

# 瘤内注药治疗晚期肺癌的研究进展

钱晓玲, 郭欢, 戴辉, 段雪琴, 黄席羽, 邓祎铃, 黄蕊, 封晓东, 张培先\*

昆明医科大学附属延安医院肿瘤科, 云南 昆明

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月24日

## 摘要

目前肺癌是我国死亡率最高的恶性肿瘤。随着微创技术的发展, 近年来应用微创介入疗法在晚期肺癌局部治疗中的应用越来越广泛, 也由于其安全有效, 在肿瘤综合治疗中成为重要组成部分。瘤内注药术是一种微创治疗方法, 已经广泛应用于肝恶性肿瘤的治疗, 其安全性高、治疗费用少、局部肿瘤控制有效, 也有部分研究将其用于晚期肺癌局部治疗, 该文对近年来瘤内注药治疗晚期肺癌的研究进展作一文献综述, 拟为晚期肺癌的微创治疗提供新的有效的方法。

## 关键词

瘤内注药, 晚期肺癌, 免疫, 治疗, 研究进展

# Research Progress of Intratumoral Medication Injection in the Treatment of Advanced Lung Cancer

Xiaoling Qian, Huan Guo, Hui Dai, Xueqin Duan, Xiyu Huang, Yiling Deng, Rui Huang, Xiaodong Feng, Peixian Zhang\*

Department of Oncology, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2023; accepted: May 15<sup>th</sup>, 2023; published: May 24<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The malignant tumor with the greatest fatality rate right now in China is lung cancer. Due to its safety and effectiveness, the use of minimally invasive interventional therapies in the local treatment of advanced lung cancer has grown significantly in recent years with the development of these techniques. It has also become a significant part of the all-encompassing treatment of tu-

\*通讯作者。

文章引用: 钱晓玲, 郭欢, 戴辉, 段雪琴, 黄席羽, 邓祎铃, 黄蕊, 封晓东, 张培先. 瘤内注药治疗晚期肺癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8231-8238. DOI: 10.12677/acm.2023.1351152

mors. Intratumoral medication injection is a minimally invasive treatment method that has been widely used in the treatment of liver malignancies. It is highly safe, cost-effective, and effectively controls local tumor growth. Some studies have also explored its potential use in the local treatment of advanced lung cancer. This paper provides a literature review of recent research progress in intratumoral medication injection for the treatment of advanced lung cancer and offers a new and effective method for minimally invasive treatment of advanced lung cancer.

## Keywords

Intratumoral Drug Injection, Advanced Lung Cancer, Immunology, Treatment, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是呼吸系统常见疾病, 中国癌症中心最新统计: 肺癌是我国死亡率最高的恶性肿瘤, 占全国恶性肿瘤死亡率的 23.4% 左右, 对患者健康产生极大的威胁[1] [2] [3]。早期肺癌仍以手术作为首要治疗方法, 但 80% 肺癌初诊时已经发展到晚期, 预后不佳, 手术切除率也不及半数, 晚期肺癌对放疗、化疗治疗敏感性不高, 且进展期肺癌术后容易复发、转移。目前用于晚期肺癌的治疗方法有化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗、抗血管生成药物治疗、以及介入治疗等多种方式, 晚期肺癌患者通过放化疗治疗后其 1 年生存率仅为 15%~35% [4]。分子靶向治疗不适用于未行基因检测或无靶向突变者, 免疫治疗易耐药且费用昂贵, 治疗效果局限, 研究指出[5]对恶性肿瘤复发灶局部有效的治疗是提高生存率较为重要的措施, 而瘤内注药术作为局部介入治疗已成功应用于临床对肝癌、肾上腺肿瘤及转移性淋巴结恶性肿瘤等肿瘤的治疗[6] [7] [8]。近年来, 越来越多的研究将瘤内注药术应用于晚期肺癌, 本文就瘤内注药治疗肺癌的研究进展作一综述。

## 2. 瘤内注药概述

### 2.1. 引导技术选择

#### 2.1.1. CT 引导下经皮穿刺瘤内注药术

计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)具有较强的空间和密度分辨率, 可清楚显示肺癌大小、形态, 三维重建及增强扫描技术可以明确显示病变本身的三维形态及其与组织结构的解剖关系, 对于隐匿的病灶, 薄层扫描能更加精细地定位, 且现代 CT 具有实时透视功能, 克服了呼吸运动造成病灶移位的影响, 提高穿刺的准确性的同时还能减少操作时间[9], 经皮肺穿刺瘤内注药术适用于距离胸膜较近的周围型肺癌, 技术成功率与操作者穿刺经验及技术水平相关。

#### 2.1.2. 支气管内超声引导经支气管穿刺瘤内注药术

支气管镜上内置超声探头, 可实现肺门、纵隔和支气管周围结构的实时可视化[10]。经支气管穿刺瘤内注药术适用于中央型肺癌, 目前已有学者研究其治疗肺癌的安全性及有效性, 包括姑息治疗常规癌症治疗后发展或持续存在的危及生命的中央气道阻塞[11] [12], 顺铂瘤内化疗后联合放疗协同治疗无法手术的非小细胞阻塞性肺癌[13], 以及通过超声探头引导下经支气管穿刺针直接治疗受累淋巴结, 还对新诊断的不可手

术的阻塞性肺癌患者进行了研究[14]。上述研究表明支气管镜瘤内注射安全可行、耐受良好且基本上有效。

## 2.2. 瘤内注药治疗肺癌的机制

瘤内注药术的机制是[15]:建立合适的通道将穿刺针经皮引入肺病灶,并将小剂量抗肿瘤药物注入肿瘤中央,使肿瘤细胞及附近血管内皮细胞迅速脱水,蛋白质变性凝固,导致肿瘤细胞坏死、缺血或栓塞肿瘤小血管,进而限制肿瘤的生长发展。因肿瘤周边血管丰富,单纯注射细胞毒性药物后因药物在病灶局部作用时间有限而影响疗效,有关研究将细胞毒性药物与碘油在体外制备成乳剂可提高药物在病灶内的浓度和存留时间[16][17],且碘化油还起到示踪及载体作用,研究[14]发现靶病灶局部注药后,药液可随淋巴管引流进一步扩散。另一项动物研究将化学药物与其他化学材料(聚乳酸)制备成植入物通过体外及体内试验发现增强了药物缓释作用[18]。

## 2.3. 瘤内注药优势与不足

瘤内注药作为一种微创介入治疗方式治疗恶性肿瘤安全有效,且有利于防止术后癌症的局部复发[19];抗肿瘤药直接注入,局部药物浓度较传统静脉化疗高数十倍甚至数百倍,产生巨大杀伤力而全身毒副反应低;早有研究证实瘤内注药作为术前新辅助治疗可以减轻局部肿瘤负荷[20],无法手术的肿瘤经瘤内注药治疗后也能得到安全有效的控制[13],缓解肿瘤压迫所致气道阻塞[21][22]、淋巴引流受阻[23]等临床症状,提高晚期患者生活质量,部分研究发现药物通过瘤内注射进入局部病灶后随淋巴系统引流及小血管循环后还能发挥区域抗肿瘤及全身免疫反应[14]。

尽管肺组织存在纤维隔限制了药液弥散[24],但对于不规则的或直径较大的肿瘤可多次调整穿刺针针尖部位进行多点注射,一次注药难以控制的肿瘤可实行分次注药治疗;此外,注药后可能发生泄露导致药液流失,有学者认为[14]流失的药液可经血管或淋巴管回流至全身,作为系统补充给药继续发挥抗肿瘤作用。

## 2.4. 瘤内注药引发机体免疫的变化

瘤内注射免疫药物可以改变肿瘤微环境诱导免疫细胞趋化,进而将肿瘤组织转化为肿瘤原位疫苗,诱发抗肿瘤免疫效应。多数患者免疫治疗后出现耐药进展,其机制是由于肿瘤微环境中的细胞因子、肿瘤相关抗原和递质等可通过各种途径抑制树突状细胞(Dendritic Cells, DC)的分化、成熟、抗原递呈功能及诱导 DC 凋亡,不成熟的 DC 不仅无法诱导抗肿瘤免疫应答,反而逃避免疫系统的识别和清除引起免疫耐受。在快速生长的肿瘤中,宿主无法在肿瘤部位募集和激活 DC [25]。有研究将免疫激动剂联合免疫原性病毒样颗粒(Virus-Like Particles, VLP)注入肿瘤内产生抗 VLP 的抗体,尚未成熟的浆细胞样树突状细胞(Plasmacytoid Dendritic Cells, pDC)可通过免疫激动剂被激活,分泌高浓度的 I 型干扰素- $\alpha$ 、促进 TH1 细胞因子和趋化因子进入肿瘤并引流淋巴结,调整“冷肿瘤”微环境为“热肿瘤”微环境[26]。一方面直接注入免疫激动剂后可以产生肿瘤特异性免疫,其激活瘤床内的 DC 等抗原提呈细胞,DC 激活后可吸引抗肿瘤 T 细胞进入局部肿瘤;另一方面免疫原性细胞死亡后可以促进肿瘤抗原的免疫识别,免疫原性细胞死亡通过不断释放危险信号或所谓的损伤相关分子模式来识别,这些成分促进抗原呈递细胞(Antigen Presenting Cells, APC)的激活,从而激活 T 细胞[27],激活后的 T 细胞不仅可以攻击瘤床内的肿瘤细胞,也可以通过血液循环攻击身体远处剩余的肿瘤细胞,导致局部和全身性肿瘤消退。

## 3. 瘤内注药治疗肺癌现状

1996 年,一项动物模型试验[28]首次通过经皮穿刺瘤内注射无水乙醇治疗肺部肿瘤,病理表现为非特异炎症,坏死,纤维化和癌巢周围癌细胞退变且未发现严重并发症,证实经皮穿刺注射无水乙醇治疗肺癌安全有效且易于操作。2003 年,临床开展了 CT 引导下经皮穿刺瘤内注药治疗肺癌的工作[29],近年

来,越来越多的研究将瘤内注药联合其他治疗技术应用于晚期肺癌的局部控制治疗,该疗法作为辅助治疗联合其他疗法对控制局部肿瘤达到更好作用,其结果也得到了越来越多的研究支持[30] [31] [32]。

### 3.1. 单独的瘤内注药治疗肺癌

#### 3.1.1. 瘤内注入细胞毒性药物治疗肺癌

传统的抗肿瘤药物水溶性低、生物利用度差导致静脉注射细胞毒性药物在临床应用中疗效受到限制,而通过瘤内注药可以使药物在局部肿瘤中达到高浓度而降低全身不良反应发生,一项动物模型实验[18]研究了依托泊苷(Etoposide, VP16)通过瘤内化疗和 VP16 植入物的生物分布,设置腹腔内注射化疗药物为对照组,发现植入物的体外和体内药物释放特征为高初始爆发释放,随后是 VP16 的持续释放,最终观察到药物在 45 天内完全从植入物释放。VP16 在肝、脾、肺和肾组织中的浓度均小于 800 ng/g,且在心脏组织中维持在较低水平。药物缓释增加了药物在体内的作用时间而减少全身毒副作用的发生。

#### 3.1.2. 瘤内注入免疫药物治疗肺癌

免疫治疗在临床上应用已久,目前大量的免疫疗法侧重于全身给药免疫激动剂,能诱导强大的全身免疫反应,使原发和转移性肿瘤病变产生排斥反应,但同时也会产生严重的全身毒性[33]。有研究尝试使用纳米材料包裹免疫剂全身给药,最终到达靶部位的药液较少,且在血液传输过程中容易被清除[34]。相比于系统给药,瘤内注射直接注入小剂量抗肿瘤药物可使局部达到数十倍甚至数百倍同样剂量下的较高药物浓度,产生巨大杀伤力而全身毒副作用大大降低[35] [36],一项致力于瘤内注药治疗小鼠胰腺癌的研究表明与全身给药相比,药液瘤内注射组在肿瘤组织中的药物浓度增加了 29 倍[37],此外,瘤内或淋巴结内直接给药还能增加药物在肿瘤微环境和其引流淋巴结中的累积[38],可增加局部或全身的细胞毒性 T 细胞[39],保证抗肿瘤 T 细胞在病灶局部的充分浸润,维持机体的全身持续的抗肿瘤免疫反应[40]。

目前已知的涉及瘤内注射给药的免疫制剂有模式识别受体激动剂、免疫原性细胞毒性药物、免疫刺激性单克隆抗体、细胞因子、免疫细胞、或编码免疫激动剂的信使核糖核苷酸(Messenger Ribonucleotides, mRNA)等,研究发现将氧化剂、细胞毒性药物、半抗原制成复方溶剂,通过瘤内给药将局部化疗与全身抗肿瘤免疫相结合治疗晚期肺癌,证实瘤内注药联合免疫治疗具有高度特异性且能延长生存期[41]。实体瘤内注射免疫药物治疗可以激发机体有效而持久的系统性抗肿瘤免疫反应[42],联合局部治疗引发全身免疫治疗的治疗方式也成为肿瘤治疗新的方向,值得更加深入的研究。

### 3.2. 瘤内注药联合多种技术疗法治疗肺癌

肺部恶性肿瘤极易发生复发、转移,单一的治疗方法疗效有限[43]。CT 引导下经皮穿刺瘤内注药物联合注入治疗肺肝部实体肿瘤弥散效果优于注射单一药物。消融剂在瘤内弥散有限,影响治疗效果,而瘤内注入化学药物与各种疗法联合应用于恶性肿瘤治疗,可优势互补,使填充药剂最大限度弥散[17] [29]。针对复发、转移的晚期恶性肿瘤使用经皮穿刺瘤内注药联合多种技术局部治疗肺部恶性肿瘤可实现肺癌患者个性化、微创化治疗,经证实其疗效优于单一治疗方法[44]。

#### 3.2.1. 联合热消融

研究表明对于 $\leq 3$  cm 的肿瘤单独使用微波消融、射频消融及化学消融均能达到较好的治疗效果,对于直径  $> 3$  cm 而 $< 5$  cm 的病灶形状多不规则,使用微波消融联合瘤内注药法治疗则疗效好于单独微波消融疗法[45] [46]。其作用机制在于血流能带走热量,在靠近血管的病变使用热消融疗效欠佳,而瘤内注药效极少受血流影响,且热消融的热量对注入药物及碘化油进行加热后能促进药液弥散,高热导致肿瘤细胞膜的流动性和通透性变化,进而引起细胞内环境变化,诱导细胞死亡,对肿瘤组织更具有杀伤力,能大大降低肿瘤残留率,有助于防止肿瘤复发、转移,而联合治疗也减少了消融时间过长及消融面积过大

对肺组织的损伤, 瘤内注药联合微波消融治疗肺癌在临床获益率和延长患者的生存期方面优于单纯微波消融[47] [48]。朱勇刚等[49]研究中实验组于 CT 引导射频消融后给予瘤内化疗药物洛铂, 对照组仅接受 CT 引导射频消融治疗, 结果表明实验组患者的 1 年生存率高于对照组(89.5%:73.7%), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.573, p = 0.034$ )。而实验组患者 3 级内疼痛(31.6%:42.1%)、低热(21.1%:26.3%)、气胸(31.6%:42.1%)、消化道反应(15.8%:31.6%)、骨髓抑制(5.3%:15.8%)发生率均低于对照组, 研究证实射频消融联合瘤内注入洛铂治疗肺癌临床 III 期非小细胞肺癌可以提高患者短期生存率且并未增加不良反应。而经皮穿刺瘤内注药可能引起针道种植, 射频消融联合瘤内注药可在缓慢退出针道时进行消融治疗, 降低针道种植转移风险。因此热消融联合瘤内注药治疗晚期肺癌不仅安全有效, 还能形成优势互补, 更充分地破坏肿瘤细胞, 且联合治疗后并发症发生率仍在可控范围内。

### 3.2.2. 联合支气管动脉化疗栓塞

支气管动脉化疗栓塞术的优势在于支气管肺癌由支气管动脉供血, 该疗法给药靶向性强, 且能栓塞供血动脉, 致使药物进入肿瘤组织后浓度升高、作用时间延长、发挥抗肿瘤作用[28] [50], 然而由于肺癌是双重供血、栓塞后侧枝循环形成及肿瘤寄生血管生成, 导致单纯的支气管动脉化疗栓塞术治疗瘤体较大或侵犯周围胸壁结构的肺癌患者时, 瘤体体积缩小不明显。双介入疗法治疗晚期肺癌对比单一治疗具有明显优势, 支气管动脉化疗栓塞治疗肿瘤, 使肿瘤实质组织坏死、肿瘤组织内纤维隔被破坏, 待肿瘤缩小后再行经皮穿刺瘤内注药术, 可减少穿刺次数及用药剂量, 使药物弥散更充分、残留癌组织坏死更加完全。袁鹏等[51]对 96 例老年肺癌患者临床资料进行回顾性的研究中, 表明支气管动脉化疗栓塞联合经皮穿刺瘤内注射无水乙醇治疗老年肺癌可延长患者生存期。另一项研究证实[39]支气管动脉化疗栓塞联合经皮穿刺瘤内注射无水乙醇治疗肺癌疗效确切, 特别适用于无法或拒绝手术治疗且转移灶少于 3~4 个的肺癌患者。

### 3.2.3. 联合局部放疗

有研究[52]发现放疗和瘤内注射端粒酶依赖性溶瘤腺病毒 OBP-301 治疗的协同机制, 发现该病毒能通过抑制脱氧核糖核苷酸(Deoxyribonucleotides, DNA)修复使癌细胞对电离辐射敏感。此外, 学者通过使用无创全身成像发现在原位人食管癌异种移植模型中, 瘤内注射 OBP-301 后进行区域照射可诱导肿瘤细胞特异性放射增敏并产生显著的抗肿瘤作用。细胞凋亡和坏死是电离辐射诱导的两种不同形式的细胞死亡, 在放疗射线中等剂量(如 10 Gy)的辐射下, 细胞主要是在辐射后 30 至 60 小时发生凋亡而死亡, 已有研究表明凋亡的肿瘤细胞和凋亡小体[53] [54] [55]可以有效地交叉启动 T 细胞反应, 并诱导比肿瘤裂解物更强的免疫; 而因辐射坏死的细胞会随着时间的推移慢慢释放肿瘤抗原, 这为树突状细胞处理和呈递肿瘤抗原创造了条件, 进而加强了全身及局部免疫。动物研究[56]联合放疗(Radiotherapy, RT)和瘤内注射安罗替尼水凝胶(Intratatumoral Anrotinib Hydrogel Injection, AL-ha-tyr)治疗肺癌, 发现与 AL-ha-tyr 相比, RT + AL-ha-tyr 改善了肿瘤缺氧, 增强了抗肿瘤作用, 延长了小鼠的生存期, 可能和安罗替尼能增加对新生血管生长的调节、改善放疗中肿瘤缺氧环境相关。Celikoglu 等人[13]研究了支气管内镜下瘤内注射顺铂后序贯放疗治疗不能手术的阻塞性非小细胞肺癌的有效性、安全性和临床可行性, 治疗结束后统计所有患者的管腔直径改善均有统计学意义( $p < 0.001$ ), 与部分缓解患者相比, 瘤内注药联合放疗可显著延长良好缓解患者(中位生存期 636 天 vs 342 天)的生存期。

### 3.2.4. 联合全身静脉化疗

瘤内注药对肿瘤局部保持了较高血药浓度, 相比全身静脉化疗能更强地杀伤肿瘤细胞, 而保持机体其他器官内较低的药物浓度, 能有效减少全身并发症及不良反应的发生[35] [36]。一项全身化疗联合瘤内注射骨髓来源的树突状细胞治疗预先存在的小鼠肿瘤的研究猜测, 由于系统化疗本身可以导致肿瘤细胞

死亡、裂解,通过在肿瘤环境中向树突状细胞提供抗原而引发免疫、导致肿瘤细胞更加充分死亡,然而研究者提出当前没有直接明确的证据表明,化疗后增加的死亡肿瘤细胞如何释放肿瘤抗原并被体内的DC吸收。其他临床研究则证实了瘤内注药联合全身静脉给药对比单独全身静脉给药治疗晚期支气管癌的有效率显著高于对照组(90% vs 55%,  $p < 0.05$ ),且局部治疗显著减小肿瘤大小和缓解呼吸困难症状[57]。

#### 4. 小结与展望

综上所述,瘤内注药术治疗晚期肺癌安全有效,在联合热消融、放疗、全身静脉化疗等局部或全身治疗时起到协同作用,能更加有效地破坏肿瘤细胞。该技术使用免疫药物治疗能有效控制局部肿瘤进展,增加药物在肿瘤微环境和其引流淋巴结中的累积,增加细胞毒性T细胞,保证抗肿瘤T细胞在病灶局部的充分浸润,维持机体的全身持续的抗肿瘤免疫反应,有助于延长患者生存期,提高生命质量。但目前的研究水平有限,现有研究尚未提及针对不同类型及大小的肿瘤提供哪种药物消融,关于使用瘤内注药术治疗肺癌对患者远期生存率及长期并发症仍需大量的研究数据提供依据。此外该技术学习曲线较长,对临床医师要求较高,对操作者临床经验及影像学判读有较高要求。总的来说由于该技术安全有效、副反应较小,但目前该技术应用在临床尚无大规模研究,瘤内注药术作为治疗肺癌的一种技术手段值得更多探索和研究。

#### 参考文献

- [1] 周宁, 徐嵩. 什么是肺癌的介入治疗[J]. 抗癌, 2020, 33(4): 26-28.
- [2] 李承红, 王小江, 李发久, 等. 肺癌的介入治疗[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(2): 91-93.
- [3] 段建春, 万蕊, 沈剑钦, 等. 肺癌胰腺转移的临床特点及预后分析[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(8): 511-515.
- [4] Zhang, Y.-S., Niu, L.-Z., Zhan, K., et al. (2016) Percutaneous Imaging-Guided Cryoablation for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, S705-S709. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.09.42>
- [5] 曹卫国, 车锦凤, 赵胜光, 等. 直肠癌术后局部复发综合治疗的疗效分析[J]. 外科理论与实践, 2003, 8(3): 187-189.
- [6] Ebara, M., Okabe, S., Kita, K., et al. (2005) Percutaneous Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma: Therapeutic Efficacy Based on 20-Year Observation. *Journal of Hepatology*, **43**, 458-464. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.033>
- [7] 廖正银, 张金山, 肖越勇, 等. CT引导下经皮化学消融术治疗腹部淋巴结转移性病变[J]. 中国介入影像与治疗学, 2004, 1(2): 108-110.
- [8] Xiao, Y.-Y., Tian, J.-L., Li, J.-K., Yang, L. and Zhang, J.-S. (2008) CT-Guided Percutaneous Chemical Ablation of Adrenal Neoplasms. *American Journal of Roentgenology*, **190**, 105-110. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2145>
- [9] 田建明. CT引导下经皮肿瘤消融术应用现状[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16(12): 793-795.
- [10] Mehta, H.J. and Jantz, M.A. (2017) Endobronchial Ultrasound-Guided Intratumoral Injection of Cisplatin for the Treatment of Isolated Mediastinal Recurrence of Lung Cancer. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, No. 120, e54855. <https://doi.org/10.3791/54855-v>
- [11] Çelikoğlu, S.I., Karayel, T., Demirci, S., et al. (1997) Direct Injection of Anti-Cancer Drugs into Endobronchial Tumours for Palliation of Major Airway Obstruction. *Postgraduate Medical Journal*, **73**, 159-162. <https://doi.org/10.1136/pgmj.73.857.159>
- [12] Çelikoğlu, F. and Çelikoğlu, S.I. (2003) Intratumoral Chemotherapy with 5-Fluorouracil for Palliation of Bronchial Cancer in Patients with Severe Airway Obstruction. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **55**, 1441-1448. <https://doi.org/10.1211/0022357021936>
- [13] Çelikoğlu, F., Çelikoğlu, S.I., York, A.M. and Goldberg, E.P. (2006) Intratumoral Administration of Cisplatin through a Bronchoscope Followed by Irradiation for Treatment of Inoperable Non-Small Cell Obstructive Lung Cancer. *Lung Cancer*, **51**, 225-236. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.10.012>
- [14] Hohenforst-Schmidt, W., Zarogoulidis, P., Darwiche, K., et al. (2013) Intratumoral Chemotherapy for Lung Cancer: Re-Challenge Current Targeted Therapies. *Drug Design, Development and Therapy*, **7**, 571-583. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S46393>

- [15] 张晶, 张肖, 张啸波, 等. CT 引导下多种微创技术联合治疗肺癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(4): 195-198.
- [16] 庄英帜, 谢金魁, 丁正东, 等. 超声导向下直接介入治疗肺癌的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(4): 308-309.
- [17] 饶建华, 李仁伟, 马瑞英, 等. CT 引导下经皮多种化学消融术联合治疗肺肝部实体恶性肿瘤[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(15): 43-45.
- [18] Wu, C., Yi, X., Xu, R., *et al.* (2020) Biodistribution of Etoposide via Intratumoral Chemotherapy with Etoposide-Loaded Implants. *Drug Delivery*, **27**, 974-982. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1787558>
- [19] Krukiewicz, K. and Zak, J.K. (2016) Biomaterial-Based Regional Chemotherapy: Local Anticancer Drug Delivery to Enhance Chemotherapy and Minimize Its Side-Effects. *Materials Science and Engineering: C*, **62**, 927-942. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.01.063>
- [20] Goldberg, E.P., Hadba, A.R., Almond, B.A. and Marotta, J.S. (2022) Intratumoral Cancer Chemotherapy and Immunotherapy: Opportunities for Nonsystemic Preoperative Drug Delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **54**, 159-180. <https://doi.org/10.1211/0022357021778268>
- [21] 张波, 骆学全, 张文, 等. 无水乙醇淋巴结注射对肺部恶性肿瘤转移的影响[J]. 中国基层医药, 2005, 12(3): 270-271.
- [22] 黄金华, 顾仰葵, 李文全, 等. CT 引导下无水乙醇消融治疗侵犯胸膜或胸壁的恶性肿瘤[C]//中国抗癌协会. 中国(第七届)肿瘤微创治疗学术大会暨世界影像导引下肿瘤微创治疗学会成立筹备大会论文汇编: 2011 年卷. 2011.
- [23] 刘丽, 陈波, 袁磊, 等. CT 引导局部瘤内注药术治疗转移瘤的临床研究[J]. 医学影像学杂志, 2014, 24(6): 991-993.
- [24] 马硕一, 陈勇, 曾庆乐, 等. 经皮穿刺瘤内注入化疗药碘油乳剂治疗复发或转移性恶性肿瘤[J]. 广东医学, 2014, 35(11): 1733-1736.
- [25] Bodey, B., Bodey Jr., B.J., Siegel, S.E. and Kaiser, H.E. (2000) Failure of Cancer Vaccines: The Significant Limitations of This Approach to Immunotherapy. *Anticancer Research*, **20**, 2665-2676.
- [26] 蒋京伟. 瘤内注射 CpG-ODN 对 Lewis 肺癌肿瘤浸润树突状细胞表型及功能的影响[D]: [硕士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2007.
- [27] Turubanova, V.D., Balalaeva, I.V., Mishchenko, T.A., *et al.* (2019) Immunogenic Cell Death Induced by a New Photodynamic Therapy Based on Photosens and Photodithazine. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article No. 350. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0826-3>
- [28] 袁建华, 刘子江, 杨建勇. 经皮肺穿刺注射无水乙醇治疗肺癌的动物实验和初步临床应用[J]. 临床放射学杂志, 1996, 15(4): 44-46.
- [29] 李仁伟, 饶建华. 化学消融术联合治疗晚期肺癌的临床应用[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(12): 171-172.
- [30] 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(10): 1005-1008.
- [31] 叶更新, 曾旭文, 滕海文, 等. 双介入疗法治疗晚期肺癌初步探讨[J]. 实用放射学杂志, 2002, 18(4): 324-326.
- [32] 郑嘉升, 高艳, 崔雄伟. 支气管动脉灌注化疗栓塞及 CT 引导下注入无水乙醇治疗肺癌[C]//中国体视学学会. 2000 年国际 CT 和三维断面成像理论与应用会议论文集: 2000 年卷. 北京: 《CT 理论与应用研究》编辑部, 2000.
- [33] Prabhakar, U., Maeda, H., Jain, R.K., *et al.* (2013) Challenges and Key Considerations of the Enhanced Permeability and Retention Effect for Nanomedicine Drug Delivery in Oncology. *Cancer Research*, **73**, 2412-2417. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4561>
- [34] Thomas, O.S. and Weber, W. (2019) Overcoming Physiological Barriers to Nanoparticle Delivery—Are We There Yet? *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **7**, Article 415. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00415>
- [35] 关利君, 贾广志, 崔宇, 等. 肺部肿瘤 CT 引导下射频消融治疗及近期疗效分析[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2013, 1(2): 114-118.
- [36] 孙鼎强, 李玉伟, 罗斌, 等. 肺癌支气管动脉化疗栓塞与双介入治疗的临床对照研究[J]. 医学信息, 2014(3): 78-79.
- [37] Smith, J.P., Kanekal, S., Patawaran, M. B., *et al.* (1999) Drug Retention and Distribution after Intratumoral Chemotherapy with Fluorouracil/Epinephrine Injectable Gel in Human Pancreatic Cancer Xenografts. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **44**, 267-274. <https://doi.org/10.1007/s002800050977>
- [38] Francis, D.M., Manspeaker, M.P., Schudel, A., *et al.* (2020) Blockade of Immune Checkpoints in Lymph Nodes through Locoregional Delivery Augments Cancer Immunotherapy. *Science Translational Medicine*, **12**, eaay3575. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay3575>

- [39] 刘潇, 段早辉, 徐志涛, 等. 支气管动脉化疗栓塞联合经皮穿刺无水乙醇瘤内注射治疗肺癌[J]. 实用癌症杂志, 2004, 19(3): 309-311.
- [40] van Pul, K.M., Fransen, M.F., van de Ven, R. and de Gruijl, T.D. (2021) Immunotherapy Goes Local: The Central Role of Lymph Nodes in Driving Tumor Infiltration and Efficacy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 643291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.643291>
- [41] Yu, B., Lu, Y., Gao, F., et al. (2015) Hapten-Enhanced Therapeutic Effect in Advanced Stages of Lung Cancer by Ultra-Minimum Incision Personalized Intratumoral Chemoimmunotherapy Therapy. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, **6**, 1-11. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S70679>
- [42] Sheth, R.A., Murthy, R., Hong, D.S., et al. (2020) Assessment of Image-Guided Intratumoral Delivery of Immunotherapeutics in Patients with Cancer. *JAMA Network Open*, **3**, e207911. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7911>
- [43] 张肖, 肖越勇, 何晓锋, 等. CT 引导下经皮纳米刀消融术在不可切除胰腺肿瘤中的临床应用[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(10): 583-587.
- [44] 杨松. CT 引导下多种微创技术联合治疗肺癌的有效性及安全性[J]. 医学信息, 2021, 34(12): 139-141.
- [45] 沈立杰, 严鹏, 张娟娜, 等. CT 引导下氩氦冷冻、射频消融和微波消融治疗肝癌的疗效对比[J]. 医学影像学杂志, 2015, 25(10): 1836-1839.
- [46] Nakahara, Y., Mochiduki, Y., Miyamoto, Y., Nakahara, Y. and Katsura, Y. (2005) Prognostic Significance of the Lymphocyte-to-Neutrophil Ratio in Percutaneous Fine-Needle Aspiration Biopsy Specimens of Advanced Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer*, **104**, 1271-1280. <https://doi.org/10.1002/ncr.21290>
- [47] 徐艳军, 王靓, 张晓慧, 等. 微波消融联合无水乙醇 + 碘化油化学消融治疗肺部恶性肿瘤的临床研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(4): 231-234, 238.
- [48] Hohenforst-Schmidt, W., Zarogoulidis, P., Stopek, J., et al. (2015) Enhancement of Intratumoral Chemotherapy with Cisplatin with or without Microwave Ablation and Lipiodol. Future Concept for Local Treatment in Lung Cancer. *Journal of Cancer*, **6**, 218-226. <https://doi.org/10.7150/jca.10970>
- [49] 朱勇刚, 卢斌, 周成伟, 等. CT 引导射频消融同期瘤内化疗治疗 III 期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2018, 45(2): 73-76.
- [50] 方立德. 剖胸未切除的肺癌经肺动脉介入治疗后再手术的体会[J]. 医师进修杂志, 1996, 19(6): 11-12.
- [51] 袁鹏, 岳天华, 沈酥雯, 等. 支气管动脉化疗栓塞联合经皮穿刺瘤内注射无水乙醇治疗老年肺癌的应用效果[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(17): 3646-3649.
- [52] Kuroda, S., Fujiwara, T., Shirakawa, Y., et al. (2010) Telomerase-Dependent Oncolytic Adenovirus Sensitizes Human Cancer Cells to Ionizing Radiation via Inhibition of DNA Repair Machinery. *Cancer Research*, **70**, 9339-9348. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2333>
- [53] Henry, F., Boisteau, O., Bretaudeau, L., et al. (1999) Antigen-Presenting Cells That Phagocytose Apoptotic Tumor-Derived Cells Are Potent Tumor Vaccines. *Cancer Research*, **59**, 3329-3332.
- [54] Hoffmann, T.K., Meidenbauer, N., Dworacki, G., Kanaya, H. and Whiteside, T.L. (2000) Generation of Tumor-Specific T-Lymphocytes by Cross-Priming with Human Dendritic Cells Ingesting Apoptotic Tumor Cells. *Cancer Research*, **60**, 3542-3549.
- [55] Jenne, L., Arrighi, J.F., Jonuleit, H., Saurat, J.H. and Hauser, C. (2000) Dendritic Cells Containing Apoptotic Melanoma Cells Prime Human CD8<sup>+</sup>T Cells for Efficient Tumor Cell Lysis. *Cancer Research*, **60**, 4446-4452.
- [56] Gao, Q., Jiang, Y., Li, X., et al. (2021) Intratumoral Injection of Anlotinib Hydrogel Combined with Radiotherapy Reduces Hypoxia in Lewis Lung Carcinoma Xenografts: Assessment by Micro Fluorine-18-Fluoromisonidazole Positron Emission Tomography/Computed Tomography Hypoxia Imaging. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 628895. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.628895>
- [57] 刘明松, 马萍, 卢中庸. 经纤维支气管镜局部化疗治疗晚期肺癌[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(9): 550-551.