

经淋巴管免疫化疗治疗淋巴转移癌

张庆凡 姜朝晖 缪建良 陆雪华 杨胜 徐林宝

摘要: 目的: 在研究经淋巴管内灌注抗癌药物和细胞因子等生物制剂治疗恶性肿瘤的效果。材料与方
法: 23 例晚期转移性癌肿和 2 例原发性恶性淋巴瘤, 对常规化疗或经动脉内化疗无效, 而采用淋巴管内灌
注治疗。结果: 淋巴管造影注药, 1 月后复查淋巴结摄片和 CT 扫描进行对比, 发现 23 例经免疫化疗的肿大
淋巴结均有缩小。结论: 经淋巴管灌注疗法对淋巴道路转移癌和恶性淋巴瘤是安全、有效的方法, 并无严
重并发症。

关键词: 癌 淋巴管 介入治疗 生物化疗

Trans - Lymphatic Infusion of Immunochemical Drugs in the Treatment of Lymphatic Metastases

Zhang Qingfan Jiang Zhaohui Miao Jianliang Yang Sheng Xu Linbao

Department of Radiology, 117hospital of PLA, Hang Zhou 310013

ABSTRACT: Purpose: To investigate the effectiveness of intralymphatic infusion of anti-
cancer agents and cytokines in the treatment of malignancy. Materials and methods: 23 patients
suffering from advanced metastatic cancers and 2 primary lymphomas, unresponsive to the
standard therapies or intra - arterial chemotherapy, were treated with lymphatic injections of an-
ticancer drugs or combination with biochemotherapy. Results: Follow - up study about one month
after the therapy, comparing with findings on lymphatic radiographies and computed tomographic
scans, revealed decrease of lymphnodes in size in 23 cases. Conclusion: This therapeutic ap-
proach proved to be an effective and safe method for the palliative treatment of advanced lym-
phatic metastases and lymphomas. The procedure was feasible without serious complications.

Key words: Cancer, Lymphatics, Interventional therapy Biochemotherapy.

近年来由于介入放射学的普遍开展, 经动
脉化疗栓塞治疗恶性肿瘤已广为应用, 并取得
较好的疗效, 但对淋巴转移癌效果差, 我院自
1996 年以来开展经淋巴管灌注免疫因子和抗
癌药物治疗淋巴转移性肿瘤 25 例, 均取得满意
效果, 现报告如下。

材料和方法

一、一般资料

晚期恶性肿瘤患者 25 例。男 16 例, 女 9

例。年龄 20 ~ 73 岁。平均 50.8 岁。非霍奇淋
巴瘤病 2 例, 继发性淋巴转移癌 23 例, 其中胃
癌 7 例、胰腺癌 3 例、子宫癌 2 例、结肠癌 4 例、
皮肤癌 2 例, 食管癌、膀胱癌、睾丸癌、肾癌术后
转移及阴道腺癌各 1 例。转移部位主要有盆腔、
腹腔、后腹膜、腹主动脉旁、腹股沟及锁骨上淋
巴结。25 例均经病理证实和影像学检查定位。
MR 检查 4 例, CT 检查 20 例, 均行 X 线淋巴造
影和超声检查。

二、方法

作者单位: 310013 解放军第 117 医院

(一) 淋巴造影 根据临床和影像学诊断提供资料, 本组 25 例均经足背淋巴管径路。先于第 1~2 趾蹼间注入亚甲蓝染色, 局麻下于足背内侧纵切皮肤约 3cm。钝性分离, 暴露淋巴管, 行淋巴管穿刺造影。造影剂采用 40% 碘化油 5~10ml, 以 0.1ml/min 的速率推注。分别摄淋巴管期片和淋巴结期片。以便复查对照淋巴管有无缩小。

(二) 淋巴管药物灌注 造影证实淋巴管、淋巴结显影良好后方可注药。腺癌用卡铂 200~300mg, 5-FU 或 FUDR 250mg; 鳞癌用卡铂 200~300mg, 平阳霉素或博来霉素 80mg。免疫制剂均为 IL-2 5×10^6 u, IFN- γ 3×10^6 u。连用 2~3 天拔管。以上药物剂量视病情增减, 1 个月后重复治疗。

三、疗效评价标准

根据淋巴造影、CT、MRI 和 US 等影像表现评价疗效, 参照全国“肿瘤药物治疗标准”完全缓解(CR)所有可见肿大的淋巴结缩小或减少至正常。部分缓解(PR)所有肿大的淋巴结最大两径乘积缩小 50% 以上。稳定(S)所有肿大的淋巴结两径乘积缩小 25% 以上但 <50%。恶化(P)所有肿大的淋巴结两径乘积增大 > 25% 以上。

结 果

一、临床观察

治疗前有锁骨上、腹股沟等浅表淋巴结肿大 16 例, 治疗后 1 月内均见变软, 缩小或全部消失, 疼痛缓解。2 例单侧下肢水肿经淋巴管灌注治疗 1.5 个月后水肿消退。2 例盆腔、腹股沟淋巴结肿块粘连, 单侧下肢屈曲 $70^\circ \sim 80^\circ$ 不能伸直, 经淋巴管灌注治疗 2 个月后能完全伸直。1 例皮肤癌双足跟部均有菜花样癌灶和经久不愈的癌性溃疡, 经淋巴管免疫化疗 2 个月后癌灶萎缩脱落, 溃疡完全愈合。1 例阴道癌经淋巴管介入治疗后获得 II 期手术治疗机会。16 例后腹膜淋巴结转移所致的严重腰背部疼痛, 治

疗后完全缓解 14 例。2 例缓解后短期内复发。

二、影像学观察

所有病例均有治疗前后的淋巴造影和 CT 片对比观察。25 例中 CR 3 例占 12%, PR 15 例占 60%, 稳定 5 例占 20%, 恶化 2 例占 8%, 总有效率为 72%。其中 1 例皮肤癌颈部、锁骨上、腹股沟、盆腔多个肿大淋巴结相互融合, 其中腹股沟最大的淋巴团为 $70. \times 3.0$ cm (图 1), 治疗后缩小至 2.1×1.0 cm (图 2); 治疗前颈部、锁骨上淋巴结明显肿大, 数目增多 (图 3), 经淋巴管化疗 1 月后淋巴造影复查对比, 淋巴结明显缩小、数目减少 (图 4)。1 例胃癌术后 CT 扫描检查, 后腹膜、主动脉旁多个淋巴结肿大 (图 5), 经淋巴管化疗后淋巴结明显缩小 (图 6)。

本疗法常见的并发症有术后发热, 疼痛, 恶心呕吐等不良反应。少见的并发症有下肢淋巴管炎 3 例, 小腿皮肤溃疡 2 例。白细胞短期下降 16 例, 但最低值不低于 $3 \times 10^9/L$ 。

随访观察 1~15 个月, 5 例死亡, 平均生存 8 个月 (6~14 个月); 20 例健在, 已平均生存 10 个月 (2~15 个月)。

讨 论

如何提高晚期恶性肿瘤的治疗效果, 一直是临床工作者研究的重要课题。影响多数癌症患者的生存期, 常常不因原发癌而是因广泛转移所致。原发癌可经手术或放疗给予根治, 但一部分早癌往往先有淋巴道或血行转移。如皮肤、口腔粘膜的鳞癌, 几乎全部由淋巴道转移, 子宫颈鳞癌、肺鳞癌常在早期即有淋巴道转移, 各种腺体上皮癌、胃和结肠癌的早期也是经淋巴道转移。生殖系统的肿瘤多有盆腔和腹膜后淋巴结转移。淋巴道转移又与癌细胞的恶性程度相关^[1], 如分化不良的外阴癌淋巴结转移率高达 62%, 直径 > 8cm 的恶性肿瘤转移率为 50%~90%。

淋巴造影术除应用于诊断外, 还可作为一



图 1 皮肤癌淋巴造影显示腹股沟、盆腔内多个淋巴结肿大,融合成团



图 2 同上例经淋巴管免疫化疗 1 个月后淋巴结明显缩小近于正常



图 3 皮肤癌颈部锁骨上淋巴结明显增大,数目增多



图 4 同上例经淋巴管化疗 1 个月后第二次淋巴造影对比检查,淋巴结明显缩小,数目减少



图 5 胃癌术后腹部 CT 扫描显示腹主动脉旁多个淋巴结肿大(箭头)

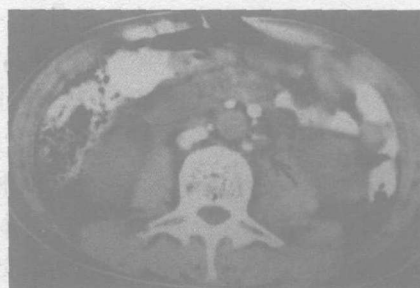


图 6 同上例经淋巴管生物化疗 1 个月后 CT 片复查对比淋巴结明显缩小,内有碘油存留(箭头)

种治疗的方法和途径。虽经多年的实验和研究,但未能推广应用,其原因除技术因素外更重要的是对淋巴系统在肿瘤诊疗中的地位和作用还

未被人们所认识。由于 CT、MR 的进展,有些学者对淋巴造影 (LG) 检查持否定态度, Ginaldi^[2] 1981 年对宫颈癌盆腔淋巴结转移在 LG 和 CT

的表现作了对比研究, LG 的敏感性较高, 能发现 <1.5cm 的转移淋巴结, 其准确率为 57% ~ 87%。1994 年 Fernando 对 103 例宫颈癌行 LG 和 CT 对比检查, 结果有 15.5% 的转移淋巴结仅能在 LG 上发现, 而 CT 上未显示。这是经淋巴管免疫化疗的先决条件。Chiappa 采用 ^{131}I 及碘化油经淋巴管灌注治疗 20 例妇科恶性肿瘤, 术后发现淋巴结明显萎缩, 实质消失、结构破坏, 癌细胞已退化或消失。徐同株^[5]用抗癌药作淋巴管灌注有一定疗效。本组 25 例采用经淋巴管灌注免疫因子与抗癌药联合化疗, 有效率达 72%

近几年由于肿瘤免疫学的迅猛发展, 免疫因子治疗已成为治疗肿瘤的第四种模式。Cortesina^[6]经乳突尖部软组织内注射小剂量 IL-2, 行间接淋巴管治疗头颈部复发的鳞癌有效率为 60%。Pizza^[7]对 7 例常规化疗无效的晚期转移癌行淋巴管内灌注 IL-2 和 IL-2 激活的周血淋巴细胞 (PBL), 取得 4 例 CR, 3 例 PR 的好成绩。

文献报道, 某些抗癌药物如 CTX, 5-FU 等在一定剂量下不会抑制 IL-2 的活性及 IL-2 诱导的 LAK 细胞的活性, 且联合用药有协同抗癌作用。经淋巴管灌注 IL-2 等免疫因子不仅对淋巴通路上的病变有效, 而且 IL-2 注入淋巴组织后能激活淋巴细胞使之增殖, 并增强人体抗癌免疫系统功能, 对全身转移灶细胞变有杀伤作用。曹雪涛^[8]提到向淋巴结内注射 IL-2 可使转移灶迅速缩小, 提示经淋巴管内注射 IL-2 可能是有效的治疗途径。本组资料证明经淋巴管免疫化疗可取得较好的效果, 且有用药剂量小, 副作用轻等优点。不失为淋巴转移癌可取的治疗方法。

经淋巴管免疫化疗后, 评价疗效的客观标准主要借助于淋巴造影和 CT 观察治疗前后淋巴结的大小、数目、及形态轮廓和密度的变化。因此对正常淋巴系的解剖、淋巴结的分布应有所认识, 正常淋巴结多为圆形或椭圆形, 长径 0.1 ~ 2.5cm, 横径为 0.05 ~ 1.5cm 不等^[11]。但

胸、腹部正常淋巴结多在 1.0cm 以下, 大于 1.5cm 应视为肿大。癌变的淋巴结常常肿大, 密度不均, 轮廓不整, 可见淋巴结数目增多。经治疗后淋巴结数目减少, 体积缩小, 密度趋向均匀, 轮廓趋向规整。

并发症的预防, 术后发热、疼痛、恶心呕吐及淋巴管炎可能与碘油和抗癌药用量和推注速度有关。小腿皮肤溃疡与癌肿侵犯、阻塞淋巴道或注药速度过快致抗癌药外溢有关。术前应用枢复宁等止吐剂可预防胃肠道不良反应。选用对软组织低毒性的化疗药物, 减慢注药速度, 抗癌药物注完后再注入少量生理盐水冲洗淋巴管可预防和减少并发症。

总之, 本疗法的适应证为淋巴转移癌和恶性淋巴瘤。经淋巴管灌注免疫因子与抗癌药物联合治疗淋巴转移癌和恶性淋巴瘤是一种安全有效的新疗法, 为抗癌治疗开辟了一条新的治疗途径。

参考文献

1. 刘执玉. 淋巴学. 北京: 中国医药科技出版社. 1995. 408.
2. Ginaldi S, Wallace S, Jing BS, et al. Carcinoma of the Cervix: Lymphangiography and computed tomography. *AJR*, 1981, 136: 1081.
3. Fernando IN, Moskovic E, Fryalt T, et al. Is there still a role for Lymphography in the management of early stage carcinoma of the cervix? *BJR*, 1994, 67: 1052
4. Chiappa S, Uslanghi G, Bona Bonadonna G, et al. Combined (Testicular and foot lymph - angiography in testicular carcinomas. *SGO*, 1966, 123: 10
5. 徐同株. 经淋巴管介入治疗淋巴瘤的初步研究. *中华医学杂志*, 1995, 75: 29
6. Cortesina G, De STetani A, Giovarelli M, et al. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with low doses of interleukin - 2 injected perilymphatically. *Cancer*, 1988, 62: 2482.
7. Pizza G, Viza D, De Vinci C, et al. Intra - lymphatic administration of interleukin - 2 (IL - 2) in cancer patients: a pilot study. *Lymphokine - Res*, 1988, 7: 45.
8. 曹雪涛. 白细胞介素 2 的基础与临床. 北京科技出版社, 第一版, 1990. 165.