

## ·临床研究 Clinical research·

## 脑胶质瘤术后超选介入化疗联合系统化疗的临床研究

陈 剑, 胡庆雷, 孙彦春, 冯 雷, 刘运振, 刘 菊, 孔瑞芳

**【摘要】 目的** 探讨术后超选择介入化疗联合系统化疗治疗脑胶质瘤的优势。**方法** 2006 年至 2009 年山东济宁市第一人民医院介入科收治 46 例脑胶质瘤的患者, 据患者自愿入组的原则分为两组。治疗组: 25 例患者手术后先行常规放疗, 然后行超选介入化疗, 同期进行系统化疗。对照组: 21 例患者手术后先行常规放疗, 然后只进行系统化疗。定期随访, 复查颅脑 CT, 测量肿瘤的体积, 并进行 Karnofsky 预后评分。比较肿瘤体积变化及两组间 Karnofsky 预后评分的差异。**结果** 平均随访 2.3 年, 两组均无死亡病例。化疗前两组肿瘤的体积差异无统计学意义, ( $P > 0.05$ )。化疗 1 年后介入化疗联合系统化疗组肿瘤缩小率为 67.11%, 系统化疗组肿瘤缩小率为 45.79%, 两组肿瘤体积经独立样本  $t$  检验显示肿瘤体积差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组在化疗期间出现癫痫 3 例, 眼痛 5 例, 头痛 9 例, 恶心呕吐 8 例, 血小板下降 1 例。对照组出现癫痫 1 例, 头痛 7 例, 血小板下降 3 例, 恶心呕吐 6 例。Wilcoxon 秩和检验 Karnofsky 预后评分显示介入化疗结合系统化疗组的预后优于单纯系统化疗组。( $P < 0.05$ )。**结论** 术后放疗结合介入化疗联合系统化疗的治疗方法, 与术后放疗结合系统化疗的治疗方法相比, 可以更有效的控制肿瘤的生长, 改善临床症状, 提高生活质量, 是值得进一步探讨的化疗方法。

**【关键词】** 胶质瘤; 超选介入化疗; 系统化疗; 肿瘤体积

中图分类号: R739.41 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2010)-10-0817-04

**Super-selective interventional chemotherapy combined with systemic chemotherapy for the treatment of postoperative gliomas: a clinical study** CHEN Jian, HU Qing-lei, SUN Yan-chun, FENG Lei, LIU Yun-zhen, LIU Ju, KONG Rui-fang. Department of Neurosurgery, First People's Hospital of Jining City, Jining, Shandong Province 270211, China

Corresponding author: CHEN Jian

**【Abstract】 Objective** To evaluate super-selective interventional chemotherapy combined with systemic chemotherapy in treating postoperative gliomas. **Methods** During the period of 2005 – 2009, a total of 46 patients with glioma were encountered in our hospital. According to the principle of patient's free will the involved patients were divided into two groups. Study group ( $n = 25$ ): after operation the patients received routine radiotherapy, which was followed by super-selective interventional chemotherapy combined simultaneously with systemic chemotherapy. Control group ( $n = 21$ ): after operation the patients received routine radiotherapy, which was followed by systemic chemotherapy only. The patients were regularly followed up. Cranial CT checkups were made to determine the tumor size, and the results were evaluated with Karnofsky scores. The clinical data were analyzed and compared between two groups. **Results** In the study group, the side-effects and complications included epileptic seizures ( $n = 3$ ), eye pain ( $n = 5$ ), headache ( $n = 9$ ), nausea and vomiting ( $n = 8$ ) and thrombopenia ( $n = 1$ ). In the control group, the side-effects and complications were as follows: epileptic seizures ( $n = 1$ ), headache ( $n = 7$ ), nausea and vomiting ( $n = 6$ ) and thrombopenia ( $n = 3$ ). No death occurred in either of the two groups. The patients were followed up for an average period of 2.3 years. Before chemotherapy no statistically significant difference in tumor size existed between two groups ( $P > 0.05$ ). One year after the chemotherapy, the tumor volume in study group was reduced by 67.11%, while it was 45.79% in control group. By using independent sample  $t$  test analysis, the difference between two groups was of statistical significance ( $P < 0.05$ ). Wilcoxon rank sum test and Karnofsky prognostic score analysis indicated that the prognosis of study group was much better than that of control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In comparison with routine radiotherapy plus simple systemic

chemotherapy, routine radiotherapy plus super-selective interventional chemotherapy as well as systemic chemotherapy can more effectively

inhibit tumor growth, relieve clinical symptoms and improve living quality. Therefore, it is of clinical value to make a further study of this technique. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 817-820)

**【Key words】** glioma; super-selective interventional chemotherapy; systemic chemotherapy; tumor volume

神经胶质瘤是来源于神经上皮的肿瘤,是颅内最常见的恶性肿瘤,占全部颅内肿瘤的 40% ~ 50%。胶质瘤按 WHO 组织学分级: I、II 级为低分级胶质瘤, III、IV 级为高分级胶质瘤<sup>[1]</sup>。大部分胶质瘤可手术切除,但术后易复发,故需辅以放、化疗。

传统的经静脉内化疗由于血脑屏障的存在,药物需要量大,到达脑组织的药量大大减低,导致全身不良反应明显,易造成肝肾、胃肠道功能损害及骨髓抑制。介入化疗的问世,尤其是超选择性介入化疗的出现提高了恶性肿瘤的疗效。超选介入化疗是将导管选择性的插入到肿瘤的供血动脉并在其内注射药物。药物到达肿瘤局部的浓度较高,且用药量较静脉内少,降低了全身不良反应,但局部作用明显。为了提高治疗效果及降低系统化疗的严重全身不良反应,本实验特选择临床常用化疗药物尼莫司汀做超选介入化疗,用替尼泊昔(VM-26)做静脉内滴注治疗,取得了满意的疗效,现介绍如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料及分组

1.1.1 病例资料 选择 2005 年至 2009 年入住我科的 46 例胶质瘤患者。术后经病理检查为胶质细胞瘤(I ~ III 级)。预计生存期大于 3 个月,将其随机分为治疗组,采用手术结合放疗,介入放疗和系统化疗(operation + radiotherapy + intervention chemotherapy + systematic chemotherapy, ORIS);和对照组,采用手术结合放疗和系统化疗(operation + radiotherapy + systematic chemotherapy, ORS)组。患者都自愿入组,知情同意本试验并配合随访。

#### 1.1.2 分组

1.1.2.1 ORIS 组:25 例。男 15 例,女 10 例,年龄 22 ~ 58 岁,平均 42 岁。根据 1993 年 WHO 脑肿瘤分类及分级标准:每例均得到术后病理证实为 I ~ III 级。CT 显示瘤内有钙化者 17 例。部位:额叶 11 例,顶叶 7 例,颞叶 4 例,枕叶 2 例,占额顶两叶 1 例。

1.1.2.2 ORS 组:21 例。男 9 例,女 12 例,年龄 26 ~ 62 岁,平均 44 岁。CT 显示瘤内有钙化者 13 例。部位:额叶 7 例,顶叶 8 例,颞叶 4 例,枕叶 2 例。所选病例中,因经济和其他原因主动放弃进一步治疗

者不列入本组;随访失访者未入组。

两组资料在性别、年龄方面均无统计学差异,并且所有病例均于化疗前检查 CT 或 MRI,显示残余肿瘤最大为 0.5 cm × 1 cm × 2 cm,最小为 0.5 cm × 0.6 cm × 1 cm。

1.1.3 临床表现 治疗组(ORIS)以癫痫为首发症状 15 例,头痛呕吐并进行性加重 22 例,肢体麻木、无力 9 例,精神症状 7 例。复发性肿瘤 3 例。对照组(ORS)以癫痫为首发症状 11 例,头痛呕吐并进行性加重 19 例,肢体麻木、无力 4 例,精神症状 5 例,无复发性肿瘤病例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 治疗组(ORIS):每例检查无明显手术禁忌后限期行开颅手术。术后 2 ~ 4 周生命体征平稳,开始进行放射治疗,放疗期间常规复查血象及肝、肾功能,并于放疗结束后行头颅 CT 或 MRI 检查,以记录肿瘤的大小。放疗结束后,复查血常规及肝肾功能(以评判患者的机体状态),并开始进行超选介入化疗。

化疗药物采用尼莫司汀和 VM-26,治疗在我院介入中心进行。采用经右股动脉 Seldinger 技术穿刺,送入 6 F 导管鞘,全身肝素化,插管后应用 20% 甘露醇 250 ml + 地塞米松 10 mg 以 4 ~ 10 ml/s 的速度灌注 30 s 开放血脑屏障<sup>[2]</sup>。对于额、顶、颞部位的残留肿瘤,经导管鞘置入 6 F 导引导管至患侧颈内动脉,在 DSA 监视下,行选择性脑血管造影。经引导管同轴置入 Magic 系列微导管,超过同侧眼动脉水平以上,到达靶血管。对于枕叶的残余肿瘤,经右椎动脉达基底动脉水平,到达靶血管。将尼莫司汀按 1 mg/kg 体重溶于生理盐水 50 ml 中,用微导管泵输入,输液速率 1 ~ 2 ml/min,在 30 ~ 60 min 内恒速灌注进靶动脉,药物剂量一般为 150 mg/m<sup>2</sup> 体表面积,总量一次不超过 250 mg;灌注完毕后在 DSA 监视下拔除微导管、引导导管,中和肝素。拔除导管鞘,加压包扎穿刺点止血,术后安返病房。

严格按照上述方法,介入化疗每 2 周进行 1 次,共做 3 次;并在介入化疗期间,给予 VM-26 联合静脉点滴化疗,按 60 mg/m<sup>2</sup> 体表面积,溶于 500 ml

生理盐水中,静滴 30 min 以上,每日 1 次,连用 3 d,3 周重复。所有病例在患者各项化验指标及身体状态条件允许的情况下,均按照该介入化疗方法及辅助系统化疗方法每 2 周进行 1 次,共做 3 次。化疗期间常规复查血常规及肝肾功能检查,若白细胞或(和)血小板降低,如白细胞低于  $3.5 \times 10^9/L$ ,或(和)血小板低于  $75 \times 10^9/L$ ,则应暂时停止介入化疗,并采取对症治疗以及及时升高白细胞或(和)血小板;并复查头颅 CT 以判断肿瘤的大小。

1.2.1.2 对照组(ORS) 手术和放疗同 ORIS 组。应用尼莫司汀和 VM-26 联合静滴,尼莫司汀按体重给药:2 mg/kg,溶于生理盐水 250 ml 中,静滴,每 4 周给药 1 次,连用 3 次;VM-26 按体表面积给药:60 mg/m<sup>2</sup>,溶于 500 ml 生理盐水中,静滴 30 min 以上,每日 1 次,连用 3 d,3 周重复。同样,化疗期间常规检查血常规及肝肾功能。

1.2.2 随访 以复诊配合电话随访进行。随访 1 ~ 3 年,平均 2.3 年。复诊内容包括患者一般症状、血常规、肝肾功能、定期的头颅 CT 检查及 Karnofsky 预后评分。以患者化疗后 1 年头颅 CT 结果与化疗前头颅 CT 结果进行对照,判断实体肿瘤的缩小体积<sup>[2]</sup>: 肿瘤体积 =  $\pi/6 \times$  最大病灶层面肿瘤长轴  $\times$  最大病灶层面肿瘤与长轴垂直的短轴  $\times$  含肿瘤病灶层面总层厚。

肿瘤缩小率 = (化疗前体积 - 化疗后体积)/化疗前体积

### 1.3 统计方法

应用 SPSS16.0 对数据肿瘤体积及 Karnofsky 预后评分分别进行独立样本 *t* 检及 Wilcoxon 秩和检验,  $P < 0.05$  为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组随访时肿瘤体积的变化(见表 1)

表 1 ORIS 组与 ORS 组治疗结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	化疗前肿瘤体积( $cm^3$ )	1年后肿瘤体积( $cm^3$ )	肿瘤缩小率(%)
ORIS	25	$0.477 \pm 0.118^a$	$0.157 \pm 0.050^b$	0.671 1
ORS	21	$0.503 \pm 0.123$	$0.272 \pm 0.082$	0.457 9
<i>t</i> 值		-0.734	-5.892	
<i>P</i> 值		0.467	0.000	

独立样本 *t* 检验, <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$

### 2.2 不良反应

ORIS 组在化疗期间出现癫痫 3 例,眼痛 5 例,头痛 9 例,一过性恶心、呕吐 8 例,血小板下降至  $3.5 \times 10^9/L$  以下的 1 例。ORS 组出现癫痫 1 例,头

痛 7 例,血小板下降至  $3.5 \times 10^9/L$  以下的 3 例,一过性恶心呕吐 6 例;ORIS 组无眼痛及视力下降等症状发生,且均定期复查肝功能和血常规。ORIS 组放疗后有 2 例出现白细胞下降,低于  $3.5 \times 10^9/L$ ,给予对症治疗后好转,介入化疗期间未见肝功能损害及明显骨髓抑制现象。后续的介入化疗也未见明显的肝功及骨髓造血功能的异常。

化疗前 ORIS 组及 ORS 组肿瘤的体积差异无统计学意义  $P > 0.05$ 。化疗 1 年后两组间肿瘤的体积有明显差异,  $P < 0.05$ 。表明超选介入化疗联合系统化疗抑制肿瘤的生长优于单纯系统化疗。两组 1 年后 Karnofsky 评分分别为 65.6 比 54.8 分 Wilcoxon 秩和检验  $u = 2.58$ ,  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

恶性胶质瘤呈侵袭性生长,生长速度快,手术难以全部切除,复发率高,其平均生存期是 6 ~ 10 个月,1 年生存率仅为 30%。化疗是胶质瘤综合治疗的方法之一。Stewart 等<sup>[3]</sup>随机研究报告指出化疗确实可以延长胶质瘤患者的生存时间。

临床上 BCNU(卡氮芥)与 CCNU(环己亚硝脲)是脑肿瘤化疗的常规药物,尤其是 BCNU 抗肿瘤效果较强。但由于血脑屏障的存在,系统化疗药物剂量大,瘤周药物浓度低,易造成肝脏损害和骨髓抑制。介入化疗开展后,此类药还可经颈动脉介入化疗,剂量低于全身用药。但临床渐发现介入化疗过程中导管越靠近肿瘤时动脉越细,其血流变慢,此时可出现层流现象<sup>[4]</sup>。药物与血流比重上的差异、导管在血管中的位置、注药的速度和压力都可对灌注层流现象产生影响,使药物分布不均。高浓度化疗药物可引起动脉炎,药物在非肿瘤区形成药物积聚可引起脑神经症状,如癫痫、脑白质坏死等。张家涌等<sup>[5]</sup>报道在用超选颈内动脉卡氮介化疗来治疗 18 例脑胶质瘤患者,其中有 4 例出现了脑组织坏死并做了病理证实。

随着亚硝脲类水溶性制剂尼莫司汀的出现,尤其是在行介入化疗时不良反应较 BCNU 轻,肿瘤抑制能力也较确切。尼莫司汀可溶于水及脂肪,实验证明药物可进入血脑屏障。高浓度的尼莫司汀(20  $\mu g/ml$ )使肿瘤细胞的 DNA 烷基化,体外实验可将离体培养的细胞停留在 S 期及 M 期,从而抑制 DNA 的复制,使肿瘤细胞生长停滞,阻碍肿瘤细胞的生长<sup>[6]</sup>。另一种临床常用化疗药物 VM-26,是表鬼臼类抗肿瘤药物。研究发现其可以抑制 DNA 拓扑异构酶 II,



引起 DNA 断裂, 阻断有丝分裂于细胞周期 S 期和 G2 期, 从而抑制肿瘤的生长。VM-26 也可以通过血脑屏障, 且在一定的剂量范围内药动学呈线性, 药物在体内不易发生积蓄, 减轻了药物的后遗效应。此两种药物联合后具有细胞周期时相互补性, 可以在细胞周期的不同时间杀伤肿瘤细胞, 且副作用较前几代化疗药物降低。是当今治疗脑胶质瘤常用化疗药物。

本组为了提高治疗效果并降低联合用药时化疗药物对全身的不良反应, 特选择尼莫司汀用作超选介入化疗, 另外用 VM-26 做静脉内滴注治疗。这样既增加了尼莫司汀在瘤内的浓度, 提高了对肿瘤的杀伤力, 静脉内辅以 VM-26 治疗, 进一步提高疗效。较全部经静脉给药相比, 总药量少, 降低了全身不良反应, 并提高了化疗效果。行介入治疗时有 2 例因化疗药物的局部作用(眼痛, 头痛, 癫痫发作等)不能耐受治疗, 曾想放弃本疗法。但术后第 2 个月复查颅脑 CT 示肿瘤较术后 2 周时稍增大, 经解释后继续接受介入化疗, 化疗过程中将药物稀释倍数加大, 并减慢输注速度, 经 3 个疗程之后治疗效果也很乐观。在治疗 1 年后 46 例患者中有 4 例肿瘤体积较化疗前增大, 其中 3 例来自单纯系统化疗组。化疗前及化疗后 1 年据影像学资料(增强 CT 或 MRI) 对比显示术后介入化疗联合系统化疗组肿瘤体积缩小率为 67.11%, 而单纯系统化疗组肿瘤体积

缩小率 45.79%, 组间有明显的统计学意义。治疗 1 年后随访的两组患者的临床功能状态进行 Karnofsky 预后评分, 经 Wilcoxon 秩合检验,  $P < 0.05$ 。结果发现两组间也有显著差异。各治疗组没有发现严重的副作用。本实验结果说明术后介入化疗联合系统化疗较单纯系统化疗相比可以更有效的控制肿瘤的生长, 改善患者的预后, 提高生活质量。是一种值得继续探讨的的化疗方法。

#### [参考文献]

- [1] Shaw EG, Tatter SB, Lesser GJ, et al. Current controversies in the radiotherapeutic management of adult low-grade glioma [J]. *Semin Oncol*, 2004, 31: 653 - 658.
- [2] 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉: 湖北科技出版社, 2008: 548.
- [3] Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials[J]. *Lancet*, 2002, 359: 1011 - 1018.
- [4] 吴佩宏. 肿瘤介入诊疗学[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 209 - 210.
- [5] 张家涌, 加那. 超选择颈内动脉卡氮芥化疗致脑组织坏死[J]. *北京医科大学学报*, 1998, 30: 358 - 360.
- [6] Iwade Y, Namba H, Saegusa T, et al. Intra-arterial mannitol infusion in the chemotherapy for malignant brain tumors [J]. *J Neurooncol*, 1993, 15: 185 - 193.

(收稿日期: 2010-05-05)

## ·临床研究 Clinical research·

### 髓核及侧隐窝注射臭氧治疗腰椎间盘突出症

贾 斌, 田志明, 聂海昌, 吴传军

**【摘要】 目的** 探讨经皮穿刺髓核及侧隐窝注射臭氧治疗腰椎间盘突出症的临床疗效。**方法** 88 例经 CT 或 MRI 证实为腰椎间盘突出症患者进行髓核及侧隐窝注射臭氧作为研究组, 并以 74 例腰椎间盘突出症仅作髓核注射臭氧患者作为对照组。**结果** 髓核及侧隐窝联合注射对腰椎间盘突出症的患者症状缓解更快、临床疗效持续更长, 随访 6 个月研究组临床疗效达 84.1%; 对照组为 64.9%。统计学分析显示术后 1、2 和 6 个月研究组有效率均高于对照组 ( $\chi^2 = 4.09, P = 0.043; \chi^2 = 4.62, P = 0.032; \chi^2 = 4.38, P = 0.036$ ), 差异具有统计学意义。**结论** 髓核内及侧隐窝联合注射臭氧比单一髓核内注射臭氧更加有效。

**【关键词】** 腰椎间盘突出症; 侧隐窝; 臭氧; 疗效

中图分类号: R681.55 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2010)-10-0820-04

作者单位: 210044 南京市大厂医院影像介入科  
通信作者: 贾 斌