

内镜下光动力联合射频序贯治疗不能手术切除的梗阻性肺癌

——附 34 例报告 广州复大肿瘤医院郭子倩 牛立志 谢春英

[摘要]

目的：探讨内镜下光动力和射频对不能手术切除的梗阻性肺癌的治疗价值。方法：34 例腔内梗阻性肺癌患者首先给予内镜下射频烧灼，一周后再行光动力照射。根据治疗后呼吸困难和肺不张缓解情况和治疗前后 KPS 评分对比及支气管镜复查肿瘤缩小情况进行评价。结果：所有患者症状均有缓解；治疗后 KPS 评分较治疗前显著增加；CR：5 例，SR：26 例，MR：3 例；无一例出现与治疗相关的死亡。两例出现皮肤过敏，两例出现发热，两例出现痰中带血。结论：射频+光动力治疗对不能手术切除的腔内梗阻性肺癌能有效缓解症状，缩小肿瘤，解除梗阻，改善生活质量。

关键词 不能手术切除的梗阻性肺癌 光动力 射频 内镜

不能手术切除的气管、支气管腔内梗阻性肺癌容易导致肺不张，出现呼吸困难，通常预后较差，特别是对放化疗不敏感的肺癌患者，治疗上颇为棘手。局部治疗是目前能迅速消除腔内肿瘤，改善症状的有效手段。应用于腔内的肿瘤消融治疗主要有激光、射频、微波、高频电等。这些治疗的优点是作用迅速、价格相对较低，缺点是局部创伤较大，对正常组织亦有杀伤作用[1]。光动力在肿瘤治疗上已得到广泛的应用，其特点是侵袭性小，无全身副反应，特异性高。我们自 2004 年 2 月至 2005 年 2 月用射频+光动力的方法对 34 例不能手术切除的腔内梗阻性肺癌患者进行治疗。现将结果报告如下：

1. 资料和方法

1.1 34 例患者，其中男 28 例，女 6 例。年龄 39 -76 岁，平均年龄 55.5 岁。鳞癌 18 例，腺癌 7 例，腺鳞癌 2 例，小细胞癌 3 例，大细胞癌 2 例，未分类 2 例，原发性 30 例，转移性 4 例，右中间支气管 4 例，右上叶 5 例，右主支气管 7 例，左主支气管 6 例，左上叶 8 例，左下叶 1 例，气管下段 2 例，隆突 1 例。III 期 15 例，IV 期 19 例。其中 3 个患者接受了 2 疗程光动力治疗。34 例患者均合并气管和支气管内阻塞。

1.2 材料与设备

射频治疗仪为四川绵阳立德电子有限公司生产的 LDRF-50 内镜射频治疗仪，光敏剂为重庆华鼎现代生物制药有限公司生产的血卟啉，光动力治疗仪为德国 BioLitec Ceralas PDT 630 laser，脉冲输出，柱状光纤末端发光头 1-3cm。

1.3 方法

所有患者在治疗前常规支气管镜检查，明确肿瘤部位和病理类型后行支气管镜下射频治疗。通过电子内镜插入射频电极采用 25W 功率对隆起肿瘤进行烧灼，直至隆起肿瘤基本消失。如肿瘤较大，且为多发性，可分两次进行，以便坏死肿瘤脱落后边缘清晰，利于辨认肿瘤和正常组织，以避免损伤正常组织。射频治疗后在镜下用异物钳将结痂坏死组织尽可能取出。光动力治疗通常在射频治疗后的一周左右进行。光敏剂划痕试验后 15 分钟观察局部有无红肿等反应。阴性者给予血卟啉按每公斤体重 5mg 加入生理盐水 250ml 内静脉滴注。滴注完后用生理盐水 100ml 冲管。注射光敏剂后避光 4 周左右，严禁阳光和红外线照射，防止皮肤过敏。光敏剂注射 48 小时后进行激光照射。通过电子内窥镜插入柱状光纤。支气管内肿瘤通常选择 1-2cm 光纤，根据病变大小进行照射，肺癌激光照射的能量密度为 200J/cm。照射时每段之间需衔接，超过病灶边缘至少 0.5cm，以使病灶衔接处均有激光照射，时间一般在 15-30 分钟左右。术中给予心电监护、吸氧。光敏剂注射 72 小时后进行第二次激光照射，大部分患者在 72 小时后即可见到病灶表面白色坏死物。在镜下将坏死物进行清理后对病灶进行第二次照射。有时在第一次照射后原来镜下肉眼观察不明显的肿瘤病灶在经过激光照射后也会出现坏死，第二次也应进行照射。第二次照射后部分患者局部水肿明显可出现呼吸困难及肺不张加重等表现。可再次在内镜下清理坏死物，治疗后必要时可给予消肿利尿等药物。治疗后一月内行支气管镜复查判断疗效。

1.4 肿瘤疗效

评价标准：1984 年全国血卟啉—激光学术会议制定的近期疗效标准判断，完全效应(complete remission, CR):肿瘤完全消失，持续超过 1 个月；明显效应(significant remission, SR):肿瘤最大径和其垂直或肿瘤高度的乘积缩小 50%以上，并持续 1 个月以上；稍有效应(minor remission, MR):上述乘积缩小不足 50%，并持续 1 个月以上；无效(noremission, NR):肿瘤无缩小或增大。

治疗前后 KPS 评分：KPS 评分增加 20 分为显著，增加 10 分为改善，无增减为稳定，减少 10 分为减退。呼吸困难和肺不张缓解。

1.5 结果：

CR: 5 例 (图 1-4), SR: 26 例, MR: 3 例。KPS 治疗后显著改善 20 例, 改善者 10 例, 稳定者为 4 例, 无下降者总有效率为 88.2%。治疗后呼吸困难和肺不张缓解均有缓解。不良反应: 其中一例在一月后接触阳光后仍出现皮肤刺痛、发红等皮肤过敏反应。一例患者在 2 周后即暴露在阳光下后出现暴露部分皮肤发黑。两例出现发热, 两例出现痰中带血。治疗期间没有出现与治疗相关的死亡。1 例患者术后 3 月死亡, 3 例治疗后 5 月死亡, 1 例治疗后 7 个月死亡。这几例患者均为 IV 期, 死因为局部广泛浸润, 食管支气管瘘和大咯血。

2、讨论:

目前, 仅 20% 的肺癌患者在确诊时可行手术切除[2]。不能手术切除的患者传统的治疗为放化疗。腔内局部消融治疗如激光、微波等治疗越来越得到广泛应用, 可明显改善患者症状。但其创伤大, 对支气管远端和小支气管的肿瘤尤其对沿管壁生长的肿瘤作用有限[3]。光动力治疗由于其良好的特异性和微创性从而弥补了激光、微波等治疗的不足。光动力治疗肿瘤的原理是光敏剂能特异性被肿瘤细胞摄取, 其浓度在 48-72 小时达到高峰, 此时在肿瘤表面给予 630nm 波长红色激光照射就可激发肿瘤细胞内的光敏剂, 使肿瘤细胞内的氧转变为单线态的氧离子, 破坏肿瘤细胞的细胞膜和血管内皮细胞, 从而起到杀肿瘤的作用。本组 34 例不能手术切除的腔内梗阻性肺癌患者经腔内光动力+射频治疗后呼吸道症状明显改善, 肺不张缓解。其中 6 例伴咯血的患者治疗后出血停止。治疗后 KPS 评分增加 20 分以上者为 58.8%, 10 分以上者为 29.4%, 总有效率为 88.2%。说明射频+光动力治疗可有效解除腔内梗阻, 明显改善患者症状和生活质量。

本组病例 5 例 (14.7%) 患者在 1-2 个月内内镜下肿瘤完全消失达到 CR。SR26 例 (76.47%), MR3 例 (8.82%), 支气管管径较前通畅达 70%。Moghissi[4]等用钕铝石榴石激光和光动力治疗 17 例晚期梗阻性肺癌患者, 其中有 7 例在 3-6 个月之内达到完全缓解, 经病理证实未发现癌细胞。复查支气管镜发现患者支气管管径通畅 66% 以上。Moghissi 报道的 17 例患者中经光动力治疗后生存期最长为 52 个月, 两年生存期 47%, 一年生存期为 65%。10 例死亡患者的中位生存期为 18.5 个月。Moghissi 报告治疗后 3-6 个月 CR 高达 41%, 分析可能与患者的分期及激光和光动力治疗之间的时间间隔有关, Moghissi 所选取的患者均为 IIIa 和 IIIb 期, 激光治疗后 4-6 周后才进行光动力治疗, 此时激光治疗后的坏死肿瘤基本脱落对光动力照射的渗透性影响会有所减少。我们在治疗中发现射频与光动力治疗时间间隔太长可能使得肿瘤继续生长。因此射频治疗后多长时间进行光动力治疗治疗较为合适还需在今后进行

进一步研究。另一份对 24 组光动力治疗肺癌的 meta 分析的文献显示对 636 例进展期患者治疗后所有病人症状均获得缓解，且无与治疗相关的死亡发生，5 年完全缓解率高达 70%[5]。

患者在治疗过程中所有病例均未出现不良反应。治疗后两例出现皮肤过敏反应，一例患者在一个月避光期内因未严格避光出现暴露处皮肤变黑，另一例在光敏剂注射一月后接触阳光后仍出现皮肤过敏现象，考虑为个别皮肤较白的患者避光的时间应当适当延长至 6 周，且如果要接触阳光，首先要以不太重要的部位如手先暴露，以测试是否会出现过敏。文献报道皮肤过敏发生率为 5-28%[5]。两例射频术后出现痰中带血，后行光动力治疗后出血停止，可能与光动力治疗后肿瘤血管栓塞有关；两例出现发热，考虑为治疗后肿瘤坏死引起的吸收热或应激反应所致，给予对症处理后症状缓解。

因为光动力穿透深度有限，一般只能达到 5-10mm，而一般腔内梗阻性肿瘤一般在 10mm 以上，因此我们对较大的肿瘤首先采取射频消融的方法，迅速减轻肿瘤负荷。而光动力主要针对管腔残存的癌组织。如此序贯治疗能尽可能减少损伤，减少复发。射频治疗主要是通过高频振荡、离子振动、传导电流和欧姆耗损而转变为热能，即热效应，使细胞内外脱水、干燥、细胞破坏组织凝固而实现迅速消灭肿瘤的作用。支气管镜下射频治疗肺癌目前尚未见国内有相关文献报道。我们应用射频治疗未出现严重并发症，射频治疗的优点是作用迅速，价格低廉，较经济。

我们对 3 例小细胞性肺癌和 3 例转移性肺癌进行了光动力治疗，结果所有病例症状均得到有效缓解。小细胞肺癌一般对放化疗均敏感，但一些复发患者往往对化疗耐药，且大多数患者不能接受反复放化疗，尤其一些腔内梗阻性肺癌，迅速解决其梗阻，改善症状，对病人来说更为迫切。局部射频和光动力治疗对肿瘤的类型无选择性，因能迅速减轻肿瘤负荷，有效的控制局部肿瘤，在肿瘤的局部控制率上明显优于常规治疗[6]。

主气管内的肿瘤往往造成患者明显气道梗阻，通气困难，严重者甚至引起窒息导致生命危险。我们对两例气管内肿瘤患者在气管切开和异丙酚全麻下行紧急射频治疗，将隆起肿瘤迅速清除。其中一例为隆突上方和右主支气管肿瘤阻塞内径的 90% 左右，另一例为气管下方肿瘤阻塞 85% 左右。患者全麻清醒后呼吸困难等症状既可缓解。一周后再对残留肿瘤行光动力治疗。一月后复查内镜见腔内肿瘤完全消失。

光动力联合射频序贯治疗腔内梗阻性肺癌能明显缓解症状，改善生活质量。对一些总气管重度梗阻的患者能有效解除梗阻，预防急性气道梗阻等危重症的发生。

且对肿瘤细胞类型无选择性，副作用小。因此我们认为对于一些晚期不能手术切除的患者采取光动力+射频的序贯治疗可有效提高患者的生活质量，在晚期肺癌的非手术治疗中具有重要作用。在今后的研究中我们还需对本组病例继续进行随访，对其生存期做进一步观察。

参考文献：

- (1) Dumon JF, Meric B. Treatment of tracheo-bronchial tumours by laser photo-resection. Chest 1982;81:278-84.
- (2) Whitehouse JMA. Management of lung cancer. Report of Working Group. Current Clinical Practices 1994;1.
- (3) Cavaliere S, Foccoli P, Farina P. Nd YAG laser bronchoscopy: a five year experience with 1396 applications in 1000 patients. Chest 1988;94:15-21.
- (4) K Moghissi, K Dixon, Endoscopic laser therapy in malignant tracheobronchial obstruction using sequential Nd YAG laser and photodynamic therapy. Thorax 1997;52:281-283
- (5) Moghissi K, Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? Eur Respir J. 2003 Sep;22(3):535-41.
- (6) Toty L, Personne C, Colchen A, Vourc H. Bronchoscopic management of tracheal lesions using the Nd YAG laser. Thorax 1981;36:175-8.