

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)11-1011-04

³²P 玻璃微球经支气管动脉栓塞内照射治疗中晚期肺癌的对比研究

陈张琴¹, 吴昌归¹, 逄新宇¹, 戴艳丽¹, 李树钧¹, 贺宏德², 孙立军²(第四军医大学西京医院: ¹呼吸内科, ²放射科 陕西 西安 710033)

Comparative study of bronchi artery radioembolization with phosphorus-32 glass microspheres and interventional chemotherapy alone in patients with intermediate and advanced lung cancer

CHEN Zhang-Qin¹, WU Chang-Gui¹, FENG Xin-Yu¹, DAI Yan-Li¹, LI Shu-Jun¹, HE Hong-De², SUN Li-Jun²¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Radiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

【Abstract】 AIM: To compare the clinical effects of interventional chemotherapy combined with bronchi artery radioembolization with phosphorus-32 glass microspheres (³²P-GMS) and the effects of interventional chemotherapy on patients with advanced lung cancer. **METHODS:** A total of 48 patients with intermediate and advanced lung cancer were enrolled in the study, including 9 adenocarcinoma cases, 24 squamous carcinoma cases, 1 adenosquamous carcinoma and 14 small cell lung carcinoma cases. All the patients received 2 cycles of systemic chemotherapy [cyclophosphamide adrimycin platinum (CAP) remedy for non-small cell lung cancer (NSCLC) and VP-16 platinum (EP) for small cell lung cancer (SCLC)] and were randomized into the experimental group and control group by order of their admission. At the fourth week after the second cycle, the experimental group was given interventional chemotherapy (CAP) combined with bronchi artery radioembolism with ³²P-GMS, while the control group was only treated by interventional chemotherapy (CAP) alone. **RESULTS:** In the experimental group, 21% (5/24) achieved complete remission (CR), 62% (15/24) achieved partial remission (PR), 12% (3/24) had no real changes and 1 patient deteriorated (4%). The overall response (CR + PR) rate

was 83% (20/24). However, in the control group, 8% (2/24) achieved CR, 42% (10/24) CR, 33% (8/24) had no real changes and 4 patients deteriorated (17%). The overall response (CR + PR) rate was 50% (12/24). The differences of overall response rate between the two groups were statistically significant (83% vs 50%, $\chi^2 = 6.00$, $P = 0.01$). The incidence of major postoperative complications in both groups was of no significant difference (8% vs 17%, $P = 0.666$). **CONCLUSION:** The short-term effect of chemotherapy combined with bronchi artery radioembolization with ³²P-GMS is better than that of chemotherapy alone. But the incidence of major side effects in both groups is of no significant difference.

【Keywords】 ³²P-GMS; carcinoma, bronchogenic; lung neoplasms; radioembolization; brachytherapy

【摘要】目的:评价介入化疗合并³²P玻璃微球(phosphorus-32 glass microspheres, ³²P-GMS)经支气管动脉栓塞内照射治疗支气管肺癌与单纯介入化疗的疗效。方法:将支气管肺癌48(腺癌9、鳞癌24、腺鳞癌1和小细胞肺癌14)例按入院先后顺序随机分为两组。内放射治疗组在全身化疗2个周期后4wk行支气管动脉灌注化疗和³²P-GMS经支气管动脉栓塞内照射治疗,传统治疗组在全身化疗2个周期后4wk经支气管动脉灌注化疗。两组的全身化疗方案一致。结果:内放射治疗组完全缓解(CR)5例(21%),部分缓解(PR)15例(62%),稳定(SD)3例(12%),进展(PD)1例(4%),有效率(CR + PR)83%(20/24),而传统治疗组CR2例(8%),PR10例(42%),SD8例(33%),PD4例(17%),RR12例(50%)。两组差异明显(83% vs 50%, $\chi^2 = 6.00$, $P = 0.01$)。而两组术后并发症的发生率无显著差异(8% vs 17%, $P = 0.666$)。结论:³²P-GMS经支气管动脉栓塞内照射治疗支气管肺癌的近期疗效优于传统介入组,而不良反应发生率与传统方法无差异。

【关键词】 ³²P玻璃微球;癌;支气管原支;肺肿瘤;放射性栓塞;近距离放射疗法

【中图分类号】 R655.3 **【文献标识码】** A

0 引言

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在不断升高。手术是主要治疗方法之一,然而相当一部分患者失去了手术机会或不适合手术^[1]。经支气管动脉灌注化疗逐渐成为常规治疗,但

收稿日期 2005-03-04; 修回日期 2005-04-26

通讯作者 吴昌归。Tel. (029) 83375237 Email. changgui@fmmu.edu.cn

作者简介 陈张琴(1970-),女(汉族)陕西省澄城县人。硕士生(导师 吴昌归)主治医师。现在陕西省第二人民医院呼吸内科工作。Tel.

(029) 87449704 Ext. 3072 Email. chen-zhangqin@126.com

其安全性和疗效均有一定限度^[2]。近年来,核素微球因具有内放射和血管栓塞的双重效应而用于临床治疗肝癌,并取得了一定疗效^[3],但有关该方法对肺癌的疗效如何的报道很少。我们就³²P-GMS经支气管动脉栓塞内照射治疗合并介入化疗与单纯介入化疗对中晚期肺癌患者的疗效及安全性进行对比观察。

1 对象和方法

1.1 对象 2003-10/2004-04在西京医院就诊的肺癌患者48(男33,女15)例,年龄39~69(52.1±5.6)岁。均经病理确诊,其中腺癌9例,鳞癌24例,腺鳞癌1例,小细胞肺癌(SCLC)14例;Ⅱb期13例,Ⅲa期16例,Ⅲb期19例。Karnofsky评分≥70分,预期生存期>6 mo,血液学、心脏、肝肾功能基本正常,无严重未控制的内科疾病和感染,无第二个未治愈的肿瘤,未参加其他临床研究,未同时使用其他抗肿瘤药物、免疫治疗和放疗。

1.2 方法

1.2.1 分组和治疗方案设计 将患者按入院顺序随机分成2组,即内放射治疗组和传统治疗组。内放射治疗组在全身化疗2个周期后4 wk行支气管动脉灌注化疗和³²P-GMS经支气管动脉栓塞内照射治疗;传统治疗组在全身化疗2个周期后4 wk经支气管动脉灌注化疗。两组的全身化疗方案一致,即非小细胞肺癌采用CAP方案(环磷酰胺400 mg/m²,阿霉素40 mg/m²,顺铂40 mg/m²,均在第1日使用),小细胞肺癌采用EP方案(VP-16 120 mg/m²,分别于第1,3,5日静脉滴注,顺铂60 mg/m²,于第1日静脉滴注并水化)。1个疗程为4 wk。局部治疗后4 wk评价疗效。依据WTO实体瘤疗效标准评价近期疗效。疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。治疗有效率(RR)为CR+PR例数占总例数的百分比。比较治疗后临床情况改善、并发症发生情

况。治疗方案及流程经第四军医大学西京医院人体试验委员会通过,并由受试者或其法定代理人签署知情同意书。

1.2.2 局部介入治疗 以Seldinger技术穿刺股动脉,用5F-RLG或Cobra导管插管至患侧支气管动脉,经数字式减法血管描记法(DSA)血管造影证实导管到达靶动脉后,越过与支气管动脉共干的肋间动脉、脊髓动脉或非肿瘤供血的支气管动脉的分支,超选择插管至支气管动脉的肿瘤供血分支,经导管灌注化疗药物(DDP 60 mg/m²,CTX 600 mg/m²)后,缓慢注射³²P-GMS与超液态碘油混悬液。配制方法为³²P-GMS与超液态碘油以100 mg:1 mL振荡混合后注入,术后立即行DSA。

1.2.3 栓塞治疗 ³²P-GMS由中国核动力研究设计院与华西医科大学共同研制。成品呈棕色、细干粉末状,体内不降解,释放纯β射线,平均能量0.7 Mev(最大能量1.71 Mev),软组织内平均射程0.3 cm(最大射程0.8 cm),物理半衰期14.3 d,热球粒径45~75 μm,密度2.0~2.5 g/cm³,1 mo内³²P释放率<0.1%。出炉时比活度(5.48~38.07)×10⁸ Bq/g,使用时比活度(3.92±3.66)×10⁸ Bq/g。剂量估算按公式:Dt=34.6×T×C×∑Δi(1-E^{-0.693vT})×cGy。同时³²P-GMS用量参照肝癌的动物实验^[4]及临床研究^[5]的安全剂量,平均用量(1.73±0.72)×10⁸ Bq,相当于栓塞靶肺吸收内放射剂量平均76.3±54.0(30.0~149.2) Gy。

统计学处理:采用χ²检验、Fisher确切概率法、t检验和等级资料秩和检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 两组病例一般情况比较 两组病例的一般情况比较无显著差异(Tab 1, P>0.05)。

表1 两组病例一般情况比较

Tab 1 Comparison of general data of patients in two groups

Group	n	Sex		Age $\bar{x} \pm s$	KPS score $\bar{x} \pm s$	Tissue type		Clinical stage		
		Male	Female			NSCLC	SCLC	Ⅱb	Ⅲa	Ⅲb
Experimental	24	18	6	48.1±5.3	75.0±3.5	18	6	6	7	11
Control	24	15	9	45.5±4.5	79.0±4.7	16	8	7	9	8

KPS Karnofsky performance score; NSCLC non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer.

2.2 临床近期疗效 内放射治疗组的RR优于传统治疗组(83.0% vs 50.0%, χ²=6.00, P=0.01, Tab 2)。在内放射治疗组的18例非小细胞肺癌(NSCLC)

患者中,CR 2例(11%),PR 13例(72%);而6例SCLC患者中,CR 2例(33%),PR 3例(50%)。在对照组的16例NSCLC患者中,PR 7例(44%),无CR

病例,而8例SCLC患者中,CR 2例(25%),PR 3例(37%)。两种方法对NSCLC的疗效比较,内放射治疗组明显优于传统治疗组($P=0.0299$),而两方法对SCLC的疗效相近($P=1.0000$)。经过治疗后患者的临床症状得到不同程度的改善,生活质量有所提高。

表2 两种疗法对肺癌的疗效比较

Tab 2 Comparison of response rate between two groups

Group	[n=24, n(%)]				
	CR	PR	SD	PD	RR
Experimental	5(20.8%)	15(62.5%)	3(12.5%)	1(4.2%)	20(83.3%) ^b
Control	2(8.3%)	10(41.7%)	8(33.3%)	4(16.7%)	12(50.0%)

^b $P < 0.01$ vs control. CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; RR: response rate.

2.3 毒副作用 两种方案对白细胞、血小板和红细胞的抑制作用无明显统计学差异(P 均 >0.05),且均为I~II度,部分患者无血液学异常。部分患者出现I,II恶心、呕吐,经对症处理均可很快减轻。内放射治疗组有3例出现轻度转氨酶升高,2例血清肌酐或血尿素氮稍高于正常,1例出现腹痛、腹泻。传统治疗组中有1例出现轻度转氨酶升高,2例出现腹痛、腹泻。两组间无统计学差异($P > 0.05$, Tab 3)。

表3 两种方案毒性反应对比

Tab 3 Toxicity between two administration protocols (n=24)

Toxicity	Experimental group					Control group				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
Leukopenia	12	8	4	0	0	14	7	3	0	0
Thrombocytopenia	12	7	5	0	0	10	9	5	0	0
Anaemia	16	4	4	0	0	12	7	5	0	0
Nausea and vomiting	6	8	10	0	0	4	10	8	2	0

2.4 并发症 内放射治疗组和传统治疗组的肋间动脉缺血症发生率分别为8%(2/24)和17%(4/24),主要表现为局部胸壁隐痛,多在3~5d内自行缓解。内放射治疗组有1例并发脊髓缺血损伤,表现为下肢感觉减退、运动轻度障碍,经扩血管和激素治疗后逐渐缓解,未见其他异位栓塞症状和放射性肺炎等并发症。

3 讨论

国内有采用同位素微粒瘤体内植入^[6]或经支气管镜介入气道腔内后装放射治疗肺癌的报道^[7],但尚未见应用³²P-GMS经支气管动脉栓塞内照射治疗

肺癌的资料。我们借鉴³²P-GMS在肝癌中的临床应用,对24例晚期肺癌行介入化疗合并³²P-GMS支气管动脉栓塞内照射治疗,取得一定效果。对于肺癌的核素介入治疗,以前均是采用释放 γ 射线的核素,由于 γ 射线射程较长,对非靶组织的损伤及环境危害较大。为了提高肿瘤内照射的剂量,降低全身剂量,近年来多采用释放 β 射线的³²P作为标记核素来替代,且由于³²P半衰期(14.3d)适中,更便于临床使用。

我们的研究显示,内放射治疗组的治疗有效率为50%,与文献报道的传统灌注化疗有效率(51.9%~53.1%)接近^[8],其近期有效率为83.3%,显著优于传统治疗组。两种不同局部治疗方案对SCLC病例的疗效似乎均高于对NSCLC病例的疗效,这可能与其对抗癌药或放射线照射敏感性较高相关,但病例数尚少,有待进一步观察。与传统灌注化疗相比,由于³²P-GMS与超液化碘油混合后具有双重作用,即³²P-GMS的栓塞作用和其放射性内照射作用,在理论上其疗效应优于单纯局部灌注化疗者。介入治疗术后的CT随访显示,除肿瘤缩小外,³²P-GMS碘油混悬剂肺癌组织内有不同程度沉积。Najarian等^[9]发现超液化碘油与抗癌药混合局部灌注化疗后肿瘤血管支大多减少,部分闭塞,而单纯灌注化疗药者局部作用有限。

我们发现传统治疗组的并发症多为共干的肋间动脉一过性缺血症状,无栓塞表现,3~5d可自行缓解。由于DSA所能显示的是直径0.5mm以上的血管,故³²P-GMS可能通过尚未显影的微小分支而栓塞脊髓、食管终末血管支,因而有一定风险。为了提高疗效,减少并发症的发生,³²P-GMS的高选择性栓塞介入化疗术显得非常重要。同时,在操作过程中切忌过分栓塞,适可而止。栓塞过度或栓塞过快时由于栓塞材料返流入可能存在的脊髓支而致异位栓塞。我们用微导管超选择性插管,仅发现1例出现脊髓损伤,且经积极治疗后完全恢复,大大减少了肋间动脉栓塞引起的剧烈疼痛和脊髓损伤等严重并发症,手术安全性大大提高。且³²P-GMS与碘油混合后具有良好的透视下的可视性,便于调节导管位置和控制注药速度,防止误栓,进一步提高了安全性。我们的研究结果显示术后两组并发症发生率无显著性差异($P > 0.05$),进一步证明了内放射治疗的可实施性和安全性。而且未发现严重的副作用及并发症,患者耐受性好,可操作性强。因此,³²P-GMS经支气管动脉超选择性栓塞内照射治疗肺癌有望成为一种安全有效的核素治疗肺癌的方法,在临床推广应用。

【参考文献】

- [1] Cady B, Jenkin RL, Steele GD, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: A critical and improvable determinant of outcome [J]. *Ann Surg*, 1998 227: 566-571.
- [2] 顾建平, 何旭, 陈亮, 等. 超选择性支气管动脉栓塞化疗治疗肺癌 [J]. *中华放射学杂志*, 2003 37(10): 908-911.
Gu JP, He X, Chen L, et al. Superselective bronchial artery chemoembolization in the treatment of lung cancer [J]. *Chin J Radiol*, 2003 37(10): 908-911.
- [3] 曹贵文, 李广宙, 刘志翔, 等. 肝动脉化疗栓塞及注射无水乙醇、³²P-玻璃微球治疗原发性肝癌的临床研究 [J]. *中华放射学杂志*, 1998 32(10): 667-669.
Cao GW, Li GZ, Liu ZX, et al. Clinical research on treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter artery chemoembolization combined with percutaneous ethanol and ³²P-glass microspheres injection under ultrasound guidance [J]. *Chin J Radiol*, 1998; 32(10): 667-669.
- [4] 刘璐, 孙文豪, 吴复平, 等. ³²磷玻璃微球区域给药治疗肝癌的实验研究和组织吸收剂量估算 [J]. *南京铁道医学院学报*, 1997 16(4): 223-226.
Liu L, Sun WH, Wu FP, et al. An experimental study of liver cancer through local administration of Phosphorus-32 glass microspheres and estimation of tissue-absorbed dose [J]. *J Nanjing Railway Med Coll*, 1997 16(4): 223-226.
- [5] 严律南, 李立, 陈晓理, 等. ³²磷-玻璃微球肝动脉灌注治疗晚期肝癌的初步应用 [J]. *中华外科杂志*, 1996; 34(9): 526-529.
Yan LN, Li L, Chen XL, et al. Radioembolization with ³²P-labelled glass microspheres for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Surg*, 1996; 34(9): 526-529.
- [6] 张建平, 吴关慧, 侯文浩, 等. ¹²⁵I 籽插植法组织间近距离内放疗疗效观察 [J]. *上海医学*, 2001; 24(6): 382-383.
Zhang JP, Wu GH, Hou WH, et al. Clinical evaluation of intraoperation radiotherapy with percutaneous iodine 125 seed implantation [J]. *Shanghai Med J*, 2001 24(6): 382-383.
- [7] 罗祖炎, 刘子江, 章照道, 等. 支气管动脉灌注与高剂量率支气管腔内放疗联合治疗非小细胞肺癌 [附 27 例报道] [J]. *临床放射学杂志*, 1999; 18(10): 611-614.
Luo ZY, Liu ZJ, Zhang XD, et al. Bronchial artery infusion in combination with high dose rate intrabronchial brachytherapy with remote after loading technique for non small cell lung cancer [J]. *J Clin Radiol*, 1999 18(10): 611-614.
- [8] 苏明涛, 曾维英, 陈裕日, 等. EAP 和 CAP 方案介入治疗晚期非小细胞肺癌的效果比较 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2001 8(4): 57-59.
Su MT, Zheng WY, Chen YM, et al. A comparison of the therapeutic of EAP regimen and CAP regimen for interventional treatment of advanced non small cell lung cancer [J]. *Chin J Clin Oncol Rehabil*, 2001; 8(4): 57-59.
- [9] Najarian KE, Morris CS. Arterial embolization in the chest [J]. *J Thorac Imaging*, 1998 13(2): 93-104.

编辑 王睿

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2005)11-1014-01

例 死亡 10 例, 住院死亡率 4.2%。

慢性心力衰竭 238 例药物的治疗

周振明, 张玲, 陈进业, 田辉

(城固县医院内一科 陕西 城固 723200)

【关键词】心力衰竭 药物治疗

【中图分类号】R541 【文献标识码】B

1 临床资料 2003-01/2004-12 住院慢性心力衰竭(CHF) 238(男 164, 女 74)例, 年龄 32~96(平均 64.9)岁, 冠心病 165 例, 高心病 15 例, 肺心病 12 例, 风心病 41 例, 先心病 3 例, 扩张型心肌病 2 例, 合并糖尿病 17 例, 高血压 53 例, 肺部感染 178 例, 其他疾病 29 例。心功能 NYHA 分级 II~IV 级。入院后立即给予半卧位、吸氧等心衰常规处理, 并根据心脏病性质及并发症分别给予相应治疗, 如扩冠、调脂、降血压、降血糖、抗感染等。使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) 198 例(使用率 83.2%); β -受体阻断剂 82 例(34.4%); 醛固酮拮抗剂(螺内酯) 187 例(78.6%); 利尿剂 203 例(不含螺内酯, 85.3%); 洋地黄类 175 例, 使用率 73.53%。其中单纯 ACEI [含与利尿剂或(及)洋地黄类合用者, 下同] 21 例; 单纯 β -B 7 例; 单纯螺内酯 23 例; ACEI + 螺内酯 102 例; ACE + β -受体阻断剂 + 螺内酯 56 例; ACEI + β -受体阻断剂 19 例; β -受体阻剂 + 螺内酯 4 例。个别病例曾针对心衰短暂使用非洋地黄类正性肌力药多巴酚丁胺及硝酸酯类药物。好转 226 例, 恶化 1

2 讨论 2001-12 美国心脏病学会(ACC)发表了 CHF 治疗指南, 我国中华医学会心血管病分会也于 2002 年在中华心血管病杂志上发表了 CHF 规范治疗指南。我国不少医院, 尤其是基层(二级及以下)医院的 CHF 药物治疗现状和指南所推荐的最适治疗存在不小的差距。2001 年上海市心力衰竭调查协作组报告上海市 852 例稳定性 CHF 患者门诊问卷调查结果, ACE-I 类药物、 β -受体阻断剂、地高辛和利尿剂的使用率分别为 61.0%、27.2%、59.5% 和 50.3%^[1]。2003 年钟桃娟等^[2]报道显示治疗 CHF 的药物以利尿剂、硝酸酯类及洋地黄类使用最多, 至 2001 年, ACEI 使用率达 71%, β -受体阻滞剂使用率达 32%, 血管紧张素受体拮抗剂(ARB)使用率达 22%。我们认为, 我国基层医院 CHF 药物治疗现状令人忧虑。本组 ACEI、 β -受体阻滞剂、螺内酯、利尿剂及洋地黄的使用率高于钟桃娟等所报道的结果, 表明心衰药物治疗有了新的改进。ARB 的作用是受体水平的阻滞, 从而抑制了肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 可替代 ACEI^[3]。必须强调, ACEI、 β -受体阻滞剂在不同患者均存在量效关系, 应从小剂量开始, 达到可耐受的最大有效剂量(靶剂量), 应根据循证医学研究所推荐的相应药物品种及剂量使用。

【参考文献】

- [1] 上海市心力衰竭调查协作组. 上海市稳定性心力衰竭患者药物治疗现状调查 [J]. *中华心血管病杂志*, 2001 29: 644-648.
- [2] 钟桃娟, 伍卫, 刘泽生, 等. 20 年间慢性心力衰竭药物治疗的变迁 [J]. *中国循环杂志*, 2003 18: 372.
- [3] 沈潞华. 心力衰竭治疗的进展 [J]. *中国循环杂志*, 2004 19: 153-155.

收稿日期 2005-05-20; 修回日期 2005-06-08

作者简介: 周振明(1950-) 男(汉族), 陕西省城固县人, 副主任医师。

Tel. (0916) 7212639

编辑 潘伯荣