

• 肿瘤介入 •

平阳霉素碘油乳剂动脉灌注在富血性肿瘤

介入治疗中的应用

曾庆乐 李彦豪 陈勇 刘彪 赵忠清

【摘要】 目的 评价平阳霉素碘油乳剂(pingyangmycin lipiodol emulsion, PLE) 动脉灌注治疗富血性恶性肿瘤的疗效和安全性。方法 对 80 例恶性肿瘤经动脉灌注 PLE, 随访 2~12 个月观察疗效及并发症。结果 除 1 例上肢血管瘤外, 其余肿瘤血管床灌注后均有碘油沉积。颜面部、上肢、椎体血管瘤及子宫肌瘤临床症状明显改善。肝海绵状血管瘤瘤体均缩小或消失。肝癌患者 DSA 造影见肿瘤血管变细或减少, 肾癌及下肢骨肉瘤、子宫肌瘤病理标本见明显贫血性瘤组织坏死。所有患者随访期间无严重并发症发生。结论 PLE 适用于富血管恶性肿瘤经动脉灌注治疗。其祛血管作用的特点为缓慢、持久, 具有较好的安全性。

【关键词】 平阳霉素 治疗应用 碘油 肿瘤

Intra arterial infusion with pingyangmycin lipiodol emulsion for treating hypervascular benign and malignant tumors ZENG Qingle, LI Yanhao, CHEN Yong, et al. Department of Radiology of Nanfang Hospital First Military Medical University, Guangzhou, 510515

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of pingyangmycin lipiodol emulsion (PLE) for intra arterial chemotherapy of hypervascular benign and malignant tumors. Methods Through the feeding artery PLE was infused to some benign and malignant tumors. The devascular effect, efficacy and side effects were observed in 2-12 months follow up periods. Results PLE was retained in all of benign or malignant tumors after infusion. Clinical symptom was improved in cases of hystero myoma and hemangioma which occurred in face, upper extremity and vertebral body. All the hepato hemangioma reduced in size or even disappeared on CT scan. Hepatocarcinoma treat by PLE demonstrated that tumor vessels reduced in number or became fine shown in the second DSA. The pathological section of renal carcinoma, osteosarcoma and hystero myoma showed that there were anemic infarction in resected tissue. No serious complications happened in the follow-up periods. Conclusions PLE can be applied for hypervascular benign and malignant tumors by intra arterial embolization, the feature of devascular effect is slow but lasting, and safe relatively.

【Key words】 Pingyangmycin Therapy Lipiodol Neoplasm

平阳霉素(pingyangmycin, PYM)是平阳链球菌产生的抗肿瘤抗生素,其主要组分与博莱霉素 A5 相同。其毒性较博莱霉素其他组分为低。临床上主要用于生殖系统肿瘤、恶性淋巴瘤、肝癌等的全身化疗^[1,2]。亦有文献报道用于体表血管瘤的硬化治疗^[3]。本文采用介入方法,对富血的恶性肿瘤进行平阳霉素碘油乳剂(pingyangmycin lipiodol emulsion, PLE)灌注,以观察疗效及副作用。

材料与方法

一、临床资料

本组共 80 例,其中男 54 例,女 26 例,平均年龄为 40 岁。良性肿瘤 26 例,包括肝海绵状血管瘤 12 例,颜面部血管瘤 3 例,子宫肌瘤 9 例,椎体血管瘤 1 例,上肢血管瘤 1 例。恶性肿瘤 54 例,包括原发性肝癌 44 例,胃或空肠平滑肌肉瘤术后多发肝转移 2 例,肾癌 5 例,下肢骨肉瘤 3 例,所有患者经平片、B 超、CT、DSA 造影或病理确诊。

二、治疗方法

采用 Seldinger 技术穿刺插管,超选择入靶动

作者单位:510515 广州第一军医大学南方医院放射科(曾庆乐、李彦豪、陈勇);广东省东莞市虎门医院外科(刘彪);广东省韶关市第一人民医院放射科(赵忠清)

脉, DSA 造影明确为富血管肿瘤后, 以碘必乐 2~10ml 溶解 PYM 8~40mg, 按 0.5~1:1 比例加入相当量超液化碘油(lipiodol, LP), 反复抽吸使之充分乳化。良性肿瘤单纯灌注 PLE, 恶性肿瘤中用卡铂 200~300mg、阿霉素 20~40mg 或吡柔比星 20~40mg 混匀灌注, 尽量使 PLE 在肿瘤区域完全填充。

三、观察指标

术前及术后 1 周测血常规和肝功能。颜面部血管瘤及上肢血管瘤肉眼观察, 椎体血管瘤平片复查, 肝海绵状血管瘤、原发性肝癌和肝转移瘤灌注后 1~3 个月复查 B 超或 CT。二期切除的肝癌及下肢骨肉瘤、肾癌、子宫平滑肌瘤标本行病理观察。灌注后随访期限为 2~12 个月。

结 果

一、祛血管作用观察

14 例原发性肝癌患者灌注后 1~2 个月再次造影, 造影结果显示肿瘤血管变细或消失, 血管数量减少, 实质期染色面积变小, 未见明确侧支循环参与肿瘤供血(图 1, 2)。

二、临床疗效观察

3 例颜面部血管瘤灌注后局部畸形减轻, 搏动消失。2 个月后其中 1 例复发, 予以手术切除。椎体血管瘤 1 例灌注后 3 个月, X 线平片见椎体栅栏结构消失, 骨质发生硬化。1 例上肢血管瘤灌注后碘油充填完全, 肢体肿胀明显, 2 周后肿胀消退。12 例肝海绵状血管瘤灌注后行 B 超检查 10 例, CT 6 例。B 超表现为强回声光团明显变小, CT 表现为低密度病灶大部消失, 遗留部位有碘油沉积(图 3, 4)。8 例子宫肌瘤患者灌注前月经期延长达 10 天, 经血

量大。灌注过程中肿瘤区碘油沉积(图 5), 1 月复查 CT 显示子宫体积缩小 20%, 子宫的密度较灌注前明显升高, 但未见碘油沉积, 经期缩短为 5 天。原发性肝癌及肝转移瘤 46 例灌注后复查 B 超 38 例, CT 24 例。B 超表现为低回声光团变小, 周围声晕消失, CT 平扫肿瘤区域碘油沉积, 但范围较原低密度区明显缩小, 其中 2 例灌注后门脉分支癌栓消失。12 例患者(原发性肝癌 1 例, 肾癌 5 例, 肢体骨肉瘤 3 例, 颜面部血管瘤 1 例、子宫平滑肌瘤 2 例)灌注后 2~28 天行手术切除, 标本经常规病理检查见肿瘤组织均有不同程度坏死灶, 其中 1 例子宫肌瘤切片显示肌瘤坏死明显, 1 例肝癌手术标本仅见坏死灶, 周围未见癌细胞。

三、毒副作用及并发症

本组良性肿瘤 PLE 动脉灌注前血常规、肝功能均值分别为周围血白细胞计数(WBC) $5.48 \times 10^9/L$ 、ALT 18.18U/L, 灌注后分别为 WBC $5.94 \times 10^9/L$ 、ALT 24.32U/L。恶性肿瘤灌注前血常规、肝功能均值分别为 WBC $6.70 \times 10^9/L$ 、ALT 37.35U/L, 灌注后分别为 WBC $6.30 \times 10^9/L$ 、ALT 64.38U/L。数据经 t 检验处理除恶性肿瘤肝功能有显著性差异外, 其余均无显著性差异。23 例灌注后出现发热, 发热率为 28.7%, 体温介于 37°C ~ 38.7°C 之间, 热程维持 4~6 天。30 例于灌注后当天出现恶心、呕吐, 次日缓解。8 例子宫肌瘤患者术后出现下腹部轻度疼痛、下坠感及便意感。3 天后缓解。4 例外周血管疾病患者(颜面部血管瘤 2 例、上肢血管瘤 1 例、下肢骨肉瘤 1 例)灌注后当日出现瘤区及周围重度肿胀, 皮肤发红, 皮温升高。3~4 天后水疱形成, 14 天左右症状消退, 表皮部分脱落, 遗留轻度色素沉着。

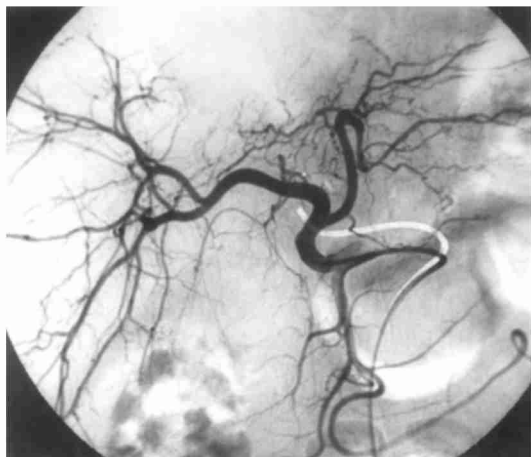


图 1 肝癌灌注治疗后 1~2 个月, 造影显示肿瘤血管数量减少

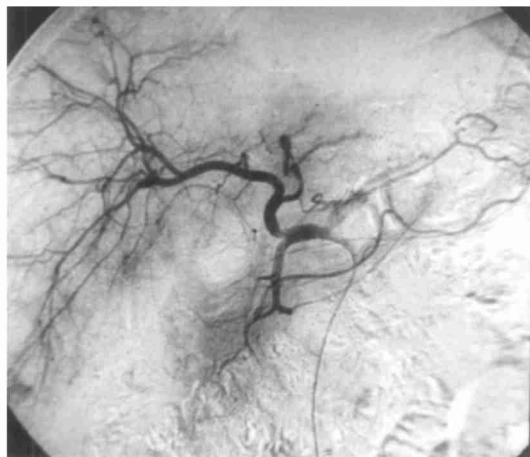


图 2 实质期染色面积变小, 未见明确侧支循环参与肿瘤供血

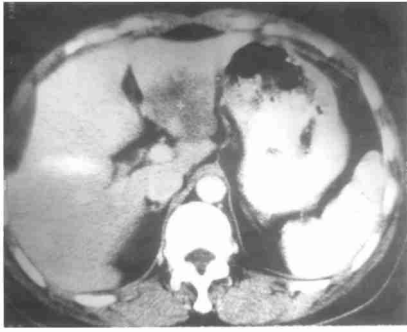


图 3, 4 肝海绵状血管瘤灌注后低密度病灶大部消失, 遗留部份碘油沉积



图 5 子宫肌瘤灌注治疗后肿瘤区有碘油沉积

讨 论

PYM 有破坏内皮细胞结构、抑制异常内皮细胞增生的功能, 我们称为祛血管作用。本研究目的即了解 PYM 祛血管作用对良恶性富血管肿瘤的治疗效果^[4]。

利用 PLE 在肿瘤血管中的选择性沉积特性^[5], 使 PYM 得以在靶器官局部形成高密度浓集并缓慢释放, 对于良性肿瘤, 可发挥 PYM 祛血管作用, 导致肿瘤血管破坏、闭塞而达到治疗目的, 对于恶性肿瘤则可发挥祛血管和抗肿瘤双重作用, 控制瘤细胞的生长和转移。

贾暮云等^[3]对颜面部血管瘤行平阳霉素瘤体内局部注射, 临床治愈率为 100%, 但未涉及巨大深在血管瘤的治疗。郑勤田等^[6]采用动脉插管注射平阳霉素治疗小儿血管瘤及血管畸形 23 例, 19 例治愈, 4 例缓解。而本组 PLE 动脉灌注, 利用 LP 为载体携带 PYM 选择性沉积于瘤区, 达到局部高浓度的 PYM 缓慢发挥祛血管作用, 治疗为一次性, 剂量低, 安全性大。本组颜面部、椎体和上肢血管瘤均取得满意的疗效。其中椎体海绵状血管瘤先行手术治疗, 因术中出血量过大被迫终止手术后再行介入治疗, 疗效相当满意。

PLE 可沉积于子宫毛细血管内, 并发挥其祛血管作用, 使瘤体及子宫均明显缩小而达到减少经量和缩短经期的效果。有学者对 53 例症状性子宫肌瘤用 500~700μmPVA 进行选择性子官动脉栓塞, 有效率 80%, 瘤体缩小率 46%^[7]。是否可将瘤体完全消除尚有待大组病例长期观察。

富血管恶性肿瘤因肿瘤细胞无限增殖, 呈高代谢状态, 故供血动脉往往增粗, 同时针对供血动脉的治疗较单纯经动脉化疗疗效为好。PYM 体外抑瘤实验显示对人 Bel-7402 肝癌细胞株有显著抑制作用, 应用于原发性肝癌可对兼顾化疗及祛血管作用两项功能。肾癌、肢体骨肉瘤术前 PLE 灌注, 既能

明显减少术中出血, 降低手术难度, 又能杀伤癌细胞控制术前术中的癌细胞转移。较之明胶海绵等其他栓塞剂, 其作用部位为肿瘤血窦, 栓塞彻底, 性质较柔和, 栓塞后反应轻。

PYM 对肌体免疫功能影响较小, 对造血功能无明显损害, 对肝功能损害较轻^[2]。因而临床上使用时具有较大选择优势。本组恶性肿瘤患者灌注前后肝功能有显著性差异, 原因可能为联合使用其他抗癌药而加重了肝功能损害。

单纯 PYM 肌肉注射或动脉灌注的并发症主要为发热、胃肠道反应、急性过敏性反应、间质性肺炎及肺纤维化^[8]。前三者可对症处理, 后者为平阳霉素应用的严重并发症, 呈剂量依赖性, 用药量超过 500mg 发生率明显增加。本组用药量明显小于毒性剂量, 未发生并发症。

总之, PLE 作为一种抗肿瘤制剂, 既具有抗肿瘤作用, 又同时具有缓慢、柔和、持久的祛血管作用, 适用于富血管良恶性肿瘤经血管途径的介入治疗。

参 考 文 献

1. Mir LM, Tounekti O, Odowski S. Bleomycin: review of an old drug. Gen Pharmacol, 1996, 27: 745-748.
2. 王文锦. 平阳霉素作用机制和临床应用. 中国肿瘤临床, 1992, 19: 223-224.
3. 贾暮云, 金志勤, 唐友盛, 等. 平阳霉素治疗颌面部海绵状血管瘤 24 例临床报告. 中华口腔医学杂志, 1994, 29: 294-295.
4. 陈培恩. 平阳霉素在肿瘤内科中的应用与前瞻. 中国药理学通报, 1988, 4: 340-341.
5. Jinno K. Significance of arterial infusion of SMANCS dissolved lipiodol in therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. Cardiovascular Invest Radiol, 1997, 20: 268-273.
6. 郑勤田, 伍连康, 容文星, 等. 选择性动脉插管注射平阳霉素治疗小儿血管瘤及血管畸形. 中华小儿外科杂志, 1993, 14: 163.
7. Worthington RL, Kirsch RL, Popky GL. Uterine artery embolization for the management of leiomyomas: quality of life assessment and clinical response. Radiology, 1998, 208: 625-629.
8. 王慧贤, 奚文英. 平阳霉素的不良反应. 白求恩医科大学学报, 1986, 12: 86.

(收稿: 1999-06-18)