临床研究 文章编号:0253-3626(2009)04-0472-03

重组改构人肿瘤坏死因子治疗晚期肺癌癌性胸腔积液疗效的影响因素分析

魏 东,汤礼军,张 伶,谭 燕,高 辉
(四川成都军区总医院肿瘤中心,成都 610083)

【摘 要】目的:分析影响重组改构人肿瘤坏死因子(Recombinant mutant human tumor necrosis factor,rmhTNF)治疗晚期肺癌癌性胸腔积液疗效的因素。方法:回顾性分析我科应用 rmhTNF 治疗晚期肺癌癌性胸腔积液 198 例病人的临床资料,分析年龄、性别、病理类别、胸水部位、胸水量、肿瘤远处转移、KPS 评分、治疗药物剂量(小剂量 rmhTNF 500 万 IU 组、大剂量 rmhTNF 1500 万 IU 组)、全身化疗等因素对肺癌癌性胸水疗效的影响,对有意义的因素进一步采用非条件 Logistic 回归分析。结果:198 名患者中 CR 53 例,PR 95 例,总有效率为 74.7%。单因素分析显示年龄、胸水部位、胸水量、KPS 评分、治疗药物剂量、辅助化疗等对肺癌胸水的疗效有影响;多因素分析显示治疗药物剂量、KPS 评分、胸水量与疗效有关。结论:治疗药物剂量、KPS 评分、胸水量是 rmhTNF 治疗肺癌恶性胸腔积液的独立的影响因素。大剂量 rmhTNF 1 500 万 IU、KPS 评分>60,胸水量少的患者疗效好。

【关键词】肺癌;恶性胸腔积液;重组改构人肿瘤坏死因子
【中国图书分类法分类号】R734.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-11-28

Factors affecting the efficacy of rmhTNF for advanced lung cancer with maglignant pleural effusion

WEI Dong, et al
(*Department of Oncology, General Hospital of Chengdu Military Command of PLA*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the factors affecting the curative effect of recombinant mutant human tumor necrosis factor (rmhTNF) on patients with malignant pleural effusion caused by advanced lung cancer. *Methods*: The data of 198 patients were reviewed. Patients were assigned into two groups. One was treated with 5 million IU (low dose), another with 15 million IU rmhTNF(high dose). The clinical efficacy of rmhTNF was analyzed with test and the prognostic factors of patients were calculated by multivariate unconditional logistic regression analysis. *Results*: In 198 patients treated with rmhTNF, the number of patients with complete response (CR) was 53, the number of patients with partial response (PR) was 95, the response rate being 74.7%. Age and Karnofsky Performance Score (KPS) of patients, location and quantity of malignant pleural effusion, dose of rmhTNF and neoadjuvant chemotherapy were associated with the clinical efficacy of rmhTNF. Dose of rmhTNF, KPS and quantity of malignant pleural effusion were selected as prognostic factors in the multivariate analysis. *Conclusion*: In treating malignant pleural effusion caused by advanced lung cancer, dose of rmhTNF, KPS and quantity of pleural effusion are independent prognostic factors. The patients(KPS>60, treated with high dose rmhTNF and low quantity of pleural effusion) present fine clinical effect.

【Key words】Lung cancer; Malignant pleural effusion; Recombinant mutant human tumor necrosis factor (rmhTNF)

恶性胸腔积液是中晚期肺癌的常见并发症之一,然而临床上缺乏有效的治疗胸水的模式和方法。我科于 2004 年 1 月~2008 年 1 月对 198 例肺癌合并恶性胸水的病人胸腔使用重组改构人肿瘤坏死因子(Recombinant mutant human tumor necrosis factor,rmhTNF),疗效满意。现回顾分析在临床运用 rmhTNF 治疗恶性胸水中疗效的相关因素,报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选例标准:198 例病人均经病理和(或)细胞学确诊为肺癌合并癌性胸腔积液,经胸片、胸部 CT、B 超检查证实有胸

作者介绍:魏 东(1968-),女,主治医师,硕士,
研究方向:肿瘤的生物治疗及中西医结合治疗。
通讯作者:汤礼军,男,主任医师,E-mail:weidongwdo@163.com。

腔积液,经化疗及反复胸腔穿刺抽胸水未能控制,无药物过敏史,KPS 评分 >50 分,预计生存期在 3 个月以上,1 个月内未经过全身化疗及胸膜腔内局部治疗,入院后常规肝肾功能、血常规及心电图检查基本正常,进行胸部 CT、全身 ECT、头颅 MRI 检查了解患者的全身转移情况。其中男性 138 例,女性 60 例,年龄 29~81 岁,中位年龄 62 岁。腺癌 88 例,鳞癌 74 例,腺鳞癌 18 例,未分化癌 10 例,小细胞肺癌 5 例,肺泡细胞癌 3 例。

1.2 药品

重组改构人肿瘤坏死因子 rmhTNF(上海赛达生物药业股份有限公司产品),冻干粉针剂 500 万 IU/瓶。

1.3 方法

胸腔积液量:以彩色 B 超探查到液性暗区或 CT、X 线检查结果为判断胸水量的依据。胸水引流方式:采取胸腔中心静脉置管的方法,2 ~ 3 d 内充分引流抽尽胸水。胸腔内给药方法:每次于胸腔内注入小剂量 rmhTNF 500 万 IU+生理盐水 40 ml 或大剂量 rmhTNF 1 500 万 IU+生理盐水 40 ml,每周用药 2~3 次,连续治疗 4~6 次。KPS 评分>60 min 的部分患者同期给予全身化疗,化疗方案:TP、NP、EP、CAP。一线方案为 NCCN 指南推荐的 EP、CAP 方案,如果治疗失败采用 TP、NP 二线方案。疗效评价:治疗结束 1 月后评价疗效。回访期从治疗结束后 3 月开始,6 月结束视为本研究事件终止。

1.4 统计学处理方法

所有病例数据录入 EXCEL 建立数据库,运用 SPSS12.0 软件进行分析。将 198 例病例的资料如:性别、年龄、病理类型、胸水部位、胸水量、KPS 评分、全身转移情况、治疗用药剂量、全身化疗治疗进行单因素分析,各因素间的胸水治疗有效率比较用 检验;按 α=0.05 标准,运用非条件 Logistic 分析对上述有意义的单因素变量进行多因素分析。

1.5 评定标准

显效(CR):胸水消失,超过 1 个月;有效(PR):胸水减少 1/2 以上,1 个月内无须再次抽取胸水;无效(NC):1 个月内须再次抽取胸水[1]。有效率(RR):CR+PR。

2 结 果

经过 rmhTNF 治疗后,198 名患者中 CR 53 例,PR 95 例,总有效率为 74.7%。其主要不良反应是寒颤发热,胸痛,对症处理可以缓解,偶见胃肠道反应,无明显心、肝、肾功能损害,未见明显骨髓抑制。其中大剂量病例组寒颤发热 66 例,61.1%; 胸痛 49 例,45.3%。小剂量病例组寒颤发热 46 例,51.1%;胸痛 37 例,41.1%。两组不良反应比较,分别为:1.998(P 值=0.157)、0.362(P 值=0.547),差异无统计学意义。

2.1 影响 rmhTNF 治疗肺癌胸水疗效的单因素分析(表 1)

单因素分析结果显示:患者年龄、胸水部位、胸水量的多少、KPS 评分、rmhTNF 剂量大小以及是否进行过同步化疗对 rmhTNF 治疗效果有着明显的影响,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2 影响 rmh TNF 治疗肺癌胸水疗效的多因素分析(表 2)

多因素分析结果显示:rmhTNF 药物剂量、KPS 评分、胸水量多少与 rmhTNF 治疗效果有关,差异有统计学意义(F<0.05)。

3 讨 论

癌性胸腔积液是晚期肺癌的常见并发症。由于癌性胸水生长迅速,又不易控制,常常会出现不同程度的呼吸循环紊乱,严重影响患者生活质量并危及生命。采用单纯全身化疗或单纯引流抽水疗效欠佳,胸膜腔内药物注射治疗可以提高部分病人的疗效。目前腔内给药治疗胸水主要有:①细胞毒类抗癌药;②硬化剂;③生物反应调节剂;④其它如亚甲蓝、榄香烯、鸦胆子油等。尽管多种药物可以用于胸膜腔内注射治疗癌性胸水,但仍有部分控制不佳[2],近年来,有报道应用 rmhTNF 胸膜腔内注射治疗癌性胸水疗效好,安全性高。

rmhTNF 是一个新型抗肿瘤细胞因子药物,与野生型 TNF 相比,在 3 个方面进行了改构:切除了第 1~7 氨基酸,对第 8、9、10、157 氨基酸进行了改构。改构后经过细胞学实验检测发现:rmhTNF 的受体结合率比野生型提高了 3 倍,即活性提高了 3 倍。在小鼠的急性毒性试验中发现:其半数致死量提高了 90 倍,即毒性降低了 90 倍[3,4]。随着 rmhTNF 在临床的应用,有研究表明 rmhTNF 用于肺癌恶性胸腔积液治疗疗效较其他药物疗效高,其有效率可达 90%以上[5,6]。本研究显示:经过 rmhTNF 治疗后,198 名患者中 CR 53 例,PR 95 例,总有效率为74.7%,其结果与其它文献报道基本一致。单因素分析显示:患者的性别、病理类型、全身转移情况几种因素对 rmhTNF 治疗肺癌胸水疗效的影响不大,而年龄、胸水部位、胸水量、KPS 评分、治疗药物剂量、辅助化疗等因素对胸水治疗疗效有明显影响;多因素分析表明:影响 rmhTNF 治疗肺癌胸水疗效的主要因素为治疗药物剂量、KPS 评分、胸水量。而年龄、胸水部位、辅助化疗等因素被削弱。

表 1 影响 rmhTNF 治疗肺癌恶性胸水的单因素分析结果

预后因素		治疗病例	有效病例	有效率(%)	χ^2	P 值
性别	男	138	106	76.8	1.027	0.310
	女	60	42	70.0		
年龄	<65 岁	82	68	82.9	4.960	0.025
	>65 岁	116	80	69.0		
	腺癌	90	70	77.8	4.669	0.197
病理类型	鳞癌	76	58	76.3		
	腺鳞癌	20	14	70.0		
	未分化癌	12	6	50.0		
胸水部位	单侧	130	104	80.0	5.532	0.018
	双侧	68	44	64.7		
胸水量	少量	36	30	83.3	6.958	0.030
	中量	93	74	79.6		
	大量	69	44	63.8		
KPS 评分	<60 分	84	54	64.2	8.459	0.003
	>60 分	114	94	82.4		
全身转移情况	有转移	72	57	79.1	1.170	0.279
	无转移	126	91	72.2		
治疗药物剂量	TNF500U	90	49	54.4	36.033	<0.001
	TNF1500U	108	99	91.6		
辅助化疗	单药 TNF	161	115	71.4	5.027	0.024
	TNF+ 化疗	37	33	89.2		

表 2 影响 rmhTNF 治疗肺癌恶性胸水的多因素分析结果

预后因素	回归系数(B)	Exp(B)	F 值
治疗药物剂量	2.274	9.723	<0.001
KPS 评分	0.910	2.484	0.028
胸水量	0.339	1.404	<0.001

本研究不论从单因素分析结果或多因素分析结果均显示，rmhTNF 的用药剂量对治疗癌性胸水的疗效影响最为明显，大剂量 rmhTNF 1 500 万 IU 治疗疗效明显高于小剂量 rmhTNF500 万 IU。本研究结果与其他研究结果相符合，说明用药方式和用药剂量对疗效影响明显[6,7]。

KPS 评分可以作为评判患者一般情况和生活质量的一个指标。有学者认为 KPS 评分是晚期肿瘤独立的预后因素，但也有报道 KPS 评分与预后无关或仅单因素分析有统计学意义[8,9]。目前倾向于认为癌症患者的预期寿命和患者的年龄、功能状态、伴随疾病及治疗的耐受性等相关[9]。本组资料显示，患者的 KPS 评分与胸水的治疗效果密切相关，单因素和多因素分析均显示独立的影响因素。功能状态良好（KPS 评分>60 分）的患者疗效较好。

本组研究资料显示，胸腔给药前胸水为大量者的治疗疗效明显低于中量、少量者，差异有显著性，而少量胸水患者与中量比较，差异不明显，研究结果与吕章春等[7]的结果相符。本组部分 KPS 评分>60 分的患者同期给予化疗，其单因素显示辅助化疗对胸水治疗有明显影响。这与患者的功能状态、治疗的耐受性等相关[9]，也同时说明 rmhTNF 与化疗药物有协同作用[10]。但是因为病例数不足原因，在多因素分析中，辅助化疗显示不是独立的影响因素。

本研究资料说明，rmhTNF 治疗晚期肺癌恶性胸腔积液疗效好，药物剂量对疗效影响明显，加大常规用药剂量 3 倍后，疗效明显提高而副反应不明显，病人可以耐受，值得临床进一步推广应用。

临床研究 文章编号:0253-3626(2009)04-0475-04

肋骨切除术在 HIFU 联合 TACE 治疗中晚期肝癌中的临床价值

金成兵[1],朱 辉[1],王智彪[2],张 炼[1],黎克全[1],周 昆[1],杨 炜[1],彭 松[1],冉立峰[1]
(1.重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心,重庆 400010;2.重庆医科大学生物医学工程系,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨肋骨切除术在高强度聚焦超声(Hihg intensity focused ultrasound,HIFU)联合经导管动脉栓塞化疗(Transcatheter arterial chemoembolization,TACE)治疗中晚期肝癌中的临床价值。方法:68 例右叶中晚期肝癌分为肋骨切除组(36 例,43 病灶)和非肋骨切除组(32 例,40 病灶),随访两组患者 HIFU 联合 TACE 后的疗效,并进行比较。结果:总平均随访(11.9±11.4)月,两组中位生存期及 1、2 年生存率分别依次为 13 月、52.3%、21.8%与 12 月、46.8%、17.6%,两组比较无统计学意义(P=0.8155);其病灶完整消融率和消融体积 >80%比例分别依次为 46.5%、79.1%与 37.5%、67.5%,两组比较无统计学意义(P>0.05)。结论:肋骨切除术不能有效提高 HIFU 联合 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效。

【关键词】肋骨切除术;HIFU;TACE;肝癌;疗效
【中国图书分类法分类号】R735.7;R454.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-11-20

Clinical value of ribs removal for treating middle-late stage primary liver cancer using HIFU plus TACE

JIN Cheng-bing, et al
(*Clinical Center for Tumor Therapy, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical value of ribs removal for treating middle-late stage primary liver cancer using high intensity focused ultrasound (HIFU) plus transcatheter arterial chemoembolization (TACE). *Methods*: 68 middle-late stage patients with primary liver cancer were divided into ribs removal group (36 patents with 43 tumors) and non-ribs removal group (32 patients with 40 tumors). All patients received TACE and HIFU sequentially. Follow up the patients' survival and tumorablation results after TACE and HIFU. The median time, survival rates of 1-year and2-year, the rates of complete ablation and larger than 80% ablation volume were compared between two groups. *Results*: The average follow-up time of all patients were 11.9 ± 11.4 months. The median time, 1-year and 2-year survival rates in ribs removal group and non-ribs removal group were 13 months, 52.3%, 21.8% and 12

作者介绍:金成兵(1974-),男,讲师,硕士,
研究方向:肿瘤的物理治疗。

基金项目:重庆市科委自然科学基金(CSTC,2008BB5401)。

参 考 文 献

[1] 储大同.当代肿瘤内科治疗方案评价[M].第 2 版.北京:北京大学医学出版社,2004. 330.
[2] Van den Toorn L M, Schaap E, Surmont V F, et al. Manage-ment of recurrent malignant pleural effusions with a chron-ic indwelling pleural catheter[J]. Lung Cancer, 2005, 50(1):123-127.
[3] Lee K Y, Chang W, Qiu D, et al. PG490 (triptolide) cooperates with tumor necrosis factor-alpha to induce apoptosis in tumor cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274(19): 13451-13455.
[4] Lasek W, Giermasz A, Kuc K, et al. Potentiation of the anti-tumor effect of actinomycin D by tumor necrosis factor alpha in mice: correlation between in vitro and in vivo results[J]. Int J Cancer, 1996, 66(3): 374-379.
[5] 杨亚菁,袁志军,罗 以,等.重组改构人肿瘤坏死因子治疗 47 例恶性胸腹腔积液[J].中国癌症杂志,2004,14(4):396-398.
[6] 魏 东,刘焕义,张 涛,等.胸腔置管灌注大剂量重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸腔积液[J].中国综合临床,20065(22):433-434.
[7] 吕章春,李 可,朱佩祯,等.影响肺癌癌性胸腔积液疗效的相关因素分析[J].中国肿瘤,2008,17(2):149-151.
[8] Enel N, Brichet A, Prevost B, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer[J]. Lung Cancer, 2001, 33(23):243-254.
[9] Matsuo T, Shibata S, Yasunaga A, et al.Dose optimization indication of linacradio surgery for brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phy, 1999, 45(4):931-939.
[10] 刘焕义,魏 东.大剂量 rmh.TNF 联合顺铂在治疗恶性胸腔积液中的应用[J].四川医学,2008,29(1):29-30.

(责任编辑:冉明会)