

# 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗非小细胞肺癌大量恶性胸腔积液的临床观察

徐 敏, 陈永发, 胡建新 (佛山市南海区人民医院, 广东佛山 528200)

**摘要:** **目的** 观察恩度联合顺铂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)合并大量恶性胸腔积液(MPE)的疗效和安全性。**方法** 选取NSCLC合并大量MPE患者40例, 随机分为恩度顺铂组和顺铂单药组, 充分引流胸腔积液后分别胸腔内灌注重组人血管内皮抑制素(恩度)联合顺铂和顺铂单药, 比较两组的近期疗效、客观有效率(ORR)、疾病进展时间(TTP)、生活质量(QOL)及不良反应。**结果** 恩度顺铂组的近期疗效和QOL均优于顺铂单药组( $P<0.05$ ), ORR高于顺铂单药组( $P<0.05$ ); 恩度顺铂组TTP为139 d, 长于顺铂单药组的55 d( $P<0.05$ )。两组不良反应总发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗非小细胞肺癌合并大量胸腔积液可提高近期疗效, 延长TTP, 改善QOL, 且不增加毒副反应, 值得临床进一步推广。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液; 重组人血管内皮抑制素; 顺铂

中图分类号: R 734.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)02-0178-03

## Clinical study of intrathoracic perfusion of endostar combined with cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer complicated with massive malignant pleural effusion

XU Min, CHEN Yong-fa, HU Jian-xin (Nanhai People's Hospital, Foshan 528200, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the efficacy and safety of endostar combined with cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) complicated with massive malignant pleural effusion (MPE). **Methods** A total of 40 patients with NSCLC complicated with massive MPE were selected and randomly divided into two groups: Combination Group (20 cases) and Cisplatin Group (20 cases). After full drainage of pleural effusion, the Combination Group underwent intrathoracic perfusion of endostar combined with cisplatin while the Cisplatin Group underwent intrathoracic perfusion of cisplatin. The two groups were compared in terms of short-term curative effect, objective response rate (ORR), time to disease progression (TTP), quality of life (QOL) and adverse reactions. **Results** The Combination Group had the short-term curative effect and QOL superior to the Cisplatin Group ( $Hc=4.928$ ,  $P<0.05$ ) and the ORR higher than the Cisplatin Group ( $P<0.05$ ). The TTP of the Combination Group was 139 d, which was longer than that in the Cisplatin Group (55 d), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Intrathoracic perfusion of endostar combined cisplatin in the treatment of NSCLC combined with massive MPE can improve the short-term curative effect, lengthen the TTP and improve the QOL without increasing the toxic and side effects. It is worthy of further clinical promotion.

**Key words:** non-small cell lung cancer; malignant pleural effusion; recombinant human endostatin; cisplatin

恶性胸腔积液(MPE)是指胸膜的原发或继发恶性肿瘤引起的胸腔积液。MPE最常见的原因因为肺癌, 且肺癌所致MPE生存期最短<sup>[1-2]</sup>, 肺癌常见的病理类型为非小细胞肺癌(NSCLC)。大量MPE常常压迫心肺引起胸痛、胸闷、气促、呼吸困难, 甚至出现呼吸循环衰竭死亡<sup>[3]</sup>。所以控制NSCLC合并MPE

对于改善生活质量、提高生存率至关重要。近年多项研究表明重组人血管内皮抑制素(recombinant human endostatin, Endostar, 恩度)浆膜腔灌注在控制浆膜腔积液方面疗效显著, 但在NSCLC并发大量MPE的研究尚缺乏大规模、多中心的Ⅲ期临床研究。本研究通过随机分组, 观察恩度联合顺铂胸腔灌注治疗NSCLC合并大量MPE的疗效及安全性。

基金项目: 佛山市卫生健康局医学科研课题(No.20190252)

收稿日期: 2019-11-20; 修订日期: 2019-12-31

作者简介: 徐 敏(1983-), 女, 硕士, 主治医师

## 1 资料和方法

### 1.1 病例与分组

选择2019年1月1日–2019年9月1日我院收治的NSCLC合并大量MPE患者为研究对象。纳入标准：(1)病理确诊为NSCLC，且胸腔积液证实为恶性；(2)并发大量胸腔积液，初次治疗或既往腔内给予常规化疗药物和/或生物反应调节剂无效；(3)Karnofsky 功能状态评分(KPS)50分以上；(4)预计生存期超过2个月；(5)血常规、生化常规、凝血功能及心电图等常规检查未见明显异常；(6)距离大手术4周以上；(7)自愿入组，签署知情同意书，依从性好，配合随访。排除标准：(1)终末期患者；(2)出血倾向；(3)1个月内使用过其他研究药物或同时入组其他临床研究；(4)其他恶性肿瘤引起MPE；(5)包裹性胸腔积液；(6)有精神疾病者。入选40例患者，按随机数字法分为顺铂单药组和恩度顺铂组，每组20例。顺铂单药组男14例，女6例；中位年龄66岁；腺癌17例，鳞癌3例。恩度顺铂组男13例，女7例；中位年龄66岁；腺癌16例，鳞癌4例。两组在性别、年龄、病理类型方面具有可比性( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 两组均B超定位后穿刺置管或引流，在尽可能将胸腔积液引流干净后给药。恩度顺铂组：恩度60 mg/次，第1、4天；顺铂40~50 mg/次，第2、5天胸腔灌注。顺铂单药组：顺铂40~50 mg/次，第1、4天胸腔灌注。两组均接受2个疗程，两疗程间隔3~4周。采用超声检查进行疗效评估，首次评估在1个疗程结束后、第2疗程开始前3 d内进行，第2次评估在第2疗程结束后3~4周进行，以后每3~4周进行1次评估，并观察症状、体征、不良反应、生活质量等，常规检测患者的心电图、生化及血象、凝血功能变化。所有患者随访至2019年10月30日。

**1.2.2 疗效评价** (1)主要观察指标：胸腔积液变化情况采用超声检查，根据WHO标准，分为完全缓解(CR)：积液完全消失并持续4周以上；部分缓解(PR)：积液减少50%以上，持续4周；疾病稳定(SD)：积液减少不足50%，或增加未超过25%；疾病进展(PD)：积液增加超25%以上；(CR+PR)计算客观有效率(ORR)，(CR+PR+SD)计算疾病控制率(DCR)。(2)次要疗效指标：包括疾病进展时间(TTP)、生活质量(QOL)、KPS及药物不良反应。TTP定义为治疗开始至首次发现PD的时间。QOL参照KPS变化，改善：KPS增加 $\geq 10$ 分，稳定：KPS增加 $<10$ 分，降低：KPS减少 $\geq 10$ 分。药物不良反应参照美国国家癌症研究常见毒副反应标准NCI-CTCAE 3.0版。

## 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理，定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 $t$ 检验；计数资料以率表示，采用 $\chi^2$ 检验；等级分类资料用秩和检验。TTP采用Kaplan-Meier法评估，差异用Log-rank检验，并绘制疾病进展曲线。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

恩度顺铂组的近期疗效优于顺铂单药组( $P<0.05$ )，ORR高于顺铂单药组( $P<0.05$ )，见表1。

表1 两组的治疗疗效 例(%)

| 组别    | <i>n</i> | CR      | PR       | SD      | PD      |
|-------|----------|---------|----------|---------|---------|
| 顺铂单药组 | 20       | 0       | 9(45.0)  | 5(25.0) | 4(20.0) |
| 恩度顺铂组 | 20       | 2(10.0) | 14(70.0) | 3(15.0) | 1(5.0)  |

两组比较： $H_c=4.928$ ， $P<0.05$

### 2.2 生存情况

恩度顺铂组中位疾病进展时间为139 d(95%CI: 93.5~184.5)，明显长于顺铂单药组的55 d(95%CI: 44.5~65.5， $P=0.014$ )，见图1。

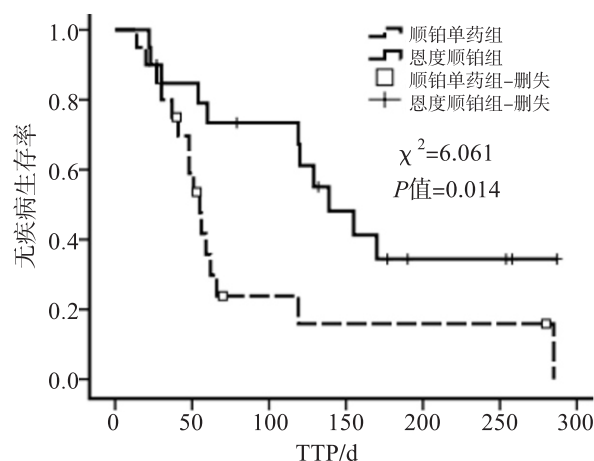


图1 两组TTP Log-rank生存分析

### 2.3 生活质量

恩度顺铂组生活质量优于顺铂单药组( $P<0.05$ )，见表2。

表2 两组生活质量改善情况 例(%)

| 组别    | <i>n</i> | 改善       | 稳定      | 降低      |
|-------|----------|----------|---------|---------|
| 顺铂单药组 | 20       | 6(30.0)  | 9(45.0) | 5(25.0) |
| 恩度顺铂组 | 20       | 15(75.0) | 4(20.0) | 1(5.0)  |

两组比较： $H_c=8.157$ ， $P<0.05$

### 2.4 不良反应

恩度顺铂组出现胃肠道反应17例、白细胞下降16例、血小板下降17例、全身乏力16例；顺铂单药组分别为18、18、19和17例，两组的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

MPE是肺癌患者的常见并发症，约65%的肺癌患者在初治及疾病发展过程中出现MPE<sup>[4]</sup>。MPE一旦出现，通常提示已出现局部转移或全身扩散，预后差<sup>[5]</sup>，因此改善患者的预后及生存质量成为NSCLC合并MPE治疗的难点。血管内皮生长因子(VEGF)水平升高、肿瘤新生血管生成等是胸腔积液形成新的重要机制<sup>[4-6]</sup>。恩度作为目前上市的高效的血管生成抑制剂，可调节肿瘤细胞表面VEGF表达及活性<sup>[7]</sup>，诱导肿瘤血管正常化<sup>[8]</sup>，从而改善胸腔积液状况。

杨闽洁等<sup>[9]</sup>Meta分析及秦叔逵等<sup>[10]</sup>一项全国多中心Ⅲ期临床研究提示恩度与顺铂在胸腔或浆膜腔灌注治疗中具有协同作用，较顺铂单药能明显提高恶性胸腔或浆膜腔积液患者的ORR和QOL，延长TTP，不加重毒副反应。近年多项研究报道恩度联合顺铂胸腔内灌注ORR为58.10%~84.38%，顺铂单药胸腔内灌注ORR为36.60%~53.33%<sup>[11-13]</sup>。秦叔逵等<sup>[10]</sup>Ⅲ期临床研究恩度联合顺铂治疗恶性胸腔积液的ORR高达88.88%。本研究恩度联合顺铂胸腔内灌注ORR为80.0%，顺铂单药组为45.0%，与报道基本相符，提示顺铂联合恩度胸腔内灌注治疗NSCLC合并大量MPE疗效有协同增效作用，优于顺铂单药。

本研究恩度顺铂组患者的中位TTP为139 d，顺铂单药组为55 d，两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )，提示对于NSCLC合并大量MPE的患者，恩度联合顺铂胸腔内灌注较顺铂单药更能延长其TTP。

改善QOL方面，本研究显示恩度顺铂组较顺铂单药组高( $P<0.01$ )，不良反应则与顺铂单药组差异无统计学意义( $P>0.05$ )，提示恩度联合顺铂治疗后患者可获得更高的QOL，且不增加明显毒副反应。

综上所述，与顺铂单药相比，恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗NSCLC合并大量MPE可获得更好的ORR，延长疾病进展时间，改善生活质量，不增加不良反应，值得临床进一步推广。

### 参考文献：

- [1] 孙燕. 临床肿瘤学[M]. 5版. 北京: 人民军医出版社, 2016: 864.
- [2] 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 252-256.
- [3] 赵凤翎, 罗杜文, 毛积分, 等. 重组人P53腺病毒注射液联合顺铂胸腔内注射治疗恶性胸腹水疗效观察[J]. 武警医学, 2014, 25(1): 48-50.
- [4] BRADSHAW M, MANSFIELD A, PEIKERT T. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion[J]. Curr Oncol Rep, 2013, 15(3): 207-216.
- [5] EGAN A M, MCPHILLIPS D, SARKAR S, et al. Malignant pleural effusion [J]. QJM, 2014, 107(3): 179-184.
- [6] ZHAN N, DONG W G, WANG J. The clinical significance of vascular endothelial growth factor in malignant ascites [J]. Tumor Biol, 2016, 37(3): 3719-3725.
- [7] LIMAVERDE-SOUSA G, STERNBERG C, FERREIRA C G. A ntiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents [J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(4): 548-557.
- [8] JIANG X, GUAN W, LI M, et al. Endostatin combined with platinum-based chemo-radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(2): 571-577.
- [9] 杨闽洁, 何炜, 王峰, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔灌注化疗治疗恶性胸腔积液的Meta分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(12): 1117-1123.
- [10] 秦叔逵, 杨柳青, 梁军, 等. 腔内应用重组人血管内皮抑制素和/或顺铂治疗恶性胸腹腔积液的前瞻性、随机对照、全国多中心Ⅲ期临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(3): 193-202.
- [11] 胡兴胜, 王宏羽, 张长弓, 等. 重组人血管内皮抑素联合顺铂腔内化疗治疗恶性胸腔积液的临床研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(3): 23-27.
- [12] 王海琴, 曹达魁, 姚痒伟. 恩度联合顺铂胸腔内注射治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效分析[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(5): 272-274.
- [13] 秦美林. 顺铂联合恩度胸腔内灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(26): 228-229.