

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.044

囊内注射博莱霉素在治疗囊性颅咽管瘤中的价值及前景*

符巍综述,霍钢[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

关键词:颅咽管瘤;博莱霉素;囊内注射

中图分类号:R735.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)28-3813-03

颅咽管瘤是鞍区常见的先天性良性肿瘤,由原始胚胎上皮细胞残余组织发生。传统的手术切除被认为是治疗此类疾病的首选,但因颅咽管瘤所处的解剖位置特殊,积极手术导致重要结构损伤的风险较大,即使能达到完全切除,术后也易复发,因此此类肿瘤的治疗一直是困扰神经外科医师的一大难题。多年来,囊内注射博莱霉素治疗手术全切除难度大的巨大囊性颅咽管瘤取得了较好的疗效,降低了该类患者的手术并发症及复发率。研究发现该治疗方法能控制不宜行放射治疗的患儿的肿瘤生长,延长寿命,为后续的手术治疗争取时机。

1 囊性颅咽管瘤的治疗原则及现状

颅咽管瘤的治疗原则是最大程度的控制肿瘤的生长,降低远期并发症。年龄、肿瘤大小、肿瘤囊性与实性的关系、肿瘤与周围组织的关系等因素决定了针对不同的患者应当采取个体化治疗方案。在 Fahlbusch 关于成人颅咽管瘤的研究中发现囊性颅咽管瘤占全部颅咽管瘤的比例为 17%,而在 Bartels 的研究中发现 12 岁以下的儿童患者中颅咽管瘤 50% 左右为囊性^[1]。

至今,国际上大部分神经外科医师及学者将直接手术切除作为治疗囊性颅咽管瘤的首选方案。研究表明即使能够达到完全切除,若不辅以其他治疗,肿瘤的复发率仍可高达 50%^[2-3],而部分切除后的复发率更高达 70%^[4-5]。即使是经验丰富的神经外科医师,在手术切除颅咽管瘤的过程中仍可因手术操作而引起严重的并发症^[6-11]。尤其是对于儿童和肿瘤体积巨大且已经出现明显下丘脑功能障碍的患者,直接手术的风险成倍增加,手术所致的重要组织结构的损伤更是难以控制。因此,许多神经外科医师开始寻求更多元化的、相对保守的治疗方案。

2 博莱霉素的生物学效应及毒性

博莱霉素是一种由轮枝链霉菌产生的抗菌药物,它能有效地与肿瘤细胞的 DNA 结合引起核酸链断裂起到抑制肿瘤细胞生长的作用。有研究证实以鳞状细胞为主的肿瘤对博莱霉素非常敏感,而颅咽管瘤起源于原始的鳞状上皮细胞,因此选择博莱霉素来治疗囊性颅咽管瘤。但博莱霉素对中枢神经系统的脑组织、神经及血管均有不同程度的毒性,在使用博莱霉素治疗囊性颅咽管瘤的过程中最常见的不良反应为头痛及一过性的发热,较严重的不良反应为下丘脑损伤、精神改变、性格改变、垂体功能减退、视觉障碍,甚至出现过水肿、失明、偏瘫及血管损伤^[6]。引起上述并发症的原因主要是博莱霉素泄露至蛛网膜下腔导致药物在脑内扩散,因此在注射博莱霉素之前务必要通过水密实验及头颅 CT 检查确定无对比剂泄露。从不同患者使用博莱霉素治疗的经验看,抑制颅咽管瘤细胞生长的效果与其博莱霉素药物剂量的大小并无线性关系,而是取决于

肿瘤囊壁的厚度。

2.1 Ommaya 囊在治疗囊性颅咽管瘤中的应用 Ommaya 囊是 Ommaya 在 1963 年发明出来的一种脑室外引流装置,由安置在头皮下的一个扁平状的储液器和一根插入侧脑室前脚的引流管连接而成。此装置在最初的时候用来向脑室内注入药物治疗脑膜炎。后来在各国医师的探讨和尝试下逐渐应用于脑膜炎、脑肿瘤以及脑出血等疾病的治疗。自 1985 年 Takahashi 首次通过 Ommaya 囊使用博莱霉素囊内注射治疗颅咽管瘤至今,许多国内外医师也陆续使用此治疗方式来治疗颅咽管瘤^[12-13],在接受治疗的这些患者中有初次发现肿瘤即使用博莱霉素作为首选治疗的病例,亦有因手术切除后复发而选择博莱霉素治疗的病例。在安置 Ommaya 囊前先用立体定向显微外科技术定位好肿瘤的位置,以此位置为中心做一长约 4 cm 左右的切口,常规切开皮肤、皮下组织、钻孔及止血,“十”字行切口硬脑膜。用直径为 3.5 mm 的穿刺针缓慢刺入侧脑室,退出针芯见清亮脑脊液流出后,再深入穿过室间孔进入肿瘤囊内,此时有囊壁穿破的落空感,退出针芯后见燃油样黄色或黄绿色液体流出。然后将 Ommaya 囊的引流管置入肿瘤囊内,储液器于头皮下妥善固定,严密缝合头皮术后闭。1 周后行头颅 CT 检查确定无对比剂泄露后,即开始向囊内注射博莱霉素进行治疗^[14-17]。

2.2 博莱霉素治疗囊性颅咽管瘤的疗效 在 Takahashi 等^[18]的 11 例儿童患者的随访过程中,发现使用博莱霉素治疗后有 7 位患者恢复良好,能够正常的生活及学习,无肿瘤复发迹象,无明显的严重并发症。而在 Mettolese 等^[19]观察的 24 例使用博莱霉素治疗的患者中,有 17 例患者经博莱霉素治疗后,没有再行远期的手术及放射治疗,也未发现肿瘤复发及进展,剩余的 7 例患者经博莱霉素治疗后肿瘤体积缩小,在接受后续的手术切除治疗后,有 2 例患者因下丘脑-垂体功能减退而死亡。他认为博莱霉素能有效的降低手术风险并改善临床症状,而且用博莱霉素单独治疗或经此治疗后再行手术治疗的患者比直接采取显微外科手术治疗的患者有更高的生活质量。Hukin 等^[13]统计的 17 例博莱霉素治疗的患者当中,仅有 1 例患者肿瘤无明显缩小,但此患者在随访的 2.8 年中肿瘤仍无明显增大迹象,8 例患者单独采用博莱霉素治疗后效果良好,未再行后续的手术及放射治疗。这些临床证据表明博莱霉素囊内注射治疗囊性颅咽管瘤疗效肯定。

3 囊内注射博莱霉素和直接手术治疗之间的选择

目前认为手术仍是治疗囊性颅咽管的首选方案,但传统手术治疗囊性颅咽管瘤的复发率仍较高,术后出现并发症的概率也较大。在 Clark 等^[20]的报道中 102 例采用手术切除治疗囊性颅咽管瘤的病例,在行肿瘤全切术的患者当中有 35% 术后

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目经费资助(财社[2011]170号)。作者简介:符巍(1989-),在读硕士,主要从事前颅窝底肿瘤研究。

[△] 通讯作者,E-mail: xiaomin198171@tom.com。

肿瘤复发,而在行肿瘤部分切除术的患者当中则有 65% 术后肿瘤复发。此外在 Clark 等^[21]的另外 1 篇关于 540 例采用手术治疗颅咽管瘤的研究中,发现积极手术所引起的内分泌异常(28%)、神经功能障碍(12%)、以及视力下降(6%)的病例亦较多。

神经外科医师需要根据每位囊性颅咽管瘤患者的具体病情来选择最合理的治疗方案。根据相关临床研究可总结出以下经验:对于体积较小(直径小于 2 cm)的肿瘤,未明显侵犯下丘脑、脑干及颈内动脉的肿瘤及以实性为主的囊实性颅咽管瘤的患者,直接的手术切除仍应该作为首选的治疗方案。术后通过对患者意识、电解质、血尿渗透压及激素水平的严密监测和针对性治疗,可使患者的生存期延长。而对于肿瘤体积较大(直径大于 5 cm),多囊性肿瘤,明显侵犯下丘脑、向脑室系统生长的巨大囊性颅咽管瘤,直接手术切除的难度及风险是较大,且术后发生下丘脑功能障碍、血管损伤和无菌性脑膜炎的概率较高。使用 Ommaya 囊每天抽取少量的囊内液后注入等量的博莱霉素(3~5 mg)使肿瘤体积缓慢缩小,能避免积极手术所致的各种并发症,提高生活质量,延长生存期。

临床研究已证实博莱霉素在治疗囊性颅咽管瘤中的良好疗效,且相对于积极的手术治疗和放射治疗,博莱霉素具有自己独特的优势:(1)对于年龄较小不宜行放疗的患者,囊内注射博莱霉素有良好的疗效和安全性,部分患者经此治疗后 20 年内未见肿瘤复发^[18],即使复发也可为患者进行后续手术治疗或放疗争取了时间;(2)博莱霉素对下丘脑、垂体、脑血管及脑干的损伤概率要明显低于直接手术所致上述重要组织结构的损伤概率,在 Takahashi 等^[18]研究中的 11 例患儿均未出现上述重要结构的损伤,而在 Hukin 等^[13]统计的 17 例博莱霉素治疗的患者当中有 8 例临床症状好转甚至消失,作者认为对于体积较大(直径大于 5 cm)、占位效应明显的囊性颅咽管瘤,分次进行囊内注射可使肿瘤体积逐步缩小,除了同样能缓解占位效应外还能避免手术切除后压力骤减所致的血管和脑组织的损伤;(3)相对于手术切除,囊内注射博莱霉素操作流程简单,能反复进行注射治疗,即使是对于复发的肿瘤,也比多次手术治疗更少引起重要组织结构的损伤。

然而,此治疗方案仍然存在着一一定的局限性:(1)博莱霉素不能有效的抑制实性部分的肿瘤细胞生长, Park 等^[22]报道了 10 例博莱霉素治疗颅咽管瘤的患者结果发现博莱霉素对肿瘤的实性部分无显著抑制作用;(2)博莱霉素具有明确的神经毒性,在治疗颅咽管瘤过程中同样存在一定的风险,倘若在治疗过程中药物漏致蛛网膜下腔将引起严重的并发症,即使在注射药物前经水密实验确认无对比剂外泄,在治疗过程中肿瘤体积的改变及导管位置的变化仍可能会引起药物扩散;(3)不同患者对博莱霉素的耐受及敏感度有差异,不同学者专家对不同患者治疗采用的起始剂量、治疗周期及最大剂量不一致。所以此药物针对颅咽管瘤无权威的治疗指南可循。

4 展望与小结

囊内注射博莱霉素治疗巨大囊性颅咽管瘤是有很大的前景和价值的,是治疗囊性颅咽管瘤十分有效的一种治疗方案。既能单独使用避免严重的手术并发症,又能作为手术的辅助治疗方案。但是因为涉及此治疗方式的实际病例数仍偏少,且至今仍缺乏系统的有力的临床随机对照实验作为参考和支持,所以目前博莱霉素在颅咽管瘤的治疗方案中仍未确立真正的地位。另外,对于安置 Ommaya 囊的手术技巧仍需进一步探讨。面对直径在 2~5 cm 大小的肿瘤,在安置过程中是否需要置换出部分肿瘤囊液,而面对直径大于 5 cm 的肿瘤释放囊液的频

率和速度是多少等。在治疗过程中如何更好的防止因为肿瘤体积的缩小和引流管位置的改变导致药物渗漏至肿瘤外。上述问题都需要更多的临床病例来研究使方法得以改善。

囊内注射博莱霉素能够有效的控制囊性颅咽管瘤的生长,甚至可以使肿瘤其完全消退,能避免积极手术所致的严重并发症,也能延长儿童患者的存活时间,为将来择期手术切除及放疗提供争取时机。

参考文献:

- [1] Bartels U, Laperriere N, Bouffet E, et al. Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood[J]. *Frontiers*, 2012, 21(3): 61-63.
- [2] Elliott RE, Moshel YA, Wisoff JH, et al. Surgical treatment of ectopic recurrence of craniopharyngioma. Report of 4 cases[J]. *JNS*, 2009, 4(2): 105-112.
- [3] Lermen O, Frank S, Hassler W, et al. Postoperative spinal recurrence of craniopharyngioma [J]. *Acta Neurochir*, 2010, 152(2): 309-311.
- [4] Taquchi T, Takao T, Iwasaki Y, et al. Rapid recurrence of craniopharyngioma following recombinant human growth hormone replacement[J]. *J Neurooncol*, 2010, 100(2): 321-322.
- [5] Yang L, Suqhrue ME, Rutkowski MJ, et al. Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies[J]. *JNS*, 2010, 28(4): 5.
- [6] Cho WS, Kim SK, Wang KC, et al. Vasculopathy after intracystic bleomycin administration for a recurrent cystic craniopharyngioma[J]. *Neurosurgery*, 2012, 9(4): 394-399.
- [7] Steinbok P, Hukin J. Intracystic treatments for craniopharyngioma[J]. *JNS*, 2010, 28(4): 13.
- [8] Campbell PG, Mcgettigan B, Luqinbuhl A, et al. Endocrinological and ophthalmological consequences of an initial endonasal endoscopic approach for resection of craniopharyngiomas[J]. *JNS*, 2010, 28(4): 220-232.
- [9] Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, et al. Endoscopic endonasal surgery for craniopharyngiomas; surgical outcome in 64 patients [J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(5): 212-234.
- [10] Kwon AR, Ann JM, Shin JI, et al. Hypodipsic hypernatremia leading to reversible renal failure following surgery for craniopharyngioma[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(9): 342-356.
- [11] De Vetten L, Bocca G. Systemic effects of hypothermia due to hypothalamic dysfunction after resection of a craniopharyngioma: case report and review of literature[J]. *Neuropediatrics*, 2013, 44(3): 54-62.
- [12] Liu W, Fang Y, Cai B, et al. Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children[J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(5): 909-915.
- [13] Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, et al. Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children; the Canadian experience [J]. *Cancer*, 2007, 109(10): 2124-2131.
- [14] Shen H, Huo Z, Liu L, et al. Stereotatic implantation of ommaya reservoir in the management of brain abscesses

- [J]. Br J Neurosurg, 2011, 25(5): 636-640.
- [15] Xiao B, Roth J, Constantini S, et al. Placement of ommaya reservoir following endoscopic third ventriculostomy in pediatric hydrocephalic patients; a critical reappraisal[J]. Childs Nerv Syst, 2011, 27(5): 749-755.
- [16] Jiang PF, Yu HM, Zhou BL, et al. The role of an ommaya reservoir in the management of children with cryptococcal meningitis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112(2): 157-159.
- [17] Moussa AH, Kerasha AA, Mahmoud ME. Surprising outcome of ommaya reservoir in treating cystic craniopharyngioma: a retrospective study [J]. BR J Neurosurgery, 2013, 27(3): 370-371.
- [18] Takahashi H, Yamaguchi F, Teramoto. A Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children [J]. Child Nerv Syst, 2005, 21(8/9): 701-704.
- [19] Mettola C, Stan H, Hermier M, et al. Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas[J]. Childs Nerv Syst, 2012, 17(12): 724-730.
- [20] Clark AJ, Caque TA, Aranda D, et al. A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma [J]. Childs Nerv Syst, 2012, 29(2): 231-238.
- [21] Clark AJ, Caque TA, Aranda D, et al. Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma[J]. J Neurooncol, 2011, 101(3): 463-476.
- [22] Park DH, Park JY, Kim JH, et al. Outcome of postoperative intratumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma[J]. J Korean Sci, 2002, 17(2): 254-259.
- (收稿日期: 2014-04-08 修回日期: 2014-06-10)
- 综 述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.045

短暂性脑缺血发作的研究进展及弥散加权成像的临床应用

黄平综述, 陈阳美[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院神经内科 400010)

关键词: 脑缺血发作短暂性; 预后; 磁共振成像; 成像原理

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)28-3815-03

随着研究的不断深入及神经影像学的发展,人们对短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)的认识已发生了很大变化。TIA具有反复发作及发生急性脑梗死的高风险性,可能出现神经功能不可逆损害,从而使生活及生存质量严重下降,增加了家庭及社会负担,但是立即评估和干预TIA能降低复发缺血性卒中的风险性。弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)对小急性缺血性病灶及后颅窝病变非常敏感,能对TIA的诊断、预后评估及治疗提供帮助。现将TIA的研究进展及DWI在TIA的临床应用作一综述。

1 TIA的研究进展

1.1 TIA的最新定义 TIA的传统定义在上世纪五六十年代被提出,是指由于某种因素引起的脑动脉一过性或短时间供血障碍而出现局灶性神经功能损害或视网膜功能障碍,症状在24h内完全缓解,可反复发作,但不遗留任何神经功能损害的症状和体征^[1]。此定义仅与临床症状及时间联系起来,而没有与脑组织损害相关联。随着临床研究及影像学的发展,按传统定义诊断的TIA患者有一部分在头颅CT、头颅MRI上出现符合相应症状体征的定位性病灶,据报告,高达20%的TIA患者在发病后几天到几个月后CT出现脑梗死病灶,在接受MRI、DWI检查的TIA患者,脑梗死比例甚至更高^[2]。因此传统TIA的定义受到了争议及严重的挑战,并逐渐被新定义取代。TIA最新的定义由美国心脏病协会/美国卒中协会(AHA/ASA)在2009年提出,是指脑、脊髓或视网膜局灶性缺血引起的短暂性神经功能缺损,而没有急性缺血性中风的证据(CT、MRI无责任病灶)^[3]。定义已经由以原来的时间为基础(持续时间小于24h)转化为以组织学为基础(没有发生急性脑梗死),新定义淡化了时间限定,强调了组织学改变。事实上,TIA和脑梗死是脑组织缺血性损伤的同一病理生理的不同阶

段,有着类似的治疗及预防方法。目前一种新的临床概念叫做急性脑血管综合征被提出,它包括TIA和急性缺血性中风^[4],以提高居民、患者以及医生等对TIA的认识并引起人们对该病的重视。

1.2 TIA的病因及发病机制 TIA的病因及发病机制目前仍不清楚,考虑主要与颅内外动脉硬化狭窄及斑块脱落有关^[5]。主要有以下几种学说:微栓塞学说、血液动力学学说、盗血综合征等^[6],大多学者认为微栓塞是TIA的主要发病机制。(1)微栓塞学说认为心脏附壁血栓、颅内外段的大动脉不稳定斑块脱落,随血流进入脑血管后堵塞颅内相应血管,出现神经缺损症状体征,但栓子很快被自身纤溶系统等分解或向远端移动后,血流恢复,症状消失。(2)血液动力学学说认为在动脉硬化或血管狭窄、痉挛时,出现血压低或血压不稳,导致病变血管血流灌注不足,出现脑神经功能缺损的症状,但血压恢复正常后,病变血管血流得以恢复,神经功能缺损的症状完全缓解。血液粘稠度增高时也可导致血流动力学异常而起TIA发生。(3)椎基底动脉系统及颈部血管的盗血综合征、脑血管痉挛或受压、颈椎病也可能导致TIA发作。另外现在一些少见病因及发病机制仍在研究及探讨中,如:低血糖、慢性硬膜下血肿、颅内肿瘤、静脉窦血栓形成、脑出血、偏头痛、蛛网膜下腔出血以及动脉夹层等^[7]。主要的危险因素有高血压、高血糖、血脂紊乱、心房纤颤、高龄、男性、吸烟、酗酒等,也有研究表明,C-反应蛋白、白细胞介素-6也是TIA的独立危险因素^[8]。

1.3 预后评估 TIA的症状体征可以完全缓解,曾一度认为是良性事件,但众多研究已表明其发生卒中的风险明显高于一般人。目前仍缺乏具体的数值来精确评估其中的风险性,但ABCD2评分值高、颈动脉狭窄和DWI病灶显示患者发生早期复发性缺血性中风的危险性高。据Rothwell等^[9]的研究表