

# 脑动脉灌注 VM<sub>26</sub>联合口服 CCNU 治疗脑胶质瘤<sup>①</sup>

史志东<sup>1</sup> 胡裕全<sup>1</sup> 单 鸿<sup>2</sup> 关守海<sup>2</sup>

(中山医科大学附属第三医院 1 神经外科 2 介入放射科; 广州, 510630)

**摘要** 目的: 比较替尼泊甙(VM<sub>26</sub>)和卡氮芥(BCNU)分别联合口服环己亚硝脲(CCNU)治疗脑胶质瘤的疗效。方法: 对 27 例脑胶质瘤手术切除后, 采用微导管进行超选择脑动脉灌注法分组灌注 VM<sub>26</sub>(A 组)和 BCNU(B 组), 并且两者联合口服 CCNU, 化疗后, 依肿瘤实际体积的变化和平均生存时间观察疗效。结果: A 组有效率 12/15, B 组有效率 4/12, A 组和 B 组平均生存时间分别为 25.3 个月和 21.1 个月( $P < 0.05$ )。结论: 超选择脑动脉灌注 VM<sub>26</sub>联合口服 CCNU 治疗脑胶质瘤疗效高, 毒副作用小。

**主题词** 神经胶质瘤/治疗; 替尼泊甙/治疗应用; 卡氮芥/治疗应用; 洛莫司汀/治疗应用; 灌注, 局部

**中图分类号** R 739.41

## THE CLINICAL EFFECT OF THE INTRACRANIAL ARTERIAL INFUSION OF VM<sub>26</sub> AND CCNU ORALLY ON BRAIN GLIOMA

Shi Zhidong Hu Yuquan Shan Hong Guan Shouhai

(Department of Neurosurgery, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510630)

**Abstract Objective:** To compare the therapeutic effects of VM<sub>26</sub> (group A) with BCNU (group B) on brain glioma. **Methods:** 27 of patients with brain glioma were treated differently with microtube by superselective intracerebral arterial infusion of VM<sub>26</sub> and BCNU after the operation, CCNU was given orally in both groups. The therapeutic effects were evaluated by the tumor sizes and the mean survival time after chemotherapy. **Results:** The effective proportion of group A and group B were 12/15 and 4/12 separately. The mean survival time of group A and group B were 25.3 months and 21.1 months separately ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The therapeutic effects of VM<sub>26</sub> given by superselective intracerebral arterial infusion and CCNU taken orally were better and less toxicating or side effect.

**Subject headings** glioma/therapy; teniposide/therapeutic use; carmustine/therapeutic use; lomustine/therapeutic use; perfusion, regional

脑胶质瘤的疗效欠佳, 全身化疗及超选择脑动脉灌注卡氮芥(BCNU)的问题较多。为了探讨提高治疗此病疗效的方法, 1993 年 10 月~1996 年 10 月, 我们对 27 例以病理诊断为脑胶质瘤患者, 采用微导管技术进行超选择脑动脉灌注替尼泊甙(VM<sub>26</sub>)和 BCNU 分别联合口服环己亚硝脲(CCNU), 取得满意效果, 并进行两组疗效的比较。

### 1 临床资料

#### 1.1 一般资料

本研究分为 VM<sub>26</sub>加 CCNU(A 组)和 BCNU加 CCNU(B 组)。A 组 15 例, 男性 9 例, 女性 6 例, 年龄 19~58 岁, 平均 32.5 岁, 术后病理诊断: 星形细胞 I~II 级 7 例, 星形细胞 III~IV 级 8 例; B 组

12例, 男性8例, 女性4例, 年龄22~56岁, 平均29.4岁, 术后病理诊断: 星形细胞I~II级5例, 星形细胞III~IV级7例。两组资料行统计学处理, 其中性别 $P > 0.1$ ; 病理级别分布 $P > 0.1$ ; 年龄经 $t$ 检验,  $t = 0.5927$ ,  $P > 0.05$ 。显示两组上述条件差别无显著性意义, 在性别、年龄、病理级别方面, 具有可比性。

### 1.2 选择条件

①全部病人经手术治疗并有确切的病理诊断; ②肿瘤切除后以CT扫描证实有肿瘤残余或术后肿瘤复发; ③病人一般情况较好, 估计生存期在2个月以上者; ④周围血象中的白细胞 $> 4 \times 10^9/L$ 和血小板 $> 100 \times 10^9/L$ ; ⑤肝肾功能正常; ⑥肿瘤切除术后至联合化疗为手术后3周。

### 1.3 发病到手术的时间

从发病到手术治疗的时间, 小于1个月者3例, 1~2个月者13例, 2~3个月者7例, 3~4个月者2例, 4~5个月者1例, 大于6个月者1例。

### 1.4 肿瘤的生长部位和切除程度

有25例肿瘤生长位于幕上。左侧13例, 右侧11例, 起于一侧跨中线伸延到对侧者1例。肿瘤在幕上分布: 额叶10例, 颞叶7例, 顶叶2例, 双额叶1例, 额顶、额颞各2例, 丘脑1例。有2例肿瘤位于幕下, 右小脑半球1例, 小脑蚓部1例。27例手术全部以肉眼下手术切除方式, 全部切除9例, 大部切除15例, 部分切除3例。

### 1.5 治疗方法

化疗前用尼莫地平10 mg加入5%葡萄糖500 mL中避光缓慢静脉点滴, 并给予20 mg地塞米松, 以后每日给予同样激素, 直至化疗疗程结束后第2天, VM<sub>26</sub>用药时测定血压和脉率。

操作采用Seldinger技术经皮穿刺股动脉插管, 将5F~6F薄壁导引导管插至患侧的颈内动脉, 全身肝素化后插入Magic同轴微导管至眼动脉水平以上, 推注1.5 mL优维显行数字减影血管造影, 明确有无肿瘤的供血动脉及其数量, 以便决定是否行供血动脉插管灌注化疗或行肿瘤所在区域的脑动脉灌注化疗, 正式化疗前经导引导管灌注20%的甘露醇250 mL, 速度为15 mL/min。A组: 将VM<sub>26</sub>按50 mg/(m<sup>2</sup>·d)剂量溶于5%葡萄糖250 mL中, 以微导管灌注, 速度为3 mL/min; B组: 将BCNU按100 mg/(m<sup>2</sup>·d)剂量溶于5%葡萄糖150 mL中, 以微导管灌注, 速度为5 mL/min。术

后用鱼精蛋白中和肝素, 拔除导管。

超选择颈内动脉插管灌注化疗后第1天和第2天再分别静脉滴VM<sub>26</sub> 60 mg/(m<sup>2</sup>·d)(A组)以及BCNU 100 mg/(m<sup>2</sup>·d)(B组), 全部病人继以第3、4天口服CCNU 80 mg/d, 服药前后分别给予灭吐灵10 mg口服。患者在接受联合化疗后1周复查血常规及肝、肾功能, 第5周行CT扫描检查, 以评价疗效。化疗疗程每6周可重复1次。研究中, A组3次注药者1例, 2次注药者3例, 余均1次注药, 共注药20次; B组2次注药者3例, 1次注药者9例。

## 2 结果

### 2.1 治疗效果

参照世界卫生组织制定的实体肿瘤对化疗敏感性的判断标准, 了解联合化疗前后肿瘤体积的变化情况, 通过CT扫描计算肿瘤实际体积, 观察标准: ①显效(CR), 肿瘤完全消失; ②有效(PR), 肿瘤部分消失, 瘤体缩小 $> 50\%$ ; ③无改变(NC), 瘤体缩小不足50%; ④进展恶化(PD), 肿瘤增大或出现新肿瘤。首次治疗后, A、B组疗效见表1, 有效比例A组12/15, B组4/12。 $P < 0.05$ 获得统计学意义。

### 2.2 化疗后生存情况

所有患者随诊截止期为1997年10月。全体病人至少随访1年。A组: 存活6~10个月3例, 11~19个月5例, 20~36个月5例, 3年以上者2例; B组: 存活6~10个月3例, 11~19个月4例, 20~36个月4例, 3年以上者1例。A、B两组的平均生存时间分别为25.3个月和21.1个月,  $P < 0.05$ 有统计学意义(表1)。

表1 A组与B组化疗效果比较

Table 1 The therapeutic effects of group A and group B

Group	n	CR	PR	NC	PD	Effect proportion	mean survival time (months)
A	15	3	9	3	0	80%	25.3
B	12	1	3	6	2	33.3% <sup>1)</sup>	21.1 <sup>1)</sup>

1) compared with group A,  $P < 0.05$

### 2.3 毒副反应

A组头痛5例次, 恶心呕吐3例次, 一过性低血压1例次, 粒细胞减少3例次; B组头痛4例次, 恶心呕吐4例次, 同侧眼球痛3例次, 一过性失明1

例次,轻偏瘫 2 例次,粒细胞减少 3 例次。

### 3 讨论

既往人们多应用 BCNU 超选择脑动脉灌注,使脑胶质瘤的预后有一定改善,但 BCNU 抗癌效力弱和特异性差,有效率为 7%~80%<sup>[1]</sup>,不能令人满意,并且药物局部浓度高及含酒精制剂,常发生局部毒副作用,可引起内皮细胞损害,导致脑血管痉挛或闭塞,发生脑水肿和脑白质病<sup>[2-3]</sup>。

70 年代有人在研究胶质瘤化疗药物效力时发现 VM<sub>26</sub>的作用最强,其次按顺序排列是 CCNU,鬼臼乙叉甙(VP<sub>26</sub>),BCNU 及 5-氟尿嘧啶(5-FU)。结果有学者通过静脉和口服给药,把 VM<sub>26</sub>和 CCNU 联合应用,化疗脑胶质瘤,但疗效较低(最高有效率 63%)<sup>[4]</sup>,及用药剂量大,常出现恶心、呕吐及骨髓抑制等全身毒副作用;近年来,有学者<sup>[5]</sup>把微导管插入眼动脉以上,并且与口服 CCNU 联合应用取得较好疗效。理论上如有如下优点:① VM<sub>26</sub>和 CCNU 均为脂溶性高的小分子,易于通过血脑屏障,对脑肿瘤的治疗极为有利;②先用 VM<sub>26</sub>阻断瘤细胞有丝分裂,使之处于抑制状态,继用 CCNU 杀灭增殖抑制的瘤细胞从而增强药效;③两者合用减少各自的常规剂量,减轻了全身和局部毒副作用;④胶质瘤细胞有更充分时间和更高浓度接触敏感药物。

本组采用 VM<sub>26</sub>经肿瘤供血动脉直接灌注或肿瘤区域供血动脉的灌注化疗,继之 CCNU 口服,6 例经首次治疗后肿瘤病灶完全消散,9 例肿瘤体积明显缩小,有效率达 80%。近期疗效优于 BCNU 超选择脑动脉灌注化疗,也优于 VM<sub>26</sub>和 CCNU 的

静脉和口服给药联合化疗。

为预防导管操作可能发生的颈动脉系统血管痉挛,术前应用尼莫地平。化疗全过程应用激素及灌注时使用甘露醇,一方面可保证在肿瘤局部维持有效的药物浓度,另一方面通过辅助用药改善血管通透性,增强药物作用,同时也可避免药物对灌注区域脑组织和血管的刺激,缓解和消除局部毒副作用。本研究 A 组,见头痛 5 例次,恶心、呕吐 3 例次,考虑为脑动脉灌注化疗后颅内压轻微增高,经脱水降颅压后很快消失;粒细胞减少 3 例次,应用鲨肝醇、利血生治疗后恢复正常。

两组病人从治疗的结果及毒副作用来看,应用 VM<sub>26</sub>和 CCNU 新的给药途径有效率高,局部和全身毒副作用少,优于 BCNU 超选择颈动脉化疗。

(第一军医大学珠江医院介入神经外科李铁林教授给予多方面指导,特致衷心感谢)

### 参 考 文 献

- 1 凌 锋主编. 介入神经放射学. 北京:人民卫生出版社, 1993. 198
- 2 Kapp J P, Sanford R A. Neurological deficit after carotid infusion of cisplatin and BCNU for malignant gliomas. *Neurosurgery*, 1986, 19: 779
- 3 Kuzuhara S. Neurological disorders induced by antineoplastic drug. *Brain and Nerve*, 1992, 44: 1059
- 4 张天锡,石清泉. 恶性脑瘤术后替尼泊甙-环己亚硝腈序列化疗的远期结果. *中国神经精神疾病杂志*, 1988, 14: 264
- 5 史志东,陈柏龄,林佳平. VM<sub>26</sub>超选择动脉灌注治疗脑胶质瘤. *中国神经精神疾病杂志*, 1997, 23: 336

(1997-12-20 收稿 1998-03-24 修回)

### ·新药简介·

## 新一代广谱喹诺酮抗菌素——可乐必妥

可乐必妥(左旋氧氟沙星),为 90 年代最新广谱新喹诺酮抗菌素,其抗菌谱包括 23 种主要革兰氏阳性、阴性临床致病菌、厌氧菌,以及衣原体、支原体、脲原体等。可乐必妥的抗菌力为氧氟沙星的 2 倍,故此其常用剂量只需氧氟沙星的 1/2~2/3。本品临床副作用只有 2.77%,明显低于环丙沙星等同类品种。可乐必妥与头孢菌素类和青霉素类无交叉耐药性和交叉过敏性。其对大部分临床致病菌的作用强于第 2 代、第 3 代头孢菌素。

可乐必妥广泛适用于各种呼吸道、泌尿生殖道感染、皮肤软组织感染,及妇科、外科感染和肠道传染病如伤寒、霍乱等。适应症多达 52 种。可乐必妥已被列入国家基本药物名单和北京、上海、广东等地公费医疗用药范围。

(邓名楷)