

晚期恶性肿瘤合并恶性腹腔积液患者 引流及灌注治疗的疗效分析

顾筱莉, 陈萌蕾, 刘明辉, 张 哲, 成文武

复旦大学附属肿瘤医院综合治疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 恶性腹腔积液是晚期恶性肿瘤患者常见的并发症, 大量腹腔积液不仅影响患者生活质量, 更会进一步继发呼吸、循环、消化等系统功能障碍。如何处理晚期癌症患者恶性腹腔积液, 成为姑息治疗工作者面临的常见问题。该研究回顾性分析71例晚期恶性肿瘤合并恶性腹腔积液患者的腹水性质, 评价引流及灌注治疗效果, 分析影响恶性腹腔积液临床获益率的影响因素, 以期更好地指导临床实践。方法: 回顾性分析71例腹腔积液患者临床资料。疗效评估参考世界卫生组织(WHO)标准: 完全缓解(CR): 腹水完全消失, 症状缓解并持续1个月以上; 部分缓解(PR): 腹水减少50%以上, 症状缓解并持续1个月以上; 稳定(SD): 腹水减少不足50%, 症状部分缓解; 进展(PD): 腹水无减少或增加, 症状加重。CR+PR为有效率, CR+PR+SD为临床获益率。计量资料间的比较采用单因素方差分析, 多组之间率的比较采用卡方检验。对影响疗效的因素进行单因素分析。结果: 接受腹腔积液引流的患者, 平均引流量为8 537 mL, 中位引流量为5 750 mL。平均持续引流时间为7 d。其中16例患者接受2次以上重复穿刺。71例纳入研究的患者获得CR 7例, PR 19例, SD 34例, PD 11例, 有效率为36.62%(CR+PR), 临床获益率为 84.51%(CR+PR+SD)。分析影响临床获益率的相关因素, 年龄、性别、原发病灶及患者KPS评分均同疗效无明显相关性。腹水相关因素中, 患者腹水中乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)含量为影响腹水处理疗效的因素($P=0.04$)。经腹腔灌注顺铂(DDP)60 mg+香菇多糖10 mg的患者较其他患者有较好的获益率($P=0.013$), 其余因素包括腹水性状、引流量等均同疗效无明显相关性。结论: 腹腔积液引流结合香菇多糖联合顺铂腹腔灌注, 在不明显增加不良反应的同时, 较为有效地控制了晚期恶性肿瘤患者的恶性腹腔积液, 值得临床进一步推广实践。

[关键词] 晚期恶性肿瘤; 恶性腹腔积液; 腹腔灌注化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.12.013

中图分类号: R730.58 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)12-0994-05

Management of malignant ascites in terminally ill cancer patients GU Xiaoli, CHENG Menglei, LIU Minghui, ZHANG Zhe, CHENG Wenwu(Department of Palliative Care, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)
Correspondence to: CHENG Wenwu E-mail: cwwxxm@sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** Malignant ascites is defined as abnormal accumulation of fluid within the peritoneal cavity caused by the intraperitoneal spread of original cancer. Ascites-related symptoms seriously affect patients' quality of life. Therapies for these patients are generally aimed to relieve ascites-related symptoms, alleviate patients' sufferings and improve their quality of life. The aim of this research was to analyze the effectiveness of abdominal paracentesis and peritoneal drainage in management of malignant ascites of terminally ill cancer patients. **Methods:** The data from 71 patients who received abdominal paracentesis in Palliative Care Department were collected from Mar. 2010 to Oct. 2012. The treatment responses of complete remission (CR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD) by World Health Organization (WHO) criteria were used to assess the effectiveness of the drainage and infusion. **Results:** The average volume of drainage fluid was 5 750 mL. The mean duration for drainage was 7 days. Sixteen patients received repeated paracentesis. Twenty-six patients (36.62%) were considered effective (CR+PR), and 60 patients (84.51%) got a clinical benefit (CR+PR+SD), while 11 patients (15.49%) were PD. The median relief time for ascites was 18 days. The biological characteristics of the ascites and primary tumor site had no relationship with the effect of the ascite control. Lactate dehydrogenase (LDH) level in the ascites ($P=0.04$)

and intraperitoneal injection (DDP 60 mg and lentinan 10 mg) ($P=0.013$) were related with the benefit. **Conclusion:** Combined use of abdominal drainage and infusion is still an effective method for relieving symptoms in terminally ill cancer patients with malignant ascites, although the median relief time is short. How to prolong the relief time with few adverse effects for these patients is deserved to be further studied.

[**Key words**] Advanced cancer; Palliative care; Malignant ascites

恶性腹腔积液是疾病进展或复发的结果,常继发于胃肠道恶性肿瘤、卵巢癌及乳腺癌等^[1]。大量腹腔积液不仅影响患者生活质量,更会进一步继发呼吸、循环、消化等系统功能障碍。如何处理晚期癌症患者恶性腹腔积液,成为姑息治疗工作者面临的常见问题^[2]。

恶性腹腔积液的处理目前尚无统一的标准,利尿剂仍是最常用及安全的方法。腹腔静脉分流术(peritovenous shunts, PVS)最早用于治疗肝硬化腹水,因为其控制腹水、缓解症状等方面的优势曾经一度应用于治疗恶性腹腔积液,但因其高达25%~50%的并发症,目前已较少用于晚期癌症患者中^[3]。腹腔穿刺结合置管引流可以使90%的腹腔积液患者症状得到控制,但复发率高,单纯行腹腔积液引流的患者97%在1个月内重聚^[4]。采用腹腔置管灌注给药则通过使腹膜黏连、肥厚、通透性降低减少腹水的渗出。使用腹腔灌注化疗药物及免疫制剂可对肿瘤细胞产生细胞毒作用,以达到控制腹水的目的^[5]。

复旦大学附属肿瘤医院综合治疗科针对晚期恶性肿瘤合并腹腔积液患者,采用腹腔穿刺结合置管引流,并根据患者情况采用腹腔灌注治疗。本文回顾性分析71例恶性腹腔积液患者的腹水性质,评价引流及灌注治疗效果,以期更好地指导临床实践。

1 资料和方法

1.1 临床资料

复旦大学附属肿瘤医院综合治疗科2010年3月—2012年3月共收治晚期恶性肿瘤患者345例,其中98例患者合并恶性腹腔积液。其中资料完整,符合纳入标准的71例患者列入本研究。纳入标准:① 原发肿瘤均经过病理证实,

且无法耐受手术、放疗和全身静脉化疗等相关抗肿瘤治疗。入院接受腹腔积液引流及最佳支持治疗。② 腹腔积液引流液中找到癌细胞。③ 腹水量经B超测定。排除标准:近1个月接受过腹腔积液引流或腹腔药物灌注治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

腹腔积液患者,经B超测定腹腔积液最深处直径,定位选择最佳穿刺点。采用美国Arrow公司生产的中心静脉导管进行腹腔积液穿刺置管术并引流腹腔积液。首次引流量<1 500 mL,首次腹水引流液送腹水生化及细胞学检查。细胞学送检以找到癌细胞为止。后根据患者情况持续或间断引流,在患者可耐受的情况下尽可能排净腹腔积液。复查B超,明确腹腔积液情况。必要时,重新穿刺直至无法引流后结束引流。引流结束,通过留置导管视情况注入顺铂(cisplatin, DDP)60 mg或DDP 60 mg+香菇多糖10 mg或香菇多糖10 mg。用药时均用0.9%氯化钠溶液20 mL稀释灌注。用药后适当水化。灌注治疗后,嘱患者变动体位,以利于药物均匀分布。以首次抽取腹水日期为起点,以30 d为截点。复查B超,评估疗效。

1.2.2 研究方法

回顾性分析71例患者腹腔积液引流后腹水控制有效率。分析腹腔积液临床获益率的影响因素。

1.3 疗效标准

疗效参考WHO标准:完全缓解(complete response, CR):腹水完全消失,症状缓解并持续1个月以上;部分缓解(partial release, PR):腹水减少50%以上,症状缓解并持续1个月以上;稳定(stable disease, SD):腹水减少不足50%,症状部分缓解;进展(progression disease, PD):腹水无减少或增加,症状加重。CR+PR为

有效率, CR+PR+SD为临床获益率。不良反应按照WHO抗癌药物毒性反应分度标准评价, 分为0~IV度。

1.4 统计学处理

应用SPSS 16.0软件进行统计学分析。计量资料间的比较采用单因素方差分析, 多组之间率的比较采用卡方检验。对影响疗效的因素进行单因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹水控制近期疗效

2010年3月—2012年3月共收治腹腔积液患者345例, 其中71例行腹腔积液引流术。均有病理证实为恶性肿瘤。71例患者的平均年龄为58岁。男性28例, 女性43例。原发肿瘤部位分别为卵巢癌13例(18.31%), 肝癌12例(16.90%), 结肠癌11例(15.50%), 胰腺癌10例(14.08%)。41例(57.75%)患者合并有淋巴结转移, 最常见脏器转移部位为肝, 有42例(59.15%)。其中33例(46.48%)患者合并胸腔积液, 12例(16.9%)患者合并肠梗阻。71例接受腹腔积液引流患者, 平

均引流量为8 537 mL, 中位引流量为5 750 mL。平均持续引流时间为7 d。其中16例患者接受2次以上重复穿刺。71例纳入研究的患者获得CR 7例, PR 19例, SD 34例, PD 11例, 有效率为36.62%(CR+PR), 临床获益率为84.51%(CR+PR+SD)。

2.2 影响疗效相关因素分析

分析影响临床获益率的相关因素、年龄、性别、原发灶及患者KPS评分均同疗效无明显相关性。腹水相关因素中, 患者腹水中乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)含量为影响腹水处理疗效的因素($P=0.04$)。经腹腔灌注DDP 60 mg+香菇多糖10 mg的患者相比较其他患者有较好的获益率($P=0.013$), 其余因素包括腹水性状、引流量等均同疗效无明显相关(表1~2)。

2.3 不良反应

患者的不良反应以骨髓抑制为主, 白细胞下降12例, 其中I度10例, II度2例, 无III~IV度白细胞下降。无患者出现发热及过敏反应。71例患者中出现眩晕15例, 恶心、呕吐3例, 经对症支持治疗后好转, 其余无明显不良反应。71例患者均无明显肝肾功能异常或进展。

表1 71例恶性腹腔积液患者近期疗效及相关一般情况分析

Tab. 1 General characteristics of 71 patients with malignant astites and its relationship with the controlled rate

Variables	Case	CR	PR	SD	PD	Response rate/%	Controlled rate/%	P value
Gender								0.496
Male	28	1	7	15	5	28.57	82.14	
Female	43	6	12	19	6	41.86	52.11	
Age/year								0.881
< 50	19	3	7	7	2	52.63	89.47	
50-70	39	3	9	21	6	30.77	84.62	
> 70	13	1	3	6	3	30.77	76.92	
Malignancy type								0.344
Ovarian	11	2	3	3	3	45.45	72.73	
Cervical	3	0	3	0	0	100	-	
Colorectal	6	0	1	5	0	16.67	100	
Lung	3	0	0	1	2	-	33.33	
Breast	13	3	2	7	1	38.46	92.31	
Hepatic	8	0	3	4	1	37.5	87.5	
Gastric	12	1	4	6	1	41.67	91.67	
Pancreas	11	1	2	5	3	27.27	72.73	
Renal	1	0	0	1	0	-	100	
Others	3	0	1	2	0	33.33	100	
KPS								0.749
< 30	7	1	1	5	0	28.57	100	
30-50	28	2	8	14	4	35.71	85.71	
> 50	36	4	10	15	7	38.89	80.56	

P value was calculated according to the controlled rate

表2 71例恶性腹腔积液患者近期疗效及腹水相关情况分析

Tab. 2 The characteristics of the 71 patients with malignant ascites and its relationship with the controlled rate

Variables	Case	CR	PR	SD	PD	Response rate/%	Controlled rate/%	P value
Color								0.090
Yellow	14	4	3	5	2	50.00	85.71	
Brown	39	2	13	20	4	38.46	89.74	
Red	18	1	3	9	5	22.22	72.22	
Gravity								0.553
> 1.012	20	1	5	12	2	30.00	90	
≤ 1.012	51	6	14	22	9	39.21	82.35	
Rivalta test								0.588
-	20	0	6	12	2	30.00	90	
+	43	6	11	19	7	39.53	83.72	
++-+++	8	1	2	3	2	37.50	75	
Serum albumin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$								0.237
< 30	30	2	8	17	3	33.33	90	
30-35	35	5	10	12	8	42.86	77.14	
> 35	6	0	1	5	0	16.67	100	
LDH of ascites								0.040*
> 200	41	5	10	16	10	36.59	75.61	
≤ 200	30	2	9	18	1	36.67	96.67	
Removed ascites volume V/mL								0.469
< 3 000	14	1	2	10	1	21.43	92.86	
3 000-5 000	23	2	6	12	3	34.78	86.96	
> 5 000	34	4	11	12	7	44.12	79.41	
Infusion therapy								0.013*
No infusion	23	2	3	12	6	21.74	73.91	
DDP 60 mg	4	0	2	1	1	50.00	75	
Lentinan 10 mg	21	3	4	11	3	33.33	85.71	
Lentinan 10 mg+DDP 60 mg	23	2	10	10	1	52.17	95.65	

P value was calculated according to the controlled rate

3 讨 论

恶性腹腔积液是晚期恶性肿瘤晚期常见的严重并发症，多数恶性肿瘤均可致腹腔积液。据统计中位生存期由几周至几个月，1年生存率<10%^[6]。患者常因为腹胀，双下肢重度水肿，呼吸急促而严重影响生活质量，且患者往往已丧失全身静脉化疗及局部放疗机会。腹腔穿刺引流通过引流腹腔积液，减轻腹部压力，缓解患者症状。后续给予腹腔灌注化疗使药物最大限度发挥药效的同时，尽量减轻全身不良反应。而既往研究中，局部灌注疗效亦不尽人意。

本文通过回顾性分析71例恶性腹腔积液患者腹腔引流及后续治疗，评价腹腔灌注治疗的有效率及其临床获益。

腹腔积液LDH含量作为腹腔积液常规生化检测指标之一，其测定有助于漏出液与渗出液的鉴别。恶性积液时，LDH指标常常升高。本研究分析提示积液中LDH含量的高低同腹水控制的临床获益率相关，可能预示LDH的升高同肿瘤高负荷相关。

顺铂作为第一代铂类抗肿瘤药物，属于细胞周期非特异性药物，是一种高效广谱抗癌药，能使癌细胞DNA发生交联导致DNA失活。顺铂经腹腔给药后，不易通过腹膜屏障，使其在腹腔的浓度高于血浆浓度，可达血浓度的

2.5~8倍^[7], 并维持较长时间的有效浓度, 起到杀伤癌细胞, 抑制腹水的产生; 同时腹腔灌注用药相比静脉用药, 肾毒性反应较少^[8]。香菇多糖是由日本科学家从香菇的子实体中提取、分离、纯化的一组多糖成分, 具有生物反应调节作用, 是T淋巴细胞的特异免疫佐剂, 能增强机体对抗原刺激的免疫反应。其通过刺激免疫细胞分化和增值, 改善机体免疫平衡, 达到恢复和提高宿主细胞对淋巴因子、激素的反应性, 使受抑制的辅助性T淋巴细胞功能恢复, 从而具有抗肿瘤活性^[9]。国外研究证实, 香菇多糖局部给药亦可促进肿瘤组织内纤维增生的间质反应性增强, 同时可以促发局部产生化学性腹膜炎、使腹膜增厚、粘连、腹膜腔闭塞, 减轻腹水的产生^[10]。两药的联合使用可以充分发挥药物的优势, 互相补充, 达到协同增效的作用, 使之更有效地杀伤癌细胞, 以达到控制腹腔积液的目的^[11]。其原因可能是生物反应调节剂改变了肿瘤细胞对化疗药物的通透性和肿瘤抗原对免疫制剂的敏感性。

血管内皮抑制剂联合顺铂治疗恶性胸腹腔积液具有较好的疗效, 但因为其较昂贵的价格, 较难在晚期癌症患者中大规模使用。而香菇多糖及顺铂较易获得晚期癌症患者及家属的认可, 更易于临床推广使用。

本研究使用B超对腹水客观缓解率进行评价, 具有一定的局限性。B超因为其方便性及无创性在晚期癌症患者的评估中具有重要的价值, 但因患者体位、腹水分布等因素, 其对腹腔积液深度的诊断仍具有一定的限制。而结合患者症状改善、生存质量评估等的综合疗效判断应成为进一步研究的重点。

综上所述, 香菇多糖联合顺铂在不明显增加不良反应的同时, 较为有效地控制了晚期恶

性肿瘤患者的恶性腹腔积液, 但其更确切的治疗效果仍需进一步前瞻性临床研究进行验证。此外, 疗效的观察指标、长期疗效随访等都需要在后续的研究中改进。

[参 考 文 献]

- [1] ADAM R A, ADAM Y G. Malignant ascites: Past, present, and future [J]. *J Am Coll Surg*, 2004, 198(6): 999-1011.
- [2] CAVAZZONI E, BUGIANTELLA W, GRAZIOSI L, et al. Malignant ascites: pathophysiology and treatment [J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(1): 1-9.
- [3] CLARA R, RIGHI D, BORTOLINI M, et al. Role of different techniques for the placement of Denver peritoneovenous shunt (PVS) in malignant ascites [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2004, 14(4): 222-225.
- [4] YU W, WHANG I, SUH I, et al. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer [J]. *Ann Surg*, 1998, 228(3): 347-354.
- [5] 余汉毅. 顺铂联合香菇多糖治疗恶性胸腔积液32例疗效观察 [J]. *医师进修杂志*, 2003, 26(6): 16-17.
- [6] HARRIS K M, ADAMS H, LLOYD D C, et al. The effect on apparent size of simulated pulmonary nodules of using three standard CT window settings [J]. *Clin Radiol*, 1993, 47(4): 241.
- [7] 胡蓉环, 蔡 婧, 刘安文, 等. 静脉化疗联合腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌的疗效 [J]. *实用临床医学*, 2011, 12(3): 15-16.
- [8] ANTOS F, SERCLOVA Z, GILBERT Z, et al. The Czech experience in peritonectomy and hyperthermic perioperative cytostatic lavage in the treatment of peritoneal malignancy [J]. *Zentralbl Chir*, 2004, 129(2): 153-156.
- [9] 汤钊猷. 现代肿瘤学 [M]. 3版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000.
- [10] 王 忠, 吴起龙, 李宝平, 等. 香菇多糖白细胞介素-2及干扰素胸腔内注射联合节拍式化疗治疗恶性胸腔积液16例分析 [J]. *中国药物与临床*, 2008, 8(10): 819-821.
- [11] 李师鹏, 安利国. 真菌多糖免疫活性的研究进展 [J]. *菌物学报*, 2001, 20(4): 581-587.

(收稿日期: 2014-07-11 修回日期: 2015-10-16)