

吉非替尼联合洛铂胸腔内灌注治疗肺癌恶性胸水的临床观察

刘日清¹, 黄仁林¹, 梁柱^{2*} (1. 广东省廉江市人民医院心胸外科, 广东廉江 524400; 2. 广东医科大学附属医院心胸外科, 广东湛江 524021)

摘要: **目的** 观察吉非替尼联合洛铂胸腔内灌注治疗肺癌恶性胸水的临床疗效。**方法** 选取2015年2月至2016年2月收治的60例肺癌合并恶性胸水的患者作为研究对象, 随机分为对照组和实验组, 每组30例。两组患者均给予胸腔闭式引流排除胸水, 对照组给予洛铂胸腔内灌注治疗, 实验组在对照组治疗的基础上联用吉非替尼靶向治疗。比较两组患者的临床疗效、生活质量改善情况、不良反应, 以及患者的远期生存率。**结果** 实验组患者的治疗效果、生活质量改善程度以及治疗后3 a内的生存情况均明显优于对照组($P<0.05$ 或 0.01), 且两组患者治疗期间不良反应的发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 吉非替尼联合洛铂胸腔内灌注治疗能够改善肺癌恶性胸水的临床疗效。

关键词: 吉非替尼; 洛铂; 恶性胸水

中图分类号: R 734

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)04-0443-03

Clinical study of gefitinib targeted therapy combined with intrapleural infusion of lobaplatin in the treatment of malignant pleural effusion of lung cancer

LIU Ri-qing¹, HUANG Ren-lin¹, LIANG Zhu^{2*} (1. Department of Cardiothoracic Surgery, Lianjiang People's Hospital, Lianjiang 524400, China; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524021, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical effect of gefitinib targeted therapy combined with intrapleural infusion of lobaplatin in the treatment of malignant pleural effusion of lung cancer. **Methods** A total of 60 cases with lung cancer complicated with malignant pleural effusion admitted to our department from February 2015 to February 2016 were enrolled in the study. The patients were randomly divided into the Experimental Group and the Control Group, 30 cases in each group. Both groups were treated with thoracic close drainage to remove pleural effusion. The patients in the Control Group were treated with intrapleural infusion of lobaplatin while the patients in the Experimental Group were treated with gefitinib targeted therapy based on the treatment for the Control Group. The clinical efficacy, improvement in the quality of life, adverse reactions and long-term survival rate of the two groups were compared and evaluated. **Results** The therapeutic effect, the improvement in the quality of life and the survival within 3a of the Experimental Group was significantly superior to those of the Control Group ($P<0.05$ or 0.01). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups during the treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Gefitinib targeted therapy combined with intrapleural infusion of lobaplatin can improve the clinical efficacy of malignant pleural effusion of lung cancer.

Key words: gefitinib; lobaplatin; malignant pleural effusion

肺癌是临床上较为常见的恶性肿瘤, 全球每年肺癌新发病例高达120万, 且随着工业发展、环境污染、生活方式的改变, 肺癌的发病率呈逐年增加的趋势, 已成为全世界公认的病死率最高的恶性肿瘤之一^[1-3]。恶性胸腔积液(恶性胸水)是肺癌晚期最为常见的并发症之一。大量胸腔积液压迫心脏及周围

肺组织, 造成循环和呼吸功能障碍, 甚至引起肺功能衰竭而危及患者的生命^[4]。临床常采用顺铂、卡铂等胸腔引流后注入药物以提高胸膜腔封闭的效果, 且多药物的联合应用效果优于单药物^[5-7]。研究表明, 吉非替尼已作为临床上靶向治疗肺癌的重要药物^[2-3]。本研究应用吉非替尼联合洛铂胸腔内灌注治疗肺癌恶性胸水, 取得了较好的效果, 现将结果报道如下。

基金项目: 湛江市科技计划项目(No.180608161684337)

收稿日期: 2019-04-01; 修订日期: 2019-06-17

作者简介: 刘日清(1974-), 男, 学士, 副主任医师

通信作者: 梁柱(1979-), 男, 硕士, 副主任医师

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2015年2月至2016年2月廉江市人民医院和广东医科大学附属第一医院心胸外科收治的60例肺癌合并恶性胸水的患者作为研究对象,随机分为对照组和实验组,每组30例。其中对照组男25例,女5例,年龄29~57岁,平均年龄 (39.60 ± 7.44) 岁;实验组男24例,女6例,年龄31~61岁,平均年龄 (42.12 ± 6.80) 岁。两组患者的性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)符合WHO非小细胞癌的诊断标准;(2)病理学诊断为肺腺癌;(3)既往未接受过胸膜腔封闭治疗;(4)患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)病理结果为肺鳞癌或小细胞肺癌;(2)胸膜腔广泛粘连;(3)铂类药物过敏;(4)合并有肺心病、心脏瓣膜病、心力衰竭、低蛋白血症等可引起胸水者;(5)结核性胸膜炎;(6)合并有自身免疫性疾病者;(7)代谢综合征患者;(8)合并有精神性疾病者;(9)研究期间生命体征不稳定者;(10)研究期间要求退出、失访者。本研究得到了相关医学伦理委员会的审批。

1.2 方法

两组患者首先行B超定位,记录每日胸腔积液的引流量,每24 h引流量限制在1 000 mL。当引流量24 h内 $< 1\,000$ mL后,将洛铂30 mg溶解于50 mL的5%葡萄糖中,然后进行胸腔灌注,每周1次,共灌注2次。每次经引流管注入胸腔后,夹闭引流管,并嘱咐患者每10 min翻身1次,使药物与胸膜充分接触。8 h后打开夹闭的引流管。在此基础上,实验组患者同时给予吉非替尼250 mg口服。

1.3 临床疗效

根据WHO标准对治疗后临床疗效进行评定^[8]。(1)完全缓解:胸痛、呼吸困难、咳嗽等症状完全缓解,X线、B超检查提示胸腔积液完全消失并能够维持4周以上;(2)部分缓解:胸痛、呼吸困难、咳嗽等症状有所缓解,X线、B超检查提示胸腔积液减少50%及以上,并能够维持4周以上;(3)无效:胸痛、呼吸困难、咳嗽等症状未见缓解,X线、B超检查提示胸腔积液减少50%以上,或者治疗减少后4周内再次增多;(4)进展:胸痛、呼吸困难、咳嗽等症状加重,X线、B超检查提示胸腔积液增加,或者患者死亡。治疗有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 生活质量(QOL)评分

治疗前后对患者进行Karnofsky功能状态(Karnofsky Performance Status, KPS)评分^[9],总分100分,

根据治疗前后KPS评分变化判定患者的生活质量。QOL改善:KPS评分增加 ≥ 10 ;QOL稳定:KPS评分增加或减少 < 10 ;QOL下降:KPS评分减少 ≥ 10 。生活质量改善率=QOL改善例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 不良反应

治疗期间内记录患者出现的不良反应,包括血液学毒性(血细胞减少)、胃肠道反应、乏力等。

1.6 远期生存率

以治疗结束后时间点开始计算,观察治疗后3 a内两组患者的生存情况。

1.7 统计学处理

使用SPSS20.0软件进行数据的处理和分析,计数资料采用 χ^2 检验,有序分类资料采用秩和检验,生存分析采用Kaplan-Meier分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

实验组治疗有效率为83.3%,高于对照组的53.3%。实验组的临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。详见表1。

表1 实验组和对照组疗效比较 (例)				
组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	无效
实验组	30	14	11	3
对照组	30	6	10	9

两组疗效比较: $H_c = 6.997$, $P < 0.01$

2.2 生活质量改善情况

实验组患者治疗后生活质量改善率为70.0%,对照组为43.3%,实验组患者的生活质量改善更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表2。

表2 两组患者治疗后生活质量的比较 (例)				
组别	<i>n</i>	改善	稳定	下降
实验组	30	21	7	2
对照组	30	13	10	7

两组比较: $H_c = 4.992$, $P < 0.05$

2.3 治疗期间不良反应情况

实验组患者治疗期间出现血液学毒性(白细胞和/或血小板)5例、胃肠道反应5例、乏力4例,对照组患者治疗期间出现血细胞减少(白细胞和/或血小板)4例、胃肠道反应6例、乏力5例。两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 治疗后3 a内生存情况

实验组患者治疗后3 a内的生存情况较对照组好,差异有统计学意义($P<0.05$),详见图1。

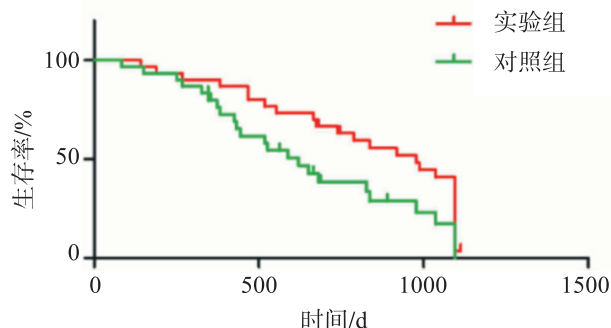


图1 两组患者治疗后3 a内的生存分析

3 讨论

肺癌是目前发病率和病死率最高的恶性肿瘤,且临床治疗效果较差^[10-11]。由于肺癌极易出现胸膜转移,进一步导致了胸膜通透性增高,大量胸水形成而造成恶性胸水,对患者的生存和生活质量造成严重影响。临床上常见的胸腔积液、胸膜固定术、胸腔内给药,以及全身放化疗等对恶性胸水的治疗均有一定的疗效,但同时存在一定的局限性,如不良反应明显、胸水易复发等^[12-13]。多药物的联合应用能够改善肺癌恶性胸水的治疗效果,同时减少不良反应等。

顺铂是较早使用的肿瘤化疗药,但对肺癌恶性胸水的胸腔内灌注治疗效果不甚理想,同时大剂量药物的使用存在耳毒性、血液毒性、心脏毒性等问题^[14-15]。研究表明,顺铂联合靶向药物的使用能够改善恶性胸水的疗效,同时不增加不良反应^[16]。洛铂也是较为常用的肿瘤化疗药,并且较顺铂的药效更强。目前有研究表明,吉非替尼可减轻恶性胸水患者的胸腔积液量,改善临床症状,尤其是对有EGFR(epidermal growth factor receptor)突变的患者,能够显著提高其治疗效果^[7]。本研究发现,吉非替尼联合洛铂治疗肺癌恶性胸水的有效率为83.3%,高于单独使用洛铂治疗的患者,并且通过QOL评分体系发现,吉非替尼联合洛铂治疗后患者的生活质量改善率显著高于单独使用洛铂治疗的患者,且两组患者治疗期间不良反应无明显差异。我们随后对纳入研究的患者进行了为期3年的生存分析,结果显示吉非替尼联合洛铂治疗后患者3年内的生存情况明显优于单独使用洛铂治疗的患者,提示吉非替尼联合洛铂胸腔内灌注治疗能够明显改善肺癌恶性胸水患

者的临床疗效。

参考文献:

- [1] PORCEL J M, AZZOPARDI M, KOEGELENBERG C F, et al. The diagnosis of pleural effusions[J]. Expert Rev Respir Med, 2015, 9(6): 801-815.
- [2] LIN W, LIU X, CEN Y. Diagnosis accuracy of epithelial membrane antigen for malignant effusions: a meta-analysis [J]. Int J Bio Markers, 2016, 31(1): e11-e16.
- [3] 邹光美, 黄朝任, 吴博文, 等. 胸水生化指标联合肿瘤标志物在肺癌恶性胸水鉴别诊断中的应用价值[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(9): 895-899.
- [4] 齐瑞丽, 方文岩, 王晓博. 榄香烯注射液联合体外高频热疗治疗肺癌恶性胸水的回顾性研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(7): 814-817.
- [5] 李秋琳, 向旭东, 李高峰. 恩度与顺铂治疗肺癌恶性胸水的有效性和安全性[J]. 世界临床医学, 2017, 11(8): 11-12.
- [6] 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.
- [7] 庄蝶微, 魏丽娟, 王虹, 等. 吉非替尼治疗合并胸腔积液晚期NSCLC临床观察[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(16): 3805.
- [8] 李振, 许德顺, 王化璇, 等. 恶性肿瘤的化疗与免疫治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 63.
- [9] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 23-34.
- [10] AMPOLLINI L, RUSCA M. Erythroderma and a pulmonary nodule[J]. N Engl J Med, 2018, 379(24): e41.
- [11] SOLOMON B J, BESSE B, BAUER T M, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(2): 1654-1667.
- [12] 李蒙, 张培彤. 中医药治疗恶性胸腔积液研究进展[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(11): 943-946.
- [13] 杨婉玲, 付秀华, 顾岩. 恶性胸腔积液的治疗进展[J]. 医学综述, 2017, 23(5): 971-975, 980.
- [14] 孙宪昌, 郭俊, 姜明春, 等. 人参皂苷Rg1通过Akt-Nrf2信号通路拮抗顺铂诱导的豚鼠耳毒性作用研究[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3309-3317.
- [15] 崔亚萌, 齐新, 魏丽萍, 等. 顺铂心脏毒性的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 351-355.
- [16] 昂冰, 武乐, 周彩云. 贝伐珠单抗联合顺铂治疗肺癌恶性胸水的临床疗效[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(11): 1176-1179.