

• 临床研究 Clinical research •

载药微球支气管动脉化疗栓塞对高龄中晚期肺癌患者的疗效及安全性

徐芬芬, 赖林强, 叶泽康, 张登科, 陈洁, 涂建飞

【摘要】目的 探讨载药微球支气管动脉化疗栓塞(DEB-BACE)和单纯静脉化疗对高龄中晚期肺癌患者的疗效及安全性。**方法** 纳入丽水市中心医院 2018 年 1 月至 2022 年 1 月收治的年龄 >65 岁的中晚期肺癌患者 213 例,根据患者接受的治疗方式,分为化疗组和 DEB-BACE 组。匹配前化疗组 107 例,DEB-BACE 组 106 例,经过倾向性评分匹配后化疗组和 DEB-BACE 组各 42 例。比较两组患者的短期疗效、不良反应发生率。利用生存曲线和 Log-rank 检验比较两组患者的生存情况。采用 Cox 回归分析预后生存的影响因素。**结果** 治疗后 1、3、6 个月 DEB-BACE 组的疾病控制率和客观缓解率均优于化疗组。匹配前 DEB-BACE 组中位无进展生存时间(mPFS)为 7.0 个月,化疗组为 6.0 个月($P<0.001$)。匹配后 DEB-BACE 组 mPFS 为 7.0 个月,化疗组为 5.0 个月($P=0.001$)。匹配前 DEB-BACE 组中位生存时间(mOS)为 23.0 个月,化疗组为 20.0 个月($P<0.001$)。匹配后 DEB-BACE 组 mOS 为 24.0 个月,化疗组为 18.0 个月($P=0.001$)。多因素 Cox 回归分析发现,治疗方式、肿瘤大小、TNM 分期是总生存时间的影响因素。匹配前后 DEB-BACE 组治疗后骨髓抑制发生率均低于化疗组($P<0.05$)。**结论** 应用 DEB-BACE 治疗高龄中晚期肺癌,比全身静脉化疗的疗效和安全性更佳。

【关键词】 中晚期肺癌;高龄人群;支气管动脉化疗栓塞;载药微球

中图分类号:R734.2 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-12-1313-07

DEB-BACE for the treatment of advanced lung cancer in the elderly patients: its clinical efficacy and safety

XU Fenfen, LAI Linqiang, YE Zekang, ZHANG Dengke, CHEN Jie, TU Jianfei. Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Lishui, Zhejiang Province 323000, China

Corresponding author: LAI Linqiang, E-mail: 1040121084@qq.com

【Abstract】Objective To compare the curative effect and safety of drug-eluting beads bronchial artery chemoembolization (DEB-BACE) with those of simple intravenous chemotherapy in treating elderly patients with intermediate to advanced lung cancer. **Methods** A total of 213 patients aged >65 years with intermediate to advanced lung cancer, who were admitted to the Lishui Municipal Central Hospital of China between January 2018 and January 2022, were enrolled in this study. According to the therapeutic scheme, the patients were divided into chemotherapy group ($n=107$) and DEB-BACE group ($n=106$). After propensity score matching, chemotherapy group and the DEB-BACE group had 42 patients each. The short-term efficacy and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Survival curve and Log-rank test were used to compare the survival between the two groups. Cox regression analysis was used to analyze the factors influencing the prognostic survival. **Results** The postoperative one-, 3-, and 6-month disease control rate and objective remission rate in DEB-BACE group were better than those in the chemotherapy group. Before propensity score matching, the median progression-free survival (mPFS) time in DEB-BACE group was 7.0 months, which in the chemotherapy group was 6.0 months ($P<0.001$). After propensity score matching, the mPFS in DEB-BACE group was

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.12.009

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);浙江省医学会临床医学专项基金(2022ZYC-A263);湖北陈孝平科技发展基金(CXPJH122022-015)

作者单位: 323000 浙江丽水 温州医科大学附属第五医院 丽水市中心医院康复科(徐芬芬),神经内科(叶泽康),肿瘤中心(赖林强、张登科、陈洁、涂建飞)

通信作者: 赖林强 E-mail: 1040121084@qq.com

7.0 months, which in the chemotherapy group was 5.0 months ($P = 0.001$). Before propensity score matching, the median overall survival (mOS) time in DEB-BACE group was 23.0 months, which in the chemotherapy group was 20.0 months ($P < 0.001$). After propensity score matching, the mOS in DEB-BACE group was 24.0 months, which in the chemotherapy group was 18.0 months ($P = 0.001$). Multivariate Cox regression analysis revealed that therapeutic scheme, tumor size, and TNM stage were the influencing factors for OS. In terms of the adverse reactions, the incidences of both the pre-matched and post-matched myelosuppression in DEB-BACE group were lower than those in the chemotherapy group ($P < 0.05$). **Conclusion** For the treatment of intermediate to advanced lung cancer in elderly patients, DEB-BACE is superior to simple intravenous chemotherapy in curative efficacy and safety.

【Key words】 intermediate to advanced lung cancer; elderly patient; bronchial arterial chemoembolization; drug-eluting bead

肺癌作为全球发病率和病死率较高的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类健康^[1]。全球每年新发肺癌的 85% 为非小细胞肺癌,且 70% 为中晚期^[2]。约 50% 肺癌患者年龄 > 65 岁,30% ~ 40% 肺癌患者年龄 > 70 岁^[3]。目前,放化疗仍是治疗中晚期肺癌的主要手段,但总体疗效有限且毒副反应较大。免疫治疗虽然是部分无基因突变患者的治疗选择,但是老年人群因“免疫衰老”现象,对免疫单药治疗反应低^[4],且部分患者因出现严重免疫不良事件限制了免疫单药的应用。靶向治疗是具有基因突变的中晚期肺癌患者最佳治疗手段,然而基因突变患者比例有限,且靶向治疗后耐药问题,一定程度限制了分子靶向药物的应用^[5]。

载药微球支气管动脉化疗栓塞 (drug-eluting beads bronchial artery chemoembolization, DEB-BACE) 治疗是中晚期肺癌局部治疗的重要手段^[6]。经导管将加载了特定化疗药物的栓塞微球注入肿瘤供血动脉内,可以直接闭塞肿瘤供血血管,同时利用加载的化疗药物在治疗区域缓慢释放,可有效杀伤肿瘤细胞。相比于静脉化疗,在提高药物浓度、阻断肿瘤血供、减轻全身不良反应等方面具有明显优势^[7]。研究表明,DEB-BACE 治疗中晚期肺癌的客观缓解率 (ORR) 为 50%, 疾病控制率 (DCR) 为 100%, 中位生存时间 (mOS) 达 16.5 个月,而静脉化疗的 ORR 为 23% ~ 34%, mOS 为 11.6 个月^[8-10]。此外,对于合并有咯血或呼吸困难症状的患者,DEB-BACE 治疗能显著改善症状^[11]。本研究探讨 DEB-BACE 和单纯静脉化疗对高龄中晚期肺癌患者的疗效及安全性。

1 材料与方法

1.1 病例资料

纳入丽水市中心医院 2018 年 1 月至 2022 年 1

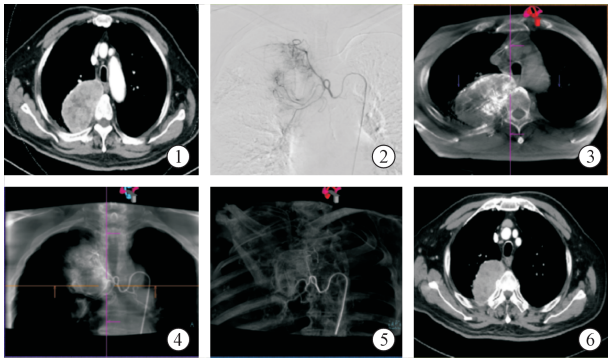
月收治的中晚期肺癌患者,并收集患者的基线信息。纳入标准:①年龄 > 65 岁;②组织病理诊断为肺癌;③TNM 分期 III-IV 期,且无外科手术指征;④ ECOG 评分为 0 ~ 2 分;⑤CTA 提示有参与肿瘤供血的支气管动脉或其他体循环动脉;⑥至少有 1 个可测量病灶。排除标准:①病历资料不完整或失访;②对化疗药物或对比剂过敏;③合并严重的心、肝、肾功能损伤等严重基础疾病或器官储备功能不足;④合并第二原发肿瘤;⑤合并感染、凝血功能障碍等介入禁忌证;⑥合并妊娠、严重自身免疫疾病。本研究已获丽水市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

根据患者选择接受的治疗方式不同,分为 DEB-BACE 组和化疗组。化疗组患者采用标准静脉化疗。非小细胞肺癌患者于第 1、8 天静脉注射吉西他滨 (江苏豪森药业) 1 000 mg/m² 联合第 1 天静脉注射顺铂 (齐鲁药业有限公司) 75 mg/m², 21 d 为 1 个疗程,共 6 个疗程。小细胞肺癌患者于第 1、8 天静脉注射伊立替康 (齐鲁药业有限公司) 65 mg/m² 联合静脉注射顺铂 30 mg/m², 21 d 为 1 个疗程,共 6 个疗程。

DEB-BACE 治疗:治疗前完善对比增强 CTA,了解患者的肿瘤血供情况。双侧腹股沟区消毒铺巾,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 ASAHI 微导管 (日本朝日公司) 超选择插管至支气管动脉、肋间动脉、锁骨下动脉、胸廓内动脉、膈动脉,分别造影确认靶血管,术中 CB-CT 证实肿瘤血供完整性。明确供血动脉后,透视下经微导管注入化疗药物。非小细胞肺癌患者注入顺铂 75 mg/m² 和吉西他滨 1 000 mg/m², 其中 400 mg 吉西他滨用于载药微球,剩余吉西他滨经 0.9% 氯

化钠溶液稀释后经微导管泵入,稀释质量浓度不超过 40 mg/mL,泵注时间不少于 30 min,以 400 mL/h 持续泵入。小细胞肺癌患者注入顺铂 30 mg/m² 和 伊利替康 65 mg/m²,其中 80 mg 伊利替康用于载药微球,剩余伊利替康经 0.9%氯化钠溶液稀释后经微导管泵入,稀释质量浓度不超过 2.8 mg/mL,泵注时间不少于 30 min,以 40 mL/h 持续泵入。灌注完成后,通过微导管将 300~500 μ m CalliSpheres (江苏恒瑞医药公司)载药微球栓塞肿瘤的供血动脉。栓塞终点是血管造影显示栓塞血管淤滞或实质性肿瘤不显影(图 1)。根据患者术后 1 个月对比增强 CTA 和身体状况,确定是否再次 DEB-BACE 治疗。重复治疗标准:①肿瘤局部强化;②可见的支气管动脉或侧支血管;③患者无禁忌证。



①术前肺部增强 CT 示右肺上叶见不规则肿块(8 cm×6.4 cm),动脉期明显强化;②术中 DSA 造影示右上肋间动脉及右侧支气管动脉供应右肺上叶病灶大部分,肿瘤染色丰富;③④术中 CB-CT 证实肿瘤血供完整性;⑤术中 3-D 建模肿瘤病灶及血管;⑥术后 1 个月肺部增强 CT 示右肺上叶肿瘤病灶(6.5 cm×4.8 cm)缩小,动脉期强化明显减弱

图 1 1 例肺鳞癌患者行 DEB-BACE 治疗前肺部增强 CT、术中 DSA 及术后 1 个月肺部增强 CT 的影像表现

1.3 疗效评价

疗效评估根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST1.1)^[12] 进行评价。疗效评价指标包括:DCR、ORR、无进展生存时间(PFS)、OS。

1.4 不良事件评价

不良事件主要包括发热、疼痛、恶心呕吐、乏力、骨髓抑制等,所有不良反应的评价符合不良事件通用术语标准 5.0 版^[13]。

1.5 统计学方法

使用 R4.1.0 软件和 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。为了减少潜在的混杂和选择偏差,选择倾向性评分匹配分析,并设置了使用卡尺宽度为 0.05

的 1:1 的最近邻匹配。倾向性评分采用逻辑回归模型,预先计划的协变量:性别、年龄、ECOG 评分、TNM 分期、肿瘤大小、肿瘤数量和远处转移。基线特征比较,连续变量采用 *t* 检验,分类变量采用卡方检验。用 log-rank 检验和 Kaplan-Meier 法比较两组间的 OS 和 PFS。采用 Cox 回归分析预后生存的影响因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料特征

纳入患者 213 例,分为 DEB-BACE 组 106 例,化疗组 107 例,经倾向性评分匹配后两组各 42 例。患者入组筛选流程见图 2,DEB-BACE 组和化疗组患者临床病理特征比较见表 1。

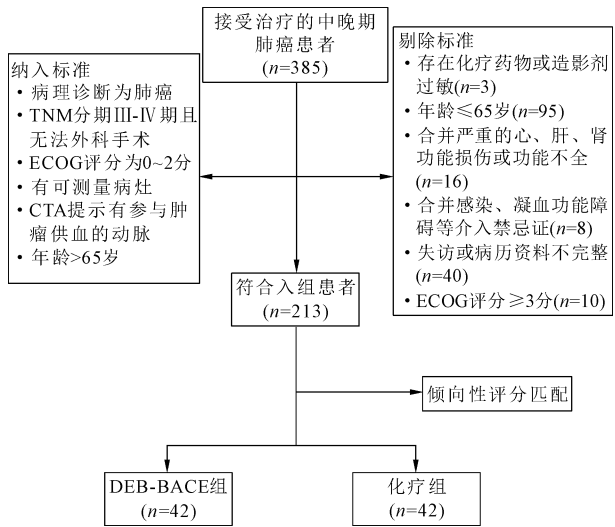


图 2 患者入组筛选流程图

2.2 肿瘤反应性比较

匹配前、后 DEB-BACE 组与化疗组治疗后 1、3、6 个月的 ORR、DCR 比较差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 2。

2.3 生存分析

匹配前 DEB-BACE 组的 mPFS、mOS 优于化疗组,分别为 7.0 个月(95%CI:6.23~7.77)比 6.0 个月(95%CI:5.35~6.65)和 23.0 个月(95%CI:20.40~25.60)比 20.0 个月(95%CI:18.10~21.90),差异均有统计学意义(均 *P*<0.001)。

匹配后 DEB-BACE 组的 mPFS、mOS 也优于化疗组,分别为 7.0 个月(95%CI:5.19~8.81)比 5.0 个月(95%CI:3.74~6.26)和 24.0 个月(95%CI:20.28~27.72)比 18.0 个月(95%CI:14.04~21.97),差异均有统计学意义(均 *P*<0.001)。见图 3。

表 1 DEB-BACE 组和化疗组肺癌患者临床病理特征比较[例(%)]

临床病理特征	匹配前		P 值	匹配后		P 值
	DEB-BACE(<i>n</i> = 106)	静脉化疗(<i>n</i> = 107)		DEB-BACE(<i>n</i> = 42)	静脉化疗(<i>n</i> = 42)	
男性	90(84.9)	82(76.6)	0.126	36(85.7)	34(81)	0.771
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	75.0 \pm 6.4	71.2 \pm 4.5	<0.001	73.3 \pm 6.1	72.9 \pm 5.1	0.713
吸烟	72(67.9)	72(67.3)	0.921	31(73.8)	31(73.8)	1.000
TNM 分期			0.412			1.000
Ⅲ	73(68.8)	68(63.6)		28(66.7)	28(66.7)	
Ⅳ	33(31.1)	39(36.4)		14(33.3)	14(33.3)	
ECOG 评分			0.913			0.174
0 分	20(18.9)	21(19.6)		4(9.5)	10(23.8)	
1 分	72(67.9)	70(65.4)		33(78.6)	26(61.9)	
2 分	14(13.2)	16(15.0)		5(11.9)	6(14.3)	
既往治疗			0.002			0.841
一线	70(66.0)	88(82.2)		31(73.8)	33(78.6)	
二线	21(19.8)	17(15.9)		9(21.4)	8(19.0)	
三线	15(14.2)	2(1.9)		2(4.8)	1(2.4)	
病理类型			0.025			0.800
鳞癌	53(50)	38(35.5)		20(47.6)	23(54.8)	
腺癌	40(37.7)	42(39.3)		17(40.5)	15(35.7)	
小细胞癌	13(12.3)	27(25.2)		5(11.9)	3(9.5)	
治疗方法						
靶向治疗	6(5.7)	10(9.3)	0.308	3(7.1)	5(11.9)	0.713
化疗	24(22.6)	6(5.6)	<0.001	3(7.1)	4(9.5)	1.000
放疗	8(7.5)	4(3.7)	0.228	2(4.8)	3(7.1)	1.000
免疫治疗	14(13.2)	10(9.3)	0.373	6(16.7)	6(16.7)	1.000
肿瘤数目			0.092			0.635
1 个	87(82.1)	59(55.1)		34(81.0)	32(76.2)	
2 个	11(10.4)	7(8.5)		8(9.5)	6(14.3)	
≥3 个	8(7.5)	15(18.3)		4(9.5)	4(9.5)	
肿瘤大小			<0.001			0.815
<3 cm	16(15.1)	59(72)		15(35.7)	7(16.7)	
3~<5 cm	37(34.9)	23(21.5)		8(19)	21(50)	
≥5 cm	53(50.0)	25(23.4)		19(45.2)	14(33.3)	
远处转移						
所有	33(31.1)	39(36.4)	0.412	14(33.3)	14(33.3)	1.000
骨转移	12(11.3)	13(12.1)	0.851	7(14.3)	6(14.3)	0.454
脑转移	1(0.9)	1(0.9)	0.995	1(2.4)	0	1.000
肝转移	7(6.6)	9(8.4)	0.617	4(9.5)	2(4.8)	0.937

表 2 匹配前后 DEB-BACE 组和化疗组肺癌患者 1、3、6 个月的肿瘤反应性比较[例(%)]

肿瘤反应	匹配前		P 值	匹配后		P 值
	DEB-BACE(<i>n</i> = 106)	静脉化疗(<i>n</i> = 107)		DEB-BACE(<i>n</i> = 42)	静脉化疗(<i>n</i> = 42)	
1 个月						
CR	0	0		0	0	
PR	73(68.9)	37(34.6)		28(66.7)	12(28.6)	
SD	22(20.8)	33(30.8)		9(21.4)	14(33.3)	
PD	11(10.4)	37(34.6)		5(11.9)	16(38.1)	
ORR	73(68.9)	37(34.6)	<0.001	28(66.7)	12(28.6)	0.001
DCR	95(89.7)	70(65.4)	<0.001	37(88.1)	26(61.9)	0.006
3 个月						
CR	0	0		0	0	
PR	64(60.4)	31(29.0)		27(64.3)	9(21.4)	
SD	25(23.6)	30(28.0)		10(23.8)	13(31.0)	
PD	17(16.0)	46(43.0)		5(11.9)	20(47.6)	

续表 2

肿瘤反应	匹配前		P 值	匹配后		P 值
	DEB-BACE(<i>n</i> = 106)	静脉化疗(<i>n</i> = 107)		DEB-BACE(<i>n</i> = 42)	静脉化疗(<i>n</i> = 42)	
ORR	64(60.4)	31(29.0)	<0.001	27(64.3)	9(21.4)	<0.001
DCR	89(84.0)	61(57.0)	<0.001	37(88.1)	22(52.4)	0.001
6 个月						
CR	0	0		0	0	
PR	55(51.9)	26(24.3)		25(59.5)	7(16.7)	
SD	27(25.5)	22(20.6)		6(14.3)	7(16.7)	
PD	24(22.6)	59(55.1)		11(26.2)	28(66.7)	
ORR	55(51.9)	26(24.3)	<0.001	25(59.5)	7(16.7)	<0.001
DCR	82(77.4)	48(44.9)	<0.001	31(73.8)	14(33.4)	<0.001

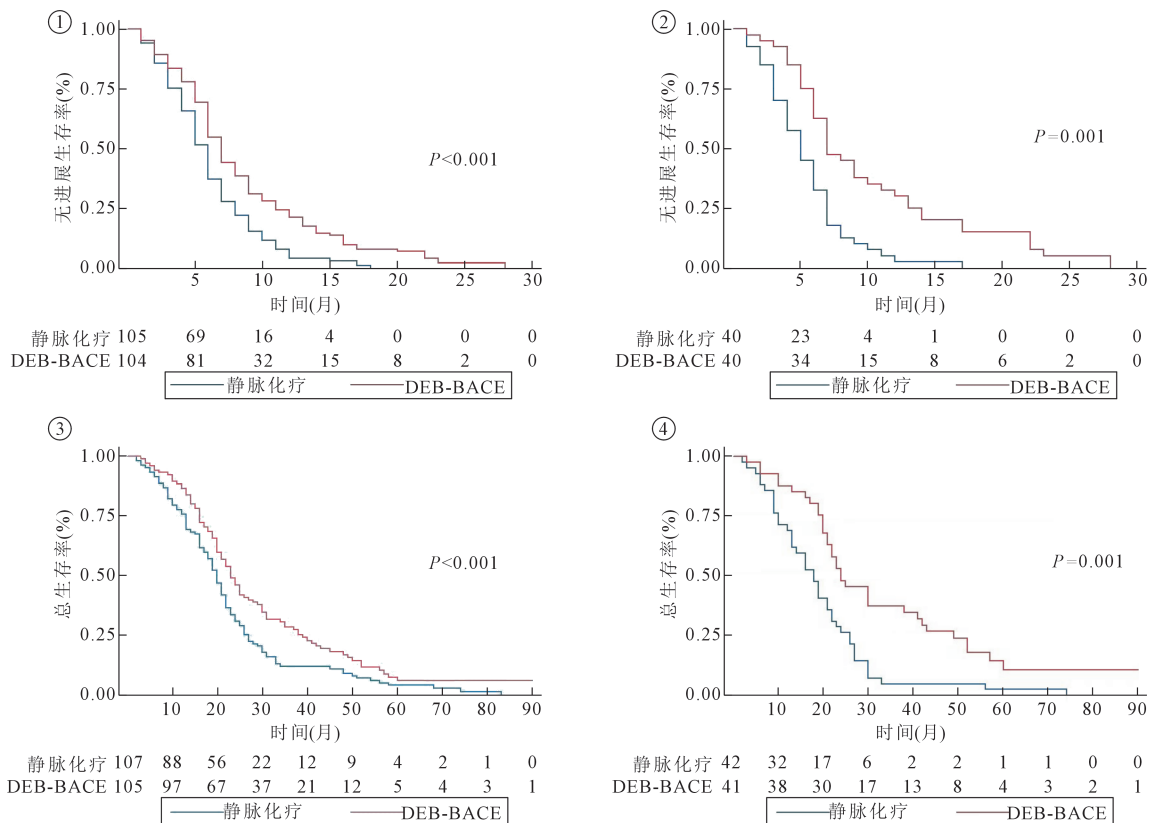


图 3 匹配前后 DEB-BACE 组和静脉化疗组的生存分析

调整潜在混杂因素后的多变量分析显示,在匹配队列中,DEB-BACE 治疗、TNM 分期为Ⅲ期、肿瘤越小与更长的 OS 显著相关,见表 3。未匹配队列的多变量 Cox 回归分析也显示了类似的结果。

2.4 不良事件发生率

匹配前后骨髓抑制发生率 DEB-BACE 组低于化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

疗效不佳和治疗耐受性差是高龄肺癌患者治疗的难点^[14]。本研究发现,对高龄中晚期肺癌患者行

DEB-BACE 治疗比单纯静脉化疗效果更好,发生骨髓抑制的风险更小。治疗后 1、3、6 个月 DEB-BACE 组的 ORR 和 DCR 均优于静脉化疗组,表明 DEB-BACE 组的近期疗效更优,与相关研究^[15]结果一致。此外,匹配前后 DEB-BACE 组的 mOS 和 mPFS 均高于化疗组,与 Zeng 等^[16]的结果一致。本研究中,两组均获得了较长的 mOS,考虑与后续接受了放化疗、免疫治疗相关,多因素 Cox 分析发现两种治疗方式是 OS 的主要影响因素。相比于化疗组,DEB-BACE 组有更显著的近期疗效及更长的 mPFS 和 mOS,其可能的主要原因:① Callispheres

表 3 匹配前后 DEB-BACE 组和化疗组肺癌
患者 OS 的单、多因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
匹配前 OS 分析						
TNM 分期	1.82	1.35~2.44	<0.001	1.60	1.15~2.21	0.005
ECOG=1	1.07	0.73~1.56	0.730			
ECOG=2	1.09	0.66~1.79	0.660			
两组治疗方式	0.68	0.52~0.91	0.008	0.56	0.41~0.76	<0.001
性别	1.29	0.90~1.85	0.170			
年龄	0.98	0.95~1.00	0.080			
肿瘤数目	1.09	0.87~1.37	0.450			
肿瘤大小	1.20	1.01~1.43	0.035	1.31	1.08~1.60	0.006
远处转移	1.75	1.30~2.37	0.001	0.19	0.03~1.47	0.113
治疗线数	1.16	0.93~1.44	0.20			
既往化疗	0.92	0.68~1.24	0.59			
既往免疫治疗	0.78	0.56~1.08	0.13			
既往放疗	0.99	0.74~1.35	0.99			
骨转移	1.58	1.03~2.41	0.03	1.24	0.75~2.04	0.410
颅内转移	4.31	1.06~17.60	0.04	3.31	0.78~14.03	0.110
肝转移	1.02	0.61~1.70	0.94			
病理类型						
鳞癌	1.00					
腺癌	0.81	0.59~1.12	0.202			
小细胞癌	1.27	0.87~1.87	0.216			
匹配后 OS 分析						
TNM 分期	2.23	1.37~3.63	<0.001	2.41	1.39~4.18	0.002
ECOG=1	1.21	0.65~2.26	0.730			
ECOG=2	1.17	0.52~2.67	0.560			
两组治疗方式	0.47	0.30~0.74	0.001	0.50	0.30~0.83	0.008
性别	1.10	0.59~2.03	0.770			
年龄	0.98	0.94~1.02	0.080			
肿瘤数目	1.08	0.84~1.40	0.450			
肿瘤大小	1.21	1.08~1.35	0.001	1.22	1.09~1.37	0.001
远处转移	2.14	1.31~3.48	0.002	0.55	0.07~4.53	0.579
治疗线数	1.38	0.92~2.07	0.120			
既往化疗	0.98	0.61~1.59	0.950			
既往免疫治疗	1.05	0.50~2.21	0.130			
既往放疗	0.94	0.57~1.58	0.824			
骨转移	1.43	0.78~2.61	0.250			
颅内转移	4.31	1.06~17.60	0.030	6.43	0.75~55.45	0.091
肝转移	1.53	0.66~3.56	0.320			
病理类型						
鳞癌	1.00					
腺癌	0.75	0.46~1.22	0.202			
小细胞癌	1.10	0.53~2.28	0.800			

微球以聚乙烯醇主链为骨架,加载吉西他滨后缓慢、长时间持续释放药物,可有效维持瘤内高浓度,且在血管内紧密聚集,强化栓塞疗效^[8];②Callispheres载药微球载药后体积会缩小,而药物到达瘤内释放后 Callispheres 体积会增大,栓塞更末梢、更完全,减少血流对微球的冲刷,使肿瘤坏死范围更广,达到更好的临床效果^[17-18]。

表 4 匹配前后 DEB-BACE 组和化疗组肺癌
患者发生不良事件比较[例(%)]

不良事件	DEB-BACE(n=106)	静脉化疗(n=107)	χ^2 值	P 值
匹配前				
疼痛	10(9.4)	9(8.4)	0.069	0.793
发热	7(6.6)	9(8.4)	0.025	0.617
乏力	22(20.8)	23(21.5)	0.018	0.895
恶心呕吐	33(31.1)	33(30.8)	0.002	0.963
骨髓抑制	8(7.5)	25(23.4)	10.175	0.002
匹配后				
疼痛	2(4.8)	4(9.5)		0.676
发热	4(9.5)	4(9.5)		1.000
乏力	10(23.8)	8(19.0)	0.283	0.791
恶心呕吐	15(35.7)	12(28.6)	0.491	0.641
骨髓抑制	3(7.1)	12(28.6)	6.574	0.020

吉西他滨通过干扰非小细胞肺癌患者的 DNA 复制和修复起到抗肿瘤作用,是目前 NSCLC 推荐的一线化疗药物^[19]。低剂量吉西他滨可以增加干扰素- γ 和 NK 细胞的活化,抑制肿瘤免疫^[20]。经支气管动脉注射吉西他滨,其有效代谢产物——活性三磷酸(dFdCTP)的浓度可达 $(791.1 \pm 551.2)10^{-6} \text{ mol/L} \times \text{hr}$,而经静脉注射的 dFdCTP 仅为 $(584.0 \pm 86.6)10^{-6} \text{ mol/L} \times \text{hr}$ ^[21]。Bi 等^[22]关于 Callisphere 载药微球加载吉西他滨用于治疗中晚期肺癌的研究证实,术后 1、3、6 个月的总有效率和 DCR 分别为 27.8%和 91.7%、25.8%和 74.2%、32.1%和 67.9%,mPFS 和 6 个月 PFS 率分别为 8.8 个月和 57.0%。

本研究中,匹配前后 DEB-BACE 组治疗后骨髓抑制发生率低于化疗组,与研究^[23-24]报道一致,这可能与化疗药物经微导管缓慢注入瘤体内部,相比于静脉化疗,其外周血药浓度更低而瘤内血药浓度更高有关,这不仅降低了化疗药物全身毒性而且增强了药物疗效。相关动物试验也证实了上述观点,使用 Callispheres 载药微球可以直接作用于靶病灶降低外周的药物浓度,减轻化疗药物导致的全身毒性反应^[25]。

本研究的局限性:为回顾性研究,事先未对研究变量进行有效控制,故数据存在一定的选择性偏倚;DEB-BACE 采用加载的药物为吉西他滨或伊利替康,而静脉化疗采用的药物为吉西他滨联合顺铂或伊利替康联合顺铂,药物选择的设定可能会对试验结果产生一定影响;纳入的患者有部分合并远处转移,这可能会对 OS 产生一定影响;样本量偏少,且为近期疗效的观察。为获取更加全面可靠的证据,今后有必要开展大样本、前瞻性、多中心的临床对照

研究。

综上所述,DEB-BACE 是治疗中晚期肺癌的安全、有效的方法,特别是对高龄患者表现出较好的疗效及生存获益,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 209-249.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [3] Gridelli C, Balducci L, Ciardiello F, et al. Treatment of elderly patients with non-small-cell lung cancer: results of an international expert panel meeting of the Italian association of thoracic oncology[J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16: 325-333.
- [4] Trebeschi S, Drago SG, Birkbak NJ, et al. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers[J]. Ann Oncol, 2019, 30: 998-1004.
- [5] Kumarakulasinghe NB, van Zanwijk N, Soo RA. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Respirology, 2015, 20: 370-378.
- [6] 郭立文, 郑家平, 郝伟远, 等. 载药微球支气管动脉栓塞化治疗晚期非小细胞肺癌 10 例[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 24-28.
- [7] 赖林强, 涂建飞, 陈炜越, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2023, 32: 233-236.
- [8] 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.
- [9] 曾育, 谭晏林, 黎昌龙, 等. 不同化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2018, 31: 209-212.
- [10] 王福全. 培美曲塞、吉西他滨联合奈达铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32: 1648-1650.
- [11] 刘松, 柏祥云, 王庆东, 等. CalliSpheres® 载药微球经支气管动脉化疗栓塞治疗晚期原发性肺癌合并大咯血的疗效和安全性[J]. 中国临床研究, 2023, 36: 844-848.
- [12] Hwang KE, Kim HR. Response evaluation of chemotherapy for lung cancer[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2017, 80: 136-142.
- [13] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5. 0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112: 90-92.
- [14] Sacco PC, Maione P, Palazzolo G, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer in the elderly[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12: 783-792.
- [15] Ren K, Wang J, Li Y, et al. The efficacy of drug-eluting bead transarterial chemoembolization loaded with oxaliplatin for the treatment of stage III-IV non-small-cell lung cancer[J]. Acad Radiol, 2022, 29: 1641-1646.
- [16] Zeng Y, Yin M, Zhao Y, et al. Combination of bronchial arterial infusion chemotherapy plus drug-eluting embolic transarterial chemoembolization for treatment of advanced lung cancer: a retrospective analysis of 23 patients[J]. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31: 1645-1653.
- [17] Caine M, Zhang X, Hill M, et al. Comparison of microsphere penetration with LC Bead LUMI™ versus other commercial microspheres[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2018, 78: 46-55.
- [18] Wu B, Zhou J, Ling G, 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.
- [19] Zatloukal P, Petruzella L. Gemcitabine/carboplatin in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2002, 38: S33-S36.
- [20] Zhang X, Wang D, Li ZD, et al. Low-dose gemcitabine treatment enhances immunogenicity and natural killer cell-driven tumor immunity in lung cancer[J]. Front Immunol, 2020, 11: 331.
- [21] Alharbi AF, Kratzke RA, 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: 387-391.
- [22] Bi Y, Zhang B, Ren J, et al. Clinical outcomes of gemcitabine-loaded callispheres drug-eluting beads for patients with advanced and inoperable lung cancer: a case series study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 992526.
- [23] Liu X, Lin H, Wang Q, et al. Drug-eluting beads bronchial arterial chemoembolization plus intercostals arterial infusion chemotherapy is effective and well-tolerated in treating non-small cell lung cancer patients with refractory malignant pleural effusion[J]. J Thorac Dis, 2021, 13: 2339-2350.
- [24] Liu X, Lin H, Wang Q, et al. Drug-eluting bead bronchial arterial chemoembolization vs. chemotherapy in treating advanced non-small cell lung cancer: comparison of treatment efficacy, safety and quality of life[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25: 2554-2566.
- [25] Chen Z, Zuo XL, Pu L, et al. circLARP4 induces cellular senescence through regulating miR-761/RUNX3/p53/p21 signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Sci, 2019, 110: 568-581.

(收稿日期: 2023-12-04)

(本文编辑: 新宇)