

靜脈注入用 抗癌劑에 의한 實驗的 血管外 軟部組織損傷에 關한 病理學的 研究*

Pathologic Study on Experimentally Induced Soft Tissue Injuries by Extravasated Anticancer Agents

서울大學校 醫科大學 病理學教室

張子俊**·咸毅根

緒 論

細胞毒性이 강한 抗癌劑의 靜脈注射時 豫期치 않은 血管外 流出은 皮膚 및 皮下 軟組織 帶로는 深部 筋肉 組織의 壞死까지도 誘發시키며 이러한 組織損傷은 靜脈注入用 抗癌劑 投與時 重要한 合併症의 하나이며 (Wang等, 1971; Rudolph等, 1976; Ignoffo 및 Friedman, 1980), 더우기 血管外 流出로 因한 損傷은 다른 外傷性 組織損傷에 비해 治療가 어려울 뿐 아니라 그 組織損傷의 修復期間도 훨씬 길어서 治療의 問題點이 되고 있다. 血管外 流出로 因해 組織損傷을 招來하는 代表的인 抗癌劑는 Adriamycin(doxorubicin hydrochloride)인데, 그 組織潰瘍의 樣相은 放射線에 의한 潰瘍과 비슷하며 難治性으로 알려져 있다(Tan 等, 1973; Bowers 및 Lynch, 1978; Rudolph, 1978).

抗癌化學療法時 全身性 合併症에 對해서는 많은 研究가 되어 있으나 局所性 組織損傷은 問題點이 많은데도 不拘하고 看過되기 쉽고 그 根本的인 病理組織學的 所見이 어떠한지에 對해서는 잘 알려져 있지 않은 實情이다(Barr 等, 1981).

여기에 著者는 몇가지 抗癌劑의 血管外 流出에 의한 特徵的인 病理組織學的 所見을 經時的으로 觀察하고 投與方法 및 抗癌劑 相互間에 있어서의 組織損傷 樣相의 差異를 比較 檢討하며 steroid 同時投與에 의한 損傷 豫防效果를 檢討해 봄으로써 抗癌劑의 流出時 發生할 수 있는 軟部組織 損傷의 機轉을 究明해 보고자 本 實驗을 試圖하였다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗動物 및 實驗群

實驗動物로는 健康한 體重 150gm 内外의 Sprague-Dawley系 雄性 白鼠 90마리를 使用하였고 市販 混合 飼料로서 10日間 飼育하여 環境에 適應시킨 後 實驗에 着手하였다. 實驗群은 靜脈注入用 抗癌劑 中 3種을 選擇하여 各 30마리씩 3個群으로 나누어 投與하였고 各群은 다시 投與方法에 따라 皮下 및 皮內 投與群으로 나누었다.

2. 藥劑 및 投與方法

本 實驗에 使用된 靜脈注入用 抗癌劑는 10mg vial doxorubicin hydrochloride (Farmitalia Carlo Erba, Italy; 以下 Adriamycin으로 表記), 500mg ample fluorouracil(中外製藥; 以下 5-FU로 表記), 10mg vial cis-dichlorodiammineplatinum(II) (Abic, Israel; 以下 Cisplatin으로 表記)이며, steroid 製劑로는 5mg ample Dexamethasone(永進藥品)을 使用하였다. 注射液의 調製는 Adriamycin과 Cisplatin은 各各 30mg, 50mg을 10ml 生理食鹽水에 溶解하였고, 5-FU는 500mg ample 原液을 使用하였으니 Dexamethasone은 12.5mg을 生理食鹽水와 섞어 10ml로 混입했다. 藥劑의 用量은 Adriamycin : 2mg/kg, 5-FU : 33.3mg/kg, Cisplatin : 3.5 mg/kg로 하였으며 併合投與 藥劑인 Dexamethasone은 0.083mg/kg를 投與하였다.

注射液의 投與는 白鼠 背部를 削毛하고 알콜로 消毒 處置한 後 左上부에 生理食鹽水(正常對照), 左下部에 治療用量의 藥劑(藥劑單獨投與)을, 右中間에 藥劑와 Dexamethasone(藥劑 및 steroid 同時投與)을 20G 注射器로 體重 150gm當 0.1ml씩 皮下 및 皮內로 投與하였다.

† 접수일자: 1983. 3. 6.

* 本 研究論文은 1983年度 서울大學 病院臨床研究 費(咸毅根)의 一部로 이루어진 것 임.

** 原子力病院 病理科長(現職)

3. 病理組織學的 檢索方法

各 實驗群에서 注射後 經時的으로 2, 6, 24時間 및 3, 7日에 肉眼所見을 觀察한 後 屠殺하여 肉眼變化가 뚜렷한 部位의 皮膚 및 皮下 軟組織을 떼어내 10% 中性 포르말린 溶液에 固定하고 파라핀에 包埋處理하여 5~7 μ 切片을 作成한 後 hematoxylin-eosin, acid orcein-Giemsa, Masson's trichrome 및 van Gieson 染色을 實施하여 光學顯微鏡的으로 檢索하였다.

組織損傷 程度의 判定은 炎症病變의 경우에는 反應이 전혀 없을 때(-), 少數의 細胞가 視野의 곳곳에 出現하여 輕微한 反應을 보일때를(±), 細胞浸潤이 盛글지만 瀰漫性인때를(+), 炎症細胞가 比較的 稠密하게 瀰漫性 浸潤을 보이던(++) , 아주 稠密한 瀰漫性 浸潤은(++)로 表記하였고, 壞死性病變은 그 範圍에 따라 反應이 전혀 없으면(-), 微弱한 局所性 壞死는(±), 視野의 一部를 點하는 限局性 壞死는(+), 한 部位 以上の 局所性 壞死는(++) , 瀰漫性의 壞死는(++)로 表記하였다. 損傷의 程度는 名群 總 白鼠 變化의 平均値를 擇했고 그 平均値는 四捨五入의 原則으로 表記하였다.

實驗 成績

A. 肉眼的 所見

全 實驗群에서 藥劑投與 後 6時間까지의 輕度의 浮腫은 24時間에 이르러 消失되었으며 肉眼的인 潰瘍 所見은 7日에 이르기까지 觀察되지 않았다. 正常對照로 生理食鹽水를 注射한 部位와 5-FU를 皮下 및 皮內로 投與한 群에서는 肉眼變化가 뚜렷치 않았고 Adriamycin, Cisplatin을 皮下 및 皮內로 投與한 群에서는 24時間頃부터 充血을 보이고 3日에는 注射部位와 周圍 正常組織과의 境界가 分明해지고 注射部位에 검은 色調의 變化가 나타났으며 이러한 肉眼所見은 7日에 이

르러 더 뚜렷해 졌다. 또한 皮內投與群이 皮下投與群보다 더 顯著한 肉眼 變化를 보였다. 藥劑 單獨投與部位와 steroid 同時投與 部位 間에 肉眼所見上 特記할 差異는 볼 수 없었다(Table 1).

B. 病理組織學的 所見

1. Adriamycin 投與群

1) 皮下投與群：正常對照로 生理食鹽水를 投與한 部位에서는 皮下組織內 浮腫 및 局所性 炎症細胞 浸潤이 24時間 以內에 觀察되는 것 以外에 뚜렷한 組織變化는 보이지 않았다. 藥劑 單獨投與 部位와 steroid 同時投與 部位에서는 注射後 6時間까지 皮下組織의 浮腫, 眞皮 및 皮下組織內 小血管 周圍로 限局性의 炎症細胞 浸潤이 보였고 24時間에 炎症性 病變以外에 表皮의 凝固性 壞死가 局所的으로 觀察되었다. 3日에는 炎症反應이 더욱 強해지면서 筋層의 壞死가 中等度로 나타나기 始作하여 7日에 이르러서는 表皮에서부터 筋層에 이르는 廣範圍한 壞死性 病變이 보였다.

2) 皮內投與群：注射後 6時間까지는 皮下投與群과 비슷한 樣相의 皮下組織內 浮腫 및 炎症, 眞皮의 炎症 變化를 主로 보이나, 24時間이 되면 表皮 및 筋層의 壞死가 輕度 乃至 中等度로 觀察되고 注射後 3日에는 表皮에서 筋肉層까지 甚한 凝固性 壞死의 所見이 보여서 7日까지 持續되었다. 壞死의 程度에 比해 同伴되는 炎症反應은 輕度 乃至 中等度에 不過하였다.

皮下, 皮內 投與群에서 모두 血管炎의 所見, 纖維芽細胞의 增殖 또는 新生 肉芽組織의 形成은 全히 觀察되지 않았다(Table 2-1, 2-2).

2. 5-FU 投與群

1) 皮下投與群：5-FU의 皮下投與群에서는 注射後 初期에 皮下組織의 浮腫과 眞皮 및 筋層下筋膜에 局所的인 炎症細胞 浸潤이 보일 뿐이었으며 7日까지 壞死性 病變은 觀鐵되지 않았다.

2) 皮內投與群：注射後 6時間 前까지는 皮下組織의

Table 1. Gross findings of soft tissue injuries by Adriamycin, 5-FU, and Cisplatin at the injection site of drugs

Experimental groups Anti-cancer agents Experimental duration Gross findings* (day)	Subcutaneous group												Intradermal group											
	Adriamycin			5-FU			Cisplatin			Adriamycin			5-FU			Cisplatin								
	<1	1	3	7	<1	1	3	7	<1	1	3	7	<1	1	3	7	<1	1	3	7				
Hyperemia	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Demarcation	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	+	++	-	-	++	+++	-	-	-	-	-	+	++	+++
Discoloration	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	++	-	-	++	+++	-	-	-	-	-	+	++	+++
Ulceration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* Degree of changes: -, negative; +, mild; ++, moderate; +++, severe.

Table 2-1. Histopathologic findings of soft tissue injuries by Adriamycin

Experimental groups Experimental duration (day)	Subcutaneous group									Intradermal group																																			
	2/24			6/24			1			3			7			2/24			6/24			1			3			7																	
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C															
Injection site*																																													
Histopathologic findings**																																													
Epidermis																																													
Coagulation necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inflammation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Dermis																																													
Collagen necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Inflammation	-	+	+	-	±	±	-	+	±	-	+	±	-	±	±	-	+	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±
Fibroblastic proliferation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Granulation tissue	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Subcutis																																													
Edema	±	±	±	+	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Inflammation	-	±	±	+	+	+	±	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±
Vasculitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Muscle & fascia																																													
Necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Inflammation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

* Injection site: A, normal saline; B, Adriamycin; C, Adriamycin + Dexamethasone.

** Degree of changes: -, negative; ±, weak; +, mild; ++, moderate; +++, severe.

Table 2-2. Soft tissue injuries induced by injection of Adriamycin

Time	Findings	
	Subcutaneous Group	Intradermal Group
Pre-necrotic phase		
~6hrs	Edema of subcutis and focal perivascular neutrophilic infiltration	Same as subcutaneous group
Necrotic phase		
6~24hrs	Focal coagulative necrosis of epidermis with marginal neutrophilic collection	Patchy coagulative necrosis of epidermis and muscle
1~3ds	Moderate to marked inflammatory cell infiltration in subcutis and dermis	Extensive coagulative necrosis in epidermis through muscle layer
3~7ds	Irregular coagulative necrosis of epidermis, dermis and muscle	Persistent necrotic lesion, but no fibroblastic proliferation and granulation tissue formation

浮腫과 炎症反應이 主된 所見이나 24時間 및 3日頃에 輕度의 表皮 壞死가 觀察되었고, 이러한 壞死性 病變은 7日에 이르러 모두 消失되었다(Table 3).

3. Cisplatin投與群

1) 皮下投與群: Adriamycin 投與群과 비슷한 樣相의 組織損傷을 보여 6時間까지는 皮下組織과 眞皮에 輕度의 浮腫과 炎症 所見만이 보이나 注射後 24時間에 이르던 Adriamycin 投與群보다 좀더 일찍 筋層의 壞死가 觀察되고 3日에는 表皮, 眞皮, 筋肉層에 이르는 中等度의 壞死性 病變이 나타나서 7日에 이르기까지 持續되는 所見을 보였다.

2) 皮內投與群: Adriamycin 投與群과는 달라서 2, 6時間頃에 이미 表皮에 炎症反應을 同伴하지 않는 水性變性(hydropic degeneration)이 觀察되었으며 注射後 24時間에는 眞皮의 壞死가 3日에는 表皮에서 筋層에 이르는 顯著한 壞死性 炎症 病變이 나타나 7日까지 持續된 壞死性 損傷을 보였다(Table 4-1, 4-2).

4. 藥劑 單獨投與 部位에서 세 藥劑의 血管外 軟部組織 損傷의 比較

病理組織學的 變化가 뚜렷했던 1, 3, 7日에서의 세 藥劑間 組織損傷의 程度는 一般의으로 Adriamycin 및 Cisplatin이 5-FU 보다 훨씬 甚한 樣相을 보였고 Cisplatin은 皮下投與群에서 Adriamycin 보다 좀더 初期에 表皮 및 眞皮의 壞死를 보였으나 7日頃에는 거의 一致하는 所見이었으며 皮下組織의 炎症反應이나 筋肉層의 壞死 病變은 큰 差異를 보이지 않았다. 皮內投與群에서도 Cisplatin 投與群에서 初期에 表皮의 水性變性을 보인것 以外에는 組織損傷 程度가 Adriamycin 投與群과 큰 差異를 認定키 어려웠다(Table 5).

5. 藥劑 單獨投與 部位와 Steroid 同時投與 部位의 血管外 軟部組織損傷 程度의 比較

가장 顯著한 病理組織學的 變化를 보였던 3, 7日에 藥劑 單獨投與 部位와 steroid 同時投與 部位間의 組織損傷의 程度를 比較檢討해 보면 Adriamycin, Cisplatin 皮下 및 皮內投與群의 steroid 同時投與 部位에서도 藥劑 單獨投與 部位와 마찬가지로 表皮, 眞皮, 筋層에 걸치 모두 輕度에서 強度에 이르는 壞死 및 皮下組織 炎症反應이 觀察되고 있음을 볼 수 있다. 그러나 壞死의 程度와 壞死周圍의 炎症 反應은 steroid 同時投與 部位에서 藥劑 單獨 部位보다 多少 輕減되는 傾向을 볼 수 있었다(Table 6).

總括 및 考按

靜脈注用 抗癌劑의 血管外 軟部組織 損傷에 관한 病理組織學的인 特性을 究明하고 投與方法 및 藥劑 相互間에 있어서의 組織損傷 樣相의 差異와 steroid 投與에 의한 損傷 豫防效果를 檢討하고자 Sprague-Dawley系 雄性 白鼠를 對象으로 光學顯微鏡의인 檢索을 通하여 얻은 結果를 總括하면 다음과 같다.

軟部組織 損傷의 肉眼的 變化가 뚜렷했던 抗癌劑는 Adriamycin과 Cisplatin으로서 注射後 24時間에 充血을, 3日에 分明한 注射部位의 境界와 色調의 變化를 보여 7日에는 더욱 顯著하였다. 抗癌劑의 血管外 流出性 病變에 關해서 臨牀的으로나 實驗的으로 잘 알려져 있는 藥劑로는 Adriamycin이 있는데(Rudolph等, 1976; Wang等, 1971; Rudolph, 1978; Tan等, 1973; Reilly等, 1977; Rudolph等, 1979; Henry, 1976; Gabbay

Table 3. Histopathologic findings of soft tissue injuries by 5-FU

Experimental groups Experimental duration (day) Injection site* Histopathologic findings**	Subcutaneous group						Intradermal group											
	2/24		6/24		3		7		2/24		6/24		3		7			
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Epidermis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Coagulation necrosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Inflammation	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Dermis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Collagen necrosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Inflammation	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fibroblastic proliferation	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Granulation tissue	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Subcutis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Edema	+	+	+	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Inflammation	—	+	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vasculitis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Muscle & fascia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Necrosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Inflammation	—	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

* Injection site: A, normal saline; B, 5-FU; C, 5-FU+Dexamethasone.

** Degree of changes: —, negative; ±, weak; +, mild; ++, moderate; +++, severe.

Table 4-1. Histopathologic findings of soft tissue injuries by Cisplatin

Experimental groups Experimental duration Injection site*	Subcutaneous group									Intradermal group																										
	2/24			6/24			1			3			7			2/24			6/24			1			3			7								
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C			
Epidermis	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
Coagulation necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
Inflammation	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
Dermis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Collagen necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Inflammation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Fibroblastic proliferation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Granulation tissue	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Subcutis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Edema	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Inflammation	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
Vasculitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Muscle & fascia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Inflammation	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+

* Injection site: A, normal saline; B, Cisplatin; C, Cisplatin+Dexamethasone.

** Degree of changes: -, negative; ±, weak; +, mild; ++, moderate; #, severe.

Table 4-2. Soft tissue injuries induced by injection of Cisplatin

Time	Findings	
	Subcutaneous Group	Intradermal Group
Pre-necrotic phase ~6hrs	Edema of subcutis and focal inflammatory cell collection	Focal degenerative change in epidermis without inflammation
Necrotic phase 6~24hrs	Focal coagulative necrosis of epidermis and muscle fiber	Patchy coagulative necrosis in epidermis, dermis and muscle fiber
1~3ds	Patchy necrotic lesion in epidermis, dermis and muscle	Extensive coagulative necrosis in epidermis through muscle
3~7ds	Extensive necrotic lesion	Persistent necrotic lesion, but no fibroblastic proliferation or granulation tissue formation

Table 5. Comparison of histopathologic findings of soft tissue injuries by Adriamycin, 5-FU and Cisplatin at the injection site of drugs

Experimental groups Anti-cancer agents Experimental duration (day)	Subcutaneous group									Intradermal group											
	Adriamycin			5-FU			Cisplatin			Adriamycin			5-FU			Cisplatin					
	1	3	7	1	3	7	1	3	7	1	3	7	1	3	7	1	3	7			
Histopathologic findings*																					
Epidermis																					
Coagulation necrosis	+	-	##	-	-	-	+	+	##	+	##	##	+	-	-	+	##	##			
Dermis																					
Collagen necrosis	-	-	##	-	-	-	-	+	##	-	##	##	-	-	-	+	##	##			
Subcutis																					
Inflammation	+	##	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+			
Muscle & fascia																					
Necrosis	-	+	##	-	-	-	+	+	##	+	##	##	-	-	-	+	##	##			

* Degree of changes: -, negative; +, mild; ++, moderate; ##, severe.

Table 6. Comparison of histopathologic findings of soft tissue injuries by Adriamycin, 5-FU and Cisplatin at the injection site of drugs with and without Dexamethasone

Experimental groups Anti-cancer agents Experimental duration (day)	Subcutaneous group												Intradermal group															
	Adriamycin				5-FU				Cisplatin				Adriamycin				5-FU				Cisplatin							
	3		7		3		7		3		7		3		7		3		7		3		7					
Histopathologic findings	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C
Epidermis																												
Coagulation necrosis	-	-	##	+	-	-	-	-	+	-	##	+	##	+	##	##	-	+	-	-	##	+	##	##				
Dermis																												
Collagen necrosis	-	-	##	+	-	-	-	-	+	-	##	+	##	+	##	##	-	+	-	-	##	+	##	##				
Subcutis																												
Inflammation	##	+	##	+	-	-	-	-	+	+	##	+	##	+	##	##	-	-	-	-	##	+	##	##				
Muscle & fascia																												
Necrosis	##	##	##	##	-	-	-	-	##	+	##	##	##	##	##	##	-	-	-	-	##	+	##	##				

* Injection site: B, Anti-cancer agents; C, Anti-cancer agents+Dexamethasone.

** Degree of changes: -, negative; +, mild; ++, moderate; ##, severe.

等, 1976), 그 肉眼所見은 放射線 照射後 發生할 수 있는 潰瘍과 비슷한 樣相의 難治性인 皮膚 潰瘍을 보인다고 하였는데 本實驗에서는 肉眼的 潰瘍所見은 뚜렷치 않았다. Reilly等(1977)에 依하민 Adriamycin에 依한 軟部組織 損傷은 治療가 늦으며 深部 筋層이나 骨格의 壞死를 招來할 수도 있기 때문에 病變의 初期에 廣範圍한 手術의 處置를 要한다고 하였다. 또한 放射線에 依한 潰瘍과는 달리 顯微鏡的으로 血管炎이나 血管의 擴張, 表皮의 萎縮을 보이지 않는 特徵을 가진다고 하였다(Teloh等, 1950; Rudolph等, 1976).

Rudolph等(1979)은 白鼠 皮膚를 利用하여 Adriamycin에 依한 血管外 流出性 組織損傷을 實驗的으로 觀察하였던 바 皮下投與群에서는 不規則한 組織損傷 樣相을 보였고 皮內投與群에서는 比較的 一定한 規則的 變化를 보인다고 하였다. 病變의 크기는 藥用量에 比例하였고, 組織損傷을 誘發시킬 수 있는 最少의 用量은 0.01mg/ml였으며 注射後 3日頃의 病變은 炎症을 同伴하지 않는 壞死性 病變이었다고 한다. Barr等(1981)도 기니아피를 使用하여 抗癌劑의 血管外 流出性 病變을 觀察해 본 結果 Rudolph等과 비슷하게 皮內投與群이 皮下投與群보다 더 規則的이며 甚한 組織損傷을 보인다고 하였다. 投與方法에 따라 相異한 組織損傷의 樣相을 보이는 것은 白鼠皮膚의 組織學的 特性으로 皮下筋層(panniculus carnosus)이라는 얇은 筋肉層이 있어서 皮內投與時 藥劑가 더 오랫동안 注射部位에 머물 수 있기 때문으로 생각되어 진다. 따라서 實驗的 流出性 病變 및 그 治療對策을 위한 實驗 모델로는 皮內投與 實驗群을 擇해야 함이 主張되고 있다(Barr等, 1981).

本 實驗에서 病理組織學的 所見上: 正常對照로 生理食鹽水를 投與한 部位와 5-FU 皮下投與群에서는 輕度乃至 中等度の 皮下浮腫과 微弱한 炎症反應만이 보였으나, 5-FU 皮內投與群과 Adriamycin 및 Cisplatin 皮下, 皮內投與群에서는 壞死性 炎症 病變이 觀察되었다. 藥劑 相互間에서는 Adriamycin과 Cisplatin은 비슷한 樣相의 甚한 凝固性 壞死病變을 보였으나, 5-FU는 그 損傷 程度가 微弱하였다. 또한 投與方法에 따라서는 皮下投與群은 3日 以前까지 主로 眞皮, 皮下組織 및 筋層에 局限되는 組織損傷의 樣相을 보이는 反面에 皮內投與群은 甚한 表皮壞死와 眞皮의 膠原纖維 壞死와 함께 筋層의 壞死에 이르기까지 더 顯著한 病變을 보였다. 壞死性 病變이 뚜렷하였던 Adriamycin 및 Cisplatin 投與群에서 經時的인 病理組織學的 所見을 보면, 藥劑 投與後 2時間에 眞皮 및 皮下組織內 小血管 周圍로 炎症細胞의 浸潤이 보이고, 24時間에 炎症

性 病變 以外에 간혹 表皮 및 筋纖維의 壞死가 觀察되며 3日에는 表皮에서 부대 筋層에 이르는 甚한 凝固性 壞死病變이 나타나지 7日까지 持續되었다. 그러나 全實驗群에서 뚜렷한 血管의 炎症所見이나 纖維芽細胞의 增殖 및 新生 肉芽組織 形成은 實驗 一週日에 이르기까지 全히 觀察되지 않았다.

抗癌劑의 種類에 따른 組織損傷의 樣相이 달리 나타나는 것은 그 根本原因은 分明치 않으나 各 藥劑 相互間 細胞 毒性的 差異때문이라고 理解되어 진다(Ignoffo 및 Friedman, 1980). Adriamycin은 vesicant의 一種으로서 雙鏈 DNA의 雙鹽基 사이에 插入되거나 DNA의 隣糖과 藥劑의 glycone群 사이에 排水性 結合過程을 通해 DNA 機能을 變化시키고 細胞의 增殖을 抑制하는 것으로 알려져 있다(Henry, 1976; Creasey等, 1976; Wilson等, 1976). 이러한 DNA에 對한 作用機轉 以外에도 mitochondria 酸化나 microtubule 機能을 妨害함으로써 細胞增殖을 抑制하는 機轉도 細胞毒性的에 重要한 要因의 하나라고 생각되어 진다(Dano, 1972; Bachur等, 1978; Dormandy, 1978; McCord等, 1978). Cisplatin은 플라티늄 調整複合體(platinum coordination complexes)으로써 알킬化 製劑와 비슷한 機轉에 依해 DNA의 破壞를 招來하여 細胞毒性的을 나타내는 것으로 알려져 있다(Drewinko等, 1975; Munchausen等, 1975; Rosenberg, 1975; Rozenzweig等, 1977). 5-FU는 非 vesicant의 刺戟劑로 알려져 있는데 pyrimidine의 合成을 抑制함으로써 核酸의 合成과 機能 障礙를 일으키기 알려져 있다(Hrushesky, 1976; MacMillan等, 1978). Adriamycin 및 Cisplatin이 5-FU보다 훨씬 甚한 壞死性 病變을 보인 것은 局所性 細胞毒性的 作用이 두 藥劑에 있어 5-FU보다 強하기 때문인 것으로 思料된다.

Barr等(1981)은 抗癌劑의 血管外 流出性 病變이 過敏性 反應에 依한 것이기 보다 直接的인 抗癌劑의 細胞毒性的에 起因함을 實驗的으로 證明하였는데 다만 L-asparaginase만은 例外的으로 그 分子量이 커서 過敏性 反應에 依해 組織損傷을 誘發시킬 수 있다고 하였다. 本實驗에서도 壞死性 病變은 甚한데도 不拘하고 血管의 炎症은 거의 觀察되지 않은 所見은 Barr의 見解와 一致되는 것으로 理解된다. 血管外 流出性 病變의 病理組織學的 所見에 對해 Barr等은 크게 3가지 類型으로 分類하였는데 炎症反應이나 肉芽組織 形成이 없는 凝固性 壞死型, 炎症 反應은 있으나 肉芽組織 形成은 없는 單純炎症性 壞死型 및 肉芽組織 形成을 보이는 出血性 炎症型으로 나누어 Actinomycin D, Cytoxan, Mechlorethamine 등은 3제型, Adriamycin 및

投與群이皮下投與群보다 더顯著하였다.

型에屬한다고하였다. 그러나 이들은病理組織學的所見을 너무單純化하였고 그經時的인變化에關한觀察을 소홀히 한 면이 없지 않다. 瀰漫性的壞死病變이 생기기直前的組織像은光學顯微的으로는認知하기 어려웠고 앞으로電子顯微鏡이나組織化學的方法에依해 더追求되어야 할課題라고 생각되어진다.

抗癌劑에依한血管外軟部組織損傷은非毒性靜脈注射物質에依한血管周圍損傷과는그病理學的所見이根本적으로 다르며(Gazc, 1978; Mukherjee等, 1977; Prystowsky等, 1976; Yosowitz等, 1975) 여러가지抗癌劑投與時發生할 수 있는一般的皮膚病變 즉 5-FU나 Mechlorethamine에依한炎症反應(Pariser等, 1976), Methotrexate나 Hydroxyurea의長期投與時 나타날 수 있는萎縮性病化(Kennedy等, 1975) 및 Actinomycin D나 Adriamycin投與時 생길 수 있는放射線回想反應(radiation recall phenomenon)(Cohen等, 1975; Donaldson等, 1974; Etcubanas等, 1974; Haskell等, 1974), 등과도區別되어야 한다. 더욱기抗癌劑의靜脈注射時血管外流出없이 나타날 수 있는表在性血管炎이나局所性皮膚發疹은軟部組織의壞死를 일으키지 않고 저절로消失되는病變으로서流出性病變과는根本적으로 다른病變으로理解되고 있다(Etcubanas等, 1974; Lippman等, 1972).

抗癌劑의流出에依한軟部組織損傷은一般外傷性組織損傷보다 그修復期間이 훨씬遲延되는 것으로 알려져 있는데 아직 그根本的인機轉에關해서는 잘 밝혀져 있지 않다(Rudolph等, 1979). Jaenke(1974)는 Adriamycin의心筋病變에關한電子顯微鏡的觀察에서 Adriamycin에依한核의直接的損傷以外에細胞內收縮性筋原纖維의不規則像을 발견함으로써 Adriamycin이創傷의修復機轉에도障礙를招來시킬 수 있음을示唆하고 있다. Rudolph等(1979)은 Adriamycin이心筋의收縮性筋原纖維에損傷을 주는 것과 같은機轉에依해軟部組織에서도收縮性纖維芽細胞에損傷을 입힘으로써組織修復이遲延되는 것으로 생각하고 있다(Gabbiani等, 1972). Bowers(1978)와 Fujita等(1971)은 anthracycline系抗癌劑는殺細胞作用을한뒤局所的再循環過程을거쳐周圍의生存細胞를다시破壞시키며藥劑가完全히不活性化되거나全身에吸收될 때까지作用할 수 있기 때문에壞死의期間이 길어진다고說明하고 있다. Giri等(1975)은白鼠에서 Actinomycin D에依한白血球 lysosome酵素 및 肥胖細胞內 히스타민 分泌 促進을 발견했으나抗癌劑에依한炎症性病變과의相互關係에對해서는疑問을提起하

고 있다. 더욱기 Vinblastine같은抗癌劑는 오히려白血球 lysosome 酵素 分泌를抑制하는 것으로 알려져 있다(Zurier等, 1973). 本實驗에서도一般外傷性組織損傷時 3~7日頃에 흔히觀察되어지는(김, 1973)纖維芽細胞의增殖이나肉芽組織形成이 7日에 이르러지도 소더 보이지 않은 것을 볼 때臨床的인組織修復遲延과合當한病理組織學的所見으로思料된다.

抗癌劑流出性病變에서局所的 steroid投與나 sodium bicarbonate 投與가使用되어지고 있는데(Rudolph等, 1976; Reilly等, 1977; Zweig等, 1978; Dragon等, 1979), 이 중에서 steroid의組織損傷豫防效果에對한檢討에서 steroid 投與는肉眼的으로藥劑單獨投與部位와 큰差異를 보이지 않았고軟部組織損傷의病理組織學的所見에서도壞死性病變의進行을豫防하지는 못했으며, 다만壞死의程度와그周圍의炎症反應을多少輕減시키는效果만이認定되었다.

以上の抗癌劑의血管外軟部組織損傷에關한病理組織學的所見을考察하여 볼때 그主된病變은凝固性壞死와 그에隨伴되는炎症性反應으로서 그變化는表皮에서筋層에 이르기까지廣範圍하게 나타났다. 이러한壞死性病變은血管變化에依한貧血性凝固壞死(ischemic coagulation necrosis)것이기 보다抗癌劑의直接的인細胞毒性에起因되는 것으로 생각되어진다. 또한損傷後 7日에 이르기까지纖維芽細胞의增殖이나肉芽組織形成이 소히觀察되지 않는點이組織修復遲延과一致되는所見으로理解되었다. 그러나 이러한瀰漫性壞死病變의初期에收縮性纖維芽細胞 및筋原纖維가 어떻게障礙를 일으키며, 어떠한過程을 통해修復되어 지는지에關해서는 앞으로 더追究되어야 할 것으로 생각된다.

結 論

靜脈注入用抗癌劑(Adriamycin, 5-FU, Cisplatin)의血管外軟部組織注射에依한組織損傷의特徵的인病理組織學的所見과投與方法 및藥劑相互間에 있어서의損傷樣相을比較하며, steroid의損傷豫防效果를檢討하고자雄性白鼠를使用하여光學顯微鏡的檢索을 통해 다음의結果를 얻었다.

1. 軟部組織의損傷이肉眼的으로 뚜렷하였던抗癌劑는 Adriamycin과 Cisplatin으로서 24時間에充血을, 3日에注射部位의分명한境界와色調的變化를 나타냈고, 7日에는以上の肉眼變化가 더욱 뚜렷하였다.
2. 血管外軟部組織損傷의程度는 Adriamycin 및 Cisplatin投與群이 5-FU 投與群보다 더強했고, 皮內

Daunomycin은 돌체型, Vincristine, BCNU等은 셋째

3. 壞死性 炎症病變은 抗癌劑 投與後 24時間에 始作되어 3日에서 7日까지 進行性으로 뚜렷해지고, 損傷後 7日에 이르기까지 組織修復像은 觀察되지 않았다.

4. Steroid 同時投與은 藥劑單獨 投與보다 壞死의 程度와 壞死 周圍의 炎症反應을 多少 輕減시킨 뿐이었다.

5. 그러므로 抗癌劑의 血管外 流出性 病變은 軟部組織의 甚한 凝固壞死 및 周圍性 炎症所見을 特徵으로하며 이러한 所見은 抗癌劑의 直接的 細胞毒性에 依한 것으로 보이며 外傷性 損傷時 一般的으로 觀察되는 組織修復像인 纖維芽細胞의 增殖이나 新生 肉芽組織 形成이 實驗 一週日內에도 보이지 않음은 이 病變이 臨床의으로 難治性이며 遲延性 治癒病變이라는 데에 一致되는 組織所見으로 理解되었다.

—ABSTRACT—

Pathologic Study on Experimentally Induced Soft Tissue Injuries by Extravasated Anticancer Agents

Ja June Jang and Eui Keun Ham

Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University

Necrosis of skin and subcutaneous tissue following inadvertent extravasation of cytotoxic drugs has been a serious complication of cancer chemotherapy. Since the pathogenesis of this lesion has not been explored in depth, the above disorder has proved to be notoriously difficult to treat.

The main objective of this study was to investigate basic histopathologic changes of tissue damage and to allow thereby the development of rational approaches to prevention and management.

A total of 90 male Sprague-Dawley rats weighing around 150 gms were divided into three groups for experiment. Each group was used of 30 animals, which were injected respectively 2mg/kg of Adriamycin, 33.3mg/kg of 5-FU and 3.5mg/kg of Cisplatin through intradermal and subcutaneous routes. Challenging injections of normal saline, anti-cancer agent with and without Dexamethasone were set consistently at three sites of the shaved dorsum of

trunk. Observations of skin and soft tissue injuries in the injection site were carried out by gross examination and light microscopy at 2, 6, 24 hours and 3, 7 days following the injection. The specimen from each injection site were taken and prepared for histopathologic investigation and then hematoxylin-eosin, acid orcein-Giemsa, Masson's trichrome and van Gieson stainings were applied.

The results and summary of the experiment were as follows:

1. The gross findings at the injection sites of normal saline and 5-FU were unremarkable changes, otherwise that of Adriamycin and Cisplatin were remarkable and developed distinct hyperemia at 24 hours, with good demarcation and central discoloration at 3 days through 7 days. In the injection site of anti-cancer agents, the morphologic difference between combining use with and without dexamethasone was not conspicuous.

2. In the microscopic findings, the injection sites of normal saline and 5-FU showed edema and mild inflammatory reaction of subcutis, otherwise that of Adriamycin and Cisplatin revealed extensive coagulative necrosis. In the soft tissue injuries, the intradermal injection group was more severe than the subcutaneous injection group.

3. The chronological histopathologic findings in the group of Adriamycin and Cisplatin injection exhibited mild edema and focal inflammatory reaction in the dermis and subcutis at 2~6 hours, focal necrosis in the epidermis and the muscle coat at 24 hours, extensive wide coagulative necrosis in the epidermis through the muscle coat at 3~7 days. But neither vasculities, fibroblastic proliferation nor granulation formation were observed until 7 days.

4. The injection of Dexamethasone could not prevent the progression of the necrotic inflammatory lesion, but only lessened the degree of necrosis and inflammatory response.

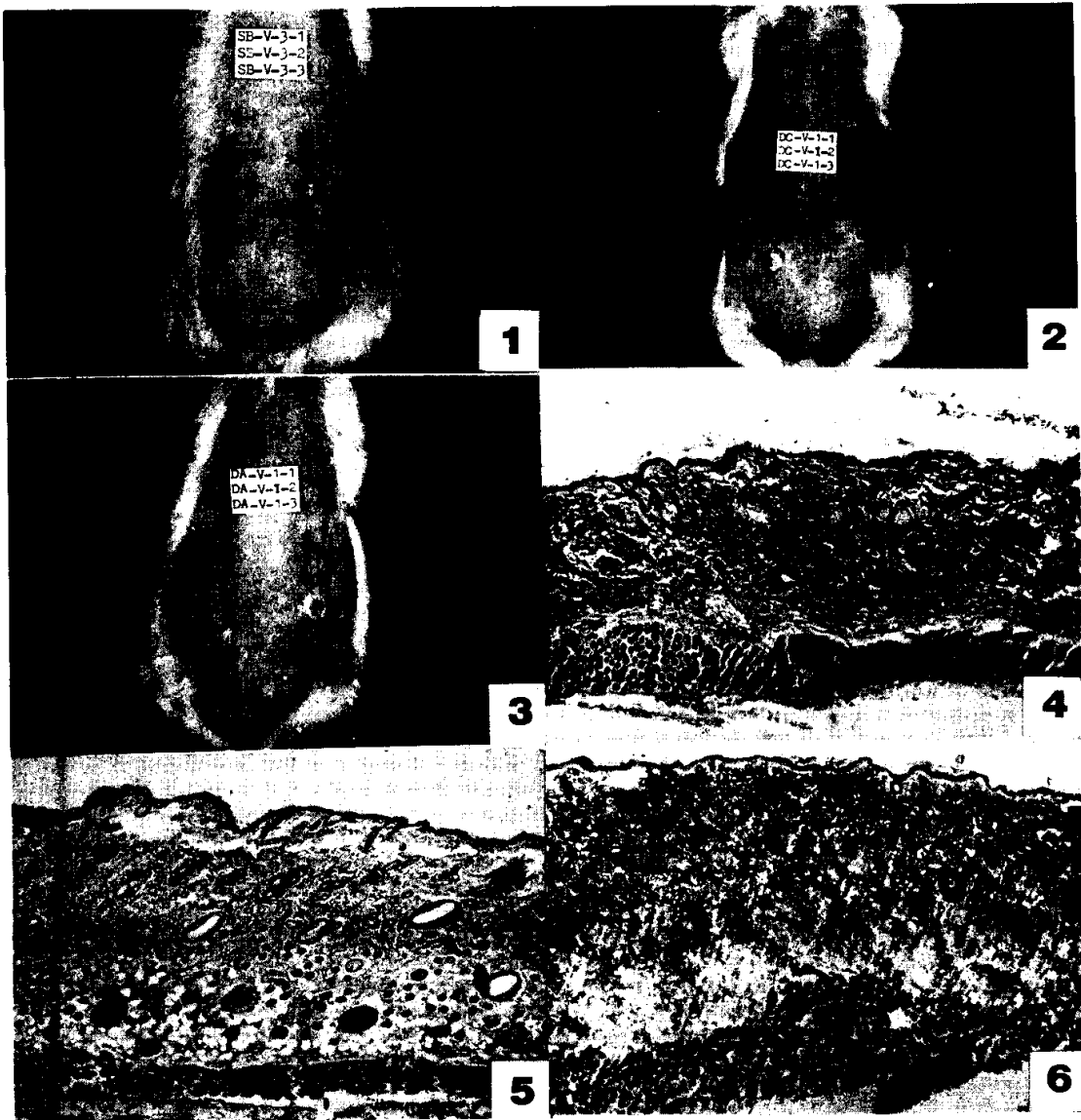
In summary, the main pathologic findings of soft tissue injuries induced by extravasation of anticancer agents were extensive coagulation necrosis and associated inflammatory response. The mechanism of necrosis was considered that of direct cytotoxicity. The main difference with general traumatic injury

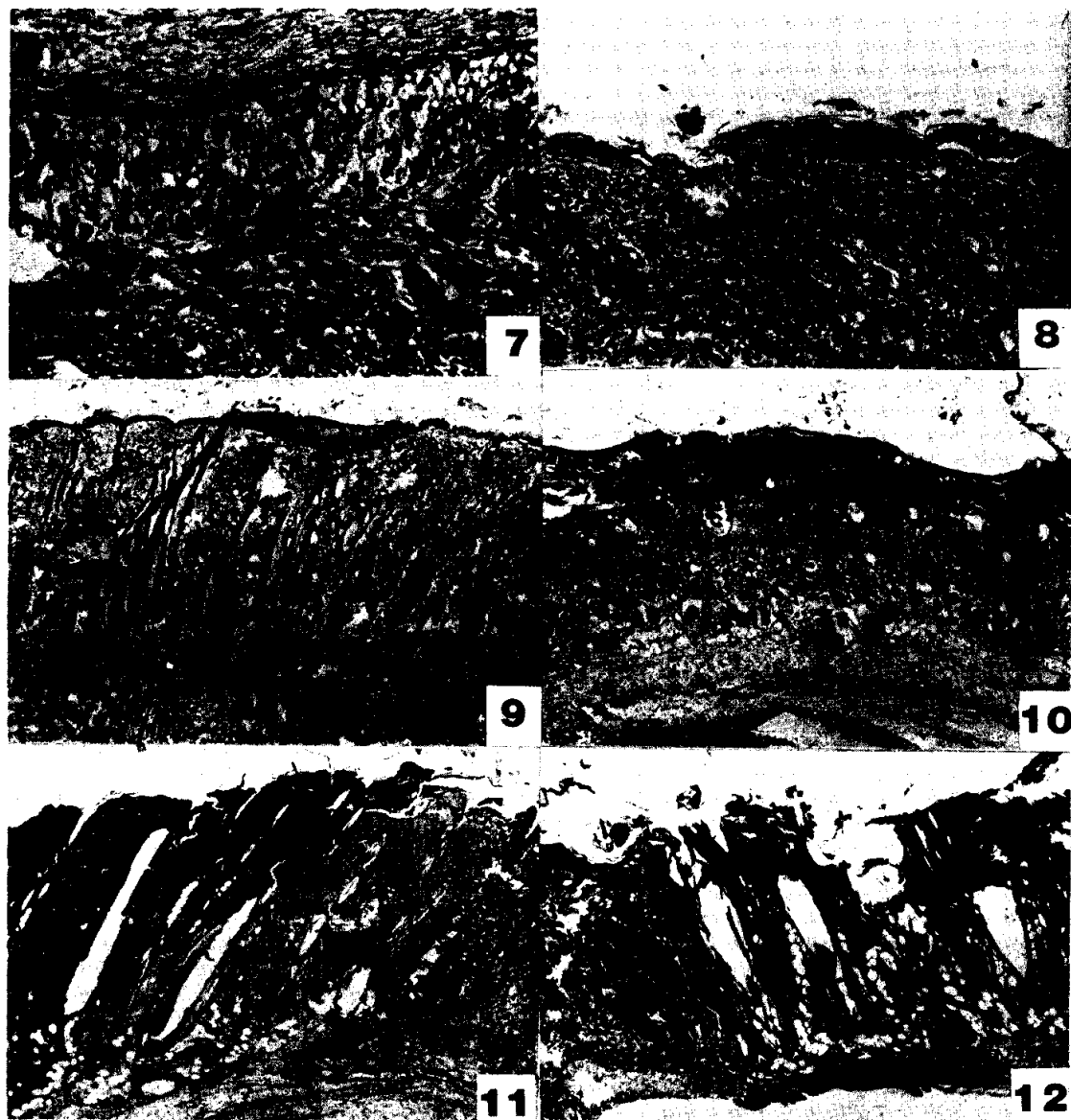
rested on lacking of fibroblastic proliferation and granulation formation until 7 days, which was compatible findings to prolonged healing. The effect of steroid was only approved reduction of the degree of necrosis and inflammatory reaction.

REFERENCES

- Bachur, W.R., Gordon, S.L. and Gee, M.V.: *A general mechanism for microsomal activation of quinone anticancer agents to free radicals. Cancer Res.*, **38**:1745-1750, 1978.
- Barr, R.D., Benton, S.G. and Belbeck, L.W.: *Soft-tissue necrosis induced by extravasated cancer chemotherapeutic agents. J. Nat. Cancer Inst.*, **66**:1129-1136, 1981.
- Bowers, D.G. and Lynch, J.B.: *Adriamycin extravasation. Plast. Reconstr. Surg.*, **61**:86-92, 1978.
- Cohen, S.L., Dibella, N.J. and Michalak, J.C.: *Recall injury from adriamycin. Ann. Intern. Med.*, **83**:232, 1975.
- Creasey, W.A., McIntosh, L.S., and Brescia, T.: *Clinical effects and pharmacokinetics of different dosage schedules of adriamycin. Cancer Res.*, **36**:216-221, 1976.
- Dano, K.: *Cross resistance between vinca alkaloids and anthracyclines in Ehrlich ascites tumor in vivo. Cancer Chemother. Rep.*, **56**:701-708, 1972.
- Donaldson, S.S., Glick, J.M. and Wilbur, J.R.: *Adriamycin activating a recall phenomenon after radiation therapy. Ann. Intern. Med.*, **81**:407-408, 1974.
- Dormandy, T.L.: *Free-radical oxidation and antioxidants. Lancet*, **i**:647-650, 1978.
- Dragon, L.H. and Braine, H.G.: *Necrosis of the hand after daunorubicin infusion distal to an arteriovenous fistula. Ann. Intern. Med.*, **91**:58-59, 1979.
- Drewinko, B. and Gottlieb, J.A.: *Action of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) at the cellular level. Cancer Chemother. Rep.*, **59**:665-673, 1975.
- Etsubanas, E. and Wilbur, J.R.: *Uncommon side effects of adriamycin. Cancer Chemother. Rep.*, **58**:757-758, 1974.
- Fujita, H.: *Comparative studies on the blood level, tissue distribution, excretion, and inactivation of anticancer drugs. Jap. J. Clin. Oncol.*, **12**:151-162, 1971.
- Gabbay, E.J., Gried, D. and Fingerle, R.E.: *Interaction specificity of the anthracyclines with deoxyribonucleic acid. Biochemistry*, **15**:2062-2070, 1976.
- Gabbiani, G., Hirschel, B.J., Ryan, G.B., Statkov, P.R. and Majino, G.: *Granulation tissue as a contractile organ. A study of structure and function. J. Exp. Med.*, **135**:719-734, 1972.
- Gaze, M.R.: *Tissue necrosis caused by commonly used intravenous infusions. Lancet*, **ii**:417-419, 1978.
- Giri, S.N., Joshi, B. and Peoples, S.A.: *Mobilization of leukocytes and subsequent release of histamine and lysosomal enzymes into the peritoneal and pleural cavities of rats by actinomycin D (dactinomycin). Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **2**:193-202, 1975.
- Giri, S.N., Rice, S. and Bacchetti, P.: *Characteristic features of actinomycin D induced paw inflammation of the rat. Exp. Mol. Pathol.*, **23**:367-378, 1975.
- Haskell, C.M., Silverstein, M.J., Rangel, D.M., Hunt, J.S., Sparks, F.C. and Morton, D.L.: *Multimodality cancer therapy in man: A pilot study of adriamycin by arterial infusion. Cancer*, **33**:1485-1490, 1974.
- Henry, D.W.: *Adriamycin. Amer. Cancer Soc. Symposium Series*, **30**:15-57, 1976.
- Hrushesky, W.J.: *Serpentine supravascular 5-fluorouracil (NSC-19893) hyperpigmentation. Cancer Treat. Rep.*, **60**:639, 1976.
- Ignoffo, R.J. and Friedman, M.A.: *Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. Cancer Treat. Rev.*, **7**:17-27, 1980.
- Jaenke, R.S.: *anthracycline antibiotic-induced cardiopathy in rabbits. Lab. Invest.*, **30**:292-304, 1974.
- Kennedy, B.J., Smith, L.R. and Goltz, R.W.: *Skin changes secondary to hydroxyurea therapy. Arch. Dermatol.*, **111**:183-187, 1975.
- 김수남: 수종 환문제가 창상 수복과정에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 대한피부과학회지, **11**:123-138, 1973

- Lippman, M., Zager, R. and Henderson, E.S.: *High dose daunorubicin (NSC-83142) in the treatment of advanced acute myelogenous leukemia. Cancer Chemother. Rep.*, 56:755-760, 1972.
- MacMillan, W.E., Wolberg, W.H. and Welling, P.G.: *Pharmacokinetics of fluorouracil in humans. Cancer Res.*, 38:3479-3482, 1978.
- McCord, J.M. and Fridovich, I.: *The biology and pathology of oxygen radicals. Ann. Intern. Med.*, 89:122-127, 1978.
- Mukherjee, G.D. and Guharay, B.N.: *Digital gangrene and skin necrosis following extravasation of infusion fluids. J. Indian Med. Assoc.*, 68:77-79, 1977.
- Munchausen, L.L. and Rahn, R.O.: *Biologic and chemical effects of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (NSC-119875) on DNA. Cancer Chemother. Rep.*, 59:643-646, 1975.
- Pariser, D.M., Childres, R.C., Kechijian, P., Halprin, K.M. and Taylor, J.R.: *Intravenous desensitization to mechlorethamine in patients with psoriasis. Arch. Dermatol.*, 112:1113-1114, 1976.
- Prystowsky, S.D., Volgelstein, B. and Ettinger, D.S.: *Invasive aspergillosis. N. Engl. J. Med.*, 295:655-658, 1976.
- Reilly, J.J., Neifeld, J.P. and Rosenberg, S.A.: *Clinical course and management of accidental adriamycin extravasation. Cancer*, 40:2053-2056, 1977.
- Rosenberg, B.: *Possible mechanisms for the antitumor activity of platinum coordination complexes. Cancer Chemother. Rep.*, 59:589-598, 1975.
- Rozenzweig, M., von Hoff, D.D., Slavik, M. and Muggia, F.M.: *Cis-diamminedichloroplatinum(II). A New anticancer drug. Ann. Intern. Med.*, 86:803-812, 1977.
- Rudolph, R., Stein, R.S. and Pattillo, R.A.: *Skin ulcers due to adriamycin. Cancer*, 38:1087-1094, 1976.
- Rudolph, R.: *Ulcers of the hand and wrist caused by doxorubicin hydrochloride. Orthop. Rev.*, 7:93-97, 1978.
- Rudolph, R., Suzuki, M. and Luce, J.K.: *Experimental skin necrosis produced by adriamycin. Cancer Treat. Rep.*, 63:529-537, 1979.
- Tan, C., Etcubanas, E., Wollner, N., Rosen, G., Gilladoga, A. and Showel, J.: *Adriamycin-an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic diseases. Cancer*, 32:9-17, 1973.
- Teloh, H.A., Mason, M.L. and Wheelock, M.L.: *Histopathologic study of radiation injuries of the skin. Surg. Gynecol. Obstet.*, 90:335-348, 1950.
- Wang, J.J., Cortes, E., Sinks, L.F. and Holland, J.F.: *Therapeutic effect and toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease. Cancer*, 28:837-843, 1971.
- Wilson, D.W., Grier, D. and Reimer, R.: *Structure activity relationship of daunorubicin and its peptide derivatives. J. Med. Chem.*, 19:381-384, 1976.
- Yosowitz, P., Ekland, D.A., Shaw, R.O. and Parsons, R.W.: *Peripheral intravenous infiltration necrosis. Ann. Surg.*, 182:553-556, 1975.
- Zurier, R.B., Hoffstein, S. and Weissman, G.: *Mechanisms of lysosomal enzyme release from human leukocytes. I. Effect of cyclic nucleotides and colchicine. J. Cell Biol.*, 58:27-41, 1973.
- Zweig, J.I. and Kabakow, B.: *An apparently effective countermeasures for doxorubicin extravasation. J. Amer. Med. Asso.*, 239:2116, 1978.





LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** Gross manifestation in the group of 5-FU injection (the 7th experimental day), showing no apparent findings.
Injection site: S, normal saline; F, 5-FU; FD, 5-FU+Dexamethasone.
- Fig. 2.** Gross manifestation in the group of Cisplatin injection (the 7th experimental day), showing distinct demarcation with discoloration around the injection site (C & CD).
Injection site: S, normal saline; C, Cisplatin; CD, Cisplatin+Dexamethasone.
- Fig. 3.** Gross manifestation in the group of Adriamycin injection (the 7th experimental day), showing good demarcation with central discoloration around the injection site (A & AD).
Injection site: S, normal saline; A, Adriamycin; AD, Adriamycin+Dexamethasone.
- Fig. 4.** Skin and subcutis in control group (injection of normal saline) H & E, $\times 25$.
- Fig. 5.** Skin and subcutis showing no remarkable changes (injection of 5-FU in the 3rd experimental day) H & E, $\times 25$.
- Fig. 6.** Edema of subcutis (injection of Adriamycin in the 6th experimental hour) H & E, $\times 25$.
- Fig. 7.** Diffuse inflammatory cell infiltration in subcutis through muscle and fascia (injection of Adriamycin in the 3rd experimental day) H & E, $\times 63$.
- Fig. 8.** Early degenerative change of epidermis (injection of Cisplatin in the 6th experimental hour) H & E, $\times 63$.
- Fig. 9.** Focal coagulative necrosis and marginal neutrophilic collection in epidermis (injection of Adriamycin combined with Dexamethasone in the 24th experimental hour) H & E, $\times 25$.
- Fig. 10.** Patchy necrotic lesion in epidermis, dermis and muscle layer (injection of Adriamycin in the 24th experimental hour) H&E, $\times 25$.
- Fig. 11.** Extensive necrotic lesion in epidermis through muscle and fascia (injection of Cisplatin in the 3rd experimental day) H & E, $\times 25$.
- Fig. 12.** Epithelial hyperplasia in epidermis adjacent to the necrotic lesion (injection of Cisplatin in the 7th experimental day) H & E, $\times 25$.