DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.01.027

超选脑动脉灌注 VM26并静滴 BCNU治疗恶性脑瘤的疗效分析

周 政* 张可成 钟建光 杨 辉 (第三军医大学附属新桥医院神经外科)重庆,400037

提 要 目的:观察 VM26并 BCNU静滴治疗恶性脑瘤的临床疗效。方法:对 56例脑瘤于手术切除后,采用超选脑动脉灌注 VM26并静滴 BCNU,在治疗前后分别比较肿瘤体积变化及临床症状。结果:化疗前肿瘤平均体积为 15.1± 7.33 cm^3,化疗后平均体积为 8.11± 8.92 cm^3 ($P < 0.01$),总的有效率为 67.8% (38/56),完全缓解率为 21.4% (12/56)。本组病例 1年存活率达 73.2%,2年存活率为 41.1%,全部患者均无眼部症状及严重的药物神经毒性反应。结论:超选脑动脉灌注和静滴联合化疗法,较单纯颈内动脉灌注及外周静脉化疗存活率高,而且并发症少,全身反应轻。

关键词 脑动脉;化学疗法;脑肿瘤
中图法分类号 R739.41

恶性脑瘤疗效欠佳,全身化疗及颈动脉内化疗的问题仍较多[1],我科于 1993年 5月至 1996年 12月,对 56例经手术病理证实的恶性脑瘤,采用超选脑动脉内灌注替尼泊甙(Teniposide, VM26)及外周静滴卡氮芥(Carmustine, BCNU)进行联合化疗,疗效较好,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本组男性 38例,女性 18例,年龄 7~ 78岁,平均 32.7± 8.11岁,本组病理类型为星形细胞瘤II 级 23例,III级 10例,IV级 6例,髓母细胞瘤 4例,恶性脑膜瘤 2例,肺癌颅内转移 9例,恶性室管膜瘤 2例。本组均已手术,切除大部份肿瘤。肿瘤切除后至联合化疗的间隔时间一般为术后 2周。在化疗前均行常规头颅 CT增强扫描,并且在 CT片上按照 Yamashita[2]法初步计算出病人肿瘤的体积及 CT值。同时根据患者的机能状态进行 Karnofsky评分[3]。

1.2 化疗方法

经股动脉穿刺,将平头导引管送至第 2颈椎水平,然后经导引管插入 Magic微导管至眼动脉分支以上或肿瘤供应动脉开口处,经造影证实以后,方可进行灌注,将 VM26按照 1~ 3 mg/kg剂量溶于 5%葡萄糖液 400 ml内摇匀,用自动高压注射器以 4 ml/min进行超选灌注,次日按同样剂量将 VM26加入 5%葡萄糖液 500 ml中静滴。第 3、4日则每日将 BCNU 100 mg(儿童酌减)加入 10%葡萄糖 500 ml中静滴。在病人情况允许的条件下,每 6~ 8周重复一次疗程。术后 6个月按 WHO标准评定疗效。具体为:① CR:完全康复缓解,临床症状消失,CT复查病灶消失。② PR:临床症状缓解,无主诉不适,而 CT复查尚有病灶残存,但较化疗前缩小超过 50%。③ SD:临床症状减轻,CT复查病灶缩小,但未达 50%。④ PD:临床症状短暂好转,旋又加重,CT复查病灶缩小不明显,随后又再增大。⑤ ED:于第 1次评估已早期死亡。

2 结果

2.1 疗效及生存期见表 1

表 1 56例恶性脑肿瘤化疗的疗效及生存期

Tab 1 Effect and survival period of chemotherapy in the treatment of 56 cases malignant brain tumor

	Case(%)	Existent period (months)			
		6	12	24	30
CR	12(21.4)	12	12	10	7
PR	26(46.4)	26	22	11	9
SD	8(14.3)	7	4	1	1
PD	7(12.5)	6	3	1	
ED	3(5.4)				
Total	56	51★	41	23	17

★: Among 5 death cases, there were 3 patients whose existent period was less than 6 months, 2 patients whose existent period was more than 6 months, but less than one year

本组 56例中有 15例病人在随访期 1年内死亡(5例在半年内死亡),有 7例化疗次数在 3次在上的病人生存期达 30个月以上,目前完全康复缓解,临床症状消失。

* 周 政,男,33岁,主治医师、讲师,博士

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 肿瘤体积的变化及 Karnofsky评分见表2

表2 化疗前后患者 Karnofsky评分及肿瘤体积变化 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 The score of karnofsky and the change of tumor volume($\bar{x}\pm s$)

	Cases	Karnofsky score		Change of tumor volume(cm^3)	
		Befor chemo	After chemo	Before chemo	After chemo
Gliomas	39	53.0± 2.71	58.1± 24.7	14.3± 7.67	8.65± 8.82
Ⅰ~Ⅱ	23	56.9± 7.48	59.6± 20.9	16.5± 7.93	7.6± 5.15
Ⅲ~Ⅳ	16	49.1± 11.9	46.2± 20.1	11.5± 5.32	9.86± 12.3
Brain metastases	9	75.6± 14.2	83.3± 20.5	15.7± 5.39	7.04± 10.1
Medulloblastome	4	70.0± 14.1	80.0± 18.7	12.8± 4.73	8.15± 7.40
Malignant meningioma	2	55.0± 5.00	60.0± 10.0	19.5± 12.6	6.60± 6.60
Ependgmoma	2	60.0± 10.0	75.0± 15.0	24.7± 5.43	2.88± 2.88
Total	56	58.3± 14.0	62.1± 24.2	15.1± 7.33	8.1± 8.92

本组病例仅以化疗术后6个月的结果比较化疗前后肿瘤体积。本组化疗前肿瘤平均体积为15.1± 7.33 cm^3,化疗后平均体积为8.1± 8.92 cm^3,化疗后平均体积为8.1± 8.92 cm^3,经 t 检验($P<0.01$)。化疗前 Karnofsky评分为58.3± 14.09,化疗后为62.1± 24.2

2.3 毒副反应

本组有8例病人于化疗术中出现毒副反应。恶心、呕吐、视物模糊共3例,血压骤降3例,另有2例出现轻偏瘫,均经处理后好转并完成疗程。

3 讨论

将 VM26-BCNU联合化疗,可起到协同作用而增强疗效,且可减少两药的用量,降低其毒性,目前已渐被推广用于恶性脑瘤的化疗[4]。本组病例1年存活率达73.2%,2年存活率为41.1%。化疗前后肿瘤体积变化两者有差异非常显著($P<0.01$)。就本组病例来看,超选颅内动脉灌注 VM26并 BCNU静滴的方法,存活期较单纯颈内动脉灌注及外周静脉化疗长[1,5]。而且具有并发症少,患者的全身反应轻,短期内可以重复进行特点。本组结果示 CR,PR组肿瘤共38例,其中位于大脑半球的占31例,位于小脑半球、第四脑室及脑干附近的占7例,按显效率统计分别为星Ⅱ组82.6% (19/23),星Ⅲ组40% (4/10),星Ⅳ组16.7% (1/6),髓母细胞瘤组75% (3/4),恶性脑膜瘤组100% (2/2),恶性室管膜瘤组50% (1/2),肺癌脑转移组88.9(8/9)。这说明不同组织起源的肿瘤虽是影响疗效的最重要的因素,但对于恶性程度较高的脑肿瘤,坚持综合治疗仍然是提高疗效及生存率的一个重要的手段。本组患者化疗前后Karnafsky评分变化不是很明显。从各种类型肿瘤患者化疗前后 Karnofsky分数来看患者体积缩小越大,其临床的症状改善也就越明显。本组病例中2例出现肢体偏瘫,其中1例检查发现为脑梗塞,治疗无效,另1例CT检查无异常发现,经过治疗以后好转。另有3例病人术中恶心、呕吐、视物模糊及肢体麻木等症状,经对症处理以后均恢复,我们认为出现这些并发症的主要原因可能是:①空气栓塞;②脑血管痉挛;③化疗药物浓度过高或注药速度过快[6]。

参考文献

1 王清河,王忠诚,吴中学.脑胶质瘤的动脉内化疗.中华神经外科杂志,1996;12(5):312

2 Yamashita T, Hewlett J S, Bay J *et al*. Estimation of rate growth of malignant brain tumor by computed tomography scanning. Surg Neurol, 1983; 20(3): 464

3 栾国明,刘永吉.脑胶质瘤的疗效判定标准.国外医学:神经病学神经外科学分册,1991;18(3):113

4 张天锡,赵卫国,孙青芳等.替尼泊甙治疗恶性胶质瘤的远期结果.中国神经精神疾病杂志,1995;21(1):13

5 Fujiwara T, Ogawa T, Irie K *et al*. Intra-arterial chemotherapy for brain stem glioma: report four cases. Neuroradiology, 1994; 36(1): 74

6 凌 峰,李铁林,刘树山.介入神经放射学.北京:人民军医出版社,1991:196~199

(收稿:1997-07-10;修回:1997-12-08)

(编辑 汪勤俭)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Therapeutic effects of superselective intracranial arterial infusion of VM26 in combination with intravenous dropping of BCNU on brain malignant tumor

Zhou Zheng, Zhang Kecheng, Zhong Jianguang, Yang Hui (Department of Neurosurgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037)

Abstract Objective: To investigate the therapeutic effects of superselective intracranial arterial infusion of VM26 in combination with intravenous dropping of BCNU on brain malignant tumor. Methods: After the excision of brain malignant tumor, 57 patients were treated with superselective intracranial arterial infusion of VM26 in combination with intravenous dropping of BCNU. Then the changes of the size and clinical symptoms of the tumor after the chemotherapy were observed. Results: The average size of the tumor was significantly smaller after the chemotherapy (8.17± 8.80 cm^3) than before it (14.6± 7.63 cm^3, $P < 0.01$). The total effective rate was 66.7% and the complete remissive rate 21.1%. The one-year survival rate was 73.2% and the two-year one 41.1%. None of the patients were found to exhibit vision decrease and serious neural intoxication. Conclusion: The superselective intracranial arterial infusion of VM26 in combination with intravenous dropping of BCNU is better than carotid internal arterial infusion or intravenous chemotherapy alone in treating the brain malignant tumor.

Key words superselective; intracranial artery; chemotherapy; brain tumor

人源性噬菌体抗体库的构建及抗肺癌抗体基因的筛选、表达和核苷酸序列分析

Construction of human phage antibody library and selection, expression, DNA seguencing of antibodies against lung cancer

胡建林* 郭先健 胡义德 黄桂君 李淑平 陈维中 (第三军医大学附属新桥医院呼吸内科研究所)重庆, 400037

为探索出一条制备人源性抗肿瘤抗体的有效途径,本课题研究了以噬菌体抗体库技术制备人源性抗肿瘤抗体 Fab段的可行性。

以硫氰酸胍-酸酚一步法提取肺癌患者淋巴结总 RNA,以此为模板,经逆转录-聚合酶链反应扩增人免疫球蛋白重链 Fd段(VH+ CH1)和 κ 轻链基因,以噬菌粒 pComb3H为载体,构建人源性噬菌体抗体库。用2株肺癌细胞交替作为抗原对噬菌体抗体库进行 6轮亲和筛选,以捕获能与肺癌细胞膜表面抗原结合的噬菌体抗体,再以人成纤维细胞对筛选后的噬菌体抗体库进行 2轮吸附,以尽可能除去既能与肺癌细胞结合又能与成纤维细胞结合的噬菌体抗体。将经过筛选和吸附后的噬菌体抗体库 DNA中的 gIII基因切除,进行可溶性抗肺癌抗体的表达,以蛋白质变性电泳和斑点免疫印迹试验检测可溶性 Fab段的表达情况,以细胞酶联免疫吸附试验对抗肺癌抗体 Fab段的活性作出初步鉴定。对3个克隆的抗肺癌抗体可变区基因进行核苷酸序列分析,并进行基因同源性检索。

提取了3例肺癌患者淋巴结总 RNA,经变性电泳证明 RNA无明显降解。以3例患者淋巴结总 RNA为模板,均成功地扩增出免疫球蛋白轻链基因,有2例扩增出重链 Fd段基因,1例未扩增出 Fd段基因。选择其中1例 Fd段和轻链基因扩增效果均较好的免疫球蛋白基因,构建成人源性噬菌体抗体库,库容达到 7.5× 10^7个克隆,重链 Fd段和轻链基因与载体 DNA的重组率分别为 90% (9/10)和 100% (10/10)。以2株肺癌细胞进行 6轮亲和筛选,再以人成纤维细胞进行 2轮吸附后,切除噬菌体抗

(下转 59页)

* 胡建林,男,35岁,主治医师,讲师,博士

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net