

植入型药盒在肿瘤治疗中的应用

贾雨辰 成栋 田建明 王振堂 邱如 翁是伟

癌肿是人类的大敌,全球每年发病人数为 690 万,430 万为此而丧生,中国年发病人数为 125 万,90 万死亡。中晚期癌肿常规化疗的效果极差。副作用大;经动脉灌注抗癌药(TAI)的疗效虽好,但需多次反复穿刺插管,且计划性较差,为克服这些缺点,近几年,皮下植入型药盒系统,引起人们的关注。

一、实体瘤化疗的演进

传统的口服或静脉内用药对早期癌肿效果较好,但对晚期肺癌、消化道癌肿,特别是肝癌,现已证实,全身化疗无效;而动脉内药物灌注可大大提高局部血药浓度和治疗效果,1970 年 Watkin 首先手术中插管对肝癌作肝动脉化疗,其后采用 Seldinger 技术对肝癌等实体瘤实行 TAT 或化疗栓塞(TACE),取得令人瞩目的成绩。植入型药盒于 1972 年 Blacksher 首先试用于临床治疗转移性肝癌,但因其体积大(9cm),重量高(200g),价格贵(3000 美元),且结构复杂,难以推广应用。1981 年美国 JAMA 杂志,率先发布用小型埋入式药盒治疗肝癌的消息。其后,国内外厂商相继生产出体积小、重量轻、价格低廉的新产品。Sheen^[1]总结了 16 年,2000 余例晚期癌肿动脉内化疗的演变,从早期术中植放的体外导管转变为体内植入式导管;输液泵由弹簧机械驱动改进为精密的电池、电脑控制,都有很大的进步。随着介入治疗技术的不断提高与普及,预计植入型药盒将会在癌肿治疗中发挥更积极的作用,造福于广大患者。

二、药盒(囊)的类型和名称

80 年代初期,小型植入式药盒(Implanted reservoir)初试于临床。其后有植入式导管药盒系统(Implanted port-catheter system, PCS),植入式药盒系统(Implantable port system, IPS)和

全埋入式药物输注装置(Implantable Drug Delivery System, DDS),以及 Arai^[2]提出的低剂量间歇性动脉内灌注疗法和 1995 年 Minoyama^[3]报告的重复性动脉内灌注化疗(RAIC)等,都是经植入药盒进行治疗的(以下简称 DDS)^[4]。

常用的 DDS 分两大类,一类是带动力泵的 Infused 灌注泵药盒,体积大,需开腹放植,现已很少应用;第二类为不带泵的药盒,在国际市场上,以德国 Braun 公司生产的 Implantofix 最为行销,其他有日本生产的 Infuse-A-Port 和瑞士的 Port-A-Cath 等。Implantofix 的体积小(直径 24~36mm×高度 9.8mm)重量轻(3.5~7.5g),连接导管的外径小(1.4mm~1.7mm)而内径较粗(0.8mm~1.1mm)便于插管容易推注。其他产品的药盒,如 Infuse-A-Port 药盒的大小为 38mm×14mm,重 20g;导管外径 2.3mm(7F),内径为 0.6mm,目前国内亦有类似产品问世。DDS 的结构分药盒(囊)和导管两部分,药盒呈圆盘状,由聚砜、硬塑料、不锈钢或钛钢制成,其中央有厚的硅橡胶隔膜,以便穿刺灌注药液,一般能经受 2000~3500 次穿刺,而不致泄漏,但推注压力过高(超过 30~50Pai)或用普通针头穿针,会损害药盒。

三、药盒的放植技术

以往多由外科医生剖腹分离肝动脉,在直视下,插管并连接埋植药泵。随着介入放射学的发展与普及,现在多数医院已由放射介入医生在电透下,经皮穿刺左锁骨下动脉放植药盒,李彦豪、罗鹏飞^[5]教授率先在国内开展,其操作方法如下。

(一)、器材 18G 穿刺针,5FCobra 导管,150cm 长的交换导丝。Braun 公司的 Implantofix 药盒和外径为 1.9mm,长度 70cm 的导管。

作者单位:200433(上海)第二军医大学长海医院

(二)、操作技术 穿刺点在左锁骨中外 1/3 下 2cm 处,向水平或向上方向穿入,一般均可成功。近来,Hiromchi 介绍在 B 超引导下穿刺插管。穿入动脉后,按常规插入导丝、导管至靶动脉,进行造影和化疗栓塞,然后更换留置导管作超选、固定。于穿刺点下,切开皮肤埋植药盒,在通过皮下隧道与留置导管连接,小心选紧接头,试注肝素盐水于药盒,确认无渗漏,即将药盒放入囊腔缝合皮肤。如锁骨下动脉穿刺失败,可改行股深动脉穿刺埋植药盒。

四、给药方法

不同部位、不同类型肿瘤的药量、方法各不相同,基本方法分两种。

(一)、大剂量团注法 (one shot) 按常规 TAI,一次性快速注射使肿瘤区保持高浓度抗癌药。如 MMC10~30mg 以生理盐水稀释至 1mg/1ml 的浓度,快速推注,但压力不宜过高。鉴于单纯抗癌药对肝癌的疗效不佳,可在抗癌药中加入碘化油或用含药微球进一步提高治疗效果。

(二)、输注法 将抗癌药稀释至 50ml,接外用输注泵用 Huber 无创针头,经皮穿刺至药盒缓缓输注。所用输注泵有国产的 YBDS—031 微电脑输注泵;贝郎公司的 Infusomat fm 容积输注泵和 Perfusor fm 针筒输注泵;另一种为日本生产的 Infusor R—INF,用于电池作动能的微电脑输注泵,其容量为 45ml,流速为 0.1~6ml/h,输注量 1~144ml/d,5—Fu 0.25g/10ml 浓度,0.5~1.0g/d 或 FuDR 0.25g/10ml 浓度,0.25~0.5g/d,10~20g 为一疗程。Arai^[6]对 42 例转移性肝癌取三联用药低剂量间断性治疗,5—F 330mg/m²/1w, ADM20mg/m²/4w, MMC 2.7mg/m²/2w;另 14 例采用 5—Fu 330mg/m²/1w, EPIR 20mg/m²/2w,总有效率为 81%,中位生存 12.5 月。

根据临床对照试验,持续性动脉内药物灌注的疗效高于大剂量团注疗法。

五、适应证与禁忌证

DDS 化疗适用于头颈、胸、腹部全身各系统的恶性肿瘤,常用的是肝癌,导管宜尽量超

选至靶动脉,如不能超选至肝固有动脉以远,应采用钢丝圈栓塞胃十二指肠动脉,以减轻胃肠道反应;对肺癌和食管癌应先超选作靶动脉的药物灌注,但因其靶动脉较细小,难于超选固定,可将导管头端放置于开口之上的主动脉内,定期灌注药物;对于前列腺癌、膀胱癌和妇科肿瘤为减少侧支供血,宜先行健侧髂内动脉栓塞;对胰腺癌和腹腔转移的病例应作腹主动脉或腹腔内灌注。

本疗法除严重肝、肾功能衰竭和恶液质外,无绝对禁忌证。

六、DDS 的疗法

(一)肝癌 多年的实践证明,中晚期肝癌的全身化疗无效,TAI 的效果也很差,1 年生存率在 8.8%~20.5% 之间,平均生存半年。Iwaiya^[7]对 68 例晚期肝癌,因范围广泛或有肝硬化不适于作 TAE 而行 DDS 治疗,一组仅用表阿霉素,一组为 5 联用药,部分用了碘化油,总有效率为 25%,平均生存 398.9 天,1、2 年生存率为 45% 和 17%,作者认为不仅有效,且可改善患者的生活质量。

Sakat^[8]用 DDS 装置治疗 61 例肝癌,先灌注 DDP 加碘化油,再持续灌注 DDP60 分钟,平均 13.9 次,有效率为 31.1%,AFP80% 下降,4 例门脉癌栓均消失,1、2、3 年生存率分别为 56%, 25% 和 20%,其结果明显高于团注性化疗。Minoyama^[9]用 DDS 对 114 例原发性肝癌进行了治疗,其中 97 例用 ADM+碘化油,17 例为单纯抗癌药化疗,有效率分别为 39.2% 和 17.6%。总的 1、3 年生存率为 55% 和 21.2%,认为碘化油是影响预后的主要因素。Shimamura 对 92 例肝癌术后的病例行 DDS 预防治疗^[10],并与 78 例肝癌术后未作治疗的比较,前者的 1 年生存率较高,但无统计学意义。放植 DDS 后 1、2 年的导管通畅率为 80.3% 和 44.1%。

(二)DDS 在胸部癌肿的应用 由于肺癌主要的供血动脉(支气管动脉)较细小,难以插管固定,故以往应用 DDS 的不多。1995 年 Shinozaki^[11,12]先后撰文,应用新型的 DDS 治疗肺癌的评价,对超选插管技术,肺癌不同血供和支

气管动脉、内乳动脉、肋间动脉以及锁骨下动脉的分支甲状颈干等进行了深入地研究。

Driesen^[13] 利用植入式 Port - A - Cath, 将导管接入胸腔灌注 γ - IFN 治疗 29 例胸膜恶性间皮瘤, 对癌性胸水有很好的疗效。

(三) 盆腔肿瘤 Nakamura^[14] 首先应用 DDS 装置治疗前列腺癌, 先作对侧髂内动脉栓塞, 然后再经股动脉或锁骨下动脉插管放置药盒。21 例均在门诊治疗, CDDP 和 ADM 各 10ml 溶于生理盐水, 采用 21 号 Huber 针头经药盒推注 10 分钟, 每周一次, 4 次为一疗程, 直至出现药物毒性或导管堵塞, 至少经 8 次治疗, 肿瘤缩小 > 50% 的占 51% ~ 89%, 平均 65.6%。完全缓解 6 例 (28%), 部分缓解 13 例 (62%), 21 例 C、D 级前列腺癌的有效率是 90%, 明显高于全身化疗 4% ~ 43% 的有效率。

Delaloye^[15] 采用 Port - A - Cath 药盒作腹腔内灌注输药液, 治疗 24 例晚期卵巢癌, 化疗药物为卡铂 300mg/m² 每周一次, 残留病变的中位生存期为 27.4 月, 而巨块肿瘤中位存 8 个月。

(四)、头颈部肿瘤 头颈部肿瘤的动脉内化疗已有 30 余年的历史, 终因植管困难、并发症多而不能广泛开展。DDS 的出现, 又重新引起了人们的兴趣。Eckardt^[16] 对 11 例头颈部晚期或复发行 DDS 治疗, 结果显示患者耐受性好、疗效高、副反应轻, 是一种较好的保守疗法。

七、并发症

并发症的发生率与药盒装植部位和方法有关。开腹手术的创伤大, 并发症相对较高。Curley^[17] 于外科手术下对 180 例行 DDS 治疗, 早期并发症为 5.5%, 晚期并发症为 28.8%。张晓华行剖腹植入 DDS66 例, 除抗癌药物引起的骨髓抑制和恶心呕吐外, 29 例 (43.9%) 有以下并发症: 腹痛 15.2%, 堵管或血管闭塞 7.5%, 药盒泄漏 6.1%、血肿 4.5%, 尚有药盒感染和导管移位等。腹腔内灌注可引起肠穿孔、腹水和腹腔感染。在锁骨下动脉插管可引起气胸。导管阻塞是治疗失败的主要原因, 虽有人报告 DDS 可用 10 年之久, 但 1 年后发生

阻塞的占 20%, 为预防阻管, 每 2 周用肝素盐水冲洗一次, 如已发现阻塞应尽快用尿激酶溶栓。

八、DDS 的优缺点

(一)、DDS 治疗的最大优点是, 导管一次性放入靶动脉, 直接向肿瘤内灌注高浓度抗癌药, 提高治疗效果, 减轻毒副作用。

(二)、与外科腹部手术中放植相比, 锁骨下动脉插入的创伤小, 操作简单易行, 安全性准确性高, 可由介入放射医生实施。

(三)、左锁骨下动脉与股动脉插管比较, 更方便患者的活动, 前者为顺流性、易于超选、且不易滑脱移位。

(四)、与常规 TACE 相比, 克服了反复插管的缺点, 可有计划有规律的给药, 减轻了患者的痛苦和经济负担, 可在门诊放植。

(五)、可通过 DDS, 采用碘油乳剂或含药微球, 做末梢性化疗栓塞, 进一步提高疗效。

(六)、可通过药盒推注造影剂作病变区血管造影随访观察, 比较治疗效果。

(七)、此外, 还可通过药盒, 灌注作静脉高营养治疗, 输注其他药物止痛、解痉、治疗感染等。

(八)、缺点 导管阻塞是失败的主因, 1 年后约 20%。

参考文献

1. Sheen MC. Arterial infusion chemotherapy in far advanced cancer. GanToKagakuRyoho. 1994; 21: 2089.
2. Arai Y. Low dose - intermittent intra - arterial infusion chemotherapy. JPN J Cancer Chemother, 1985; 12: 1922.
3. Minoyama A, Yoshikawa M, Ebare M, et al. Study of repeated arterial infusion chemotherapy with a subcutaneously implanted reservoir for advanced hepatocellular carcinoma. J. Gastroent 1995; 30: 356.
4. 张晓华, 吕新生。肝脏、门静脉高压症外科 长沙: 湖南科技出版社, 第一版, 1995, 204。
5. 李彦豪, 罗鹏飞, 黄信华, 等。经皮锁骨下动

脉导管药盒系统植入术 中华放射学杂志 1995;29:551.

6. Arai Y, Sone Y, Inaba Y, et al. Hepatic arterial infusion Chemotherapy for liver metastases from breast cancer. Cancer - Chemoter - Pharmacol 1994; 33: Suppl. 81.

7. Iwamiya T, Sawada S, Ohta Y. Repeated arterial infusion chemotherapy for Inoperable hepatocellular carcinoma using an implantable drug delivery system. Cancer - Chemotherapy - Pharmacol. 1994; 33: Suppl. 134.

8. Sakat K, Hiari K, Izyuin H, et al. Intra-arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma using an implantable drug delivery system. Gan to kagaku - Ryoho. 1992; 1.

9: 14789. Minoyama A, Yoshikawa M, Ebara M. Study of repeated arterial infusion chemotherapy with a subcutaneously implanted reservoir for advanced hepatocellular carcinoma. J Gastroent 1995; 30: 356.

10. Shimamura T, Une Y, Nakajima Y, et al. Advantages and disadvantages of the intra-arterial chemotherapy using a reservoir as postoperative adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma. GanToKagakuRyoho. 1995; 22: 1511.

11. Shinozaki Y, Hara F, Mushiake H, et al. Evaluation of new style of drug delivery system for primary lung cancer: intermittent intra-arterial injection therapy with subcutaneous infusible port I. - Temporary changes

in feeding arteries of lung cancer in processes of intra-arterial injection therapy. GenToKagakuRyoho. 1995; 22: 77.

12. Shinozaki Y, Hara F, Mushiake, et al. Evaluation of new drug delivery system for primary lung cancer: intermittent intraarterial injection therapy with implantable port system (reservoir) - II. evaluation of technical methods for cannulation of feeding arteries of lung cancer with implantation of implantable port system. GanToKagakuRyoho. 1995; 22: 209.

13. Driesen P, Boutin C, Viallat JR, et al. Implantable access system for prolonged intrapleural immunotherapy. EurRespirJ. 1994; 7: 1889.

14. Nakamura K, Takashima S, Nakatsuka H, et al. Prostatic Cancer: Arterial infusion chemotherapy and alternation of intrapelvic blood flow. Radiology 1992; 185: 885.

15. Delaloye JF, Tran L, Leyvraz S, et al. Intraperitoneal carboplatin in advanced ovarian carcinoma. Gynakol - Geburtshilfliche - Rundsch. 1993; 33: 25.

16. Eckard A, Kelber A. Palliative, intraarterial chemotherapy for advanced head and neck cancer using an implantable port system. J oral Maxillofac surg. 1994; 52: 1243.

17. Curley SA, Chase JL, Roh MS, et al. Technical consideration and complications associated with placement of 180 implantable hepatic arterial infusion devices. Surgery 1993; 114: 928.

亲爱的读者:

创建于 1839 年,总部设在德国 Melsungen (密西根)的 B. BRAUN 公司,在世界范围内经营着 70 多个分支和附属公司,15 个工厂,雇员超过 2 万人。B. BRAUN 公司提供临床数千种优良的产品,包括:外科、麻醉科、疼痛控制中心、TPN 中心,泌尿科、放射科、心脏科、儿科血液分析中心等的产品,从药物、设备到手术器械。十年来, B. BRAUN 公司一直保证提供中国在世界范围内最先进的产品。我们是你们事业的合作伙伴。在 NJR 这一期中,您将阅读到在

国内和国外完成的,有关治疗肿瘤患者的临床试验报告,特别是使用可植入药盒治疗肝癌病人。在未来的 6 个月,上海 13 家著名的医院将完成该产品的临床试验。我谨代表 B. BRAUN 公司,借此机会感谢各位及支持我们工作的医学专家。

华东地区销售总代表
Michele Variara