

· 临床研究 ·

支气管动脉灌注化疗联合三维适形放疗同步治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效分析

李 毅¹, 侯 俊¹, 廖正银², 王 阁¹, 单锦露¹, 马俊刚¹, 余 娟¹, 王 东^{1Δ}

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042;

2. 四川大学华西医院肿瘤二科, 成都 610041)

摘要:目的 研究支气管动脉灌注化疗(BAI)联合三维适形放疗(3DCRT)治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的安全性及有效性;同时也寻求一个较好的动脉灌注化疗方案及安全剂量。方法 对50例明确诊断的NSCLC患者行BAI(盐酸吉西他滨1000mg/m², 奈达铂50mg/m²);1周后开始行肺部肿瘤3DCRT,2Gy/次;第1次介入治疗1个月后进行第2次BAI,灌注化疗结束后继续行放疗,放疗总剂量至60~70Gy/30~35f/6~7周。结果 所有患者均可评价疗效,无完全缓解病例,部分缓解25例,稳定20例,进展5例;无Ⅲ度以上毒副反应发生。结论 BAI联合3DCRT具有良好的近期治疗效果,患者耐受性良好。联合治疗具备良好的治疗前景,但远期疗效尚待进一步观察研究。

关键词:非小细胞肺癌;支气管动脉灌注化疗;三维适形放疗

中图分类号:R734.1;R730.53

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2009)24-3139-03

Efficacy of bronchial artery infusion combined with 3-dimensional conformal radiation therapy on locally advanced nonsmall-cell lung cancer

LI Yi, HOU Jun, LIAO Zheng-yin, et al.

(1. Cancer Center, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, Third Military

Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Second Department of Oncology, West China Hospital,

Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To study the safety and efficacy of bronchial artery infusion combined with 3-dimensional conformal radiation therapy on locally advanced nonsmall-cell lung cancer. **Methods** Fifty cases of nonsmall-cell lung cancer were treated by bronchial artery infusion (gemcitabine hydrochloride 1000mg/m², nedaplatin 50mg/m²); lung tumors were irradiated by 3-dimensional conformal radiation therapy at 2Gy once a day 1 week later. The same treatments were repeated 1 month after the first interventional therapy, the radiation dose ranged from 60-70Gy/30-35f /6-7 weeks. **Results** All the patients could be estimated for therapeutic effects, CR 0 cases, PR 25 cases, SD 20 cases, PD 5 cases. **Conclusion** The combination of bronchial artery infusion and 3 dimensional conformal radiation therapy has favorable recently therapeutic effects, and is well tolerated. Combined treatment has advanced therapeutic prospect, but the long-term effects need further investigation.

Key words: nonsmall-cell lung cancer; bronchial artery infusion; 3-dimensional conformal radiation therapy

肺癌是严重危害人类健康的常见恶性肿瘤,目前临床上70%的患者一旦确诊已属晚期,能手术的概率不大。目前中晚期肺癌的治疗手段主要依靠全身化疗及放疗,但5年生存率仍维持在25%~30%之间^[1]。支气管动脉灌注化疗(BAI)是不可切除的中晚期肺癌最常用的介入治疗手段。既往已有学者采用BAI联合普通放疗治疗中晚期肺癌,并取得了较好的疗效^[2-3]。随着放疗技术的提高及新的抗肿瘤药物的出现,对中晚期肺癌患者的治疗目标也提出了更高的要求,怎样使这部分患者得到合理有效的治疗,延长生存期,减少痛苦,是当前研究的难点及重点。本科室在既往学者的相关研究基础上,对2008年1~10月收治的初治中晚期肺癌患者中的50例采用BAI联合三维适形放疗(3DCRT)治疗,取得较好疗效。现将这部分病例资料报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 50例患者均经病理学和/或细胞学检查及CT影像学检查明确为中晚期非小细胞肺癌。其中男33例,女

17例,平均年龄43岁。病理类型:肺腺癌25例,鳞癌10例,腺鳞癌8例,低分化癌6例,不能确定类型的非小细胞肺癌1例;TNM分期为Ⅱ_b期13例,Ⅲ_a期21例,Ⅲ_b期14例,Ⅳ期2例。所有患者治疗结束后均随访半年至1年。

1.2 治疗方法

1.2.1 BAI方法 所有患者均于术前30min口服磷酸可待因片30mg,并静脉推注盐酸托烷司琼5mg。经BAI均采用Seldinger法行股动脉穿刺,采用5F-RLG或MIKK导管行病变侧支气管造影(造影剂为欧乃派克或威视派克,均为通用电气公司制造,300mg/mL,2mL/s,总量5mL)。造影明确支气管动脉位置及相关毗邻血管,若与脊髓动脉或肋间动脉共干,则经导管避开脊髓动脉或肋间动脉后行BAI。术中灌注化疗药物为盐酸吉西他滨(江苏豪森制药,200mg/支),奈达铂(扬州奥赛制药,10mg/支),灌注化疗药物剂量,选择按李彦豪^[4]的推荐剂量即盐酸吉西他滨1000mg/m²,奈达铂50mg/m²,动脉灌注时间大于30min。

Δ 通讯作者,电话:(023)68757151。

1.2.2 3DCRT 方法 BAI 结束后 1 周开始行肺部肿瘤适形放疗。患者仰卧位,双手交叉置头顶,真空体模固定体位,在模拟机下参考移动激光灯标出患者、体模及治疗床的相对位置,保证患者、体模及床的位置相对固定。在 CT 下以治疗体位行定位扫描,将定位重建图像输入三维治疗计划系统。采用四川大学三维治疗计划系统设计放疗计划。靶区定义按照国际辐射单位和测定委员会(ICRU)50 号文件规定标准定义,临床靶区体积(CTV)范围包括原发灶、同侧肺门及纵隔淋巴引流区,边界为 CT 片肺窗显示大体肿瘤体积(GTV)外放 1cm,由放射治疗医师及物理师共同确认。

1.2.3 疗效及毒副反应评价 疗效标准参考实体瘤近期疗效评价标准制定的实体瘤观察疗效通用标准,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。正常组织急性期放疗反应按美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)标准评价,化疗毒性按 WHO 抗癌药物急性和亚急性毒性表现及分级标准观察评价,分为 0~IV 级。

2 结果

2.1 支气管动脉造影 支气管动脉造影中见 32 例表现为富血供型(64%),影像上表现为支气管动脉增粗,分支可见增粗、迂曲,粗细不均、走行紊乱的肿瘤血管,呈网格状。实质期及静脉可见明显的圆形或类圆形肿瘤染色。18 例表现为乏血供型(36%),影像表现为肿块周围单支血管包绕,仅见细小分支伸入瘤体,肿瘤血管及染色不明显。

2.2 临床症状 经治疗后患者原有症状均有不同程度的改善,表现为胸痛减轻或消失,咳嗽、咯血减轻或停止,胸腔积液减少。

2.3 临床疗效 50 例患者在整个治疗结束后 1 个月复查胸部 CT,同时随访观察 6 个月至 1 年。50 例患者均可评价疗效,其中 CR 病例 0 例,PR 25 例,SD 20 例,PD 5 例。总有效率(CR+SD)为 90%。在 BAI 治疗中及治疗后均未出现脊髓动脉损伤、咯血、脓胸及其他脏器的损伤。

2.4 不良反应 绝大多数不良反应为胃肠道反应和骨髓抑制。恶心、呕吐 8 例(16%),按毒副反应分级均在 I~II 级;白细胞下降 10 例(20%),在 I~II 级;血小板下降 15 例(30%),在 I~II 级;上述不良反应均予以对症治疗后在 1~2d 后恢复正常。所有患者均未出现肝肾功能的相关指标异常增高。放疗中患者出现的肺部放疗反应及食管放疗反应均在 II° 以内,经常规对症治疗均能很快恢复。



图 1 穿刺活检定位 CT

2.5 典型病例 患者,男,56 岁。以咳嗽、咯痰伴右侧胸痛 1 个月为首发临床症状,在院外行胸部 CT 提示右肺占位,考虑

肺癌。入院后行经皮肺穿刺活检术,术后病理报告为腺癌。经全科讨论后意见先行 BAI,化疗后行肺部肿瘤适形放疗。患者共行 2 次 BAI(化疗药物采用盐酸吉西他滨 1.6g、奈达铂 80mg)。肺部适形放疗总剂量 60Gy·30f·6 周。治疗后 1 个月复查胸部 CT 肺部病灶明显缩小。

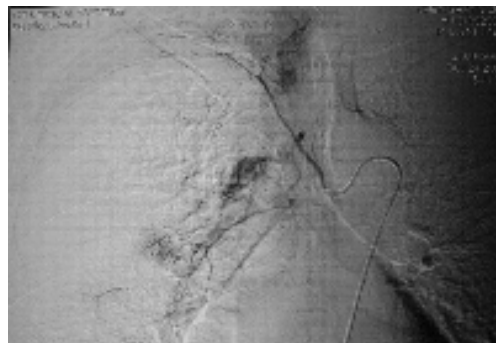


图 2 BAI

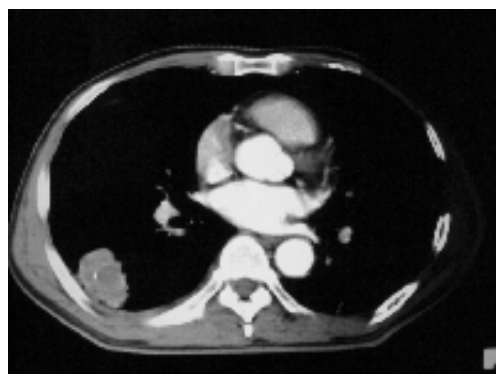


图 3 适形放疗定位 CT

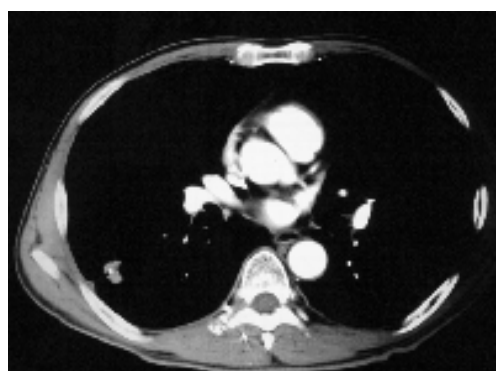


图 4 放疗后 1 个月复查 CT

3 讨论

近年来我国肺癌的发病率呈上升趋势,而 NSCLC 占原发性肺癌的 75%~80%,其中就诊时 75%~80% 已属中晚期病变。单纯全身化疗现有的化疗方案疗效仍不令人满意,中位生存期大多在 8~10 个月之间^[5-6]。国内外研究表明,单纯放射治疗 NSCLC 的中位生存期仅 9~10 个月,而同步放化疗可提高中晚期 NSCLC 的局部控制率和生存率^[7-8]。

3DCRT 是一种相对成熟的放疗技术,在局部晚期 NSCLC 放疗中得到广泛应用^[9]。Rosenzweig 等^[10]报道近期疗效可以提高 50%,其放疗并发症并不明显增加。3DCRT 技术的应用能够使高剂量区域集中,最大限度地减少正常组织的受照量,提高肿瘤的局部控制率,进一步降低了残留肿瘤细胞获得转移

能力和发生远处转移的概率^[11-12]。而常规的肺癌放疗技术往往扩大了周围正常组织的剂量,限制了肿瘤剂量的提高,增加了并发症的发生率。同时,常规放疗可有较明显的放射性肺损伤,放疗的剂量及面积受限制,尤其是联合化疗可能会加重肺损伤。故作者在放疗技术上选择 3DCRT。由于处于 S 期的肿瘤细胞对放疗不敏感,因而常成为放疗后肿瘤复发的根源^[13]。故需结合化疗对处于 S 期的细胞进行杀灭,减少复发的概率。国外已有研究证实吉西他滨联合放射治疗 III_a 及 III_b 期 NSCLC 的疾病中位进展期为 11.4 个月,中位生存期为 19.4 个月^[14]。而奈达铂与 DNA 结合后抑制其复发,可作用于细胞周期的任一时期,相对有丝分裂及 DNA 合成期杀灭作用较强, Mastsumoto 等研究显示,奈达铂加吉西他滨的抗癌效果优于卡铂加吉西他滨或顺铂加吉西他滨,且并不增加血液学毒性^[15]。基于上述研究的基础上,故作者采用此化疗方案联合 3DCRT 对中晚期 NSCLC 进行治疗。

BAI 相对于全身化疗,其最大的优势是对肺内原发病灶及区域性淋巴结转移的控制效果显著,且对临床症状的改善优于常规静脉化疗^[16]。

另外,作者还在本临床研究中发发现术中证实为富血供型中央型的肺癌患者治疗后,其病变缓解较之少血供周围型者更明显。在本组研究中 5 例患者出现病情进展,回顾其行支气管动脉造影时均属少血供型的周围型肺癌。其中 1 例患者在治疗结束后 1 周出现癌性胸水,结合其造影片及 CT 片分析,该患者正是属于少血供周围型肺癌这类,这与文献报道的结果一致^[17]。

中晚期 NSCLC 的治疗是一个综合性的连续性的治疗过程,何种治疗方式对于中晚期 NSCLC 患者的获益率更高,需进一步扩大样本量对比研究与静脉化疗同步 3DCRT 放疗的疗效。同时也需临床去寻找一个对于铂类耐药或盐酸吉西他滨耐药肺癌的一个更加有效的治疗方案。

参考文献:

- [1] 徐海峰. 肺癌支气管动脉介入治疗的现状[J]. 实用放射学杂志, 2008, 24(5): 701.
- [2] 高中度, 王国民, 许锡元, 等. 介入化疗联合放疗治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11(3): 187.
- [3] 马凯. 支气管动脉灌注化疗联合直线加速器放疗治疗中晚期肺癌疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2004, 9(4): 1437.
- [4] 李彦豪. 实用临床介入诊疗学图解[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 283.
- [5] Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer; A southwest Oncology Group trial[J]. J Clin Oncol, 2001, 19: 3210.
- [6] Lau DHM, Ryu JK, Gandara DR, et al. Twice weekly paclitaxel and radiation for stage III non-small cell lung cancer[J]. Semin Oncol, 1997, 24(4 Suppl 12): 106.
- [7] Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22: 621.
- [8] 石学军, 陈亚军, 徐炎华, 等. 三维适形放射治疗结合同步化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(3): 286.
- [9] Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(4): 1041.
- [10] Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(3): 681.
- [11] Wu KI, Jiang GI, Liao Y, et al. A phase I study of gemcitabine with concurrent radiotherapy in stage III, locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(7): 2472.
- [12] 黄少英, 罗剑云, 蔡悦成, 等. 动静脉序贯化疗与放射综合治疗肢体骨肉瘤[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11(6): 458.
- [13] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 450.
- [14] 潘宏铭, 徐农, 庚宝琴. 肿瘤内科诊治[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 272.
- [15] Cappuzzo F, Selvaggi G, Gregorc V, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction chemotherapy for patients with unresectable stage III A-bulky N2 and stage III B non-small cell lung carcinoma an Italian Lung Cancer Project Observational Study[J]. Cancer, 2003, 98(1): 128.
- [16] Matsumoto M, Takesde Y, Maki H, et al. Preclinical in vivo antitumor efficacy of nedaplatin with gemcitabine against human lung cancer[J]. Jpn J Cancer, 2001, 92(1): 51.
- [17] 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.

(收稿日期: 2009-07-13)