因果关系评估量表的药物性肝损伤 140 例诊治分析[J].中华肝脏病杂志,2014,22(12):938-941.

[7] AITHAL GP, WATKINS PB, ANDRADE RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(6):806-815.

[8] DANAN G, BENICHO C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings; application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11):1323-1330.

[9] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会

肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.

[10] 张智峰,赵钢.我国药物性肝损伤病因演变的 Meta 分析[J].医学与哲学,2013,34(20):8-13.

[11] LEISE MD, POTERUCHA JJ, TALWALKAR JA. Drug-induced liver injury[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(1):95-106.

[12] 朱云.药物性肝损伤临床特征及治疗预后分析[D].北京:中国人民解放军医学院,2015:23-24.

[13] 许雪飞,王菲,刘芬,等.药物性肝损伤临床调查及影响因素分析[J].中国临床药理学杂志,2014,30(3):216-218.

内注药可提高肿瘤局部的药物浓度,从而减轻全身毒副反应。常用的灌注化疗药物多为卡铂和顺铂(DDP)^[2],洛铂(LBP)是新一代铂类抗肿瘤药物,LBP腔内灌注治疗胸腹水疗效肯定,毒副作用少,但其纳入对象多为腹腔积液病人,胸腔积液病人较少;多为评估疗效及毒副反应,评估生活质量较少。本研究观察LBP与DDP腔内灌注治疗恶性胸腹腔积液的疗效、毒副作用及生存质量情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年11月—2015年11月皖北煤电集团总医院肿瘤一科收治的56例恶性胸腹腔积液病人,原发肿瘤病灶包括肺癌、胸膜恶性肿瘤、胃癌、肝癌及卵巢癌。本研究经皖北煤电集团总医院伦理委员会批准,所有病人均签署了知情同意和化疗同意书。纳入标准:(1)原发病灶经病理学诊断为恶性肿瘤,超声检查证实胸腹腔积液量为中等以上,积液中均查及癌细胞;(2)年龄30~70岁,行为状态评分(ECOG)0~2分或卡氏评分(KPS)>60分,预计生存期 \geq 3个月;(3)前期接受过化疗和闭式胸腹腔引流等治疗后出现肿瘤病情控制不佳(胸腹水增多、病人症状加重及实体瘤疗效评估进展)且已不能耐受全身静脉化疗者;(4)病人治疗期间心电图、血常规和肝肾功能检查无明显异常。采用抛硬币法随机将病人分为LBP组和DDP组,每组28例。LBP组中男性15例,女性13例,年龄40~84岁,中位年龄61岁,胸腔积液14例,腹腔积液14例。DDP组中男性17例,女性11例,年龄37~80岁,中位年龄58岁,胸腔积液16例,腹腔积液12例。

1.2 治疗方法 所有病人均经B超定位行胸(腹)腔穿刺置管术。按常规胸腹腔穿刺术规范操作,首先予B超检查并定位显示最佳穿刺点,常规消毒,局部利多卡因麻醉,穿刺针进针,见胸腹水抽吸入注射器停止,置入中心静脉导管,接上引流袋放液。胸(腹)腔积液尽量引流干净后($\leq 100 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$)再进行腔内灌注化疗。胸腔灌注化疗:将LBP(海南长安国际制药有限公司,批号20151004,胸/腹腔灌注, $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)或DDP(齐鲁制药厂,批号5M013A88,胸/腹腔灌注, $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)用生理盐水50 mL溶解后别注入腔内,用药后2 h内嘱病人每15 min翻转体位1次,以利于药物与胸腔充分接触,所有病人注药前均予止吐,适当水化及对症支持治疗。腹腔灌注化疗:将LBP $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或DDP $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 用生理盐水500 mL溶解,将溶解液和生理盐水1 000 mL共1500 mL液体加热至43℃左

右后分别注入LBP组及DDP组病人腹腔,用药后2 h内嘱病人每15 min翻转体位1次,以利于药物与腹腔充分接触,所有病人注药前均注入地塞米松注射液(辰欣药业股份有限公司,批号1510042121,胸/腹腔注射,5 mg)和利多卡因注射液(芜湖康奇制药有限公司,批号15070817,胸/腹腔注射,10 mg)以防肠粘连与腹痛发生,并予止吐、适当水化及对症支持治疗。治疗期间行B超检查,根据积液情况3周后可重复治疗,最多不超过4次,最后一次治疗结束4周后评价疗效。

1.3 疗效及毒副反应评估 所有病人均至少完成2个周期后进行近期疗效评价,疗效按照WHO标准不可评价病灶及RECIST 1.1版评价目标病灶标准制定:(1)完全缓解(CR):所有目标病灶(积液)消失;(2)部分缓解(PR):基线病灶最大径之和至少减少30%(积液显著减少>50%);(3)病情进展(PD):基线病灶最大径之和至少增加20%或出现新病灶(腔隙积液时,如不伴其它病灶进展,只是单纯积液增多则不评价为PD);(4)病情稳定(SD):基线病灶最大径之和有减少但未达到PR或有增加但未达PD(积液产生但未超过25%)。有效率(RR)为 $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。毒副反应按照世界卫生组织(WHO)制定的毒性反应标准分为0~Ⅳ级。生活质量主要以KPS评分来评价:增加 ≥ 20 分为显著改善;10分 \leq 增加 < 20 分为改善;增加或减少 < 10 分为稳定;减少 ≥ 10 分为降低,改善率 $= (\text{显著改善} + \text{改善}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 运用SPSS17.0统计软件对所有实验结果数据进行统计学分析。所有数据均为计数资料,采用 χ^2 检验或秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 两组的RR比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。亚组分析进一步显示,在胸腔积液组中,LBP组RR明显高于DDP组,且差异有统计学意义($P < 0.05$);在腹腔积液组中,LBP组RR高于DDP组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),具体见表1。

2.2 毒副反应比较 LBP组无明显药物性肾损害,且LBP组未发生Ⅲ、Ⅳ级毒副反应。LBP组白细胞减少发生5例(17.8%),胃肠道反应发生8例(28.6%),肾功能损害发生0例,均显著低于DDP组($P < 0.05$)。LBP组血小板减少发生4例(14.3%),血红蛋白减少发生2例(7.1%),肝损害发生1例(3.6%),均低于DDP组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),具体见表2。

表1 两组治疗效果比较/例

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR/%	χ^2 值	P 值
胸腔积液							4.286	0.045
DDP 组	16	3	5	6	2	50.0		
LBP 组	14	3	9	1	1	85.7		
腹腔积液							1.330	0.224
DDP 组	12	1	4	4	3	41.7		
LBP 组	14	2	7	4	1	64.3		
合计							4.791	0.027
DDP 组	28	4	9	10	5	46.4		
LBP 组	28	5	16	5	2	75.0		

表2 两组毒副反应比较/例

组别	白细胞减少	血小板减少	血红蛋白减少	胃肠道反应	肝损害	肾损害
DDP 组						
0	16	20	25	12	26	24
I	5	4	2	6	1	3
II	3	3	1	6	1	1
III	3	1	0	3	0	0
IV	1	0	0	1	0	0
LBP 组						
0	23	24	26	20	27	28
I	3	2	1	4	1	0
II	2	2	1	4	0	0
III	0	0	0	0	0	0
IV	0	0	0	0	0	0
Z 值	2.171	1.304	0.447	2.342	0.609	2.056
P 值	0.030	0.193	0.655	0.019	0.543	0.040

2.3 生活质量比较 两组病人治疗后生活质量改善情况显示,LBP 组生活质量改善率高于 DDP 组,差异有统计学意义($P=0.05$),具体见表3。

表3 两组生活质量改善比较/例

组别	例数	显著改善	改善	稳定	下降	改善率/%
DDP 组	28	7	10	6	5	60.7
LBP 组	28	11	13	3	1	85.7

注:两组改善率比较, $Z=1.943, P=0.05$ 。

3 讨论

恶性胸腹腔积液严重影响病人的生活质量与生存期,其治疗除采用全身化疗外,多采取腔内注药等局部治疗方法。常用的细胞毒性药物有丝裂霉素、依托泊苷、阿霉素、5-氟尿嘧啶、紫杉醇和 DDP 等,尤以 DDP 的疗效较为确切。但是 DDP 对胃肠道、肾脏的毒性明显,且相对分子质量较小,胸腹腔给药后很快被血管吸收,不易在治疗部位长期保留,疗效仍然不理想^[5]。

LBP 是第三代铂类药物,其分子结构为具有一对非对映异构体 *S,S* 和 *R,R* 配置载体的配体,传递并且参与 DNA 的烷化,它能增加 *c-myc* 基因的表达,参与肿瘤发生、细胞凋亡和细胞增殖。并且与 DDP 相比,LBP 毒性更低,具有更高的可溶性和稳定性^[6]。Huang 等^[7]的研究显示,LBP 腔内灌注治疗恶性胸腹腔积液发现主要的毒副反应为骨髓抑制及轻中度恶心呕吐,无治疗相关性死亡发生。田欣等^[8]结果显示,以 LBP 腔内灌注治疗恶性胸腹腔积液,其中治疗胸腔积液有效率达 80%,治疗腹腔积液达到 66.7%,毒副反应包括胸腹痛、骨髓抑制及胃肠道反应,均为 1 级。曹云亮等^[9]用 LBP 治疗恶性胸腔积液,总有效率高达 86.7%。鲁亮等^[10]采用 LBP 和 DDP 腹腔灌注治疗晚期卵巢癌术后合并的腹腔积液,显示对于有肉眼残留病灶的病人 LBP 见效更快。李成浩等^[11]比较了 DDP 与 LBP 腔内灌注化疗的疗效及副反应,结果显示,LBP 组的有效率高于 DDP 组。有学者们^[12-14]报道了 DDP 与 LBP 腔内灌注治疗胸腔积液和心包积液的研究,提示 LBP 的疗效及毒副作用均优于传统药物 DDP。

本次研究结果显示,在恶性胸腹水病人中,LBP 组的治疗有效率要高于 DDP 组,说明 LBP 腔内灌注治疗恶性胸腹水的疗效要优于 DDP。进一步亚组分析表明,LBP 组的有效率在胸腔积液的灌注治疗上明显优于 DDP 组,但在腹腔积液治疗中优势不明显。而在毒副反应方面,LBP 组白细胞减少、胃肠道反应及肾功能损害的发生率明显低于 DDP 组,且未出现 III、IV 级毒副反应,说明 LBP 胸腹腔灌注治疗安全性相对更高,更加温和。另外,LBP 组的生活质量改善情况也明显优于 DDP 组。

综上所述,LBP 单药胸腹腔灌注治疗恶性积液病人疗效肯定,较 DDP 单药疗效更佳,且不良反应较轻、耐受性较好、生活质量改善明显,值得临床应用。