

• 临床研究 Clinical research •

紫杉醇-顺铂方案经导管动脉灌注化疗治疗不可切除非小细胞肺癌的临床应用

黄坤林, 刘玉金

【摘要】 目的 评价 TP 方案(紫杉醇-顺铂)经导管动脉灌注化疗(TAI)治疗不可切除非小细胞肺癌(NSCLC)临床价值。**方法** 随访 64 例行 TP 方案 TAI 治疗的不可切除 NSCLC, 分析预后相关因素及安全性。**结果** 64 例患者共接受 172 次 TAI, 平均每例(2.7±1.9)次。37 例仅支气管动脉为肿瘤供血动脉, 27 例除支气管动脉外, 还有肋间动脉、胸廓内动脉、胸外侧动脉、膈动脉参与供血。无严重 TAI 相关并发症。随访 1~60 个月, 死亡 63 例。客观反应率为 46.9%, 疾病控制率为 81.3%。全部患者肿瘤无进展的平均时间为 6.7 个月, 中位无进展时间 3 个月。平均总生存时间(OS)9.8 个月, 中位 OS 6 个月。6 个月、12 个月、24 个月累积生存率分别为 54.7%、29.7%、9.4%。基于单因素分析, OS 的独立影响因素是 TAI 治疗次数和更多的肿瘤供血动脉。**结论** TAI 是治疗不可切除 NSCLC 安全、有效的方法, 给不可切除 NSCLC 患者带来了明显的临床获益, 可延长患者生存时间, 提高生存质量, 值得临床应用与推广。

【关键词】 动脉灌注化疗; 肺癌; 非小细胞型; 紫杉醇-顺铂方案

中图分类号: R734.2 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2020)-06-0612-05

The clinical application of transcatheter arterial infusion chemotherapy with TP regimen in treating unresectable non - small cell lung cancer HUANG Kunlin, LIU Yujin. Department of Oncology Intervention, Affiliated Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Corresponding author: LIU Yujin, E-mail: yjliu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To assess the clinical value of transcatheter arterial infusion (TAI) with taxolcisplatin regimen (TP regimen) in treating non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 64 patients with unresectable NSCLC, who had received TAI with TP regimen, were followed up, and the prognostic factors and safety were analyzed. **Results** A total of 172 times of TAI chemotherapy were performed in 64 patients, with a mean of (2.7±1.9) times per patient. In 37 patients, the bronchial artery was the only tumor-feeding artery. In the remaining 27 patients, in addition to the bronchial artery, the intercostal artery, internal thoracic artery, lateral thoracic artery and diaphragmatic artery also involved in the blood supply to the tumors. No serious TAI-related complications occurred. The patients were followed up for 1-60 months, and 63 patients died. Objective response rate was 46.9% and disease control rate was 81.3%. The mean time of tumor progression in all patients was 6.7 months, and the median time of tumor progression was 3.0 months. The mean survival time was 9.8 months, and the median survival time was 6.0 months. The 6-month, 12-month and 24-month cumulative survival rates were 54.7%, 29.7% and 9.4% respectively. Univariate analysis indicated that the number of TAI treatments and the presence of multiple tumor-feeding arteries were the independent factors influencing the total survival time. **Conclusion** For the treatment of unresectable NSCLC, TAI is a safe and effective method. TAI has brought significant clinical benefits to patients with unresectable NSCLC, it can prolong the survival time of patients and improve the quality of life. Therefore, this therapy is worthy of clinical application and popularization. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 612-616)

【Key words】 transcatheter arterial infusion; lung cancer; non-small cell type; taxolcisplatin regimen

非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的恶性肿瘤之一^[1],其发病率和死亡率高居首位^[2-3]。静脉化疗和放疗在 NSCLC 的治疗中有着广泛的应用。然而,由于年龄的增长或患者体力状态(performance status,PS)不佳,许多患者无法耐受这些治疗。近年来,经动脉灌注化疗(TAI)因其重复性好、不良反应少而被应用于 NSCLC 的治疗^[4-7]。然而,TAI 对 NSCLC 的疗效尚未得到公认。本研究旨在评价 TAI 治疗不可切除 NSCLC 的疗效,并分析影响生存预后的因素。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料 本研究选取 2014 年 1 月至 2018 年 12 月我院收治的不可切除 NSCLC 患者 64 例,其中男 48 例,女 16 例,年龄 49~89 岁,平均(68.4±9.0)岁。本研究得到了医院伦理委员会的审查批准,所有患者均被告知 TAI 治疗的详细信息,并签署书面知情同意书。

1.1.2 入组标准 ①细胞病理学确诊的 NSCLC 患者;②影像学评估不可切除或拒绝手术、静脉化疗、放疗、局部消融、粒子植入等治疗者;③基因检测 EGFR、ALK 突变阴性或者不能耐受分子靶向治疗者;④接受 TAI(TP 方案)治疗;⑤未接受其他特殊治疗者。

1.1.3 排除标准 ①有心、肝、肾等严重疾病及其

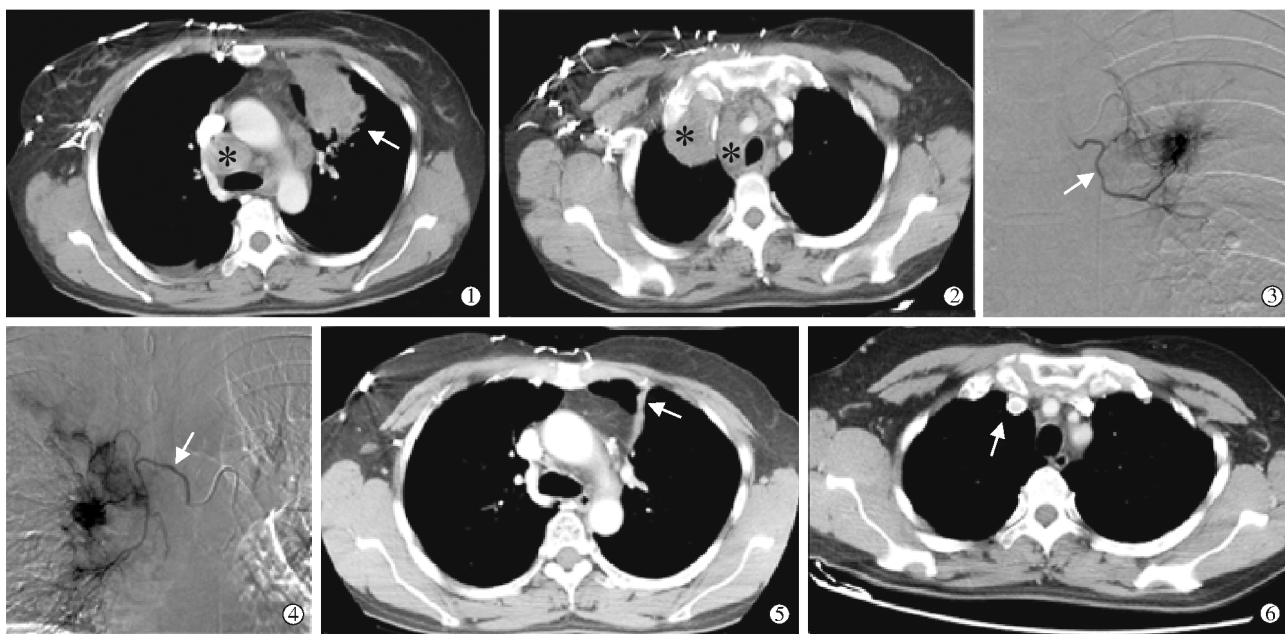
功能严重障碍者,严重精神病不能配合患者;②凝血功能障碍、活动性感染、活动性出血不能纠正者;③骨髓抑制严重及其他化疗相关禁忌者。④无肺外转移。

1.2 方法

1.2.1 TAI 治疗 一般选择股动脉穿刺入路,2 例经桡动脉入路。常规消毒、铺巾,以 2%利多卡因局麻后,以 Seldinger 方法穿刺股动脉或桡动脉,在 DSA 透视下将 MIK 或 Cobra 导管(COOK 公司)分别插管至双侧支气管动脉、肋间动脉、膈下动脉和胸廓内动脉,造影证实确定为肿瘤供血动脉后,缓慢注入稀释后的化疗药物(紫杉醇 80 mg/m² 和顺铂 60 mg/m²) (图 1),若有多支供血动脉,则将药物适宜分配。并随时询问、检查患者胸部及双下肢感觉及肌力。IAI 后,将 2.6~2.8 F 微导管(ASAKI, Terumo)避开脊髓动脉、肋间动脉等超选择插管至肿瘤供血动脉后,透视下缓慢地漂注混合对比剂的明胶海绵栓塞颗粒(150~350 μm,杭州爱立康公司)栓塞肿瘤供血动脉(图 2)。

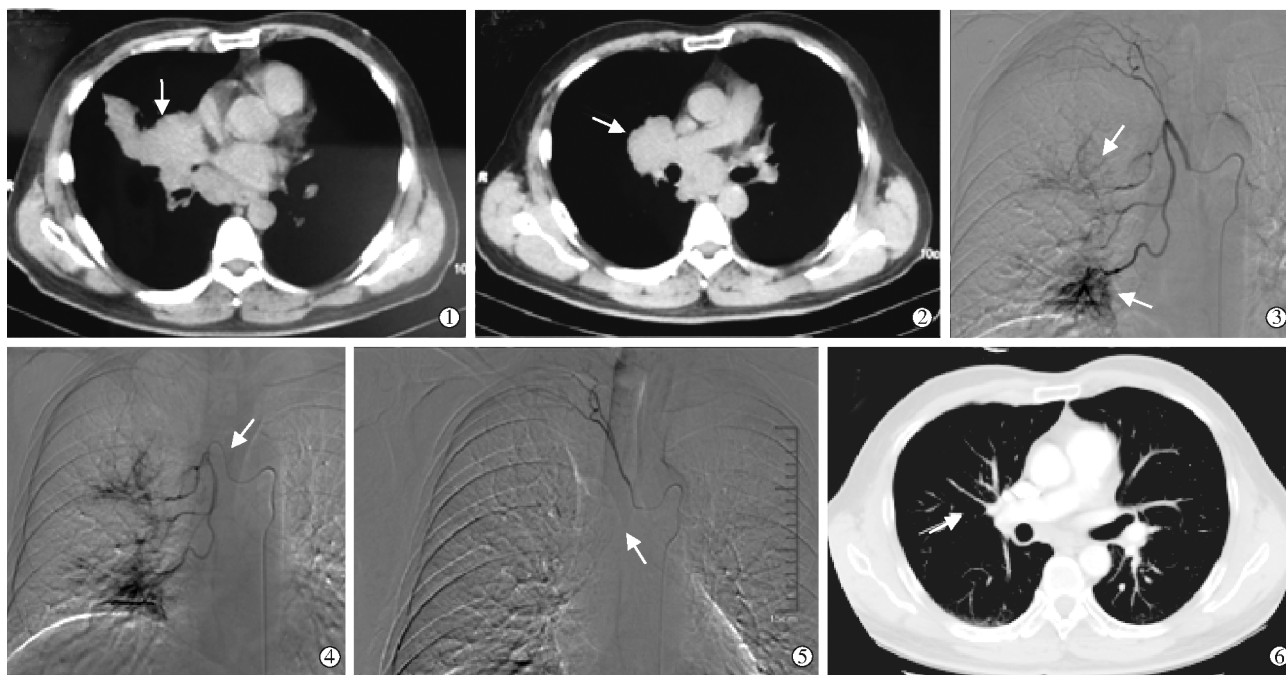
TAI 每 3~6 周重复 1 次,直到肿瘤进展或因体力状态等原因无法继续。所有患者在每次 TAI 前后进行止咳、化痰等对症治疗。每例患者在 TAI 前 1 周内进行血常规和肝肾功能及胸部 CT 检查及后续随访。

1.2.2 评价标准 对每例患者进行肿瘤染色分级。肿瘤染色按 I 到 IV 级表示肿瘤染色程度分别为 0~25%、26%~50%、51%~75%和>75%^[8]。用 RECIST1.1 评价



①为 CT 扫描显示左上肺软组织肿块(→)及纵隔淋巴结肿大(*);②CT 扫描显示右上肺及纵隔肿瘤转移(*),压迫上腔静脉致狭窄及右胸壁静脉扩张(→);③、④为 DSA 分别显示左、右支气管动脉向左肺原发肿瘤及右肺转移肿瘤和淋巴结供血(箭头),肿瘤染色分级为 IV 级;⑤、⑥为连续 6 周期 TAI 后复查 CT,显示病灶完全缓解。

图 1 女性,49 岁,不可切除肺腺癌治疗过程



①②为 CT 扫描显示右中下肺软组织肿块(→);③右支气管肋间干造影,显示右支气管动脉向右肺肿瘤供血,肿瘤染色分级为Ⅲ级(箭头);④微导管超选择插管至右支气管动脉(→)DSA,行 TAI 和栓塞;⑤TAI 及栓塞后 DSA,显示右支气管动脉末梢栓塞良好(箭头);⑥连续 4 周 TAI 后复查 CT,显示病灶完全缓解

图 2 男性,50 岁,右中、下肺不可切除肺鳞癌治疗过程

肿瘤的治疗反应^[9]。疾病客观缓解定义为 CR+PR,疾病控制定义为 CR+PR+SD。使用 3.0 版《不良反应通用术语标准》评估治疗不良反应^[10]。肿瘤进展时间(tumor progression time, TTP)定义为从第 1 次 TAI 治疗到首次检查显示肿瘤进展(PD)的时间长度。那些从未稳定过的患者被定义为有 0 个月的 TTP。生存期(overall survival, OS)的定义是从第 1 次 TAI 到患者死亡的时间。在每个 TAI 周期后 1 个月进行胸部 CT 检查,在最后一个 TAI 周期后 2~3 个月进行胸部 CT 检查,以确定治疗反应和 TTP。每 3~6 个月行脑部 MRI 和腹部 CT、骨扫描或 PET-CT 检查评估。随访结束于患者死亡时或本研究结束时。

1.3 统计学方法

所有统计计算均使用 SPSS 21.0 软件进行。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。用 Kaplan-Meier 曲线计算 OS 和 TTP。应用单因素和多因素 Cox 回归分析确定 OS 和 TTP 的影响因素。多因素分析中的协变量是单因素分析中有统计学意义($P < 0.05$)的因素。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线数据

64 例患者共进行 172 个 TAI 周期(平均每例

2.7 个周期)。29 例患者接受至少 3 个周期的 TAI (16 例接受 3 个周期,2 例接受 4 个周期,3 例接受 5 个周期,8 例接受 6 个周期)。35 例患者进行 1 个周期($n=23$)或 2 个周期($n=12$)TAI 治疗。64 例患者中有 102 支支气管动脉和 42 支非支气管动脉确定为肿瘤供血动脉。39 例患者仅以支气管动脉作为肿瘤供血动脉。25 例除支气管动脉供血外,15 例合并胸廓内动脉供血,5 例合并 2~3 支肋间动脉、3 例合并膈动脉和 2 例合并胸外侧动脉作为肿瘤供血动脉。肿瘤病理类型:43 例为腺癌,18 例鳞癌,3 例鳞腺癌。低分化 50 例,中分化 11 例,高分化 3 例。肿瘤染色分为 I、II、III、IV 级,分别占 4 例(6%)、22 例(34%)、32 例(50%)和 6 例(10%)。

2.2 TAI 相关并发症

TAI 相关并发症包括咳嗽($n=6$)、轻度胸痛($n=3$)和一过性双下肢麻木感($n=2$)。这些并发症无需特殊处理。经支气管动脉栓塞术的患者均未发生异位栓塞。无其他严重与操作相关的并发症。

2.3 随访

随访至研究终点,63 例死亡,1 例生存。死亡原因包括肿瘤进展($n=26$)、多脏器功能衰竭($n=19$)、肺部感染($n=15$)和呼吸衰竭($n=3$)。完全缓解(CR)2 例,部分缓解(PR)29 例,疾病稳定(SD)22 例,客观缓解率

(CR+PR)46.9%,疾病控制率(CR+PR+SD)81.3%。

全部患者平均 TTP 为 6.7 个月,中位 TTP 3 个月(图 3)。平均 OS 为 9.8 个月,中位 OS 6 个月。6 个月、12 个月、24 个月累积生存率分别为 54.7%、29.7%、9.4%(图 4)。

根据单因素分析,影响预后的因素是存在支气

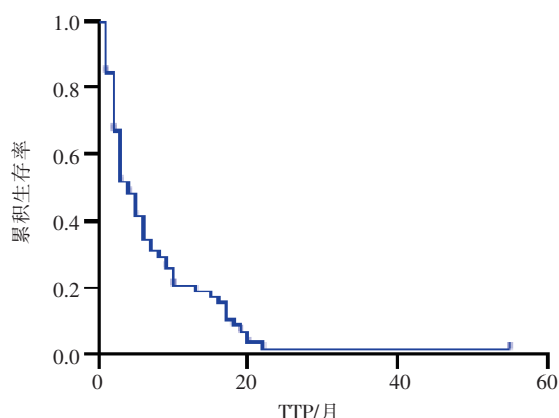


图 3 经 TAI 治疗的 NSCLC 患者的肿瘤进展时间图

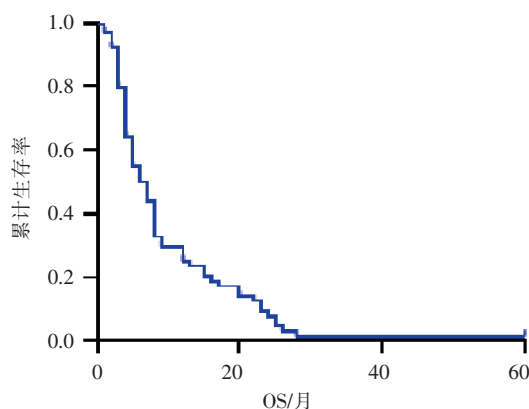


图 4 经 TAI 治疗的 NSCLC 患者的总生存期

管动脉之外的异位体动脉供血(HR,3.026;95%CI 1.387-6.602; $P=0.005$)和治疗周期数 ≥ 3 (HR,0.352;95%CI 0.151-0.819; $P=0.015$)。基于多因素分析,影响预后的独立因素也是存在支气管动脉之外的异位体动脉供血(HR,3.171;95%CI 1.574-6.387; $P=0.001$)和治疗周期数 ≥ 3 (HR,0.278;95%CI 0.133-0.580; $P=0.001$)(表 1)。

表 1 NSCLC 影响预后的单因素和多因素分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
性别	0.600	0.302-1.191	0.144			
年龄	1.015	0.986-1.045	0.304			
合并异位体动脉	3.026	1.387-6.602	0.005	3.171	1.574-6.387	0.001
治疗周期 ≥ 3	0.352	0.151-0.819	0.015	0.278	0.133-0.580	0.001
病理类型	1.059	0.646-1.736	0.821			
分化程度	0.717	0.430-1.196	0.203			
肿瘤染色程度	0.755	0.487-1.169	0.207			

HR 为风险比,95%CI 为 95%可信区间, P 值小于 0.05 被认为具有统计学意义

3 讨论

本研究探讨 TAI 治疗不可切除 NSCLC 的临床疗效及安全性。结果显示总有效率为 46.9%,疾病控制率为 81.3%,与先前关于 TAI 治疗晚期 NSCLC 的研究结果相当^[4-6]。

血管生成对于肿瘤的生长至关重要,也是 TAI 治疗的解剖基础。由于肺有两个独立的循环,即负责气体交换的肺循环和负责肺、支气管自身营养的支气管动脉等体循环。早期不少学者想当然地认为肺癌是双重血供,因此需要经肺动脉和支气管动脉等体循环分别进行区域性灌注化疗。但是,随着现代医学影像学的发展,证实肺癌的供血动脉是支气管动脉等体循环,肺动脉不参与肺癌的血供^[11-12]。有研究表明虽然肺循环可以满足肿瘤发生的代谢需要,但肿瘤的进一步生长需要从高度增殖的支气管循环中生成血管^[13]。一项研究对 59 例肺癌患者的

供血动脉进行多层螺旋 CT 血管造影,提示 79%左右的肺癌供血动脉为支气管动脉,5%为肋间动脉,7%为胸廓内动脉,9%为膈动脉^[14]。所以目前越来越多的学者接受肺癌的供血动脉主要是支气管动脉、肋间动脉、胸廓内动脉、膈动脉等体循环动脉的观点。

TAI 病变区局部化疗药物的药效可达到静脉化疗的 2~6 倍^[15]。因此,TAI 可以通过使用相对少量的化学药物来达到肿瘤区域较高的有效浓度^[15],从而降低全身药物不良反应。这也是 TAI 能以较低的毒性达到良好疗效的原因。另外,在保证安全的前提下给予适当栓塞阻断肿瘤血供也是获益的重要保障。

通过单因素和多因素分析,发现除支气管动脉外,更多的肿瘤供血动脉是 TTP 和 OS 的影响因素。肿瘤细胞可以产生血管生成因子,如血管内皮生长

因子,以诱导新血管的形成,肿瘤通过血管生成获得营养^[16]。肺癌供血动脉除支气管动脉外,更多的肿瘤供血动脉,还可能提示肿瘤具有较强的血管生成和进展能力。因此本研究认为 TTP 和 OS 可能与除支气管动脉外的异位供血动脉有关,TAI 就要尽可能顾及肿瘤所有供血动脉。

综上,本研究表明 TAI 对晚期不可切除 NSCLC 的生存质量及生存期是明显获益的,也是安全可靠的,值得临床推广应用。因回顾性研究有其局限性,需要进一步的扩大样本及随机对照研究。

[参 考 文 献]

- [1] Huang X. Interpretation of China Experts Consensus on the Diagnosis and Treatment of Brain Metastases of Lung Cancer (2017 version)[J]. J Int Transl Med, 2017, 5:45-52.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [3] Moutzi D, Lampaki S, Zarogoulidis P, et al. Prognostic factors for long term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2016, 4: 161.
- [4] Nakanishi M, Yoshida Y, Natzuka T. Prospective study of transarterial infusion of docetaxel and cisplatin to treat non-small-cell lung cancer in patients contraindicated for standard chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2012, 77: 353-358.
- [5] Yuan Z, Li WT, Ye XD, et al. Intra-arterial infusion chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: preliminary experience on the safety, efficacy, and clinical outcomes[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 1521-1528.
- [6] Fu YF, Li Y, Wei N, et al. Transcatheter arterial chemical infusion for advanced non-small-cell lung cancer: long-term outcome and predictor of survival[J]. Radiol Med, 2016, 121: 605-610.
- [7] 李海青, 刘振华, 郭素娟, 等. 支气管动脉灌注化疗及栓塞术在肺癌综合治疗中的作用[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2014, 2: 33-35.
- [8] Nakanishi M, Demura Y, Umeda Y, et al. Multi-arterial infusion chemotherapy for non-small cell lung carcinoma: significance of detecting feeding arteries and tumor staining[J]. Lung Cancer, 2008, 61: 227-234.
- [9] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45: 228-247.
- [10] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13: 176-181.
- [11] 黄坤林, 刘玉金. 肺癌介入治疗临床研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 1005-1008.
- [12] 肖湘生, 董生, 董伟华, 等. 肺癌血供系列研究[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 169-171.
- [13] Eldridge L, Moldobaeva A, Zhong Q, et al. Bronchial artery angiogenesis drives lung tumor growth[J]. Cancer Res, 2016, 76: 5962-5969.
- [14] Ye XD, Yuan Z, Ye JD, et al. Assessment of the feeding arteries by three-dimensional computed tomography angiography prior to multi-arterial infusion chemotherapy for lung cancer[J]. Oncol Lett, 2013, 5: 363-367.
- [15] Yang NN, Xiong F, He Q, et al. Achievable complete remission of advanced non-small-cell lung cancer: case report and review of the literature[J]. World J Clin Cases, 2018, 6: 150-155.
- [16] Fan J, Du J, Wu J, et al. Antitumor effects of different administration sequences of cisplatin and endostar on Lewis lung carcinoma[J]. Oncol Lett, 2015, 9: 822-828.

(收稿日期:2019-11-05)

(本文编辑:俞瑞纲)