

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.06.017

· 短篇论著 ·

重组改构肿瘤坏死因子联合顺铂治疗恶性腹腔积液的效果

Therapeutic effect of local rmhTNF plus cisplatin inoculation on patients with malignant effusion

李永梅, 王梅, 王薇, 王雅杰* (第二军医大学附属长海医院肿瘤科, 上海 200433)

[摘要] 目的: 观察重组改构肿瘤坏死因子(recombinant mutant human tumor necrosis factor, rmhTNF)联合顺铂治疗恶性腹腔积液的疗效和不良反应。方法: 回顾分析 2005 年至 2008 年上海长海医院肿瘤科 54 例大至中量恶性腹腔积水患者, 在尽量排尽腹腔积液后用 rmhTNF 联合顺铂注入腹腔进行治疗, 观察疗效; 观察病例年龄、性别、癌症类别等因素对疗效的影响。结果: 54 例恶性腹腔积液患者中, 明显疗效 23 例, 有效 28 例, 无效 3 例, 总有效率为 94.4%。生活质量提高并完成化疗者 32 例, 2 例因病期较晚死亡。在单因素分析中, rmhTNF 联合顺铂治疗对不同年龄、性别等病例的疗效无明显差异, 而肿瘤组织类型、KPS 评分和腹水积液量对治疗效果影响明显。结论: rmhTNF 联合顺铂腹腔注入治疗恶性腹腔积液疗效可靠, 可使患者生活质量明显提高, 无明显不良反应, 是治疗恶性腹腔积液的有效手段之一, 尤其适用于不能耐受全身静脉化疗的恶性腹腔积液患者。

[关键词] 恶性腹腔积液; 重组改构肿瘤坏死因子(rmhTNF); 顺铂; 腹腔内注射

[中图分类号] R730.5; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)06-0637-03

恶性腹腔积液是中晚期癌症患者常见的并发症之一, 少量积液对患者生活质量影响不大, 进展期大量积液则可影响正常器官功能, 严重者可能导致感染、电解质紊乱、低蛋白血症, 甚至死亡。积极治疗恶性腹腔积液是延长肿瘤患者生存期和提高其生存质量的有效措施之一, 并为更有效的放、化疗甚至手术提供了可能。

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是一种具有直接溶解肿瘤细胞能力的细胞因子, 因其同样为前炎症细胞因子, 全身应用的毒性很大。近来, 有人将 TNF 局部应用于恶性肿瘤, 可取得很好的疗效。rmhTNF 是重组改构的人肿瘤坏死因子, 经蛋白质工程技术改造, 使之与原始的肿瘤坏死因子相比, 具有了活性高、毒性低、溶解肿瘤细胞活性强的优点^[1]。用 rmhTNF 联合顺铂腹腔注入治疗恶性腹腔积液, 疗效确切, 能够明显提高患者的生活质量。本资料回顾了上海长海医院肿瘤科 2005 年至 2008 年用 rmhTNF 联合顺铂治疗的 54 例恶性腹水患者的治疗过程, 并分析了各种因素对疗效的影响。

1 材料与方法

1.1 病例选择

所有病例均为 2005 年 6 月至 2008 年 12 月在我科治疗的恶性腹腔积液患者, 共 54 例, 原发肿瘤均经临床和病理学确诊, 腹腔积液检查出恶性肿瘤细胞。其中男性 27 人、女性 25 人, 年龄 22~72 岁, 中位年龄 55.2 岁; 胃癌 24 例、卵巢癌 8 例、右膈肌癌

肉瘤 1 例、大肠癌 17 例、膀胱癌 3 例、胆囊癌合并左乳癌根治术后 1 例。经 CT 和 B 超证实存在大量或中量腹腔积液。实验室检查血性腹腔积液 38 例、草绿色腹腔积液 16 例。所有患者已经过全身化疗, 并反复腹腔穿刺抽取积液, 但未能控制腹腔积液的产生。近 1 个月未经化疗和局部治疗。所有采用本治疗方案治疗患者都签署了知情同意书, 并报医院伦理委员会审批。

1.2 rmhTNF 联合顺铂治疗恶性腹腔积液给药方法

在 X 线或 B 超定位引导下, 选择右腹股沟中线和脐连线的中外 1/3 处, 用锁骨下静脉穿刺管做引流管, 接引流袋, 做腹腔持续引流, 尽量排尽腹腔积液, 当日引流量 < 300 ml 或 B 超检查证实为少量积液。将 rmhTNF 1 500 万单位溶于 20 ml 生理盐水中, 腹腔内注入; 顺铂 40 mg 溶于生理盐水 60 ml 随后注入, 注入后即夹管; 每隔 15 min 变换体位, 以利于药液与腹膜接触; 同时静脉给予止吐和碳酸氢钠碱化尿液。为防止发生过敏反应, 注入 rmhTNF 前半小时用消炎痛栓纳肛。第 3 天继续放开引流管引流, 至腹水不再流出时拔管; 若仍有腹水引流出且超过 500 ml 可再行第二疗程; 若持续 3 个疗程效果不

[基金项目] 上海市科委重大课题资助项目(No.06DZ19509)。Supported by the Major Research Program from Science and Technology Commission of Shanghai (No.06DZ19509)

[作者简介] 李永梅(1976-), 女, 山东省单县人, 博士, 主要从事肿瘤免疫治疗方面的研究。E-mail: yml1976@yahoo.com.cn

* 通信作者(Corresponding author)。E-mail: yajiewa0459@163.com

佳,即改用其他方法治疗。注射 rmhTNF 次数 2 ~ 6 次,平均 3 次。

1.3 rmhTNF 联合顺铂治疗不良反应的观察指标

依据 WHO 的化学药物不良反应分级标准(0 ~ 4 级)评估,观察患者用药后有无发热、胸闷、胸痛、恶心、呕吐,腹痛、腹泻、耳毒性、肾毒性等不良反应和心率、血压等变化。

1.4 疗效判定标准

根据 WHO 制定的治疗恶性腹腔积液疗效标准^[2]评判疗效。完全缓解(CR):腹水消失时间 > 4 周,症状明显缓解或消失;部分缓解(PR):腹水减少 > 50%,症状明显改善 > 4 周;无变化(NC):腹水治疗前后无明显变化,至少持续 4 周。评价患者全身状态可用 Karnofsky 评分标准^[3]。

1.5 统计学处理

运用 SPSS11.0 软件,各因素间腹腔积液治疗有效率比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 rmhTNF 联合顺铂治疗恶性腹腔积液的效果和健康状况评分

在 rmhTNF 联合顺铂腹腔注射治疗后,54 例腹水患者中,CR 23 例(42.6%),PR 28 例(51.8%),无效 3 例(5.5%),总有效率为 94.4%。所有患者生活质量均有不同程度的提高,生活质量提高并完成化疗者 32 例,2 例因病期较晚而死亡。24 例胃癌患者,15 例(62.5%)KPS 评分增加 20 分以上,4 例(16.7%)增加 10 ~ 20 分;17 例大肠癌患者,10 例(58.8%)KPS 评分增加 20 分以上,5 例(29.4%)增加 10 ~ 20 分;1 例右膈肌肉瘤患者,KPS 增加小于 10 分;3 例膀胱癌患者和 1 例胆囊癌合并乳腺癌患者,KPS 评分均增加 20 分以上;8 例卵巢癌患者,6 例(75%)KPS 评分增加 20 分以上,2 例(25%)增加 10 ~ 20 分。54 例患者,KPS 评分增加 20 分以上者达到 35 例(64.8%),11 例(20.4%)增加了 10 ~ 20 分,另有 8 例(14.8%)增加在 10 分以下。

2.2 影响疗效的单因素分析

按照不同的性别、年龄、组织来源、KPS 评分等参数分组,统计 rmhTNF 联合顺铂治疗的疗效。如表 1 所示,性别、年龄对于 rmhTNF 联合顺铂治疗的疗效影响不明显,而组织来源、KPS 评分及腹水积液量对于 rmhTNF 联合顺铂治疗的疗效影响明显。其中对于膈肌肉瘤患者腹腔积液的治疗效果差,而对膀胱癌和胆囊癌合并乳腺癌患者显示治疗效果理想。KPS 评分 ≥ 60 分($P = 0.002$)、腹腔积液积液中

量($P = 0.005$)的患者对于 rmhTNF 联合顺铂局部注射治疗的疗效明显。

表 1 rmhTNF 联合顺铂治疗恶性腹腔积液的疗效及其影响因素[n(%)]

影响因素	病例数	CR	PR	P
性别				0.781
男	35	16(45.7)	18(51.4)	
女	19	7(36.8)	10(52.6)	
年龄				0.625
≥ 60 岁	20	8(40.0)	10(50.0)	
<60岁	34	15(44.1)	18(52.9)	
组织类型				0.018
胃癌	24	9(37.5)	13(54.1)	
大肠癌	17	7(41.2)	10(58.8)	
膈肌肉瘤	1	0	0	
膀胱癌	3	2(66.7)	1(33.3)	
胆囊癌合并乳腺癌	1	1(100)	0	
卵巢癌	8	4(50.0)	4(50.0)	
KPS 评分				0.002
≥ 60 分	38	17(44.7)	21(55.3)	
<60分	16	6(37.5)	7(43.8)	
积液量				0.005
中量	35	16(45.7)	19(54.3)	
大量	19	7(36.8)	9(47.4)	

2.3 rmhTNF 加顺铂治疗恶性腹腔积液的不良反应

以 rmhTNF 联合顺铂局部注射治疗后,有 5 例(9%)恶性腹腔积液患者出现不同程度的寒战、发热,给予消炎痛栓和地塞米松抗过敏治疗后好转;1 例(1.9%)卵巢癌恶性腹水患者注入 TNF 后轻微腹痛,对症治疗后可缓解,不影响继续治疗。未发现肝、肾功能损害和心电图改变,白细胞、血小板均在正常范围。而且,在不同的性别、年龄、组织类型、KPS 评分和不同腹腔积液量的患者之间,不良反应的出现频率无明显差别($P > 0.5$)。

3 讨论

恶性腹水是中晚期恶性肿瘤的常见并发症,大量腹水增加腹腔压力,引起腹痛、呼吸困难、食欲下降、恶心、呕吐等,是降低患者生活质量的主要因素之一。如不及时治疗,可危及生命;如能有效地控制

腹腔积液,对减轻患者痛苦、延长生存期具有重要的意义。

单纯采取反复腹腔穿刺抽液,不但不能有效地控制病情,反而导致复发加快;反复穿刺的创伤易致感染或内脏损伤;另外还可以造成大量蛋白丢失,引起低蛋白血症,这都将大大降低患者的生活质量。腹腔内给予药物治疗是目前治疗恶性腹腔积液的最有效的方法^[4]。既往对腹水的治疗往往采用榄香烯、顺铂、天地欣等治疗,不良反应大且疗效不确定,很多患者因不能耐受疼痛、高热等严重的反应而提前终止治疗。TNF 最明显的活性特征是在在体内或体外特异性杀伤肿瘤细胞,但对正常细胞无明显的毒性作用,抗肿瘤作用没有明显的种族特异性。

目前认为 TNF 的抗肿瘤机制主要有以下几个方面:(1)通过 TNF 受体介导直接杀伤肿瘤细胞;(2)抑制细胞生长和诱导凋亡;(3)通过损伤肿瘤的血供系统而导致肿瘤的坏死;(4)通过引起肿瘤局部的炎症反应和促进免疫应答发挥抗肿瘤作用;(5)逆转肿瘤细胞的多药耐药,增加对化疗药物的敏感性^[5]。天然的 TNF 毒性较大,rmhTNF 对其结构进行了改造,改造后的 TNF 毒性明显降低,活性明显增加。顺铂为周期性非特异性药物,除能在脏壁两层腹膜间产生化学性炎症,导致腹膜黏连、腹膜腔闭塞、达到控制腹水的目的外,还主要与 DNA 链上的碱基作用,改变其正常复制模板的功能,引起 DNA 复制障碍,从而抑制癌细胞的分裂,达到抗癌作用。鉴于 rmhTNF 有别于顺铂的抗癌机制,两者合用可能产生协同作用。Sacchi 等^[6]研究发现,低剂量 NGR-TNF (TNF- α 衍生物)可以定向传递至肿瘤脉管系统,通过不同机制增加顺铂、紫杉醇、吉西他滨等的抗肿瘤效果,而不增加毒性,具体机制不明。需进一步研究。有学者^[7]报道 rmhTNF 在体内通过细胞骨架重排和胞内通道建立,破坏肿瘤血管内皮细胞的屏障功能,导致肿瘤血管的高渗透性,使化疗药物能更好地到达肿瘤局部,提高化疗药物疗效,降低化疗药物的剂量及不良反应。

一般认为腹膜的吸收能力有限,药物可高浓度地在腹腔内使用,而较少产生全身性不良反应。外源性的 TNF 进入腹腔内后,可在肿瘤局部获得较高的 TNF 浓度,达到较好的治疗效果。在本研究中,采用 rmhTNF 联合顺铂腹腔内注射,患者不良反应轻微,个别病例出现后对症治疗均可缓解。

国内报道单用顺铂治疗恶性腹水有效率在 60% 左右^[8-10],单用 rmhTNF 治疗恶性腹腔积液的有效率

在 83% 左右^[11-12]。本研究中使用 rmhTNF 联合顺铂治疗恶性腹腔积液有效率达 94.4%,并且对多种肿瘤导致的腹腔积液均有疗效。在治疗中,20 例因大量腹水导致恶液质的患者经 rmhTNF 局部治疗后,18 例患者可以重新进行放、化疗,明显改善了生存质量,延长了患者的生存期。此种疗法对于不同性别、年龄的患者疗效无差异,但对于不同的肿瘤组织类型、患者健康 KPS 评分不同、腹腔积液量不同其疗效存在着明显的差异性。用重组改构肿瘤坏死因子联合顺铂治疗恶性腹腔积液值得临床应用。

[参考文献]

- [1] Nakamoto T, Inagawa H, Takagi K, *et al.* A new method of anti-tumor therapy with a high dose of TNF perfusion for unresectable liver tumors [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(6A): 4087-4096.
- [2] Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology* [M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 2586-2598.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司·中国常见恶性肿瘤诊治规范:第9分册[M].北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1991:15.
- [4] 廖美琳. 肺癌现代治疗 [M]. 上海:上海医科大学出版社, 1998:322-323.
- [5] Watanabe N, Niitsu Y, Neda H, *et al.* Cytocidal mechanism of TNF: effects of lysosomal enzyme and hydroxyl radical inhibitors on cytotoxicity [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1988, 10(1): 109-116.
- [6] Sacchi A, Gasparri A, Gallo-Stampino C, *et al.* Synergistic antitumor activity of cisplatin, paclitaxel, and gemcitabine with tumor vasculature-targeted tumor necrosis factor- α [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1): 175-182.
- [7] Kuroda K, Miyata K, Tsutsumi Y, *et al.* Preferential activity of wild type and mutant tumor necrosis factor- α against tumor-derived endothelial-like cells [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 91(1): 59-67.
- [8] 赵雄, 宋汉章. 高剂量顺铂腹腔内灌注治疗恶性腹腔积液 91 例疗效分析 [J]. *实用肿瘤杂志*, 1995, 10(2): 111.
- [9] 徐晖. 大剂量顺铂腹腔化疗及静脉滴入硫代硫酸钠治疗癌性腹水 18 例 [J]. *中国肿瘤临床*, 1999, 26(11): 811-813.
- [10] 王作志, 魏长宏, 任春红, 等. 顺铂治疗恶性胸腔积液及腹水疗效观察 [J]. *肿瘤防治杂志*, 2002, 9(1): 88.
- [11] 阿依夏木古丽, 柳江, 韩忠诚, 等. 重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性腹腔积液 18 例报告 [J]. *实用临床医药杂志*, 2006, 10(4): 77.
- [12] 宁军, 田丽军, 刘馥迪, 等. 重组改构肿瘤坏死因子治疗恶性腹水疗效观察 [J]. *实用全科医学*, 2006, 4(6): 634-635.

[收稿日期] 2009-11-20

[修回日期] 2009-12-06

[本文编辑] 王莹