

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

载药微球支气管动脉栓塞化疗治疗晚期  
非小细胞肺癌 10 例

郭立文, 郑家平, 郝伟远, 曾 晖, 章浙伟, 邵国良

**【摘要】 目的** 研究载药微球支气管动脉栓塞化疗(DEB-BACE)在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)中的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2016 年 4 月至 2019 年 4 月行 DEB-BACE 的 NSCLC 患者临床资料。**结果** 共入选 10 例患者纳入分析,平均随访时间 15.2 个月(3~24 个月),手术的技术成功率 100%,首次 DEB-BACE 治疗 6 周后疗效评估客观缓解率(ORR)为 20%,疾病控制率(DCR)为 90%;随访 12 周时,ORR 为 40%,DCR 为 60%。中位疾病无进展生存(mPFS)是 4 个月(3-24 个月),中位生存(mOS)是 15 个月(3~24 个月),最常见的不良事件为恶心( $n=8$ )、呕吐( $n=8$ )、咳嗽( $n=7$ )和白细胞数降低( $n=7$ ),大多数不良事件为轻中度(1/2 级),经对症处理后恢复,所有患者未出现介入栓塞相关的严重不良反应。**结论** DEB-BACE 治疗晚期 NSCLC 疗效良好,具有较高的安全性。

**【关键词】** 非小细胞肺癌;支气管动脉栓塞化疗;载药微球

中图分类号:R734 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-01-0024-05

**Drug-eluting beads bronchial arterial chemoembolization for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: curative efficacy in 10 patients** GUO Liwen, ZHENG Jiaping, HAO Weiyuan, ZENG Hui, ZHANG Zhewei, SHAO Guoliang. Department of Intervention, Zhejiang Provincial Cancer Hospital; Institute of Oncology and Basic Medicine, Chinese Academy of Sciences; Affiliated Cancer Hospital, University of Chinese Academy of Sciences; Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the curative efficacy and safety of drug-eluting beads bronchial arterial chemoembolization (DEB-BACE) in treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinical data of 10 patients with NSCLC, who were admitted to the Zhejiang Provincial Cancer Hospital of China during the period from April 2016 to April 2019 to receive DEB-BACE treatment, were retrospectively analyzed. **Results** A total of 10 patients were enrolled in this study. The average follow-up time was 15.2 months (3-24 months). The technical success rate of intervention was 100%. Six weeks after the initial DEB-BACE treatment, the objective response rate (ORR) was 40% and the disease control rate (DCR) was 60%. The median progress-free survival (PFS) was 4 months (3-24 months), and the median overall survival (OS) was 15 months (3-24 months). The most common adverse events included nausea ( $n=8$ ), vomiting ( $n=8$ ), coughing ( $n=7$ ) and leukopenia ( $n=7$ ). Most adverse events were mild to moderate (grade I-II), which recovered after symptomatic treatment. No embolization-related serious adverse reactions occurred in all patients. **Conclusion** For the treatment of advanced NSCLC, DEB-BACE has excellent curative effect and higher safety. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 24-28)

**【Key words】** non-small cell lung cancer; bronchial arterial chemoembolization; drug-eluting beads

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.01.007

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2018RC023、2020KY064)

作者单位:310022 杭州 中国科学院肿瘤与基础医学研究所;中国科学院大学附属肿瘤医院/浙江省肿瘤医院介入治疗科

通信作者:邵国良 E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤,根据组织学特征,世界卫生组织(WHO)将肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC)两大类,其中 80%以上为 NSCLC<sup>[1]</sup>。对于局部晚期或常规放、化疗后进展的患者,经支气管动脉化疗栓塞术(BACE)是一种有效的治疗方法。研究表明支气管动脉是肺肿瘤的主要供血动脉,将化疗药物直接注入肿瘤供血动脉,可以显著提高肿瘤局部药物浓度,减轻全身不良反应<sup>[2-3]</sup>。载药微球(drug eluting beads, DEB)是一种新型的药物传递和栓塞材料,不仅可以栓塞肿瘤供血动脉,而且可以在肿瘤局部持续缓慢释放化疗药物,在肝脏恶性肿瘤的介入治疗中应用广泛,但载药微球支气管动脉栓塞化疗(DEB-BACE)在肺癌中的临床疗效和安全性研究较少<sup>[4]</sup>。因此,本研究旨在评价应用 DEB-BACE 治疗晚期 NSCLC 的临床疗效和安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2016 年 4 月至 2019 年 4 月在我院行 DEB-BACE 的 NSCLC 癌患者资料。主要纳入标准:年龄>18 岁;经病理确诊的 NSCLC;局部晚期或不适合外科手术;患者拒绝标准治疗或既往接受标准治疗后进展;体力评分 $\leq 2$ 分;预计生存期 $\geq 6$ 个月;主要排除标准:广泛、不可控制的肺外转移;合并其他未治愈的恶性肿瘤;严重肝肾功能、凝血功能异常;随访资料不齐全。

### 1.2 研究方法

1.2.1 化疗方案及药物加载方法 化疗方案根据患者的病理结果以及既往化疗方案决定,一般均采用两药联合化疗方案,化疗药物的剂量参考静脉化疗方案,通常不超过静脉化疗方案中化疗药物剂量的 75%,选择载药微球加载率相对较高的化疗药物进行加载,另外一种化疗药物溶解后经动脉灌注。本研究采用的载药微球有 Callispheres(粒径 100~300  $\mu\text{m}$ ,江苏恒瑞医药公司)和 DC Bead(DCB,粒径 300~500  $\mu\text{m}$ ,英国 Biocompatibles 公司),具体加载方法按照载药微球的说明书操作。

1.2.2 介入治疗过程及随访 患者双侧腹股沟区常规消毒铺巾,局麻后采用改良 Seldinger 技术穿刺股动脉,成功后置入 5 F 鞘管,将 4 F Cobra 导管选择性插管至肿瘤供血动脉并造影证实,肿瘤供血动脉可能为支气管动脉、胸廓内动脉、肋间动脉及膈肌动脉等,必要时使用微导管避开正常组织供血动

脉。明确供血动脉后经导管缓慢灌注化疗药物,然后在透视下缓慢灌装载药微球溶液,栓塞的终点是血管造影显示栓塞血管的淤滞或接近淤滞,或实质性肿瘤的不显影。每次最多使用 1 瓶载药微球。介入治疗前 1 周内查血清肿瘤标志物,介入治疗后每 4~6 周复查胸部增强 CT 和血清肿瘤标志物,根据改良实体瘤疗效评价(mRECIST)标准评估疗效,必要时再次行载药微球介入治疗。观察 DEB-BACE 治疗后 6 周、12 周时患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR),以及无进展生存率(PFS)、总生存率(OS),从病程记录、护理记录中收集介入治疗相关的毒性数据,根据《常见的不良事件标准》第 4 版,对毒性进行定量分级。

### 1.3 统计方法

应用 Graphpad Prism 统计软件处理数据。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 PFS 和 OS,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者特征

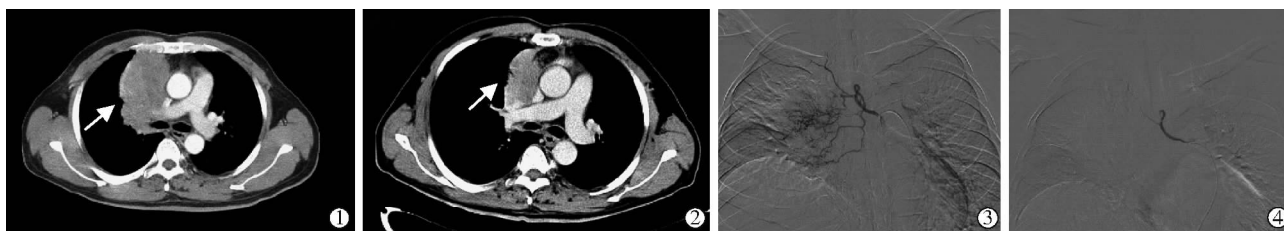
本研究共纳入 10 例患者进行分析,其中 9 例男性,1 例女性,平均年龄 67.2 岁(54~90 岁),患者的临床特征见(表 1),7 例患者病理为鳞状细胞癌,1 例为 NSCLC 癌,未能进一步明确病理类型,1 例为腺癌,1 例为大细胞神经内分泌癌。所有患者均有区域淋巴结转移,根据第 8 版肺癌 TNM 分期,入组患者为 IIIA-IV 期,均不适合外科手术治疗,4 例患者以 DEB-BACE 为首次治疗,6 例患者为经化疗、放疗进展后来我科行介入治疗,每例患者行 1~2 次 DEB-BACE 治疗。

### 2.2 疗效分析

10 例患者在随访期内共接受 16 次载药微球介入栓塞治疗,手术的技术均获成功,每例患者均找到肿瘤供血动脉(图 1)。其中 6 例接受 2 次 DEB-BACE 治疗,4 例接受 1 次治疗。介入治疗前血清肿瘤标志物均有不同程度的升高,其中 1 例患者因病理类型为大细胞神经内分泌癌,血清肿瘤标志物神经元特异性烯醇化酶(NSE)显著升高,9 例表现为细胞角蛋白 19 片段(CYF21-1)升高,首次 DEB-BACE 治疗 6 周后影像学疗效评估:CR 0 例,PR 2 例,SD 7 例,PD 1 例,ORR(CR+PR)为 20%,DCR(CR+PR+SD)为 90%;随访 3 个月(12 周)时,影像学评估 CR 0 例,PR 4 例,SD 2 例,PD 4 例,ORR 为 40%,DCR 为 60%。血清肿瘤标志物复查结果见表 2。

表 1 患者临床和病理特征

患者序号	年龄	性别	病理类型	TNM 分期	前期治疗	介入治疗
1	59	男	鳞癌	T4N3M0 III C	无	灌注:顺铂 90 mg, 吉西他滨 1.0 g 载药:DCB 载吉西他滨 0.8 g
2	79	男	鳞癌	T3N2M0 III B	介入化疗	灌注:奈达铂 80 mg 载药:DCB 载伊立替康 120 mg
3	67	男	鳞癌	T3N3M0 III C	化疗、放疗	灌注:奈达铂 100 mg 载药:DCB 载伊立替康 120 mg
4	90	男	非小细胞	T3N2M0 III B	无	灌注:吉西他滨 1.0 g 载药:DCB 载吉西他滨 0.4 g
5	59	男	鳞癌	T2N2M0 III A	化疗、放疗	灌注:奈达铂 100 mg 载药:Callispheres 载伊立替康 120 mg
6	69	男	鳞癌	T2N2M0 III A	化疗、放疗	灌注:吉西他滨 1.4 g 载药:Callispheres 载奥沙利铂 100 mg
7	63	男	大细胞神经内分泌癌	T3N2M1 IV	化疗	灌注:奈达铂 100 mg 载药:Callispheres 载伊立替康 120 mg
8	54	男	鳞癌	T3N2M1 IV	化疗、放疗	灌注:吉西他滨 1.4 g 载药:Callispheres 载奥沙利铂 100 mg
9	74	男	鳞癌	T3N2M0 III B	无	灌注:顺铂 60 mg 载药:DCB 载伊立替康 80 mg
10	58	女	腺癌	T3N2M1 IV	无	灌注:吉西他滨 1.4 g 载药:Callispheres 载伊立替康 80 mg



①术前 CT;②DEB-BACE 治疗后 3 个月复查 CT,箭头显示肿瘤显著退缩;③支气管动脉栓塞前造影;④支气管动脉栓塞后造影

图 1 CT 扫描和支气管动脉造影图

表 2 患者血清肿瘤标志物 (ng/mL)、DSA 肿瘤供血动脉造影及局部肿瘤疗效评估

患者	术前肿瘤标志物	供血动脉	术后肿瘤标志物	疗效评估	
				6 周	12 周
1	47.77	右支气管动脉	9.31	PR	PR
2	11.95	右支气管动脉+右肋间动脉分支	22.38	SD	PD
3	17.69		/	SD	SD
4	11.19	左支气管动脉	5.01	PR	PR
5	3.65	右支气管动脉	4.97	SD	SD
6	5.41	右支气管动脉	3.82	SD	PR
7	*22.50	右支气管动脉	*29.70	SD	PD
8	34.23	左右支气管动脉共干	9.68	SD	PR
9	5.20	左支气管动脉	4.50	SD	PD
10	7.36	左支气管动脉	11.97	PD	PD
ORR/%				20	40
DCR/%				90	60

\*为细胞角蛋白 19 片段 (CYF21-1); 其余肿瘤标志物均为神经元特异性烯醇化酶 (NSE)

### 2.3 生存情况

平均随访时间 15.2 个月 (3~24 个月), 在随访期间 2 例患者持续 PR 状态, 其他 8 例患者出现 PD 或死亡, 7 例患者为进一步控制肿瘤, 后续采取了静脉化疗、分子靶向治疗、放疗或免疫治疗, 随访结束

时 5 例患者死亡, 中位 PFS (mPFS) 为 4 个月 (3~24 个月), 中位 OS (mOS) 为 15 个月 (3~24 个月), 见图 2。

### 2.4 安全性分析

根据第 4 版《常见的不良事件标准》评估, 所有患者介入相关的不良事件分级见表 3。最常见的不良事件为恶心 (8 例)、呕吐 (8 例)、咳嗽 (7 例) 和白细胞数降低 (7 例), 大多数不良事件为轻中度 (1/2 级), 经对症处理后恢复, 所有患者未出现介入栓塞相关的严重不良反应, 如脊髓损伤、食管溃疡等。

### 3 讨论

研究表明肺癌的血供主要依赖于体循环的支气管动脉, 选择性的 BACE, 随后栓塞血管, 可导致肺部肿瘤的缺血坏死。这种治疗既提高了肿瘤局部化疗药物浓度, 又降低了全身药物浓度导致的不良反应。Mate 分析表明, BACE 对晚期 NSCLC 的有效率明显高于全身静脉化疗, 且能降低某些化疗不良反应的发生, 可作为部分晚期 NSCLC 患者首选治疗方式之一<sup>[5]</sup>。对于中央型 NSCLC, BACE 能够明显

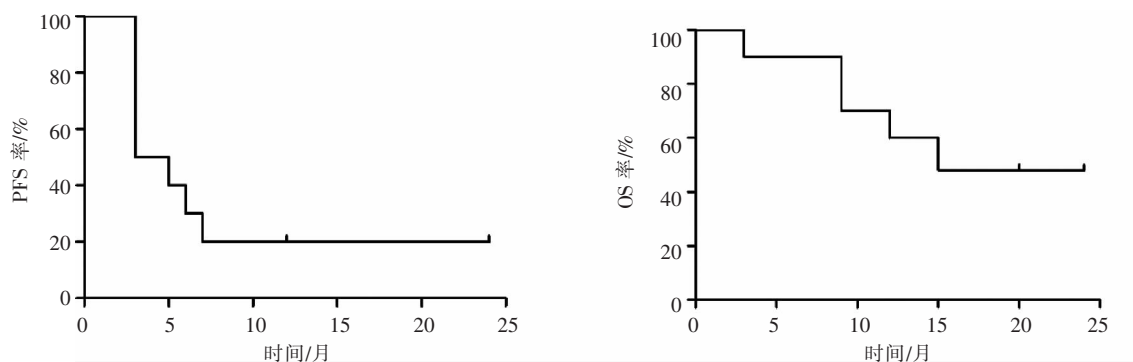


图 2 DEB-BACE 治疗 NSCLC 患者 PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 10 例患者 DEB-BACE 治疗相关不良反应 n

不良事件	1 级	2 级	3 级
恶心	5	3	
呕吐	4	2	2
疼痛	3	2	
咳嗽	4	3	
发热	4		
气管出血		1	
脱发	6		
白细胞数降低	3	3	1
中性粒细胞数降低	3	2	1
血小板计数降低	2		
贫血	3		

提高患者生存率,有效改善患者细胞免疫失衡状态,降低炎症因子水平,且无明显不良反应<sup>[6]</sup>。

载药微球是一种新型的药物传递和栓塞方法,它可以将化疗药物包裹或吸附于微球的表面,使用载药微球栓塞肿瘤供血血管,不仅可以阻断肿瘤的血供,而且可以增加局部肿瘤药物浓度和药物保留时间,同时降低全身药物浓度。研究提示,DEB-BACE 是一种可行的治疗方案,Bie 等<sup>[7]</sup>研究了使用负载吉西他滨的载药微球 BACE 治疗 6 例 NSCLC 患者,治疗后 2、4、6 个月 DCR 分别为 100%、83.3% 和 66.7%,提示 DEB-BACE 与良好的短期疾病控制有关。Seki 等<sup>[8]</sup>人发现在肾细胞癌不能切除的肺转移患者中,使用高吸水性聚合物微球(SAP-MS)的 BACE 治疗后,1、3、6 个月后的 ORRs 分别为 38.8%、44.9% 和 38.8%。但是,关于 DEB-BACE 在肺癌患者中的疗效和安全性研究仍然很少。而在介入治疗广泛应用的肝癌治疗中,多项研究表明,对比传统的介入治疗,使用载药微球经肝动脉化疗栓塞,短期治疗效果更好,而且不良反应更低<sup>[9]</sup>,Li 等<sup>[10]</sup>的研究表明,使用载药微球介入治疗对比传统介入治疗肝癌,载药微球介入治疗组具有更高的 ORR 率,更长的 PFS 和 OS,而且安全性相似。因此,探讨 DEB-BACE 在肺癌中的应用具有现实的临床意义。本研

究回顾性分析了载药微球在中晚期 NSCLC 中的疗效和安全性,受试者均为标准治疗后进展,或者拒绝行标准放化疗的患者,根据肿瘤大小以及血供情况选择不同粒径的载药微球,肿瘤体积较大、血供丰富优先选择大粒径的 DC beads,反之选择小粒径的 Callispheres,首次治疗后一个半月疗效评估:PR 2 例,SD 7 例,PD 1 例,3 个月随访时,原先的 2 例 PR 患者仍然持续 PR,7 例 SD 患者中,有 4 例再次行 DEB-BACE,其中 2 例转为 PR,2 例转为 PD,剩下的 3 例 SD 患者中,1 例在 3 个月时因突发大量咯血死亡,1 例拒绝再次介入治疗,6 个月后 PD,1 例肺部病灶 SD,但肝内转移灶 PD,故转行静脉化疗,mPFS 是 4 个月(3~24 个月),mOS 是 15 个月(3~24 个月)。

安全性方面,患者对 DEB-BACE 耐受性良好,文献报道支气管动脉栓塞最严重的并发症为脊髓损伤导致截瘫,原因为支气管动脉可能与脊髓动脉共干,栓塞剂有可能异位栓塞到脊髓动脉导致不可逆性脊髓损伤,但其总体发生率很低,本组病例未发生此类并发症,建议在观察支气管动脉造影时应十分仔细,使用微导管超选择性进入肿瘤供血血管后再行栓塞,若术中或术后出现神经症状时,及时给予营养神经、扩血管药物,部分患者后期症状能得到缓解<sup>[11]</sup>。本研究中,受试者的消化道反应、血液学毒性方面明显优于静脉化疗,考虑主要原因与化疗药物剂量的减少有关,因此适合高龄或一般情况较差的患者,晚期肺癌往往需要联合其他的治疗方法,如靶向治疗、免疫治疗、放疗等,DEB-BACE 良好的耐受性也让联合治疗更好地被接受<sup>[12-13]</sup>。本研究中,7 例患者为了进一步控制原发灶或转移灶而后续采用了化疗、放射性粒子植入、靶向治疗、免疫治疗等。

综上,本研究提示了 DEB-BACE 治疗晚期 NSCLC 具有较高的可行性和安全性,局限性在于这



是一个回顾性的观察研究,还需要多中心更大样本量的随机对照研究来验证 DEB-BACE 的疗效。

#### [参 考 文 献]

- [1] Mengoli MC, Longo FR, Fraggetta F, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: new entities since the 2004 classification[J]. Pathologica, 2018, 110:39-67.
- [2] 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.
- [3] 李万刚,崔 静,王建军,等. 术前支气管动脉灌注化疗治疗 IIIa(N2)期非小细胞肺癌[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24:160-165.
- [4] Baur J, Ritter CO, Germer CT, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma [J]. Hepat Med, 2016, 8:69-74.
- [5] 魏家玮,郭述良. 支气管动脉灌注化疗与全身静脉化疗对晚期非小细胞肺癌患者疗效及不良反应发生率的 meta 分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2015, 8:293-298.
- [6] 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.
- [7] Bie ZX, Li YM, Li B, et al. The efficacy of drug-eluting beads bronchial arterial chemoembolization loaded with gemcitabine for treatment of non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2019, 10:1770-1778.
- [8] Seki A, Hori S, Sueyoshi S, et al. Transcatheter arterial embolization with spherical embolic agent for pulmonary metastases from renal cell carcinoma[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36:1527-1535.
- [9] Wu BL, Zhou J, Ling GH, et al. CalliSpheres drug-eluting beads versus lipiodol transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a short-term efficacy and safety study[J]. World J Surg Oncol, 2018, 16:69.
- [10] Li H, Wu FC, Duan M, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization (TACE) vs conventional TACE in treating hepatocellular carcinoma patients with multiple conventional TACE treatments history: a comparison of efficacy and safety[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98:e15314.
- [11] 谢建强,郭岳峰,姚 柳. 肺癌支气管动脉灌注化疗并发脊髓损伤的预防和治疗分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38:128-129.
- [12] Chen Y, Li Y, Jia Y, et al. Bronchial artery chemoembolization combined with radioactive iodine-125 seed implantation in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13:636-641.
- [13] Yang XG, Wu G, Li ZW, et al. Efficacy for artery chemoembolization combined with radiofrequency ablation in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96:539-543.

(收稿日期:2020-02-09)

(本文编辑:俞端纲)

## ·消 息·

# 2020 年度“林贵-刘子江优秀介入论文奖”评选通知

《介入放射学杂志》和《介入医学杂志(英文)》编辑部为了鼓励大家积极投稿,表彰优秀介入论文,促进我国介入放射学的发展,在南京正大天晴制药有限公司支持下每年举行一次“林贵-刘子江优秀介入论文奖”评选,希望广大作者积极参与此项活动。

2020 年度“林贵-刘子江优秀介入论文奖”评奖活动现在开始申报,要求如下:

一、原则上凡是 2020 年在《介入放射学杂志》和《Journal of Interventional Medicine》(介入医学杂志英文版)上发表的论文均可申报。

二、申报材料:作者、单位、题目,2020 年期、页;申报理由:科学性:论点、论据、数据等;先进性:有何创新;实用性:有何推广价值。

三、申报方法:将申报材料与申报论文发送至 1572769404@qq.com 联系方式:021-62409496

四、申报时间:2021 年 2 月 1 日起,2021 年 3 月 31 日截止。