

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00866

• 短篇报道 •

三氧化二砷胸腔内灌注治疗肺癌合并胸腔积液

Intracavitary administration of Arsenic Trioxide in treatment of lung cancer complicated with pleural effusion

谭晓明,修清玉*,李 兵

第二军医大学长征医院呼吸内科,上海 200003

[关键词] 三氧化二砷;恶性胸腔积液;胸腔内灌注化学疗法

[中图分类号] R 734.2 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2009)07-0866-03

近年来的研究^[1-2]证实,三氧化二砷(As_2O_3)不仅对急性早幼粒细胞白血病有良好的疗效,而且在实体肿瘤的治疗中也显示了良好的前景。目前对 As_2O_3 治疗恶性胸腹腔积液的机制研究不够深入,临床上多为个案报道。本研究应用 As_2O_3 胸腔内灌注治疗肺癌合并恶性胸腔积液,通过与博莱霉素(BLM)做平行对照,评价 As_2O_3 用于治疗肺癌合并胸腔积液的疗效、安全性及对患者耐受性的影响,以探讨其在临床应用中的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2005年1月至2007年12月我科收治的52例肺癌合并胸腔积液患者均经细胞学和(或)病理学证实。依入院先后顺序按1:1比例随机分入 As_2O_3 组和BLM组接受治疗,生存期1个月以上可行疗效评价。最终脱落3例,余49例列入本研究。ⅢB期31例,Ⅳ期18例; As_2O_3 组25例,BLM组24例;平均年龄分别为 (59.76 ± 10.87) 岁和 (59.17 ± 11.57) 岁,男女比例分别为14:11和14:10;以腺癌居多,共34例(As_2O_3 组18例,BLM组16例),鳞癌共11例,未定型癌共4例;血性胸腔积液患者中 As_2O_3 组14例(56.0%),BLM组11例(45.8%)。生存质量KPS评分 >60 分者, As_2O_3 组和BLM组均有5例,分别占20.0%和20.8%。两组人口学资料统计分析无明显差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 经B超检查定位后,所有患者均在局麻下放置8~14F深静脉导管引流,外端接闭式引流袋。首次引流量低于800 ml,后缓慢引流(1 000~1 500 ml/d)。两组在用药前尽可能引流胸腔积液,引流量 <200 ml/d(未行负压吸引)。As₂O₃组胸膜腔内注射利多卡因20 ml+地塞米松5 mg+As₂O₃ 20 mg,隔天1次,连续3~5次;BLM组胸膜腔内注射利多卡因20 ml+地塞米松5 mg+BLM 45 mg,每周1次,连续1~2次。两组均在用药后夹闭导管,12~16 h后放开引流,连续3 d,当引流量 <200 ml/d时,拔出引流管,并记录导管留置时间。拔除导管1周后复查X线胸片和(或)

胸腔积液B超检查,28 d后再次复查并行疗效及毒副反应评价。患者治疗前,白细胞 $>4.0 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $>100 \times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白 >100 g/L,近1个月内胸腔内未注入抗肿瘤药物、生物制剂和其他硬化剂。

1.3 评价标准 完全有效(CR),即胸腔积液完全消失并维持1个月以上;部分有效(PR),即胸腔积液减少超过50%并维持1个月以上;无效(NR),即治疗后1周内胸腔积液恢复原状。CR+PR计为总有效(OR)。毒副反应判定参照WHO抗癌药物急性与亚急性毒性分级标准。

1.4 统计学处理 应用SPSS 10.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 患者治疗后疗效比较 治疗后 As_2O_3 组中获得CR者占28.0%(7/25)、PR者占48.0%(12/25),CR+PR者占76.0%(19/25);BLM组中获得CR者占25.0%(6/24)、PR者占45.8%(11/24),CR+PR者占70.8%(17/24)。两组间疗效比较无显著性差异($P>0.05$)。As₂O₃组中有2例血性胸腔积液患者,经胸腔内灌注As₂O₃ 20 mg/d,连续3 d后,胸腔积液颜色由红转淡,积液量亦明显减少。

2.2 患者治疗前后临床指标比较 治疗后KPS >60 分者,As₂O₃组占36.0%(9/25),治疗前为20.0%(5/25);BLM组占33.3%(8/24),治疗前为20.8%(5/24),两组均较治疗前明显增加($P<0.05$)。As₂O₃组导管留置时间 (6.28 ± 2.25) d,每疗程平均费用 (703.20 ± 535.14) 元,均低于BLM组[导管留置时间 (10.00 ± 3.23) d,每疗程平均费用 $(1 189.50 \pm 595.59)$ 元; $P<0.05$]。As₂O₃组与BLM组治疗前后胸腔积液中红细胞计数下降值分别为 $(94.07 \pm 143.89) \times 10^6/\text{L}$ 和 $(15.19 \pm 45.52) \times 10^6/\text{L}$,两组间比较有显著性差异($P=0.014 3$),且与在临床中观察到胸腔积液颜色逐渐变浅的过程相符合。

[收稿日期] 2008-12-23

[接受日期] 2009-03-09

[作者简介] 谭晓明,硕士,主治医师. E-mail:tanxiaomingfsh@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81885321, E-mail:xiuqingyu@126.com

2.3 患者治疗后毒副反应的比较 治疗后毒副反应主要表现为白细胞下降、发热、胸痛、消化道症状及心悸等,其中发热、胸痛、消化道症状、心悸发生率均较低。 As_2O_3 组分别为 8.0%(2/25)、12.0%(3/25)、4.0%(1/25)、16.0%(4/25)和 8.0%(2/25),BLM 组分别为 12.5%(3/24)、12.5%(3/24)、12.5%(3/24)、20.8%(5/24)和 4.2%(1/24),两组间比较无显著性差异($P>0.05$);血液毒性仅见白细胞下降,程度均为 1~2 级,1 周后多可自行缓解; As_2O_3 组发生的 2 例心悸不良反应患者,均系 As_2O_3 注射总量超过 100 mg,然而心悸程度较轻,心电图仅显示室上性心动过速,未见 QT 间期的延长。

3 讨 论

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion,MPE)是指由恶性肿瘤累及胸膜或胸膜原发性肿瘤所致的胸膜腔积液,是晚期恶性肿瘤的常见并发症。临床上出现胸膜转移患者中接近一半为肺癌患者,一旦出现 MPE,即意味着病变已到晚期。研究^[3]显示,不论何种病理类型的肿瘤导致的 MPE 一旦确诊,以往其中位生存期仅为 4 个月,然而随着治疗手段的多样,对胸腔积液形成机制研究的不断深入,其中位生存期已提高至 12 个月,另外在缓解临床症状,生存质量改善方面也取得了显著进步。目前对于 MPE 胸腔内注入药物已由单一的胸膜黏连剂发展到黏连剂、化疗药、生物调节剂、中药制剂等多模式、多机制的治疗药物。胸腔内注射药物种类虽多,但国际上尚无统一的 MPE 治疗规范。

As_2O_3 是我国传统中药砒霜的有效成分,将其用于白血病和实体瘤的治疗已在临床广泛开展,将其用于恶性腹水的动物实验已取得了明确结果,即对癌细胞选择性强、疗效明确、毒副反应小、对正常组织几乎无损伤^[4]。我们在前期研究^[5]中用 As_2O_3 胸腔内注射治疗 MPE,发现胸腔内灌注 As_2O_3 的方法是可行的。本研究采用 As_2O_3 胸腔内灌注治疗肺癌合并胸腔积液的总有效率(CR+PR)为 76%,与 BLM (总有效率为 70.8%)比较疗效相当,表明局部应用 As_2O_3 治疗肺癌合并的胸腔积液疗效肯定。Xu 等^[6]通过建立小鼠 BEC-7402 细胞系肝癌移植瘤模型,腹腔应用 As_2O_3 后发现高剂量及低剂量均能有效地抑制实体瘤组荷瘤鼠皮下肿瘤的生长,明显延长荷瘤鼠的生存时间,且无明显的肝肾毒性。本研究中 As_2O_3 组治疗后 KPS>60 分者占 36%(9/25)较治疗前明显增加($P<0.05$),导管留置时间及每疗程平均费用 As_2O_3 组显著低于 BLM 组($P<0.05$),表明 As_2O_3 胸腔内灌注治疗 MPE 在临床治疗中更为患者接受。

研究^[7]表明, As_2O_3 对实体瘤的主要作用机制是诱导肿瘤细胞凋亡,遏止肿瘤血管生成。Wang 等^[8]报道 As_2O_3 可抑制淋巴瘤血管生长,达到治疗作用,经 As_2O_3 处理后的淋巴瘤细胞脑源性神经生长因子(BDNF)表达量明显下降。可见 As_2O_3 对肿瘤血管具有选择性,导致血管的坏死闭锁,致肿瘤中心坏死。Stathopoulos 等^[9]报道 MPE 的形成机制主要由毛细血管的通透性增加所致。我们在研究中特别在血

样和血性胸腔积液治疗过程中,观察到 As_2O_3 组的胸腔积液颜色明显由红转淡,且 As_2O_3 组与 BLM 组治疗前后胸腔积液中红细胞计数下降值有显著性差异($P<0.05$)。这说明 As_2O_3 注入胸腔后,引起胸腔积液减少的机制可能和 BLM 不同, As_2O_3 胸腔内灌注引起胸腔积液渗出减少,可能是其引起肿瘤血管闭塞,血管通透性降低所致。

BLM 注入胸腔后,可抑制肿瘤细胞 DNA 的合成,从而抑制肿瘤细胞的增殖,同时可直接引起胸膜无菌性炎症,致胸膜纤维化形成,胸膜腔黏连而闭合,疗效明确,被临床普遍接受^[10]。BLM 注入胸腔,约 45% 吸收入血,部分患者可能会出现一定的毒副反应,且存在潜在的致肺纤维化的危险,因此限制了其临床应用^[11]。有关 As_2O_3 注入胸膜腔后的药代动力学尚不明确,本研究胸腔内注入药量和分次注药方法是参考 As_2O_3 全身用药的剂量和方法^[12]。本研究中两组患者用药后毒副反应发生率相对较低,主要的不良反应包括:发热、心悸、胸痛及消化道症状等,两组间比较均无显著性差异($P>0.05$);两组胸痛反应发生率均较低,两组间比较无统计学差异,这与以往报道^[13]不同,这可能与研究中注入治疗药物后均注入地塞米松,从而减轻了机体的反应有关。有报道^[14]称 As_2O_3 存在潜在心脏的毒性,本研究中 As_2O_3 组发生的 2 例心悸患者,均系应用 As_2O_3 总量超过 100 mg 患者,但心悸程度较轻,休息 1~2 天均可缓解,心电图仅显示室上性心动过速,未见 QT 间期的延长。故我们推荐临床上使用剂量为 20 mg/d,单次治疗总量不超过 100 mg,不必过于加大剂量。

总之,本研究表明 As_2O_3 胸腔内灌注治疗肺癌合并 MPE 是一种安全有效、毒性反应低、耐受性好、能明显改善晚期肿瘤患者生活质量、缩短平均住院日、降低治疗费用的一种方法。目前研究^[15]认为 As_2O_3 诱导肿瘤细胞凋亡的机制主要与细胞内的 GSH 水平密切相关,细胞对 As_2O_3 的敏感性高低与细胞内 GSH 水平高低相对应,损伤信号由细胞膜传至线粒体, As_2O_3 与 GSH 结合降低 GSH 氧化还原反应,GPx 能力以及过氧化氢酶和 GSH S 转移酶(GST π)的活性,引起 ROS 堆积,线粒体膜电位下降,细胞出现生化和形态改变,DNA 损伤及凋亡。Xiao 等^[16]认为 As_2O_3 还可通过抑制 VEGF-C 及其受体 VEGFR-3 表达从而影响肿瘤血管的生发及转移。我们的研究小组下一步将通过构建 MPE 的动物模型,对 As_2O_3 胸腔内灌注治疗 MPE 的具体作用机制做深入的研究,以进一步为 MPE 的临床治疗提供理论依据。

[参 考 文 献]

[1] Ghosh D, Bhattacharya S, Mazumder S. Perturbations in the catfish immune responses by arsenic: organ and cell specific effects[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2006, 143:455-463.
[2] Lin C C, Hsu C, Hsu C H, Hsu W L, Cheng A L, Yang C H. Arsenic trioxide in patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial[J]. Invest New Drugs, 2007, 25:77-84.

- [3] Brega-Massone P P, Lequaglie C, Magnani B, Ferro F, Cataldo I. Chemical pleurodesis to improve patients' quality of life in the management of malignant pleural effusions: the 15 year experience of the National Cancer Institute of Milan[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2004, 14: 73-79.
- [4] 蔡洪培, 邓志华, 李 石, 张兴荣, 沈健伟. 三氧化二砷对裸鼠结肠癌腹腔转移的抑制作用[J]. 中华消化杂志, 1999, 19: 378-380.
- [5] 李 兵, 杨丹榕, 黄 海, 修清玉. 亚硝酸治疗肺癌合并胸腔积液的临床价值[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16: 681-682.
- [6] Xu H Y, Yang Y L, Liu S M, Bi L, Chen S X. Effect of arsenic trioxide on human hepatocarcinoma in nude mice[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10: 3677-3679.
- [7] Kito M, Matsumoto K, Wada N, Sera K, Futatsugawa S, Naoe T, et al. Antitumor effect of arsenic trioxide in murine xenograft model[J]. Cancer Sci, 2003, 94: 1010-1014.
- [8] Wang Y D, Hu Y, Sun C Y, Zhang X P, He W J. Mechanism of arsenic trioxide inhibiting angiogenesis in multiple myeloma [J]. J Huazhong Univ Sci Technol[Med Sci], 2006, 26: 43-46.
- [9] Stathopoulos G T, Psallidas I, Moustaki A, Moschos C, Kollintza A, Karabela S, et al. A central role for tumor-derived monocyte chemoattractant protein-1 in malignant pleural effusion [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100: 1464-1476.
- [10] Alberts D S, Chen H S, Mayersohn M, Perrier D, Moon T E, Gross J F. Bleomycin pharmacokinetics in man. II. Intracavitary administration[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1979, 2: 127-132.
- [11] Grahmann P R, Brauer M, Hütter L, Sayer H, Neumann R, Braun R K. Respiratory failure and pulmonary fibrosis as a late side-effect after chemotherapy-induced by oxygen administration[J]. Pneumologie, 2005, 59: 763-769.
- [12] Fujisawa S, Ohno R, Shigeno K, Sahara N, Nakamura S, Naito K, et al. Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 59: 485-493.
- [13] Koldslund S, Svennevig J L, Lehne G, Johnson E. Chemical pleurodesis in malignant pleural effusion: a randomized prospective study of mepacrine versus bleomycin [J]. Thorax, 1993, 48: 790-793.
- [14] Saad S Y, Alkharfy K M, Arafah M M. Cardiotoxic effects of arsenic trioxide/imatinib mesilate combination in rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58: 567-573.
- [15] Li J J, Tang Q, Li Y, Hu B R, Ming Z Y, Fu Q, et al. Role of oxidative stress in the apoptosis of hepatocellular carcinoma induced by combination of arsenic trioxide and ascorbic acid[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27: 1078-1084.
- [16] 肖延风, 陈 玺, 刘陕西, 邬德东, 任利芬. 三氧化二砷对人胃癌裸鼠移植瘤 VEGF-C 及其受体 VEGFR-3 表达的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16: 1303-1307.

[本文编辑] 商素芳, 邓晓群