

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 吉西他滨、顺铂动静脉联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效分析

含笑, 曹建民, 史东宏, 刘云峰

【摘要】目的 探讨选择性经支气管动脉灌注(BAI)吉西他滨、顺铂结合吉西他滨静脉化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效;方法 随机选择 60 例经病理证实的原发性晚期 NSCLC 初治病例行 GP 方案(吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> BAI d1,顺铂 50 mg/m<sup>2</sup> BAI d1;吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 d8)治疗。结果 在可评价的 60 例患者中,CR 3 例,PR 35 例,SD 17 例,PD 5 例,总有效率 63%。其中腺癌 22 例,有效率 45%;鳞癌 38 例,有效率 74%( $P < 0.05$ );中央型 37 例,有效率 73%;周围型 23 例,有效率 48%( $P < 0.05$ )。结论 GP 方案经动静脉联合化疗治疗晚期 NSCLC 的近期效果确切,疗效与肿瘤的解剖部位、病理分型有明显相关性。

【关键词】非小细胞性肺癌;吉西他滨;顺铂;近期疗效

中图分类号:R 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-02-0119-04

**Bronchial artery infusion of Gemcitabine and Cisplatin combined with systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: its short-term efficacy** HAN Xiao, CAO Jian-min, SHI Dong-hong, LIU Yun-feng. Medical Imaging Center, Hefei Municipal Third People's Hospital, Hefei, Anhui Province 230000, China

Corresponding author: HAN Xiao, E-mail: hanxiao@yahoo.cn

【Abstract】Objective To assess the short-term efficacy of bronchial artery infusion (BAI) of Gemcitabine (GEM) plus Cisplatin (DDP) combined with systemic chemotherapy of GEM for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods A total of 60 patients with pathologically proved primary NSCLC were randomly selected. BAI with GEM (1 000 mg/m<sup>2</sup>) and DDP (DDP 50 mg/m<sup>2</sup>) was performed on the first day, and systemic chemotherapy of GEM (1 000 mg/m<sup>2</sup>) was carried out on the eighth day. The clinical results were analyzed. Results Of the 60 patients, CR, PR, SD and PD were obtained in 3, 35, 17 and 5, respectively, with an overall effective rate of 63%. Twenty-two patients had adenocarcinoma and the effective rate of them was 45%. Thirty-eight patients had squamous cell carcinoma and their effective rate was 74%. The difference in the effective rate between the above two pathologic types was significant ( $P < 0.05$ ). Central type lung cancer was seen in 37 cases, their effective rate was 73%. The peripheral type lung cancer was seen in the remaining 23 patients and the effective rate was 48%. The difference in the effective rate was statistically significant between the central type and the peripheral type ( $P < 0.05$ ). Conclusion The combination of bronchial artery infusion with systemic chemotherapy by using GP plan is an effective, feasible approach in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. The short-term efficacy of the treatment bears a close relationship to the anatomical location and pathological type of the cancer. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 119-122)

【Key words】non-small cell lung cancer; Gemcitabine; Cisplatin; short-term efficacy

肺癌是严重威胁人类健康和生命的疾病,近年来其发病率逐年上升,已成为最常见的恶性肿瘤之

一。肝癌发病隐匿,很多患者一经诊断多属Ⅲ、Ⅳ期,已失去手术机会。自 20 世纪 80 年代以来经支气管动脉药物灌注(bronchial artery infusion, BAI)治疗中晚期肺癌应用日趋增多,近期疗效已被肯定<sup>[1]</sup>;而吉西他滨联合顺铂静脉化疗方案已被 NCCN 指南确定为晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的一线化疗方案。

作者单位:230000 安徽 合肥市第三人民医院影像中心(含笑、刘云峰);解放军南京军区南京总医院医学影像科(曹建民、史东宏)

通信作者:含笑 E-mail: hanxiao1202@yahoo.cn

本文随机抽取南京军区南京总医院 2009 年 5 月—2011 年 6 月 60 例行 GP 方案(吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 顺铂 50 mg/m<sup>2</sup> BAI d1; 吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 d8)经动静脉联合化疗治疗的晚期 NSCLC 患者, 回顾性分析其近期疗效, 病理和解剖分型与近期疗效的关系, 以及该治疗方案的不良反应情况。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

60 例患者均经支气管镜或经皮肺穿刺病理学确诊。所有患者均为肺部原发性病变, 初发病例, 分期均为Ⅲ、Ⅳ期, 已失去手术机会, 无介入手术及化疗禁忌证, Karnofsky 评分在 60 分以上, ECOG 评分 < 2, 预计生存期大于 3 个月。60 例中男 45 例, 女 15 例; 年龄 34 ~ 85 岁, 中位年龄 66 岁; 其中鳞癌 38 例、腺癌 22 例; 中央型 37 例、周围型 23 例。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 在 DSA 引导下第 1 天行 BAI 化疗, 采用改良 Seldinger 法经股动脉穿刺插管, 在透视下寻找患侧支气管动脉, 将导管头端送至 4 ~ 6 胸椎水平, 即在左主支气管上下寻找支气管动脉开口, 插管成功后行 DSA 造影, 如证实为肿瘤供血支气管动脉, 确认无脊髓动脉共干后分别将稀释好的化疗药物(顺铂 50 mg/m<sup>2</sup>, 常用量 90 mg; 吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 常用量 1.6 g) 缓慢注入。灌注后退管至腹主动脉注入地塞米松 10 mg、昂丹司琼 8 mg 或阿扎司琼 10 mg。拔出导管后局部压迫穿刺点 15 min, 绷带加压包扎, 穿刺侧肢体伸直、制动 8 h, 观察血压、脉搏、呼吸、心率等生命体征。第 8 天行吉西他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>, 常用量 1.6 g) 静脉滴注化疗。动静脉化疗过程中所有病例均行水化、护肝、抑酸等对症处理。从 BAI 化疗起 4 周为 1 个周期, 治疗 2 个周期后评价疗效。

**1.2.2 分期标准** 根据国际抗癌联盟(UICC)肺癌 TNM 分期第 7 版为标准。

**1.2.3 评价标准** 根据 1999 年 ASCO 会议颁布的新的实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), 疗效分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD), 进展(PD)。总有效率(RR)为 CR + PR。

不良反应按照 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准进行评价。

### 1.3 统计学处理

使用 SPSS13.0 统计软件, 采用  $\chi^2$  检验, 以  $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

全部 60 例患者均成功找到肿瘤供血支气管动脉, 顺利完成 GP 方案动静脉联合化疗。治疗 2 个周期后行胸部 CT 检查评估疗效, 其中 CR 3 例, PR 35 例, SD 17 例, PD 5 例, RR 共有 38 例, 总有效率约为 63%。

### 2.2 解剖分型与疗效的关系

中央型肺癌总有效率 73%, 周围型肺癌有效率 48%, 经完全随机设计下两组频数分布的  $\chi^2$  检验,  $\chi^2 = 3.862$ ,  $P = 0.049$ , 两者间差异有统计学意义。说明 GP 方案动静脉联合化疗治疗晚期 NSCLC 时, 中央型肺癌近期疗效优于周围型肺癌(见表 1)。

表 1 中央型、周围型肺癌与 GP 方案动静脉联合化疗疗效关系 n(%)

解剖分类	CR	PR	SD	PD
中央型(37)	3(8)	24(65)	10(27)	0(0)
周围型(23)	0(0)	11(48)	7(30)	5(22)

### 2.3 病理分类与疗效的关系

肺鳞癌总有效率约为 74%, 肺腺癌总有效率 45%, 经完全随机设计下两组频数分布的  $\chi^2$  检验,  $\chi^2 = 4.781$ ,  $P = 0.029$ , 两者间差异有统计学意义。说明 GP 方案动静脉联合化疗治疗晚期 NSCLC 时, 鳞癌的近期疗效优于腺癌(见表 2)。

表 2 肺鳞癌、腺癌与 GP 方案动静脉联合化疗疗效关系 n(%)

病理分型	CR	PR	SD	PD
鳞癌(38)	2(5)	26(69)	8(21)	2(5)
腺癌(22)	1(4)	9(41)	9(41)	3(14)

### 2.4 不良反应

该方案治疗晚期 NSCLC 时主要不良反应为胃肠道反应和骨髓抑制, 但大多数患者反应较轻微。只有少数患者出现Ⅱ度以上血液系统不良反应; 而消化系统未出现Ⅲ ~ Ⅳ度恶心、呕吐不良反应。肝、肾功能损害、周围神经毒性等甚少见(见表 3)。经对症治疗后所有患者均能在短期内好转, 顺利完成至少 2 周期化疗。

## 3 讨论

NSCLC 占肺癌 75% ~ 80%, 而确诊时 70% ~ 80% 为Ⅲ、Ⅳ期, 且只有 25% 左右的患者能行根治性手术切除。因此作为综合治疗的一部分, 化疗发挥

表 3 吉西他滨加顺铂动静脉联合化疗后的不良反应  
( $n = 60$ )

不良反应/ $n$	毒性分级					发生率(%)
	0度	I度	II度	III度	IV度	
恶心、呕吐	25	27	8	0	0	58
白细胞下降	22	19	9	8	2	63
血红蛋白下降	36	8	9	6	1	40
血小板下降	49	5	3	3	0	18
肝功能损害	52	5	3	0	0	13
肾功能损害	56	2	2	0	0	7
脱发	50	8	2	0	0	17
发热	47	6	7	0	0	22
胸痛	19	28	8	5	0	68
周围神经毒性	53	3	1	3	0	12

了重要的作用<sup>[2]</sup>。采用介入手术通过支气管动脉将化疗药物直接注入肿瘤病灶,瘤体局部的药物浓度大大超过传统的静脉途径给药。据研究,局部动脉灌注可使肿瘤组织的药物浓度达到静脉给药时的 8~48 倍,同时,药动学研究亦证明,药物浓度每增加 1 倍,其杀灭肿瘤细胞的数量增加 10 倍,即两者呈对数关系增加<sup>[3,4]</sup>。有研究表明支气管动脉是肺癌介入治疗的主要靶血管,肺癌也可能同时存在肺外体循环动脉参与供血,如肋间动脉、胸廓内动脉、锁骨下动脉、腹主动脉、膈动脉、肾动脉、无名动脉、甲状腺干等<sup>[5]</sup>。对肺癌组织供血研究表明,肺癌组织的中心部分由支气管动脉供血,而肺癌组织的周围部分则由肺动脉供血,肿瘤越靠近肺野外部肺动脉供血比率越大<sup>[6,7]</sup>。因此,经 BAI 化疗后序贯静脉化疗不但能增加肿瘤局部血药浓度,而且能有效弥补肺癌组织周围部分血供及其他非支气管动脉供血动脉内的药物浓度,从而有效地提高缓解率。陈方满等<sup>[8]</sup>报道 BAI 联合全身静脉化疗疗效优于单纯 BAI 或单纯全身化疗,表明支气管动脉内药物灌注治疗加全身化疗具有相互补充,相互协同的作用,同时还能减少其他组织器官所接受的药量,从而大大降低了全身不良反应的发生率。但是,本组病例中约 68% 患者发生了胸痛,考虑为吉西他滨对血管的刺激较大,而支气管动脉多和肋间动脉共干,高浓度的化疗药物刺激导致血管炎的发生,因此,我们在灌注时一方面将吉西他滨稀释(溶于 100 ml 生理盐水中),另一方面灌注时尽可能缓慢(约 30 min 灌注结束);当患者出现胸痛时,经导管注入地塞米松、利多卡因、肝素盐水时症状多能得到缓解。本组 60 例患者的总有效率达 63%,且均无严重不良反应,皆能顺利完成动静脉联合化疗 2 个周期以上,说明 BAI 及序贯静脉联合化疗是一种有效、安全的治疗晚期 NSCLC 的方法。

在进行肺癌介入治疗时应注意:①寻找肿瘤的多支血供。当血管造影肿瘤染色不完整或 CT 增强扫描肿瘤强化明显而造影染色不明显时,应考虑到肿瘤有多支血供,分别仔细找寻供血动脉,根据各供血动脉分布范围按一定比例分配灌注药物;②认真观察肿瘤供血支气管动脉的行程、分布和肿瘤及转移淋巴结染色情况,有无侧支交通,主要观察有无脊髓动脉分支;③对于脊髓动脉显影者或与肋间动脉共干而无脊髓动脉显影者,在造影和灌注前在该支血管注入地塞米松以减少脊髓损伤,尽可能避开肋间动脉或用明胶海绵先将其栓塞;④灌注过程应缓慢进行,同时密切关注患者有无背痛、下肢感觉运动异常、有无过敏现象,如有应立即停止灌注并予以对症处理;⑤灌注范围应包括癌灶和纵隔受累的淋巴结。

目前关于动脉灌注化疗药物的选择已有较成熟的方案,主要根据王革芳等<sup>[9]</sup>提出的动脉灌注化疗药物选择的几大原则。首先,吉西他滨对于 NSCLC 较为有效;其次,吉西他滨为细胞周期特异性药物,为浓度依赖型药物,是动脉灌注化疗时的首选药物之一;盐酸吉西他滨为细胞周期特异性抗肿瘤药物,主要作用于 DNA 合成期,在一定条件下可阻止细胞周期 G 期向 S 期进展,它可用于灌注化疗<sup>[9]</sup>。吉西他滨联合顺铂为细胞周期特异性与细胞周期非特异性抗肿瘤药物联合使用。目前对于晚期 NSCLC 的患者来说,以铂类为基础的联合化疗方案仍然是最有效的<sup>[10]</sup>。著名的 ECOG1594 随机临床研究了多种 NSCLC 化疗方案后认为吉西他滨联合顺铂方案的 2 年生存率相对较好<sup>[11]</sup>。吉西他滨与顺铂联合方案治疗晚期 NSCLC,其有效率在 30%~60%,且毒性更低<sup>[12]</sup>。本文中采用吉西他滨+顺铂第 1 天 BAI 给药,第 8 天行吉西他滨静脉化疗,由于给药途径及作用机制不同,减少了顺铂与血浆蛋白结合,使得具有生物活性的游离顺铂含量增加,有利于提高肿瘤局部血管内的药物浓度,达到早期控制肿瘤的目的;也有利于全身血液内吉西他滨的分布及较长时间的存留从而控制病变的转移。

本组病例中,鳞癌的近期疗效高于腺癌(74%:45%),中央型肺癌近期有效率高于周围型肺癌(73%:48%),两者之间差异均有统计学意义,与艾小红<sup>[13]</sup>报道的结果基本一致。考虑可能与以下因素有关:①鳞癌多为中央型,而腺癌多为周围型。②中央型肺癌绝大部分支气管动脉明显增粗,灌注药物路径较短且分支较少,因此局部药物浓度较高。③

中央型肺癌单独由支气管动脉供血。肺动脉参与周围性肺癌的供血, 供血部位以肿瘤边缘为主。

总之, 吉西他滨加顺铂经动静脉联合化疗对晚期 NSCLC 的治疗近期效果较好, 不良反应轻, 患者依存性好, 为晚期 NSCLC 的治疗提供了一条新的途径, 值得进一步深入研究和推广应用。

#### [参 考 文 献]

- [1] 陈瑞林, 王靖南. 支气管动脉灌注治疗肺癌 84 例分析[J]. 南通医学院学报, 1997, 17: 61.
- [2] 韦永明, 王银华, 周 勤, 等. 动静脉联合治疗中晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 中华全科医学, 2009, 7: 726 - 728.
- [3] 秦凤展. 肿瘤内科治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004.
- [4] 贺继刚. 肺癌的介入治疗[J]. 临床外科杂志, 1998, 6: 246 - 247.
- [5] 肖湘生, 欧阳强, 韩希年, 等. 肺癌血供的 DSA 研究及临床意义[J]. 中华放射学杂志, 1997, 31: 11 - 13.
- [6] 肖湘生, 于 红, 李惠民, 等. 肺癌支气管动脉与肺动脉 CT 血管造影分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28: 302 - 305.
- [7] 李征宇, 缪竞陶, 王 颖, 等. MR 动态增强时间减影灌注成像在周围型肺癌肺动脉血供定性及定量评估中的初步应用[J]. 中国肺癌杂志, 2003, 6: 22 - 25.
- [8] 陈方满, 张东生, 侯书法, 等. 介入、放疗及静脉化疗对非小细胞肺癌疗效的对比分析[J]. 实用放射学杂志, 2002, 18: 45 - 47.
- [9] 王革芳, 程永德. 动脉灌注化疗的药物选择原则[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 797 - 800.
- [10] Giaccone G, European Organization for Research and Treatment of Cancer Group. Early results of a randomized phase III trial of platinum-containing doublets versus a nonplatinum doublet in the treatment of advanced non-small cell lung Cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer 08975 [J]. Semin Oncol, 2002, 29: 47 - 49.
- [11] 孙 燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 831 - 833.
- [12] Johnson DH. Gemcitabine for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Oncology-(Huntingt), 2001, 15: 33.
- [13] 艾小红. 介入治疗肺癌 57 例疗效观察[J]. 南华大学学报: 医学版, 2007, 35: 681 - 684.

(收稿日期: 2011-09-05)

(本文编辑: 俞瑞纲)