

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.05.07

◆ 临床研究 ◆

气管镜下消融术结合图像引导放疗对阻塞性 NSCLC 的疗效及相关因子的影响

赵新¹, 韩鲁军¹, 张森¹, 张燕¹, 许会军², 陈晓芳², 马骏¹
(石家庄市人民医院, 1. 肿瘤科; 2. 放疗科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】目的: 探讨气管镜下消融术结合图像引导放疗对阻塞性非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及相关因子的影响。**方法:** 选取79例支气管阻塞性NSCLC患者为研究对象,按照治疗方式不同分为对照组($n=37$)和观察组($n=42$)。对照组行图像引导放射治疗,观察组行气管镜下消融术结合图像引导放射治疗;比较两组患者肿瘤客观缓解率、症状改善、残留复发因子水平、不良反应发生率及对治疗的依从性。**结果:** 治疗后,观察组患者肿瘤客观缓解率及满意度高于对照组,支气管阻塞症状(咳嗽、气短、呼吸困难)发生率、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率及治疗费用比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 在支气管阻塞性NSCLC患者中,气管镜下消融术结合图像引导放射治疗,可有效提高患者肿瘤客观缓解率,改善其支气管阻塞症状,降低残留复发因子水平,且不增加患者不良反应,依从性好,值得临床推广使用。

【关键词】 气管镜下消融术;图像引导放疗;阻塞性NSCLC;疗效;相关因子

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Effect of bronchoscope ablation combined with image-guided radiotherapy on obstructive NSCLC and related factors

ZHAO Xin¹, HAN Lu-jun¹, ZHANG Miao¹, ZHANG Yan¹, XU Hui-jun², CHEN Xiao-fang², MA Gu¹
(1. Department of Oncology; 2. Department of Radiotherapy, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of bronchoscope ablation combined with image-guided radiotherapy on obstructive NSCLC and related factors. **Methods:** 79 patients with bronchial obstructive NSCLC were selected as the study subjects. According to the treatment methods, they were divided into control group ($n=37$) and observation group ($n=42$). The control group was treated with image-guided radiotherapy, and the observation group was treated with tracheoscopic tumor ablation combined with image-guided radiotherapy. The objective remission rate, symptom improvement, residual tumor recurrence factor, adverse reactions and compliance of the two groups were analyzed. **Results:** After treatment, the objective remission rate and satisfaction of the observation group were significantly higher than those of the control group, the incidence of bronchial obstruction symptoms (cough, shortness of breath, dyspnea), the levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the observation group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions and treatment costs between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** In patients with bronchial obstructive NSCLC, bronchoscopic ablation combined with image-guided radiotherapy can effectively improve the objective tumor remission rate, improve the symptoms of bronchial obstruction, reduce the level of residual tumor recurrence factor, without increasing adverse reactions of patients, with good compliance, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Endotracheal ablation; Image-guided radiotherapy; Obstructive NSCLC; Curative effect; Related factors

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是常见的肺癌类型,因手术疗效不理想,现阶段以全身放化疗为主,与之结合多种手段的综合治疗虽取得一定进展,但多数患者仍存在复发转移风险,严重可进展至晚期NSCLC^[1-2]。晚期NSCLC

患者长期表现为胸闷、气短或咯血,可导致阻塞性支气管病变,引发呼吸衰竭,严重影响患者生命安全及生活质量^[3-4]。图像引导放射治疗是一种将放疗机与影像设备相结合的治疗手段,具有射线施照的精确性高、增强消杀肿瘤细胞及保护肺脏组织等优点。

基金项目:河北省重点研发计划自筹项目(172777135)

作者简介:赵新(1985-),男,硕士,主治医师。E-mail:zx15631185160@163.com

通讯作者:张燕,博士。E-mail:sjzlnk@163.com

但对阻塞性 NSCLC 患者,其支气管含多数乏氧细胞,对图像放疗的射线敏感性低,进而削弱其治疗效果^[5-6]。近年研究^[7-9]发现,气管镜下肿瘤消融术可有效改善 NSCLC 患者呼吸困难、咳嗽等支气管阻塞症状,增加支气管富氧细胞数量。本研究将气管镜下消融术与图像引导放射治疗相结合用于支气管阻塞性 NSCLC 治疗实践中,旨在探究该治疗方案对患者肿瘤控制、症状改善、残留复发因子、不良反应发生及依从性的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月至 2020 年 4 月石家庄市人民医院收治的 79 例支气管阻塞性 NSCLC 患者为研究对象,按照治疗方式不同分为对照组($n=37$)和观察组($n=42$)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

纳入标准:(1)经过病理证实为 NSCLC 所致支气管阻塞^[3];(2)在本研究治疗前 1 个月内未接受过相关抗肿瘤治疗;(3)符合本研究治疗指征。排除标准:(1)凝血功能障碍者;(2)存在严重心肝肾等脏器病变者;(3)临床资料不全者;(4)对本研究治疗手段禁忌或过敏者。

表 1 两组患者一般资料比较

资料	观察组($n=42$)	对照组($n=37$)	χ^2/t 值	P 值
男/女	25/17	22/15	<0.001	0.995
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.93 \pm 10.29	58.07 \pm 9.77	0.062	0.951
病理类型(鳞癌/腺癌/腺鳞癌)	24/15/3	19/16/2	0.499	0.779
TNM 分期(II-III/IV期)	17/25	14/23	0.057	0.811

1.2 方法

对照组予以图像引导放射治疗:患者取仰卧位,通过胸部 CT 增强定位,扫描后数据将三维病灶和邻近组织图像进行重建,对靶区进行勾画,病灶边缘外扩约 0.8 cm 作临床靶区,后实施图像引导放射治疗,2 Gy/次,5 次/周,共 5~7 周。观察组先行气管消融术,再行图像引导放射治疗(步骤同对照组)。气管消融术操作如下:将热消融氩气刀探针(德国 ERBE 公司,APC-300 型)或冷冻探头(北京库兰有限公司,K320)插入电子气管镜活检孔,再延伸至气管镜(日本 Olympus 公司,BF260)插入端。距病灶 0.5 cm 内予以热消融,进行氩离子凝固术(argon ion coagulation,APC)烧灼(输出功率:30~50 W,氩气流量:0.8~1.6 L/min,持续 2~5 s)。冷冻探头由踩动脚踏板配合开始,距支气管镜末端 4 mm 位置探针,冰球于探针末端 15 mm 范围内出现,用于冷冻该区域,在冷冻状态下,取出探头及其黏附肿瘤组

织。治疗后,观察患者支气管阻塞情况,若支气管阻塞>30%,再次行气管镜下肿瘤消融术。反之进行下一步治疗。

1.3 观察指标

(1)肿瘤客观缓解率:治疗 6 个月后,依据 RECIST 1.1 标准^[10]进行评估。完全缓解(complete remission,CR):病灶完全消失;部分缓解(partial remission,PR):病灶直径减少>30%;稳定(stabilization,SD):病灶直径减少<30%或增加<20%;肿瘤进展(progressive disease,PD):病灶直径减少>20%,或出现新病灶。客观缓解率(objective response rate,ORR)=CR+PR。(2)症状改善情况:包括咳嗽、气短、呼吸困难。(3)残留复发因子:通过酶联免疫吸附法(试剂盒购于贝克曼库尔特公司)测定基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)水平。(4)不良反应:包括治疗期间出现的气胸、体温异常、肠胃不适等。(5)对治疗的依从性:包括治疗的满意度及治疗费用。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$]表示,行 χ^2 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肿瘤客观缓解率比较

观察组患者肿瘤客观缓解率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者肿瘤客观缓解率比较 [$n(\%)$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组($n=42$)	7(16.67)	28(66.67)	7(16.67)	0(0.00)	35(83.33)
对照组($n=37$)	2(5.41)	21(56.67)	11(29.73)	3(8.11)	23(62.16)
χ^2 值					4.518
P 值					0.034

2.2 两组患者支气管症状改善情况比较

治疗后,观察组患者咳嗽、气短、呼吸困难发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者支气管症状改善情况比较 [$n(\%)$]

组别	咳嗽	气短	呼吸困难
观察组($n=42$)	6(14.29)	8(19.05)	5(11.90)
对照组($n=37$)	15(40.54)	19(51.35)	11(29.73)
χ^2 值	6.948	9.125	3.87
P 值	0.008	0.003	0.049

2.3 两组患者残瘤复发因子水平比较

治疗前,两组患者 MMP-9、VEGF 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后,两组患者

MMP-9、VEGF 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者残瘤复发因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-9 (ng/mL)		$t_{组内值}$	$P_{组内值}$	VEGF (pg/mL)		$t_{组内值}$	$P_{组内值}$
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组 ($n = 42$)	510.28 ± 92.49	247.86 ± 39.15	16.030	<0.001	551.14 ± 128.79	325.69 ± 45.88	10.092	<0.001
对照组 ($n = 37$)	517.96 ± 117.72	338.20 ± 42.61	9.239	<0.001	540.72 ± 102.50	426.13 ± 52.79	6.355	<0.001
t 组间值	0.316	9.766			0.394	8.967		
P 组间值	0.753	<0.001			0.695	<0.001		

2.4 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者气胸、体温异常、肠胃不适发生率及不良反应总发生率和对照组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 [n (%)]

组别	气胸	体温异常	肠胃不适	总发生率
观察组 ($n = 42$)	4 (9.52)	4 (9.52)	6 (14.29)	14 (33.33)
对照组 ($n = 37$)	2 (5.41)	3 (8.11)	3 (8.11)	8 (21.62)
χ^2 值	0.475	0.049	0.744	0.764
P 值	0.491	0.825	0.388	0.382

2.5 两组患者对治疗的依从性比较

观察组满意度高于对照组 ($P < 0.05$), 而治疗费用与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组对治疗的依从性比较 [$\bar{x} \pm s, n$ (%)]

组别	费用 (万元)	满意度
观察组 ($n = 42$)	6.37 ± 1.46	38 (90.48)
对照组 ($n = 37$)	5.86 ± 0.93	27 (72.97)
χ^2/t 值	1.823	4.133
P 值	0.072	0.042

3 讨论

近年来,NSCLC 发病率呈逐年上升趋势,其并发症支气管阻塞问题也日益凸显,若不能及时予以合适的临床干预,严重者可出现呼吸衰竭、肺感染、窒息等危险并发症^[11-12]。随着医疗技术的不断发展,图像引导放射治疗将放疗机与影像设备进行结合,在分次治疗摆位时及治疗中对图像和信号进行采集,进而引导当次治疗及后续治疗,可较好的对放疗时肿瘤及正常组织运动导致的误差予以监测矫正,有效提高了射线照射准确性^[5-6]。气管镜下消融术主要手段包括高频电刀、氩等离子体凝固、二氧化

碳冷冻等,根据患者病情选择合适的治疗手段,在支气管阻塞气道肿瘤上取得了较好的疗效^[13-14]。赵新等^[7]研究报道,气管镜下二氧化碳冷冻消融术可使 NSCLC 所致阻塞性肺不张患者肿瘤快速消除,且可有效复张阻塞性肺不张症状。因此,本研究推测,若气管镜下消融术与放疗同步进行治疗支气管阻塞性 NSCLC,在通畅患者支气管治疗效果下,可能会增加支气管中富氧细胞数量,进而提高肿瘤细胞对射线敏感性,使残瘤细胞最大程度被杀灭,对肿瘤客观缓解率提高可能起到促进作用,而现阶段关于此类研究尚未见报道。

本研究结果显示,观察组肿瘤客观缓解率高于对照组 ($P < 0.05$),提示在图像放射治疗基础上,联合气管镜下消融术治疗支气管阻塞性 NSCLC,可有效控制患者肿瘤的发生发展,对其预后改善极为有利。同时,治疗后观察组咳嗽、气短、呼吸困难发生率低于对照组 ($P < 0.05$),提示该治疗方案控制效果的提高与其改善支气管阻塞症状有关,气道的通常增加了患者支气管中的富氧细胞,提高了癌细胞对图像放射治疗射线的敏感性,能更好消杀残存肿瘤细胞,从而使疗效增强。

MMP-9 作为基质金属蛋白酶家族成员,能对细胞外基质中蛋白成分及胶原纤维产生降解作用,致使肿瘤细胞侵袭组织学屏障遭到破坏,且其在低氧环境中,作为肿瘤血管形成的必要条件,促进肿瘤血管新生,在残存肿瘤转移复发中起着关键作用。此外,MMP-9 可剪切胞外基质中 VEGF,使之得以释放入血,进一步提高肿瘤细胞对 VEGF 的利用率,进一步促进残存肿瘤血管细胞的新生及延伸^[15]。为进一步证实气管镜下消融术结合图像引导放射治疗对患者残存肿瘤细胞的杀灭效果,本研究对比分析了两组患者残瘤复发因子 MMP-9、VEGF 水平在治疗前后的变化情况,结果显示,治疗后两组患者 MMP-9、VEGF 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$),提示在图像放射治疗基础上,联合气管

镜下消融术治疗支气管阻塞性 NSCLC, 可有效降低患者血清中残留复发因子水平, 对后期残存肿瘤复发及转移的抑制有积极作用。分析原因可能是支气管镜下消融术改善了患者的支气管阻塞症状, 消除了低氧环境对图像放射治疗的干扰效果, 进而杀灭残存肿瘤细胞更彻底, 降低了残留复发因子水平。此外, 两组患者治疗的不良反应发生率及治疗费用比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而观察组满意度高于对照组 ($P < 0.05$), 提示该联合治疗方案安全可行, 不增加患者经济负担, 提高患者对治疗的依从性。

综上所述, 在支气管阻塞性 NSCLC 患者中支气管镜下消融术结合图像引导放射治疗, 可有效提高患者肿瘤客观缓解率, 改善其支气管阻塞症状, 降低残留复发因子水平, 且不增加患者治疗费用及不良反应, 患者依从性好, 具有临床推广意义。本研究仍存在一定不足, 如纳入样本量少, 观察指标有限, 后续试验研究可进一步扩大患者数量, 对患者预后进行生存分析, 以进一步证实该联合方案对患者治疗效果。

参考文献

- [1] 叶轩婷, 张朋, 沈丽萍, 等. 非小细胞肺癌根治术后预防复发转移的治疗进展[J]. 医学综述, 2018, 24(5): 879-883.
- [2] 韩向前, 雷艺炎, 曾博, 等. 单孔、单操作孔与三孔胸腔镜肺癌根治术的临床研究[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(5): 569-573.
- [3] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 793-824.
- [4] 丁楠. 阻塞性肺炎/肺不张在非小细胞肺癌中预后作用分析[D]. 济南: 山东大学, 2017: 1-56.
- [5] 林保光, 王永才. 图像引导大分割调强放疗同步化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌患者的疗效分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(7): 801-803, 816.
- [6] 李广贺. PET/CT下合并肺不张非小细胞肺癌的治疗结果和预后分析[J]. 世界复合医学, 2017, 3(3): 39-41.
- [7] 赵新, 韩鲁军, 张森, 等. 支气管镜下二氧化碳冷冻活组织检查及消融治疗非小细胞肺癌所致阻塞性肺不张的疗效[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(2): 132-136.
- [8] 刘鑫, 杨敏玲, 高龙, 等. 支气管动脉栓塞预防支气管镜热消融治疗中央型肺癌术中出血[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(6): 343-346.
- [9] 牛学功, 刘鲲鹏, 任宪凤, 等. 经硬式支气管镜高频喷射通气在气管与支气管肿瘤冷冻治疗中的临床应用[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1941-1944.
- [10] Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy[J]. American Journal of Roentgenology, 2010, 195(3): 221-228.
- [11] 张红娟, 武志峰, 鄂林宁, 等. 小细胞肺癌与非小细胞肺癌早晚期CT征象对比分析[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(1): 58-62.
- [12] 王飞, 谢晓鸿, 林心情, 等. 基于真实世界数据对晚期非小细胞肺癌合并慢性阻塞性肺疾病患者治疗模式的探讨[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(5): 450-454.
- [13] 涂力, 宋卫东, 汤洁, 等. 联合应用高频电刀、冷冻、球囊扩张治疗良性气道狭窄的疗效分析[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(24): 1897-1900.
- [14] 李佳, 张华根, 朱旭华. 经纤维支气管镜腔内高频电刀治疗中央气道肿瘤的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(15): 16-17.
- [15] 徐小艳, 徐宪伟, 王慧, 等. 肺腺癌中 CD147、MMP-9 和 VEGF 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(4): 384-387.

(收稿日期: 2021-01-06)

修回日期: 2021-02-21)