

【临床评价】

纳武利尤单抗联合DP方案超选择性支气管动脉栓塞灌注治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

何杰, 张维, 任心怡, 孙建*

成都医学院临床医学院、成都医学院第一附属医院 呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610500

摘要: **目的** 探讨纳武利尤单抗联合DP方案超选择性支气管动脉栓塞灌注治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床疗效。**方法** 选取2018年12月—2020年12月在成都医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科收治的晚期NSCLC患者187例,将患者按照治疗方法分为对照组(92例)和观察组(95例)。对照组使用超选择支气管动脉栓塞灌注化疗治疗,输注2 000 mL 0.9%氯化钠溶液或糖盐水水化,0.9%氯化钠溶液100 mL分别稀释多西他赛注射液及顺铂注射液,37.5 mg/m²,先缓慢注入稀释后多西他赛,间隔30 min再注入稀释后顺铂。灌注化疗间隔3周,共4个疗程。观察组患者在对照组的基础上静脉输注纳武利尤单抗注射液,3 mg/kg,每2周用药1次,直至患者不耐受或病情进展。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后Karnofsky功能状态评分(KPS)、肿瘤标志物和T淋巴细胞亚群变化以及化疗期间不良反应情况。**结果** 治疗后,观察组的总有效率为65.26%,显著高于对照组的40.22%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者KPS评分较化疗前均增加($P<0.05$),且观察组KPS评分增加程度明显较对照组大($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清癌抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、CYFRA21-1水平较化疗前降低($P<0.05$);且观察组肿瘤标志物水平显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后,对照组患者CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均显著降低($P<0.05$),而观察组患者显著升高($P<0.05$);观察组免疫功能指标显著优于对照组($P<0.05$)。两组患者化疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 纳武利尤单抗联合DP方案超选择性支气管动脉栓塞灌注治疗对晚期NSCLC患者近期疗效良好,且可以改善患者生存资料 and 免疫功能,降低肿瘤标志物水平,不良反应轻,患者耐受性较好。

关键词: 纳武利尤单抗注射液; DP方案; 支气管动脉灌注化疗; 非小细胞肺癌; Karnofsky功能状态评分; 肿瘤标志物; T淋巴细胞亚群

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)08-1696-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.018

Clinical study of nivolumab combined with DP scheme in treatment of advanced non-small cell lung cancer by superselective bronchial arterial embolization

HE Jie, ZHANG Wei, REN Xinyi, SUN Jian

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Medical College and The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of nivolumab combined with DP scheme in treatment of advanced non-small cell lung cancer by superselective bronchial arterial embolization. **Methods** A total of 187 patients with advanced NSCLC who were admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College from December 2018 to December 2020 were selected and divided into control group (92 cases) and observation group (95 cases) according to treatment methods. Patients in the control group was treated with superselective bronchial arterial embolization and perfusion chemotherapy, with 2 000 mL normal saline or sugar saline hydration, and 100 mL 0.9% sodium chloride solution to

收稿日期: 2021-05-27

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81600388)

第一作者: 何杰(1987—),男,博士,主治医师,主要研究方向为肺癌。E-mail:13540246974@163.com

*通信作者: 孙建(1983—),男,硕士,主任医师,主要研究方向为肺癌。E-mail:157110097@qq.com

dilute Docetaxel injection and Cisplatin injection, respectively, at 37.5 mg/m². Docetaxel was slowly injected first and then diluted, and then diluted cisplatin was injected at an interval of 30 min. There were 4 courses of infusion chemotherapy at an interval of 3 weeks. Observation group received intravenous infusion of Nivolumab injection, 3 mg/kg, once every 2 weeks, on the basis of control group, until patients' intolerance or disease progression. Clinical efficacy was observed between two groups. Changes in Karnofsky functional status score (KPS), tumor markers, T lymphocyte subsets, and adverse reactions during chemotherapy were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 65.26%, significantly higher than that of the control group (40.22%), and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, KPS scores in two groups were increased compared with those before chemotherapy ($P < 0.05$), and the increase degree of KPS scores in observation group was significantly greater than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum CA125, CEA and CYFRA21-1 in two groups were lower than those before chemotherapy ($P < 0.05$). The level of tumor markers in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in control group were significantly decreased ($P < 0.05$), while in observation group, they were significantly increased ($P < 0.05$). The immune function indexes of observation group were significantly better than those of control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during chemotherapy. **Conclusion** Nivolumab combined with DP scheme in treatment of advanced non-small cell lung cancer by superselective bronchial arterial embolization has good short-term efficacy, and can improve the survival data and immune function of patients, reduce the level of tumor markers, and have mild adverse reactions and good tolerance in patients.

Key words: Nivolumab injection; DP scheme; bronchial arterial infusion chemotherapy; non-small cell lung cancer; KPS score; tumor markers; T lymphocyte subsets

最新研究提出,肺癌是目前全球发病率位居第二,致死率居首位的恶性肿瘤,对人类生活质量造成了极大的影响^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌发生率中约占80%,由于NSCLC患者早期临床表现无特异性,超过75%患者就诊时已发展至Ⅲ期或Ⅳ期,错过了最佳的手术治疗时机,放化疗及靶向药物治疗是目前杀伤肿瘤细胞的重要方式,并以此延长患者生存期^[2]。然而,由于年龄的增长或患者功能状态的下降,许多患者无法耐受全身化疗的副反应^[3]。超选择性支气管动脉栓塞灌注化疗目前在临床ⅢB~Ⅳ期的NSCLC治疗中占据重要位置,其优点众多,包括重复性好、不良反应少、安全性高等^[4]。超选择性支气管动脉栓塞灌注化疗时可以使病变区域的局部药效达到静脉化疗的2~6倍,使用相对少量的化疗药物就能在肿瘤区域中达到一个较高的浓度水平,从而对肿瘤细胞产生有效的抑制作用^[5],但对正常肺组织的影响较小,同时,由于其副作用相对较少,而且对于老年患者耐受性好,当患者合并有咯血时,若经药物止血缓解不明显,选择该栓塞方式能在一定程度上改善出血状况^[6]。

然而,超选择性支气管动脉栓塞灌注化疗带来的生存获益仍然存在一定的限制,有临床试验(Ⅲ期)表明,接受支气管灌注培美曲塞化疗的晚期NSCLC患者平均总生存期为10~13个月,中位无进展生存期仅为4~7个月^[7]。因此,寻求到一种有

效的、新的肺癌治疗方案非常的重要。近年来,免疫治疗手段成为了晚期NSCLC患者治疗中的又一新趋势,其中程序性死亡分子-1(programmed death-1, PD-1)及配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂对该类患者的治疗效果不断提升^[8]。在我国各种肿瘤免疫治疗药物之中,纳武利尤单抗首个获批上市,有研究表明,纳武利尤单抗联合标准化疗方案治疗能明显改善NSCLC患者病情,但其毒副作用发生率有所增加^[9-10]。而相对全身化疗来说,超选择性支气管动脉栓塞灌注化疗毒副作用较少,患者的耐受性相对较好。本研究采用纳武利尤单抗联合DP方案超选择性支气管动脉栓塞灌注治疗晚期NSCLC,旨在探讨其临床治疗效果及对患者Karnofsky功能状态评分、T淋巴细胞亚群以及血清肿瘤标志物的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年12月—2020年12月在成都医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科收治的晚期NSCLC患者187例作为研究对象,其中男性86例,女性101例;年龄39~75岁;KPS评分(72.64±4.58)分;腺癌96例,鳞癌90例,大细胞肺癌1例;病理分期:ⅢB期16例,Ⅳ期171例;EGFR野生型142例,突变型25例,未知20例;ALK异位9例,无异位152例,未知26例;PD-L1表达≥50%的患者175例,≤49%的患者12例;既

往或仍吸烟患者140例,未吸烟患者37例,未知10例;咯血61例,未咯血126例。本研究通过成都医学院第一附属医院伦理委员会批准,患者及家属均已签订知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经金标准诊断为NSCLC^[11];(2)Karnofsky功能状态评分(KPS)≥70分;(3)TNM分期:IIIb~IV期;(4)预计生存期超过3个月以上;(5)签订相关知情同意书。

排除标准:(1)合并其他部分重要脏器严重异常;(2)化疗禁忌者或过敏体质;(3)严重凝血功能障碍;(4)患者其他部位恶性肿瘤或存在远处转移;(5)具有神经精神疾病。

1.3 方法

1.3.1 穿刺方法 术前行增强薄层CT动脉期先评估肿瘤滋养动脉来源。穿刺前先扪到右侧搏动的股动脉,常在腹股沟韧带下约1.5 cm,定位并消毒穿刺点,然后使用2%利多卡因对穿刺处进行麻醉,用Seldinger穿刺法行股动脉穿刺,引入5F股动脉鞘管,后用4COBRA或5COBRA导管插管,用Finecross微导管行超选择插管,在隆突附近寻找双侧支气管动脉,若该动脉与肋间动脉共干时,为减少风险,避免异位栓塞,可行超选择插管至支气管动脉。有部分支气管动脉变异,多来源于甲状颈干,一般支气管动脉为2~3支,每根血管尽量全部找到并分别造影,靠近前纵隔病变需行同侧胸廓内动脉造影,靠近膈顶病变需行同侧膈动脉造影,明确肿瘤滋养动脉。

1.3.2 化疗方案 对照组患者输注2 000 mL 0.9%氯化钠溶液或糖盐水水化,0.9%氯化钠溶液100 mL分别稀释多西他赛注射液(扬子江药业集团有限公司,规格:0.5 mL:20 mg,批准文号H20093850,生产批号20180609、20190103、20200302)及顺铂注射液(云南生物谷药业股份有限公司,批准文号H20043889,规格:2 mL:10 mg,生产批号20180204、20190612、20200408)。多西他赛注射液剂量为37.5 mg/m²,顺铂注射液剂量为37.5 mg/m²,先缓慢注入稀释后多西他赛,间隔30 min再注入稀释后顺铂。灌注化疗间隔3周,共4个疗程。灌注化疗后给予聚乙烯醇(PVA)颗粒栓塞。用150~350 μm PVA颗粒与碘海醇混匀,在透视情况下缓慢推注,注意其流速,待速度变缓则暂停栓塞,见造影剂流速减慢停止栓塞,栓塞终点为肿瘤染色消失。

观察组患者超选择支气管动脉灌注化疗的基

础上静脉输注纳武利尤单抗注射液(Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company,批准文号S20180014,规格:40 mg/4 mL,生产批号S20180014、S20190208、S20200422),用量为3 mg/kg,每2周用药1次,直至患者不耐受或病情进展。

1.4 疗效评价标准^[12]

化疗进行4个周期后对两组均进行疗效的评价,按照实体瘤疗效标准分为4个等级。完全缓解(CR):除结节性疾病外,所有目标病灶完全消失。所有目标结节须缩小至正常大小(短轴<10 mm)。部分缓解(PR):所有可测量目标病灶的直径总和低于基线≥30%。疾病进展(PD):以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,直径之和相对增加至少20%;除此之外,必须满足直径之和的绝对值增加至少5 mm(出现1个或者多个新病灶也视为疾病进展)。疾病稳定(SD):靶病灶减小的程度没有达到部分缓解,增加的程度也没有达到疾病进展水平,介于两者之间。

总有效率=(PR+CR)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 KPS评分 采用KPS评分评价两组患者在进行4个周期化疗前后的生存质量变化情况,分值为0~100分,评分越高表示生存质量越好^[13]。

1.5.2 肿瘤标志物 采集空腹状态下患者5 mL外周静脉血,以3 000 r/min,半径15 cm,离心10 min后取上清液,采用化学发光法测定血清癌抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、CYFRA21-1水平。

1.5.3 免疫功能 采集空腹状态下患者5 mL外周静脉血,以流式细胞术测定T淋巴细胞亚群水平。

1.5.4 不良反应情况 观察两组治疗期间的不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

统计学分析采用SPSS 20.0软件,数据中的符合正态分布计量资料(肿瘤标志物、KPS评分和免疫功能)采用 t 检验,不符合正态分布的计量数据用非参数秩和检验;数据中计数资料(疗效和不良反应)采用卡方检验。

2 结果

2.1 基线资料

将患者按照治疗方法分为对照组(92例)和观察组(95例)。患者一般资料情况详见表1。在一般资料方面,两组比较差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组患者疗效比较

治疗后,观察组的总有效率为65.26%,显著高

表1 患者的一般资料

Table 1 General information of patients

指标	观察组 (n=95)	对照组 (n=92)
年龄/岁	61.9	62.3
性别		
男性/例	46	40
女性/例	49	52
KPS评分	72.32±4.47	72.89±4.63
病理类型		
腺癌/例	49	47
大细胞癌/例	0	1
鳞癌/例	46	44
TNM分期		
III B/例	10	6
IV/例	85	86
EGFR状态		
野生/例	73	69
突变/例	13	12
未知/例	9	11
PD-L1表达		
≥50%/例	89	86
≤49%/例	6	6
吸烟状态		
既往或仍吸烟/例	71	69
未吸烟/例	17	20
未知/例	7	3
咯血		
有/例	31	30
无/例	64	62
ALK异位		
无/例	76	76
有/例	4	5
未知/例	15	11

于对照组的40.22%，两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)，见表2。

2.3 两组 KPS 评分比较

治疗后，两组患者 KPS 评分较化疗前均增加($P<0.05$)，且观察组 KPS 评分增加程度明显较对照组大($P<0.05$)，见表3。

2.4 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后，两组血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水

表2 两组疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	92	3	34	37	18	40.22
观察	95	13	49	25	8	65.26*

与对照组比较：* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组 KPS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of KPS scores between two groups

组别	n/例	KPS 评分 ($\bar{x}\pm s$)	
		治疗前	治疗后
对照	92	72.11±4.58	73.38±4.77*
观察	95	71.28±4.46	84.77±4.56*#

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较：# $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

平较化疗前降低($P<0.05$)；且观察组肿瘤标志物水平显著低于对照组($P<0.05$)，见表4。

2.5 两组免疫功能比较

治疗后，对照组患者 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺均显著降低，而观察组患者显著升高($P<0.05$)；观察组免疫功能指标显著优于对照组($P<0.05$)，见表5。

2.6 两组患者不良反应比较

两组患者化疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义，见表6。

3 讨论

NSCLC 发病率逐年上升，加上其高致死率、预后差等特点，对人类的生存、健康以及生活质量造成威胁^[14]。化疗是目前作为晚期 NSCLC 患者的主要治疗方法，但化疗对机体有一定毒副作用，对人体多个系统功能可能造成严重影响，损害机体免疫系统，导致免疫力下降，从而使疗效大打折扣，部分患者因无法耐受全身化疗的不良反应最终拒绝

表4 两组肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of tumor markers between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	CA125/(U·mL ⁻¹)		CEA5/(ng·mL ⁻¹)		CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	92	62.64±8.32	50.24±4.89*	26.44±4.58	21.86±3.89*	33.45±5.24	15.66±5.01*
观察	95	60.27±9.83	30.45±5.66*#	25.38±4.79	15.24±4.03*#	32.88±4.36	11.48±3.34*#

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较：# $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表5 两组免疫功能变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	92	52.05±3.91	47.56±4.98*	31.07±4.51	27.11±2.35*	1.13±0.14	0.96±0.15*
观察	95	51.85±3.45	57.32±4.32*#	31.52±4.40	36.11±2.35*#	1.12±0.12	1.20±0.21*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse effects between two groups

组别	n/例	胃肠道反应		血小板减少		肝肾功能异常		白细胞减少		骨髓抑制		贫血	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	92	20	21.74	13	14.13	7	7.61	5	5.43	12	13.04	8	8.70
观察	95	26	27.37	13	13.68	10	10.53	10	10.53	18	18.95	12	12.63

化疗^[15]。

近年来,随着微导管材料及技术的发展,超选择性支气管动脉栓塞化疗在肺癌治疗中逐渐崭露头角。超选择支气管动脉栓塞灌注化疗是一种微创手段,将化疗药物与血管栓塞结合起来,采用导管超选择技术作用于肿瘤病灶,从而达到治疗的目的^[16]。肺部恶性肿瘤供血主要来自支气管动脉,通过灌注方式将化疗药物注入到支气管动脉中可将药物直接作用于肿瘤病灶中,可使肿瘤病灶的药物浓度短时间内升高到一个较高的水平,通过此种方式同时也降低了药物的全身浓度,从而降低了对全身的毒副作用。与此同时,再结合支气管动脉的栓塞治疗,使得肿瘤局部缺血坏死,可以达到止血、控制肿瘤血供的目的,从而控制肿瘤生长^[17]。生物细胞免疫治疗主要通过对机体免疫系统的调节,使患者免疫水平提高,从而诱导更丰富的自身淋巴细胞来与癌细胞对抗,达到对癌细胞的抑制作用^[18]。纳武利尤单抗注射液是我国在2018年8月首个获批上市的肿瘤免疫治疗药物,其属于PD-1抑制剂。本研究结果显示,观察组晚期NSCLC患者化疗4个周期后总有效率高于对照组,由此提示超选支气管动脉灌注栓塞化疗与纳武利尤单抗注射液联用治疗NSCLC可获得良好疗效,除了支气管动脉灌注化疗增强了局部化疗药物的浓度外,有研究认为动脉灌注给药可减少与血浆蛋白的结合,有效维持了具有生物活性的自由药物量,使其改善病情的能力提高,减轻毒副作用^[19],因此,观察组化疗4个周期后晚期NSCLC患者KPS评分高于对照组,由此提示超选支气管动脉灌注栓塞化疗与纳武利

尤单抗注射液联用可以提高患者的生存质量。本研究中对肺癌患者在进行选择性支气管供瘤动脉栓塞化疗的治疗方式中采用了超微导管,最大程度避免了误栓的发生;同时在栓塞剂的选择上使用微循环栓塞剂,可以起到有效阻断血供的作用,咯血的缓解减轻了患者的心理负担,在一定程度上也提高了患者的生存质量。Han等^[20]研究评估了支气管动脉栓塞术在原发性肺癌相关咯血患者中的安全性和有效性,结果提示,动脉灌注栓塞化疗是晚期咯血原发性肺癌的一种姑息治疗方法,具有良好的止血效果,从而延长生存时间。虽然动脉灌注栓塞化疗是一种姑息治疗,但联合纳武利尤单抗后,治疗效果明显增强了,且不良反应少。因为纳武利尤单抗可使肿瘤局部的微环境趋于稳定,提高自身免疫细胞如CD4⁺、CD8⁺T细胞的增殖能力,加大自身免疫细胞对癌细胞的杀伤力,从而使癌细胞的生长受到遏制^[21]。

肿瘤标志物中,部分指标如血清CYFRA21-1、CA125、CEA对NSCLC的发展、转归等有着重要的意义,在其诊断、疗效及预后判断中具有较高的特异度和敏感度。临床报道显示,NSCLC患者血清CA125、CEA、CYFRA21-1明显高于健康体检者,且随着病情的进展,这3个指标也升高越明显^[22]。本研究结果显示,观察组治疗后晚期NSCLC患者血清CA125、CEA、CYFRA21-1水平均低于对照组,由此提示超选支气管动脉灌注栓塞化疗与纳武利尤单抗注射液联用可以降低患者血清CA125、CEA、CYFRA21-1,延缓病情的进展。

免疫系统中,可分为细胞免疫和体液免疫,其

中,前者对机体具有显著的影响,体内T细胞亚群变化对维持与调节免疫内环境稳定有着不可替代的作用。而其中T淋巴结细胞亚群能够反映机体细胞免疫水平,NSCLC患者由于免疫功能严重受损,导致CD3⁺、CD4⁺减少,CD3⁺/CD4⁺、CD3⁺/CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺比率降低,加上化疗也可对机体T淋巴结细胞造成损伤,故而晚期NSCLC患者免疫功能减弱^[23]。本研究结果显示,观察组患者治疗后CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺高于对照组,由此提示超选支气管动脉灌注栓塞化疗与纳武利尤单抗注射液联用可以增强机体免疫功能,其原因可能是PD-1抗体可以缓解化疗对T淋巴细胞亚群造成的损伤,改善自然杀伤细胞活性,维持机体正常的免疫功能^[24]。

本研究也有自身的一些缺陷,因纳武利尤单抗上市时间较短,导致本研究的观察时间不够长,无法判断两种治疗方式联合对晚期非小细胞肺癌患者的3年和5年生存期的影响;同时,研究病例的样本量相对较少,需要扩大样本量进行进一步的验证。

综上所述,纳武利尤单抗联合DP方案超选择性支气管动脉灌注治疗对晚期NSCLC患者近期疗效良好,且可以改善患者生存资料和免疫功能,降低肿瘤标志物水平,不良反应轻,患者耐受性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bade B C, Dela Cruz C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [2] Duma N, Santana-Davila R, Molina J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [3] Fujio T, Nakashima K, Naito T, et al. Platinum combination chemotherapy is poorly tolerated in malnourished advanced lung cancer patients with poor performance status [J]. Nutr Cancer, 2019, 71(5): 767-771.
- [4] 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(10): 1645-1653.
- [5] Shang B, Li J J, Wang X G, et al. Clinical effect of bronchial arterial infusion chemotherapy and CalliSpheres drug-eluting beads in patients with stage II-IV lung cancer: a prospective cohort study [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(8): 2155-2162.
- [6] Zeng Y W, Liu Y, Qi Y, et al. Bronchial arterial infusion chemotherapy plus drug-eluting bead chemoembolization for recurrence of carina region-induced severe right main bronchial Stenosis after pneumonectomy [J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(3): e293-e297.
- [7] 陆晓, 高小盼, 尹志清. 支气管动脉灌注培美曲塞和顺铂治疗局部晚期肺腺癌的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(11): 1512-1514.
Lu X, Gao X P, Yin Z Q. Observation on efficacy of bronchial arterial infusion of pemetrexed and cisplatin in treatment of locally advanced lung adenocarcinoma [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2017, 17(11): 1512-1514.
- [8] Sui H S, Ma N X, Wang Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for non-small-cell lung cancer: toward personalized medicine and combination strategies [J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 6984948.
- [9] Gettinger S, Rizvi N A, Chow L Q, et al. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 2980-2987.
- [10] Rizvi N A, Hellmann M D, Brahmer J R, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 2969-2979.
- [11] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.
Shi Y K, Sun Y, Yu J M, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of advanced stage primary lung cancer (2016 Version) [J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 19(1): 1-15.
- [12] 丁婕, 戴旭, 孟宪运, 等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(9): 1150-1152.
Ding J, Dai X, Meng X Y, et al. Research progress of efficacy evaluation criteria for solid tumors [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2015, 22(9): 1150-1152.
- [13] Gupta S K, Gahlot S, Singh R, et al. Spinal tumors and tumor-like masses: relevance of initial imaging, karnofsky performance status, age, location, and cord edema [J]. J Clin Imaging Sci, 2019, 9: 21.
- [14] Simeone J C, Nordstrom B L, Patel K, et al. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting [J]. Future Oncol,

- 2019, 15(30): 3491-3502.
- [15] Tang J, Li X Y, Liang J B, et al. Apatinib plus chemotherapy shows clinical activity in advanced NSCLC: a retrospective study [J]. *Oncol Res*, 2019, 27 (6): 635-641.
- [16] Fu Y F, 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(7): 605-610.
- [17] 淡绪国. 支气管动脉灌注化疗联合栓塞术对非小细胞肺癌患者炎性介质及T淋巴细胞亚群的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(6): 956-958.
- Dan X G. Effect of bronchial arterial infusion chemotherapy combined with embolization on inflammatory mediators and T lymphocyte subsets in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Shanxi Med J*, 2021, 50(6): 956-958.
- [18] Tsoukalas N, Kiakou, Tsapakidis K, et al. PD-1 and PD-L1 as immunotherapy targets and biomarkers in non-small cell lung cancer [J]. *J BUON*, 2019, 24(3): 883-888.
- [19] Zhu J, Zhang H P, Jiang S, et al. Neoadjuvant chemotherapy by bronchial arterial infusion in patients with unresectable stage III squamous cell lung cancer [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2017, 11(8): 301-309.
- [20] Han K, Yoon K W, Kim J H, et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis in primary lung cancer: a retrospective review of 84 patients [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(3): 428-434.
- [21] Somani N, Agarwal P, Singhal H, et al. An observational single-center study of nivolumab in Indian patients with recurrent advanced non-small cell lung cancer [J]. *Indian J Cancer*, 2019, 56(4): 315-319.
- [22] Chen Z Q, Huang L S, Zhu B. Assessment of seven clinical tumor markers in diagnosis of non-small-cell lung cancer [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 9845123.
- [23] Guo X Y, Zhang Y Y, Zheng L T, et al. Global characterization of T cells in non-small-cell lung cancer by single-cell sequencing [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 978-985.
- [24] 解 婷, 陈天君, 王何刚. 程序性细胞死亡受体1/程序性死亡受体1配体1抗体联合化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌患者的有效性及安全性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(10): 84-88.
- Xie T, Chen T J, Wang H G. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 antibody combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis*, 2020, 28(10): 84-88.

[责任编辑 高 源]