

- anterior choroidal artery aneurysm treatment[J]. Clin Neuroradiol, 2018,28:345-356.
- [8] 向 祥, 何朝晖. 脉络膜前动脉动脉瘤夹闭术后缺血并发症的相关研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43:1011-1014.
- [9] Fatehi M, Rizzuto MA, Prakash S, et al. Functional outcomes after treatment of posterior inferior cerebellar artery aneurysms[J]. Cureus, 2020, 12:e11746.
- [10] Parker LP, Powell JT, Kelsey LJ, et al. Morphology and hemodynamics in isolated common iliac artery aneurysms impacts proximal aortic remodeling[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39:1125-1136.
- [11] 杨 磊, 韩思勤, 郝伟丽, 等. 不对称的大脑中动脉分叉结构与动脉瘤形成的相关性分析 [J]. 中华神经医学杂志 2021, 20:578-583.
- [12] 张学敬, 郝伟丽, 杨松涛, 等. 分支血管异常增大的血流动力学应力促进前交通动脉瘤形成[J]. 介入放射学杂志, 2019,28: 625-629.
- [13] Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture[J]. Stroke, 2013,44:3613-3622.
- [14] Alnaes MS, Isaksen J, Mardal KA, et al. Computation of hemodynamics in the circle of Willis[J]. Stroke, 2007,38:2500-2505.
- [15] Sadatomo T, Yuki K, Migita K, et al. Differences between middle cerebral artery bifurcations with normal anatomy and those with aneurysms[J]. Neurosurg Rev, 2013,36:437-445.
- [16] Zhang X, Hao W, Han S, et al. Middle cerebral arterial bifurcation aneurysms are associated with bifurcation angle and high tortuosity[J]. J Neuroradiol, 2022,49:392-397.
- [17] Meng H, Wang Z, Hoi Y, et al. Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation[J]. Stroke, 2007,38:1924-1931.
- [18] Burlakoti A, Kumaratilake J, Taylor DJ, et al. Quantifying asymmetry of anterior cerebral arteries as a predictor of anterior communicating artery complex aneurysm[J]. BMJ Surg Interv Health Technol, 2020,2:e000059.
- [19] 滕碧云, 王 哲, 周治军, 等. 基于曲率的破裂腹主动脉瘤计算流体力学研究[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31:664-668.

(收稿日期:2023-01-28)

(本文编辑:新 宇)

## • 临床研究 Clinical research •

### 经动脉灌注化疗联合碘化油化疗栓塞治疗晚期结直肠癌

丁小龙, 王 帅, 马耀臻, 殷美攀, 刘 涛, 靳水玲, 李晓冰, 李春霞,  
韩新巍, 吴 刚

**【摘要】 目的** 探讨经导管动脉灌注化疗(TAI)联合碘化油化疗栓塞治疗晚期结直肠癌(CRC)的安全性、可行性及有效性。**方法** 回顾性分析 2016 年 6 月至 2022 年 12 月郑州大学第一附属医院收治的 37 例接受 TAI 联合碘化油化疗栓塞治疗的晚期 CRC 患者临床资料。评价其疗效,记录无疾病进展生存期(PFS),观察有无严重并发症发生。**结果** 37 例患者共成功接受 55 次 TAI 和碘化油化疗栓塞治疗,均获得成功。碘化油乳剂使用剂量为 2.9 mL(0.8~10 mL)。无出血、肠穿孔等严重并发症发生。中位随访时间为 24 个月(3~48 个月),术后 1、3、6、12 个月客观缓解率(ORR)分别为 67.6%(25/37)、67.6%(25/37)、64.9%(24/37)、56.8%(21/37),疾病控制率(DCR)分别为 91.9%(34/37)、91.9%(34/37)、89.2%(33/37)、81.1%(30/37)。中位 PFS 为 16 个月(2~47 个月)。截至末次随访,22 例患者生存,15 例患者死于肿瘤终末期。**结论** 初步证明 TAI 联合碘化油化疗栓塞治疗晚期 CRC 安全有效,为晚期 CRC 患者提供了一种新治疗手段。

**【关键词】** 灌注化疗; 化疗栓塞; 碘化油; 结直肠癌; 介入放射学

中图分类号:R735.35 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-02-0186-05

Transarterial infusion chemotherapy combined with lipiodol chemoembolization for the treatment of

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.02.016

基金项目:河南省中青年卫生健康科技创新领军人才培养项目(YXKC2020018)

作者单位:450052 河南郑州 郑州大学第一附属医院介入科(丁小龙、王 帅、马耀臻、殷美攀、李晓冰、李春霞、韩新巍、吴 刚),胃肠外科(刘 涛),肿瘤科(靳水玲)

通信作者:吴 刚 E-mail: wuganghenan2004@zzu.edu.cn

**advanced colorectal cancer** DING Xiaolong, WANG Shuai, MA Yaozhen, YIN Meipan, LIU Tao, JIN Shuiling, LI Xiaobing, LI Chunxia, HAN Xinwei, WU Gang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: WU Gang, E-mail: wuganghenan2004@zzu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To discuss the clinical safety, feasibility and efficacy of transcatheter arterial infusion chemotherapy (TAI) combined with lipiodol chemoembolization in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC). **Methods** The clinical data of 37 patients with advanced CRC, who received TAI combined with lipiodol chemoembolization at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University of China between June 2016 and December 2022, were retrospectively analyzed. The clinical efficacy was evaluated, the progression-free survival (PFS) and the serious complications were recorded. **Results** A total of 55 times of TAI combined with lipiodol chemoembolization procedures were successfully accomplished in the 37 patients. The mean used amount of lipiodol emulsion was 2.9 mL (0.8-10 mL). No serious complications such as bleeding and intestinal perforation occurred. The median follow-up time was 24 months (range of 3-48 months). The postoperative one-month, 3-month, 6-month and 12-month objective remission rates (ORR) were 67.6% (25/37), 67.6% (25/37), 64.9% (24/37) and 56.8% (21/37) respectively, and the postoperative one-month, 3-month, 6-month and 12-month disease control rates (DCR) were 91.9% (34/37), 91.9% (34/37), 89.2% (33/37) and 81.1% (30/37) respectively. The median PFS was 16 months (range of 2-47 months). As of the last follow-up, 22 patients survived and 15 patients died of terminal stage of tumor. **Conclusion** Preliminary results of this study indicate that TAI combined with lipiodol chemoembolization is clinically safe and effective for advanced CRC, and it provide a new therapeutic method for patients with advanced CRC. (J Intervent Radiol, 2024, 32: 186-190)

**【Key words】** infusion chemotherapy; chemoembolization; lipiodol; colorectal cancer; interventional radiology

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是临床上常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其新发病例数和肿瘤相关死亡人数在全世界所有肿瘤中均位居第三<sup>[1-2]</sup>。尽管手术切除是治疗 CRC 最佳选择, 但 40%~50% CRC 患者可能出现远处转移, 失去手术机会, 使得 5 年总体生存率不足 10%<sup>[3-4]</sup>。对于 CRC 无法手术患者, 建议先行转化治疗, 但一些患者即使在多次治疗后仍会出现疾病进展<sup>[5]</sup>。经导管动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是治疗 CRC 肝转移的有效治疗方法之一<sup>[6]</sup>, 但目前关于经导管动脉灌注化疗 (transcatheter arterial chemo-injection, TAI) 联合碘化油化疗栓塞治疗原发性晚期 CRC 的报道鲜见<sup>[7]</sup>。本研究旨在评估 TAI 联合碘化油化疗栓塞治疗晚期 CRC 的安全性和有效性。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2016 年 6 月至 2022 年 12 月郑州大学第一附属医院收治的 37 例接受 TAI 联合碘化油化疗栓塞治疗的晚期 CRC 患者临床资料。其中男 23 例, 女 14 例, 年龄 (56.2±8.9) 岁, 32~89 岁, 临床基线资料见表 1。所有患者及家属均签署手术知情同意书, 本研

究获得医院伦理委员会许可 (2021-KY-0911-004)。

### 1.2 术前准备

术前进行血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能、肿瘤标志物、腹盆腔增强 CT/增强 MRI 等检查 (见图 1①②③), 评估患者机体条件、肿瘤分期和病灶特征。

### 1.3 介入手术操作

患者仰卧于 DSA 检查台上, 心电图监护, 双侧腹股沟区域消毒、铺巾; 2% 利多卡因局部麻醉后, 成功穿刺右股动脉并置入 5 F 鞘管; 引入 0.035 英寸亲水性导丝和 5 F Cobra 导管 (美国 Cook 医疗公司), 经导管肠系膜下动脉或肠系膜上动脉造影显示肿瘤供养动脉及其肿瘤染色情况 (见图 2①②), 通过导管引入 2.7 F 微导管 (日本 Terumo 公司) 至肿瘤供养动脉主干, 经微导管依次推注 150 mL 5% 葡萄糖溶解的奥沙利铂 100 mg 和 0.9% 氯化钠注射液 150 mL 溶解的雷替曲塞 2~4 mg, 推注速度为 10 mL/min; 灌注完毕, 将微导管超选至肿瘤供血动脉分支, 透视下经微导管缓慢推注 10 mg 吡柔比星+碘化油 (江苏恒瑞医药公司) 乳化剂 10 mL, 直至血流呈淤滞状态 (见图 2③); 拔管, 压迫止血后加压包扎。

### 1.4 术后处理

针对患者术后栓塞综合征给予镇痛、止吐、退热、腹式呼吸训练等对症处理。术后 1 周进行血常

表 1 患者基线资料

参数	数值
性别[n(%)]	
男	23(62.5)
女	14(37.5)
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	56.2 $\pm$ 8.9
肿瘤位置[n(%)]	
直肠	15(40.6)
乙状结肠	8(21.6)
盲肠和升结肠	6(16.2)
降结肠	3(8.1)
直肠和乙状结肠交界处	4(10.8)
横结肠	1(2.7)
TNM 分期[n(%)]	
Ⅲ期	18(48.6)
Ⅳ期	19(51.4)
远处转移灶[n(%)]	
肝转移	14(37.8)
肺转移	4(10.8)
十二指肠转移	2(5.4)
骨转移	2(5.4)
膀胱转移	1(2.7)
卵巢转移	1(2.7)
术前治疗[n(%)]	
根治性切除	5(13.5)
全身化疗	21(56.8)
放疗	6(16.2)
无	5(13.5)
术前临床表现[n(%)]	
腹痛	19(51.4)
肠梗阻	17(45.9)
便血	10(27.0)
介入治疗次数[n(%)]	
1 次	23(62.2)
2 次	10(27.0)
3 次	4(10.8)

TNM 分期: 肿瘤原发灶-淋巴结-远处转移 (tumor-node-metastasis, TNM)分期

规、肝肾功能及电解质等检查,1~3 个月行增强 CT 或 MRI 评估疗效(见图 1④⑤⑥)。若患者存在肿瘤残余、复发或远处转移,则给予靶向、免疫治疗或全身化疗等后续治疗。

### 1.5 随访

采用门诊复诊或电话方式进行随访(1~3 个月/次),至患者死亡或 2023 年 3 月 1 日。

## 2 结果

37 例患者血管造影均可见瘤体内滋养动脉增粗、迂曲,肿瘤染色明显。肿瘤供血动脉主要为肠系膜下动脉(23/37)和肠系膜上动脉(13/37),也可见肝总动脉(5/37)、髂内动脉(4/37)参与肿瘤供血。

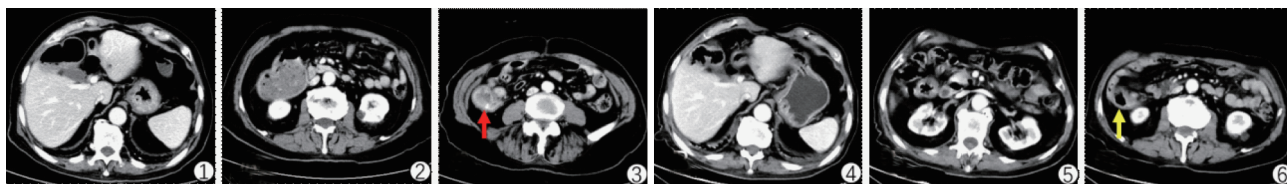
37 例患者共成功接受 55 次 TAI 联合碘化油化疗栓塞治疗,均获得成功。碘化油乳剂使用剂量为 2.9 mL(0.8~10 mL)。患者术前存在不同程度肠梗阻(17/37)和便血(10/37)等症状,术后均得到缓解或消失。术后 1、3、6、12 个月客观缓解率(objective remission rate, ORR)分别为 67.6%(25/37)、67.6%(25/37)、64.9%(24/37)、56.8%(21/37),疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 91.9%(34/37)、91.9%(34/37)、89.2%(33/37)、81.1%(30/37),见表 2。

中位随访时间为 24 个月(3~48 个月),无失访。中位无疾病进展生存期(progression-free survival, PFS)为 16 个月(2~47 个月)。患者总生存曲线和 PFS 曲线见图 3、图 4。截至末次随访,22 例患者生存,15 例死于肿瘤终末期。

所有患者随访期间血常规、肝肾功能及凝血功能等指标均无明显异常,均未发生严重术后并发症(出血、肠穿孔、肿瘤播散、异位栓塞等)。术后常见不良反应为胃肠道反应、发热、腹胀、腹痛、骨髓抑制等。参照美国不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)标准评定等级,所有患者均未出现Ⅲ/Ⅳ级不良反应,见表 3。

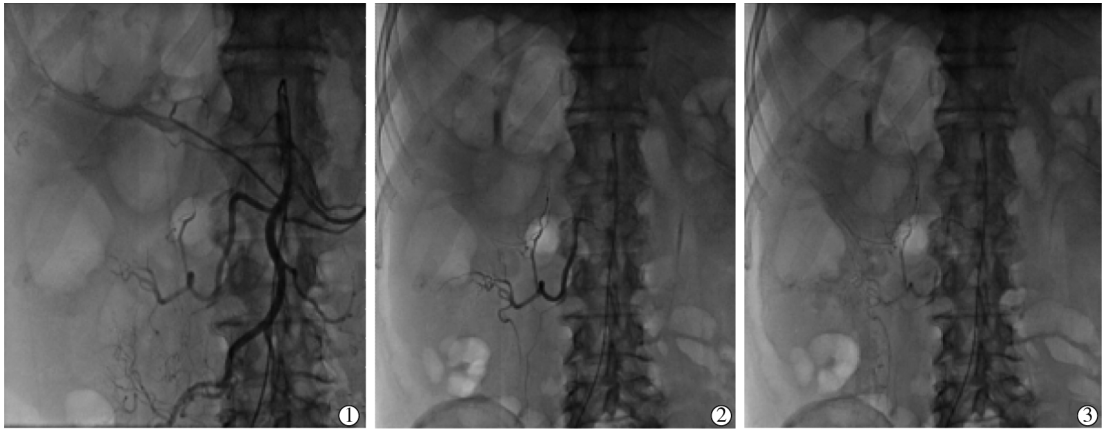
## 3 讨论

晚期 CRC 治疗方法可采用静脉化疗、放疗、腹腔热灌注或靶向、免疫疗法<sup>[8-10]</sup>。然而,静脉化疗用药时间长,许多患者对其耐受性差,且静脉给药途径导致肿瘤细胞内局部药物浓度低,难以提高疗效,总有效率仅为 20%,还存在骨髓抑制等不良反应<sup>[11]</sup>。放疗可引起放射性直肠炎、膀胱炎等,影响患



患者男,86 岁,腹泻、便秘交替出现 3 个月余:①②术前 CT 示近端回肠明显扩张;③回盲部肠壁明显增厚(箭头);④⑤2 次 TAI 联合碘化油化疗栓塞术后,患者排便逐渐恢复,3 个月复查 CT 示近端回肠管腔通畅;⑥肠壁较前明显变薄(箭头)

图 1 晚期结直肠癌 TAI 联合碘化油化疗栓塞术前影像学表现



①造影示肠系膜上动脉发出回结肠动脉参与肿瘤供血;②微导管超选择至回结肠动脉造影示肿瘤染色明显;③化疗药物灌注完毕后经微导管缓慢推注 20 mg 吡柔比星+10 mL 碘化油混合乳剂,共推注栓塞乳剂 2.5 mL,透视下可见碘化油明显沉积

图 2 动态血管造影(dynamic angiography,DA)表现

表 2 患者疗效评价

疗效	术后(月)			
	1	3	6	12
完全缓解(CR)(n)	9	10	9	7
部分缓解(PR)(n)	16	15	15	14
疾病稳定(SD)(n)	9	9	9	9
疾病进展(PD)(n)	3	3	4	7
ORR[n(%)]	25(67.6)	25(67.6)	24(64.9)	21(56.8)
DCR[n(%)]	34(91.9)	34(91.9)	33(89.2)	30(81.1)

表 3 术后不良反应[n(%)]

不良反应	CTCAE 分级				总计
	I	II	III	IV	
恶心呕吐	14(37.8)	5(13.5)	0	0	19(51.3)
发热	15(40.5)	1(2.7)	0	0	16(43.2)
腹痛	17(45.9)	0	0	0	17(45.9)
骨髓抑制	9(24.3)	1(2.7)	0	0	10(27.0)
血便	6(16.2)	0	0	0	6(16.2)
里急后重	3(8.1)	0	0	0	3(8.1)

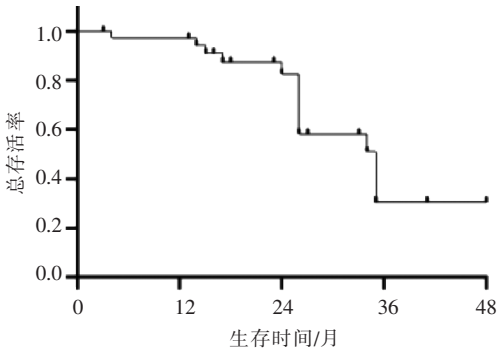


图 3 患者总生存曲线

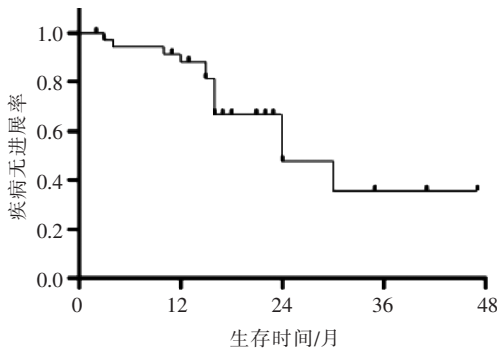


图 4 患者 PFS 曲线

者生活质量。虽然靶向、免疫疗法较静脉化疗并发症少,但治疗有效率低,相关研究报道为 11%~40%<sup>[12-13]</sup>,且部分患者仍会发生皮疹、免疫性肺炎、心肌炎等严重不良反应<sup>[14]</sup>。

恶性肿瘤往往具有丰富的血供,为血管内介入治疗创造了条件。经动脉向肿瘤内灌注高浓度化疗药物,瘤组织及周围淋巴结在首过代谢和首过提取的影响下,药物效价提高 2~20 倍,疗效提高 4~10 倍<sup>[15]</sup>,在最大限度地提高对瘤组织打击的同时,可有效降低全身组织对化疗药物的暴露<sup>[16]</sup>。灌注化疗后,超选择性栓塞肿瘤组织靶血管,阻断肿瘤组织血供,可进一步控制恶性肿瘤发生发展,缓解患者症状,降低肿瘤分期,为后续治疗创造条件。

近年来,由于对肠道等空腔脏器血管、侧支循环以及组织缺血耐受性的深入研究,介入栓塞技术在治疗原发性胃肠道肿瘤方面的应用越来越普遍<sup>[17-18]</sup>。既往空腔脏器介入治疗的栓塞材料多为明胶海绵<sup>[18]</sup>,而本研究使用的栓塞材料为碘化油,具有良好的流动性、载体性和肿瘤亲和性。碘化油作为目前最普遍应用的栓塞材料,可深入各级动脉分支水平的病

灶,导致血管内皮损伤和血栓形成,切断肿瘤供血动脉,并缓慢释放化疗药物,从而显著提升局部药物浓度和作用时间,明显增强化疗药物的抗癌作用。

CRC 作为空腔脏器,晚期原发病灶碘化油栓塞治疗安全性是非常重要的问题。碘化油栓塞免 VX2 结直肠肿瘤研究证实,碘化油栓塞结直肠肿瘤供血动脉是安全的<sup>[19]</sup>。在本研究中,未观察到严重并发症或手术相关死亡病例。碘化油化疗栓塞治疗晚期 CRC 的安全性可能与以下因素有关:①碘化油为液体栓塞剂,可在血管内流动,一方面通过血流冲刷被清除,另一方面通过毛细血管最终回流进入门静脉,在肝脏内通过巨噬细胞清除<sup>[20]</sup>;②碘化油易被正常组织中巨噬细胞所分解吸收,从而降低正常组织发生缺血坏死风险;③超选择性栓塞降低了缺血风险;④谨慎把握碘化油使用量,透视下达到血液淤滞状态即可。

TAI 联合碘化油化疗栓塞有如下优势:①动脉内化疗局部药物浓度高,用量较全身化疗少,不良反应少;②栓塞肿瘤供血动脉可阻断其供血,增加局部化疗药物作用时间;③对于伴有出血的 CRC 患者,碘化油栓塞可控制出血;④可快速缩小病灶,缓解或避免出现肠梗阻症状;⑤对于体质较差、伴有远处转移等存在手术禁忌患者,TAI 联合碘化油化疗栓塞是一种积极有效的治疗手段。

本研究是一项小样本、单中心、回顾性研究。我们下一步将开展多中心、大样本、随机对照临床试验,以验证 TAI 联合碘化油化疗栓塞治疗晚期 CRC 的安全性和有效性。

综上所述,初步证明 TAI 联合碘化油化疗栓塞治疗晚期 CRC 是安全、有效的,具有广阔的临床应用前景,为晚期 CRC 患者提供了新的治疗策略。

#### [参考文献]

- [1] 段 键,何金兰,曾 仲.结直肠癌肝转移的多学科团队治疗[J].中华消化外科杂志,2021,20:1370-1372.
- [2] 姚宏伟,张忠涛.从全国结直肠癌手术病例数据库论述结直肠癌外科诊断与治疗的规范化[J].中华消化外科杂志,2020,19:55-58.
- [3] Chakedis J, Schmidt CR. Surgical treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2018, 27:377-399.
- [4] Zellweger M, Abdelnour-Berchtold E, Krueger T, et al. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: current practice and results[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 127: 105-116.
- [5] Dwyer RH, Scheidt MJ, Marshall JS, et al. Safety and efficacy of synchronous robotic surgery for colorectal cancer with liver metastases[J]. J Robot Surg, 2018, 12: 603-606.
- [6] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US National cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events(PRO-CTCAE)[J]. JAMA Oncol, 2015, 1: 1051-1059.
- [7] 杨 晶,白 彬,徐 伟,等.晚期结直肠癌的超选择性动脉化疗栓塞治疗[J].中国介入影像与治疗学,2016,13:647-677.
- [8] Woeste MR, Philips P, Egger ME, et al. Optimal perfusion chemotherapy: a prospective comparison of mitomycin C and oxaliplatin for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in metastatic colon cancer[J]. J Surg Oncol, 2020, 121: 1298-1305.
- [9] Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: a review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Cancer, 2019, 125: 4139-4147.
- [10] Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16: 361-375.
- [11] 王克山,阮 玫,孙丽艳,等.阿帕替尼联合雷替曲塞三线治疗晚期结直肠癌患者的临床疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复, 2019, 26: 58-61.
- [12] Johdi NA, Sukor NF. Colorectal cancer immunotherapy: options and strategies[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1624.
- [13] Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: a review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Cancer, 2019, 125: 4139-4147.
- [14] 周静文,何明基,练 辉,等.免疫检查点抑制剂 PD-1 免疫相关不良反应的临床分析[J].介入放射学杂志,2021,30:29-33.
- [15] Shen Z, Wang B, Luo J, et al. Global - scale profiling of differential expressed lysine acetylated proteins in colorectal cancer tumors and paired liver metastases[J]. J Proteomics, 2016, 142: 24-32.
- [16] Peng SH, Mbarak HS, Li YH, et al. Neoadjuvant intra-arterial versus intravenous chemotherapy in colorectal cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100: e28312.
- [17] Bini R, Comolli S, Leli R, et al. A novel approach to inoperable or recurrent rectal cancer by chemoembolization: a new arrow in our quiver?[J]. Oncotarget, 2016, 7: 45275-45282.
- [18] 方世明,刘玉金,高峰.区域性动脉灌注化疗并栓塞对不能手术的恶性肠梗阻的临床应用[J].介入放射学杂志,2016,25: 120-124.
- [19] Nagamitsu A, Konno T, Oda T, et al. Targeted cancer chemotherapy for VX2 tumour implanted in the colon with lipiodol as a carrier[J]. Eur J Cancer, 1998, 34: 1764-1769.
- [20] Caine M, Chung T, Kilpatrick H, et al. Evaluation of novel formulations for transarterial chemoembolization: combining elements of lipiodol emulsions with drug - eluting beads [J]. Theranostics, 2019, 9: 5626-5641.

(收稿日期:2023-02-12)

(本文编辑:谷 珂)