

介入技术及其联合治疗方案在肺癌治疗中的研究进展

屈光义¹, 马会平^{2*}, 赵 坤¹

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院呼吸内科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月9日

摘要

肺癌目前是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 肺癌患者被发现时病情多已经进入到中晚期, 不宜行手术治疗, 而介入治疗技术逐渐发展进步成为治疗中晚期肺癌的一种安全、有效的治疗方式。目前治疗肺癌的介入技术包括血管内介入和非血管内介入两种。本文旨在介绍每一种介入技术及其联合其他肺癌治疗方法的临床研究进展。

关键词

介入治疗, 肺肿瘤, 综合治疗

Advances in Interventional Techniques and Their Combination Regimens for Lung Cancer Treatment

Guangyi Qu¹, Huiping Ma^{2*}, Kun Zhao¹

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Respiratory Medicine, Jining NO.1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: Apr. 7th, 2023; accepted: Apr. 29th, 2023; published: May 9th, 2023

Abstract

Lung cancer is the most common malignant tumor with the highest morbidity and mortality in the

*通讯作者。

world. When lung cancer patients are found, most of them are in the middle or advanced stage, and it is not suitable for surgical treatment, however, with the development of interventional therapy, it has become a safe and effective treatment for advanced lung cancer. At present, there are two kinds of interventional techniques in the treatment of lung cancer: intravascular and non-intravascular. The aim of this article is to introduce the clinical research progress of each interventional technique and its combination with other lung cancer treatment methods.

Keywords

Interventional Therapy, Lung Tumor, Combined Therapy

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

肺癌是目前全球发病率和死亡率最高的肿瘤类型，是对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一，其中非小细胞肺癌(Non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)约占肺癌总数的 85% [1]。目前早期肺癌的最佳治疗方法仍是手术治疗，而我国肺癌病例的发现以临床中晚期居多。据研究，2012~2014 年，中国 IIIA-IV 期肺癌的占比为 64.6% [2]。当中晚期肺癌病人被发现时基本失去了进行手术治疗的最佳时机，且 5 年生存率不足 15% [3]。目前介入治疗逐渐成为了治疗中晚期肺癌的主要手段之一，而单一应用介入技术对中晚期肺癌的疗效是有限的，本文旨在介绍每一种介入技术及其联合其他肺癌治疗方法的研究进展。

2. 血管内介入治疗

大多数研究表明支气管动脉是肺癌的供血血管，肺动脉并不参与肺癌供血，肺癌介入治疗不必经肺动脉途径[4] [5] [6] [7]，但还有一些研究表明肺动脉也参与肺癌的供血，例如肖锋通过多层螺旋 CT 血管造影分析了 92 例非小细胞肺癌的供血动脉，发现其中 78 例仅见支气管动脉供血血管；9 例仅见肺外体循环动脉供血血管；5 例见混合型供血血管[8]。目前经血管介入技术主要包括经支气管动脉灌注化疗术(bronchial arterial infusion, BAI)、经支气管动脉化疗栓塞术(bronchial artery chemoembolization, BACE)。

2.1. 经支气管动脉灌注化疗术(BAI)

BAI 的基本原理为向通过股动脉穿刺，引入一根细导管，在 X 线透视下造影明确供血动脉的同时灌注化疗药物。BAI 可有效提高肿瘤局部药物浓度，而局部药物浓度增加一倍，杀伤作用增加 2 倍~10 倍[9]。其主要用于不能进行外科手术的且病变未发生转移的中晚期 NSCLC 患者，对发生远处转移的患者的治疗效果不佳，而应用 BAI 联合其他治疗手段就可以弥补其不足，提高肺癌患者生存率。

BAI 联合放化疗：BAI 联合放化疗治疗中晚期非小细胞肺癌能有效缩小肿瘤面积，杀伤肿瘤细胞，还能够缩小放射治疗的照射范围，减少副作用的发生，其疗效比单独应用 BAI 或单独应用放疗的效果好。杨威等[10]等发现联合治疗组患者的总缓解率为 87.5%显著高于单独治疗组 60.0%。王艳美等[11]发现研究组治疗效果、用药不良反应和 1 年死亡率、2 年生存率比单纯放疗效果更佳。

BAI 联合消融治疗：消融治疗方式包括射频消融(RFA)、氩氦刀冷冻消融、微波消融(MWA)、高强度聚焦超声、激光等。氩氦刀可以通过超低温冷冻最大限度地摧毁肿瘤组织。多项研究[12] [13] [14]表明

氩氦刀冷冻消融联合 BAI 的临床效果比单独应用 BAI 的高,且对晚期肺癌患者也能得到令人满意的效果。射频消融则是利用射频热效应引起蛋白质变性和组织凝固性坏死,从而达到切除肿瘤的目的。观察组近期疗效达 78.1%,明显优于对照组的 37.5% [15]。实验组 3、6、12 个月有效率为 93%、73%、22%,高于对照组,差异有统计学意义[16]。以上两项研究表明 BAI 联合 RFA 治疗晚期 NSCLC 患者比单独应用 BAI 或接受全身化疗的疗效更佳,且可以提高患者的生存率。

2.2. 经支气管动脉化疗栓塞术(BACE)

经支气管动脉化疗栓塞术就是在 BAI 的基础上,通过注入各种栓塞材料栓塞肺癌的主要供血动脉及分支,导致肿瘤缺血坏死,从而达到杀死肿瘤的目的,其实就是 BAI 联合经支气管动脉栓塞(BAE)。用于栓塞的材料主要有载药微球(DEB)、聚乙烯醇颗粒、超液态碘化油、明胶海绵等。载药微球支气管动脉化疗栓塞(DEB-BACE)是一种新型的药物传递和栓塞系统,能够缓慢释放所载化疗药物,提高局部药物浓度,并对供血动脉进行永久性栓塞。多项研究[17] [18] [19]发现对于化疗不敏感的中晚期 NSCLC 患者,行单纯介入微球栓塞是一种安全、有效的姑息性治疗方法,且副作用小,可明显延长患者生存期。

BACE 联合放疗:多项研究表明 BACE 联合放疗可提高对晚期肺癌患者的临床效果和患者的生存率,且相比于单纯三维适形放疗或单纯行 BACE 的效果好[20] [21]。肿瘤有效控制率为 80.0%,1 年生存率为 63.6%,2 年生存率为 54.5% [22]。观察组近期总有效率(80.95%)高于对照组的 47.62% [23]。以上两项研究表明 BACE 联合全身静脉化疗治疗肺鳞癌的临床疗效确切,短期效果显著,可缓解临床症状和延长生存时间。

BACE 联合消融治疗:BACE 还可联合 RFA、MWA 治疗,且联合治疗的疗效相比单独应用 BACE 的效果好。李建清[24]发现 BACE 联合射频消融治疗有效率为 88.6%,患者 1 年内生存率为 94.3%。Sheng Xu 等[25]发现 MWA 和 DEB-BACE 联合治疗显示了优于单纯 DEB-BACE 的局部控制,且中位无进展生存期(PFS)时间更长。

BACE 联合 ^{125}I 放射性粒子植入:试验组疾病控制率为 87.18%,高于对照组的 66.67%,差异有统计学意义($P < 0.05$) [26]。实验组的近期总有效率为 76.47%,显著高于对照组的 50.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$) [27]。以上两项研究表明 BACE 联合 ^{125}I 相比单独应用 BACE 的临床疗效更好。此外,还有研究表明 BACE 联合 ^{125}I 放射性粒子植入比单独应用 BACE 可以显著提高 CD4+、CD4+/CD8+ 和 NK 细胞水平,同时可以进一步降低肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1、SCC 的水平[28] [29]。

3. 非血管内介入治疗

包括经皮穿刺介入治疗和经支气管介入治疗、光动力治疗。

3.1. 经皮穿刺介入治疗

目前的治疗方式包括经皮穿刺瘤内局部注药治疗和经皮穿刺肿瘤内局部消融治疗。

3.1.1. 经皮穿刺瘤内局部注药治疗

经皮穿刺瘤内局部注药治疗就是选用合适的针头,然后在影像设备引导下经皮穿刺入病灶,并将抗肿瘤药物直接注射到肿瘤内的治疗。目前常选用的药物有无水乙醇、 ^{125}I 放射性粒子等。有研究表明 BACE 联合经皮穿刺瘤内注射无水乙醇治疗老年肺癌的临床效果相比单独运用 BACE 的好,可延长生存期[30]。刘鹏等[31]的研究表明经皮穿刺 ^{125}I 放射性粒子植入治疗肺癌伴咯血的患者,无论是近期或远期止血效果,还是治疗有效率,都比服用内科药物保守治疗的效果好。

3.1.2. 经皮穿刺肿瘤内局部消融治疗

经皮穿刺氩氦刀冷冻消融:氩氦刀冷冻消融的原理利用冷热循环从而破坏肿瘤细胞。洛小波等[32]

发现观察组治疗后 1 年总有效率为 83.33%，高于对照组的 56.67%，观察组 2 年存活率 70.00% 高于对照组的 43.33%，平均生存时长(16.17 ± 3.36)个月长于对照组的(7.95 ± 3.08)个月。还有研究[33]同样发现经皮穿刺氩氦刀冷冻消融后 3、6 和 12 个月疾病控制率分别为 93.6%、87.0%和 75.6%；1、2、3 年的生存率分别为 85.1%、42.6%和 27.6%。以上两项研究证明经皮穿刺氩氦刀治疗可以提高对晚期肺癌患者肿瘤的局部控制率，还可以提高晚期 NSCLC 患者总有效率，延长患者的生存期，改善远期疗效和生存质量。

经皮穿刺射频消融：多项研究[34] [35] [36] [37]表明经皮穿刺射频消融联合 GP 化疗方案治疗晚期肺癌患者相比单纯应用 GP 化疗可以更有效地降低血清肿瘤标志物 CA125、SCC-Ag、ProGRP 水平，抑制肿瘤血管新生，还能提高疾病的控制率，改善患者肺功能，降低不良反应发生率，延长患者的生存期。

3.2. 经支气管介入治疗

随着科学技术的发展，支气管镜经历了硬质支气管镜到纤维支气管镜，再到现在的电子支气管镜的发展过程。目前经支气管介入治疗肺癌的方法主要有经支气管镜局部注射化疗药物、经支气管镜高频电烧灼、经支气管镜微波消融治疗、经支气管镜置入气道支架、经支气管镜腔内放疗、经支气管镜冷冻治疗等。谭晓刚等[38]阐述了电磁导航支气管镜(ENB)引导 MWA 相比 RFA 对肺部肿瘤消融优势更大，同时阐述了治疗同期多原发肺癌(sMPLC)的一个新选择：手术联合 MWA 治疗。诸多研究表明经支气管介入治疗联合肺癌的其他治疗方式可以给患者带来更大的受益。有研究[39]表明经支气管镜高频电灼联合冷冻及氩离子凝固术能有效治疗中央型肺癌致气管狭窄，改善肺功能。李多等[40]研究发现通过联合血管介入 BACE 与经支气管介入治疗晚期中央型肺癌中心气道重度狭窄的疗效更佳，同时可以减少经支气管介入引起的出血。孙钢等[41]通过比较接受支气管镜下氩等离子体凝固术联合冷冻治疗的与接受单纯化疗的中央型肺癌伴大气道阻塞患者，发现前者的有效率和生存期要显著高于后者。

3.3. 光动力疗法(PDT)

PDT 其采用的光敏剂(PS)具有在肿瘤细胞内选择性浓聚的特点，并且可在特定波长的光照射下在特定定位点被激活，激活后的 PS 可与氧气发生光动力反应，产生活性单线态氧，从而对局部肿瘤细胞产生细胞毒性作用，同时也可损伤微血管并介导局部炎症反应，起到对肿瘤组织的直接和间接杀伤作用[1]。目前的光敏剂发展到了第三代，其代表物质为纳米粒子结合的 Ce6 [42]。研究组总有效率为 90.6%；对照组总有效率为 71.9% [43]。研究组治疗有效率为 78.0% 高于对照组有效率 95.1% [44]。以上研究表明经支气管镜介入联合 PDT 治疗中央型肺癌可以改善患者的免疫功能，提高治疗总有效率，降低不良反应的发生率。

4. 总结与展望

利用介入技术治疗中晚期肺癌的技术已经逐渐成熟且还在不断进步与发展，但不同类型的肺癌用何种介入技术以及应该联合何种治疗方式才能使得疗效最佳仍需要一个具体的治疗标准。另外，还有一些研究为回顾性分析，缺乏大样本统计分析，还需要更多的随机对照研究去考证其应用价值。相信介入治疗会越来越规范。

参考文献

- [1] 何天煜, 曹金林, 徐金明, 等. 早期非小细胞肺癌的微创介入治疗[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(6): 479-486.
- [2] 赫捷, 李霓, 陈万青, 等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京) [J]. 中国综合临床, 2021, 37(3): 193-207.
- [3] 王瑞涛. 原发性肺癌介入治疗的现状与进展[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2013, 22(11): 1049-1052.

- [4] 史景云, 肖湘生, 欧阳强, 等. 肺癌血供的动脉造影 CT 与 DSA 对照研究[J]. 上海医学影像, 2001, 10(4): 241-243.
- [5] 肖湘生, 欧阳强, 韩希年, 等. 肺癌血供的 DSA 研究及临床意义[J]. 中华放射学杂志, 1997(7): 11-13.
- [6] 肖湘生, 董生, 董伟华, 等. 肺癌血供系列研究[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17(3): 169-171.
- [7] 董伟华, 肖湘生, 李惠民, 等. 支气管动脉和肺动脉多层螺旋 CT 血管造影对肺癌血供的研究[J]. 中华放射学杂志, 2003(7): 36-38.
- [8] 肖峰. 非小细胞肺癌血供动脉的 MSCTA 特征及在鉴别诊断中的价值[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(7): 1083-1085. <https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.2010.07.032>
- [9] 常恒, 肖湘生. 肺癌的介入治疗进展[J]. 临床放射学杂志, 2002, 21(7): 571-573.
- [10] 杨威, 陆玉和, 唐世早, 等. 中晚期非小细胞肺癌行介入化疗与放疗联合治疗的效果观察[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 808-810.
- [11] 王艳美, 尚华, 刘丽梅, 等. 支气管动脉灌注化疗联合三维适形放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌与单纯放疗的疗效分析[J]. 贵州医药, 2017, 41(6): 622-624.
- [12] 刘冰, 高石鑫. 肺癌支气管动脉灌注化疗联合氩氦刀冷冻消融治疗临床观察[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6837-6838.
- [13] 倪明立, 吕红琼, 莫晓娟, 谢玲. 氩氦刀冷冻消融结合支气管动脉灌注化疗(BAI)治疗晚期肺癌的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(15): 173-175. <https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2016.15.125>
- [14] 裴志东, 倪明立. 氩氦刀冷冻消融联合支气管动脉灌注化疗治疗 III~IV 期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(8): 1020-1022.
- [15] 孙一, 董勇, 肖鹏, 刘勤发. 射频消融联合支气管动脉灌注化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的应用[J]. 微创医学, 2009, 4(2): 123-125.
- [16] 王效刚, 马英, 程丽娟. 射频消融联合支气管动脉灌注化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的临床疗效分析[J]. 中外医疗, 2015, 34(6): 5-6. <https://doi.org/10.16662/j.cnki.1674-0742.2015.06.083>
- [17] 任东铭, 李选, 隋成君, 等. 介入微球栓塞治疗对化疗不敏感的中晚期非小细胞肺癌的临床效果研究[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6(3): 222-225.
- [18] 李艳春, 李晓冰, 殷美攀, 等. 支气管动脉灌注化疗联合栓塞治疗肺癌合并咯血疗效分析[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(7): 1161-1164.
- [19] 梁鹏, 崔新江, 季硕超, 等. 微球栓塞支气管动脉与全身化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(4): 607-610.
- [20] 王向阳, 周素静, 赵石垒. 立体定向放疗联合支气管动脉介入治疗晚期肺癌的临床效果[J]. 河南医学研究, 2021, 30(34): 6457-6459.
- [21] 唐涛, 丁长青, 孙祖杰, 等. 三维适形放疗联合支气管动脉灌注栓塞治疗 III 期非小细胞肺癌 64 例的疗效分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(2): 34-35+37.
- [22] 王可武, 胡琴, 张涛, 等. 支气管动脉灌注化疗栓塞术联合静脉化疗治疗肺鳞癌的临床应用[J]. 临床医药实践, 2020, 29(5): 335-337. <https://doi.org/10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2020.05.004>
- [23] 淡绪国. 载药微球支气管动脉化疗栓塞联合 GP 化疗对肺鳞癌患者短期疗效及预后的影响[J]. 中国校医, 2022, 36(2): 110-112.
- [24] 李建清. 经皮支气管动脉灌注栓塞(TACE)介入治疗联合射频消融治疗术对肺癌的疗效观察[J]. 当代医学, 2016, 22(11): 26-27.
- [25] Xu, S., Bie, Z.-X., Li, Y.-M., et al. (2022) Drug-Eluting Bead Bronchial Arterial Chemoembolization with and without Microwave Ablation for the Treatment of Advanced and Standard Treatment-Refractory/Ineligible Non-Small Cell Lung Cancer: A Comparative Study. *Frontiers in Oncology*, 12, Article 851830. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.851830> <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.851830>
- [26] 吴剑芹, 周峻林. 放射性 ^{125}I 粒子植入联合支气管动脉化疗栓塞治疗肺鳞癌患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2021, 34(19): 133-135.
- [27] 林辉, 苏香花. CT 引导下 ^{125}I 粒子植入联合支气管动脉灌注化疗栓塞治疗晚期非小细胞肺癌的效果观察[J]. 中国当代医药, 2017, 24(5): 51-54.
- [28] 贺赞贤, 赵年贵, 李可聪. 支气管动脉化疗栓塞联合放射性 I^{125} 粒子局部植入治疗对中晚期肺鳞癌肿瘤标志物和

- T 细胞亚群的影响评价研究[J]. 中外医疗, 2020, 39(29): 15-19.
<https://doi.org/10.16662/j.cnki.1674-0742.2020.29.015>
- [29] 汪涛, 刘诚, 李波, 等. 支气管动脉化疗栓塞与放射性粒子植入联合治疗对局部晚期非小细胞肺癌肿瘤标志物和 T 细胞亚群的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(16): 2247-2250.
<https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20170810.007>
- [30] 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.
- [31] 刘鹏, 李梦杰, 王彪, 等. CT 引导经皮穿刺放射性碘 125 粒子植入治疗肺癌咯血疗效观察[J]. 河北医药, 2021, 43(19): 2944-2947.
- [32] 骆小波, 李远东, 陈华军, 张柏. 经皮穿刺氩氦刀治疗非小细胞肺癌的效果及影响疗效的危险因素分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(18): 7-9. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.18.003>
- [33] 周晴, 何瀚夫, 汪晟, 熊曙光. 氩氦刀冷冻消融治疗晚期肺癌的安全性和有效性评价[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(1): 70-75.
- [34] 侯志华, 刘玉芳, 李萌, 等. 经皮穿刺射频消融技术联合 GP 化疗方案对中晚期非小细胞肺癌患者的治疗效果研究[J]. 河北医药, 2019, 41(15): 2268-2271.
- [35] 姜小波. 经皮穿刺射频消融术联合化疗在晚期肺癌患者中的应用研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(10): 51-53.
- [36] 蒋富强, 卢伟, 杜鹏, 等. 射频消融联合 GP 方案化疗对 IIIb~IV 期非小细胞肺癌患者血清学指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(12): 1682-1685. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20170607.020>
- [37] 马文伟. CT 定位下经皮穿刺射频消融术联合 GP 化疗方案对非小细胞肺癌晚期患者血清 CEA、CA125 水平变化的影响[J]. 黑龙江医学, 2019, 44(9): 1053-1054.
- [38] 谭晓刚, 张毅. 电磁导航支气管镜在肺外周病变诊断及治疗的临床应用[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(4): 570-575.
- [39] 褚叶, 梁小红, 沈王丰, 严正平. 经支气管镜高频电灼联合冷冻及氩离子凝固术在中央型肺癌致气道狭窄中的疗效评价[J]. 中国医学创新, 2022, 19(13): 7-11.
- [40] 李多, 王文军, 孙鼎强, 等. 血管介入联合气道介入治疗晚期中央型肺癌中心气道重度狭窄[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2017, 16(1): 74-77.
- [41] 孙钢, 贺凤君, 蒲波. 支气管镜下氩等离子体凝固术联合冷冻治疗中央型肺癌伴大气道阻塞疗效分析[J]. 现代医学, 2017, 45(8): 1084-1087.
- [42] 郭鼎睿, 刘彬彬, 张婷婷, 等. 二氢卟吩 e6 及其对肿瘤的光动力疗法的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(14): 1908-1916. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.14.019>
- [43] 赵晨茜, 牛建明, 赵薇, 等. 气道介入联合光动力疗法治疗晚期中央型肺癌中心气道重度狭窄的有效性和安全性[J]. 中国激光医学杂志, 2022, 31(2): 82-88. <https://doi.org/10.13480/j.issn1003-9430.2022.0082>
- [44] 董洪波, 蒋慧, 甘景帆. 支气管镜局部化疗联合光动力治疗中央型肺癌患者的效果[J]. 中国医学创新, 2021, 18(29): 41-44.