

[文章编号] 1007-385X(2006)03-0301-02

几种免疫辅助治疗对晚期复治肺癌疗效的对比

Comparison of several kinds of adjuvant immunotherapies in treatment of advanced lung cancer

虞喜豪, 李新娉, 陈雪萍, 翁瑛霞, 程永德(解放军第85医院肿瘤科, 上海 200052)

[摘要] **目的:**探讨几种以免疫为主的非手术治疗对晚期复治肺癌的疗效及其临床意义。**方法:**102例晚期复治肺癌患者按主要治疗方法分单纯免疫治疗(A)、介入化疗(B)、雾化吸入免疫治疗(C)及热化疗(D)4组,观察4组的肿瘤缓解有效率、患者中位生存期及生存率。**结果:**A、B、C、D4组的肿瘤缓解有效率分别为:18.8%、45.4%、23.1%、20.0%;中位生存期分别为:6.09、7.35、5.46、10.24个月,B组及D组较高;2年以上生存率A组及D组较高,但4组间无统计差异。**结论:**单纯性全身免疫疗法肿瘤缓解率较低,微创介入化疗有较高的肿瘤缓解率,但并非一定可延长生存率。局部吸入性免疫疗法及热化疗有积极意义。

[关键词] 免疫治疗;介入化疗;肺癌

[中图分类号] R730.54 **[文献标识码]** A

对许多晚期复治肺癌患者,尤其年老体弱者,继续实施传统的放、化疗方式常难以承受。行之有效的手术切除更是难以实施^[1],故多学科的综合治疗成为必然^[2-3]。免疫疗法常常是重要的辅助治疗手段,但临床实际工作中如何更好地体现免疫辅助治疗价值,系统的报道甚少。为进一步探讨临床治疗方式及价值,本研究选择近年来临床资料相对完整、均接受免疫辅助疗法等非手术治疗方式的102例晚期肺癌患者,分析比较免疫治疗和微创介入化疗、全身热化疗、超声雾化吸入等为主要治疗方式治疗晚期肺癌患者的总有效率及生存率等指标,探讨这些辅助治疗的临床意义及价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组102例患者中,男69例,女33例,年龄27~84岁。平均年龄58.4岁,均以影像学检查、生化及核素标志物检查结合临床表现予以确诊。大部分患者经手术病理、细胞学证实。依据《常见恶性肿瘤诊治规范》均符合晚期肺癌诊断标准。其中原发性肺癌74例(腺癌29例,腺鳞癌5例,鳞癌22例,未分化癌9例,余病理不详);转移性肺癌28例。KPS评分均在60~70分。预计生存期3个月以上。所有患者此前或接受手术治疗或行放疗、化疗后病情无改观或进展。

1.2 治疗方法

所有患者随机并以接受的主要非手术治疗方式分为4组,即免疫治疗组(A组)16例;介入化疗辅助免疫治疗组(B组)33例;雾化吸入免疫治疗组(C组)13

例;免疫热化疗组(D组)40例。免疫治疗主要采用非特异性免疫刺激剂,具体为:卡介苗素0.5 mg肌注,隔日1次,30 d;胸腺肽60~80 mg静滴,每天1次,20 d;联合细胞因子治疗,方法为:20~50万单位IL-2肌注,每天1次,15 d;300万单位IFN,隔日1次,30 d。患者均以上述2~3种制剂联合使用。介入化疗采用常规Seldinger穿刺法进行。主要用药:VDS 4 mg;DDP 80~100 mg;MMC 8~12 mg;ADM 40 mg;CBP 0.4 mg;HCPT 10~12 mg。上述诸药选择3~4种联用。超声雾化免疫化疗法,详见已有报道^[4]。热化疗:以UHR-2000型高能聚束微波热疗机(湖南华源设备公司)对腹部加温,行热免疫刺激,输出功率为500~800 W,加温120~160 min,多点测温,肛温至40~41.5℃时实施减量化疗,以NP方案为主,减量1/3。根据化疗方案需要2~4次热疗为1治疗周期。各组中年龄、性别、肿瘤类别无统计学差异。相应各治疗组中,1个月内未行其他治疗。

1.3 疗效判定

以WHO统一疗效判定标准为依据。有效率(RR)包括可见肿瘤组织完全消失和缩小达50%以上,并持续1个月(CR+PR)。生存期判定中,以患者获得诊断并进行相应治疗为起始时间。统计学分析各组中位生存期之差异,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,率与率比较以非配对 χ^2 检验。

[作者简介] 虞喜豪(1962-),男,浙江东阳人,副主任医师,主要从事肿瘤内科化疗及免疫治疗方面的研究
E-mail: yuxih@tom.com

2 结果

2.1 各种疗法的有效率

不同治疗组中,肿瘤缓解有效率(RR)以介入化疗辅助免疫治疗组(B组)最高,CR 2例,PR 12例,总有效率为42.2%(14/33);而单纯免疫治疗组(A组)最低,总有效率为18.8%(3/16),但两组相差尚未达显著($P > 0.05$);超声雾化吸入免疫化疗治疗组(C组)为23.1%(3/13);热化疗组(D组)为20%(8/40)。

2.2 各种疗法的中位生存期比较

中位生存期在A、B、C、D 4组中分别为6.09、7.35、5.46、10.24个月。以热化疗及介入化疗辅助免疫治疗组为高,但4组间比较 $P > 0.05$ 。

2.3 各种疗法的总生存率

予不同治疗方式治疗之患者6个月至3年的生存率见表1所示。其中生存2年以上患者百分率在A、B、C、D 4组中分别为12.5%、9.1%、7.7%、20%。以热化疗及非化疗的单纯免疫治疗组相对最高。但各组各期限的生存率统计学比较也均无显著性差异($P > 0.05$)。两组中无5年以上长期生存者。

表1 各种免疫辅助治疗患者的生存率

分组	n	随访时间(年)			
		0.5	1	2	≥3
A	16	7/16(43.9%)	6/16(37.5%)	2/16(12.5%)	1/16(6.2%)
B	33	15/33(45.5%)	13/33(39.4%)	3/33(9.1%)	1/33(3.3%)
C	13	7/13(53.8%)	5/13(38.6%)	1/13(7.7%)	0/13(0)
D	29	29/40(72.5%)	16/40(40.0%)	8/40(20.0%)	2/40(5%)

3 讨论

对不宜手术治疗的晚期肿瘤患者,如何治疗才能提高有效率、延长患者生存率,同时保证较高生活质量,是临床面临的重要问题。晚期肿瘤患者的病情进展究其根源主要在于机体免疫功能衰竭,故免疫支持及抗癌免疫治疗是许多晚期肿瘤不可或缺的重要手段。本研究收集整理本科室过去几年采用不同治疗方式治疗晚期肺癌患者的临床病例,研究表明:介入等化疗方式肿瘤的消退率(pPR)为42.2%,较明显高于其它治疗方式,与以往许多报导接近^[5],但在本研究与其它治疗相比并无显著意义差异。其原因可能为:晚期肺癌患者免疫状况及心肺功能均很差,一些不恰当高

剂量化疗更可促使肿瘤发展,降低缓解率;免疫等其他治疗也具有一定有效率;由于插管化疗往往采用相对固定的几种化疗剂并单次动脉灌注,故对有些不同原发癌之肺转移病灶有效率较低。肿瘤治疗目的是延长患者生存期。本研究结果显示,各组治疗患者中位期及各期患者生存率虽均未达显著意义差异,但以非化疗的生物免疫治疗及减量热化疗为高。且实际观察中该组病人所承受痛苦最少,所以对晚期肿瘤而言,介入等化疗虽可能取得较高肿瘤缓解率,但与其他相关治疗比较并非一定能延长患者的生存期。热化疗为近年较受人们关注的治疗方法。研究表明,全身热疗联合化疗除可直接杀伤肿瘤细胞外,通过热效应调节机体免疫功能也是其作用发挥的重要方面。热疗可明显增强CD3、CD4淋巴细胞及NK细胞和巨嗜细胞的抗肿瘤作用,从而在抑制癌细胞转移,延长患者生存期方面有重要意义^[6]。本研究热化疗组中位生存期及2年生存率居各组之首可能与此热免疫效应有关。从本研究统计资料中可见,热化疗后肿瘤缓解率与其他方法治疗无显著差异,但中位生存期与免疫治疗接近。本研究认为,在非手术晚期肺癌患者治疗中,过分追求肿瘤的缓解率,而盲目实施一些不恰当大剂量化疗,并不一定能延长患者的生存期,且会增加患者痛苦;而免疫调节或热免疫低剂量化疗,尽管肿瘤消退率相对较低,但患者生存期并不短于化疗。

【参考文献】

- [1] Pastorino V, Benefits of meoadjuvant chemotherapy in NSCLC [J]. Chest, 1996, 109(suppl 5): 96-99.
- [2] Belani CP, RamanaRK. Combined - ality treatment of locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Chest, 1998, 113 (suppl 1): 53-57.
- [3] 虞喜豪, 金健行, 程永德, 等. 综合免疫治疗在中晚期肿瘤介入治疗中意义[J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 20(3): 159-160.
- [4] 虞喜豪, 翁瑛霞, 孔晓东. 晚期肺癌气雾吸入免疫治疗的临床观察[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2006, 13(2): 145-146.
- [5] 曹小龙, 蔡玉玲, 郭添胜. 支气管动脉灌注DDP及VDS治疗难治性局部进展性NSCLC[J]. 中国肺癌杂志, 2000, 3(2): 136-138.
- [6] Afanackovic D, Nierhaus A, Neumeier M, et al. 41.8 degrees C whole body hyperthermia as an adjunct to chemotherapy induces prolonged T cell activation in patients with various malignant diseases [J]. Cancer Immunol Immunother, 2002, 51(11-12): 603-613.

【收稿日期】 2006-05-10

【修回日期】 2006-06-10

【本文编辑】 韩丹