临床研究 文章编号:0253-3626(2011)06-0759-03

脑胶质瘤术后放疗联合同步超选动脉化疗的近期疗效观察

毛德强,潘 玲,戴勤弼,娄四龙,卞 伟,陈 杰,阮 健
(重庆市肿瘤研究所神经外科,重庆 400030)

【摘 要】目的:评价脑胶质瘤术后放疗联合同步超选动脉化疗治疗脑胶质瘤的疗效。方法:对29例脑胶质细胞瘤患者行肿瘤全切或大部切除术后予以三维适形放疗,总剂量DT 60 Gy/4~6周,并同步于术后10~15 d(平均12 d)开始行超选介入动脉灌注尼莫司汀(Nimustine hydrochoride,ACNU)化疗,每4周1次,每次2.5 mg/kg,共进行4~6次化疗结束。与25例术后放疗+静脉化疗患者结果进行比较。结果:放疗联合同步超选动脉化疗组总有效率(肿瘤消失+肿瘤明显缩小)为75.8%,与术后放疗联合同步静脉化疗组相比有显著差别($P<0.05$)。结论:脑胶质瘤术后行放疗联合同步超选动脉化疗是一种切实有效的治疗脑胶质瘤的手段和方法。

【关键词】脑胶质瘤;介入化疗;三维适形放疗
【中国图书分类法分类号】R739.41 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-01-04

The short-term therapeutic effect observation of postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for intracranial glioma

MAO De-qiang, PAN Ling, DAI Qing-bi, LOU Si-long, BIAN Wei, CHEN Jie, RUAN Jian
(*Department of Neurosurgery, Chongqing Cancer Institute*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy of postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for intracranial glioma. *Methods*: 29 patients of glioma who underwent total or subtotal resection received three dimensional conformal radiation therapy(3D-CRT), with total dose of 60 Gy/4-6 weeks and superselective interventional intra-arterial chemotherapy with (Nimustine hydrochoride) ACNU given 2.5 mg/kg each time; the chemotherapy was repeated every four weeks, and four or six cycles was one complete course. Other 25 patients received 3D-CRT and concurrent chemotherapy via vein. *Results*: General efficiency was 75.8% (complete remission + partial response) in intra-arterial chemotherapy group, which was significant higher than in the vein chemotherapy group ($P<0.05$). *Conclusion*: Postoperative concurrent radiotherapy and superselective interventional intra-arterial chemotherapy is an effective therapy for gliomas.

【Key words】glioma; interventional chemotherapy; three dimensional conformal radiation therapy(3D-CRT)

作者介绍:毛德强(1964-),男,副主任医师,
研究方向:脑肿瘤临床治疗。
通信作者:戴勤弼,男,主任医师,Email:qb-dai@163.com。

参 考 文 献

[1] 吴尚纯,邱红燕.中国人工流产的现状与对策建议[J].中国医学科学院学报,2010,32(5):479-482.
[2] Sedgh G, Henshaw S K, Singh S, et al. Legal Abortion worldwide: incidence and recent trends[J]. International Family Planning Perspectives, 2007, 33(3):106-116.
[3] 李 颖,程怡民,黄 娜,等.中国人工流产现状及流产后计划生育服务进展[J].中国妇幼保健,2005,20(2):243-245.
[4] Casey P R. Abortion among young women and subsequent life outcomes[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2010, 24(4):491-502.
[5] 范光升.流产与流产后避孕指导[J].中国社区医师,2008,24(3):8-9.
[6] 蔡雅梅,程怡民,吕岩红,等.中国开展流产后计划生育服务的必要性[J].现代预防医学,2007,34(12):2255-2257.
[7] 范光升.流产后保健[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2010,29(5):315-319.
[8] Graham O, Jayadevap P, Guthrie K. The use of an integrated care pathway for evidence-based practice and clinical governance in abortion care [J]. J Obstet Gynaecol, 2010, 30(4):397-403.
[9] 张红华,柳晓春,郑玉华,等.流产后服务对未婚女性避孕知识及措施的干预效果调查[J].中国计划生育杂志,2010,178(7):418-420.
[10] 王成方,何道惠,孙 莹,等.人工流产术后使用短效口服避孕药的价值[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2008,4(5):28-31.
[11] Tan J K, Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne[J]. Int J Womens Health, 2010, 9(1):213-221.

(责任编辑:关蕴良)

脑胶质瘤是最常见的颅内肿瘤，占脑肿瘤半数以上。目前国内外对于脑恶性胶质瘤的治疗普遍采用手术、放疗、化疗等综合治疗。我们于 2005 年 6 月至 2008 年 2 月，对我院收治经术后病理证实为恶性胶质瘤的 29 例患者术后进行三维适形放疗联合同步超选动脉灌注尼莫司汀（Nimustine hydrochoride，ACNU），第一三共制药生产。化疗的资料进行总结，与同期 25 例基本情况与之相似的手术后行放疗+静脉化疗患者结果进行回顾性分析，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

放疗联合同步超选动脉化疗患者共 29 例，其中男 20例，女 9 例；年龄 19~54 岁，平均 33.1 岁；病理分级（WHO）Ⅲ级 19 例，Ⅳ级 10 例；患者均采用术后三维适形放疗联合同步超选动脉灌注 ACNU 化疗。

放疗+静脉化疗 25 例，男 16 例，女 9 例；年龄 20~67 岁，平均 35.7 岁；病理分级（WHO）Ⅲ级 15 例，Ⅳ级 10 例；行术后三维适形放疗+ACNU 静脉化疗。所有患者经手术后病理证实均为恶性脑胶质瘤（WHO Ⅲ~Ⅳ级）、放疗前 KPS≥70，无明显放化疗禁忌证。2 组经统计分析具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 放疗方法 应用美国 Varian Clinac 23EX 直线加速器 6 mV X 线进行放射治疗，放疗计划应用 Cadplan 三维计划系统。利用计算机控制铅档块使之在各射线束方向与残余肿瘤形状相适形，靶体积超过肿瘤边界 1~2 cm。采用分割照射，DT 60 Gy，2~3 Gy/次，1 次/d，5 次/周，经复位验证后实施治疗，持续 4~6 周后结束。放疗联合超选动脉化疗与放疗+静脉化疗患者均在术后 2~3 周（平均 17 d）开始进行三维适形放疗，2 组放疗情况见表 1。

1.2.2 化疗方法 放疗联合超选动脉化疗。行三维适形放疗的同时，于术后 10~15 d（平均 12 d）行第 1 次化疗。化疗前半小时均肌肉注射鲁米那 0.1 g，使用 20%甘露醇注射液 250 ml+地塞米松 10 mg 静脉滴注，以开放血脑屏障，减少患者治疗反应。患者行介入操作前准备及严格消毒、穿刺点局部麻醉后，均经右侧股动脉穿刺插管，微导管（Magic-1.8F、Prowler-10）置入，超过眼动脉，将化疗药物 ACNU 按 2.5 mg/（kg·次），用生理盐水 200 ml 稀释后，使用输液泵调控灌注，灌注时间 2 h 左右，介入化疗完毕拔出穿刺管，按压穿刺点 0.5 h 止血，送回病房观察及对症治疗。如周围血象、肝功等允许情况下，每 4 周重复进行上述化疗 1 次，共进行 5、6 次，化疗结束。29 例患者均完成 4 次以上化疗疗程。

放疗+静脉化疗。均于手术后 2 周内（平均 13 d）开始实施化疗。化疗前 30 min 用 20%甘露醇 250 ml 加地塞米松 10 mg 快速静脉滴注以开放血脑屏障，选择 ACNU，按 2~3 mg/kg 剂量将 ACNU 加入 0.9%氯化钠注射液 250 ml 中静脉滴注，1 h 内滴完，连续静脉滴注 3 次为 1 疗程，6~8 周后重复 1 次。所有患者均完成 4 个以上疗程。

放疗联合超选动脉化疗与放疗+静脉化疗患者均在同样时间段行放疗，放疗期间每周监测血象，放疗结束后每月监测血常规、肝肾功能；开始行化疗时所有患者均在每次化疗后 3 d 及进行下 1 次化疗前 2~3 d 行血常规、肝肾功的监测。

1.3 疗效评定标准

临床化疗疗效评价[9]，按 WHO 疗效评价标准进行，分为完全缓解（Complete response，CR：可见病变完全消失超过 1 个月或所有症状体征完全消失至少 4 周）、部分缓解（Partial response，PR：肿瘤体积减少或估计减少≥50%，持续 4 周）、稳定（Stable disease，SD：肿瘤缩小<50%、增大<25%或病情无明显变化 4 周以上）和进展（Progressive disease，PD：肿瘤体积增大>25%或出现新病灶）。CR+PR 为客观有效率。接受放疗和 2 个周期及以上化疗者进入疗效评价。

所有病例在手术治疗前均在本院行头颅 MRI 增强扫描。手术后 72 h 内在本院复查增强头颅 MRI 扫描作为以后放化疗治疗前影像学评价标准 MRI。在放化疗结束后 3、6、12 个月仍在本院行增强头颅 MRI 检查，与放化疗治疗前影像学标准 MRI 检查相比较。对患者 6~12 月的治疗效果进行统计分析

1.4 统计学方法

应用 χ^2 检验进行数据结果的统计学分析。统计软件为 SPSS12，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 放疗联合超选动脉化疗与放疗+静脉化疗治疗有效率结果比较

治疗有效率结果如下（表 2）。放疗联合超选动脉化疗：

表 1 放疗联合超选动脉化疗与放疗+静脉化疗的放疗情况

组别	例数（n）	方法	次数（次）	每次剂量（Gy）	总剂量（Gy）
放疗加静脉化疗	25	Cadplan 三维计划系统	20~30	2~3	60
放疗加超选动脉化疗	29	Cadplan 三维计划系统	20~30	2~3	60

表 2 放疗联合超选动脉化疗与放疗+静脉化疗的治疗结果（%）

组别	例数（n）	CR	PR	SD	PD
放疗加静脉化疗	25	4（16%）	7（28%）	8（32%）	6（24%）
放疗加超选动脉化疗	29	9（31.1%）	13（44.8%）	5（17.2%）	2（6.9%）

表 3 放化疗毒性反应及损伤情况

组别	例数	梗塞	头部发热	恶心	血像变化	头痛	脱发
放疗加静脉化疗	25	0	1	21	22	2	12
放疗加超选动脉化疗	29	2	8	16	23	23	15

完全缓解(CR)9 例，占 31%；部分缓解(PR)13 例，占 44.8%；稳定(SD)5 例，占 17.2%；进展(PD)2 例，占 6.9%。放疗+静脉化疗：完全缓解(CR)4 例，占 16%；部分缓解(PR)7 例，占 28%；稳定(SD)8 例，占 32%；恶化(PD)6 例，占 24%。放疗联合超选动脉化疗有效率(CR+PR)75.8%和(22/29)，放疗+静脉化疗有效率 44%(11/25)。两者比较有统计学意义（χ^2= 4.473，P= 0.034）。

2.2 放化疗毒性反应及损伤(表 3)

放疗联合超选动脉化疗：2 例患者出现灌注血管局部小范围脑梗塞表现，占 6.9%，经治疗后缓解，无后遗症状。8 例灌注药物时有头部发热表现，占 27.5%，灌注停止约 15 min 后缓解。16 例用药 24 h 内出现恶心，占 55.2%，其中呕吐 7 例，经对症治疗后缓解。23 例出现程度不等的白细胞及血小板下降，占 79.3%，经治疗后可继续下一疗程治疗，放疗区域局部脱发 15 例，占 51.7%，7 例出现头痛表现，占 24.1%，经脱水及对症治疗后缓解，所有患者均无眼部症状。

放疗+静脉化疗：无脑梗塞病例；1 例静脉输注化疗药物时有头部发热表现，占 4%，输药停止约 10 分钟后缓解。21 例用药 24 h 内出现恶心，占 84%，其中呕吐 13 例，经对症治疗后缓解。22 例出现程度不等的白细胞及血小板下降，占 88%，经治疗后可继续下一疗程治疗，放疗区域局部脱发 12 例，占 48%，3 例出现头痛表现，占 12%，经脱水及对症治疗后缓解。

放疗联合超选动脉化疗患者在头部发热上明显高于放疗+静脉化疗患者（χ^2=5.378，P= 0.020），考虑可能与使用化疗药物途径有关；在 24 h 内胃肠道反应方面，放疗+静脉化疗患者则明显高于放疗联合超选动脉化疗患者（χ^2=5.172，P= 0.023），可能为静脉化疗时，药物全身分布，而超选动脉化疗药物先经颅内动脉后再分布于全身，其药物浓度有所降低，对胃肠道作用时间也有所延后。所有患者治疗后毒性反应及损伤经治疗后均得到良好恢复，完成治疗疗程，临床上是可以接受的。

3 讨 论

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发恶性肿瘤。手术仍是胶质瘤治疗的基本手段，应尽量全切除肿瘤，术后放、化疗仍是必须的[1]。Stewart[2]对恶性胶质瘤的化疗效果进行了 Meta 分析，收集了全世界 12 个随机对照研究，包括 3004 名患者，结果显示，接受化疗的患者 1 年生存率提高了 6%，2 年生存率在胶质母细胞瘤和间变星形细胞瘤中分别增加了 4%和 6%，金海泉[3]顾科等[4]和对脑恶性胶质瘤患者治疗进行回顾性分析，结果均发现同步放化疗生存率明显优于单纯放疗组。目前高分级胶质瘤已然趋于常规术后联合放化疗，尤其是胶质母细胞瘤[5]。

目前脑胶质瘤常用化疗方法主要是静脉或口服给药。这两种途径药物血浆蛋白结合率高，在肿瘤局部药物浓度较低。而经动脉灌注给药，肿瘤内药物浓度可达静脉给药的 4 倍，肿瘤首过效应明显，全身毒性较轻[6]，本文联合超选动脉化疗患者胃肠道反应为 55.2%，远低于静脉化疗 84%的反应率。同时我们采用 Seldinger 技术，将微导管置于眼动脉远端，可避免了抗肿瘤药物对眼动脉和视网膜的损伤。于耀宇等通过[7]对 58 术后行放疗+静脉化疗与 38 例术后行动脉超选介入灌注化疗患者的分析表明，动脉超选介入灌注化疗有效率明显高于静脉化疗。本文采用放疗联合超选动脉化疗的有效率(CR+PR)为 75.8%，也明显高于放疗+静脉化疗有效率(CR+PR)的 44%（χ^2=4.473，P=0.034），且未出现视力损害表现。

ACNU 是一种可供动脉注射的胶质瘤化疗药物，其醇水分布系数为 0.2，相对分子质量为 309.15，分子量小、脂溶性较高、易通过血脑屏障，临床证实对胶质瘤的治疗有明显疗效[8]，并且半衰期短，无需酶解作用，是目前较理想的肿瘤化疗药物。而且 ACNU 抑瘤效应具有剂量依赖性，动脉内灌注 ACNU 可以使肿瘤内药物分布浓度达到较高水平，正常脑组织内分布浓度较低[10]，从而达到肿瘤治疗和降低药物毒性的目的。本文放疗联合超选动脉化疗的客观有效率明显高于放疗+静脉化疗，而两者在放化疗毒性反应及损伤方面无明显差别，并且临床均可以接受。但在临床使用该治疗方法，患者费用较高，有增加患者费用负担的情况，对临床普遍推广使用有一定困难。脑胶质瘤术后行放疗联合同步超选动脉化疗是一种切实有效的治疗脑胶质瘤的手段。

参 考 文 献

[1] Knupfer M M, Pulzer F, Schindler L, et al. Different effects of valproic acid on proliferation and migration glioma cells in vitro[J]. Anticancer Res, 2001, 21(1a): 347-351.

[2] Stewart L A. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials[J]. Lancet, 2002, 359(9311): 1011-1018.

[3] 金海泉，曾祥富. 术后放疗联合同步化疗治疗脑恶性胶质瘤疗效观察[J]. 实用预防医学，2008，15(4)：1203-1204.

[4] 顾 科，张军宁. 成人Ⅱ级以上脑胶质瘤术后同步放化疗疗效分析[J]. 肿瘤防治研究，2007，34(8)：626-628.

[5] 顾 科，张军宁. 脑胶质瘤放化疗研究进展[J]. 实用癌症杂志，2005，20(6)：665-667.

[6] 尤曼斯神经外科学. 神经外科导论与肿瘤学[M]. 第 1 卷，北京：人民卫生出版社，2009.693-695.

[7] 于耀宇，马廉亭. 脑胶质瘤术后超选介入化疗联合放疗临床分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2006，5(2)：124-126.

[8] Gwak H S, Youn S M, Kwon A H, et al. ACNU-cisplatin continuous infusion chemotherapy as salvage therapy for recurrent glioblastomas: phase Ⅱ study[J]. J Neurooncol, 2005, 75(2): 173-180.

[9] 江 涛，刘福生. 脑胶质瘤[M]. 北京：人民卫生出版社，2007.302.

[10] 吴鹏昌，白 凯，杨有文，等. 颈动脉灌注尼莫司汀化疗加立体定向适形放疗治疗脑胶质瘤的研究[J]. 中国神经肿瘤杂志，2008，6(1)：45-47.

（责任编辑：冉明会）