

光动力联合经皮氩氦系统冷消融治疗非小细胞性阻塞性肺癌

郭子倩 牛立志 何卫兵 左建生 徐克成

(广州复大肿瘤医院肺癌研究所, 广东 510300)

摘要 目的: 研究联合应用光动力疗法和经皮氩氦系统冷消融, 对不能切除性非小细胞性阻塞性肺癌的治疗价值。方法: 对因为肿瘤局部进展(按 TNM 分期为 b 期), 或因肺功能差(严重阻塞性肺疾病), 被认为是不能切除性的非小细胞性阻塞性肺癌患者 41 例, 先予静脉注射光敏剂 Photofrin 2mg/kg 或血卟啉 5mg/kg, 48 和 72 小时在支气管镜下输入 630nm 红色激光照射; 再在 B 超或 CT 引导下通过氩氦系统进行经皮冷消融。按症状、肿瘤大小和生存期判断疗效。结果: 治疗后 37 例(90.2%)主观症状改善, 症状积分明显降低, 呼吸困难改善最为明显; 支气管镜发现全部患者支气管内肿瘤均得到不同程度消融, 其中完全消失 17 例(41.5%); CT 复查发现肺内肿瘤 CR 14 例(34.1%), PR 17 例(41.5%); X 线片上原有肺不张 27 例中 8 例(29.6%)肺不张完全消失, 19 例(70.4%)肺不张减轻; 半年和 1 年生存率分别达 43.9%和 70.7%。无论光动力抑或经皮氩氦系统冷消融, 均未发生严重不良反应。结论: 联合应用光动力疗法和氩氦系统经皮冷消融, 能分别消除支气管内、外的病变, 两者相辅相成, 因而可提高不能切除性非小细胞性阻塞性肺癌的治疗效果。

关键词 非小细胞性肺癌; 光动力疗法; 氩氦系统; 冷消融

中图分类号 R730.56

发生于气管或主支气管非小细胞性阻塞性肺癌, 手术切除的机会极小, 大部分在短期内发生肺不张、感染、阻塞性肺炎等并发症, 导致病残和死亡^[1]。本院 2002 年 6 月~2004 年 4 月联合应用光动力疗法和经皮氩氦系统冷消融, 治疗不能切除性非小细胞阻塞性肺癌 41 例, 取得良好的近期效果, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 41 例中男 31 例, 女 10 例, 年龄 36~91 岁, 中位年龄 57 岁。诊断主要依赖 CT 和(或)MRI 表现; 有 26 例的诊断得到病理组织学证实, 腺癌 7 例, 鳞癌 14 例, 未分化癌 5 例。所有患者均以气短为主要症状, 活动后气促 12 例。咳嗽 40 例, 其中 12 例睡眠受到影响, 7 例有喘鸣, 9 例咯血。27 例患者 X 线片显示至少一个肺叶不张。这些患者的肿瘤或者因为局部进展(按 TNM 分期为 b 期), 或者因为肺功能差(严重阻塞性肺疾病), 被认为是不能手术切除性的。全部患者未发现肺外转移。

1.2 治疗方法 入院后一般先予光动力疗法。静脉注射光敏剂 Photofrin 2mg/kg(或血卟啉 5mg/kg, 华鼎药业), 48 小时后在支气管镜下导入光导纤维, 输入 630nm 红色激光(激光仪 PDT-630, 德国产), 72 小时后重复, 必要时 96 小时后再重复。氩氦系统冷消融在 B 超或 CT 引导下进行。在 CT 或超声定位后, 经皮插入冷冻刀, 使其顶端插入肿瘤中心区。根

据肿瘤大小可同时插入 2~3 根冷冻刀。如果肿瘤小于 2cm, 插入 1 根 2.0mm 冷冻刀即可, 如果肿瘤达 5cm 或更大, 则可插入 3~4 根冷冻刀。开动氩气, 约 20 秒后刀尖温度降至 -160℃, 持续 10~15 分钟后, 停止输入氩气, 改输氦气, 温度即升至 20℃, 4~5 分钟后再改输氩气, 0~15 分钟后再改输氦气, 如此 2 个循环后, 结束治疗。

1.3 疗效判断 临床评价: 从治疗前 1 周起, 逐日进行症状积分: 参照医学研究委员会呼吸困难标准评定呼吸困难 0~3 分, 0: 能急速地爬小山或上楼梯; 1: 不能急速但能维持正常步伐爬山或上楼梯, 持续 6 分钟以上; 2: 不能维持正常步伐行走 6 分钟以上, 需中途停顿; 3: 休息时或穿衣脱衣等轻微活动时即气促。咯血 0~4 分, 0: 无咯血, 1: 痰中带血; 2: 过去 2 周内咳血凝块, 持续 4 天或 4 天以下; 3: 持续 5 天或 5 天以上的咳血块; 4: 大量咯血, 需输血。咳嗽 0~2 分, 0: 无咳嗽; 1: 咳嗽, 不干扰睡眠; 2: 咳嗽, 影响睡眠。喘鸣: 存在抑或不存在, 系指用力吸气时听到喘鸣声, 并听到呼吸声粗大。每个月作 1 次 CT 或(和)MRI, 按症状、肿瘤大小和生存期(Kaplan Meier 法)判断疗效。

2 结果

2.1 症状改变 联合治疗后 37 例(90.2%)主观症状有不同程度改善, 症状积分治疗后明显降低(表

1)。呼吸困难的改善最为明显。喘鸣治疗前存在 23 例, 治疗后喘鸣完全消失 5 例, 喘鸣减轻 2 例。6 例咯血完全停止, 3 例咯血积分减少。有 24 例在第二次光照后, 咯出坏死组织。

表 1 各种症状治疗前后积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

症状	治疗前	治疗后
呼吸困难	1.8 $\pm$ 1.0	1.1 $\pm$ 0.9*
咯血	2.1 $\pm$ 0.8	0.5 $\pm$ 0.1**
咳嗽	1.0 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.2*

与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 肿瘤大小改变 1 个月后支气管镜复查, 全部病例的支气管内肿瘤得到不同程度消融, 其中完全消失 17 例(41.5%), 大部分消失 15 例(36.6%)。在治疗后 1~3 个月 CT 复查, 发现肺内肿瘤消失(CR) 14 例(34.1%), 缩小 50%以上(PR) 17 例(41.4%), 缩小 25%~50%(NC) 8 例(19.5%), 进展(PD) 2 例(4.9%)。X 线片上 8 例(29.6%)肺不张完全消失, 19 例(70.4%)肺不张减轻。

2.3 生存时间 随访 2~21 个月, 36 例仍生存, 其中已生存 12 个月以上 11 例, 6 个月 25 例。有 5 例在治疗后 7~18 个月内死亡, 死亡原因: 肺部感染 2 例, 肺功能衰竭 2 例, 脑转移 1 例。计算生存率 1 年 43.9%, 半年 70.7%。

2.4 不良反应 光动力治疗后有 7 例(17.1%)在光照后 48~72 小时发生咳嗽加剧, 伴气喘, 有 1 例出现呼吸急促, 紧急作支气管镜检查, 发现系肿瘤坏死组织阻塞支气管, 钳取后症状很快消失。有 3 例治疗后 1 周出现皮肤发红, 系由于过早户外活动, 接受了日照射所致, 经对症处理后好转。氩氦系统冷消融治疗后, 有 5 例出现同侧气胸, 压缩肺 30%~80%。经抽气和闭式引流后全部恢复。治疗后无大咯血或咯血加重, 或需作气管插管或辅助呼吸病例。

3 讨 论

非小细胞性阻塞性肺癌的预后甚差, 平均生存 4 个月左右。放疗局部控制率仅 35%^[2]。有一系列的方法用来消除支气管内肿瘤, 如激光烧灼、支气管内放疗, 但前者易引起出血, 甚至致命性大出血, 后者不能产生肯定效果; 更重要的是, 这些方法仅能治疗支气管内病变, 不能消除支气管外肺内病变。

应用光动力疗法目的在于消除支气管内肿瘤。

光动力是一种“器械和药物”相结合的疗法。血卟啉类光敏剂静脉注射后, 分布于全身, 但进入癌肿的光敏剂排泄慢, 以致在 48~72h 时在癌细胞与正常细胞之间形成巨大浓度梯度。在特殊波长(630nm)红激光照射下, 光敏剂被激活, 作为催化剂, 将氧气(O_2)变成氧离子($O_2^{\cdot -}$)。此种氧离子有毒性作用, 能破坏癌细胞及供应癌组织的血管, 引起癌细胞凋亡、坏死^[3]。

光动力疗法可消除肉眼能看到的或不能看到的肿瘤, 由于激光照射深度一般仅 0.5~1.0cm, 而支气管最大径仅 0.9cm, 所以最适合治疗支气管内肿瘤。McCaughan^[4]报告 175 例支气管内肿瘤应用 PDT 的治疗结果。期病例治疗后 5 年估计生存率达 93%; 进展型支气管肺癌治疗 1 个月后, 55%的病例肿瘤缩小, 49%的病例肺膨胀不全得到改善。Jones 等^[5]报告 10 例进展性 III/ 期非小细胞性肺癌患者, 接受光动力治疗后, 全部气道阻塞减轻, 支气管管径增大。原有咯血病例咯血停止, 中位生存期为光动力治疗后 5.5 个月。

应用氩氦系统冷消融旨在消除支气管外肺内肿瘤。Vernon 等^[6]应用支气管镜下冷冻, 治疗 38 例不能切除性非小细胞性肺癌, 26 例(68.4%)肿瘤缩小 50%以上, 该 26 例患者再接受放疗后, 有 17 例支气管内肿瘤完全消失。Maiwand 等^[7]对 521 例进展性阻塞性气管支气管肿瘤患者进行了支气管下冷冻治疗, 取得了改善症状, 提高生活质量的效果, 2 年生存率 15.9%。另在 15 例患者作剖胸直接冷冻, 术后中位生存期 11.6 个月(6.8~68.2)。经皮治疗支气管外肺癌已有初步经验。Dupuy 等^[8]报告在 CT 引导下作经皮射频消融治疗 4 例肺癌, 取得良好效果。经皮冷消融治疗肺癌, 尚少报道。但据其他实质性肿瘤治疗的经验^[9, 10], 提示可将这种局部靶点冷消融技术用于治疗肺癌, 而且由于冷冻范围可较大, 不会伤及大的血管, 对肺癌的治疗可能更有效和安全。本组病例全部安全地接受了经皮冷冻, 虽有 5 例并发气胸, 但均很快被控制。

联合应用光动力和氩氦系统经皮冷消融, 能分别消除支气管内、外的病变, 两者相辅相成, 显然可提高疗效。本组 41 例非小细胞性阻塞性肺癌, 经此种联合疗法治疗后, 90.2%的患者主观症状有不同程度改善, 症状积分治疗后明显降低, 呼吸困难的改善最为明显; 支气管镜复查, 发现全 (下转第 34 页)

35.5keV 的 γ 线, 可对癌肿组织实施近距离照射。Peretz 等^[4]对 98 例不能切除性胰腺癌在剖腹下作 ¹²⁵ 碘籽埋置, 平均 ¹²⁵ 碘放射性 35mCi, 最小外周剂量为 13 660 cGy, 埋置容量 53cm³, 有 27 例术后接受外照射, 27 例接受化疗, 全部中位生存期 7 个月, T₁N₀ 期接受化疗的病例中位生存期 18.5 月。

Mohiuddin 等^[9]报道 81 例不能切除性胰腺癌, 术中埋置 ¹²⁵ 碘籽, 术后予以放疗和化疗, 中位生存期 12 个月, 2 和 5 年生存率分别为 21% 和 7%。本组 13 例均为进展型胰腺癌, 不可能手术切除, 经 ¹²⁵ 碘籽局部埋置后, 69.2% 的病例腹痛改善, 38.5% 的病例腹痛几乎完全消失; 53.8% 病例肿瘤缩小。本组所有病例的治疗均在超声引导下完成, 对患者的侵袭性小, 而取得的结果与上述常规手术、放化疗的结果大体相似, 也与其他学者报道的 ¹²⁵ 碘籽术中植入联合放化疗的效果无明显差异, 提示经皮植入 ¹²⁵ 碘籽可作为不能切除性胰腺癌的治疗手段之一。

(上接第 32 页) 部患者支气管内肿瘤均得到不同程度消融, 其中 41.5% 完全消失; CT 复查发现肺内肿瘤 CR 34.1%, PR 41.4%; X 线片上, 原有肺不张的病例中 29.6% 的肺不张完全消失, 70.4% 的肺不张减轻; 半年和 1 年生存率分别达 71% 和 44%。无论光动力抑或经皮氩氦系统冷消融, 均未发生严重并发症。这一结果超过了文献报道的类似病例应用传统治疗的结果。值得重视的是, 本组病例大部分年龄较大, 有明显症状, 包括咯血、喘鸣、呼吸困难, 所有病例均经过仔细评价被认为不能手术治疗, 而且大部分病例曾经过放、化疗而失效, 如在此背景上进行评价, 则对本组病例的治疗结果应是相当满意的。

参考文献

- [1] Vaporciyan AA, Nesbitt JC, Lee JS, et al. Neoplasm of the lung. in: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al eds. Cancer Medicine [M]. 5th ed. Harcourt: Asia Pte Ltd, 2000. 1226- 1292.
- [2] Kjaer M. Radiotherapy of squamous, adeno and large cell carcinoma of the lung[J]. Cancer Treat Rev, 1982, 9: 1- 20.
- [3] 徐克成, 牛立志, 郭子倩. 光动力疗法及其在消化系肿瘤治疗中应用[J]. 胃肠病学, 2003, 8: 110- 115.

参考文献

- [1] Wolff H. Evolution of the treatment of pancreatic cancer[J]. Zentralbl Chir, 2003, 128(5): 443- 447.
- [2] Petty RD, Nicolson MC, Skaria S, et al. A Phase II study of mitomycin C, cisplatin and protracted infusional 5 - fluorouracil in advanced pancreatic carcinoma: efficacy and low toxicity[J]. Ann Oncol, 2003, 14(7): 1100- 1105.
- [3] Van Laethem JL, Demols A, Gay F, et al. Postoperative adjuvant gemcitabine and concurrent radiation after curative resection of pancreatic head carcinoma: a phase II study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(4): 974- 980.
- [4] Peretz T, Nori D, Hilaris B, et al. Treatment of primary unresectable carcinoma of the pancreas with I- 125 implantation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989, 17(5): 931- 935.
- [5] Mohiuddin M, Rosato F, Barbot D, et al. Long- term results of combined modality treatment with I- 125 implantation for carcinoma of the pancreas[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 23(2): 305- 311.
- [4] McCaughan JS Jr. Photodynamic therapy: a review[J]. Drugs Aging, 1999, 15: 49- 68.
- [5] Jones BU, Helmy M, Brenner M, et al. Photodynamic therapy for patients with advanced non- small - cell carcinoma of the lung[J]. Clin Lung Cancer, 2001, 3(1): 37- 41.
- [6] Vergnon JM, Schmitt T, Alamartine E, et al. Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non- small cell lung cancer[J]. Chest 1992, 102: 1436- 1440.
- [7] Maiwand MO, Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: clinical results and technical aspects[J]. Technol Cancer Res Treat, 2004, 3(2): 143- 50.
- [8] Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung[J]. AJR, 2000, 174: 57- 59.
- [9] 徐克成, 牛立志, 胡以则, 等. 经皮冷消融联合酒精注射治疗不能切除的肝细胞癌[J]. 中华消化杂志, 2003, 23: 544- 547.
- [10] Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterology, 2003, 9: 2686- 2689.