

## · 临床论著 ·

## 胸腔内置管化疗在恶性胸腔积液治疗中的作用

梁莉 马力文 张淑兰 张照辉 王墨培 贾廷珍

北京大学第三医院肿瘤治疗中心(北京, 100083)

【摘要】 目的 探讨胸腔内置入单腔中心静脉导管化疗对恶性胸腔积液的价值。 方法 观察组( $n=17$ )胸腔内置入导管持续引流后腔内注入卡铂与  $\alpha-2b$  干扰素, 对照组( $n=29$ )反复胸腔穿刺引流后腔内注入卡铂与  $\alpha-2b$  干扰素。治疗后 1 月、3 月及 6 月观察疗效, 胸水变化参考 WHO 癌性渗液疗效判定标准。 结果 观察组腔内治疗( $2.2 \pm 1.9$ )次, 对照组腔内治疗( $5.3 \pm 1.3$ )次, 两组比较差异有显著性( $t=5.924, P=0.00$ )。观察组治疗后 1 月、3 月及 6 月, CR 分别为 10/16 例、11/16 例及 10/15 例, 对照组分别为 9/29 例、11/29 例及 5/19 例, 观察组明显高于对照组( $P$  值分别为 0.043, 0.050, 0.020)。治疗后 1 月、3 月及 6 月, 观察组总有效率分别为 87.5%、87.5%、80.0%, 对照组总有效率分别为 62.5%、68.5%、66.7%, 两组总有效率无明显差异( $P$  值分别为 0.356, 0.114, 0.178)。观察组远期疗效较好, 治疗后第 6 个月仍有 10/15 病例达到 CR。两组出现的副作用差异无显著性( $\chi^2=2.491, P=0.0114$ )。 结论 胸腔内置入中心静脉导管化疗达到 CR 的例数提高, 可明显降低卡铂与  $\alpha-2b$  干扰素联合治疗次数, 副作用小。

【关键词】 恶性胸腔积液 导管 卡铂  $\alpha-2b$  干扰素

中图分类号 R608, R561.305.3

文献标识 A

文章编号: 1009-6604(2003)02-0140-03

**Intracavitary perfusion of Carboplatin and Interferon by implanted pleural catheter for malignant pleural effusion** Liang Li, Ma Liwen, Zhang Shulan, et al. The Center of Oncology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

【Abstract】 **Objective** To explore the value of center vein catheter thoracostomy in the chemotherapy of malignant pleural effusion.

**Methods** Carboplatin and  $\alpha-2b$  Interferon were infused into pleural cavity by implanted center vein catheter in the group observation ( $n=17$ ). After repeated thoracocentesis, the same drugs were introduced into pleural cavity in the group control ( $n=29$ ). At the end of the 1st, 3rd and 6th month after drug administration, follow-up was carried out to assess the response rates. **Results** At the end of the 1st, 3rd and 6th month after intrapleural therapies, the number of intrapleural therapies in the group observation was ( $2.2 \pm 1.9$ ) times and in the group control ( $5.3 \pm 1.3$ ) times, with statistically significant difference between the two groups ( $t=5.924, P=0.00$ ). Numbers of complete remission (CR) in the group observation was 10 of 16, 11 of 16 and 10 of 15, respectively and in the group control 9 of 29, 11 of 29 and 5 of 19, respectively, producing significant difference ( $P=0.043, 0.050, 0.020$ , respectively). Overall response rates in the group observation were 87.5%, 87.5% and 80.0%, respectively, while in control were 62.5%, 68.7% and 66.7%, respectively, without significant difference ( $P=0.356, 0.114, 0.178$ , respectively). Compared with the control, long-term follow-up (six months) showed higher response rates in the group observation: 10 of 15 patients remained CR at 6th month after therapies. No significant difference was seen in respect to adverse effects ( $\chi^2=2.491, P=0.114$ ). **Conclusions** Intrapleural chemotherapy by center vein catheter may increase CR and decrease application times of Carboplatin and  $\alpha-2b$  Interferon in the treatment of malignant pleural effusion, with fewer side effects.

【Key Words】 Malignant pleural effusion Catheter Carboplatin  $\alpha-2b$  Interferon

进展期恶性肿瘤患者常出现恶性胸腔积液,多数表现为进行性呼吸困难、咳嗽和/或胸痛,要进行胸腔穿刺排除大量的胸水,使症状减轻,肺完全复张。反复胸腔穿刺胸腔内易继发感染。最近,许多研究显示采用导管行胸腔引流及腔内治疗,取得良好疗效<sup>[1,2]</sup>。我科 2000 年 12 月~2002 年 4 月对 17 例恶性胸腔积液(观察组)采用胸腔内置管植入引流后行腔内治疗,为评价其效果,我们以 1999 年 1 月~2000 年 1 月传统的反复胸腔穿刺进行腔内治疗 29 例作对照(对照组),现将结果报道如下。

## 临床资料与方法

一、一般资料 恶性胸腔积液 46 例,所有病例经 X 线显示有中~大量胸腔积液,诊断性穿刺证实胸水中存在肿瘤细胞。入组条件:年龄  $>18$  岁;Karnofsky (KPS) 评分  $>60$ <sup>[3]</sup>;预计生存期至少 3 个月;排液前未进行全身化疗;排液后肺不能复张的病例不进行胸腔内注药治疗。

观察组和对照组一般资料差异无显著性,有可比性,两组患者一般资料比较见表 1。

表 1 观察组与对照组患者一般资料的比较

	年龄(岁) ( $\bar{x} \pm s$ )	性别		原发瘤类型			分期 (Ⅲ <sub>b</sub> /Ⅳ)	胸水 (中等量/大量)
		男	女	肺癌	乳腺癌	其它		
观察组(n=17)	63.5±7.9	11	6	12	4	1	7/10	5/12
对照组(n=29)	61.3±8.5	21	8	24	5	0	13/16	9/20
t 值或 $\chi^2$ 值	t=0.812	$\chi^2=0.294$		$\chi^2=1.065$			$\chi^2=0.057$	$\chi^2=0.013$
P 值	0.368	0.588		0.302			0.812	0.909

二、方法

观察组:用 B 超定位穿刺点,常规消毒、麻醉,先进入引导针,如吸引出小量液体后,放入软导丝,在软导丝引导下,植入单腔的中心静脉导管(ARROW U.S.A.),导管外端连接引流袋,导管固定于胸壁,持续引流。流出液<150 ml/d 后,拍胸片证实肺已膨胀。腔内注入药物,关闭导管。24 小时后再放开导管,如胸水仍<150 ml/d,则拔除导管,否则重复给药一次,为一疗程。PR、NC 病例每月重复进行治疗。

对照组:B 超确定穿刺部位,采用常规胸腔穿刺术,充分引流后,胸腔内注药,每周一次,每两周为一疗程,直至胸水完全消失。

腔内注入药物:生理盐水 20ml+卡铂(300mg)+ $\alpha$ -2b 干扰素(安福隆 500 万 IU)。

三、比较指标与疗效评定

于治疗前及治疗后 1 月、3 月 6 月拍摄胸片或 CT 观察胸水变化,以胸水变化作为评定疗效依据。

胸水变化参考 WHO 癌性渗液疗效判定标准<sup>[4]</sup>,分为:(1)完全缓解(Complete remission,CR):胸腔积液完全消失,持续 4 周以上;(2)部分缓解(Partial remission,PR):胸液减少超

过 50%,持续 4 周以上;(3)无效(No change,NC)未达到上述二项标准。

四、统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件。计量资料采用 t 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,P<0.05 有统计学差异。

结 果

观察组所有患者均能耐受胸腔内植入导管化疗。1 例(肺癌)胸水完全排净后,呼吸困难症状缓解,但肺组织未复张,未予胸腔内化疗,剔除观察组,其余 16 例均显示肺完全复张,按计划给予胸腔内治疗。观察组 1 例于治疗后 5 月余死亡,1 例胸膜间皮瘤,曾多次胸腔内注药,胸水仍控制不好,行放疗后胸水增长速度减慢。图 1~6 示 71 岁女性肺癌伴恶性胸腔积液患者治疗后胸腔内积液达到 CR,维持 6 个月以上。对照组在治疗后(3~6)月,失访 2 例,死亡 8 例。两组疗效比较见表 2。

副作用比较:两组均未出现与胸腔内化疗相关的死亡及呼吸衰竭。观察组无因放置导管出现胸痛或发热以及其它不适症状。两组治疗后出现的副作用无显著性差异(表 3)。

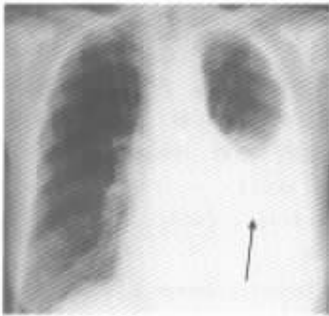


图 1 治疗前胸片示胸腔内中~大量积液



图 2 治疗后 1 月胸片示胸水消失



图 3 治疗后 6 月胸片示未再出现胸水

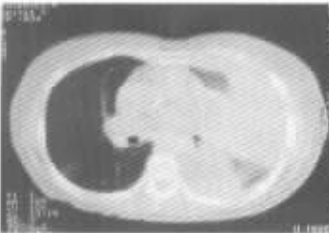


图 4 治疗前 CT 示胸腔内中~大量积液



图 5 治疗后 3 月 CT 示未再腹水复发

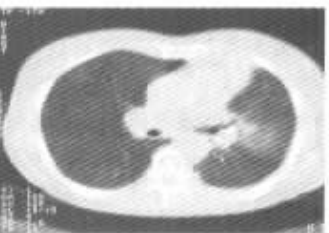


图 6 治疗后 6 月 CT 示未见胸水复发

女性恶性胸水病人(71 岁)治疗前后胸片/CT

表 2 观察组与对照组疗效比较

	排液量( ml )	腔内治疗( 次 )	CR 率			总有效率( CR + PR )		
			1 月	3 月	6 月	1 月	3 月	6 月
观察组( n = 16 )	4900 ± 820	2.2 ± 1.9	62.5%( 10/16 )	68.8%( 11/16 )	66.7%( 10/15 )	87.5%( 14/16 )	87.5%( 14/16 )	80.0%( 12/15 )
对照组( n = 29 )	4200 ± 520	5.3 ± 1.3	31.0%( 9/29 )	37.9%( 11/29 )	26.3%( 5/19 )	75.9%( 21/29 )	65.5%( 19/29 )	57.9%( 11/19 )
t 值或 $\chi^2$ 值	t = 1.321	t = 5.924	$\chi^2 = 4.092$	$\chi^2 = 3.832$	$\chi^2 = 5.373$	$\chi^2 = 0.853$	$\chi^2 = 2.491$	$\chi^2 = 1.816$
P 值	0.199	0.00	0.043	0.050	0.020	0.356	0.114	0.178

表 3 观察组与对照组出现的副作用比较

	胸膜反应	发热	粒细胞减少		恶心、呕吐( 两次以上 )
			I ° ~ II °	III ° ~ IV °	
观察组( n = 16 )	无	31.25%( 5/16 )	18.75%( 3/16 )	无	12.5%( 2/16 )
对照组( n = 29 )	6.9%( 2/29 )	51.7%( 15/29 )	31.0%( 9/29 )	无	34.5%( 10/29 )
$\chi^2$ 值	3.079	2.318	0.778	—	2.491
P 值	0.054	0.128	0.378	—	0.114

讨 论

对恶性胸腔积液既往常采取反复胸腔穿刺抽液的方法减轻患者的症状。反复的胸腔穿刺,患者要承受不同程度的痛苦,而且穿刺抽液一般很难将积液抽尽,因此,注入药物后,由于药物被稀释浓度降低而效果不好。目前,国外主要采用导管(包括大小导管)引流后胸腔内硬化治疗,可以得到较高的成功率(62%~93%),但随着治疗例数的增加副作用显现出来,尤其是致命的副作用(如成人呼吸窘迫综合征等)出现不尽人意<sup>[1,2]</sup>。本研究中,我们用中心静脉导管置入胸腔内使胸水尽量排出后再行胸腔内化疗,目的是使胸腔内药物浓度高而全身浓度低,副作用减少,胸水得到有效控制。

中心静脉导管在临床上多用作中心静脉植管,其生物相容性及柔韧性好,直径小,末端可用肝素帽封闭,携带方便。我们的经验表明,中心静脉导管用于胸腔内置管可以保证其不损伤肺组织,易于护理,更重要的是能很好地引流胸水,与国外用导管引流的疗效报道相似<sup>[5-7]</sup>,但在价格上便宜得多。

卡铂属细胞周期非特异性药物,具有广谱抗肿瘤作用,不用肝脏活化即可直接杀伤浆膜腔表面及积液内的癌细胞。有研究显示腔内注入卡铂 160min 后,腔液内药物浓度是静脉给药的 13 倍,癌组织内的 3 倍,而半衰期延长 9 倍,故药物注入腔内后可维持较长时间的有效杀伤浓度,而且腔内注药不仅可以直接杀伤癌细胞,还可溶栓再通小血管和淋巴管,促进积液的吸收<sup>[8]</sup>,故用于恶性胸腔积液的腔内化疗。安福隆即  $\alpha-2b$  干扰素(IFN),体内、外实验显示,IFN 有明显的细胞毒作用及抗肿瘤作用。一般认为其抗肿瘤作用与其直接的细胞毒和抗增殖作用,增加肿瘤相关抗原,增加 TNF 受体功能和诱导肿瘤细胞正常分化等作用有关,并通过活化细胞毒性细胞(如激活单核/巨噬细胞、T 细胞及 NK 细胞),间接地发挥其抗肿瘤作用。单用 IFN 疗效不明显,但与抗癌药物合用后疗效可明显加强<sup>[9]</sup>。

本研究显示卡铂与  $\alpha-2b$  干扰素联合应用在第 1 月末

有效率为 87.5%,第 3 个月末持续 87.5%,第 6 个月 CR 率高达 66.7%。与传统的反复胸腔穿刺相比,胸腔内置管化疗可减少胸腔内治疗的次数,提高近期及远期完全缓解率,疗效持续、稳定,不易复发。同时患者没有出现严重的并发症,不良反应较低,患者耐受性好。

总之,胸腔内置入中心静脉导管化疗安全,易于护理,引流后减少卡铂与  $\alpha-2b$  干扰素治疗次数,副作用小,患者可以在门诊治疗,减少不必要的住院费用。

参 考 文 献

1

American Thoracic Society. Management of Malignant Pleural Effusions. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162 :1987 – 2001.

2

Erasmus JJ, Goodman PC, Patz EF Jr. Management of malignant pleural effusions and pneumothorax. Radiol Clin North Am, 2000, 38 :375 – 383.

3

孙燕主编. 内科肿瘤学. 北京:人民卫生出版社, 2001.996.

4

李振,许德顺,王化洲,等主编. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗. 北京:人民卫生出版社, 1993.63.

5

Sahin U, Unlu M, Akkaya A, et al. The value of small – bore catheter thoracostomy in the treatment of malignant pleural effusions. Respiration, 2001, 68 :501 – 505.

6

Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, et al. Use of small – bore vs large – bore chest tubes for treatment of malignant pleuraleffusions. Chest, 2001, 120 :19 – 25.

7

Saffran L, Ost DE, Fein AM, et al. Outpatient pleurodesis of malignant pleural effusions using a small – bore pigtail catheter. Chest, 2000, 118 :417 – 421.

8

王娟,陈峻青,马淑清,等. 进展期胃癌术前卡铂腹腔、静脉化疗肿瘤组织聚集浓度的比较及药代动力学研究. 中华肿瘤杂志, 1997, 4 :100 – 114.

9

张覃沐. 抗肿瘤药物的药理与临床应用. 郑州:河南医科大学出版社, 1999.327 – 329.

(2002 – 06 – 12 收稿)

(2003 – 01 – 22 修回)