

恩度联合顺铂局部治疗对非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液肿瘤标志物的影响

王会敏¹,徐克²,穆红¹

(1.天津市第一中心医院检验科,天津 300190;

2.天津医科大学总医院/天津市肺癌转移与肿瘤微环境重点实验室,天津 300052)

摘要:目的 分析恩度联合顺铂局部治疗对非小细胞肺癌(NSCLC)合并恶性胸腔积液(MPE)肿瘤标志物的影响。方法 回顾性分析2018年10月~2020年12月我院收治的NSCLC合并MPE化疗患者73例,根据治疗方案不同分为联合组36例和参照组37例。参照组给予顺铂治疗,联合组在参照组基础上联合恩度治疗,比较两组治疗疗效、肿瘤标志物指标水平、肺功能、生活质量及不良反应发生情况。结果 联合组治疗总有效率为80.56%,高于参照组的64.86%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,联合组CEA、NSE、VEGF低于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组FEV₁、FVC、FEV₁/FVC水平、QOL评分高于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组不良反应发生率为11.11%,低于参照组的21.62%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 恩度联合顺铂局部治疗NSCLC合并MPE效果理想,可降低肿瘤标志物水平,减轻肺部损伤,改善患者生活质量,降低不良反应发生情况,具有应用安全性。

关键词:非小细胞肺癌;恶性胸腔积液;肿瘤标志物;肺功能

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.16.028

文章编号:1006-1959(2021)16-0106-03

Effect of Endo and Cisplatin Local Therapy on Tumor Markers of Non-small Cell Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion

WANG Hui-min¹, XU Ke², MU Hong¹

(1.Department of Laboratory Medicine,Tianjin First Central Hospital,Tianjin 300190,China;

2.General Hospital of Tianjin Medical University/Tianjin Key Laboratory of Lung Cancer Metastasis and Tumor Microenvironment,Tianjin 300052,China)

Abstract:Objective To analyze the effect of Endo combined with cisplatin local treatment on tumor markers of non-small cell lung cancer(NSCLC) complicated with malignant pleural effusion (MPE).Methods A retrospective analysis of 73 NSCLC patients with MPE chemotherapy admitted to our hospital from October 2018 to December 2020 was divided into a combination group of 36 cases and a reference group of 37 cases according to different treatment options.The reference group was given cisplatin treatment, and the combination group was combined with Endo treatment on the basis of the reference group. The treatment efficacy, tumor marker index levels, lung function, quality of life, and adverse reactions were compared between the two groups.Results The total effective rate of treatment in the combined group was 80.56%, which was higher than 64.86% in the reference group,the difference was statistically significant ($P<0.05$);After treatment, CEA, NSE, and VEGF in the combined group were lower than those in the reference group,the difference was statistically significant ($P<0.05$);The FEV₁, FVC, FEV₁/FVC levels and QOL scores of the combined group were higher than those of the reference group,the difference was statistically significant ($P<0.05$);The incidence of adverse reactions in the combined group was 11.11%, which was lower than 21.62% in the reference group,the difference was statistically significant ($P<0.05$).Conclusion Endo combined with cisplatin is effective in the local treatment of NSCLC with malignant MPE.It can reduce the level of tumor markers, reduce lung damage, improve the quality of life of patients, reduce the occurrence of adverse reactions, and has application safety.

Key words:Non-small cell lung cancer;Malignant pleural effusion;Tumor markers;Lung function

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型之一,在临床中较为常见^[1]。恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)为NSCLC常见的合并症^[2],可引起剧烈咳嗽、呼吸困难等症状,治疗不当,可危及生命^[3]。积液抽吸或引流为MPE的有效治疗手段^[4],但在抽吸或引流积液后,还需给予药物治疗,以控制肿瘤进展,避免积液再生,改善预后^[5]。顺铂是临床广泛使用的抗肿瘤药物,可特异性抑制肿瘤增殖及转移,但顺铂单独使用时效果不甚理想^[6]。基于此,本研究主要分析恩度联合

合顺铂局部治疗对NSCLC合并MPE肿瘤标志物的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年10月~2020年12月天津医科大学总医院收治的73例NSCLC合并MPE化疗患者临床资料。纳入标准:①经胸部X光片、痰细胞学检测,符合NSCLC临床诊断标准^[7],并存在MPE;②预计生存期6个月以上;③入院前均已接受过全身化疗治疗。排除标准:①合并化疗禁忌证者;②合并自身免疫功能障碍者;③合并精神障碍者;④合并严重感染者。根据治疗方案不同分为联合组($n=36$)和参照组($n=37$)。参照组中男性19例,女性18例;年龄46~75岁,中位数59.73岁;疾病类型:腺癌16例、鳞状细胞癌17例、大细胞肺癌4例;临床分期:I期15例,II期9例,III期13例。联合组

基金项目:1.天津市自然科学基金重点项目(编号:18JCZDJC98500);

2.天津市第一中心医院院内课题项目(编号:2019CM16)

作者简介:王会敏(1988.10-),女,河南安阳人,博士,技师,主要从事肺癌转移与自噬相关研究

通讯作者:穆红(1966.10-),女,天津人,硕士,教授,主任技师,主要从事医药卫生方向的研究

中男性 19 例,女性 17 例;年龄 46~75 岁,中位数 59.73 岁;疾病类型:腺癌 19 例、鳞状细胞癌 13 例、大细胞肺癌 4 例;临床分期:Ⅰ期 16 例,Ⅱ期 13 例,Ⅲ期 7 例。两组年龄、性别、疾病类型、临床分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究患者对实验内容知情,自愿签订知情同意书,且本实验获我院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法 治疗前,两组患者均接受超声检查,确定 MPE 位置及积液量,做好标记点。常规消毒,并穿刺置入引流管,排出积液。在此基础上,参照组和联合组分别实施如下治疗。

1.2.1 参照组 经胸腔注入注射用阿莫西林(成都倍特药业有限公司,国药准字 H20033407,规格:2 mg:5 ml),10 mg/次;同时给予顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H37021358,规格:10 mg)治疗,将 45 mg/m² 本品与 20 ml 生理盐水混合后,胸腔灌注,1 次/d。3 d 后,再次行胸腔引流,并按同一流程给药,2 次/周,2 周后观察效果。

1.2.2 联合组 在顺铂用药基础上,联用恩度(山东先声麦得津生物制药有限公司,国药准字 20110308,规格:15 mg/3 ml)治疗,将 60 mg/m² 本品与 20 ml 生理盐水混合后,胸腔灌注,1 次/d,分别在第 1 天、第 4 天接受治疗;顺铂用药剂量同参照组,用药时间为第 2 天、第 5 天,2 周后观察效果。

1.3 评价指标 比较两组治疗疗效、肿瘤标志物指标水平、肺功能、生活质量及不良反应发生情况。

1.3.1 效果评价 依据世界卫生组织(WHO)关于 MPE 的诊断标准评价疗效。①完全缓解(CR):肿瘤缩小率 $\geq 70\%$,症状明显改善,积液量减少率 $\geq 90\%$,且效果维持 4 周;②部分缓解(PR):肿瘤缩小率 25%~69%,症状缓解,积液量较用药前减少率 50%~89%,随访 30 d,无新病灶产生,且效果维持 4 周;③稳定(NC):肿瘤缩小率 25%以下,积液量未增加或缩小率在 50%以下,效果维持 4 周;④进展(PD):肿瘤扩大,有新病灶出现,积液量较用药前增加率 $\geq 25\%$ 。治疗

总有效率=(CR+PR+NC)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 肿瘤标志物 于治疗前后,抽取患者空腹静脉血 4 ml,离心分离后,-20℃冷藏待用。测定患者的癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及血管内皮生长因子(VEGF)含量。检测仪器使用迈瑞全自动生化分析仪 BS200(广州隆腾医疗设备有限公司)。检测方法使用标记免疫分析法(RIA)。检测试剂盒购自同一公司,按照说明书操作。

1.3.3 肺功能 治疗后,测定患者第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC),计算 FEV₁/FVC。

1.3.4 生活质量 使用肿瘤患者生活质量评分(QOL)^[8]评估,该量表共 12 个条目,每个条目 0~5 分法评定,总分 60 分,分数越高表明患者生活质量越高。

1.3.5 不良反应 治疗期间,记录两组患者脱发、失眠、胃肠不适、肝功异常等不良反应发生率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 联合组治疗总有效率高于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物比较 两组 CEA、NSE、VEGF 均较治疗前下降,且联合组低于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组肺部功能比较 两组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 水平均较治疗前升高,且联合组高于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组生活质量比较 两组 QOL 评分较治疗前上升,且联合组高于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应发生情况比较 联合组不良反应发生率低于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 1 两组治疗效果比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	NC	PD	总有效率
参照组	37	5(13.51)	13(35.14)	6(16.22)	13(35.14)	24(64.86)
联合组	36	5(13.89)	15(41.67)	9(8.33)	7(19.44)	29(80.56)*

注:*与参照组比较, $\chi^2=13.075$, $P=0.000$

表 2 两组肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA($\mu\text{g/L}$)		NSE(ng/ml)		VEGF(pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	37	146.61 \pm 35.82	71.37 \pm 20.23	67.52 \pm 13.95	39.75 \pm 13.08	398.51 \pm 15.64	30.52 \pm 6.37
联合组	36	149.13 \pm 35.21	51.72 \pm 15.91	64.19 \pm 15.44	18.45 \pm 14.73	397.63 \pm 13.08	78.29 \pm 8.76
t		0.942	19.407	0.475	17.364	0.843	19.648
P		0.655	0.000	0.318	0.000	0.627	0.000

表3 两组肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV ₁ (L)	FVC(%)	FEV ₁ /FVC(%)
参照组	37	1.51±0.57	57.25±6.31	56.02±4.25
联合组	36	2.03±0.43	65.19±5.87	61.38±5.18
t		4.517	9.011	8.641
P		0.000	0.000	0.000

表4 两组生活质量比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后
参照组	37	24.67±3.48	32.75±5.58
联合组	36	25.11±3.62	43.95±6.07
t		0.914	9.760
P		0.376	0.000

表5 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	脱发	失眠	胃肠不适	肝功异常	总发生率
参照组	37	2(5.41)	3(8.11)	2(5.41)	1(2.70)	8(21.62)
联合组	36	1(2.78)	1(2.78)	2(5.56)	0	4(11.11)*

注: *与参照组比较, $\chi^2=10.028$, $P=0.000$

3 讨论

NSCLC 合并 MPE 具有较高的致死率, 预后较差。因此, 积极治疗 NSCLC 合并 MPE 对改善患者预后具有重要意义。抽液可排出胸腔内已形成的积液, 减轻胸腔负担。在抽液的基础上, 加用顺铂灌注疗法, 可改善患者胸腔压迫状态, 减轻临床症状, 但顺铂单药治疗的效果一般^[8,9]。

VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子, 参与促进血管通透性增加、血管内皮细胞迁移、血管形成等作用, 可诱导血管新生, 进而为肿瘤组织生长提供足够的血氧和营养物质^[10]。故临床应将抑制 VEGF 生成作为控制 NSCLC 的治疗方向。恩度也称重组人血管内皮抑制素注射液, 对抑制肿瘤增殖或转移有较理想的效果。有研究指出^[11], 应用血管内皮抑制素联合顺铂局部灌注, 可提升 MPE 的控制效果, 显著改善肿瘤患者生活质量。本研究结果显示, 联合组治疗总有效率高于参照组 ($P<0.05$); 两组 CEA、NSE、VEGF 均较治疗前下降, 且联合组低于参照组 ($P<0.05$); 两组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 水平均较治疗前升高, 且联合组高于参照组 ($P<0.05$), 提示与单纯顺铂化疗相比, 联合治疗效果更为理想。CEA、NSE、VEGF 水平的高低是判断肿瘤患者预后的重要指标, 可及时反映多种肿瘤的存在及机体受到肿瘤细胞的侵袭程度^[12]。恩度进入机体后, 可迅速发挥药效, 抑制胸腔内新生血管生成, 同时抑制胸腔分泌积液, 还可直接作用于全身细胞, 进而抑制细胞组织分泌 CEA、NSE, 改善 MPE 症状, 当恩度联合顺铂时可发挥对肿瘤细胞的强效抑制作用, 抑制肿瘤细胞增殖、再生和远处迁移, 进而提升化疗效果。此

外, 本研究中两组 QOL 评分较治疗前上升, 且联合组高于参照组 ($P<0.05$); 联合组不良反应发生率低于参照组 ($P<0.05$), 提示恩度与顺铂联合化疗提高治疗效果后, 进而提高了患者生活质量, 且联用用药不增加不良反应发生几率, 具有安全性高的优点。但本研究尚有不足之处, 主要为研究样本量较少, 且研究时段较短, 故研究结果有待进一步临床验证。

综上所述, 联合使用恩度与顺铂化疗治疗 NSCLC 合并 MPE 的效果理想, 可降低肿瘤标志物水平, 减轻肺部损伤, 改善患者生活质量, 且不增加不良反应发生几率。

参考文献:

- [1] 方长清, 丁春晓, 刘小虎, 等. 结合恶性胸腔积液中脱落细胞探讨上皮细胞-间质转化与非小细胞肺癌的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(1): 43-47.
- [2] 周菁, 李索妮, 焦咪, 等. 非小细胞肺癌胸腔积液中细胞角蛋白片段 21-1 与可溶性血管内皮生长因子受体-1 的临床意义[J]. 中国临床研究, 2020, 33(12): 1649-1652.
- [3] Kwok WC, Lam DCL, Chiang KY, et al. Real world experience on maintenance chemotherapy with gemcitabine in second line setting for advanced non-small cell lung carcinoma[J]. J Chemother, 2020, 32(8): 429-436.
- [4] 文雪梅. 洛铂联合恩度胸腔灌注治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的临床研究[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(22): 1694-1697.
- [5] 刘丽莉, 卢英杰, 邵文龙. 胸腔灌注化疗与胸腔循环热灌注化疗治疗非小细胞肺癌胸腔积液疗效比较[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(11): 1895-1899.
- [6] 王国, 田野, 刘思洋, 等. 血管内皮生长因子及其受体在伴恶性胸腔积液非小细胞肺癌组织中的表达[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(5): 441-444.
- [7] Xiong L, Lou Y, Bai H, et al. Efficacy of erlotinib as neoadjuvant regimen in EGFR-mutant locally advanced non-small cell lung cancer patients[J]. J Int Med Res, 2020, 48(4): 300060519887275.
- [8] 林凤华, 苏伟平, 金润女. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床研究[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(7): 698-700.
- [9] 郎然, 金建军, 张彭辉, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂对非小细胞肺癌引起的恶性胸腔积液的疗效[J]. 广东医学, 2018, 39(15): 2369-2372, 2376.
- [10] 李志虎, 杨燕, 张莲兴. 吉西他滨或培美曲塞静脉化疗联合顺铂胸腔灌注在非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液中的应用研究[J]. 癌症进展, 2018, 16(3): 342-344, 374.
- [11] 肖佳, 翁洁, 文芳, 等. 顺铂、香菇多糖及贝伐单抗灌注治疗初治非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(12): 2202-2204.
- [12] 董婷, 崔丽花, 毛露凤, 等. 百合固金汤加减联合顺铂胸腔内注射治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(18): 40-43.

收稿日期: 2021-03-02; 修回日期: 2021-03-14

编辑/杜帆