

·综述 General review·

经导管肺动脉化疗栓塞术介入治疗不能切除的转移性肺癌

卢 川, 赵 霞, 程永德

【摘要】 经导管动脉化疗栓塞术已经被认为是手术不能切除肝癌的一线治疗方法。然而,此技术也被认为是不能手术切除转移性肺癌新的治疗方法。本文对该技术的历史、转移性肺癌的血供、适应证、禁忌证、操作步骤、并发症、疗效和局限性等进行综述。

【关键词】 转移性肺癌; 化疗栓塞; 肺动脉;

中图分类号:R734.2 文献标志码:A734.2 文章编号:1008-794X(2012)-04-0344-04

Transpulmonary chemoembolization for the treatment of unresectable lung tumors LU Chuan, ZHAO Xia, CHENG Yong-de. College of Radiology, Taishan Medical University, Taian, Shandong Province 271000, China

Corresponding author: CHENG Yong-de, E-mail: jrfsxzz@163.com

【Abstract】 Transarterial chemoembolization (TACE) has been recommended as a first-line therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinomas. Similarly, this type of treatment for lung tumors, transpulmonary chemoembolization (TPCE), has also been regarded as a novel approach for unresectable pulmonary metastases. This article aims to make a comprehensive review about the history of TPCE, the blood supply of the metastatic pulmonary tumors, the indications and contraindications of this technique, the operative procedures, the complications and limitations, etc.(J Intervent Radiol, 2012, 21: 344-347)

【Key words】 pulmonary metastatic tumor; chemoembolization; pulmonary artery

转移性肺癌是最常见的恶性疾病之一。其他部位癌症有 20% ~ 30% 发生肺转移^[1]。目前转移性肺癌预后差,治疗仍是临床一大难题。外科手术是可切除癌灶的标准疗法,但 5 年生存率也仅有 20% ~ 46%^[2-3]。其他治疗方案有放疗、化疗、肺隔离药物灌注^[4-6]、消融术^[7]以及尚在研究中的分子疗法和基因疗法等^[8]。虽然这些方法已经显示出效果,但也存在各自的不足。

经肺动脉化疗栓塞术(transpulmonary chemoembolization, TPCE) 目的是通过肺动脉注射栓塞材料和化疗药物阻断肿瘤的血供,使化疗药物局部存留时间延长的同时,又可避免全身化疗中出现的不良反应。此技术被认为是不能手术切除转移性肺癌新的治疗方法^[9]。本文对该技术的历史、适应

证、禁忌证、操作步骤、并发症、疗效和局限性等综述如下。

1 TPCE 的发展史

受肝脏原发和继发性肿瘤经导管动脉化疗栓塞术的启发, Schneider 等^[10-11]于 2002 年发表了用可降解淀粉微球(DSM)和卡铂化疗栓塞兔肺转移瘤动物模型(CC531 腺癌)的研究结果。结果表明,通过向肺动脉内注射 DSM,实现了小动脉以及毛细血管水平的可逆性栓塞,避免了肺动脉主要分支的栓塞,而且没有发生肺泡壁-毛细血管障碍、间质性水肿等早期系统毒性的反应;化疗栓塞比静脉化疗更有效、没有严重的毒性、肿瘤的坏死区域增大。

2007 年, Pohlen 等^[12]使用卡铂作为化疗栓塞药物对兔模型的单个转移瘤的卡铂浓度进行研究。结果表明与孤立性肺灌注和静脉化疗相比,用卡铂栓塞肿瘤部位的卡铂浓度明显增高,并且没有肿瘤周围肺实质的组织学损害。基于该实验的成功,他们又进行了大动物模型(猪)实验研究。结果表明该

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.04.021

作者单位:271000 山东泰安 泰山医科大学放射学院
[卢 川、程永德(本院兼职教授)]; 山东中医药大学附属医院放射科(赵 霞)

通信作者:程永德 E-mail: jrfsxzz@163.com

技术的对血流动力学的急性影响轻微、没有长期毒性反应以及在人体应用的可行性^[13]。转移性肺癌患者的 TPCE 临床研究是 Vogl 等^[14-16]首先于 2005 年开始进行的。他们对 50 余例肺转移癌患者行 TPCE。结果表明应用丝裂霉素 C 的 TPCE 可以作为不可切除的肺转移灶的一种治疗方案,所有患者耐受良好,没有严重的不良反应或并发症。该技术是转移性肺癌姑息治疗可选择的方法。

2 转移性肺癌的血供

TPCE 在一些不可切除的转移肺癌病灶中的应用依据是转移性肺癌由肺动脉供血。Miller 等^[17]的研究表明,与支气管肺癌由支气管动脉供血不同,转移性肺癌由肺动脉供血;还有一些转移性肺癌由支气管动脉供血,但由于支气管动脉和肺动脉之间存在交通支,因此,这些转移性肺癌也可经肺动脉治疗。

3 TPCE 术的适应证和禁忌证^[9]

主要适应证包括组织学证实的原发性、继发性肺癌;手术不能切除或全身化疗耐药的患者;转移性肺癌肺动脉内热消融术前辅助治疗;肺功能良好(Karnofski 指数 > 70)。对肿瘤的大小、血管分布、胸壁的侵犯与否并无要求。

主要禁忌证包括 Karnofski 系数 < 70、营养不良、胸腔积液、肺功能差(< 60%肺泡腔体积)、血红蛋白水平 < 14 g/L、白细胞计数 < $3 \times 10^9/L$ 、凝血机制障碍、心肾功能不全、肺动脉内部分或完全血栓形成、肺动静脉瘘的患者。另外,应除外孕妇、哺乳期妇女以及碘对比剂过敏患者。

4 TPCE 术术前准备^[9]

对患者进行体检。术前检查项目包括血常规、凝血分析、心肝肾肺功能等。胸部 CT 扫描证实病灶部位、大小,用以指导多疗程治疗方案。

5 TPCE 术操作步骤^[9,14-15]

局麻下采用 Seldinger 技术穿刺右侧股静脉,插入导管鞘。依据肿瘤部位不同,将导管插入左侧或右侧肺动脉干,手推对比剂造影评估单侧肺动脉系统。依据肿块位置、大小、供血动脉来源,随后将亲水导丝插入肺段动脉,并在导丝的引导下将导管推进到肺段动脉、进一步超选肿瘤的供血动脉。造影证实后,更换 Amplatz 超硬导丝,并将球囊导管放置

到所选定段肺动脉内,虽然超硬导丝在操作中应用的危险性较大,但能在肺动脉系统段分支内精确定位球囊。

在导丝引导下将球囊导管头端推进到亚段肺动脉分支内,球囊充盈后注入对比剂行 DSA 检查,观察肿瘤的血供、排除肺动静脉瘘。然后经球囊导管注入丝裂霉素 C(5 mg/m²)和碘化油混悬液;随后注入 200 ~ 450 mg DSM。碘化油混悬液应在透视下缓慢注入。

Vogl 等^[14-16]为了保留足够的肺,每次操作最多只能栓塞一叶肺的病灶;因此,当一叶肺出现多个转移灶时,只选择最大的病灶栓塞,不能同时栓塞多个肺叶、多个病灶,其余病灶应待下次治疗。TPCE 可反复进行,相邻 2 次治疗间隔至少 2 周,可多达 4 周,以保证足够的恢复时间。他们对每例患者治疗 2 ~ 4 次,平均 2.8 次。

药物洗脱微粒也可被用于 TPCE,这些微粒可以作为化疗药物的载体。其优势在于简化操作的同时实现药物缓释,使肿瘤对化疗药物接触时间更长、提高肿瘤的药物反应率;通过降低体循环内的药物浓度,还能降低全身毒性。

6 TPCE 术并发症^[9,14-15]

绝大多数患者当天于手术可出院。并发症分为轻、重两类。轻微并发症不需治疗,也无后遗症,但需留院观察 1 d。严重并发症需住院治疗,可能会有长期不可逆改变或死亡,尚无死亡的病例报道。TPCE 相关手术操作并不会引起致命损伤。常见的并发症为“栓塞后综合征”,表现为疼痛、恶心和发热(平均 38.3℃;范围 37.9 ~ 39.2℃)、白细胞轻度升高,口服药物即可治疗这些反应。罕见的并发症是肺梗死、继发肺炎、胸腔积液及肺不张。如果导管插入到肺动脉内的过程中操作不当,可能引发动脉夹层。丝裂霉素可引起肺纤维化。严重的并发症可能有异位栓塞。

7 TPCE 术术后随访和疗效^[15]

TPCE 术术后 24 ~ 48 h 应该进行胸部 CT 平扫及强化,以后每 3 个月进行 1 次 CT 随访。所有的影像资料都应与先前资料进行对比,分析评价肿瘤体积变化。Vogl 等^[14-16]对 52 例患者的研究表明:24% 患者碘化油中度至高度沉积、75%低度沉积。疗效评定采用 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) 标准,对治疗有“部分缓解”的患者占

31%、“稳定”的占 21%、“进展”的占 48%。95% 患者平均生存期是 17 个月，可信区间是 13.7 ~ 20.2 个月。

8 TPCE 术与其他各种方法的比较

对于可手术根治的肺癌患者，应首先考虑行肺癌根治。手术不能切除的患者，可采用全身静脉化疗，但其不良反应大、长期生存率差。与全身静脉化疗相比，TPCE 达到更高的肿瘤组织内的药物浓度的同时减少了全身不良反应；TPCE 没有周围肺实质的损害，可重复进行。肺隔离灌注化疗是肺癌一种姑息性治疗方法，其疗效优于全身化疗。其主要适应证为：一侧肺多发转移性肺癌、不宜行手术切除者、ⅢB 期以上的晚期肺癌失去手术切除机会者、肺功能差 $FEV_1 < 1.5\text{ L}$ ， $MVV < 50\%$ ，不能耐受一侧全肺或肺叶切除的肺癌^[18]。缺点是需手术开胸、创伤性大、不能反复多次进行。临床上控制局部复发的有效性、长期毒性、对肺功能的影响和生存率有待进一步研究^[19]。

原发性和转移性肺癌的消融治疗正得到日益广泛的应用，其疗效确切，是一种安全、有效的微创治疗方法^[20]。消融术（包括射频、微波、激光、冷冻消融）可作为原发性和转移性肺癌的治愈性、辅助性和姑息性治疗。并发症有气胸、出血、胸腔积液、肿瘤种植、发热等^[7]。TPCE 优于消融术的地方在于没有发生气胸的危险性，而且健康的肺组织得以保留，消融术所需要的健康肺组织的距离假定，在 TPCE 中并不需要。

9 TPCE 术的局限性^[9]

目前进行治疗的病例数太少，患者的具体情况存在差异，而且先前治疗方案多种多样。此外，现在是同时应用丝裂霉素 C 和 DSM，所以尚不知肿瘤退化是否应归因于淀粉微球所致的病灶缺血。因为不可能评估丝裂霉素 C 和 DSM 对肿瘤萎缩的单独功效，也不能知道两药物的作用是不是互不相关。

总之，TPCE 是一种操作简单、患者易耐受、并发症少、新的转移性肺癌姑息性治疗方法，尤其适用于手术不能切除和对全身静脉化疗反应不佳的转移性癌患者。

〔参考文献〕

- [1] Weiss W, Boucot KR, Cooper DA. The Philadelphia pulmonary neoplasm research project. Survival factors in bronchogenic carcinoma[J]. JAMA, 1971, 216: 2119 - 2123.
- [2] Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases [J]. Acta Chir Belg, 2001, 101: 267 - 272.
- [3] Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 113: 37-49.
- [4] Grootenboers MJ, Heeren J, van Putte BP, et al. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases, a review and work in progress[J]. Perfusion, 2006, 21: 267 - 276.
- [5] Schneider P, Foitzik T, Pohlen U, et al. Temporary unilateral microembolization of the lung-a new approach to regional chemotherapy for pulmonary metastases[J]. J Surg Res, 2002, 107: 159 - 166.
- [6] Burt ME, Liu D, Abolhoda A, et al. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69: 1542 - 1549.
- [7] Vogl TJ, Naguib NN, Lehnert T, et al. Radiofrequency, microwave and laser ablation of pulmonary neoplasms: clinical studies and technical considerations-review article [J]. Eur J Radiol, 2011, 77: 346 - 357.
- [8] Putnam JJ. New and evolving treatment methods for pulmonary metastasis[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 14: 49 - 56.
- [9] Lindemayr S, Lehnert T, Korkusuz H, et al. Transpulmonary chemoembolization: a novel approach for the treatment of unresectable lung tumors[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2007, 10: 114 - 119.
- [10] Schneider P, Foitzik T, Pohlen U, et al. Temporary unilateral microembolization of the lung-a new approach to regional chemotherapy for pulmonary metastases[J]. J Surg Res, 2002, 107: 159 - 166.
- [11] Schneider P, Kampfer S, Loddenkemper C, et al. Chemoembolization of the lung improves tumor control in a rat model[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8: 2463 - 2468.
- [12] Pohlen U, Rieger H, Meyer BT, et al. Chemoembolization of lung metastases-pharmacokinetic behaviour of carboplatin in a rat model[J]. Anticancer Res, 2007, 27: 809 - 815.
- [13] Pohlen U, Rieger H, Albrecht T, et al. Chemoembolization with carboplatin of the lung. Feasibility and toxicity in a pig model [J]. Anticancer Res, 2007, 27: 1503 - 1508.
- [14] Vogl TJ, Wetter A, Lindemayr S, et al. Treatment of unresectable lung metastases with transpulmonary chemoembolization: preliminary experience[J]. Radiology, 2005, 234: 917 - 922.
- [15] Vogl TJ, Lehnert T, Zangos S, et al. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases[J]. Eur Radiol, 2008, 18: 2449 - 2455.
- [16] Vogl TJ, Herzog C, Zangos S, et al. Palliative treatment of primary lung tumors with transpulmonary chemoembolization (TPCE)[J]. Rofo, 2007, 179: 300 - 307.
- [17] Miller JB, Rosenbaum AS. The vascular supply to metastatic

- tumors of the lung[J]. Surg Gynecol Obstet, 1967, 125: 1009 - 1012.
- [18] 张春芳, 楼 洋, 陈胜喜, 等. 单肺隔离药物灌注并经肺动脉植入导管药泵治疗肺癌的远期疗效[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12: 227 - 230.
- [19] van Schil PE, Hendriks JM, van Putte BP, et al. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 33: 487 - 496.
- [20] 王忠敏, 陈克敏, 贡 桔, 等. CT 引导下射频消融治疗肺部恶性肿瘤的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 335 - 339.

(收稿日期:2011-04-19)

(本文编辑:俞瑞纲)

读者·作者·编者

《介入放射学杂志》常用缩略语

本刊要求来稿中第一次出现的医学专用名词要使用英文缩略语,必须先写出该名词的中英文全名,注明该缩略语后方可在中文使用。然而,有些医学专用名词缩略语在《介入放射学杂志》中经常出现,为大家所熟知,例如:CT;MRI 等,可以在中文中不必注明该名词的中、英文全名。经研究决定,首批可直接在论文中使用的缩略语如下。

AVM	arteriovenous malformation	动静脉血管畸形
BAI	bronchial arterial infusion	支气管动脉灌注术
BCS	budd-chiari syndrome	布-加综合征
CT	computed tomography	计算机断层成像
CTA	computed tomography angiography	CT 血管成像
DSA	digital subtraction angiography	数字减影血管造影
ECT	emission computed tomography	发射型计算机断层成像
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内窥镜逆行胰胆管造影术
GDC	guglielmi detachable coil	电解脱弹簧圈
HCC	hepatic cell carcinoma	肝细胞癌
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振成像
MRA	magnetic resonance angiography	磁共振血管成像
NBCA	N-Butyl-2-Cyanoacrylate	正丁基-2-氰基丙烯酸酯
ONYX	ethelene-vinyl alcohol copolymer	乙烯-乙醇共聚物
PDA	patent ductus arteriosus	动脉导管未闭
PEI	percutaneous ethanol injection	经皮无水乙醇注射
PET	positron emission tomography	正电子发射体层摄影
PKP	percutaneous kyphoplasty	经皮椎体后凸成形术
PLD	percutaneous lumbar discectomy	经皮(穿)腰椎间盘突出切除术
PTA	percutaneous transluminal angioplasty	经皮腔内血管成形术
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty	经皮冠状动脉成形术
PTBD	percutaneous transhepatic biliary drainage	经皮穿肝胆管引流术
PVA	polyvinyl alcohol	聚乙烯醇
PVP	percutaneous vertebroplasty	经皮椎体成形术
TACE	transcatheter arterial chemoembolization	经动脉灌注化疗栓塞术
TAE	transcatheter arterial embolization	经动脉栓塞术
TAI	transcatheter arterial infusion	经动脉灌注术
TIPS	transjugular intrahepatic portosystemic shunt	经颈静脉肝内门体分流术
UAE	uterine arterial embolization	子宫动脉栓塞术
VSD	ventricular septal defect	室间隔缺损