

胸腔热灌注治疗联合静脉化学治疗对晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的临床疗效分析

陈永东 陈祖龙 周明 张金野

【摘要】 目的 探讨胸腔热灌注治疗联合静脉化学治疗对晚期非小细胞肺癌并恶性胸腔积液的临床疗效。**方法** 收集 70 例非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者的临床资料, 根据其治疗方式分为观察组与对照组各 35 例, 2 组患者均予胸腔积液穿刺置管引流, 其中观察组使用胸腔热灌注治疗联合静脉化学治疗、对照组单纯使用静脉化学治疗。比较 2 组患者近期疗效和不良反应发生率之间的差异。**结果** 观察组的近期疗效及总有效率均优于对照组 (P 均 <0.01)。2 组患者各种不良反应发生率比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。治疗后 2 组患者的卡巴斯基评分及患者主观整体评估评分均较治疗前改善 (P 均 <0.05), 治疗后上述 2 种评分组间比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。**结论** 胸腔热灌注治疗联合静脉化学治疗对非小细胞肺癌并恶性胸腔积液的近期疗效优于单独静脉化学治疗, 且无增加不良反应, 有助于提高患者生存质量。

【关键词】 胸腔热灌注治疗; 静脉化学治疗; 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液

Clinical efficacy of intrapleural hyperthermic perfusion combined with intravenous chemotherapy in treatment of advanced-stage non-small cell lung cancer complicated with malignant pleural effusion

Chen Yongdong, Chen Zulong, Zhou Ming, Zhang Jinye. Thoracic Surgery, Cancer Center of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of intrapleural hyperthermic perfusion combined with intravenous chemotherapy in the treatment of advanced-stage non-small cell lung cancer complicated with malignant pleural effusion. **Methods** Clinical data of 70 non-small cell lung cancer patients complicated with malignant pleural effusion were collected. All enrolled patients were divided into the observation ($n=35$) and control groups ($n=35$) according to the therapeutic approach. All patients received puncture drainage of the pleural effusion. In the observation group, intrapleural hyperthermic perfusion combined with intravenous chemotherapy was delivered and intravenous chemotherapy alone was performed in the control group. The short-term clinical efficacy and the incidence of adverse reactions were statistically compared between two groups. **Results** The short-term clinical efficacy and the overall effective rate in the observation group were significantly higher compared with those in the control group (both $P<0.01$). No statistical significance was identified in terms of the incidence of adverse reactions between two groups (all $P>0.05$). After corresponding treatment, the KPS and PG-SCA scores in both groups were significantly improved (both $P<0.05$), whereas no statistical significance was observed between two groups (both $P>0.05$). **Conclusion** Intrapleural hyperthermic perfusion combined with intravenous chemotherapy is a more efficacious treatment of non-small cell lung cancer complicated with malignant pleural effusion compared with intravenous chemotherapy alone, which reduces the incidence of adverse reactions and enhances the quality of life of patients.

【Key words】 Intrapleural hyperthermic perfusion therapy; Intravenous chemotherapy; Non-small cell lung cancer; Malignant pleural effusion

肺癌是病死率及发病率增长最快的恶性肿瘤。近半个世纪以来, 肺癌的发病率及病死率均逐年升

高。目前肺癌的发病率及病死率占男性全身恶性肿瘤的首位, 占女性全身恶性肿瘤的第 2 位^[1]。晚

期肺癌患者往往合并恶性胸腔积液，临床表现为胸闷、气促及呼吸困难，对患者的生存质量造成不良影响。有效控制胸腔积液，不仅可以改善患者生存质量，而且还能为放射治疗、化学治疗创造条件。近来有研究表明，胸腔热灌注治疗恶性胸腔积液疗效明显。我院自 2006 年开始对恶性胸腔积液进行热灌注治疗，取得了良好的疗效。为了分析胸腔热灌注治疗恶性胸腔积液的临床疗效，本研究对 2010 年 6 月至 2015 年 6 月我院收治的 70 例非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者的临床资料进行回顾性分析，现报告如下。

对象与方法

一、病例筛选标准

病例入选标准：①年龄 18 ~ 80 岁；②经皮肺穿刺、胸膜活组织检查（活检）或纤维支气管镜活检病理证实为非小细胞肺癌；③B 超证实胸腔积液

量超过 1 000 ml。病例排除标准：①已行根治性手术治疗；②已行靶向治疗；③包裹性胸腔积液；④胸腔严重粘连；⑤凝血功能障碍；⑥发生广泛远处转移；⑦身体状况明显低下。

二、研究对象

按上述标准收集 2010 年 6 月至 2015 年 6 月我院收治的 70 例非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者。将其中行胸腔热灌注治疗联合静脉化学治疗的 35 例患者设为观察组，另外行单纯静脉化学治疗加胸腔积液穿刺置管引流的 35 例设为对照组。2 组患者均为Ⅳ期的腺癌或鳞癌患者，无明确手术指征，均未进行靶向治疗。治疗前，2 组患者的年龄、性别构成、胸腔积液量、病理类型及身体功能状态（卡巴斯基评分，KPS）、全身营养状况（患者主观整体评估，PG-SGA）评分比较差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05），见表 1。所有患者均已签署知情同意书。

表 1 观察组与对照组非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者的基线资料比较									
组 别	例数	年龄（岁）	性别（例）		胸腔积液量（ml）	病理类型（例）		KPS（分）	PG-SGA 评分（分）
			男	女		鳞癌	腺癌		
观察组	35	61.7 ± 13.3	16	19	2 487 ± 556	20	15	69.4 ± 13.5	6.11 ± 3.13
对照组	35	61.7 ± 12.6	18	17	2 449 ± 572	21	14	70.0 ± 11.4	6.06 ± 3.56
χ^2/t 值		0.009	0.229		0.286	0.059		0.192	0.071
<i>P</i> 值		0.879	0.632		0.776	0.808		0.851	0.944

三、方 法

观察组 35 例患者先直接行胸腔热灌注治疗 2 次，再充分引流胸腔积液，最后给予 4 ~ 8 个周期静脉化学治疗。化学治疗方案依据病理类型进行选择，鳞癌为吉西他滨联合顺铂（GP 方案），腺癌为培美曲塞联合顺铂方案，胸腔灌注使用 BR-TRG-I 型胸腔热灌注治疗系统，不加入化学治疗药物，仅使用灭菌注射用水。在胸腔镜辅助下或 B 超引导下置入 2 条胸腔热灌注专用管道，连接热灌注治疗仪，加入 2 500 ~ 3 000 ml 灭菌注射用水，灌注流速为 400 ~ 600 ml/min，治疗时间为 60 min，温度设为（48.0 ± 0.2）℃。第 2 次胸腔灌注治疗在第 1 次胸腔灌注治疗后次日或隔日进行。对照组患者仅行单纯静脉化学治疗加胸腔积液穿刺置管引流，化学治疗方案同观察组，依据原发病病理类型进行选择，化学治疗 4 ~ 8 个周期。首次引流胸腔积液 800 ml，以后每日引流胸腔积液不超过 1 000 ml。治疗结束后 2 个月进行疗效评估，以后每个月进行 1 次随访，连续随访 1 年。

四、疗效评估标准

于治疗结束后 1 年进行近期疗效评估，疗效依据 WHO 标准分为：①完全缓解，胸腔积液全部消失，且至少有 1 个月无胸腔积液复发；②部分缓解，胸腔积液较前减少 30%，从大量下降至中量或从中量下降至少量，且至少有 1 个月无胸腔积液明显增加；③好转，胸腔积液在同一级别内减少，且至少持续 1 个月；④稳定，胸腔积液无明显减少或增多，且至少持续 1 个月；⑤进展，胸腔积液较治疗前明显增多。总有效率 = （完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 好转例数）/ 总例数 × 100%。不良反应依据 WHO 化学治疗药物不良反应分度分 I ~ IV 度。

五、统计学处理

应用 SPSS 13.0 处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验，组间比较采用成组 *t* 检验；无序分类资料以百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验；有序分类资料行秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者的近期疗效比较

2 组均顺利完成全部疗程的治疗，无一例因不良反应退出研究。观察组的近期疗效及总有效率均优于对照组（ P 均 <0.01 ），见表 2。

二、2 组非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者的不良反应发生情况比较

2 组患者在治疗期间中均出现不同程度的消化道反应，主要为呃逆、恶心、呕吐、食欲下降、腹泻及便秘等。胸腔热灌注常见的不良反应为胸痛、胸闷及气促。2 组均有患者出现不同程度的骨髓抑制，但无患者发生Ⅲ度以上骨髓抑制。2 组患者都

未发生严重气胸、血气胸、重症肺炎及胸腔感染等并发症。2 组患者的各种不良反应发生率组间比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 3。

三、治疗后 2 组非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者的 KPS 及 PG-SGA 评分变化

治疗结束后 1 年，观察组患者 KPS 及 PG-SGA 评分分别为（ 77.4 ± 11.7 ）分和（ 3.94 ± 2.05 ）分，对照组患者的 KPS 及 PG-SGA 评分分别为（ 78.9 ± 8.0 ）分和（ 4.00 ± 2.51 ）分。治疗后 2 组患者的 KPS（ t 分别为 2.649、3.774， P 均 <0.05 ）及 PG-SGA 评分（ t 分别为 3.428、2.792， P 均 <0.01 ）均较治疗前改善，治疗后上述 2 种评分在观察组与对照组间比较差异均无统计学意义（ P 均 >0.05 ）。

表 2 观察组与对照组非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者的近期疗效比较							例（%）
组 别	例数	完全缓解	部分缓解	好转	稳定	进展	总有效
观察组	35	17	10	5	2	1	32（91）
对照组	35	6	8	4	6	11	16（46）
Z/χ^2 值				14.119			16.970
P 值				<0.001			<0.001

表 3 观察组与对照组非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者的不良反应发生情况比较										例
组 别	例数	无	胃肠道反应			胸痛	胸闷、气促	骨髓抑制		
			I 度	II 度	III 度			无	I 度	II 度
观察组	35	8	15	8	4	5	4	29	5	1
对照组	35	6	16	10	3	4	6	25	8	2
Z/χ^2 值				0.126		0.128	0.467		1.301	
P 值				0.722		0.721	0.495		0.254	

讨 论

非小细胞肺癌是一种常见的肺原发恶性肿瘤，其早期症状往往不明显，难以被发现，一旦发现时，大部分患者已是肺癌的晚期，往往合并恶性胸腔积液^[2]。恶性胸腔积液的产生原因为肿瘤组织侵犯胸膜，导致胸膜淋巴管堵塞，干扰胸腔积液的正常生理循环，同时肿瘤的恶性增长，极度消耗患者的营养物质，导致血红蛋白明显减少，进而加重胸腔积液的产生。如果恶性胸腔积液得不到有效控制，患者的中位生存期大约为 4~12 个月^[3]。恶性胸腔积液是晚期非小细胞肺癌的一种表现，说明患者有远处转移，通常无手术指征。而且，胸膜是一种天然屏蔽，导致全身静脉化学治疗对胸膜腔肿瘤细胞的疗效欠佳，因此目前的治疗方法均以局部治

疗为主^[4]。胸腔热灌注是近年应用于治疗恶性胸腔积液的有效方法。本研究采用具有自主知识产权的 BR-TRG-I 型胸腔热灌注治疗体系，该设备有高精度的控温系统，控温精度可达 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ ，不仅减少了对正常组织的灼伤，而且还保证了有效的治疗温度，同时持续、循环、大容量的灌注液可有效清除游离肿瘤细胞^[5]。

Moon 等^[6]报道了 34 例经过胸腔镜探查后行胸腔热灌注治疗的恶性胸腔积液患者，结果显示胸腔积液完全缓解的患者有 19 例，完全缓解率为 55.9%，胸腔积液部分缓解的患者有 9 例，部分缓解率为 26.5%，其控制胸腔积液的总有效率为 82.4%。本研究显示，胸腔积液完全缓解 17 例，完全缓解率为 49%，胸腔积液部分缓解 10 例，部分缓解率为 29%，控制胸腔积液的总有效率为

91%，略高于 Moon 等的报道结果。张翔^[7]报道了吉西他滨和顺铂联合胸腔热灌注治疗 38 例晚期肺癌合并恶性胸腔积液的患者，结果表明 38 例晚期肺癌合并恶性胸腔积液的患者，有 17 例完全缓解，8 例部分缓解，控制胸腔积液的总有效率为 66%，患者出现不同程度的消化道反应及白细胞下降，经过对症处理后均好转。本研究的总有效率为 91%，高于该研究的总有效率，不良反应与该研究的结果基本一致。陈建等^[8]报道了鸦胆子油乳联合胸腔热灌注治疗 30 例恶性胸腔积液的患者，结果表明鸦胆子油乳联合胸腔热灌注治疗控制胸腔积液的总有效率为 87%。本研究的总有效率高于该报道的结果。而且，本研究中治疗后患者的 KPS 和 PG-SGA 评分均比治疗前明显改善，表明该疗法有助于提高患者的生存质量。

总之，胸腔热灌注联合静脉化学治疗治疗恶性胸腔积液可以有效改善胸腔粘连，控制恶性胸腔积液，且无增加不良反应，有助于提高患者生存质量，值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 巴明臣, 崔书中, 谢建立. 腹腔镜辅助腹腔热灌注化疗治疗

恶性腹水. 中华生物医学工程杂志, 2010, 16 (1): 76-78.

[2] 常湘辉, 邵萍, 黄晓波, 许旺. 顺铂联合香菇多糖局部治疗肺癌恶性胸腔积液的临床研究. 新医学, 2013, 44 (12): 840-842.

[3] 霍晨瑜. 重组人白介素-2 联合顺铂胸腔内灌注治疗癌性胸水的临床观察. 医学信息, 2014, 27 (12): 464.

[4] 宋伟. 胸腔热灌注治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液疗效观察. 山东医药, 2014, 54 (17): 76-78.

[5] 谢锡浩, 林万里, 陈颖, 吴波猛. 持续循环胸腔热灌注法治疗恶性胸腔积液及临床研究. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36 (18): 2724-2725.

[6] Moon Y, Kim KS, Park JK. Simple intrapleural hyperthermia at thorascopic exploration to treat malignant pleural effusion. J Cardiothorac Surg, 2015, 10: 136.

[7] 张翔. 吉西他滨 + 顺铂全身化疗联合体腔热灌注治疗晚期肺癌并胸腔积液. 中外医学研究, 2013, 11 (24): 166-167.

[8] 陈建, 王华中, 吴玉华. 鸦胆子油乳配合胸腔热灌注治疗恶性胸腔积液临床研究及其机制初探. 亚太传统医药, 2015, 11 (9): 99-101.

(收稿日期: 2017-07-28)
(本文编辑: 林燕薇)

