

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

支气管动脉化疗栓塞与静脉化学治疗中晚期肺癌的临床效果

赖林强, 涂建飞, 陈炜越, 陈敏江, 纪建松

【摘要】 目的 探讨载药微球支气管动脉化疗栓塞(DEB-BACE)和单纯全身静脉化学治疗中晚期肺癌的疗效和无进展生存差异。**方法** 选择2018年8月至2021年8月丽水市中心医院收治的中晚期肺癌患者80例,其中DEB-BACE组40例,静脉化疗组40例。定期跟踪随访,收集临床资料。两组患者的疾病控制率(DCR)和客观缓解率(ORR)比较采用 χ^2 检验,两组患者的生存情况比较采用生存曲线和Log-rank检验。**结果** 两组患者的临床资料中,除既往治疗情况和转移灶数目差异有统计学意义($P<0.05$)外,其余指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。DEB-BACE组中位随访时间为14.0个月,化疗组中位随访时间为20.5个月,差异无统计学意义($Z=-0.732, P=0.464$)。DEB-BACE组的DCR为67.5%,优于化疗组的42.5%,差异有统计学意义($\chi^2=5.051, P=0.025$)。DEB-BACE组ORR也优于化疗组($\chi^2=11.665, P=0.002$)。DEB-BACE组中位无进展生存时间(mPFS)为8.0个月,化疗组为3.0个月。DEB-BACE组6、12和24个月无进展生存率分别为67.5%、34.0%和3.2%,化疗组分别为30.0%、15.0%和7.5%,差异有统计学意义($\chi^2=6.028, P=0.014$)。**结论** DEB-BACE组的DCR、ORR、mPFS均高于化疗组,表明DEB-BACE在中晚期肺癌治疗方面具有重要的应用前景。

【关键词】 中晚期肺癌;载药微球;支气管动脉化疗栓塞;化疗

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-03-0233-04

Curative effect of bronchial arterial chemoembolization and intravenous chemotherapy in the treatment of advanced lung cancer

LAI Linqiang, TU Jianfei, CHEN Weiyue, CHEN Minjiang, JI Jiansong.
Department of Intervention, Lishui Municipal Central Hospital (Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University); Zhejiang Provincial Key Laboratory of Imaging Diagnosis and Minimally Invasive Intervention Research, Lishui, Zhejiang Province 323000, China

Corresponding author: JI Jiansong, E-mail: jijiansong@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare the curative effect and progression-free survival between drug-eluting beads bronchial artery chemoembolization(DEB-BACE) and systemic intravenous chemotherapy alone in the treatment of advanced lung cancer. **Methods** A total of 80 patients with advanced lung cancer, who were admitted to the Lishui Municipal Central Hospital of China between August 2018 and August 2021, were collected. The patients were randomly and equally divided into DEB-BACE group($n=40$) and intravenous chemotherapy group(chemotherapy group, $n=40$). The patients were regularly followed up and the clinical data were collected. The χ^2 test was used to compare the disease control rate (DCR) and objective response rate (ORR) of the two groups, and the survival curve and Log-rank test were used to compare the survival of the two groups. **Results** The differences in the previous treatment status and the number of metastases between the two groups were statistically significant($P<0.05$), while the differences in the other clinical indexes between the two groups were not statistically significant($P>0.05$). The median follow-up time of DEB-BACE group was 14.0 months, which was 20.5 months in the chemotherapy group, the difference between the two groups was not statistically significant($Z=-0.732, P=0.464$). The DCR in the DEB-BACE group was 67.5%, which was higher

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.03.006

基金项目: 国家卫生健康委员会,浙江省医药卫生重大科技计划重点项目(WKJ-ZJ-1932)

作者单位: 323000 浙江丽水 丽水市中心医院(温州医科大学附属第五医院)介入科,浙江省影像诊断与介入微创研究重点实验室

通信作者: 纪建松 E-mail: jijiansong@zju.edu.cn

than 42.5% in the chemotherapy group, the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=5.051$, $P=0.025$). The ORR in the DEB-BACE group was better than that in the chemotherapy group ($\chi^2=11.665$, $P=0.002$). The median progression-free survival(mPFS) in the DEB-BACE group was 8.0 months, which was 3.0 months in the chemotherapy group. The 6-month, 12-month and 24-month progression-free survival rates in the DEB-BACE group were 67.5%, 34.0% and 3.2% respectively, which in the chemotherapy group were 30.0%, 15.0% and 7.5% respectively, and the differences were statistically significant($\chi^2=6.028$, $P=0.014$).

Conclusion The DCR, ORR and mPFS in the DEB-BACE group are better than those in the chemotherapy group, indicating that DEB-BACE has an important application prospect in the treatment of mid-advanced lung cancer. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 233-236)

【Key words】 mid-advanced lung cancer; drug-eluting bead; bronchial arterial chemoembolization; chemotherapy

肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤,在我国 70% 的肺癌患者确诊时即为中晚期^[1]。目前针对肺癌的主要治疗手段有外科手术切除、放化疗及免疫靶向治疗等^[25]。化疗仍是目前内科治疗的主要手段,但其疗效有限且不良反应较大,患者耐受性及治疗依从性较差^[6]。对于部分驱动基因阴性且不耐受放化疗或常规放化疗后进展的肺癌患者,经载药微球支气管动脉化疗栓塞术(drug-eluting beads-bronchial arterial chemoembolization, DEB-BACE)是一种有效的局部治疗方法。本研究回顾性分析了经 DEB-BACE 治疗和静脉化疗的中晚期肺癌患者的临床资料,探讨 DEB-BACE 在中晚期肺癌治疗中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选择丽水市中心医院 2018 年 8 月至 2021 年 8 月收治的中晚期肺癌患者 80 例,DEB-BACE 组 40 例,接受 DEB-BACE 治疗,化疗组 40 例,接受标准静脉化疗。纳入标准:①组织病理诊断为肺癌;②无外科手术指征;③美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0~2 分;④至少有 1 个可测量病灶;⑤CTA 提示有参与肿瘤供血的支气管动脉或其他体循环动脉;⑥驱动基因阴性,且既往未接受过靶向药物治疗。排除标准:①对化疗药物或造影剂过敏;②合并第二原发肿瘤;③合并严重的心、肝、肾功能损伤或器官储备功能不足;④合并妊娠、严重自身免疫性疾病;⑤合并感染、凝血功能障碍等介入禁忌;⑥病历资料不完整或失访。

通过医院电子病历系统收集入组患者的基线信息,包括年龄、性别、肿瘤分期(tumor node metastasis classification, TNM)、病理分型、肿瘤大小、既往接受过治疗、肺内转移灶数目、肺外转移情况、并发症、进展后相关治疗情况等。

1.2 治疗方法

药物选择:化疗组(92.5%的患者为一线治疗, 7.5%患者为二线治疗)经医院 MDT 讨论,结合患者病理类型及参考中国临床肿瘤学会(CSCO)肺癌指南选择合适的一线或二线化疗方案。DEB-BACE 组根据患者的病理类型参考 CSCO 肺癌指南选择合适的可微球加载的化疗药物。非小细胞肺癌(NSCLC)患者选择加载吉西他滨(江苏豪森药业),小细胞肺癌(SCLC)患者选择加载伊立替康(江苏恒瑞医药公司);载药微球直径统一使用 300~500 μm 微球(江苏恒瑞医药公司)。DEB-BACE 组治疗 1~2 次(根据术后肿瘤病灶缩小情况决定是否再次治疗),治疗间隔为 1 个月。

DEB-BACE 治疗方法:所有患者治疗前完善胸部增强 CT 和 CTA 重建,了解患者的肿瘤血供情况。患者双侧腹股沟区常规消毒铺巾,局麻后采用 Seldinger 穿刺法行股动脉穿刺,引入 5 F 股动脉鞘管。然后采用 5 F RLG 或 5 F cobra 导管(日本泰尔茂公司)插管到靶血管;随后采用 1.9 F 微导管(日本朝日公司)超选择插管至支气管动脉、肋间动脉、膈动脉、胸廓内动脉等分别进行造影确认靶血管,术中 CB-CT 证实肿瘤血供完整性。明确供血动脉后,在透视下采用载药微球对肿瘤供血动脉进行栓塞。栓塞的终点是血管造影显示栓塞血管的淤滞或实质性肿瘤的不显影。

1.3 疗效评价

根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST1.1),对治疗前后病灶大小进行评估。疗效评价指标包括:疾病控制率(disease control rate, DCR)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、无进展生存时间(progression-free survival time, PFS)。CR 和 PR 为治疗有效。ORR=(CR+PR)/总病例数,DCR=(CR+PR+SD)/总病例数。PFS

定义为从开始治疗到复发、进展或死亡的时间间隔。

1.4 随访

从治疗开始后每个月随访 1 次,随访时间为 1~48 个月,中位随访时间为 15 个月。随访内容包括血常规、肝肾功能、凝血功能、肿瘤标志物、胸部影像学。对所有患者均进行持续随访,直至疾病进展。最后一次随访日期是 2022 年 4 月 1 日。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,两组患者生存分析采用 Log-rank 检验,比较两组的中位 PFS(mPFS)和 95%可信区间,以及 6、12、24 个月无进展生存率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料特征

DEB-BACE 组和化疗组患者临床特征比较见表 1。两组患者既往接受治疗情况和转移灶数目比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。1 例肺癌患者行 DEB-BACE 治疗前 PET-CT、肺部增强 CT、术中 DSA 及术后复查肺部增强 CT 的影像表现见图 1。

2.2 肿瘤反应性

DEB-BACE 组中位随访时间为 14.0 个月,化疗组中位随访时间为 20.5 个月,差异无统计学意义($Z=-0.732, P=0.464$)。随访期间 DEB-BACE 组 PR 16 例,SD 11 例,DCR 为 67.5%;化疗组 PR 3 例,SD 14 例,DCR 为 42.5%,差异有统计学意义($\chi^2=5.051, P=0.025$)。DEB-BACE 组 PR 16 例,ORR 为 40%,化疗组 PR 3 例,ORR 为 7.5%,差异有统计学意义($\chi^2=11.665, P=0.002$)。

2.3 生存分析

DEB-BACE 组和化疗组患者的 mPFS 分别为

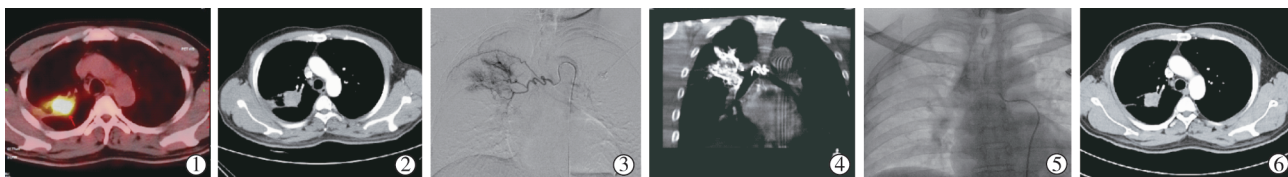
表 1 DEB-BACE 组和化疗组肺癌患者临床特征比较

临床特征	化疗组 (n=40)	DEB-BACE 组 (n=40)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	62.8±1.3	65.7±1.9	1.290	0.201
年龄			5.617	0.060
<65 岁	27(67.5)	22(55.0)		
65~75 岁	12(30.0)	11(27.5)		
>75 岁	1(2.5)	7(17.5)		
性别			0.738	0.390
男	31(77.5)	34(85.0)		
女	9(22.5)	6(15.0)		
病理分型			5.854	0.054
鳞癌	8(20.0)	13(32.5)		
腺癌	18(45.0)	22(55.0)		
小细胞癌	14(35.0)	5(12.5)		
肿瘤分期			2.639	0.267
ⅡA~ⅢB	8(20.0)	4(10.0)		
ⅢA~ⅢC	12(30.0)	18(45.0)		
Ⅳ	20(50.0)	18(45.0)		
肿瘤大小			0.497	0.780
<3 cm	13(32.5)	11(27.5)		
3~5 cm	14(35.0)	17(42.5)		
>5 cm	13(32.5)	12(30)		
既往治疗			20.357	<0.01
一线治疗	37(92.5)	19(57.5)		
二线治疗	3(7.5)	11(27.5)		
三线治疗	0	10(25.0)		
转移数			37.143	<0.01
≤3 个	13(32.5)	39(98)		
>3 个	27(67.5)	1(2)		

8.0 个月(95% CI:4.4~11.6)和 3.0 个月(95% CI:1.8~4.2)。DEB-BACE 组患者的 6、12 和 24 个月无进展生存率分别为 67.5%、34.0%和 3.2%,化疗组分别为 30.0%、15.0%和 7.5%,两组差异有统计学意义($\chi^2=6.028, P=0.014$)。

3 讨论

DEB-BACE 治疗中晚期肺癌时,不仅可闭塞肿瘤供血血管,还可加载化疗药物并将药物缓释到局部治疗区域,有效杀伤肿瘤细胞^[7]。研究表明,支气管动脉是肺肿瘤的主要供血动脉,经肿瘤供血动脉直接灌注化疗药物能显著提高局部药物浓度并减



①术前 PET-CT 示右肺上叶后段见不规则肿块,FDG 代谢增强;②术前肺部增强 CT 示右肺上叶后段见不规则肿块,动脉期明显强化;③栓塞前 DSA 造影示肿瘤血供丰富;④术中 CB-CT 证实肿瘤血供完整性;⑤栓塞后 DSA 造影示肿瘤供血动脉基本消失;⑥术后肺部增强 CT 示肿瘤病灶缩小,部分病灶坏死,动脉期强化减弱

图 1 肺癌患者行 DEB-BACE 治疗前 PET-CT、肺部增强 CT、术中 DSA 及术后复查肺部增强 CT 的影像表现

少全身不良反应^[8]。中晚期肺癌患者远期预后不佳,Ⅱ、Ⅲ期患者的 5 年生存率分别为 40%和 15%,而Ⅳ期患者的 5 年生存率仅为 5%,中位生存期只有 7 个月^[9]。Bie 等^[10]一项 CalliSpheres 加载吉西他滨的 DEB-BACE 用于标准治疗后进展、或无法行标准治疗的Ⅱ/Ⅲ期 NSCLC 患者的研究结果显示:术后 6 个月 ORR 为 50.0%,DCR 为 66.7%,PFS 为 8 个月,且治疗后患者生活质量得到明显改善。与全身静脉化疗相比,DEB-BACE 治疗通过提高局部药物灌注浓度及阻断肿瘤血供从而提高疗效和改善生存时间^[11]。DEB-BACE 治疗常见的不良反应主要有恶心呕吐、乏力纳差、骨髓抑制、肝肾功能损伤、胸痛等,但上述不良反应发生率低于静脉化疗^[12]。DEB-BACE 治疗严重并发症主要是脊髓损伤及脑栓塞,但较为少见,发生率为 0.5%~3%^[13]。

本研究结果显示,DEB-BACE 组的 DCR 和 ORR 分别为 67.5%和 40%,均优于化疗组的 42.5%和 7.5%,表明对中晚期肺癌,DEB-BACE 近期疗效优于单纯静脉化疗,与 Kennoki 等^[14]研究结果相似。但近期有效率低于黄锐等^[12]的研究结果,可能与 DEB-BACE 组未联合静脉化疗有关。相比于静脉化疗,DEB-BACE 能获得更佳的近期疗效,主要因为:①通过直接闭塞肿瘤供血血管达到肿瘤缺血坏死目的;②利用加载化疗药物并将药物缓释到局部治疗区域,进而有效杀伤肿瘤细胞。

本研究显示 DEB-BACE 组的 mPFS,以及 6 个月、12 个月、24 个月无进展生存率均高于化疗组,可能的主要因为:①载药微球除直接栓塞肿瘤血管导致肿瘤坏死外,加载的化疗药物通过局部缓慢释放达到持续治疗目的;②相比于化疗组,DEB-BACE 组转移瘤个数≤3 个者居多,可能在一定程度上也会提高接受 DEB-BACE 治疗患者的 mPFS。相比于化疗组,DEB-BACE 组多为标准治疗后失败患者,进一步表明 DEB-BACE 在治疗中晚期肺癌疗效及无进展生存获益方面存在优势,可作为中晚期肺癌标准治疗失败人群后线治疗的重要补充。

本研究的局限性:为单中心回顾性研究,故无法对 DEB-BACE 治疗中包括栓塞血管数目、栓塞程度等变量进行有效控制,数据存在不可避免的选择性偏倚;样本量偏少,且为近期疗效的观察,因此尚需进行大样本及长期疗效对照的研究。DEB-BACE 组多数患者为多线标准治疗失败者,其对于在肺癌

一二线治疗中的疗效是否存在差异尚需大样本对照研究。本研究中纳入的肺癌患者肺内转移灶数目及既往接受过治疗情况两项基线不平衡,也可能对研究结果存在一定干扰。

综上,在中晚期肺癌局部治疗中 DEB-BACE 治疗体现出更好的 ORR、DCR、mPFS,值得临床应用。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [2] 段和新, 向志碧, 彭海芹, 等. 近十年全球肺癌放疗研究现状及发展趋势[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29:401-406.
- [3] 金佳男, 徐裕金, 陈梦圆, 等. 放疗联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29:477-481.
- [4] 包永兴, 惠周光. 术后放疗在接受新辅助化疗联合手术切除的非小细胞肺癌的应用进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022, 31:90-96.
- [5] 刘磊, 陈野野, 张家齐, 等. 手术在非小细胞肺癌多学科治疗中的应用进展[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2021, 10:635-640.
- [6] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379: 2040-2051.
- [7] 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.
- [8] 李万刚, 崔静, 王建军, 等. 术前支气管动脉灌注化疗治疗Ⅲa(N-2)期非小细胞肺癌[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24:160-165.
- [9] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. Ⅳ期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43:39-59.
- [10] Bie Z, Li Y, 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.
- [11] 郭立文, 郑家平, 郝伟远, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:24-28.
- [12] 黄锐, 李文会, 朱军, 等. 载药微球支气管动脉化疗栓塞联合全身化疗和单纯全身化疗治疗不可切除肺鳞癌的疗效差异[J]. 中华医学杂志, 2020, 100:1164-1165.
- [13] Gao F, Xu Y, Fang S. Cerebral infarct after bronchial artery embolization[J]. BJR Case Rep, 2019, 5: 20180087.
- [14] Kennoki N, Hori S, Yuki T, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with spherical embolic agent in patients with pulmonary or mediastinal metastases[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28:1386-1394.

(收稿日期:2022-06-07)

(本文编辑:新宇)