

伽玛刀治疗在颅内良性病变中应用的研究现状

Research Situation of Gamma Knife Therapy in Benign Intracranial Lesions

邓思雨¹ 蔡亚磊¹ 杨健^{2*}

Siyu Deng¹ Yalei Cai¹ Jian Yang^{2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1.Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2.Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

摘要: 伽玛刀立体定向放射治疗是立体定向放射外科治疗的主要手段,可应用于多种颅内良性病变,是一种高度精准的治疗手段。论文主要概述了伽玛刀在脑动静脉畸形、脑膜瘤、垂体瘤及听神经瘤中的应用及相关研究现状。

Abstract: Gamma knife stereotactic radiotherapy is the main method of stereotactic radiosurgery, it can be applied to a variety of benign intracranial lesions and is a highly accurate treatment method. This paper mainly summarizes the application and related research status of Gamma Knife in brain arteriovenous malformations, meningiomas, pituitary tumors and acoustic neuromas.

关键词: 立体定向放射外科; 放射治疗; 颅内病变

Keywords: stereotactic radiosurgery; radiation therapy; intracranial lesions

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6693

1 引言

伽玛刀立体定向放射外科是一种非手术方式的高精度放射治疗方式,可用于治疗多种颅内疾病,包括良恶性肿瘤、血管畸形及功能障碍等^[1],其中对于脑转移瘤及颅内良性病变的控制率高达90%。伽玛刀治疗可以最大程度减少并发症的发生率及减轻患者的痛苦,无明显治疗禁忌证,无需麻醉且副作用更低能更好地维持生活质量。伽玛刀放射治疗是使用放射性的钴-60射线对病灶进行局部放射治疗,使病灶呈现一个三维的立体的形态,对病灶进行高剂量照射而病灶边缘剂量陡降,从而达到一个保护周围正常组织的目的。Lindquist等^[2]发现第六代伽玛刀在治疗效率、一致性和辐射防护方面超越了以前的伽玛刀模型,这些特性能够处理更大的目标体积,尤其是靠近重要区域。由于辐射腔的体积增加,以前在头部和颈部无法触及的病变也能得到治疗,这一发现为现代伽玛刀治疗技术打下了坚实基础。伽玛刀设备发展至今,可以将现代计算机技术、立体定向技术、影像技术、放射技术及外科技术进行充分融合。从而更好地实现精准定

位,使治疗更精准,自动摆位技术的发展减少人为误差,三重屏蔽与三重防碰撞技术的应用,进一步提高了治疗的安全性及准确性。

2 伽玛刀在脑动静脉畸形中的应用

脑动静脉畸形(AVM)是由畸形的无毛细血管床衔接而直接相连动静脉组成的复合体^[3],

可有出血、癫痫、头痛及局部神经功能缺损等表现^[4]。立体定向放射外科在治疗中小型颅内动静脉畸形中占据显著优势,获益率可达80%~85%^[5],因此相较于外科手术导致的持续性出血风险,立体定向放射治疗在安全性方面更具优势。Karlsson等^[6]及阿鲁巴实验^[7]都分析伽玛刀治疗未破裂的AVM的安全性,术后AVM两年内的出血率分别为2.9%和2.2%。Ilyas等^[8]指出,闭塞性AVM和症状性AVM伽玛刀治疗术后的死亡率分别为13.7%和7.4%。上述研究均验证了伽玛刀治疗AVM的安全性,同时伽玛刀治疗对于AVM也有较好的控制率。Ding等^[9]收集并评估了

【作者简介】邓思雨(1998-),女,中国河北沧州人,硕士,住院医师,从事伽玛刀立体定向放射治疗相关研究。

【通讯作者】杨健(1981-),男,中国河北沧州人,硕士,主任医师,从事肿瘤放疗相关研究。

8家伽玛刀研究中心的938名未破裂的AVM患者的数据,术后AVM消失率为65%,年出血率为1.4%,得出了对于未破裂的脑动静脉畸形患者,放射外科具有可接受的受益风险的结论。Hak等^[10]回顾性分析了249例接受了伽玛刀治疗的小型AVM患者的疗效及副作用,中位随访时间为45个月,总的AVM闭塞率为77.1%,年出血率为1.03%,永久性放射性损伤为2.0%。Seymour等^[11]分析了单次、分次伽玛刀治疗大型AVM患者的疗效差异,单次治疗的3年及5年完全闭塞率为5%和21%,多次组的3年及5年闭塞率为24%和68%,同时单次及多次的并发症率分别为29%和13%。Chen等^[12]分析了8家伽玛刀研究机构儿童AVM患者及成年AVM患者接受伽玛刀治疗后的反应,其中,AVM闭塞率分别为62%、63%,放疗后出血率为9%、7%,永久性放射损伤发生率为2%、3%。由以上数据不难看出,对于AVM的治疗,伽玛刀放射治疗在安全性以及疗效上已经得到多数研究中心的肯定,并且适应证较为广泛。由于上述研究为治疗后的AVM患者数据及短期及中期疗效评价,数据分析显示短期及中期疗效是令人满意的且并发症发生率也较低,但关于AVM治疗后的长期随访及对治疗或未治疗患者的对比似乎缺乏一些深入研究,仍有待更多研究中心进一步的完善数据。

3 伽玛刀在脑膜瘤中的应用

脑膜瘤是起源于脑膜及脑膜间隙的衍生物,发病率高达15%~20%^[13],大部分脑膜瘤可通过手术切除,但传统外科手术可能存在出血多、术后神经功能或认知功能障碍及脑积水等不良并发症,伽玛刀放射治疗则具有更高的安全性。同时对于一些难以切除或术后复发患者,伽玛刀是一种重要的补充治疗手段。赵鸽等^[14]回顾性分析了102例接受伽玛刀治疗的脑膜瘤患者资料,术后随访时间为3~12个月,依据临床表现及影像学资料评估肿瘤控制率为91.2%。Seo等^[15]对424名接受伽玛刀治疗的脑膜瘤患者进行了中位时间为92个月的长期随访,结果表明肿瘤平均控制率为84%,5年及10年的肿瘤控制率为91.7%和78.9%。Jahanbakhshi等^[16]随访追踪了93例伽玛刀放射治疗后的桥小脑角脑膜瘤患者,96.8%的患者实现了肿瘤控制,55.9%患者的影像学资料提示肿瘤消退,3年无进展生存率为96%。Samanci等^[17]回顾性分析了6例伽玛刀放射治疗后的脑室内脑膜瘤患者资料,影像学资料提示所有术后肿瘤体积均有缩小,平均无进展生存期为117.5个月。Azar等^[18]对166名接受伽玛刀治疗的海绵窦脑膜瘤患者进行长期随访,其中40.4%患者症状得到了改善,50%患者症状保持稳定;57.2%患者肿瘤出现放射性消退,35.5%患者术后肿瘤保持稳定状态;5年及10年无进展生存期为90.1%、75.8%。上述研究中心的结果分别就伽玛刀的短期疗效及远期预后进行了分析研究,伽玛刀放射治疗对于脑膜瘤具有较高的安全性及较好的长期肿瘤

控制率,且对于不同部位脑膜瘤伽玛刀均可适用。2021年发布的欧洲神经肿瘤学会脑膜瘤诊疗指南指出,放射外科或者分割放射治疗可能是补充疗法,甚至在某些情况下可代替手术治疗,充分肯定了伽玛刀放射治疗在脑膜瘤治疗中的重要地位。伽玛刀放射治疗在保证肿瘤控制率的前提下,也减少了术后并发症,在提高患者生存治疗,改善神经功能方面具有显著优势。

4 伽玛刀在垂体瘤中的应用

垂体瘤又称为垂体腺瘤,通常起源于垂体腺垂体中分泌激素的上皮细胞^[19],是最常见的中枢神经系统肿瘤之一,在人群中发病率达16.7%^[20]。垂体瘤是伽玛刀放射治疗的常见适应证之一,目的是阻止肿瘤生长、使激素分泌正常化、保护垂体功能及周围重要结构。Hasegasa等^[21]对16名接受伽玛刀治疗的无功能垂体腺瘤患者进行了中位时间98个月的随访,其中15名患者肿瘤消退,1名患者肿瘤保持稳定。Deng等^[22]回顾性研究了伽玛刀放射治疗后148例术后残留或复发的垂体瘤患者的资料,其中111名患者肿瘤缩小,17名患者肿瘤稳定,对20名患者进行了中位时间64.5个月的影像学随访,治疗后1、3、5、10年的无进展生存率分别为99%、91%、88%、74%。Albano等^[23]分析了47名接受了分次伽玛刀放射治疗的残留或复发垂体瘤患者的数据,肿瘤控制率为100%,对其中43名进行中位时间44.6个月影像学随访,75%患者肿瘤缩小,1例出现放射性损伤。对于功能性垂体瘤,治疗目标主要是内分泌缓解及肿瘤控制,放射治疗通常可在控制肿瘤的基础上同时达到内分泌缓解^[24]。一项单中心的长期试验分析了24名伽玛刀放射治疗后的泌乳素瘤患者的数据,结果表明所有患者均显示肿瘤控制,66.7%患者在放射治疗后达到了催乳素水平正常化,41.7%患者实现了内分泌缓解^[25]。赵红梅等^[26]随访了33名接受伽玛刀放射治疗的生长激素型垂体瘤患者,29名患者肢端肥大症明显改善,27名患者生长激素水平显著下降,肿瘤有效控制率为81%。随着伽玛刀设备的不断进步,伽玛刀放射治疗不仅对功能性或无功能垂体瘤有较好的控制率,也是残留或复发的垂体瘤的治疗新选择,并可以取得令人满意的疗效。相较于传统外科手术或内镜手术治疗后出现出血、颅内感染、电解质紊乱及周围器官损伤等并发症,伽玛刀放射治疗也为合并基础疾病、高龄等其他无法耐受手术的患者治疗的新思路及新选择。

5 伽玛刀在听神经瘤中的应用

听神经瘤是一种良性颅内神经鞘肿瘤,起源于听神经的前庭分支,占有颅内肿瘤的6%~10%^[27]。目前对于听神经瘤通常有随访观察、外科手术及伽玛刀放射治疗等,对于存在明显症状的听神经瘤,一般建议积极采取治疗措施。Johnson等^[28]对871名接受伽玛刀放射治疗的患者进行了长

期随访,结果显示3年、5年、10年无进展生存率分别为97%、95%、94%,对其中326名术前听力正常的患者进行时间 ≥ 1 年的听力随访,结果显示1、3、5、7、10年听力保留率分别为89.8%、76.9%、68.4%、62.5%、51.4%。中国研究中心的随访印证了伽玛刀治疗的安全性,牛婷婷等^[29]分析比较了58名伽玛刀治疗和外科手术治疗的听神经瘤患者的疗效及预后,结果表明两组疗效无明显差异,伽玛刀组患者的面神经功能保留率及听神经功能保留率更高,且不良反应发生率更低。Aristegui等^[30]回顾性研究了194名接受伽玛刀放射治疗的患者的局控情况及并发症情况,中位随访时间为80.4个月,5年、10年局控率为97%、95%,9%患者曾存现术后并发症,包括面部水肿、听力减退及穿刺点感染等,以上均在短时间通过药物治疗得到改善。有学者提出不同观点,McLaughlin等^[31]对比分析了186名接受保守治疗、伽玛刀和外科手术治疗组的听神经瘤患者的生活质量差异,与伽玛刀或手术组相比,保守组的语音识别阈值和语音辨别率明显更好。所有治疗组的一般和总域得分相似。同时也有文献指出,尽管放射治疗总体疗效较高,但仍有肿瘤进展或局部复发风险(1.7%~6.7%)、面瘫(5.1%)及听力损伤(21%~69%)^[32]。传统外科手术治疗听神经瘤常存在头晕、听力丧失、面神经损伤等术后并发症,严重者甚至出现脑脊液外漏及颅内感染等严重症状。由于50%的患者在保守观察期间会出现影像学进展,与外科手术治疗相比,伽玛刀放射治疗具有更好的总体疗效及安全性,并且出现术后并发症的概率很低。伽玛刀放射治疗在提高患者生存质量,减轻患者治疗痛苦、降低不良反应率及减短治疗周期方面具有显著优势。

6 展望

从1967年瑞典医生Lars Leksell等人研制出第一台仅有179颗放射源和两个准直器的伽玛刀设备,到如今的伽玛刀设备具有192颗放射源,治疗精度可达0.2mm,具有图像引导等多种功能,伽玛刀设备的不断更新进步也代表着医疗技术的不断发展及完善。目前先进的伽玛刀机型和计划软件在确保靶区的高控制率、无明显治疗禁忌证及无需麻醉等优点的同时,又具有剂量快速下降、精度高、一致性好等特点。伽玛刀放射治疗不仅可以应用于常见颅内病变,对于一些少见的颅内病变也有进一步的应用,如脑膜动静脉瘘、松果体区肿瘤、髓母细胞肿瘤等,也在精神疾病中有了进一步应用,如强迫症、自闭症及震颤等。随着社会发展,患者对于生活质量有更高的要求,如何在保证延长患者生存期的同时提高患者的生存质量,在保证治疗效果的同时最大降低患者痛苦,也是现代医疗面临的新的挑战,更对伽玛刀放射治疗的发展提出了更高的要求。

参考文献

[1] Jenkins M, Lusk R, Foley H, et al. Leksell Gamma Knife(RR)

- The first 1000 patients from the radiation therapist's perspective[J]. *J Med Radiat Sci*, 2021,68(3):320-325.

- [2] Lindquist C, Paddick I. The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors[J]. *Neurosurgery*, 2008,62(2):721-732.
- [3] Hasegawa H, Yamamoto M, Shin M, et al. Gamma Knife Radiosurgery For Brain Vascular Malformations: Current Evidence And Future Tasks[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019(15):1351-1367.
- [4] Park H R, Lee J M, Kim J W, et al. Time-Staged Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Large Cerebral Arteriovenous Malformations: A Preliminary Report[J]. *PLoS One*, 2016(11):165783.
- [5] Arkawazi B, Faraj M K, Al-Attar Z, et al. Short Term Effectiveness of Gamma Knife Radiosurgery in the Management of Brain Arteriovenous Malformation[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019,7(19):3221-3224.
- [6] Karlsson B, Jokura H, Yang H C, et al. The NASSAU (New ASSESSment of cerebral Arteriovenous Malformations yet Unruptured) Analysis: Are the Results From The ARUBA Trial Also Applicable to Unruptured Arteriovenous Malformations Deemed Suitable for Gamma Knife Surgery?[J]. *Neurosurgery*, 2019,85(1):118-124.
- [7] Mohr J P, Parides M K, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial[J]. *Lancet*, 2014,383(9917):614-621.
- [8] Ilyas A, Chen C J, Ding D, et al. Volume-staged versus dose-staged stereotactic radiosurgery outcomes for large brain arteriovenous malformations: a systematic review[J]. *J Neurosurg*, 2018,128(1):154-164.
- [9] Ding D, Starke R M, Kano H, et al. Radiosurgery for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations: An International Multicenter Retrospective Cohort Study[J]. *Neurosurgery*, 2017,80(6):888-898.
- [10] Hak J F, Borius P Y, Spatola G, et al. Upfront and Repeated Gamma-Knife Radiosurgery for Small (≤ 5 mL) Unruptured Brain Arteriovenous Malformation: A Cohort of 249 Consecutive Patients[J]. *World Neurosurg*, 2021.
- [11] Seymour Z A, Sneed P K, Gupta N, et al. Volume-staged radiosurgery for large arteriovenous malformations: an evolving paradigm[J]. *J Neurosurg*, 2016,124(1):163-174.
- [12] Chen C J, Ding D, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Pediatric Versus Adult Brain Arteriovenous Malformations[J]. *Stroke*, 2018,49(8):1939-1945.
- [13] Jang C K, Jung H H, Chang J H, et al. Long-Term Results of Gamma Knife Radiosurgery for Intracranial Meningioma[J]. *Brain*

- Tumor Res Treat, 2015,3(2):103-107.
- [14] 赵鸽,刘伟,曹付强,等.伽玛刀治疗脑膜瘤102例的临床疗效及影响因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(7):744-753.
- [15] Seo Y, Kim D G, Kim J W, et al. Long-Term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Benign Meningioma: A Single Institution's Experience With 424 Patients[J]. Neurosurgery, 2018,83(5):1040-1049.
- [16] Jahanbakhshi A, Azar M, Kazemi F, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningioma[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019,187:105557.
- [17] Samanci Y, Oktug D, Yilmaz M, et al. Efficacy of gamma knife radiosurgery in the treatment of intraventricular meningiomas[J]. J Clin Neurosci, 2020,80:38-42.
- [18] Azar M, Kazemi F, Jahanbakhshi A, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Cavernous Sinus Meningiomas: Analysis of Outcome in 166Patients[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2017,95(4):259-267.
- [19] Chanson P, Wolf P. Clinically non-functioning pituitary adenomas[J]. Presse Med, 2021,50(4):104086.
- [20] Theodros D, Patel M, Ruzevick J, et al. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions[J]. CNS Oncol, 2015,4(6):411-429.
- [21] Hasegawa T, Shintai K, Kato T, et al. Stereotactic Radiosurgery as the Initial Treatment for Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas[J]. World Neurosurg, 2015,83(6):1173-1179.
- [22] Deng Y, Li Y, Li X, et al. Long-term results of Gamma Knife Radiosurgery for Postsurgical residual or recurrent nonfunctioning Pituitary Adenomas[J]. Int J Med Sci, 2020,17(11):1532-1540.
- [23] Albano L, Losa M, Nadin F, et al. Safety and efficacy of multisession gamma knife radiosurgery for residual or recurrent pituitary adenomas[J]. Endocrine, 2019,64(3):639-647.
- [24] Lee C C, Sheehan J P. Advances in Gamma Knife radiosurgery for pituitary tumors[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2016,23(4):331-338.
- [25] Li Y, Huang M, Liang S, et al. Gamma Knife Radiosurgery (GKRS) for Patients with Prolactinomas: Long-Term Results From a Single-Center Experience[J]. Med Sci Monit, 2020,26:e924884.
- [26] 赵红梅,乔小放.伽玛刀治疗生长激素腺瘤的疗效[J].中国老年学杂志,2015(16):4682.
- [27] Chen M, Fan Z, Zheng X, et al. Risk Factors of Acoustic Neuroma: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Yonsei Med J, 2016,57(3):776-783.
- [28] Johnson S, Kano H, Faramand A, et al. Long term results of primary radiosurgery for vestibular schwannomas[J].Neurooncol, 2019,145(2):247-255.
- [29] 牛婷婷,马明,郝倩,等.伽玛刀立体定向放射治疗听神经瘤疗效研究[J].临床军医杂志,2020,48(4):446-447.
- [30] Aristegui R M, Gonzalez-Orus A R, Oviedo C M, et al. Surgical treatment of vestibular schwannoma. Review of 420 cases[J]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2016,67(4):201-211.
- [31] McLaughlin E J, Bigelow D C, Lee J Y, et al. Quality of life in acoustic neuroma patients[J]. Otol Neurotol, 2015,36(4):653-656.
- [32] Tucker D W, Gogia A S, Donoho D A, et al. Long-Term Tumor Control Rates Following Gamma Knife Radiosurgery for Acoustic Neuroma[J]. World Neurosurg, 2019,122:366-371.