

恩度联合顺铂治疗恶性胸腹腔积液及对血管内皮生长因子的影响

Endostar Combined with Cisplatin in the Treatment for Malignant Pleural Effusion and Ascites and Their Impact on Vascular Endothelial Growth Factor

ZUO Li,TAO Li,LI Gang,et al.

左 丽,陶 莉,李 纲,李安琪,江联萍,郑 鸿,王妹兴
(复旦大学附属肿瘤医院闵行分院,上海 200240)

摘 要:[目的] 观察恩度联合顺铂胸、腹腔内化疗治疗恶性胸腹腔积液的临床疗效,并探讨其对血管内皮生长因子(VEGF)的影响。[方法] 32例晚期恶性胸腹腔积液患者采用顺铂、恩度胸腔局部治疗,治疗前后均排尽胸腹腔积液,顺铂 60mg 每周 1 次,连续 2 周;恩度 60mg,每周 2 次,连续 2 周。1 周为 1 周期,2 周期治疗结束后 2 周评价临床疗效和不良反应。其中 19 例患者胸腹腔灌注治疗前及治疗后采用 ELISA 法测定胸腹腔积液 VEGF 水平。[结果] 治疗后胸腹腔积液 VEGF 水平显著下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。所有患者均完成了 1~2 周的治疗,近期有效率为 64.0%。治疗不良反应轻,患者可耐受。[结论] 顺铂、恩度序贯灌注治疗恶性胸腹腔积液近期疗效明显,不良反应轻,并可能通过抑制 VEGF 的表达来达到抑制肿瘤生长和转移。

关键词:血管内皮抑素;胸腔积液;腹腔积液;血管内皮生长因子
中图分类号:R730.58 **文献标识码:**B
文章编号:1671-170X(2012)11-0875-03

恶性肿瘤常常累及胸腹膜腔而形成恶性胸腹腔积液。恶性胸腹腔积液是恶性肿瘤发展到晚期引起液体在胸腹腔内异常潴留,是晚期恶性肿瘤的常见并发症^[1]。其发病率高,预后差,严重影响着晚期肿瘤患者的生活质量。恶性胸腹腔积液的产生与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)关系密切,许多研究证明了恶性胸腹水中 VEGF 的含量升高^[2],目前,对于恶性胸腹腔积液的治疗效果并不理想,其治疗为姑息性,并不能改善生存,控制恶性胸腹腔积液一直是肿瘤治疗的一大难题。恩度是我国学者自主创新研发的新型人血管内皮抑素,作用机制在于抑制肿瘤新生血管形成,阻断肿瘤细胞的营养供应。本组资料探讨恩度联合顺铂治疗恶性胸腹腔积液临床疗效及其对 VEGF 的影响,旨在探讨如何有效地控制恶性胸腹腔积液,提高患者生活质量,延长患者生存期。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 1 月至 2011 年 12 月在复旦大学附属肿瘤医院闵行分院住院患者 32 例,均为晚期恶性肿瘤患者,无法

基金项目:上海市闵行区科委课题资助项目(2011MHZ31)

通讯作者:陶 莉,副主任医师,学士;复旦大学附属肿瘤医院闵行分院 肿瘤内科,上海市闵行区瑞丽路 106 号(200240);E-mail: rekinmt@163.com。

收稿日期:2012-07-18

耐受全身化疗,所有患者的胸、腹腔积液均经脱落细胞学检查证实为癌性积液,符合恶性胸腹水诊断标准^[3]。32 例患者中,男性 14 例,女性 18 例;年龄 33~80 岁,中位年龄 57 岁;胸腔积液患者 12 例,腹腔积液患者 20 例。其中胃癌 10 例,乳腺癌 6 例,肺癌 6 例,结直肠癌 4 例,卵巢癌 4 例,胰腺癌 1 例,转移性腺癌 1 例。其中 19 例治疗前后行胸腹腔积液 VEGF 检测。

1.2 治疗方法

所有病例均经 B 超定位后行胸、腹腔穿刺置单腔中心静脉导管,在置管后 1~3d 内尽可能引流胸、腹腔积液,记录引流量,然后给予常规胸、腹腔内化疗联合恩度治疗。具体给予顺铂 60mg 加入 0.9%氯化钠注射液 50ml 胸腔注入或顺铂 60mg 加入 0.9%氯化钠注射液 1 000ml 腹腔灌注;0.9%氯化钠注射液 100ml 加地塞米松 10mg 和利多卡因 20mg,胸腹腔内注入;恩度(Endostar,山东先声麦得津生物制药有限公司) 60mg 加 0.9%氯化钠注射液 100ml,胸腹腔内滴入。嘱患者每 15min 缓慢变换体位 1 次,以利于药物均匀分布整个胸腔或腹腔,与胸腹膜广泛接触,发挥最佳疗效。所有患者用药期间均给予对症支持止吐治疗。顺铂每周 1 次,连续 2 周,恩度每周 2 次,连续 2 周。末次用药后 2 周进行疗效评价。

1.3 VEGF 检测

VEGF 的检测采用双抗体夹心 ELISA 法,患者均于胸腹腔治疗前及治疗后第 7d 分别采集胸腹腔积液 3ml,标本采集后立即 1 000r/min 离心 15min,取上清冻存于-20℃冰箱保存待测,检测过程严格按照试剂盒说明进行。

1.4 疗效评价

疗效评价包括生活质量(QOL)指标,胸腹腔积液疗效指标及中位缓解时间。对于胸腹腔积液近期客观疗效,按照以下标准^[3]:完全缓解(CR)为胸腹腔积液完全消失,维持 4 周以上;部分缓解(PR)为胸腹腔积液减少 50%以上,维持 4 周以上;稳定(SD)为胸腹腔积液减少低于 50%,或增多低于 25%;进展(PD)为胸腹腔积液腹水增多 25%以上且伴有其他进展病灶。完成 2 周期及以上治疗即可评价疗效。有效率(RR)

=CR+PR。疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD。生活质量(QOL)参考 KPS 评分变化,以治疗后 KPS 增加>10 分为 QOL 改善,变化<10 分为 QOL 稳定,减少>10 分为 QOL 降低。不良反应按 WHO1981 年统一标准评价。

1.5 观察指标

治疗前每位患者进行体格检查,必要的实验室检查(血、尿、粪常规,肝、肾功能,电解质等),心电图,影像学检查(B超、胸片、CT、MRI 等)。治疗后详细记录胸腹腔积液量及胸腹腔积液 VEGF 变化。

1.6 随访

随访时间自 2010 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日。采用定期门诊、住院复查方式随访患者,中断复查及失去联系者即视为死亡。所有病例随访 3 月以上,失访率为 0。

1.7 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计软件包进行数据分析,计量资料比较采用 *t* 检验,以 *P*<0.05 为有统计学差异。

2 结果

2.1 近期疗效

所有患者均完成 1~2 周治疗,每 1 周治疗计为 1 个周期,共完成 57 个周期治疗。完成 1 周期及以上治疗即可评价疗效。32 例均可评价近期疗效和不良反应。32 例患者中,CR 2 例,PR 9 例,SD 12 例,PD 9 例。RR 34.38%,DCR 71.88%,中位缓解时间 65d(7~390d)。详见表 1。至随访结束,有 2 例患者胸腔积液未再发或进展。

表 1 近期疗效情况(例)

项目	CR	PR	SD	PD	RR(%)
胸腔积液	1	3	5	4	33.33
腹腔积液	1	6	7	5	35.00

2.2 治疗前后胸腹腔积液 VEGF 变化

19 例患者治疗前胸腹腔积液之间 VEGF 比较无统计学差异(*P*>0.05)。治疗后胸腹腔积液 VEGF 均明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义(*P*<0.05),而治疗后胸、腹腔积液间比较差异亦无统计学意义(*P*>0.05)。详见表 2。

表 2 治疗前后胸腹腔积液 VEGF 变化($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

项目	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> *	<i>P</i>
胸腔积液 VEGF	9	433.95±123.51	315.56±46.95	4.785	0.002
腹腔积液 VEGF	10	448.95±153.57	304.87±65.68	4.850	0.001

*:治疗前后的比较。

2.3 生活质量

QOL 变化均于治疗 2 周期结束后 2 周评价,32 例患者中,有 11 例 QOL 改善,9 例 QOL 稳定,12 例 QOL 下降。改善率为 11/32(34.38%)。

2.4 不良反应

所有患者均能顺利完成治疗,耐受性好,该治疗主要的不良反应为血液学毒性及 I~II 级消化道反应,无 III~IV 度不

良反应发生,无恩度相关不良反应出现,无治疗相关死亡发生。

3 讨论

恶性肿瘤常常累及胸腹膜而形成恶性胸腹腔积液,其发病率高,50%左右晚期或复发的恶性肿瘤患者在其病程中出现恶性胸腹腔积液^[4,5],预后差,中位生存期不足 20 周^[6]。目前,虽然治疗方法较多,但效果并不理想,因此寻找新的治疗恶性胸腹腔积液途径是目前临床上迫切需要解决问题。

国内有研究证实,恶性腹腔积液患者 VEGF 异常升高者达 88.9%^[7]。VEGF 对恶性胸腹腔积液的形成起着重要的作用,VEGF 是恶性胸腹腔积液形成的关键介质^[8]。抑制 VEGF 的活性是治疗恶性胸腹腔积液的重要靶点之一。因此,检测恶性胸腹腔积液患者治疗前后 VEGF 的表达变化,探讨其与恶性胸腹腔积液的关系,寻找恰当的治疗方法具有重要意义。

恩度是我国学者自主研发的新型人血管内皮抑素,其作用机制在于通过特异性作用于肿瘤新生血管的内皮细胞并抑制内皮细胞迁移,同时诱导其凋亡,发生抗血管生成作用并对抗 VEGF^[9,10],从而抑制肿瘤新生血管形成,阻断肿瘤细胞的营养供应,且不易产生耐药性。顺铂是治疗恶性体腔积液常用的化疗药物,顺铂进入胸腹腔后不易通过胸腹膜屏障,可在体内维持较长时间的有效浓度,是一种较理想的腔内灌注抗癌药物^[11]。近年来,有研究表明重组人血管内皮抑素与常规的化疗药物之间具有协同作用,可以有效地防治恶性胸腹腔积液的形成和再发^[12]。

本研究恩度联合顺铂治疗恶性胸腹腔积液,所有 32 例患者共完成 57 个周期化疗,均可评价疗效和不良反应。有效率(RR)34.38%,疾病控制率(DCR)71.88%,中位缓解时间 65d。32 例患者生活质量改善率为 34.38%。同时该治疗耐受性较好,主要的不良反应为血液学毒性及 I~II 级消化道反应,无 III~IV 度不良反应发生,同文献报道相仿^[2]。可见该治疗可有效地控制恶性胸腹腔积液,提高患者生活质量。

从 19 例患者治疗前及治疗后 7d 胸腹腔积液中 VEGF 表达结果来看,治疗后胸腹腔积液 VEGF 明显下降(*P*<0.05),考虑与抗癌药物治疗后大量的肿瘤细胞坏死,VEGF 分泌量减少有关。另外恩度亦可以阻断 VEGF 受体,抑制 VEGF 生成,进一步抑制肿瘤血管内皮细胞生成。因此,治疗后胸腹腔积液中 VEGF 水平呈显著下降。

综上所述,腔内顺铂联合恩度方案治疗恶性胸腹腔积液近期疗效明显,通过抑制腔内 VEGF 表达抑制肿瘤生长及转移,且不良反应可耐受。但由于本研究所涉及的病例数太少,还有待于大样本临床随机研究结果的进一步证实。

参考文献:

[1] 郭晓东,孙婷,赵景明,等.液基细胞学结合端粒酶活性检测诊断胸腹水良恶性细胞的应用[J].细胞与分子免疫学杂志,2010,26(10):1051-1052.

- [2] 童建东,汪竹,殷旭东,等.重组人血管内皮抑制素联合腔内化疗治疗恶性胸腹水的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(2):165-167.
- [3] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].第2版.上海:上海复旦大学出版社,2000.483.
- [4] Smith EM,Jason GC.The current and future management of malignant ascites [J].Clin Oncol (R Coll Radio1), 2003,15(2):59-72.
- [5] Neragi-Miandoab S.Malignant pleural effusion.Current and evolving approaches for its diagnosis and management[J].Lung Cancer,2006,54(1): 1-9.
- [6] 董小芳,胡晓燕.恩度联合顺铂腹腔化疗治疗恶性腹水的临床观察[J].实用癌症杂志,2010,25(5):530-531.
- [7] 何义富,孙玉蓓,陈健,等.腹腔内应用重组人血管内皮抑制素联合氟尿嘧啶治疗恶性腹水的初步探讨[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(3):252-255.
- [8] Grove CS,Lee YC. Vascular endothelial growth factor:the key mediator in pleural effusion formation [J].Curr Opin Pulm Med,2002,8(4):294-301.
- [9] 顾明,卞杰,耿利民,等.恩度联合化疗治疗非小细胞肺癌 37 例[J].肿瘤学杂志,2009,15(12):1085-1087.
- [10] 叶振华.重组人血管内皮抑制素(恩度)的医学观点浅谈[J].中国医疗前沿,2009,(07):26.
- [11] 方学辉,吴倩,韩雪梅,等.腹腔热灌注化疗治疗恶性腹腔积液 34 例[J].肿瘤学杂志,2011,17(6):479-480.
- [12] 李晓琴,姬发祥,林民哲,等.恩度联合化疗药物治疗恶性胸腹腔积液的临床观察[J].现代肿瘤医学,2012,20(2): 388-390.

乳腺印戒细胞癌 6 例临床病理分析

Clinicopathologic Analysis on 6 Cases with Signet Ring Cell Carcinoma of Breast
LEI Ai-yuan, LIAO Xu-hui

雷爱媛¹, 廖旭慧²

(1. 丽水市松阳县人民医院, 浙江 丽水 323400;

2. 丽水市人民医院, 浙江 丽水 323000)

摘要: [目的] 探讨乳腺印戒细胞癌的临床病理特征。[方法] 收集确诊的 6 例乳腺印戒细胞癌患者的临床、光镜、免疫组化资料。[结果] 患者主要症状为局部肿块, 镜下表现为与小叶癌相关和导管癌相关。印戒细胞胞质内黏液 AB 染色呈蓝色, 黏液卡红染色呈红色。免疫组化 CK7、GCDFP-15、MG、ER、PR 均阳性, CK20 为阴性; 患者血清中乳酸脱氢酶未见明显升高, 而白细胞介素 6 和白细胞介素 12 的含量明显高于正常值。[结论] 乳腺印戒细胞癌临床注意与分泌性癌、转移性印戒细胞癌和富于糖原的透明细胞癌进行鉴别。

关键词: 印戒细胞癌; 乳腺肿瘤; 乳酸脱氢酶; 白细胞介素; 免疫组织化学; 临床病理学

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2012)11-0877-02

乳腺原发性印戒细胞癌是一种少见肿瘤, 是指主要或全部由印戒细胞构成的浸润性乳腺癌^[1,2], 现将诊治的 6 例乳腺印戒细胞癌的临床病理特征现报道如下。

收稿日期: 2012-10-10

1 资料与方法

收集 2007 年 1 月至 2012 年 2 月经病理确诊的 6 例乳腺原发性印戒细胞癌的临床资料。患者年龄 32~84 岁, 平均 54.1 岁, 均为女性, 病理切片均经病理科主任医师阅片后确诊, 并经免疫组化证实。

标本术后立即固定在 10% 中性福尔马林液中 12~16h, 常规取材后石蜡包埋, 脱水、透明、HE 染色, 明确诊断。

对标本进行黏液染色和免疫组化染色, 采用 SP 法, 操作严格按说明书进行, 选用的抗体有 CK7、CK20、GCDFP-15、MG、ER、PR。

血清中乳酸脱氢酶、白细胞介素 (IL-6) 和 IL-12 的检测: 对确诊后 (治疗前) 的患者抽取静脉血 5ml, 生化分析仪检测乳酸脱氢酶的含量。应用酶联免疫吸附实验检测血清中 IL-6 和 IL-12, 检测均由同一检验师操作, 步骤严格按照操作说明