

动脉灌注化疗并栓塞治疗中晚期恶性肿瘤 935 例临床疗效及并发症分析

高中度 茅爱武 邵维城 徐志明 王月芹 张丽君 范 红

摘要:目的:为总结动脉灌注化疗合并栓塞术治疗各种中晚期恶性肿瘤的临床疗效以及并发症发生的原因。材料与方法:采用回顾性临床总结过去 6 年中 935 例各种中晚期肿瘤,共进行动脉插管化疗药物灌注 2715 例次,肿瘤供血动脉栓塞 675 例次,所用化疗药物一般 2~3 联,所用栓塞剂为 40% 碘化油 5~20ml 以及明胶海绵碎屑。结果:935 例病人 CR113 例,PR201 例,MR288 例,SD241 例,PD92 例,总有效率(CR+PR+MR)为 63.2%。栓塞后综合征发生率为 6.6%。结论:经皮穿刺肿瘤供血动脉插管化疗药物灌注及栓塞术对中晚期恶性肿瘤的疗效肯定。

关键词:动脉 化疗 栓塞 中晚期恶性肿瘤 并发症

Analysis of Clinical Therapeutic Effectiveness and Complication of Combined Therapy by Arterial Perfusion and Embolic Therapy in the 935 Cases with Middle and Late Stage Malignant Tumours.

Gao Zhongdu, Mao Aiwu, Shao Weicheng, et al. Shanghai St. Luke's Hospital (200050)

ABSTRACT: Aim: To summarize the clinical therapeutic effectiveness, the rate and the cause of complication in the various middle and late stage malignant tumours, using combined treatment of arterial perfusion chemotherapy and embolization.

Materials and Methods: Through retrospective clinic summary in the past 6 years, 935 cases of middle and late stage malignant tumor were given 2715 times of arterial perfusion chemotherapy, 675 times embolic therapy. Combined 2~3 kinds chemotherapeutic drugs were given. The embolizers were consisted of 40% iodized oil 5~20ml and fragments of gelfoam. Results: In the 935 cases, there were CR 113, PR 201, MR 288, SD 241 and PD 92. The effective rate was 63.2% (CR+PR+MR). In this group, 876 cases survived for 3 months; 668 cases for 3~6 months; 476 cases for 6~12 months; 238 cases up to 1~2 years; 116 cases reached more than 2 years. The incidence rate of serious complication was 1.92% (18/935) by calculating the number of the patients; 0.66% (18/2715) on the basis of arterial intervention therapy. The incidence rate of embolic syndrome was 6.6%. Conclusion: The therapeutic effectiveness of combined therapy of intraarterial perfusion chemotherapy and embolic therapy in the middle and late stage malignant tumours is significantly higher than intravenous chemotherapy. Part of got chances to be operated again. Some proportions of complication and side reaction may occur so that emergency treatment should be ready at hand.

作者单位: 200050 上海市同仁医院

Key words: Artery, Chemotherapy, Embolism, Middle and late stage malignant tumor, Complication

经股动脉插管肿瘤供血动脉造影诊断、灌注化疗和栓塞治疗各种晚期恶性肿瘤是一项日趋普遍开展的成熟的诊疗技术,其临床价值已得到肯定。我院自 1992 年 4 月 1998 年 4 月采用动脉内灌注化疗及栓塞术治疗各种中晚期恶性肿瘤共 935 例,取得较好的临床疗效,也总结了副作用及并发症,现报告如下。

材料和方法

一、病例资料

935 例中男性 649 例,女性 286 例,年龄 16~87 岁,中位年龄 58 岁。原发性肝癌 216 例,其中合并胰腺及后腹膜淋巴结转移 94 例;支气管肺癌 253 例,其中合并纵隔淋巴结转移 171 例;胃癌 174 例,其中合并肝转移 21 例;食管癌 48 例,合并肝转移 22 例;胰腺癌 54 例,合并肝转移 7 例;结肠癌 96 例,其中合并肝转移 26 例;乳腺癌术后肺转移 12 例;卵巢癌 10 例;肾癌 9 例,其中 2 例肝转移,2 例肺转移;甲状腺癌术后肺转移 6 例;脑胶质瘤术后复发 16 例;溶骨性骨肉瘤肝转移 9 例;恶性黑色素瘤 3 例;恶性淋巴瘤 3 例;膀胱癌 8 例;前列腺癌 3 例;精囊癌 1 例;宫颈癌 5 例;大网膜癌 3 例;胆总管壶腹部癌 8 例;胆管癌 4 例。在接受本疗法前,935 例中有 721 例已行手术治疗,541 例进行过不同疗程的静脉化疗,332 例进行了不同剂量的放疗,612 例接受过中医中药治疗,仅 214 例发病以来以本法为首选治疗。所有病例发病后经 B 超、CT、MRI、胸片、活检、手术病理明确诊断。其中 II 期 116 例,IIIa 期 349 例,IIIb 期 253 例,IV 期 217 例。

二、治疗方法

均以 Seldinger 技术进行一侧股动脉穿刺插管,然后将导管尖端超选至肿瘤或转移灶的供血动脉进行造影,明确病变的区域,病变大小

及血供程度,如肝癌超选至肝固有动脉,肺癌插至支气管动脉,肾癌插至肾动脉,卵巢癌插至髂内动脉,胃癌插至胃左动脉,胰腺癌插至胃十二指肠动脉等。然后依据原发肿瘤病理类型及病人血象、肝肾功能选择化疗药物沿导管注入,一般为 2~3 联为宜,如表阿霉素 30mg + 卡铂 300mg + 5-FU 1000mg 或长春地辛 4mg + 丝裂霉素 20mg + 羟基喜树碱 6mg,脑瘤病人采用威猛 (VM26) 100mg。每例病人每次介入均沿导管灌注重组白细胞介素 2 30~50 万 U。每 3~4 周动脉插管灌注 1 次,肝、肺、脾、盆腔、肾等部位肿瘤在选择至供血动脉灌注化疗药物后依病变范围及血供大小,将 5~20ml 不等 40% 碘化油以 5-FU 或丝裂霉素乳化(油水比例为 1:1)经导管于电视追踪下缓慢注入,油乳随血流填滞于病变血管床栓塞病灶;也可用外科止血明胶海绵剪成碎屑于造影剂中沿导管注入栓闭肿瘤血管和供血动脉,完成栓塞后即造影复查,了解病变内油乳存留程度及供血动脉栓塞程度。对于再次介入治疗者,如复查造影显示原病灶或转移灶完全姑息,造影未再染色,则仅行常规剂量灌注化疗,如病变部分控制或有新转移灶出现,则灌注化疗后再行栓塞。

结 果

本组 935 例病人共进行动脉插管灌注化疗 2715 例次,最多 1 例 19 次,最少 1 次,平均每例 2.9 次;共进行肿瘤供血动脉栓塞病人 312 例,栓塞 675 次,最多 7 次,最少 1 次,平均每例栓塞 2.16 次。本组有 56 例经动脉灌注化疗及栓塞术后肿瘤明显缩小,因而获得二次手术切除的机会。

一、生活质量改善

经本法治疗后多数病人自觉症状明显改善,其中食欲增加 716 例,占 76.5%;体力增加

624 例, 占 66.7%; 体重增加 676 例, 占 72.2%; 睡眠改善 429 例, 占 45.8%; 疼痛减轻 211 例, 占 55.2%。

二、癌性症状改善

169 例合并胸水者经治疗后胸水明显减少或消失; 92 例并发腹水者有 54 例腹水明显减少, 腹胀减轻, 腹围缩小; 54 例癌性梗阻性黄疸经治疗后黄疸减退, 甚至消失。

三、肿瘤体积变化

判断标准为完全缓解 (CR - 所有病变完全消失并维持 4 周以上), 部分缓解 (PR - 肿瘤病灶最大垂直两径乘积缩小 $\geq 50\%$, 并维持 4 周以上), 好转 (MR - 肿瘤缩小 $\geq 25\%$, 但 $< 50\%$), 稳定 (SD - 肿瘤缩小或增大 $> 25\%$) 和恶化 (PD - 肿瘤增大 $\geq 25\%$, 或出现新病灶)。本组 935 例中, CR113 例, PR201 例, MR288 例, SD241 例, PD92 例。总有效率 (CR + PR + MR) 为 63.2%。详见表 1

表 1: 治疗后瘤体变化情况

| 肿瘤类型 | 例数 | CR | PR | MR | SD | PD | (CR + PR + MR) % |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------------|
| 肝癌 | 216 | 29 | 36 | 65 | 56 | 30 | 60.1 |
| 肺癌 | 253 | 32 | 69 | 83 | 42 | 27 | 72.7 |
| 胰腺癌 | 54 | 4 | 11 | 13 | 18 | 8 | 51.8 |
| 结肠癌 | 96 | 12 | 17 | 35 | 22 | 10 | 66.6 |
| 胃癌 | 174 | 18 | 42 | 48 | 46 | 20 | 62.0 |
| 食管癌 | 48 | 5 | 13 | 10 | 14 | 6 | 58.3 |
| 乳腺癌 | 12 | 1 | 3 | 3 | 3 | 2 | 85.4 |
| 卵巢癌 | 10 | 2 | 2 | 1 | 3 | 2 | 50.0 |
| 黑色素瘤 | 3 | | 1 | 1 | 1 | 0 | 66.6 |
| 肾癌 | 9 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 55.5 |
| 骨肉瘤 | 9 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 55.5 |
| 膀胱癌 | 8 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 62.5 |
| 精囊癌 | 1 | | | | 1 | 1 | 0 |
| 甲状腺癌 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | | 50.0 |
| 淋巴瘤 | 3 | | | 1 | 1 | 1 | 33.3 |
| 脑癌 | 16 | 3 | 2 | 3 | 5 | 1 | 50.0 |
| 前列腺癌 | 3 | | | 1 | 1 | 3 | 33.0 |
| 宫颈癌 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 60.0 |
| 壶腹癌 | 4 | 1 | | 1 | 2 | 0 | 50.0 |
| 大网膜癌 | 1 | | | | 1 | 0 | 0 |
| 胆管癌 | 4 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 50.0 |
| 合计 | 935 | 113 | 201 | 227 | 227 | 117 | 63.2 |

四、病人生存时间

935 例中经此法治疗后生存时间明显延长, 生存 3 个月以内者 876 例, 3 ~ 6 个月者 668 例, 6 ~ 12 个月 467 例, 1 ~ 2 年 238 例, 2 年以上者 116 例。

五、并发症

严重并发症有: 股动脉穿刺点撕裂经外科修补 1 例; 导引钢丝折断, 软头留置股动脉侧支 1 例; 造影剂迟发性过敏反应致休克 3 例; 膀胱癌髂动脉内栓塞致臀部表浅肌肉坏死 1 例; 支气管动脉栓塞致肋间动脉受累后出现肩背部皮肤坏死 4 例; 肝动脉栓塞术后 2 天因肝肾功能衰竭死亡 2 例; 锁骨下动脉插管致颈部血肿 2 例; 肾动脉栓塞术后发生败血症 1 例; 肿瘤合并冠心病行灌注化疗致室性心动过速 3 例。总之, 严重并发症发生率以病数计为 1.92%, (18 例/935 例), 按介入操作例次计为 0.66% (18 例/2715 例) 一般并发症有: 穿刺点局部血肿 5 例, 局部感染 6 例; 夹层动脉瘤形成 2 例; 靶动脉血管痉挛 15 例。栓塞后综合征 61 例, 占 6.6%, 主要表现为疼痛, 最长一例达 6 周以上并需间歇应用吗啡止痛; 肝动脉栓塞肝酶谱改变 35 例。发热几乎均为非感染性, 占栓塞病例的 82.2%, 亦是栓塞综合征表现之一, 或标志肿瘤迅速坏死。区域化疗的全身性影响, 如白细胞减少、恶心呕吐等也与所使用的药物和剂量的不同有关, 一般对症治疗均可缓解。明显与药物有关的副作用还有损伤相邻的正常组织, 本组因用丝裂霉素造成胃溃疡 2 例; 因表阿霉素致心肌梗死 1 例, 室性频发早搏 2 例; 左腿软组织肉瘤用表阿霉素后出现局部溃疡 1 例。

讨 论

一、动脉灌注化疗的特点

肿瘤局部接受高浓度的化疗药物, 量大且集中, 疗效高。据报道经动脉灌注化疗较静脉化疗局部浓度增高 5 倍, 在一定范围内, 杀伤肿瘤细胞的作用呈浓度依赖性, 即肿瘤内药物浓度增加 1 倍, 杀伤癌细胞的数量可增加 10 ~ 100

倍。由于直接将药物灌入肿瘤供血动脉,还可减少与血浆蛋白结合,也可明显提高疗效

二、动脉栓塞的特点

由于肿瘤血管的解剖学特点,碘化油可选择性沉淀在肿瘤组织内,除了具有动脉末梢栓塞外,还能携带化疗药物至靶器官,造成肿瘤区域化疗药物的高浓度,长期滞留,缓慢释放,而明胶海绵则确切地阻塞肿瘤供血动脉。目前多主张采用动脉末梢栓塞和“夹心面包”法栓塞。据 Konno 等报道^[3],运用碘药乳剂治疗肝癌 95% 肿块缩小, 80% 病人 AFP 下降,本组瘤体缩小率为 63.2%。

三、并发症的特点

选择施行治疗的动脉,必须了解治疗所包括的肿瘤范围,并同时包括多大范围的邻近正常器官,特别是肌肉、胃肠道和神经组织等易受损器官或组织,治疗开始前即能清楚的了解到可避免同时受损的正常器官,栓塞治疗时明显的副作用主要与栓塞的的阻断平面有关,栓塞物的颗粒越小,肿瘤坏死和栓塞后综合征越明显。文献报道栓塞引起的死亡为 2%,严重副作用至少达 6.6%,轻微副作用约为 16%^[3],与本组相近。栓塞常见的副作用有:(1)疼痛:通常在治疗后即刻或几小时后出现,大多 3~5 天内消失。(2)发热:在栓塞的第 1 天体温升高达 39℃,并持续 3~4 周。这是由于肿瘤坏死所致,不需要特殊治疗。(3)恶心和呕吐:在栓塞后几乎都有恶心和呕吐,大多在栓塞后即刻出现或最迟在 4 小时内出现。通过预防应用强止吐剂(如在栓塞前 5 分钟静注枢复宁 4mg)可以使 2/3 以上病人无此反应或至少减轻反应强度

^[5]。(4)胃肠道副作用:部分与所用药物的类型和剂量有关。(5)其他的临床症状:在栓塞术后可出现反射性胸腔积液,其积液量常规情况下不需穿刺抽液。而腹部栓塞术可发生反射性麻痹性肠梗阻,大多仅持续几小时缓解。(6)黄疸:在阻塞性黄疸病人应慎用栓塞术,因为在这些病人可出现迟发性缺血性肝坏死^[7]。在进行盆腔栓塞时首先要保护的是肌肉和神经组织,此时同时动脉内灌注可的松可以减少副作用并增加疗效。

参考文献

1. 韩镜主编,肿瘤化疗预防及药物治疗,北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:707.
2. 张志文主编. 恶性肿瘤化学治疗学. 上海,上海科技出版社,1981:380.
3. Konno T, Atkins MB, Beg MH, et al. Effect of arterial administration of high molecular weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: A preliminary report. Eur. Cancer Clin Oncol. 1983; 19: 1035.
4. 李琴豪,何晓峰,黄信华,等. 肝转移瘤的动脉造影表现及介入性化疗效果评价. 实用放射学杂志, 1992; 8:74.
5. 李麟荪主编. 临床介入治疗学. 南京:江苏科学技术出版社 1994:116.
6. Osamu M, Masmi K, Jun YK, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology, 1998; 188: 79.
7. 程广源,许良,李国琪等. 经导管肝动脉化疗及栓塞术治疗不能切除的原发性肝癌(附 79 例报告). 中国肿瘤临床,1994;31:187.

《介入放射学杂志》即将转为正式期刊