

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.18.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200814.1239.006.html\(2020-08-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200814.1239.006.html(2020-08-14))

超选择性支气管动脉栓塞化疗在难治性 NSCLC 中的疗效研究*

金福军¹, 罗小平², 熊均¹, 郑晓敏¹, 韩洋^{3△}

(1. 重庆市东南医院呼吸肿瘤科 401336; 2. 重庆医科大学附属第二医院放射介入中心 401336;

3. 重庆市石柱县人民医院神经内科 409199)

[摘要] **目的** 评价超选择性支气管动脉栓塞化疗在难治性中央型非小细胞肺癌(NSCLC)中的临床疗效及安全性。**方法** 选取 2015 年 8 月至 2017 年 10 月重庆市东南医院治疗的 80 例难治性中央型 NSCLC 患者为研究对象,分为对照组和观察组,每组各 40 例。对照组施行单纯支气管动脉灌注化疗,观察组施行超选择性支气管动脉栓塞化疗,比较两组临床疗效及安全性。**结果** 与对照组比较,观察组轻-中度咯血症缓解率(40.0% vs. 78.9%)、客观缓解率(ORR, 42.5% vs. 65.0%)、1 年生存率(55.0% vs. 77.5%)、2 年生存率(40.0% vs. 67.5%)更高,差异有统计学差异($P < 0.05$)。两组并发症发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 超选择性支气管动脉栓塞化疗能够明显缓解患者咯血症状,改善患者预后。

[关键词] 癌,非小细胞肺;支气管动脉;化学栓塞,治疗性;化学疗法,肿瘤,局部灌注;治疗结果**[中图法分类号]** R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)18-3063-03

Study on the efficacy of super selective bronchial artery embolization chemotherapy in the treatment of refractory central NSCLC*

JIN Fujun¹, LUO Xiaoping², XIONG Jun¹, ZHENG Xiaomin¹, HAN Yang^{3△}

(1. Department of Respiratory Oncology, Southeast Hospital, Chongqing 401336, China; 2. Radiation Intervention Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401336, China; 3. Department of Neurology, Shizhu County People's Hospital, Chongqing 409199, Chongqing)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of super selective bronchial artery embolization in the treatment of refractory central non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Eighty patients with refractory central NSCLC treated in Chongqing Southeast Hospital from August 2015 to October 2017 were selected, and divided into the control group and the observation group, with 40 cases in each group. The control group received pure bronchial artery infusion chemotherapy, while the observation group received super selective bronchial artery embolization chemotherapy. The clinical efficacy and safety of the two groups were compared. **Results** Compared with the control group, the remission rate of mild to moderate hemoptysis (40.0% vs. 78.9%), objective remission rate (ORR, 42.5% vs. 65.0%), 1-year survival rate (55.0% vs. 75.0%) and 2-year survival rate (40.0% vs. 67.5%) in the observation group were higher, the difference was statistically different ($P < 0.05$). While there was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Super selective bronchial artery embolization chemotherapy could alleviate the clinical hemoptysis symptoms, and improve the prognosis.

[Key words] carcinoma, non-small-cell lung; bronchial arteries; chemoembolization, therapeutic; chemotherapy, cancer, regional perfusion; treatment outcome

肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤,对人群健康和生命造成较大威胁。男性肺癌发病率和病死率排所有恶性肿瘤的首位,而女性发病率为第 2 位。在我国,70%肺癌患者确诊时即为中晚期^[1]。近年来报道显示,随着微导管技术的发展,超选择性支气管动脉

栓塞化疗在晚期肺癌中得到了应用^[2]。但超选择性支气管动脉栓塞化疗在难治性非小细胞肺癌(NSCLC)中的疗效及安全性并无定论。因此,本研究以难治性 NSCLC 患者为研究对象,探讨超选择性支气管动脉栓塞化疗的临床疗效及安全性,现报道

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会面上项目(07-2-35)。

作者简介:金福军(1982-),主治医师,硕士,主要从事肿瘤介入研究。

△ 通信作者,E-mail:2316457791@qq.com。

如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 8 月至 2017 年 10 月重庆市东南医院收治的 80 例难治性中央型 NSCLC 患者为研究对象。纳入标准:(1)病理结果证实为 NSCLC;(2)TNM 分期Ⅲ期,经过标准治疗后评价稳定或进展。排除标准:(1)严重心血管及其他系统疾病,美国东部肿瘤协作组(ECOG)功能状态评分为 0~2 分;(2)造影结果显示支气管动脉及肺动、静脉瘘;(3)合并有重度咯血。将 80 例患者分为对照组和观察组,每组 40 例。对照组中男 27 例,女 13 例,年龄 43~87 岁,平均(63.29±3.72)岁;鳞癌 14 例,腺癌 25 例,肺纤维肉瘤 1 例;Ⅲa 期 10 例,Ⅲb 期 13 例,Ⅲc 期 17 例。观察组中男 21 例,女 19 例,年龄 45~89 岁,平均(64.34±3.68)岁;鳞癌 16 例,腺癌 22 例,肺纤维肉瘤 2 例;Ⅲa 期 8 例,Ⅲb 期 14 例,Ⅲc 期 18 例。两组年龄、性别、病理类型及分期比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,本研究通过医院伦理审核。

1.2 方法

1.2.1 穿刺方法

术前行增强薄层 CT 动脉期先评估肿瘤滋养动脉来源。穿刺前在右侧腹股沟韧带下 1.5 cm 处扪及搏动股动脉,利多卡因局部浸润麻醉,用 Seldinger 穿刺法行股动脉穿刺,引入 5F 股动脉鞘管,后用 4Fyashro、5Fsimons 或 4Fcobra 导管插管,用微导管行超选择插管,在隆突附近寻找双侧支气管动脉,若支气管动脉与肋间动脉共干超选择插管至支气管动脉。有部分支气管动脉变异,多来源于甲状颈干,一般支气管动脉为 2~3 支,每根血管尽量全部找到并分别造影,靠近前纵隔病变需行同侧胸廓内动脉造影,靠近膈顶病变需行同侧膈动脉造影,明确肿瘤滋养动脉。

1.2.2 化疗方法及剂量

治疗前给予口服地塞米松预防水钠出溜,输注 2 000 mL 生理盐水或糖盐水水化。0.9%氯化钠溶液 100 mL 分别稀释多西他赛及顺铂(多西他赛剂量:37.5 mg/m²,顺铂剂量:37.5 mg/m²),先缓慢注入稀释后多西他赛药物,间隔 30 min 再注射稀释后顺铂药物。灌注化疗一般间隔 3~4 周,不超过 5 周,共 3~4 个疗程。

观察组在每次行支气管动脉灌注化疗时同时给予聚乙烯醇(PVA)颗粒栓塞。用 150~350 μm PVA 颗粒与碘海醇混匀,在透视下缓慢推注,见造影剂流速减慢时停止栓塞,栓塞终点为肿瘤染色消失,每支血管逐一按上述方法处理。术毕拔出导管、血管鞘,压迫穿刺点 15 min 并给予纱布包扎,术后观察穿刺点有无出血、咳嗽等症状及术后生命体征。

1.2.3 疗效评价指标

(1)轻-中度咯血定义为咯血量 10~100 mL/24 h。咯血缓解评价原则包括:①术后 24 h 内即刻停止,无需特殊内科处理止血;②咯血即刻停止,仅痰中少量带血,可经内科处理止血;③咯血较前减少 50%及以上。(2)非目标病灶的评价包括,完全缓解(CR):所有非目标病灶消失和肿瘤标志物恢复正常。部分缓解(PR)/病变稳定(SD):存在 1 个或多个非目标病灶和(或)肿瘤标志物持续高于正常值。病变进展(PD):出现 1 个或多个新病灶和(或)已有的非目标病灶明确进展。客观缓解率(ORR):肿瘤缩小达到一定量且保持一定时间的患者的比例,即 CR+PR 所占比例。(3)1、2 年生存率:患者经过治疗后,生存 1、2 年以上的比例。(4)并发症发生情况,包括血肿和 3 级及以上骨髓抑制。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组轻-中度咯血缓解率比较

对照组有轻-中度咯血症状患者 15 例,缓解 6 例,缓解率为 40.0%;观察组有轻-中度咯血症状患者 19 例,缓解 15 例,缓解率为 78.9%。两组轻-中度咯血缓解率比较,差异有统计学意义($P=0.020$)。

2.2 两组 ORR 比较

对照组 CR 2 例,PR 15 例,ORR 为 42.5%(17/40);观察组 CR 5 例,PR 21 例,ORR 为 65.0%(24/40)。两组 ORR 比较,差异有统计学意义($P=0.014$)。

2.3 两组 1、2 年生存率比较

对照组 1 年生存率为 55.0%(22/40),观察组为 77.5%(31/40)。两组 1 年生存率比较,差异有统计学差异($P=0.033$)。对照组 2 年生存率为 40.0%(16/40),观察组为 67.5%(27/40)。两组 2 年生存率比较,差异有统计学差异($P=0.014$)。

2.4 两组并发症发生情况比较

对照组发生血肿 1 例,3 级及以上骨髓抑制 8 例,并发症发生率为 22.5%(9/40);观察组发生血肿 2 例,3 级及以上骨髓抑制 10 例,并发症发生率为 30.0%(12/40)。但两组并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

NSCLC 的主要治疗方法有外科手术切除、放化疗、靶向治疗及免疫治疗^[3]。部分晚期 NSCLC 患者失去手术治疗机会,内科治疗是这类肺癌的重要治疗方案。特别是近年来靶向治疗及免疫治疗在 NSCLC 治疗中起重要作用^[4-5]。但部分患者经历放化疗、靶向治疗等内科综合治疗后治疗效果仍较差,局部肿瘤无明显缓解,成为难治性 NSCLC^[6]。因此,探索更为

理想的方法对于难治性 NSCLC 治疗具有重要临床意义。

近年来,随着微导管技术的发展,超选择性支气管动脉栓塞化疗在肺癌治疗中逐渐崭露头角^[7]。超选择性支气管动脉栓塞化疗是利用导管超选择,通过血管栓塞联合化疗药物达到肿瘤治疗目的的一项微创治疗方式。其治疗依据是肺癌组织主要依靠支气管动脉供血,一方面通过支气管动脉灌注化疗可将化疗药物直接注入肿瘤组织局部,从而明显提高了病灶局部化疗药物浓度。另一方面配合支气管栓塞能够有效造成局部缺血坏死,可以达到止血、控制肿瘤生长作用^[8]。HAN 等^[9]研究评估了支气管动脉栓塞术在原发性肺癌相关咯血患者中的安全性和有效性,并确定与无咯血患者生存相关的因素,其选取了 80 例接受支气管动脉栓塞术治疗的咯血原发性肺癌患者,随访中位无咯血生存期和总生存期均为 61 d。在栓塞成功和失败组中,中位总生存期分别为 99 和 9 d ($P < 0.001$)。在多变量分析中,大量咯血 ($P = 0.012$)和肺空洞 ($P = 0.019$)是无咯血生存期缩短的重要预测因子,研究结论认为支气管动脉栓塞术是一种安全有效的控制肺癌咯血的方法。SEKI 等^[10]研究证实晚期肺癌中,采用顺铂+5-氟尿嘧啶经动脉栓塞灌注化疗,在输注药物后立即添加栓塞剂。结果显示,所有患者的咯血症状明显改善,中位止血时间为 11.9 个月。7 例患者的肺部靶病灶明显缩小,5 例患者中的 3 例肺不张消失。结果提示,动脉灌注栓塞化疗是晚期咯血性原发性肺癌的一种姑息治疗方法,具有良好的止血效果,从而延长生存时间。本研究结果同样显示,经支气管动脉栓塞化疗能有效控制支气管咯血症状,其症状缓解率达到 70%。其理论依据为通过其栓塞血管达到止血目的,进而提高患者生活质量及延长生存时间。本研究显示,在难治性 NSCLC 患者中,经过单纯动脉灌注化疗肿瘤 ORR 达到 42.5%,而联合栓塞治疗其 ORR 高达 65.0%,明显提高了难治性 NSCLC 患者 ORR,从而通过动脉灌注化疗或栓塞提高了局部肿瘤控制率。支气管动脉灌注化疗由于增强了局部化疗药物的浓度,短时间内注入肿瘤区域的营养血管,能更强地杀死肿瘤细胞^[11]。同时也有研究者认为动脉灌注给药可减少与血浆蛋白的结合,避免生物活性的自由药物量减少而提高疗效,减轻不良反应^[12]。动脉灌注时靶器官的药物浓度高,随血液循环进入血液的药物可再次进入瘤体,对肿瘤形成二次杀灭^[13]。

本研究同时比较了单纯动脉灌注化疗和动脉灌注化疗联合栓塞治疗的临床疗效,结果显示二者存在明显差异,联合治疗提高了 ORR 及 1、2 年生存率,化疗也仅仅局限于一些癌细胞活跃的肺癌。有研究结果显示,处于静止状态的肺癌细胞比例可达 90%,而很多通过单纯静脉化疗药物对处于静止期的肿瘤细胞作用不明显,故常规化疗手段对肺腺癌等患者的治

疗效果较差^[14]。在使用选择性支气管供瘤动脉栓塞化疗对肺癌患者进行治疗时,尤其是在栓塞剂的选择上使用微循环栓塞剂,可以起到有效的阻断作用,能够对肺癌患者肿瘤细胞切断血液供应,进而造成癌细胞缺血而死。同时,该技术并发症发生率低,且随着超选择性血管应用,可避免肋间动脉损伤引起的相关并发症^[15]。

综上所述,超选择性支气管动脉栓塞化疗在改善患者预后方面要明显优于单纯灌注化疗,特别是针对伴随咯血的难治性 NSCLC 患者。

参考文献

- [1] HELMINEN O, VALO J, ANDERSEN H, et al. Real-world guideline-based treatment of lung cancer improves short-and long-term outcomes and resection rate: a population-based study[J]. *Lung Cancer*, 2019, 140: 1-7.
- [2] 高铁峰, 刘洋, 宋岩涛, 等. 支气管肺癌应用超选择支气管动脉超液态碘油化疗栓塞加明胶海绵治疗分析[J/CD]. *心血管外科杂志(电子版)*, 2019, 8(2): 60.
- [3] WEISS J M, PENNELL N, DEAL A M, et al. Nab-paclitaxel in older patients with non-small cell lung cancer who have developed disease progression after platinum-based doublet chemotherapy[J]. *Cancer*, 2020, 126(5): 1060-1067.
- [4] HECHT M, GAJPL U S, FIETKAU R. Promising results of the combination of radiotherapy and pembrolizumab in metastatic NSCLC[J/OL]. *Strahlenther Onkol.* [2020-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040692/>.
- [5] SALEHI-RAD R, LI R, PAUL M K, et al. The biology of lung cancer: development of more effective methods for prevention, diagnosis, and treatment[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 25-38.
- [6] HOCHMAIR M J, WEINLINGER C, PROSCH H. Successful immune checkpoint inhibition in an EGFR-mutant lung cancer patient refractory to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment[J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(3): 310-313.
- [7] 任敬, 陈谦, 章浩, 等. 单中心微导管超选择性动脉灌注化疗治疗肺癌脑转移的中远期疗效分析[J]. *广东医学*, 2019, 40(21): 3006-3010.
- [8] BIE Z, LI Y, LI B, et al. CalliSpheres[®] drug-eluting beads bronchial arterial chemoembolization loaded with gemcitabine for treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(9): 1770-1778.

- acute proximal pole scaphoid fractures [J]. *Hand (N Y)*, 2015, 10(2):227-232.
- [4] GARALA K, TAUB N A, DIAS J J. The epidemiology of fractures of the scaphoid; impact of age, gender, deprivation and seasonality [J]. *Bone Joint J*, 2016, 98(5):654-659.
- [5] GEHRMANN S, ROEGER T, KAUFMANN R, et al. Wrist motion analysis in scaphoid nonunion [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2016, 42(1):11-14.
- [6] WINSTON M J, WEILAND A J. Scaphoid fractures in the athlete [J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2017, 10(1):38-44.
- [7] TEN BERG P W, DRIJKONINGEN T, STRACKEE S D, et al. Classifications of acute scaphoid fractures: a systematic literature review [J]. *J Wrist Surg*, 2016, 5(2):152-159.
- [8] OKA K, MORITOMO H. Current management of scaphoid nonunion based on the biomechanical study [J]. *J Wrist Surg*, 2018, 7(2):94-100.
- [9] OURA K, MORITOMO H, KATAOKA T, et al. Three-dimensional analysis of osteophyte formation on distal radius following scaphoid nonunion [J]. *J Orthop Sci*, 2017, 22(1):50-55.
- [10] GREWAL R, LUTZ K, MACDERMID J C, et al. Proximal pole scaphoid fractures: a computed tomographic assessment of outcomes [J]. *J Hand Surg Am*, 2016, 41(1):54-58.
- [11] 顾玉东, 王澎寰, 侍德. 手外科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002.
- [12] MATSON A P, GARCIA P M, RICHARD M J, et al. Percutaneous treatment of unstable scaphoid waist fractures [J]. *Hand (N Y)*, 2017, 12(4):362-368.
- [13] SCHREIBER J J, KANG L, HEARNNS K A, et al. Micro screw fixation for small proximal pole scaphoid fractures with distal radius bone graft [J]. *J Wrist Surg*, 2018, 7(4):319-323.
- [14] HERBERT T J, FISHER W E. Management of the fractured scaphoid using a new bone screw [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1984, 66(1):114-123.
- [15] TALEB C, BODIN F, COLLON S, et al. Retrograde percutaneous screw fixation for scaphoid type II non-union in Schernberg zones 2 to 4: a series of 38 cases [J]. *Chir Main*, 2015, 34(1):32-38.
- [16] SCHNEIDER K, JONATHAN A, JOSEPH D, et al. Scaphoid proximal pole fracture following headless screw fixation [J]. *J Wrist Surg*, 2016, 5(1):71-76.
- [17] WIJETUNGA A R, TSANG V H, GIUFFRE B. The utility of cross-sectional imaging in the management of suspected scaphoid fractures [J]. *J Med Radiat Sci*, 2019, 66(1):30-37.
- [18] LURIA S, SCHWARCZ Y, WOLLSTEIN R, et al. 3-dimensional analysis of scaphoid fracture angle morphology [J]. *J Hand Surg Am*, 2015, 40(3):508-514.

(收稿日期:2020-03-13 修回日期:2020-05-12)

(上接第 3065 页)

- [9] HAN K, YOON K W, KIM J H, et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis in primary lung cancer: a retrospective review of 84 patients [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(3):428-434.
- [10] SEKI A, SHIMONO C. Transarterial chemoembolization for management of hemoptysis: initial experience in advanced primary lung cancer patients [J]. *Jpn J Radiol*, 2017, 35(9):495-504.
- [11] 赵仰光. 支气管动脉灌注化疗联合栓塞术治疗中心型非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *河北医药*, 2017, 16(39):2432-2435.
- [12] ZHU J, ZHANG H P, JIANG S, et al. Neoadjuvant chemotherapy by bronchial arterial infusion in patients with unresectable stage III squamous cell lung cancer [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2017, 11(8):301-309.
- [13] ALHARBI A F, KRATZKE R A, D'CUNHA J, et al. Gemcitabine and metabolite pharmacokinetics in advanced NSCLC patients after bronchial artery infusion and intravenous infusion [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(2):387-391.
- [14] LIU W J, DU Y, WEN R, et al. Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206:107438.
- [15] FU Z, LIANG Y, ZHAO W, et al. Safety and efficacy of transcatheter embolization in patients with massive hemoptysis due to intercostal pulmonary venous shunts [J]. *Radiol Med*, 2017, 124(7):588-594.

(收稿日期:2020-03-20 修回日期:2020-05-28)