

重组人血管内皮抑制素结合CT引导下经皮穿刺微波消融术治疗晚期NSCLC合并COPD的临床观察

伍成德^{1*}, 卢伟[#], 战跃福² (1.海口市人民医院心胸外一科,海口 570000; 2.海口市人民医院放射科,海口 570000)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3667-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.19

摘要 目的:观察重组人血管内皮抑制素结合CT引导下经皮穿刺微波消融术治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效及安全性。方法:选择2014年2月—2016年2月我院收治的80例晚期NSCLC合并COPD患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。对照组患者给予CT引导下经皮穿刺微波消融术治疗;观察组患者在对照组基础上加用重组人血管内皮抑制素注射液7.5 mg/m²静脉滴注,4 h滴完,d1~14,连续治疗14 d后休息7 d再进行下一周期治疗。每个治疗周期为21 d,共治疗4个周期。比较两组患者的生存时间、临床疗效、治疗前后的卡氏(KPS)评分和肺功能指标,以及不良反应发生情况。结果:观察组患者的中位生存时间(19.8个月)明显长于对照组(15.2个月),总有效率(72.5%)明显高于对照组(55.0%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者的KPS评分、1 s用力呼气容量(FEV1)、FEV1/用力肺活量(FVC)和肺一氧化碳弥散量(DLCO)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的KPS评分和上述肺功能指标水平均较治疗前明显升高,且观察组均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见IV级不良反应发生,各级别不良反应发生例数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:重组人血管内皮抑制素结合CT引导下经皮穿刺微波消融术治疗晚期NSCLC合并COPD的临床疗效较好、不良反应较轻,能明显改善患者的肺功能和生存质量。

关键词 重组人血管内皮抑制素;CT引导下经皮穿刺微波消融术;非小细胞肺癌;慢性阻塞性肺疾病;肺功能;生存质量

Clinical Observation of Recombinant Human Endostatin Combined with CT-guided Percutaneous Microwave Ablation in the Treatment of NSCLC Complicated with COPD

WU Chengde¹, LU Wei¹, ZHAN Yuefu² (1. Dept. One of Cardio-Thoracic Surgery, Haikou Municipal People's Hospital, Haikou 570000, China; 2. Dept. of Radiology, Haikou Municipal People's Hospital, Haikou 570000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of recombinant human endostatin (rh-endostatin) combined with CT-guided percutaneous microwave ablation in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) complicated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). METHODS: A total of 80 cases of NSCLC complicated with COPD were selected from our hospital during Feb. 2014-Feb. 2016, and then divided into control group and observation group according to random number table, with 40 cases in each group. Control group was treated by CT-guided percutaneous microwave ablation. Observation group was additionally given rh-endostatin injection 7.5 mg/m², once a day, d1-14, added into 500 mL 0.9% sodium chloride injection, ivgtt lasting for 4 h, for consecutive 14 d, on the basis of control group; 7 d later, next course was performed. A treatment course lasted for 21 d, and they received 4 courses of treatment. Survival time, clinical efficacy as well as KPS score and lung function indexes before and after treatment, the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: Median survival time of observation group (19.8 months) was significantly longer than that of control group (15.2 months), and total response rate of observation group (72.5%) was significantly higher than that of control group (55.0%), with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in KPS score, FEV1, FEV1/FVC or DLCO between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, KPS score and above lung function indexes levels of 2 groups were increased significantly, and those of observation group were significantly higher than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). No grade IV was found in 2 groups. There was no statistical significance in the cases of ADR at different levels between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: rh-endostatin combined with CT-guided percutaneous microwave ablation in the treatment of NSCLC complicated with COPD show good clinical efficacy with less ADR, and can significantly improve lung function and quality of life.

* 主治医师。研究方向:心胸外科。电话:0898-66151322。E-mail:93732532@qq.com

通信作者:主治医师。研究方向:心胸外科。电话:0898-66151322。E-mail:lu19771130@163.com

KEYWORDS Recombinant human endostatin; CT-guided percutaneous microwave ablation; Non-small cell lung cancer; Chronic obstructive pulmonary disease; Lung function; Quality of life

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的常见合并症之一,约占所有肺癌病例的40%~70%。该疾病可降低患者的肺顺应性,造成患者出现呼吸困难等相关症状,严重威胁其生命安全^[1-3]。由于NSCLC与COPD的临床症状类似,COPD患者常忽略对NSCLC的筛查,故在诊断为NSCLC时多已处于晚期;另由于COPD患者心肺功能差,且多为老年人,因此临床对NSCLC合并COPD的治疗难度极大^[4-5]。目前,对该合并症多以手术治疗为主,同时给予放化疗、支气管扩张药及糖皮质激素等治疗方案,尽管也有一定的效果,但仍存在部分患者症状缓解不明显、耐受性差等诸多不足,还需进行优化治疗^[6-7]。为此,本研究采用重组人血管内皮抑制素联合CT引导下经皮穿刺微波消融术治疗晚期NSCLC合并COPD,取得了较好的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)采用《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[8]与《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[9]中相关诊断标准,并根据相关病理学与影像学检测结果,确诊为晚期NSCLC合并COPD;(2)卡氏(Karnofsky, KPS)评分 ≥ 60 分,预计生存时间 ≥ 3 个月;(3)年龄50~80岁;(4)初治、无手术治疗指征且具有可观察评价的可测量灶(CT图像 ≥ 1 cm);(5)患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)合并有严重心血管、糖尿病及肝肾疾病的患者;(2)合并有精神疾病的患者;(3)对本研究所用药物过敏者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选择2014年2月—2016年2月我院收治的80例晚期NSCLC合并COPD患者作为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。两组患者的性别、年龄、病理类型、临床分期和KPS评分等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别(男/女),例	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	病理类型,例		临床分期,例		KPS评分($\bar{x}\pm s$),分
				腺癌	鳞癌	IIIb期	IV期	
对照组	40	25/15	64.1 \pm 6.7	28	12	26	14	75.1 \pm 8.7
观察组	40	27/13	62.7 \pm 6.5	29	11	27	13	75.2 \pm 8.5

1.3 治疗方法

所有患者于微波消融前均采用常规CT扫描确定肿瘤的位置、大小与数目,并进行肝肾功能、血常规、心电图及出凝血时间检查。微波消融开始时,先以2%利多卡因进行局部麻醉,并以22G规格Chiba针为导引针,穿刺进需要进行消融的靶点部位;重复进行局部CT扫描

证实导引针处于靶点部位后,于穿刺点处切开0.2~0.3 cm的切口,沿导引针将微波天线针缓慢穿刺注射靶点部位;重复进行CT扫描证实微波天线针尖处于靶点部位后,开始进行微波消融治疗。根据肿瘤的大小与位置合理选择治疗时间和功率,治疗时间范围为4~10 min,功率范围为40~100 W。治疗结束后,对针道进行止血,采用CT扫描评价治疗效果,并检查患者是否有气胸、皮下气肿和肺出血等并发症发生,一旦发生,还需进行对症治疗。肿瘤体积较大时,可对患者进行多次多位点或单次多位点消融处理。术前半小时给予患者异丙嗪与哌替啶进行镇痛,术中出现咳嗽时需给予镇咳药物,术后则给予常规抗感染治疗。

观察组患者在微波消融术后加用重组人血管内皮抑制素注射液(山东先声麦得津生物制药有限公司,批准文号:国药准字S20050088,批号:2014110923,规格:15 mg:3 mL/支),在治疗周期的第1~14天内每天给药1次,每次7.5 mg/m²,加入500 mL 0.9%氯化钠注射液中匀速静脉滴注,滴注时间为4 h,连续治疗14 d后休息7 d再进行下一周期治疗。每个治疗周期为21 d,共治疗4个周期。

1.4 观察指标及疗效评定

(1)观察两组患者的生存时间和临床疗效。参照文献[10],疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),其中CR为患者所有病灶完全消失并持续4周以上;PR为患者病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 并持续4周以上;SD为患者病灶长径总和增大 $< 20\%$ 或缩小 $< 30\%$;PD为患者出现新病灶,或病灶长径总和增大 $\geq 20\%$ 。总有效率=(CR例数+PR例数)/患者总例数 $\times 100\%$ 。(2)治疗前后分别采用KPS评分对两组患者的生存质量进行评价。KPS评分越高,说明患者生存质量越好。(3)治疗前后分别检测两组患者的1 s用力呼气容量(Forced expiratory volume in 1 s, FEV1)、FEV1/用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)和肺一氧化碳弥散量(Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)等肺功能指标。(4)按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统一标准^[11]对两组患者治疗期间的不良反应进行评价,其中I级为轻度不良反应;II级为中度不良反应;III级为重度不良反应;IV级为严重不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用Mann-Whitney U检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者生存时间和临床疗效比较

所有患者均未出现针道种植转移。观察组患者的中位生存时间为19.8个月,明显长于对照组的15.2个

月,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的总有效率为72.5%,明显高于对照组的55.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	CR,例	PR,例	SD,例	PD,例	总有效率,%
对照组	40	6	16	10	8	55.0
观察组	40	10	19	7	4	72.5*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后KPS评分比较

治疗前,两组患者的KPS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的KPS评分均较治疗前明显增高,且观察组评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后KPS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 3 Comparison of KPS score between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,score)

组别	n	时期	KPS评分
对照组	40	治疗前	75.1±8.7
		治疗后	81.0±9.2*
观察组	40	治疗前	75.2±8.5
		治疗后	84.3±9.7**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后肺功能指标比较

治疗前,两组患者的FEV1、FEV1/FVC和DLCO比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述肺功能指标水平均较治疗前明显升高,且观察组水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of lung function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	FEV1,L	FEV1/FVC,%	DLCO,mL/(min·mmHg)
对照组	40	治疗前	61.96±9.97	51.98±8.82	65.62±11.38
		治疗后	67.21±11.38*	58.19±10.01*	68.31±12.36*
观察组	40	治疗前	62.35±10.12	52.45±8.97	65.37±11.28
		治疗后	72.13±13.23**	63.21±10.28**	71.25±13.09**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者均出现Ⅰ~Ⅲ级不良反应,主要包括皮疹/发热、腹泻腹痛、恶心呕吐/胸闷心悸、白细胞计数下降、肝/肾功能损伤及周围神经病变等,经合理对症治疗后均得到控制;未见Ⅳ级不良反应发生。两组患者各级别不良反应发生例数比较,差异均无统计学意义($P>$

表5 两组患者不良反应比较(例)

Tab 5 Comparison of ADR between 2 groups(case)

组别	n	级别	皮疹/发热	腹痛腹泻	恶心呕吐/胸闷心悸	白细胞下降	肝肾功能损伤	周围神经病变	合计
对照组	40	Ⅰ级	2	9	11	4	2	1	29
		Ⅱ级	2	2	2	3	0	1	10
		Ⅲ级	0	1	1	2	1	0	5
		Ⅳ级	0	0	0	0	0	0	0
观察组	40	Ⅰ级	3	7	10	5	2	2	29
		Ⅱ级	2	4	3	3	1	1	14
		Ⅲ级	0	0	2	2	1	0	5
		Ⅳ级	0	0	0	0	0	0	0

0.05),详见表5。

3 讨论

我国肺癌发病率已占男性恶性肿瘤首位,占女性恶性肿瘤的第2位;NSCLC约占全部肺癌的80%,患病人数多、病死率高,严重威胁患者的生命健康^[12]。COPD是以肺功能不全、呼气阻力增加和气道阻塞等为主要特征的呼吸系统疾病的总称^[13]。有研究表明,NSCLC患者同时患有COPD时,可由于COPD所致缺氧而造成患者肺泡细胞及上皮细胞损伤,导致呼吸道气流受限、肺功能降低,严重威胁患者的生存质量并加速其死亡^[14]。目前,临床对NSCLC合并COPD的研究多集中在诊断及发病机制等方面,但如何对该类型患者进行治疗,各类指南大多没有明确提及,仅在美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中简要提出对该合并症应主要通过外科手术方式进行抗肿瘤治疗。但是,由于大量NSCLC患者在就诊时就已处于晚期,且COPD患者肺功能较差,加之大多数患者年龄较大以及同时患有其他疾病等诸多因素,多数患者并不适合手术治疗^[15]。

CT引导下经皮穿刺微波消融术主要是将微波天线穿刺进入肿瘤病灶,在微波场的不断作用下,肿瘤组织中水分子等极性分子随着微波频率发生旋转,同时和邻近组织产生相互作用并产生摩擦与热,最终通过热能导致肿瘤细胞死亡,并使肿瘤组织凝固性坏死^[16]。该治疗方法具有消融范围大、升温快、可多点同时消融及消融范围呈类圆形等诸多优势,并且创伤性小,适合不耐受外科手术的晚期NSCLC合并COPD的患者^[17]。重组人血管内皮抑制素可特异性地与新生血管内皮相互作用,促进血管内皮细胞凋亡,并抑制该细胞的迁移,从而发挥较好的抗血管生成作用^[18]。此外,该药物还能够通过调节蛋白水解酶活性及肿瘤细胞血管内皮生长因子的表达等作用产生抗血管生成活性,间接造成肿瘤的休眠与消退^[19]。因此,本研究采用重组人血管内皮抑制素联合CT引导下经皮穿刺微波消融术治疗晚期NSCLC合并COPD,并与未加用重组人血管内皮抑制素的对照组进行比较,期望为该疾病的治疗提供一定的理论依据。

本研究结果显示,观察组患者治疗后的总有效率与KPS评分均明显高于对照组,提示重组人血管内皮抑制素可有效提高疗效,改善患者生存质量。同时,观察组患者的FEV1、FEV1/FVC和DLCO等肺功能指标水平均明显高于对照组,提示重组人血管内皮抑制素可有效改善患者肺功能,其主要机制在于该药物在对肿瘤产生抑制作用后,缓解了疾病对正常肺组织的损伤,并加速肺组织再生及修复能力。Bao Y等^[20]的研究结果也证实,使用重组人血管内皮抑制素治疗肺癌,不仅可有效抑制肿瘤生长、缓解患者症状,还可改善患者的肺功能。此外,治疗期间两组患者均未见严重的不良反应发生,且观察组患者各项不良反应发生率与对照组基本一致,提示使用重组人血管内皮抑制素并不会提高不良反应发生率,治疗安全性较高。

综上所述,重组人血管内皮抑制素结合CT引导下经皮穿刺微波消融术治疗晚期NSCLC合并COPD的临床疗效较好、不良反应较轻,能明显改善患者的肺功能和生存质量。然而本研究仍存在样本量不足、观察时间过短及对具体药物作用机制探讨不清等诸多不足,后期尚需进行深入研究。

参考文献

[1] Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, *et al.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 457-494.

[2] 张婉珠,程斌,梁斌鑫. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *中国药房*, 2013, 24(40): 3370-3372.

[3] Chen CZ, Ou CY, Yu CH, *et al.* Comparison of global initiative for chronic obstructive pulmonary disease 2013 classification and body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exacerbations index in predicting mortality and exacerbations in elderly adults with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(2):244-250.

[4] 张楚,王海勇,崔健. 肺癌合并COPD的患者围手术期联合应用盐酸氨溴索和异丙托溴铵的效果[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2014, 30(5):319-320.

[5] Gologanu D, Stanescu C, Ursica T, *et al.* Prevalence and characteristics of pulmonary hypertension associated with COPD: a pilot study in patients referred to a pulmonary rehabilitation program clinic[J]. *Maedica(Buchar)*, 2013, 8(3):243-248.

[6] 赵艳,万毅新,陶红艳. 慢性炎症与慢性阻塞性肺疾病和肺癌进展的研究[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(1): 108-109.

[7] 秦茵茵,周承志,张筱娴,等. 原发性支气管肺癌合并慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究[J]. *中国呼吸与危重监*

护杂志, 2013, 12(1):65-68.

[8] 卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 2版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996: 16.

[9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2013年修订版[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4):255-258.

[10] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999:22.

[11] Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, *et al.* The Iaslc lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the tnm classification of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(11): 1618-1624.

[12] 姚晓军,刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8):1982-1986.

[13] Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, *et al.* Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease implications for dyspnea and exercise intolerance[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(12):1384-1394.

[14] 任成山,白莉,钱桂生. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌临床特征及新理念[J/CD]. *中华肺部疾病杂志:电子版*, 2015, 8(2):137-142.

[15] 聂晓红,张剑,罗立. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌临床特点及肺功能分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(8): 1478-1481.

[16] Jahangeer S, Forde P, Soden D, *et al.* Review of current thermal ablation treatment for lung cancer and the potential of electrochemotherapy as a means for treatment of lung tumors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(8):862-871.

[17] Ierardi AM, Floridi C, Fontana F, *et al.* Microwave ablation of liver metastases to overcome the limitations of radiofrequency ablation[J]. *Radiol Med*, 2013, 118(6): 949-961.

[18] 汪露,江涛. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国药房*, 2014, 25(46): 4361-4363.

[19] Jiang XD, Dai P, Qiao Y, *et al.* Clinical study on the recombinant human endostatin regarding improving the blood perfusion and hypoxia of non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(6):437-443.

[20] Bao Y, Peng F, Zhou QC, *et al.* Phase II trial of recombinant human endostatin in combination with concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(2): 161-166.

(收稿日期:2016-11-03 修回日期:2017-03-23)

(编辑:胡晓霖)