

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经超声支气管镜 ^{125}I 粒子植入联合全身化疗治疗
晚期非小细胞肺癌大气道狭窄临床效果分析

郭国华, 宋 彬, 朱传奇, 肖建宏

【摘要】 目的 探究经超声支气管镜放射性粒子 ^{125}I 植入术联合全身化疗治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 大气道狭窄的临床效果。**方法** 选择在本院进行治疗的 86 例晚期 NSCLC 合并气道狭窄患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组、对照组, 每组 43 例, 观察组患者采用在右美托咪定复合舒芬太尼镇静下经超声支气管镜放射性粒子植入术联合吉西他滨、顺铂 (GP) 化疗; 对照组仅采用 GP 化疗, 对比两组治疗有效率、血清肿瘤标志物、不良反应发生情况以及 1 年生存情况。**结果** 观察组肿瘤治疗有效率、气道狭窄治疗有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后气促指数低于对照组, 气道管径、第 1 秒用力呼气量 (FEV1)、6 min 步行距离 (6MWD) 评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 CEA、SCCA、NSE 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组咯血发生率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组存活率 (83.7%) 显著高于对照组 (65.1%), 中位生存时间为 (7.53±1.66) 个月, 显著高于对照组为 (5.17±1.02) 个月 (P 均 < 0.05)。**结论** 在右美托咪定复合舒芬太尼镇静下经超声支气管镜放射性粒子植入术联合全身化疗治疗晚期 NSCLC 气道狭窄患者有效率高, 毒性反应患者可耐受, 近期预后较好, 是治疗晚期 NSCLC 气道狭窄的简单有效方法。

【关键词】 晚期非小细胞肺癌; 气道狭窄; 右美托咪定复合舒芬太尼; 超声支气管镜放射性粒子植入术; 化疗; 临床疗效

中图分类号: R734 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-06-0542-05

Ultrasound bronchoscopic ^{125}I seed implantation combined with systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung carcinoma complicated by large airway stenosis: analysis of clinical effect GUO Guohua, SONG Bin, ZHU Chuanqi, XIAO Jianhong. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Mindong Hospital of Fujian Medical University, Fu'an, Fujian Province 355000, China

Corresponding author: XIAO Jianhong, E-mail: xjh1030@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect of ultrasound bronchoscopic ^{125}I seed implantation combined with systemic chemotherapy under sedation condition induced by dexmetomidine compound sufentanil in treating advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) complicated by large airway stenosis. **Methods** A total of 86 patients with advanced NSCLC complicated by large airway stenosis, who received treatment at authors' hospital, were enrolled in this study. Using random digital table method, the patients were randomly and equally divided into observation group and control group with 43 patients in each group. For the patients of observation group ultrasound bronchoscopic ^{125}I seed implantation was carried out under sedation condition induced by dexmetomidine compound sufentanil, which was followed by additional systemic chemotherapy using gemcitabine and cisplatin (GP); while for the patients of control group only systemic chemotherapy using GP was adopted. The therapeutic effectiveness, serum tumor markers, adverse reactions and one-year survival were compared between the two groups. **Results** The effective rates of NSCLC and airway stenosis in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the index of breath shortness in the observation group was lower than that in the control group. The airway diameter, forced expiratory volume in the first second (FEV1) and 6-minute

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.06.009

作者单位: 355000 福建福安 福建医科大学附属闽东医院呼吸内科

通信作者: 肖建宏 E-mail: xjh1030@sina.com

walking distance (6MWD) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The postoperative CEA, SCCA and NSE values in the observation group were strikingly lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of hemoptysis in the observation group was remarkably higher than that in the control group ($P<0.05$). The survival rate in the observation group was 83.7%, which was obviously higher than 65.1% in the control group, and the median survival time in the observation group was (7.53 ± 1.66) months, which was evidently higher than (5.17 ± 1.02) months in the control group ($P<0.05$).

Conclusion Ultrasound bronchoscopic radioactive ^{125}I seed implantation under sedation condition induced by dexmetomidine compound sufentanil combined with additional systemic chemotherapy is an effective therapy for advanced NSCLC complicated by large airway stenosis, its toxicity can be well tolerated by patients and a good short-term prognosis can be expected. Therefore, this therapy is a simple and effective method for advanced NSCLC complicated by large airway stenosis. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 542-546)

【Key words】 advanced non-small cell lung carcinoma; airway stenosis; dexmetomidine compound sufentanil; ultrasound bronchoscopic ^{125}I seed implantation; chemotherapy; clinical efficacy

在我国肺癌的发病率与死亡率较高,在所有肿瘤中占据第 1 位。调查显示肺癌以每年 1.63% 速度增长,严重威胁患者身体健康,影响生活质量^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 80%,多数患者诊断时为中晚期,常合并气道狭窄,重度者则导致痰液引流不畅,引发呼吸衰竭、阻塞性肺炎甚至窒息,失去手术机会,给治疗带来较大难度^[2]。以往临床上采用微波、高频电刀等气道微创介入治疗法进行治疗,但仅能对气道内病灶进行处理,无法对管道外组织进行治疗,且气道狭窄复发率高,需多次进行治疗^[3]。近年来,经支气管镜放射性粒子植入术在肺癌治疗中应用较多,较多研究报道其疗效好、安全性高^[4]。本研究通过对我院晚期 NSCLC 合并气道狭窄患者进行超声支气管镜放射性粒子植入术结合全身化疗,以探究其临床疗效。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例选择标准 纳入标准:①未接受放疗、化疗等治疗的 NSCLC;②预计生存期超过 6 个月, KPS 评分 >60 分;③患者签署知情同意书。排除标准:①合并呼吸衰竭、心衰或其它疾病导致的不能配合治疗;②心、肝、肾等器官性损伤;③合并高血压、糖尿病等基础疾病;④隆突狭窄者。

1.1.2 临床资料 根据以上标准,选取 2015 年 3 月—2017 年 5 月在我院治疗的 86 例晚期 NSCLC 合并气道狭窄患者进行研究,所有患者均经病理学证实,中央型 49 例,周围型 37 例,其中直接侵犯 19 例,外压性气管狭窄 16 例;腺癌 27 例,鳞癌 59 例。气道狭窄部位:左主支气管 14 例,右主支气管 24 例,气管中下段 23 例,右中间 25 例。采用随机数字表

法将患者分为观察组与对照组,每组 43 例,两组在性别、年龄、病理类型、气道狭窄部位等方面对比,差异无统计学意义($P<0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 放射性 ^{125}I 粒子治疗法 在进行植入前将增强 CT 病灶扫描图像(层厚 5 mm)转入治疗计划系统(TPS),计算放射 ^{125}I 粒子[中国原子能院,活度 (0.70 ± 0.08) mCi]在病灶中的位置、剂量,绘制剂量曲线、粒子分布图以及植入通道,粒子间距设置为 1 cm。患者于术前雾化吸入 2%利多卡因 10 mL 麻醉,术中用右美托咪定复合舒芬太尼镇静,采用超声支气管镜对病灶部位扫描,明确病灶大小、位置以及与周围血管、组织的关系,确定穿刺位点以及穿刺途径。根据 TPS 计算的气道内肿瘤中的粒子数量以及放射量,将超声支气管镜送入病灶处,粒子植入枪(天津市同仁和医用科技有限公司)插入气道后在超声可视引导下将远端穿刺针(上海欣科公司,18 g \times 150 mm)刺入病灶,注入放射粒子,每次植入 4 粒,粒子间间距为 0.5 cm,若病灶大则可分次植入,术后立即进行 CT 扫描观察粒子是否分布均匀,若分布不均则择期进行补种。

1.2.2 化疗方法 对照组患者采用吉西他滨、顺铂(GP)方案进行化疗,吉西他滨(齐鲁制药海南有限公司;批号:20153286;规格:1.0 g)1 000 mg/m²,第 1、8 d 静脉滴注,顺铂(齐鲁制药海南有限公司;批号:20151358 规格:10 mg)320 mg/m² 第 1~3 d 静脉滴注,21 d 为 1 个治疗周期,观察组患者在进行植入术后第 3 d 开始进行化疗,化疗方法同对照组。

1.2.3 疗效评定以及观察指标

1.2.3.1 化疗 2 周后或粒子植入术 8 周后对患者临床疗效进行评定;主要依据影像学检测结果,参照

表 1 两组患者临床资料比较

组别	年龄/岁	影像学表现/n		组织学分型/n		气道狭窄部位/n			
		中央型	周围型	腺癌	鳞癌	左主支气管	右主支气管	气管中下段	右中间主支气管
观察组(43)	62±7	26	17	13	30	8	13	10	12
对照组(43)	61±7	23	20	14	29	6	11	13	13
χ^2/t 值	0.710		0.427		0.381			0.884	
P 值	0.480		0.514		0.537			0.829	

世界卫生组织实体瘤临床评价标准^[5]:完全缓解(CR):病灶完全消失,影像学检测仅有索状影像或不能显示病灶,部分缓解(PR):病灶体积缩小,与治疗前相比,病灶体积减少量 $\geq 50\%$;无进展(NC):病灶体积减少量 $< 50\%$,或增大量 $< 25\%$;病情进展(PD):与治疗前相比,病灶体积增大量 $> 25\%$ 。

1.2.3.2 狭窄气道情况进行评定:完全有效,指气道中病灶完全消失,恢复通畅,部分有效,指 50%以上狭窄气道重新得到开放;无效,指与治疗前相比,病灶狭窄未改变。

1.2.3.3 气促指数改善情况:气促指数评定标准^[6]:上楼时未出现气急为 0 级;上楼出现气急为 1 级;平面行走出现气急为 2 级;动气则出现气急为 3 级;平卧时出现气急为 4 级。

1.2.3.4 肿瘤标志物测定:酶联免疫法检测血清中血清癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCCA)、神经元烯醇化酶(neurone enolase,NSE)水平。

1.2.3.5 呼吸功能评定:对比两组患者治疗后气道管径、6 min 步行(6MWD)、第一秒用力呼吸容积比(forced expiratory volume in one second,FEV1)。

1.2.3.6 治疗后并发症以及不良反应:包括气胸、咯血、恶心呕吐等。

1.2.4 随访 患者治疗后开始进行随访,随访时间为 1 年,主要采用复诊或电话联系方式进行。

1.3 统计学方法

本研究所得数据均采用 SPSS21.0 软件进行统计,计数资料采用率表示,用 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,采用 Kaplan-Meier 对 1 年生存情况进行分析,Log-Rank 法检测组间生存差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肿瘤疗效比较

观察组肿瘤治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗效果对比

组别	例数	疗效/n				有效率/%
		CR	PR	NC	PD	
观察组	43	11	15	10	7	83.72
对照组	43	5	10	12	16	62.79
χ^2 值				4.807		
P 值				0.028		

2.2 两组患者气道狭窄情况比较

观察组气道狭窄治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者气道狭窄治疗效果对比

组别	例数	气道狭窄/n			有效率/%
		完全有效	轻度有效	无效	
观察组	43	22	13	8	81.40
对照组	43	14	12	17	60.47
χ^2 值	—			4.568	
P 值	—			0.033	

2.3 治疗前后气促指数、FEV1、6MWD 评分比较

两组患者治疗前气促指数、气道管径、FEV1、6MWD 评分比较差,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗后气促指数低于对照组,气道管径、FEV1、6MWD 评分均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 治疗前后肿瘤标志物水平比较

两组患者治疗前 CEA、SCCA、NSE 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗后 CEA、SCCA、NSE 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者治疗前后气促指数、FEV1、6MWD 评分对比

组别	气促指数/分		气道管径/mm		FEV1/%		6MWD/m	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.13±0.44	1.58±0.36	4.23±1.19	9.26±2.14	51.69±5.44	76.58±6.27	166.34±14.69	324.16±13.77
对照组	3.15±0.39	1.84±0.42	4.26±1.07	8.35±2.06	52.44±5.28	68.43±5.88	168.44±17.35	316.43±12.66
t 值	0.223	3.082	0.123	2.009	0.649	6.217	0.606	2.710
P 值	0.824	0.003	0.902	0.043	0.518	0.000	0.546	0.008

表 5 两组患者治疗前后血清 CEA、SCCA、NSE 比较

组别	CEA		SCCA		NSE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.26±3.88	14.35±3.23	15.16±3.12	12.02±2.93	25.16±3.55	21.17±3.74
对照组	18.17±3.04	15.92±3.88	15.22±2.88	13.32±2.84	25.32±4.16	22.88±3.88
<i>t</i> 值	0.120	2.039	0.093	2.128	0.192	2.081
<i>P</i> 值	0.905	0.045	0.926	0.036	0.848	0.041

2.5 两组不良反应情况比较

两组治疗后在气胸、恶性呕吐、腹泻、脱发、骨髓抑制不良反应方面对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组咯血发生率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较

组别	气胸	咯血	恶心呕吐	腹泻	脱发	骨髓抑制
观察组	4	23	31	6	39	11
对照组	2	7	33	4	38	13
χ^2 值	0.717	13.105	0.244	0.453	0.000	0.231
<i>P</i> 值	0.397	0.000	0.621	0.501	1.000	0.631

2.6 两组生存情况比较

随访 1 年,观察组死亡 7 例,生存率为 83.7%;对照组死亡 15 例,生存率为 65.1%,两组生存率比较差异有统计学意义($\chi^2=3.909$, $P=0.048$)。KM 生存曲线分析显示观察组中位生存时间为(7.53±1.66)个月,对照组为(5.17±1.02)个月,两组对比,差异有统计学意义($t=7.943$, $P<0.001$)。见图 1。

选取入组观察组中 1 例放射性 ^{125}I 粒子植入后影像对比图。

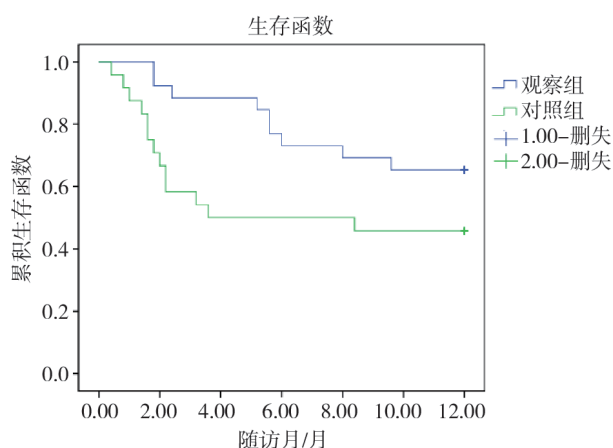


图 1 两组生存曲线对比

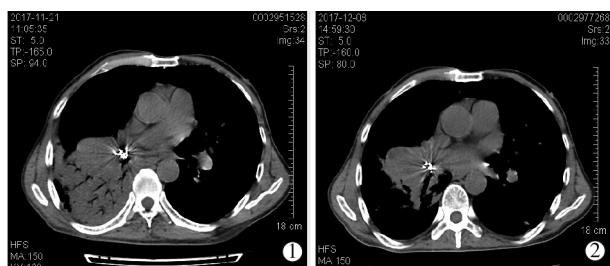
3 讨论

调查显示,30% NSCLC 患者会出现气道狭窄,患者呼吸困难导致缺氧,一部分患者伴有呼吸衰竭,患者生活质量差,是引发患者死亡的主要原因。因此如何打通气道狭窄对于缓解患者临床症状、提高预后十分重要。由于多数气道狭窄患者为肺癌晚

期因此单纯进行手术治疗治愈率低,远期效果差^[7]。近期临研报道化疗、放疗、气道内微创介入治疗等综合治疗可明显改善气道狭窄患者临床症状^[8]。随着微创技术的发展,放射性 ^{125}I 粒子植入术在肺癌中应用较多,临床效果较好,本研究在此基础上结合化疗,以探究两者联合治疗对 NSCLC 气道狭窄患者治疗效果。

以往用的打通阻塞气道常方式有支架植入术、微波、激光、氩氦刀等,仅能对气道内病灶进行处理不能对壁外肿瘤进行治疗,因此临床疗效不高,肿瘤复发率高,气道再次发生阻塞率高^[9]。放射性 ^{125}I 粒子植入术能够将粒子送入肿瘤组织、管壁以及壁外病灶,抑制气道内、外肿瘤生长,延长管腔再次阻塞时间,因此治疗效果较好。其作用机制为粒子产生的 γ 射线可对肿瘤持续照射,作用肿瘤细胞 DNA 合成期,使其合成受阻,抑制肿瘤血管的生长,进而消灭肿瘤细胞^[10]。图 2 病例经超声支气管镜下 ^{125}I 粒子植入后,气道可以在短期内打通,远端肺叶阻塞性炎症明显改善。目前临床上进行粒子植入术多采用 CT 引导,但由于经皮穿刺时需要经过较多肺组织,易造成气胸、出血等。近期超声内镜技术在肿瘤治疗中广泛应用,Okamoto 等^[11]研究显示采用超声胃镜引导下粒子植入术能够治疗转移型胃癌,且临床效果较好。超声支气管镜可将超声成像与支气管镜集合,可在超声引导下对病灶进行准确穿刺,而且能够避免周围重要器官、血管,穿刺准确性、安全性较高。Martinez-Monge 等^[12]通过采用超声支气管镜、超声胃镜对纵隔肺癌者进行穿刺,两者穿刺准确度、安全性无明显差异。目前国内采用右美托咪定复合舒芬太尼镇静经超声支气管镜引导下进行粒子植入术治疗肺癌的研究不多,本研究基于国内外报道,采用超声支气管镜引导下进行粒子植入术结合化疗,结果显示观察组肿瘤治疗有效率、气道狭窄治疗有效率显著高于对照组,气促指数、气道管径、FEV1、6MWD 评分改善情况均优于对照组,且血清中肿瘤标志物水平也明显降低,与裘海燕研究符合^[13],说明放射性粒子植入联合化疗较单纯化疗组治疗可以明显降低肿瘤负荷,更大程度对肿瘤

组织进行杀伤,同时较好的改善气管狭窄。余建云等^[14]研究显示同步进行放化疗可提高局部肿瘤控制率与患者生存率,高立伟等^[15]研究显示与外放化疗联合化疗相比,粒子植入术不受放射剂量的影响在联合化疗后,肿瘤治疗有效率更高,这一结论支持本研究观点,提示粒子植入术联合化疗治疗效果更好。



①¹²⁵I 粒子植入后立刻查胸部 CT 所见;②¹²⁵I 粒子植入后 17 d 复查胸部 CT 所见

图 2 ¹²⁵I 粒子植入前后比较

气胸在经皮肺穿刺中较常见,调查显示发生率为 0%~46%,本研究显示治疗后观察组发生 4 例,对照组出现 2 例,与报道相符^[16],且处于较低水平,此类患者在给予吸氧或对症处理后,可改善胸腔积气。咯血在术后较常见,本研究中观察组咯血患者比例明显高于对照组,但在恶性呕吐、腹泻、脱发、骨髓抑制方面与对照组无明显差异,说明联合放疗患者可耐受,粒子植入术毒性较小,安全性高。Zhang 等^[17]采用粒子植入术联合 GP 方案治疗晚期肺癌,患者生存期较单纯化疗者明显延长。本研究显示观察组治疗后 1 年生存率以及平均生存期均高于对照组,提示联合治疗可提高非小细胞癌气道狭窄患者预后。

综上所述,用右美托咪定复合舒芬太尼镇静经超声支气管镜放射性粒子植入术联合全身化疗治疗晚期 NSCLC 气道狭窄患者有效率高,毒性反应患者可耐受,近期预后较好,是治疗 NSCLC 气道狭窄的安全有效方法,但本研究病例纳入有限,随访时间短,因此远期疗效有待进一步观察。

[参 考 文 献]

- [1] 丁 婷,周 斐,陈晓霞. 免疫治疗联合化疗治疗晚期肺癌的进展[J]. 肿瘤, 2017, 37: 530-533.
- [2] 覃慧婵,黄斯明,柳广南,等. 难治性恶性气管-支气管狭窄的治疗体会[J]. 中国内镜杂志, 2013, 19: 81-83.
- [3] 仇学明,罗红来,历 琴,等. 气管内支架治疗气管及主支气管恶性狭窄疗效分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36: 547-548.
- [4] 龚 正,张彩云,王艳华,等. 气道内金属支架置入术联合放射性粒子植入对比放疗治疗肺癌气道狭窄的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 870-873.
- [5] Kusaba H, Saijo N. A summary report of response evaluation criteria in solid tumors (RECIST criteria [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2000, 27: 1-5.
- [6] Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, et al. Central airway obstruction[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169: 1278-1297.
- [7] 李 玺,陈明真,卢燕珊,等. 超声支气管镜下局部注入顺铂治疗晚期中央型肺癌并气道外压性狭窄的研究(附 10 例报告)[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23: 88-91.
- [8] 刘志贞,陈恩国,闻胜兰,等. 体外膜肺氧合支持下经纤维支气管镜介入治疗重度恶性肿瘤性气道狭窄 3 例[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25: 515-517.
- [9] 王 勇,朱海东,郭金和. 支架植入治疗恶性气道狭窄的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 172-176.
- [10] 陶海云,屈中玉,魏光敏,等. 影响放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗非小细胞肺癌近期疗效的因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23: 146-147.
- [11] Oki M, Saka H, Ando M, et al. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study[J]. Chest, 2015, 147: 1259-1266.
- [12] Martinez-Monge R, Subtil JC, Lopez-Picazo JM. Transoesophageal endoscopic-ultrasonography-guided ¹²⁵I permanent brachytherapy for unresectable mediastinal lymphadenopathy[J]. Lancet Oncol, 2006, 7: 781-783.
- [13] 裘海燕,许 飞,张 伟. ¹²⁵I 粒子植入联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效[J]. 南昌大学学报·医学版, 2013, 53: 78-80.
- [14] 余建云,李林均,陈 萍,等. 局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗并序贯化疗与单纯序贯放化疗的对比研究[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42: 606-609.
- [15] 高立伟,刘 宏,党国际. 组织间粒子植入联合化疗与外照射联合化疗治疗非小细胞肺癌的近期疗效对比研究[J]. 中国实用医刊, 2013, 40: 60-63.
- [16] 杨树法,樊喜文,张国庆,等. 放射性 ¹²⁵I 粒子植入联合化疗治疗不可手术的局部晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32: 626-629.
- [17] Zhang S, Zheng Y, Yu P, et al. The combined treatment of CT-guided percutaneous ¹²⁵I seed implantation and chemotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137: 1813-1817.

(收稿日期:2018-08-13)

(本文编辑:俞瑞纲)