

全身化疗联合支气管动脉化疗栓塞术治疗老年晚期肺鳞癌的疗效观察^Δ

曹玉娟^{1*}, 曹凤¹, 王德林¹, 何山¹, 魏佳², 曹邦伟^{2#} (1. 北京大学首钢医院肿瘤科, 北京 100041; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 北京 100050)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2016)09-1156-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2016.09.002

摘要 目的:探讨全身化疗联合支气管动脉化疗栓塞术治疗老年晚期肺鳞癌的临床疗效及安全性。方法:选取2011年1月—2013年12月住院治疗的93例老年晚期肺鳞癌患者,采用SAS 8.1 PROCPLAN程序以1:1的比例生成随机分配序列,随机分为2组。治疗组患者(48例)采用全身化疗联合支气管动脉化疗栓塞术进行治疗,对照组患者(45例)行全身静脉化疗治疗。观察2组患者的治疗效果及不良反应发生情况。结果:治疗后,治疗组患者的客观有效率明显优于对照组[56.25% (27/48) vs. 44.44% (20/45)],卡氏评分明显优于对照组[(83.8 ± 8.7)分 vs. (75.7 ± 8.2)分],疾病控制率明显优于对照组[87.50% (42/48) vs. 80.00% (36/45)],1年生存率明显高于对照组[85.33% (41/48) vs. 73.67% (33/45)],2年生存率明显高于对照组[45.77% (22/48) vs. 40.67% (18/45)],差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者发生的不良反应多为骨髓抑制及恶心呕吐,均可耐受;其中治疗组患者中性粒细胞减少症、贫血及恶心呕吐的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);没有治疗相关死亡病例,且治疗组患者未出现介入治疗相关并发症。结论:全身化疗联合支气管动脉化疗栓塞术可显著改善老年晚期肺鳞癌患者的临床症状,提高近期生存率,其不良反应均可耐受。

关键词 晚期肺鳞癌;化疗;支气管动脉化疗栓塞术

Observation on Efficacy of Systemic Chemotherapy Combined with Bronchial Artery Chemoembolization in Treatment of Elderly Patients with Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma^Δ

CAO Yujuan¹, CAO Feng¹, WANG Delin¹, HE Shan¹, WEI Jia², CAO Bangwei² (1. Dept. of Oncology, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100041, China; 2. Dept. of Oncology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy and safety of systemic chemotherapy combined with bronchial artery chemoembolization in treatment of elderly patients with advanced lung squamous cell carcinoma. **METHODS:** 48 patients with advanced lung squamous cell carcinoma admitted from Jan. 2011 to Dec. 2013 were selected as the observation group, and the patients were treated with systemic chemotherapy combined with bronchial artery chemoembolization; 45 patients receiving systemic chemotherapy were set as the control group. The treatment effects and incidence of adverse drug reactions of two groups were observed. **RESULTS:** After treatment, the objective effective rate, Karnofsky score, disease control rate, one-year survival rate, two-year survival rate in observation group were significantly higher than those of control group [56.25% (27/48) vs. 44.44% (20/45)], [(83.8 ± 8.7) scores vs. (75.7 ± 8.2) scores], [87.50% (42/48) vs. 80.00% (36/45)], [85.33% (41/48) vs. 73.67% (33/45)] and [45.77% (22/48) vs. 40.67% (18/45)], with statistically significant difference ($P < 0.05$). The adverse drug reactions of two groups were mainly myelosuppression and nausea and vomiting, were well tolerable; among which the incidence of neutrophilic granulocytopenia, anemia and nausea and vomiting in observation group were significantly lower than those in control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). There were no associated deaths,

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助(No. 81272615)

* 副主任医师。研究方向:消化道肿瘤的化疗。E-mail:13691437642@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:恶性肿瘤的放化疗。E-mail:oncology@cemu.edu.cn

and no complications in observation group induced by interventional therapy. **CONCLUSIONS:** Systemic chemotherapy combined with bronchial artery chemoembolization in treatment of elderly patients with advanced lung squamous cell carcinoma can significantly improve the clinical symptoms, increase the short term survival rate and the adverse drug reactions were tolerable.

KEYWORDS Advanced lung squamous cell carcinoma; Chemotherapy; Bronchial artery chemoembolization

原发性支气管肺癌的发病率和病死率居世界和我国恶性肿瘤的首位,其中40%为肺鳞癌,其特点是生长较慢,侵袭转移也相对较晚。但由于其早期症状不明显,大多数患者发现时已处于中、晚期,导致患者5年生存率较低^[1]。随着人口老龄化,47%肺癌患者的年龄 ≥ 70 岁。以往对于晚期肺鳞癌多采用全身静脉化疗为主的综合治疗,但肿瘤缓解率较低,疗效并不满意^[2-3];且老年患者基础代谢率较低,机体储备能力差,与药物代谢关系密切的肝、肾功能不佳,以及多伴随其他疾病,故老年患者耐受性差。针对老年肺鳞癌患者的前瞻性研究较少,临床缺乏足够的循证医学证据。近年来,支气管动脉化疗栓塞技术日渐成熟,其临床应用越来越广泛^[4]。本研究观察了全身化疗联合支气管动脉化疗栓塞术治疗老年晚期肺鳞癌的临床疗效及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2011年1月—2013年12月住院治疗的93例老年晚期肺鳞癌患者,其中男性62例,女性31例;年龄60~75岁,平均(63.43 \pm 9.25)岁;肿瘤部位方面,左上叶14例,左下叶24例,右上叶25例,右下叶30例;肿瘤直径(2.5 \times 2.8)~(12.0 \times 10.0)cm;肿瘤分期均为IV期。纳入标准:(1)无手术指征并经活检病理证实为肺鳞癌;(2)有1个或1个以上可测量病灶;(3)卡氏(karnofsky, KPS)评分 > 60 分;(4)血液、心、肾功能,凝血功能检查结果显示无化疗禁忌;(5)预计生存期 > 6 个月;(6)年龄 ≥ 60 岁。排除标准:(1)有活动性出血或新发血栓性疾病、正在服用抗凝药的有出血倾向病史者;(2)活动性感染者;(3)主要脏器外科手术术后未滿6周者;(4)有脑血管疾病尚未稳定者;(5)肝功能异常者(总胆红素 > 1.5 倍正常值上限,氨基转移酶 > 2.5 倍正常值上限),肾功能异常者(血清肌酐 > 1.5 倍正常值上限),血常规异常者(中性粒细胞绝对值 $< 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数 $< 80 \times 10^9/L$,血红蛋白 $< 90 g/L$);(6)不能取得知情同意的患者。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。以 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$,根据肺鳞癌患者的总生存期、无进展生存期,用PASS软件计算样本量,单组样本量至少40例,本研究至少入组80例患者,实际入组93例患者。采用SAS 8.1 PROCPLAN程序以1:1的比例生成随机分配序列,患者被随机分为2组,治疗组48例、对照组45例。2组患者的中位年龄、性别、美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)活力状态评分及肿瘤部位等基线资料相近,具有可比性,见表1。

表1 2组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

项目	内容	治疗组(n=48)	对照组(n=48)	P
性别/例	男性/女性	33/15	29/16	0.420
年龄/岁	均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)	63.43 \pm 9.25	62.61 \pm 10.12	0.536
ECOG评分/例	0~1分/2分	25/23	23/22	0.711
肿瘤部位/例	左肺/右肺	20/27	18/28	0.852
手术情况	术后复发/未行手术	22/26	21/24	0.753

1.2 方法

(1)治疗组患者行全身化疗联合支气管动脉化疗栓塞术治疗。全身化疗:长春瑞滨25 mg/m²,静脉滴注,第1、8日。支气管动脉化疗栓塞术:采用西门子AXIOM Artis dTA大型DSA设备进行血管造影,采用改良Seldinger法进行股动脉穿刺,并留置5F导管鞘,并插入COOK 5F Cobra导管;透视下将导管头送入至降主动脉水平,注入10 mg地塞米松及止吐药,将导管头置入支气管动脉开口处,推入造影剂碘海醇(300 mg/ml)3~8 ml,速度控制为1~2 ml/s,观察支气管动脉有无食管、脊髓分支或与肋间动脉共干等情况;如无上述情况,则超选尽量靠近肿瘤的血管进行治疗;如存在上述情况,则须采用3F微导管插管至肿瘤供血动脉进行治疗;插管至靶血管后,注入奈达铂75 mg/m²,然后推入明胶海绵颗粒进行栓塞;栓塞成功后,间隔3~4周视情况进行第2次化疗栓塞术。(2)对照组患者行全身静脉化疗,使用长春瑞滨25 mg/m²、静脉滴注、第1、8日,联合给予奈达铂75 mg/m²、静脉滴注、第1、2日,3周1次,2个周期为1个疗程。

1.3 观察指标与疗效评定标准

(1)根据实体瘤疗效评价标准对近期疗效进行评定。完全缓解(complete remission, CR):目标病灶完全消失;部分缓解(partial remission, PR):肿瘤病灶长径之和较基线状态缩短 $\geq 30\%$;疾病稳定(stable disease, SD):肿瘤病灶长径之和较基线状态缩短 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$;疾病进展(progressive disease, PD):肿瘤长径较基线状态增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶。以CR率+PR率为客观有效率(objective response rate, ORR),以CR率+PR率+SD率为疾病控制率(disease control rate, DCR)。(2)采用KPS评分评估患者治疗后的生活质量,以治疗后KPS评分升高 > 10 分为生活质量提高,以治疗后KPS评分下降 > 10 分为生活质量降低,以治疗后KPS评分改变 < 10 分为生活质量无改善。(3)采用2006年美国国立癌症研究所不良事件通用评价标准3.0版对不良反应进行评定,分为I—V级。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计学软件对数据进行处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较

治疗组患者的 ORR、DCR 均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2组患者临床疗效比较

组别	CR/例 (比例/%)	PR/例 (比例/%)	SD/例 (比例/%)	PD/例 (比例/%)	ORR/%	DCR/%
治疗组(n=48)	2(4.44)	25(52.08)	15(31.25)	6(6.25)	56.25	87.50
对照组(n=45)	0(0)	20(44.44)	16(35.56)	9(20.00)	44.44	80.00

2.2 2组患者 KPS 评分、生存率比较

治疗后,治疗组患者的 KPS 评分和 1、2 年生存率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 2组患者 KPS 评分、生存率比较

组别	KPS 评分/ $(\bar{x} \pm s, \text{分})$		1 年生存		2 年生存	
	治疗前	治疗后	病例数	1 年生存率/%	病例数	2 年生存率/%
治疗组(n=48)	66.7 \pm 9.6	82.8 \pm 8.7	41	85.33	22	45.77
对照组(n=45)	62.5 \pm 8.8	75.7 \pm 8.2	33	73.67	18	40.67
P	0.045	0.043		0.046		0.046

2.3 2组患者症状改善率比较

2 组患者症状改善率比较见表 4。

表 4 2组患者症状改善率比较(%)

组别	咳嗽	咳痰	胸闷	胸痛	咯血	发热	肺不张
治疗组(n=48)	82.40	87.50	66.70	61.60	81.20	50.30	66.70
对照组(n=48)	78.90	82.30	60.50	60.00	80.00	50.00	65.20
P	0.033	0.045	0.538	0.564	0.675	0.785	0.569

2.4 2组患者不良反应发生情况比较

2 组患者对发生的不良反应均可耐受,最常见的不良反应为骨髓抑制及恶心、呕吐。治疗组患者中性粒细胞计数降低,贫血及恶心、呕吐发生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。无治疗相关死亡病例,治疗组患者未出现介入治疗相关并发症,未观察到患者出现明显异位栓塞症状。

3 讨论

晚期肺癌的治疗目的在于延长患者的生存期、减轻或控制临床症状、改善患者的生活质量,多采用化疗为主的综合治疗,较合理的局部治疗方案对提高疗效具有一定的作用。对于传统静脉化疗方式而言,肿瘤局部药物浓度过低往往是导致化疗失败的重要原因之一。随着医学科学的发展,动脉灌注化疗引起了越来越多学者的关注,通过动脉导管将化疗药直接注入肿瘤供血的动脉,可在肿瘤局部产生较高的药物浓

度,对肿瘤细胞产生更为直接的杀灭作用。既往研究结果显示,使用支气管动脉化疗栓塞术等介入方法治疗肺癌,虽然可提高对肺癌原发灶的疗效,但由于晚期患者常存在远处转移灶,其远期疗效不如静脉化疗^[4-5]。因此,联合应用支气管动脉化疗栓塞术与静脉化疗治疗肺癌,可以同时提高近期及远期疗效^[6-7]。

本研究结果显示,治疗组患者的 ORR 为 56.25%,DCR 为 87.50%,1、2 年生存率分别为 85.33%、45.77%,均明显高于对照组的 44.44%、80.00%、73.67%、40.67%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。说明采用全身化疗联合支气管动脉化疗栓塞术治疗老年晚期肺鳞癌,肺癌局部控制率和患者生存率获得了同步提高,在化疗药总剂量减少的前提下提高了疗效,且支气管动脉化疗栓塞术属于微创手术,结合同步化疗,可不增加患者的不良反应。治疗组患者的 KPS 评分由治疗前的(66.7 \pm 9.6)分增至治疗后的(82.8 \pm 8.7)分,说明患者的生活质量有了明显提高。

综上所述,采用全身化疗联合支气管动脉化疗栓塞术治疗老年晚期肺鳞癌,在短期内可有效抑制肿瘤生长,改善患者的临床症状,不良反应发生率低,是一种安全、有效的治疗手段。但本研究纳入病例肿瘤的大小、部位、分类及分期存在不同,治疗效果会有所差异,同时随访时间有限,期待未来大样本研究的进一步验证。

参考文献

- [1] Lanuti M. Surgical management of oligometastatic non-small cell lung cancer[J]. Thorac Surg Clin,2016,26(3):287-294.
- [2] Kuribayashi K, Funaguchi N, Nakano T. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with a focus on squamous cell carcinoma [J]. J Cancer Res Ther,2016,12(2):528-534.
- [3] Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances[J]. Transl Lung Cancer Res,2016,5(3):288-300.
- [4] Vogl TJ, Shafinaderi M, Zangos S, et al. Regional chemotherapy of the lung: transpulmonary chemoembolization in malignant lung tumors[J]. Semin Intervent Radiol,2013,30(2):176-184.
- [5] 宁志方,陶智慧,刘施乾,等. 支气管动脉化疗栓塞术治疗非小细胞肺癌 30 例疗效分析[J]. 临床肺科杂志,2014,19(4):717-719.
- [6] Kennoki N, Hori S, Yuki T, et al. Trans-arterial chemoembolization therapy for refractory advanced non-small cell lung cancer with spherical embolic material—a single case report [J]. Gan To Kagaku Ryoho,2015,42(12):1827-1829.
- [7] Sullivan DR, Ganzini L, Lopez-Chavez A, et al. Association of patient characteristics with chemotherapy receipt among depressed and non-depressed patients with non-small cell lung cancer [J]. Psychooncology,2014,23(11):1318-1322.

(收稿日期:2016-08-03)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》杂志微信公众号

