

中晚期中心型肺癌的综合治疗

刘江泽, 万兵, 魏巍, 熊远奎, 刘四斌

【摘要】 目的:探讨支气管动脉化疗栓塞结合同步放疗、静脉化疗治疗中心型肺癌的疗效。**方法:**156 例中晚期中心型肺癌患者分为两组, 化疗组 77 例, 化疗与放射治疗同步进行。介入组 79 例, 采用支气管动脉化疗栓塞, 第二天行放疗, 介入 2 个周期。放疗总剂量 60~70G, 6~7 周完成。所有患者 3~4 周后采用长春瑞滨、顺铂或依托铂苷、顺铂方案, 共化疗 2~4 个周期。**结果:**两组病例全部完成治疗计划。介入组 CR 39.2%, PR 46.7%, 有效率(CR+PR) 85.9%, 中位生存期为 23.3 个月, 1、2、3 年生存率为 79.7%、49.4%、26.6%。对照组 CR 25.9%, PR 38.9%, 有效率(CR+PR) 64.8%, 中位生存期为 15.8 个月, 1、2、3 年生存率为 63.6%、31.2%、13.0%。介入组与对照组之间疗效差异有统计学意义($P<0.05$)。无严重并发症发生。**结论:**经支气管动脉化疗栓塞结合放疗、静脉化疗治疗中心型肺癌能延长患者的中位生存期, 提高患者的生存率, 具有较好的临床疗效。

【关键词】 肺肿瘤; 介入治疗; 化疗方案, 抗肿瘤; 放射治疗

【中图分类号】 R453; R734.2; R815.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2012)12-1331-04

Multimodality treatment of central type lung cancer at intermediate stage and advanced stage LIU Jiang-ze, WAN Bing, WEI Wei, et al. Department of Radiology, the Affiliated Jingzhou Central Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei 434200, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the therapeutic effect of bronchial artery chemoembolization together with synchronous radiotherapy and intravenous chemotherapy in treating central type carcinoma of the lung. **Methods:** 156 patients of intermediate stage and advanced stage central type lung cancer were divided into two groups. The chemoradiotherapy group (77 patients) received concurrent chemoradiotherapy. The interventional therapy group (79 patients) received 2 courses of bronchial artery chemoembolization and then radiotherapy. The radiotherapy was accomplished within 6~7 weeks with the total accumulated dose of 60~70GY. Three to four weeks later, two to four cycles of systemic chemotherapy by using NP scheme or EP scheme were carried out. **Results:** Treatment plans of the two groups were all completed. The overall response rate (CR+PR) in the interventional therapy group was 85.9% with a complete response rate (CR) of 39.2%, partial response rate (PR) of 46.7%, the median survival period was 23.3 months, and the 1-year, 2-year and 3-year survival rates were 79.7%, 49.4% and 26.6%, respectively. The overall response rate (CR+PR) in the control group was 64.8% with a complete response rate (CR) of 25.9%, partial response rate (PR) of 38.9%, the median survival period was 15.8 months, and the 1-year, 2-year and 3-year survival rates were 63.6%, 31.2% and 13.0% respectively, with a significant difference existing between the interventional therapy group and the control group ($P<0.05$). No severe complications occurred. **Conclusion:** Bronchial artery chemoembolization combined with radiotherapy and systemic chemotherapy is an effective treatment for the central type carcinoma of the lung. This therapy can distinctly elongate the median survival period and increase the survival rate.

【Key words】 Lung neoplasms; Interventional therapy; Chemotherapy protocols, antineoplastic; Radiotherapy

肺癌的发病率逐年上升, 约占恶性肿瘤的 1/4。随着介入技术的发展, 经支气管动脉化疗栓塞术近期疗效被越来越多的临床医生和患者所认识, 但单纯介入治疗远期疗效并不满意。2007 年 1 月—2011 年 12 月我院对 79 例中晚期中心型肺癌患者行介入治疗与同步放疗、静脉化疗相结合的方法治疗, 与 77 例同步放化疗对照, 现报告如下。

材料与方法

1. 临床资料

156 例中心型肺癌患者, 男 104 例, 女 52 例, 年龄 34~76 岁, 平均 57 岁。所有病例均行胸部 CT 检查, 在支气管镜下或在 CT 引导下穿刺获取组织标本, 并经病理学证实。其中鳞癌 109 例, 腺癌 8 例, 腺鳞癌 18 例, 小细胞癌 19 例, 其它 2 例。按照 1997 年肺癌 TNM 分期^[1]: II 期 21 例, III A 期 78 例, III B 期 48 例, IV 期 9 例。

2. 治疗方法

作者单位: 434020 武汉, 华中科技大学同济医学院附属荆州中心医院放射科

作者简介: 刘江泽(1968—), 男, 湖北天门人, 副主任医师, 主要从事影像诊断及介入治疗。

通讯作者: 刘四斌, E-mail: ljz865@yahoo.com.cn

血管造影和介入治疗:所用设备为西门子 AXI-OM Artis dTA 大型 DSA。采用 Seldinger 技术穿刺股动脉,将 COOK 5F Cobra 导管选择性进入支气管动脉,对比剂用 300 mg/ml 碘海醇,注射流率采用 1~2 ml/s,总量 3~8 ml。行支气管动脉造影确定肿瘤供血动脉,用 Terumo Progreat 3F 微导管避开共干的脊髓动脉、食管动脉及肋间动脉,超选进入肿瘤供血动脉主干内,将化疗药物充分稀释后经导管缓慢推注,最后在透视监控下经导管缓慢注入明胶海绵颗粒栓塞。致对比剂滞留,血管铸型即停止栓塞,栓塞完毕造影,未见对比剂外渗及病变血管显示,栓塞成功。同时根据 CT 扫描病变部位进一步寻找膈下动脉、胸廓内动脉、甲状腺干等其他异常供血动脉。非小细胞癌药物用顺铂 60~80 mg、表阿霉素 40~60 mg、5Fu 0.75~1.00 g、泽菲 1.2~2.0 g,根据病情选择二联或三联药物;小细胞肺癌药物用依托铂苷(VP-16) 100~200 mg、顺铂 60~80 mg。每 3~4 周化疗栓塞一次,共治疗 2 个周期;第一次化疗栓塞后,第 2 天开始局部放疗,放疗 3 周间隙,进行第二次化疗栓塞。每次化疗栓塞前均复查胸部 CT,放化疗过程中每周复查血常规及肝肾功能。

放射治疗:采用英国 ELEKTA PRECISE 医用电子直线加速器,第一阶段采用前后对穿野,照射野常规包括原发灶及其周围部分正常肺组织(1~2 cm),同侧及对侧肺门和全纵隔,部分患者包括锁骨上区。200 cGy/d,5 次/周,照射至肿瘤量 40 Gy 后缩野,采用斜野或水平野避开脊髓,仅照射可见病灶,总剂量 60~70 Gy/6~7 周^[2]。对于小细胞肺癌采用大面积不规则野照射,脑部常规预防性放疗。非小细胞肺癌采用根治治疗。

静脉化疗:介入组放疗结束后 3~4 周后开始全身静脉化疗。非小细胞肺癌用 NP 方案:长春瑞滨(NVB) 25 mg/m²,d1,d8;顺铂(DDP) 40 mg,d1,d2,d3;小细胞肺癌用 EP 方案:VP-16 100 mg/d 1~3,顺铂 20 mg/d 1~3,治疗 2~4 个周期。对照组采用 EP 或 NP 方案,化疗第 1 天即开始放疗,放疗结束后继续完成 2~4 个周期化疗。

3. 疗效评价及生活质量评价方法

依据 1999 年 RECIST 实体瘤疗效标准评价近期疗效。①完全缓解(CR),肿块完全消失,无新病灶出现,持续 4 周以上;②部分缓解,(PR)肿块基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$,无新病灶出现,持续 4 周以上;③疾病稳定(SD),肿块基线病灶长径总和缩小但未达 PD,或有增加但未达 PD;④疾病进展(PD),肿块基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶。有效率=CR+PR。应用 Karnofsky 评分法评价生活质量。①

升高:治疗后较治疗前提高 >10 分;②下降:治疗后较治疗前下降 >10 分;③稳定:治疗前后变化不足 10 分。

4. 随访与统计

所有患者均随访至 2011 年 12 月,失访 6 例,随访率为 96.2%,随访时间最长 58 个月,最短 25 个月。失访病例或末次随访时患者尚存活或非肿瘤死亡病例按统计分析要求列为截尾数据处理。采用 χ^2 检验,并以 SPSS 13.0 版本统计软件进行统计分析。

结 果

79 例肺癌患者支气管动脉造影,表现为支气管动脉增粗、迂曲,小血管增多,实质期明显肿瘤染色(图 1a、2a、b);除支气管动脉为病变营养血管外,对侧支气管动脉交通支参与供血 4 例,另有肋间动脉 32 例、胸廓内动脉 6 例、膈动脉 2 例参与供血。经支气管动脉注入化疗药物并栓塞所有供血动脉,栓塞术后造影示肿瘤血管及肿瘤染色消失(图 1b、2c)。患者治疗前后胸部 CT 对照,显示病灶消失(图 1c、d、e)或缩小(图 2d、e)。

所有病例治疗前后均有胸部 CT 比较,治疗结束后 28~42 天(平均 32 天)复查胸部 CT。依据 1999 年 RECIST 实体瘤疗效标准评价近期疗效(表 1):介入组 CR 31 例(39.2%),PR 37 例(46.7%),有效率(CR+PR) 85.9%;对照组 CR 20 例(25.9%),PR 30 例(38.9%),有效率(CR+PR) 64.8%。介入组明显高于对照组,有效率差异有显著性意义($\chi^2 = 9.459$, $P < 0.05$)。

表 1 两组病例近期疗效

疗效评价	介入组	对照组
CR	31	20
PR	37	30
SD	9	21
PD	2	6
CR+PR(%)	85.9	64.8

介入组中位生存期为 23.3 个月,对照组为 15.8 个月。1、2、3 年生存率介入组为 79.7%、49.4%、26.6%,对照组为 63.6%、31.2%、13.0%(表 2)。

表 2 两组病例 1~3 年生存率(n,%)

生存率	介入组	对照组	χ^2 值	P 值
1 年	79.7(63)	63.6(49)	4.998	0.025<0.05
2 年	49.4(39)	31.2(24)	5.364	0.021<0.05
3 年	26.6(21)	13.0(10)	4.526	0.033<0.05

Karnofsky 评分:治疗后患者临床症状均有明显改善,咳血停止,咳嗽、气急、胸痛等症状减轻或消失,饮食量增加。介入组由术前平均 65.6 分增加至术后

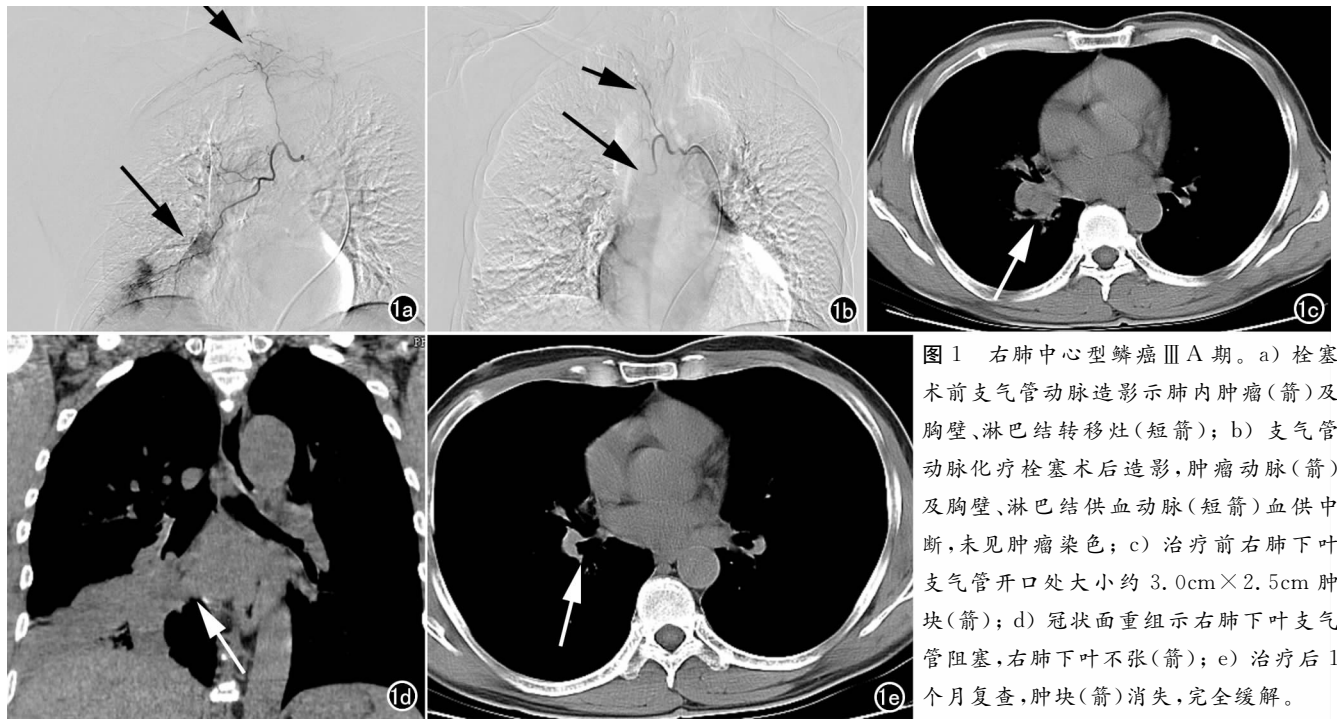


图1 右肺中心型鳞癌ⅢA期。a) 栓塞术前支气管动脉造影示肺内肿瘤(箭)及胸壁、淋巴结转移灶(短箭); b) 支气管动脉化疗栓塞术后造影, 肿瘤动脉(箭)及胸壁、淋巴结供血动脉(短箭)血供中断, 未见肿瘤染色; c) 治疗前右肺下叶支气管开口处大小约 3.0cm×2.5cm 肿块(箭); d) 冠状面重组示右肺下叶支气管阻塞, 右肺下叶不张(箭); e) 治疗后1个月复查, 肿块(箭)消失, 完全缓解。

88.3分, 73例(92.4%)患者的评分术后较术前增加10分以上, 患者生活质量有了明显提高。对照组由术前平均64.2分增加至术后78.4分, 59例(76.6%)患者的评分术后较术前增加10分以上。两者差异有显著性意义($\chi^2=7.460, P<0.05$)。

介入组79例患者行支气管动脉化疗栓塞, 28例(35.4%)患者术后出现胸闷、胸痛等症状, 未经特殊处理, 短期内症状自行消退; 2例(2.5%)出现下肢感觉减退, 经激素、解毒及营养神经等对症处理后1个月内恢复正常。同步放疗及静脉化疗后主要毒副反应为放

射性食管炎和骨髓抑制, 发生率分别为78.6%和42.3%, 以及出现不同程度的胃肠道反应, 经过对症处理后, 症状基本缓解都能恢复并按计划完成治疗。

讨 论

支气管肺癌的血供主要来自体循环的支气管动脉^[3-4]。经支气管动脉化疗、栓塞是中晚期中心型支气管肺癌的主要介入治疗手段。研究表明动脉灌注时肿瘤局部的药物浓度较静脉给药高2~6倍, 而局部药物浓度增加1倍, 其杀灭肿瘤细胞量可增加10倍, 两者

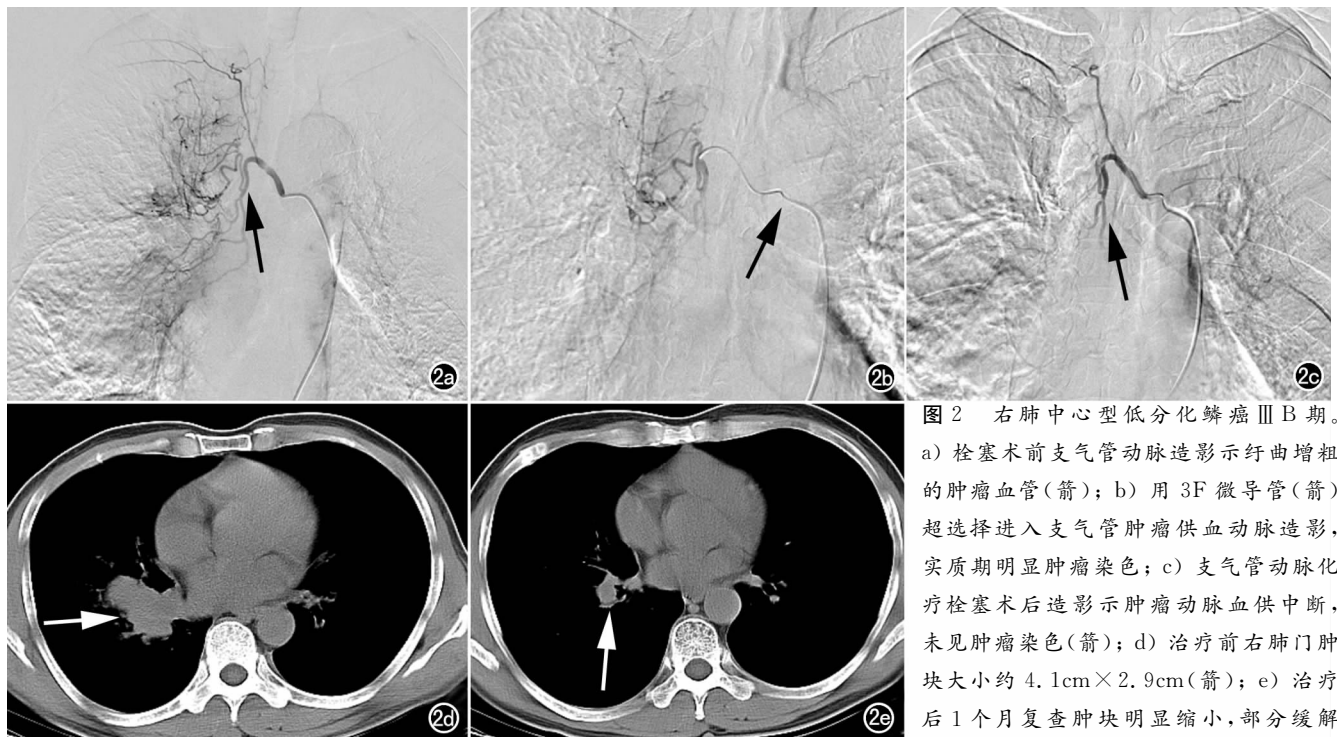


图2 右肺中心型低分化鳞癌ⅢB期。a) 栓塞术前支气管动脉造影示迂曲增粗的肿瘤血管(箭); b) 用3F微导管(箭)超选择进入支气管肿瘤供血动脉造影, 实质期明显肿瘤染色; c) 支气管动脉化疗栓塞术后造影示肿瘤动脉血供中断, 未见肿瘤染色(箭); d) 治疗前右肺门肿块大小约 4.1cm×2.9cm(箭); e) 治疗后1个月复查肿块明显缩小, 部分缓解(箭)。

呈对数关系增加^[5-6]。另一方面,支气管动脉还是支气管、肺、脏层胸膜、纵隔内淋巴结的营养血管,通过支气管动脉灌注化疗药物对癌细胞侵害的肺门和纵隔淋巴结也有一定的治疗作用^[7]。张电波等^[8]报道 50 例支气管肺癌经支气管动脉内化疗栓塞治疗,近期疗效较好,缓解率达 76%。周俊等^[9]报道 33 例支气管动脉碘化油化疗栓塞肺癌,有效率为 69.7%。本文通过介入组与对照组近期疗效的评估研究,介入组有效率 85.9%,明显高于对照组 64.8%的有效率。研究表明支气管动脉灌注化疗栓塞能显著提高中晚期中心型肺癌的近期疗效,并且我们提倡用明胶海绵进行主干栓塞,主要是由于灌注完化疗药物后,采用明胶海绵主干栓塞能延缓肿瘤血循环,使高浓度的药物较长时间滞留于肿瘤内,增加了药物与肿瘤接触时间,充分发挥其杀伤癌细胞的作用,同时由于栓塞肿瘤供血动脉主干,促进了肿瘤细胞的缺血性坏死,且明胶海绵短期内会被人体吸收,血管能够再通,有利于重复多次灌注治疗,从而取得更好的疗效。

支气管动脉化疗栓塞虽然对局部肿瘤细胞有较强的杀伤力,但缺点是给药时间短,药物的总剂量受到限制,对全身血液中的肿瘤细胞和远处转移灶疗效甚微,全身症状缓解不明显,多出现远处转移,故其远期疗效有限。因此,支气管动脉化疗栓塞必须与放疗、静脉化疗等多种治疗方法联合运用,才能取得更好的治疗效果。

狄纪君等^[7]报道中晚期中心型肺癌介入治疗与同步放疗的疗效分析,介入同步组有效率为 81.8%,中位生存期为 20.8 个月;贯序放化疗组有效率为 58.1%,中位生存期为 14.4 个月。介入治疗与同步放疗的疗效明显好于贯序放化疗。主要是由于支气管动脉化疗栓塞结合同步放疗具有协同或叠加效应。支气管动脉化疗栓塞对肿瘤细胞有直接杀伤作用,经化疗栓塞后肿瘤缩小,使照射野缩小,根据患者情况可适当增大局部照射量,达到根治性放射治疗的要求,提高远期疗效。本组研究中介入组有效率 85.9%,中位生存期 23.3 个月,对照组有效率 64.8%,中位生存期为 15.8 个月,不论是近期疗效或远期疗效介入组都明显优于对照组。

综合分析表明单纯支气管动脉化疗栓塞近期疗效肯定,而介入治疗与同步放疗结合治疗中心型肺癌,患者近期疗效及中位生成期都有提高。本文通过对 156

例中心型肺癌患者综合治疗的对照研究,介入组将支气管动脉化疗栓塞与同步放疗、静脉化疗相结合,1~3 年生存率为 79.7%、49.4%、26.6%;对照组 1~3 年生存率为 63.6%、31.2%、13.0%;介入组疗效明显高于对照组,疗效差异有显著性($P < 0.05$)。这主要是由于中晚期肺癌是全身性的疾病,局部肿块往往较大,且多侵犯邻近脏器及远处转移,放疗和介入治疗都是以局部为主的治疗方法,对转移灶疗效有限,而静脉化疗虽然是能兼顾局部与全身的治疗方法,但局部药物浓度不够,局控率不如介入治疗和放疗,因此,将支气管动脉化疗栓塞、放疗、静脉化疗结合起来治疗失去手术机会的中心型肺癌,肺癌局部控制率和患者生存率都有明显提高,具有很好的临床研究价值。

近年来,中晚期中心型肺癌的综合治疗已逐步取代单纯化疗、放疗和介入治疗。但介入治疗结合放疗、静脉化疗治疗中心型肺癌的报道较少。本治疗方案在化疗药物总剂量减少、放疗总剂量没有增加的前提下提高了疗效,且支气管化疗栓塞属于微创手术,结合同步放疗患者痛苦无明显增加,同时由于静脉给药剂量减少、周期缩短,不良反应减轻,患者的 Karnofsky 评分由术前平均 65.6 分增加至术后 88.3 分,生活质量有了明显提高。鉴于不同治疗方案选择病例肿瘤的大小、部位、分类以及分期不同,治疗效果当然会有差异,期待更多病例的报道。

参考文献:

- [1] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:648-649.
- [2] 谷铤之,殷蔚伯,刘泰福,等. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993:517.
- [3] 韩铭钧,冯敢生,杨建勇,等. 肺动脉不参与肺癌供血实验和 DSA 研究[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34(12):802-804.
- [4] 董伟华,肖湘生,李惠民,等. 支气管动脉和肺动脉多层螺旋 CT 血管造影对肺癌血供的研究[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37(7):612-614.
- [5] 秦凤展,陈振东,樊青霞,等. 肿瘤内科治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2004:481-482.
- [6] 贺继刚. 肺癌的介入治疗[J]. 临床外科杂志, 1998, 6(5):246-247.
- [7] 狄纪君,郭卫东,李慧丽,等. 中晚期中心型肺癌介入治疗与同步放疗的疗效分析[J]. 肿瘤, 2007, 27(9):53-55.
- [8] 张电波,肖湘生,欧阳强,等. 碘油化疗栓塞术治疗支气管肺癌的临床研究[J]. 临床放射学杂志, 2001, 20(10):796-798.
- [9] 周俊,袁建华,俞文强,等. 支气管动脉碘化油化疗栓塞肺癌[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16(1):32-34.

(收稿日期:2012-02-27 修回日期:2012-05-21)