

· 综 述 ·

肿瘤血管内介入治疗的基础及临床研究进展

谢家印, 卿 毅 综述, 王 东 审校

(第三军医大学大坪医院肿瘤中心, 重庆 400042)

关键词: 肿瘤; 栓塞; 胆固醇; 化学疗法, 肿瘤, 局部灌注

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.24.027

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)24-2453-04

肿瘤综合治疗包括手术、放疗和化疗等,随着影像、微导管和支架等先进技术的发展,介入治疗为过去无法治疗或疗效欠佳的疾病提供新疗法,肿瘤治疗已进入无创或微创时代;数字减影血管造影下的肿瘤血管内介入治疗旨在提高局部肿瘤治疗效果,克服传统治疗如静脉全身化疗的不良反应及放射性损伤大的缺点;术前的肿瘤介入治疗可以降低肿瘤分期、提高手术切除率和生存率,减少术后复发和转移;晚期肿瘤患者介入治疗能达到提高肿瘤患者生活质量及延长总生存时间的目的^[1-3]。因此介入治疗已成为肿瘤综合治疗的重要手段之一。但目前相关基础和临床研究尚存在很多薄弱环节,特别是药代动力学的研究。本文旨在回顾肿瘤血管内介入治疗原理原则,探讨肿瘤介入治疗的基础和临床研究进展,展望未来发展可能的方向,以利于提高肿瘤介入治疗的临床治疗效果。

1 动脉灌注化疗和栓塞的原理及原则

经动脉瞬间局部化疗药物分布量比静脉用药高约 10 倍,通过动脉给化疗药物的首过效应,使到达靶器官的药物蛋白结合率较静脉用药低,药物效价提高 2~22 倍,疗效提高 4~10 倍,而其他正常组织或器官的药物接受量减少,外周血最大药物浓度和血浆药物浓度-时间曲线下面积(area under curve, AUC)比静脉用药明显降低,药物毒副作用少。动脉灌注化疗的原则主要包括首先选择肿瘤动脉供血的优势血管或者多条血管;选择对原发肿瘤敏感的化疗药物或者方案;注意药物的配伍禁忌,选择相互有协同效应的药物;要考虑选择浓度依赖性药物,注意抗癌药物的毒副作用,特别是对肾脏、肝脏及神经系统的毒副作用,灌注的化疗药物要以原形的形式杀伤肿瘤细胞,注意药物应用顺序和间歇时间,用药应该个体化和肿瘤供血情况相结合,充分参考化疗药物的药代动力学和药效学,特别是经动脉用药的特点,重视肿瘤细胞对药物的摄取率和排除途径等^[4-6]。

动脉栓塞治疗是肿瘤局部治疗的一种方式。选择或超选正确的肿瘤靶血管,注意动脉血管的解剖和影像结构,有无动静脉血管瘘、变异、共干和相互吻合等情况,避免超范围或者误栓塞,选择合理的栓塞剂,栓塞时要超选主供肿瘤的动脉血管;根据血管大小选择单一或者联合的栓塞剂。因此,动脉栓塞治疗的疗效取决于肿瘤供血方式(单一或者多种)、超选靶血管、栓塞方式。超选择插管栓塞可避免正常组织损伤,但也可能出现栓塞的严重并发症,如脑、肺、脊髓栓塞^[7]。常用栓塞剂如碘油、明胶海绵、聚乙烯醇颗粒及弹簧圈等阻断供应肿瘤的动脉血管引起肿瘤缺血、肿瘤细胞凋亡与坏死,或者通过化疗药物加肿瘤动脉血管栓塞剂的缓释作用,碘油及微球等脂质体为抗癌药物(阿霉素、顺铂、丝裂霉素等)的载体,在水中形成微球将药物包裹,当肿瘤细胞溶酶体释放磷脂酶时脂质体释放抗癌药,因此药物的局部作用时间延长。

2 经动脉灌注化疗药物的药代和药效学研究

临床应用最多的动脉灌注化疗以肝动脉为首选,因为肝脏肿瘤供血以肝动脉为主(90%以上),因此有利于药物代谢动力学和药物疗效的研究。经肝动脉灌注的化疗药物选择,首先要考虑对肝癌细胞敏感性高的药物,肿瘤细胞对药物摄取率越高,疗效越好;同时要考虑化疗药物的首过效应,选择直接以原形杀伤肿瘤细胞的药物。依据药物肝动脉给药的单药最大耐受剂量和剂量限制毒性等药代动力学特点。研究发现肝细胞对化疗药物的摄取率与化疗药物剂量和用药时间相关;肝脏转移性肿瘤患者经 24 h 肝动脉灌注吉西他滨,检测肝脏对该药物的摄取率为 0.89(75 mg/m²)~0.55(180 mg/m²),剂量越大不一定药物吸收率越高;其他药物的摄取率包括 5-氟脱氧尿苷(5-fluoro-2'-deoxy- β -uridine, FUDR)(0.69~0.92)、佛替姆丁(fotemustine)(0.36~0.86)、阿霉素(adriamycin, ADM)(0.45~0.50)、5-氟脲嘧啶(flourouracil, 5-FU)(0.22~0.45)、奥沙利铂(oxaliplatin)(130 mg/m², 0.47)、顺铂(cisplatin)(0.00~0.50)^[8-9];Cagol 等^[10]体外研究发现,肝脏癌肉瘤(W-256)转移大鼠,经其肝动脉和外周静脉推注表阿霉素和顺铂后,分别检测其肝组织和瘤组织中的药物浓度,动脉给药表阿霉素无论肝组织和瘤组织中的药物浓度均高于静脉给药,但肝组织中的药物浓度比瘤组织中高;动脉给顺铂瘤组织中的药物浓度高于静脉给药,而肝组织中的药物浓度与静脉用药比较无差异,表明动脉给顺铂瘤组织对其摄取率高,而正常肝组织摄取率低;动脉给表阿霉素无论肝组织和瘤组织对其摄取率均高。因此应该选择肿瘤细胞对化疗药物摄取率高的上述药物,但也要考虑正常肝细胞对该药物的摄取率和代谢情况,尽量减少药物对其他脏器的不良反应,不同肿瘤细胞对化疗药物的摄取率有待研究,希望该指标对临床用药有指导作用。

动脉灌注化疗药物的疗效与用药时间和剂量相关,与常规静脉用药可能不一样;为此有报道经静脉吉西他滨 1 500 mg/m²以 10 mg·m²·min⁻¹给药 150 min,其血浆吉西他滨三磷酸盐的浓度是吉西他滨 2 200 mg/m²给药 30 min 的 2 倍,且患者生存率提高差异有统计学意义,因此以固定剂量 10 mg·m²·min⁻¹给药后 20~90 min,其血药浓度维持在有效抗肿瘤浓度 10 μ mol/L 以上,从而提高了治疗效果;但动脉灌注或者持续泵注吉西他滨的剂量和时间可能与静脉用药完全相反,取决于肿瘤细胞对药物的摄取率和组织间的药物浓度。23 例晚期肝癌患者行肝动脉灌注奥沙利铂剂量分别为 90、110、130、150 mg/m²,3 周重复,有效率达 48%,6 例患者甲胎蛋白下降超过 50%,推荐奥沙利铂为 150 mg/m²。通过药代动力学研究发现,奥沙利铂肝动脉给药时间为 0.5~2 h 为最佳,如果肝动脉灌注给药超过 4 h 与静脉用药的药代动力学没有区别^[8],研究发现肠癌肝转移经肝动脉灌注奥沙利铂 30 min

给药临床获益率达 50%。单药各脏器灌注需参照动脉灌注或者持续灌注的 I、II 期临床试验或者动物实验如目前针对肝动脉灌注的已知药物有: 顺铂 100~125 mg/m²、表阿霉素 60 mg/m² (2 mg/kg, 大鼠)、奥沙利铂 150~175 mg/m²、吉西他滨 1~1.4 g/m²、5-FU 0.75~1 g/m²、MMC 30 mg/m²、FUDR 1.6~2 mg/kg, 第 1~14 天灌注; 特别是持续灌注化疗药物要注意时间、剂量及重要脏器的毒效性。化疗药物联合应用行动脉灌注化疗, 联合方式可以参照静脉用药的化疗方案联合, 但是局部药物剂量不能超过该脏器单药最大耐受剂量, 选择药物剂量及种类依据药代动力学、药物毒理学、药效学、局部药物浓度和血清药物浓度等, 应注意局部脏器药物最大耐受剂量以及联合药物毒副作用。

20 年来, 用 5-FU 单药或者联合用药治疗胰腺癌有效率为 7%~28%, 而临床研究发现经胰腺供血动脉灌注化疗治疗胰腺癌的反应率为 7%~65%, 造成差异大的原因可能系胰腺癌动脉血液供应差异和药物灌注时间, 为此一项研究发现通过血管内介入经胰腺供血动脉 (主要为腹腔干和肠系膜上动脉) 灌注 5-FU (20 mg/kg) 10 min, 经腹腔干灌注后胰头部和肝组织 AUC 值比静脉输注大 3~6 倍, 而血浆中 5-FU 浓度无差异; 而暂时阻断肠系膜上动脉后灌注腹腔干比单纯腹腔干灌注后胰头部 AUC 值高, 说明超选择性胰腺动脉灌注化疗药物可能疗效更好。大型动物模型 (兔、狗、猪) 有利于介入超选择性肿瘤动脉灌注化疗和栓塞, 但无法形成移植瘤进行研究, 也是目前血管内灌注栓塞治疗基础研究的难点。Bart 等^[12]报道通过体外对猪选择左肺动脉灌注化疗药物吉西他滨 1 g/m², 研究其灌注方式与静脉输注比较其药代动力学差异, 结果提示左肺动脉灌注 2 min 和 10 min 其肺部吉西他滨浓度和 AUC 值均显著高于静脉用药组, 10 min 灌注的 AUC 值显著高于 2 min 组, 而肝脏和血清的 AUC 值肺动脉灌注和静脉输注比较差异无统计学意义。关于动脉灌注化疗药物时间除上述推注时间影响疗效外, 一项研究采用动脉持续泵注和动脉推注化疗药物疗效比较显示, 13 例肝脏转移瘤患者用吉西他滨 (75、135、180 mg/m²) 持续 24 h 肝动脉泵注的药代动力学结果显示最大血浆药物浓度 (C_{max}) 和 AUC 值 0~24 均显著低于静脉用药, 动脉和静脉用药其吉西他滨无活性的代谢产物 dFdUD 的 C_{max} 和 AUC 0~24 是相似的, 表明动脉持续泵注肝脏对吉西他滨摄取率高, 与肝动脉推注相比降低了药物用量, 但应注意细胞周期的特异性, 最好选择细胞周期特异性药物, 如 MTX、5-FU 等; 动脉持续给药与动脉推注相比药物峰浓度出现晚, 血浆药物浓度高的维持时间较长, 可能有利于肿瘤细胞对药物的摄取。

3 动脉灌注化疗与栓塞治疗的关系

首先要明确栓塞治疗的目标为提高肿瘤的局部控制率, 减轻不良反应, 克服放疗或者化疗的耐药或者耐受性, 改善生活质量, 延长生命。选择正确的动脉血管的介入栓塞途径, 超选正确的肿瘤靶血管, 避免超范围或者误栓塞。选择合理的栓塞剂, 栓塞时要超选主供肿瘤的动脉血管, 根据血管大小选择单一或者联合的栓塞剂——明胶海绵或者聚乙烯醇颗粒及弹簧圈。介入栓塞与化疗结合多数情况下是增效作用, 但部分结合也可能无增效作用, 但它们均是一种局部治疗, 其对象应为原发性实体瘤, 即使有转移, 也不能超过 1~2 个脏器, 如已广泛转移或为多脏器病变则无介入治疗意义 (威胁最大的转移病灶除外)。根据肿瘤细胞类型选择敏感的化疗药物, 而平滑肌肉

瘤、脂肪瘤或滑膜肉瘤等对化疗基本上不敏感者, 首先考虑行动脉栓塞治疗, 一般不宜作灌注化疗。注意化疗药物的联合应用与选配, 采用栓塞化疗 (溶入栓塞剂)、短时灌注化疗 (10~30 min) 及持续动脉灌注化疗等方式联合。介入化疗的药物剂量要适量, 至今介入化疗的药物剂量以多少为宜, 无一个明确的结论, 常参照全身化疗而定, 但更要依据化疗药物的药代动力学、药效学以及肿瘤细胞对药物的摄取率 (或者首过效应), 将栓塞化疗、灌注化疗及全身静脉化疗相结合; 血管内介入化疗与体腔内化疗相结合; 介入栓塞化疗与手术、物理治疗相结合。临床上应该避免几个误区, 首先认为化疗药物杀伤肿瘤细胞的疗效和剂量呈正比, 介入治疗中加大用药剂量会提高疗效, 当靶血管局部的药物剂量达到一定极限时, 量效曲线将不再成正比, 因此应考虑药代动力、敏感性、量效、时效、活性状态。其次, 受认识误区影响仍参考静脉化疗方案用药, 只是在按照体表面积计算时按下限设定用药剂量, 有些甚至照搬静脉方案选用剂量, 因而造成介入治疗后的毒副作用大; 再次, 片面强调化疗性栓塞的治疗作用, 不分病种类型和病变部位, 只要超选择插管成功就采用碘油乳剂栓塞治疗; 另外, 过分强调超选择技术的应用, 介入治疗范围局限于肿瘤寄宿脏器主供血管或肿瘤直接供养血管, 建议采用超选择性和区域性相结合、多靶点选择插管的方法, 体现肿瘤介入治疗的优越性^[13]。

4 肺癌血管内介入治疗

长期以来通过动脉灌注化疗治疗肺癌的疗效尚不肯定, 甚至于曾经出现过严重的不良反应包括脊髓损伤、食管炎、食管-支气管瘘、肋间动脉损伤造成背部皮肤坏死及穿刺插管有关的并发症等; 单纯支气管动脉灌注化疗 (bronchial arteriographic infusion, BAI) 不能根治肺癌, 5 年生存率低, 其远期疗效比静脉化疗无明显提高^[13]。原因在于肺癌化疗药物单药有效率不高, 瘤病灶供血靶血管多而非单一血管供血, 癌细胞对不同化疗药物的吸收率不确定, 与插管的技术水平及治疗次数等因素有关。肺癌的血供问题存在不同的学术观点, 多数学者认为支气管动脉是肺癌主要的血供来源。最近, 日本学者研究发现, 肺癌病灶供血包括支气管动脉、肋间动脉、胸廓内动脉、胸外侧动脉、胸最上动脉、颈颈干、膈下动脉等, 多数患者肺部病灶为多动脉供血, 1 例患者肺部肿瘤病灶有 6 条供血动脉, 通过小剂量多动脉灌注化疗 4 个周期, 肺部肿瘤明显消退^[14]。一般而言, 多血供型优于少血供型; 靶血管单支优于多支供血; 靶血管为支气管动脉灌注优于肋间动脉; 中心型肺癌优于周围型肺癌; 小细胞癌、鳞癌优于肺腺癌, 临床分期早期优于晚期; 联合用药优于单一用药; 多次用药优于单次用药; 肿块小者优于肿块大者。有报道 106 例 IIIA 和 IIIB 期非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 中央型肺癌患者行支气管动脉灌注化疗 (药物为卡巴酞、丝裂霉素、尼莫司丁), 单药灌注反应率为 40%, 而多药联合为 84%; 同样也有报道局部晚期 NSCLC 行 BAI (药物为卡铂和 VP-16 联合) 反应率为 80%, 但不影响患者的总生存期 (overall survival, OS); 以后多项研究证实, 用多西他塞或者顺铂单药行 BAI 治疗均取得很好的局部肿瘤的控制率; 也有报道 126 例局部晚期 NSCLC 行 BAI [顺铂 (diamminedichloroplatinum, DDP)、阿霉素、MMC 或者 VP-16 序贯] 联合放疗, 与单纯放疗相比较, 不仅提高了局部肿瘤的控制率, 而且延长了 3 年生存时间。而肺转移瘤多数认为是支气管动脉和肺动脉双供血, 可以行隔离肺动脉灌注化疗和支气管动脉灌注化疗联合治疗, 经药代动力学动物实验研究采用

吉西他滨隔离肺动脉灌注与静脉输注比较可以提高肺组织 AUC 值,推测隔离肺动脉灌注化疗药物可能对肺转移性肿瘤治疗有优势。

支气管动脉栓塞灌注化疗(bronchial arterial chemoembolization, BACE)较 BAI 应用少,重要的原因是介入治疗过程中,严重的并发症如脊髓损伤、食管炎、食管-支气管瘘、肋间动脉损伤造成背部皮肤坏死及穿刺插管有关的并发症等,由脊髓损伤导致的截瘫发生率高达 2%~5%,尽管 BACE 治疗方法有很多潜在的风险,但只要严格掌握栓塞和化疗指征,也能提高肺部肿瘤治疗的有效率和瘤病灶的局部控制率。有报道 BACE 治疗肺癌后的有效率为 54%~90%;国内学者临床分析 264 例中、晚期肺癌经 BAI 后有效率为 93.2%。因此选择 BACE 或者 BAI 治疗晚期局限性肺癌对于控制瘤病灶和反应率均是获益的,但对于肺癌患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)或者 OS 是否有影响目前尚难确定,有待进行大宗病例临床研究;再者以降期或者减少手术难度为目的,是否可以应用于术前辅助治疗也有待证实。BAI 所选用的抗癌药物与全身静脉化疗基本一致,由传统的抗癌药物(如 5-FU、丝裂霉素、阿霉素和顺铂等)到目前抗癌药物(如紫杉醇、奥铂、吉西他滨、长春瑞滨和伊立替康等)的转变,其疗效逐步提高,但有必要建立在动脉用药的药物代谢和药效学基础研究之上,同时要注意严重并发症的发生。

5 肝脏肿瘤血管内介入治疗

经导管动脉内化疗栓塞术(transcatheter-arterial chemoembolization, TACE)是肝癌治疗中应用最广泛的技术^[15]。经导管动脉灌注化疗(transcatheter arterial infusion chemotherapy, TAI)通常用于缺乏血供的肝癌、肝功能较差或难以超选择性插管者、预防性肝动脉灌注化疗、存在无法封堵的动静脉瘘的患者。TACE 和经导管动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)已经广泛作为未能切除肝癌局部治疗的手段, Takayasu 等^[16]回顾性分析 8 510 例行 TACE 的无法切除肝癌患者,结果显示中位生存期 34 个月,1、3、5、7 年总体生存率分别为 82%、47%、26%、16%。香港玛丽医院 Lo 等^[17]报道 279 例晚期肝癌患者行 TACE 治疗和最佳支持治疗比较显示 1、2、3 年生存率分别为 57%、31%、26%和 32%、11%、3%,差异有统计学意义。西班牙学者报道 112 例晚期肝癌患者行 TACE 治疗和最佳支持治疗比较显示 1、2 年生存率分别为 82%、63%和 75%、27%,也得出相似结果^[18];最近两组 Meta 分析显示 TACE 能够带来晚期肝癌患者生存获益,并已经得到循证医学的证实。TACE 在有效率和肿瘤病灶缩小方面可能优于 TAI;但也有少数研究者认为 TAI 与 TACE 具有相似的治疗效果,这可能与灌注化疗药物对肝癌细胞敏感性有关;本中心分析 358 例晚期肝癌患者,经单独 TACE 治疗 27 例患者的中位生存时间为 12 个月,184 例单独立体定向放疗的患者为 11 个月,TACE 加立体定向放射治疗 37 例的患者为 17 个月,18 例重组人 p53 腺病毒注射液联合放疗和 TACE 的患者为 22 个月^[19]。最近 Meta 分析结果证明,TACE 联合射频消融治疗无法手术切除的肝癌的远期疗效较单独 TACE 治疗好,能有效提高晚期肝癌患者的生存率。

多因素分析结果显示,影响肝癌患者预后的独立预后指标包括肝脏功能损伤的程度、最大肿瘤的直径、肿瘤病灶的数量、门静脉受侵犯、甲胎蛋白值高低,其中门静脉受侵犯或者门静脉癌栓是最重要预后指标,晚期肝癌伴门静脉癌栓患者平

均生存时间为 2.7~4 个月,而不伴有门静脉癌栓患者为 24.4 个月,门静脉主支癌栓形成常为肝动脉栓塞的禁忌证,因此多数采用肝动脉灌注化疗或者部分栓塞的治疗方式,51 例晚期肝癌伴门静脉癌栓患者行肝动脉灌注化疗方案为 DDP 50 mg+超液化碘油 5~10 mL 肝动脉栓塞,5-FU 250 mg 肝动脉灌注(hepatic artery infusion, HAI)推注,1 250 mg 连续 HAI 泵注 5 d,平均生成时间为 33 个月(联合其他治疗可达 39 个月)^[20]。24 例晚期肝癌伴门静脉癌栓行肝动脉灌注化疗方案为顺铂 DDP(cisplatin powder)65 mg/m²+生理盐水(1.4 mg/mL)+50℃,30 min 泵入+水化,1 年生存率为 38%,2 年生存率为 16%,以上结果显示晚期肝癌伴门静脉癌栓行 TAI 或者 TACE 明显延长了患者的生存时间^[21]。

将肝动脉灌注化疗作为肠癌伴肝脏转移的标准或者辅助治疗仍然有争议;肠癌伴肝脏转移手术后行肝动脉灌注化疗或者静脉应用 5-FU 相关的治疗延长了疾病进展时间,总生存时间无明显延长,但联合肝动脉灌注化疗和静脉化疗可以减少肝脏外的转移率;肝动脉灌注法乐通和 11-羟基喜树碱(CPT-11)、奥沙利铂的疗效有待于进一步研究。

6 胰腺癌血管内介入治疗

由于胰腺癌属乏血供肿瘤,其瘤体表面常有一层致密、供血少的纤维包膜包被,化疗药常难以渗入;且胰腺癌常表达中、高水平的多耐药基因产物,将化疗药物快速从肿瘤细胞清除;化疗药物的疗效与肿瘤部位药物浓度及药物和癌细胞直接接触的时间呈正相关。胰腺癌多为多支细小血管供血,血管破坏闭塞,所以栓塞剂常难以抵达病灶,而且栓塞治疗后易在栓塞血管周围形成侧支循环难以达到肿瘤原位彻底灭活的目的。因此需要逐一超选供应胰腺肿瘤的分支血管进行栓塞或者灌注化疗;当然疗效取决于栓塞肿瘤血管程度和灌注化疗药物联合方式以及副作用大小。Mambrini 等^[22]对 211 例晚期胰腺癌患者通过胰腺供血动脉灌注化疗(5-FU、CF、EADM、Carboplatin),其 OS 为 9.2 月。Ishikawa 等^[23]对 20 例晚期胰腺癌患者通过胰腺供血动脉灌注化疗(5-FU)、顺铂、GEM、血管紧张素-II),明显改善了患者的生活质量,有效率为 25%,其 OS 为 12 月。同时也有报道采用球囊导管阻断腹腔干血流,CAI 结合淀粉微球栓塞靶血管,治疗 24 例Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌,缓解率达 96%,中位生存期为 10 个月。Homma 等^[24]对 31 例晚期胰腺癌患者通过微导管技术超选择插管,以微钢圈将大部分供血胰腺的动脉分支栓塞,仅保留胰大动脉和胰尾动脉,阻断部分胰腺血流,再对靶血管进行灌注化疗药物 5-FU+DDP,有效率为 73.9%,OS 为 18 个月,疗效似乎比单纯 TAC 更好些。国内洪国斌等^[25]对 310 例中晚期胰腺癌病例介入治疗与股静脉化疗疗效比较的 Meta 分析提示,前者更能提高患者的 1 年生存率和临床获益率;由此表明通过栓塞化疗可明显延长晚期胰腺癌患者的生存时间。

7 结 论

血管内介入治疗是目前肿瘤治疗的补充手段,可以与其他肿瘤治疗手段联合,提高肿瘤的局部控制率,减少复发或者转移,改善生活质量,延长无疾病进展生存时间,但对 OS 延长尚无肯定结论(肝癌除外)。栓塞技术对肝癌治疗有肯定疗效,TACE 是晚期肝癌首选治疗手段;对其他治疗不敏感的肿瘤也有一定效果。动脉灌注化疗可以提高靶病灶的局部控制率,对于全身其他病灶也有控制作用但可能不如全身化疗,效果取决于化疗药物或者方案的有效性,提高局部治疗效果、提高 OS

目前尚有争议。联合治疗的难点在于药物剂量和联合用药方式不确定,需要结合更多的药代药效动力学方面的实验研究,以及关于肿瘤介入栓塞或者化疗大动物肿瘤模型的相关研究。栓塞+动脉灌注化疗优于单项治疗,用于局部晚期肿瘤治疗更有效,避免了全身严重化疗副作用,但仍缺乏统一治疗标准。

参考文献:

- [1] Korogi Y, Hirai T, Nishimura R, et al. Superselective intraarterial infusion of cisplatin for squamous cell carcinoma of the mouth[J]. *Am J Roentgenol*, 1995, 165(5): 1269-1272.
- [2] Ackerstaff AH, Balm AJ, Rasch CR, et al. First-year quality of life assessment of an intra-arterial versus intravenous chemoradiation phase III trial[J]. *Head Neck*, 2009, 31(1): 77-84.
- [3] Balm AJ, Rasch CR, Schornagel JH, et al. High-dose superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for advanced head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 2004, 26(6): 485-493.
- [4] Müller H, Guadagni S. Regional chemotherapy for carcinoma of the lung[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2008, 17(4): 895-917.
- [5] Hilger RA, Harstrick A, Eberhardt W, et al. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1998, 42(2): 99-104.
- [6] Krüger T, Kuemmerle A, Kosinski M, et al. Cytostatic lung perfusion results in heterogeneous spatial regional blood flow and drug distribution: evaluation of different cytostatic lung perfusion techniques in a porcine model[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(2): 304-311.
- [7] Coldwell DM, Stokes KR, Yakes WF. Embolotherapy: agents, clinical applications, and techniques[J]. *RadioGraphics*, 1994, 14: 623-643.
- [8] Fety R, Lucas C, Solere P, et al. Hepatic intra-arterial infusion of fotemustine: pharmacokinetics[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992, 31(2): 118-122.
- [9] van Riel JM, Peters GJ, Mammatas LH, et al. A phase I and pharmacokinetic study of gemcitabine given by 24-h hepatic arterial infusion[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(14): 2519-2527.
- [10] Cagol PP, Pasqual E, Bacchetti S. Potential advantages of loco-regional intra-arterial chemotherapy[J]. *In Vivo*, 2006, 20: 777-779.
- [11] Rathore R, Safran H, Soares G, et al. Phase I Study of hepatic arterial infusion of oxaliplatin in advanced hepatocellular cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33(1): 43-46.
- [12] van Putte BP, Grootenboers M, van Boven WJ, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine when delivered by selective pulmonary artery perfusion for the treatment of lung cancer[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(4): 676-681.
- [13] Gridelli C, Aapro M, Ardizzone A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(13): 3125-3137.
- [14] Nakanishi M, Umeda Y, Demura Y, et al. Effective use of multi arterial infusion chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients: Four clinical specified cases[J]. *Lung Cancer*, 2007, 55(2): 241-247.
- [15] 孙成建, 王松, 李子祥. 原发性肝癌的介入治疗[J]. *山东医药*, 2005, 45(10): 64-65.
- [16] Takayasu K, Arii S, Omata M, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(2): 461-469.
- [17] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2002, 35(5): 1164-1171.
- [18] Llovet J, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1734-1739.
- [19] 金丰, 王东等. 358 例肝细胞癌综合治疗的预后分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(5): 418-420.
- [20] Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, et al. Intra-arterial therapy with cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(4): 543-550.
- [21] Kondo M, Morimoto M, Numata K, et al. Hepatic arterial infusion therapy with a fine powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(1): 69-75.
- [22] Mambrini A, Sanguinetti F, Pacetti P, et al. Intraarterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin in unresectable pancreatic cancer: results of a ten-year experience[J]. *In Vivo*, 2006, 20(6A): 751-755.
- [23] Ishikawa T, Kamimura H, Tsuchiya A, et al. Clinical Efficacy of Intra-arterial pharmacokinetic chemotherapy with 5-fluorouracil, CDDP, gemcitabine, and angiotensin-II in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Hepato Gastroenterology*, 2007, 54(80): 2378-2382.
- [24] Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization[J]. *Cancer*, 2000, 89(2): 303-313.
- [25] 洪国斌, 周经兴, 许林锋, 等. 中晚期胰腺癌介入治疗与外周静脉化疗疗效比较的 META 分析[J]. *实用放射学杂志*, 2004, 4(20): 350-353.
- [13] Gridelli C, Aapro M, Ardizzone A, et al. Treatment of ad-