

## ·综述 General review·

## 肺癌介入治疗临床研究进展

黄坤林, 刘玉金

【摘要】 肺癌是我国发病率和致死率第一位的恶性肿瘤,手术切除根治率低。进展期肺癌术后也容易复发和转移。占肺癌 85% 以上的非小细胞肺癌(NSCLC)对静脉化疗和放疗不敏感,且不良反应使患者拒绝接受或难以耐受。介入治疗已成为无法外科手术切除的 NSCLC 行之有效的治疗手段,具有微创、疗效满意、不良反应小、术后恢复快、节省治疗费用等优点。该文对肺癌的介入治疗方法及现状作一文献综述。

【关键词】 支气管肺癌;介入放射学;动脉灌注化疗;栓塞;消融;近距离放疗;放射性粒子  $^{125}\text{I}$

中图分类号:R734 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-010-1005-04

**Recent progress in clinical application of interventional therapy for lung cancer** HUANG Kunlin, LIU Yujin. Department of Interventional Oncology, Affiliated Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Corresponding author: LIU Yujin, E-mail: yjliu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Lung cancer is the number one malignant tumor with highest morbidity and mortality in China, and its radical resection rate is low. Advanced lung cancer is prone to recurrence and metastasis after surgery. Non-small-cell lung cancer (NSCLC), which accounts for more than 85% of all lung cancers, is insensitive to intravenous chemotherapy and radiotherapy, and due to the adverse reactions of chemotherapy and radiotherapy the patients often refused to accept these therapies or were difficult to tolerate the adverse response to chemotherapy and radiotherapy. At present, interventional therapy has become an effective treatment for inoperable NSCLC. Interventional therapy has the advantages of minimally invasive, satisfactory curative effect, less adverse reaction, quick recovery after operation, lower medical cost, etc. This article reviews the various methods and present situation of interventional therapy for lung cancers. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 1005-1008)

【Key words】 bronchogenic carcinoma; interventional radiology; arterial perfusion chemotherapy; embolization; ablation; brachytherapy; radioactive  $^{125}\text{I}$  seed

肺癌是我国最常见的肿瘤之一<sup>[1]</sup>。其发病率和死亡率高居首位<sup>[2]</sup>。是当今世界上对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤之一。肺癌首选治疗为外科手术切除,但由于肺癌 60% 初次诊断即为进展期,手术切除率不及半数<sup>[3]</sup>。传统的放、化疗对非小细胞肺癌(NSCLC)的有效率较低。近年来,介入治疗技术被广泛地应用于肺癌的治疗,使肺癌患者的生存率及生活质量均得到明显提高改善。

## 1 肺癌的血供

血管生成对肿瘤生长至关重要,也是经血管进行区域性治疗的解剖基础。由于肺有两个独立的循环,即负责气体交换的肺循环和负责肺和支气管自身营养的支气管动脉(bronchial artery, BA)等体循环。早期不少学者认为肺癌是双重血供,因此需要经肺动脉和 BA 等体循环分别进行区域性灌注化疗。

随着现代医学影像学的发展和不断研究,证实肺癌的供血动脉是 BA 等体循环,肺动脉不参与肺癌的血供<sup>[4]</sup>。有研究表明虽然肺循环可以满足肿瘤发生的代谢需要,但肿瘤的进一步生长需要从高度增殖的支气管循环中生成血管<sup>[5]</sup>。一项研究对 59 例

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.010.021

作者单位: 200437 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤介入科

通信作者: 刘玉金 E-mail: yjliu@bjmu.edu.cn

肺癌患者的供血动脉进行多层螺旋 CT 血管造影,提示 79%左右的肺癌供血动脉为 BA<sup>[6]</sup>。目前越来越多的学者接受肺癌的供血动脉主要是支气管动脉、肋间动脉、膈动脉等体循环动脉的观点。

## 2 BA 的解剖

BA 比较细小,数目和起始部位不恒定,一般左右各有 2 支,研究表明正常情况下 BA 直径在 2 mm 左右,正常人的显示率是 57%~70%,肺癌患者的 BA 显示率是 92%<sup>[7]</sup>。很多学者认为 BA 大都由胸主动脉发出<sup>[8,9]</sup>,是肺支架组织的营养血管,供应呼吸性支气管以上各级支气管,并与肺动脉末梢毛细血管吻合,支气管动脉发源部位及支数变异较多。

## 3 血管内介入治疗

### 3.1 BA 灌注化疗术(BAI)

**3.1.1 BAI 技术及原理** BAI 是肺癌介入治疗中最早、最常用的手段,采用 Seldinger 技术穿刺股动脉或桡动脉,透视下插管至 BA<sup>[10]</sup>。BAI 可分为一次性冲击疗法和持续灌注化疗,临床多采用一次性冲击化疗。使肿瘤组织局部的药物浓度保持在很高的水平,更加有力地杀伤肿瘤细胞,而机体其它的重要器官内药物浓度却很低,从而减少了全身的不良反应。BAI 治疗肺癌后,可以明显提高无瘤生存(PFS)和总生存期(OS)<sup>[11]</sup>。

**3.1.2 BAI 的适应证及疗效评估** BAI 的适应证主要是不能手术切除或者拒绝手术切除的中晚期患者,以及行同步或序贯放化疗、术前辅助化疗的 NSCLC 患者。汪前飞等<sup>[12]</sup>研究表明 BAI 治疗中晚期肺癌的效果明显优于全身化疗,同时不良反应少于对照组,值得在临床上推广应用。影响 BAI 疗效的因素主要是肿瘤的分期、血供类型、组织学类型及其对化疗药物的敏感性<sup>[13-15]</sup>。

**3.1.3 BAI 的并发症及其不足** BAI 可能会导致一些严重的不良反应,如脊髓麻痹、支气管溃疡、食管溃疡、咯血、肺毒性、肾损伤等<sup>[16]</sup>。除此之外还包括一般化疗药物导致的骨髓抑制、神经毒性、肝肾功能损害、胃肠道反应等<sup>[17]</sup>,以及穿刺插管有关的并发症。随着 DSA 设备和超选择性插管技术的改进,BAI 相关并发症有所减少。

### 3.2 BAI 化疗栓塞术(BACE)

BACE 是在 BAI 的基础上,栓塞 BA 使局部血流中断,使肿瘤组织营养不足从而抑制其生长,并且还可以延长化疗药物在肿瘤组织的停留时间,起

到更强的杀伤肿瘤作用。周俊等<sup>[18]</sup>研究表明应用 BACE 治疗肺癌,其有效率达 69.7%,并且未出现脊髓损伤、食管气管瘘等严重并发症。BACE 的并发症和 BAI 相似,最严重的是截瘫和食管气管瘘等<sup>[14]</sup>。随着 DSA 设备的更新、微导管及超滑导丝的应用以及插管技术的改进,加上栓塞材料的多样化,BACE 在临床上的应用逐渐增多,疗效确切,不良反应及并发症逐渐减少。

## 4 消融治疗

### 4.1 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)

2009 年以来,《中国原发性肺癌诊疗规范》2011 年版和 2015 年版、美国国家综合癌症网络(NCCN) NSCLC 临床指引均推荐 RFA 可作为不能手术早期肺癌患者治疗选择<sup>[19]</sup>。大量文献证明 RFA 对早期肺癌是一种有效治疗手段,Liu 等<sup>[20]</sup>报道 RFA 治疗 I 期 NSCLC 患者平均局部复发时间为 24 个月,1、3、5 年总生存率分别为 90.5%、76.4%、65.5%。de Baere 等<sup>[21]</sup>的研究显示,RFA 治疗不能手术的早期 NSCLC 患者 1、3、5 年生存率分别为 90%、70%、50%,病死率<2%。RFA 最常见并发症是气胸,其他还会出现胸腔积液或积血、胸膜增厚、胸壁血肿、肺炎、咯血等<sup>[22]</sup>。所以对于严重出血倾向,以及严重的心肺功能不全者,禁忌行 RFA 治疗。

### 4.2 微波消融(MWA)

MWA 在肺肿瘤局部消融治疗中的应用越来越广泛<sup>[23-24]</sup>。MWA 具有消融时间短、范围大等优点,而且受到血流灌注的影响小,更加适合治疗大血管附近的肿瘤。对于早期 NSCLC 行 MWA 治疗,有可能使局部肿瘤组织完全坏死,达到完全治愈的效果。Zheng 等<sup>[25]</sup>对 52 例是 I 期 NSCLC 患者接受 MWA 治疗的研究结果表明:1、2、3 和 4 年的肿瘤特异性总生存率分别为:98.0%、85.7%、80.0%和 80.0%。Yang 等<sup>[26]</sup>对 104 例 MWA 治疗 I 期 NSCLC 患者长期随访的结果显示:1、2 和 3 年的肿瘤特异性总生存率分别为:100%、74.6%、60.6%。MWA 治疗肺部肿瘤的并发症主要也是气胸,其他还包括胸腔积液、出血、感染、空洞形成,少部分还出现支气管胸膜瘘、急性呼吸窘迫综合征、神经损伤、肺栓塞、空气栓塞等<sup>[27]</sup>。

### 4.3 冷冻消融(cryoablation)

肺肿瘤经皮冷冻消融通常在 CT 引导下进行,镇静加局部麻醉即可。应用氩氦冷冻消融术(argon-based cryoablation),在焦耳-汤姆生效应下,其能够

生成低至 $-140^{\circ}\text{C}$ 的温度<sup>[28]</sup>。达到杀伤肿瘤细胞的作用。可用于不适合行外科手术、不能耐受化疗及放疗的肺癌患者,是一种效果确切、风险较低的微创治疗手段。Niu 等<sup>[28]</sup>对 150 例 NSCLC 患者接受冷冻消融治疗的长期随访结果显示:1、2、3 年生存率为 64%、45%和 32%。Moore 等<sup>[29]</sup>回顾性分析了 45 例经低温消融治疗的 T1N0M0 NSCLC 患者的生存和复发情况提示:5 年总生存期,肿瘤特异性生存率、无进展生存率分别为 $(67.8\pm 15.3)\%$ 、 $(56.6\pm 16.5)\%$ 、 $(87.9\pm 9.0)\%$ ,肺癌冷冻消融治疗后的并发症主要是咯血、气胸、血胸、胸腔积液、肺部感染等,一般为轻度、短暂性,经对症处理后即可康复<sup>[28]</sup>。

#### 4.4. 其它治疗方法

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)、激光等。

除了上述的常用消融技术外,还有其它的消融技术,比如 HIFU、激光等。在诸多消融技术中,HIFU 是目前唯一的非侵入性消融技术,其原理较为简单,利用超声波具有可聚焦性和可穿透性。在体外将超声波聚焦到体内的肿瘤组织,在聚焦点产生高强度超声,从而杀伤肿瘤组织。对浅表性肿瘤的疗效较好,可用于治疗外周型肺癌。目前,HIFU 技术的应用领域还比较狭窄,距全面临床应用尚有一定距离,还需要从设备研发、技术操作和应用策略等方面寻求突破以及创新。激光是一能量极高的热光束,可把肿瘤组织烧灼损毁。目前用于肺癌治疗的激光主要是二氧化碳( $\text{CO}_2$ )激光和钕铝石榴石(Nd-YAG)激光 2 种。临床上治疗肺癌的激光技术是通过支气管镜完成的,激光探头由支气管镜导入到达准确的位置后接通激光,从而将肿瘤组织烧灼损毁。适用于阻塞性肺炎或肺不张的肺癌患者,以及肺癌晚期或不能外科手术者。

### 5 放射性粒子植入技术

放射性粒子植入治疗技术属于放射治疗学的近距离放射治疗范畴,是通过超声、CT 引导定位技术、治疗计划系统(TPS),将带有放射线的微粒植入到肿瘤的组织间、或瘤床、或淋巴的引流区域,从而达到治疗肺癌的目的。 $^{125}\text{I}$  粒子通过持续释放  $\gamma$  射线,连续照射肿瘤细胞,作用于增殖周期内肿瘤细胞的 DNA 分子链,使肿瘤细胞 DNA 合成受到影响,导致其丧失增殖的能力。主要用于治疗不可外科手术 NSCLC 和对放化疗不敏感的肺癌患者。Yu 等<sup>[30]</sup>对 52 例使用  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗 NSCLC 患者中,术

后验证的 D90 为 69~132 Gy,肿瘤的 LCR(PR+CR+SD)为 78.6%。 $^{125}\text{I}$  植入治疗后,患者中位 PFS 为 8 个月。 $^{125}\text{I}$  粒子植入后 3 个月,总缓解率(ORR)为 69.2%。杜随等<sup>[31]</sup>研究显示, $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗肺癌存在一定的并发症如出血、气胸等,但是经过认真对待和恰当处理,以防治为主,均未发生放射性肺炎、空气栓塞、手术相关死亡等并发症,它的安全性是可以得到保证的。

### 6 多种技术的联合应用

肺癌的介入治疗具有创伤小、近期疗效明显、不良反应小等优点,但各种单纯介入方法的疗效有限,远期效果均不理想,临床宜采用多种技术联合治疗肺癌,从而达到更好的治疗效果,并且提高患者的生存质量和延长患者的生存期,以及减少治疗的不良反应、并发症等。Xiong 等<sup>[32]</sup>运用 BAI 联合基因靶向治疗 NSCLC 患者,明显比单纯 BAI 的疗效要好。Okunaka 等<sup>[33]</sup>运用光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)联合 BAI 治疗肺癌 ORR 可达到 88%左右,CRR 达 63%左右。李任飞等<sup>[34]</sup>研究显示  $^{125}\text{I}$  粒子植入联合 BAI 治疗中晚期 NSCLC 与单纯 BAI 相比能够明显的提高患者的生存质量和延长患者的生存期。

介入治疗在肺癌治疗上拥有微创、不良反应小、疗效确切、可重复性等优势。介入治疗技术对肺癌治疗的临床应用从理论上和实践上都是可行的。并且随着 DSA 设备的更新、插管技术的不断改进、微导管、超滑导丝及栓塞材料的多样化,以及消融设备和药物传送装置技术的不断改进等,介入治疗相关的循证医学证据不断涌现,相信介入治疗在肺癌治疗中的地位会越来越得到重视和提高。

#### [参考文献]

- [1] Huang X. Interpretation of China experts consensus on the diagnosis and treatment of brain metastases of lung cancer(2017 version)[J]. J Transl Med, 2017, 5: 45-52.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [3] Moutzi D, Lampaki S, Zarogoulidis P, et al. Prognostic factors for long term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2016, 4: 161.
- [4] 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: 169-171.
- [5] Eldridge L, Moldobaeva A, Zhong Q, et al. Bronchial artery angiogenesis drives lung tumor growth[J]. Cancer Res, 2016,

- 76: 5962-5969.
- [6] Ye XD, Yuan Z, Ye JD, et al. Assessment of the feeding arteries by three-dimensional computed tomography angiography prior to multi-arterial infusion chemotherapy for lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5: 363-367.
  - [7] 何光武, 傅燕飞, 孙 昂, 等. 支气管动脉 CTA 在肺癌介入治疗前应用的价值[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26: 1606-1608, 1615.
  - [8] Fei QL, Zhou YY, Yuan YX, et al. An applied anatomical study of bronchial artery[J]. *Surg Radiol Anat*, 2018, 40: 55-61.
  - [9] Kocbek L, Rakusa M. The right intercostobronchial trunk: anatomical study in respect of posterior intercostal artery origin and its clinical application[J]. *Surg Radiol Anat*, 2018, 40: 67-73.
  - [10] 程永德, 程英升, 颜志平, 等. 常见恶性肿瘤介入治疗指南[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 106-111.
  - [11] Zhu J, Zhang HP, 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: 301-309.
  - [12] 汪前飞, 姚 征, 胡立红. 血管介入与全身化疗治疗中晚期肺癌疗效分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25: 65-67.
  - [13] 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: 511-515.
  - [14] Fu YF, 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: 605-610.
  - [15] Neyazaki T, Ikeda M, Seki Y, et al. Bronchial artery infusion therapy for lung cancer[J]. *Cancer*, 1969, 24: 912-922.
  - [16] Yang NN, Xiong F, He Q, et al. Achievable complete remission of advanced non-small-cell lung cancer: case report and review of the literature[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6: 150-155.
  - [17] Gieben-Jung C, von Baumgarten L. Peripheral neuropathy as a side effect of chemotherapy and targeted therapy[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2018, 113: 970-978.
  - [18] 周 俊, 袁建华, 俞文强. 支气管动脉碘化油化疗栓塞肺癌[J]. *介入放射学杂志*, 2007, 16: 32-34.
  - [19] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37: 67-78.
  - [20] Liu B, Liu L, Hu M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for medically inoperable patients with clinical stage I non-small cell lung cancer[J]. *Thoracic Cancer*, 2015, 6: 327-333.
  - [21] de Baere T, Tselikas L, Catena V, et al. Percutaneous thermal ablation of primary lung cancer[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2016, 97: 1019-1024.
  - [22] 邹旭公, 李晓群. 肺恶性肿瘤射频消融治疗现状[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25: 646-650.
  - [23] Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, et al. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation: what should you use and why? [J]. *Radiographics*, 2014, 34: 1344-1362.
  - [24] Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria: a 10-year update[J]. *Radiology*, 2014, 273: 241-260.
  - [25] Zheng A, Ye X, Yang X, et al. Local efficacy and survival after describing ablation of lung tumors: a retrospective study in 183 patients[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 1806-1814.
  - [26] Yang X, Ye X, Huang G, et al. The repeated percutaneous microwave ablation for local recurrence of inoperable stage I nonsmall cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13: 683-688.
  - [27] 田 慧, 叶 欣. 微波消融治疗早期非小细胞肺癌现状[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27: 1102-1106.
  - [28] Niu L, Xu K, Mu F. Cryosurgery for lung cancer [J], *J Thorac Dis*, 2012, 4: 408-419.
  - [29] Moore W, Talati R, Bhattacharji P, et al. Five-year survival after cryoablation of stage I non-small cell lung cancer in medically inoperable patients [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 312-319.
  - [30] Yu X, Li J, Zhong X, et al. Combination of iodine-125 brachytherapy and chemotherapy for locally recurrent stage III non-small cell lung cancer after concurrent chemoradiotherapy [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 656.
  - [31] 杜 随, 梁岩松, 牛书雷, 等. (125)I 粒子植入治疗肺癌并发的临床观察[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27: 1060-1063.
  - [32] Xiong F, Xie YJ, Yang NN, et al. Bronchial arterial infusion chemotherapy combined with icotinib hydrochloride to treat advanced non-small-cell-lung cancer: a randomised controlled trial[J]. *Respir Med*, 2017, 132: 276.
  - [33] Okunaka T, Kato H, Konaka C, et al. Photodynamic therapy of lung cancer with bronchial artery infusion of photofrin[J]. *Diagn Ther Endosc*, 2014, 2: 203-206.
  - [34] 李任飞, 王月东, 闫 龔, 等. <sup>125</sup>I 粒子植入治疗非小细胞肺癌近期疗效评估[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 65-68.

(收稿日期:2018-12-25)

(本文编辑:俞瑞纲)