

恶性脑胶质瘤的选择性动脉灌注化疗

陈锦华 周政 张可成 黄其林 刘俊

我们自 1996 年 4 月至 1999 年 12 月对 126 例经病理证实的恶性脑胶质瘤患者采用选择性脑动脉灌注替尼泊甙 (teniposide VM26) 及外周静脉滴注卡氮介 (carmustine) 进行联合化疗, 现报道如下。

对象和方法

一、一般资料

126 例患者中男性 78 例, 女性 48 例, 年龄 14~78 岁, 平均年龄 47 岁。入选条件: 1. 肿瘤部分切除后经 CT 证实有残余或复发; 2. 经病理检查已确定肿瘤性质, 对化疗有效; 3. 无颅内高压危象; 4. 全身情况良好, 外周血白细胞 $>4 \times 10^9/L$, 血小板 $>100 \times 10^9/L$ 。本组病理类型为: 星形胶质瘤 II 级 52 例; III 级 48 例; IV 级 6 例; 髓母细胞瘤 7 例; 室管膜瘤 11 例; 多形胶质母细胞瘤 2 例。肿瘤切除后至联合化疗的时间根据患者的具体情况而定, 一般为术后 2 周左右。在进行灌注化疗前均行常规头颅 CT 强化扫描, 血常规及心、肝、肾功能检查, 并根据 CT 估算肿瘤体积。脑血管造影和灌注化疗同时进行, 根据造影了解残余肿瘤的血供情况以确定是否适合插管及微导管进入的适宜位置和深度。

二、给药方法

于灌注前后 2d 分别以苯巴比妥钠 0.2g/次, 2 次/d。全身肝素化情况下, 采用 Seldinger 法穿刺股动脉, 将平头导管送至颈 2 水平, 然后经其置入 MAGIC2F⁺/3F 微导管至眼动脉开口近端, 一般距眼动脉开口约 1.5cm。我们于化疗前 10min 开始用输液泵经平头导管以 7ml/min 速度持续灌注 20% 甘露醇 250ml, 并于灌注化疗前予以 5mg 罂粟碱。将 1.5mg/kg 剂量的 VM26 溶于 5% 葡萄糖液

150ml 内并摇匀, 随即用高压注射器以 3ml/min 的速度进行选择灌注。次日以同样剂量的 VM26 溶于 5% 葡萄糖液 500ml 中静滴。第 3、4 天则每天将 BCNU 100mg 加入 10% 葡萄糖液 500ml 中静滴。每次在静滴化疗前均快速静滴 20% 甘露醇 500ml。在患者一般条件允许下, 每 6~10 周重复 1 个疗程。本组行选择性脑动脉灌注, 最多达 5 个疗程, 最少 1 个疗程, 决定疗程数主要根据治疗效果及肿瘤体积变化而定。

三、疗效评价

化疗结束后 6、12、24 个月复查头颅 CT, 计算肿瘤体积, 记录其临床表现, 并按 WHO 标准评价疗效。具体分为: 1. CR 为完全康复, 临床症状消失, CT 复查病灶消失; 2. PR 为临床症状缓解, CT 复查病灶体积缩小超过化疗前的 50%; 3. SD 为临床症状减轻或无明显变化, CT 复查病灶体积缩小少于化疗前体积的 50% 或无明显变化; 4. PD 为 CT 复查病灶影体积增大或出现新的肿瘤。

结 果

一、疗效及生存期

本组有 14 例患者在 1 年随访期内死亡, 而完成 4 次以上的 6 例目前均完全康复缓解, 临床症状消失, 生存期已达 30 个月以上。见表 1。

二、肿瘤体积的变化

本组化疗前肿瘤平均体积 $(16.15 \pm 6.88) \text{cm}^3$, 化疗后肿瘤平均体积 $(8.89 \pm 11.43) \text{cm}^3$, 经 t 检验, $P < 0.01$ (见图 1、2)。有 6 例病例在第 1 次化疗后随访早期 (6 个月) 因肿瘤体积增大而接受第 2 次手术, 故此 6 例再手术后的病情变化不再作为判断疗效的依据, 见表 2。



图 1 CT 见右颞部胶质瘤, 体积 24.6cm³, 伴明显水肿带



图 2 选择性灌注化疗后 3 个月 CT 复查, 体积明显减少为 6.35cm³, 同时瘤周水肿亦明显减轻

表 1 126 例恶性胶质瘤患者的疗效和生存期

疗效	例数(%)	生存期(月)			
		6	12	24	30
CR	18(14.3)		2	7	9
PR	71(56.3)		5	56	10
SD	7(5.6)		6	1	
PD	30(23.8)	24*	6		
总计	126(100)	24	19	64	19

* 其中 6 例在化疗后 6 个月再次手术, 生存期都不到 12 个月

表 2 各有效组的肿瘤体积改变和平均疗程

分组	例数	化疗前肿瘤 平均体积 (cm ³)	化疗后肿瘤 平均体积 (cm ³)	平均疗程
消失	18	13.13±8.49	0	3.00
缩小	71	18.37±8.41	6.32±3.75*	1.71
稳定	7	14.21±5.33	13.07±4.58	1.50
增大	30	15.38±8.59	27.36±14.59*	1.38

* 治疗前后比较有统计学显著性

消失: 肿瘤消失完全; 缩小: 肿瘤缩小 > 50%; 稳定: 肿瘤缩小 < 50%; 增大: 肿瘤增大, 与化疗前比 ΔP < 0.01.

三、不良反应

本组 31 例病患者于化疗过程中出现不良反应, 主要表现为恶心呕吐 8 例; 心悸血压下降 7 例; 16 例发生一过性的眼部并发症, 主要表现为灌注侧眼部胀痛不适, 结膜充血, 流泪, 经对症处理后, 均顺利完成疗程, 眼部症状于灌注后 2 周内消失。5 例患者术后出现脱发。未发现骨髓抑制现象。

讨 论

一、恶性胶质瘤的生物学特点是浸润性生

长, 故手术很难达到全切, 术后多需配合化疗和放疗。根据胶质瘤主要呈局部恶性变以及 90% 以上原位复发的特点, 经肿瘤供血动脉或区域动脉持续灌注化疗药物可使肿瘤间质维持较高的药物浓度, 从而对肿瘤起到直接杀灭或抑制作用, 而大大降低正常脑组织及其它脏器的毒性反应^[1]。本组病例中采用 VM26 进行选择性脑动脉灌注, CR 和 PR 达到 70.6%, 效果明显优于静脉及口服用药。

二、在本病化疗药物选择上, 多数学者提倡联合用药, 这样既可以降低肿瘤继发性耐药, 又可以提高疗效^[2]。亦有人建议在化疗前对肿瘤细胞进行体外药敏试验, 选用敏感药物以提高疗效^[3]。本组中采用毒性较小的替尼泊甙进行动脉内灌注, 并辅以卡氮芥(BCNU)静滴, 疗效确切, 且均未发生严重并发症。

三、选择性(在眼动脉开口近端)和超选择性给药(在眼动脉开口远端)是两种常见的脑动脉灌注化疗的给药方法。在对于脑动脉灌注的两个主要并发症预防上, 选择性给药能有效控制局部的神经系统并发症, 但对眼部并发症不能预防。超选择性给药能有效减少眼部并发症的发生, 但往往伴有局部神经系统并发症^[4]。本组病例均选用了选择性给药, 仅有 16 例发生一过性眼部并发症, 未发生局部神经系统并发症。因此, 我们认为对于毒性低的脂溶性化疗药物, 选择性给药比超选择性给药更能有效减少严重并发症, 疗效与超选择性给药无明显差异。但给药前判断眼动脉分流量至关重要, 可以通过对微导管的塑性以及必要时适当降低微导管位置来有效控制眼动脉的分流, 以减轻眼部并发症。

四、通过对术后不同天数的患者行脑血管造影比较,我们发现,术后 1 周内肿瘤区供血明显较少,可能由于手术阻断了部分血管以及手术干扰,出血致脑血管痉挛所致,这必将影响药物的有效利用。术后 2 周后肿瘤区域供血趋于正常,因此在术后 2 周施行脑动脉选择性灌注化疗可能是较佳时间^[5]。

五、围化疗期辅助用药主要目的为:1. 有效开放肿瘤边缘的血脑屏障,使化疗药物发挥最大效能;2. 预防并发症的产生^[6],为了可逆性的开放血脑屏障,我们于化疗前给予甘露醇和罂粟碱,使毛细血管前小动脉及后小静脉迅速扩张,使毛细血管充盈,管腔扩大,内皮间隙增宽^[7]。为了预防并发症我们于灌注前后 2d 分别予苯巴比妥钠,以期能使肿瘤周围有效抗癌药物浓度能维持较长时间,降低周围循环中抗癌药物浓度,减轻对骨髓的毒性作用^[8]。对于糖皮质激素的应用目前争议较多,我们未使用^[9]。总之围手术期的用药应以确切有效为原则,品种不宜过多。

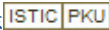
尽管选择性动脉内灌注化疗在脑胶质瘤综合治疗中有一定的临床价值,但目前仍存在不少问题,如:如何更有效开放血脑屏障,并发症的预防等,均

仍需作深入的研究以提高其临床效果。

参 考 文 献

1. Hirano Y, Mineura K, Mizoi K, et al. Therapeutic results of intra-arterial chemotherapy in patients with malignant glioma. *J Oncol*, 1998, 13: 537-542.
2. Hess KR, Wong ET, Yung WK. Assessing response to chemotherapy in malignant glioma: the role of steroids. *Neurology*, 1998, 50: 1197.
3. Kirby S, Macdonald D, Fisher B, et al. Pre-radiation chemotherapy for malignant glioma in adults. *J Neurol Sci*, 1996, 23: 123-127.
4. Forsyth PA, Cairncross JG. Chemotherapy for malignant gliomas. *Clin Neurol*, 1996, 5: 371-393.
5. van den Bent MJ. Chemotherapy in adult malignant glioma. *Radiat Ther Oncol*, 1999, 33: 174-191.
6. Brandes AA, Fiorentino MV. The role of chemotherapy in recurrent malignant gliomas: an overview. *Cancer Invest*, 1996, 14: 551-559.
7. Cokgor I, Friedman HS, Friedman AH. Chemotherapy for adults with malignant glioma. *Cancer Invest*, 1999, 17: 264-272.
8. Assietti R, Olson JJ. Intra-arterial cisplatin in malignant brain tumors: incidence and severity of toxicity. *Neurooncol*, 1996, 27: 251-258.
9. Delattre JY, Uchuya M. Radiotherapy and chemotherapy for gliomas. *Opin Oncol*, 1996, 8: 196-203.

恶性脑胶质瘤的选择性动脉灌注化疗

作者: [陈锦华](#), [周政](#), [张可成](#), [黄其林](#), [刘俊](#)
作者单位: [第三军医大学附属新桥医院神经外科](#),
刊名: [介入放射学杂志](#) 
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2001, 10 (6)
被引用次数: 1次

引证文献(1条)

1. [施辉](#), [周辉](#), [陈军](#), [秦良谊](#) 药敏指导下的脑恶性胶质瘤超选择动脉内化疗的近期疗效分析[期刊论文]-[河南外科学杂志](#) 2008(1)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200106018.aspx

授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: 2da41cb2-b49e-4a90-80bf-9e380159b57e

下载时间: 2010年11月24日