

射波刀治疗海绵窦巨大海绵状血管瘤临床研究

孙璐 潘隆盛 王伟君 王金媛 张治中 鞠忠建 凌至培 曲宝林 余新光

【摘要】 **目的** 探讨射波刀治疗海绵窦巨大海绵状血管瘤的有效性和安全性。**方法** 共 7 例经影像学诊断的海绵窦巨大海绵状血管瘤患者,血管瘤体积 $11.86 \sim 70.12 \text{ cm}^3$,中位值 23.30 cm^3 ,予射波刀分次治疗,计划靶区剂量归一 $70\% \sim 80\%$,照射剂量 $21 \text{ Gy}/3$ 次(5 例)、 $25 \text{ Gy}/5$ 次(1 例)和 $30 \text{ Gy}/3$ 次(1 例),照射野 $109 \sim 155$ 个,靶区体积覆盖 95% 以上。分别于术后即刻和随访时评价手术疗效和安全性。**结果** 术后随访 $6 \sim 18$ 个月(平均 9.37 个月),临床症状均有所改善。术后仅 1 例出现放射性脑水肿,予甘露醇和地塞米松治疗后缓解。复查 MRI 显示,血管瘤体积 $6.75 \sim 28.35 \text{ cm}^3$,中位值 10.50 cm^3 ,较术前缩小($Z = -2.366, P = 0.018$)。**结论** 射波刀是治疗海绵窦巨大海绵状血管瘤的有效方法。对于不宜行传统手术切除和放射治疗的患者,建议首选射波刀治疗。

【关键词】 血管瘤,海绵状,中枢神经系统; 海绵窦; 放射外科手术

Clinical study on CyberKnife for treating giant cavernous hemangioma in cavernous sinus region

SUN Lu¹, PAN Long-sheng¹, WANG Wei-jun¹, WANG Jin-yuan², ZHANG Zhi-zhong¹, JU Zhong-jian², LING Zhi-pei¹, QU Bao-lin², YU Xin-guang¹

¹Department of Neurosurgery, ²Department of Radiation Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: PAN Long-sheng (Email: panls301@163.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of CyberKnife for giant cavernous hemangioma in cavernous sinus. **Methods** The data of 7 cases of giant cavernous hemangioma in cavernous sinus region confirmed by imaging examination and treated with CyberKnife were collected. The tumor volume was $11.86 \sim 70.12 \text{ cm}^3$ (median 23.30 cm^3). CT and MRI were acquired and fused by MIM 6.5.4 software. The acquired data sets were imported into a CyberKnife Robotic Radiosurgery System (Multiplan 4.0.2) and used to delineate the target organs at risk. The irradiation doses received by the lesions were $21 \text{ Gy}/3$ times in 5 cases, $25 \text{ Gy}/5$ times in one case and $30 \text{ Gy}/3$ times in one case. The exposure field was $109 \sim 155$, and target volume reached over 95% . Patients maintained at supine position during treatment and utilized a 6D-skull trace mode specific to CyberKnife. Changes of clinical symptoms and imaging immediately after treatment and during follow-up period were observed to evaluate the efficacy and safety of this therapeutic method. **Results** Patients were followed-up for $6 \sim 18$ months, and the mean follow-up period was 9.37 months. Volumes of lesions were calculated after operation. All of these patients showed decrease in tumor volume (35.48% to 84.03%) and improvement in symptoms (including visual impairment, visual field defect and headaches) after therapy. Postoperative MRI revealed the tumor volume was $6.75 \sim 28.35 \text{ cm}^3$ (median 10.50 cm^3), which were significantly lower than that of before treatment [$11.86 \sim 70.12 \text{ cm}^3$ (median 23.30 cm^3); $Z = -2.366, P = 0.018$]. Only one case presented radioactive cerebral edema, and the symptom was disappeared after 5-day treatment with mannitol and dexamethasone. **Conclusions** CyberKnife is an effective treatment method for giant cavernous hemangioma in cavernous sinus region. It is suggested to be the first selection for patients with giant cavernous hemangioma in cavernous sinus, who are not suitable for traditional surgeries and general radiotherapy.

【Key words】 Hemangioma, cavernous, central nervous system; Cavernous sinus; Radiosurgery

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.10.008

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院神经外科(孙璐、潘隆盛、王伟君、张治中、凌至培、余新光), 放射治疗科(王金媛、鞠忠建、曲宝林)

通讯作者: 潘隆盛 (Email: panls301@163.com)

海绵状血管瘤呈非肿瘤性质,是一种缺乏动脉成分的血管畸形,又称海绵状静脉畸形。临床发现率较低,多数患者因轻微神经系统功能障碍或非特异性症状而行 CT 或 MRI 检查时偶然发现。好发于脑实质内,发生于脑实质外者多起源于海绵窦硬脑膜,占海绵窦良性肿瘤的 3%, 占所有海绵窦肿瘤的 2%。女性发病率高于男性^[1]。因肿瘤大小、位置及其与周围组织毗邻关系各异,治疗方法也有很大不同。目前,海绵窦海绵状血管瘤术前诊断和手术切除仍较困难,术中出血量大、手术病残率和病死率高、术后并发症多。射波刀(CyberKnife)是由美国 Accuray 公司生产,1999 年经美国食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗脑和颈胸椎肿瘤的机器人放射外科治疗系统,通过计算机控制机械臂上的加速器,根据持续实时的影像学引导技术,追踪治疗靶区,实施非等中心治疗计划,目前认为是最精准的立体定向放射治疗技术。其优势主要为:靶区可覆盖任何形状病灶;可单次或分次治疗;单次可治疗多个病变;利用人体骨架作为靶目标定位参考框架,无须有创性定位框架;唯一在治疗全过程中实时追踪靶目标。近年来,解放军总医院神经外科采用射波刀治疗 7 例海绵窦巨大海绵状血管瘤患者,效果较好,现总结报告如下。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)均符合海绵窦巨大海绵状血管瘤影像学表现^[2-3]。(2)血管瘤体积 $> 20 \text{ cm}^3$ 或长径 $> 4 \text{ cm}$ 。(3)年龄 < 70 岁。(4)血常规和血液生化检查未见明显异常。(5)本研究经解放军总医院道德伦理委员会审核批准,受试者知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)血管瘤体积 $\leq 20 \text{ cm}^3$ 或长径 $\leq 4 \text{ cm}$ 。(2)年龄 ≥ 70 岁或合并其他疾病而不耐受放射治疗。(3)血常规和生化检查结果明显异常。

3. 一般资料 选择解放军总医院神经外科 2012 年 1 月-2015 年 1 月经影像学检查明确诊断的海绵窦巨大海绵状血管瘤患者共 7 例,男性 1 例,女性 6 例;年龄 4~60 岁,平均 42.57 岁;临床主要表现为头晕、头痛等非特异性症状 2 例,视力障碍 4 例,视野缺损 2 例,耳鸣 1 例,肌力下降 1 例。所有患者术前均行头部 CT 联合 MRI 检查,符合海绵窦巨大海绵状血管瘤影像学表现:CT 显示病灶呈稍高密度

影,钙化少见; T_1 WI 呈均匀稍低或等信号, T_2 WI 和 FLAIR 成像呈高信号,增强扫描病变均匀强化;三维动脉自旋标记(3D-ASL)显示病变区域呈低灌注。术前均未行栓塞治疗,采用射波刀治疗,血管瘤体积由射波刀内置剂量计划系统计算获得,11.86~70.12 cm^3 ,中位值为 23.30 cm^3 。

二、研究方法

1. 射波刀治疗方法 所有患者术前均行头部 CT(德国 Siemens 公司)和 1.5T MRI(德国 Siemens 公司)扫描,获得平扫和增强图像(增强剂为钆喷酸葡胺注射液),将图像传送至医生工作站,经图像处理软件 MIM 6.5.4 将 T_1 WI 增强序列与 CT 平扫序列进行刚性融合配准,所获得的图像数据传送至射波刀医生工作站 Multiplan 4.0.2 计划系统勾画靶区和危及器官。制作热塑头肩膜,患者仰卧位,热塑头肩膜固定,采用射波刀特有的 6D-skull 颅骨追踪方式行靶区实时追踪定位,予射波刀分次治疗(<http://www.cjenn.org/index.php/cjenn/pages/view/v15103>),计划靶区(PTV)剂量归一 70%~80%,照射剂量分别为 21 Gy/3 次(5 例)、25 Gy/5 次(1 例)、30 Gy/3 次(1 例),照射野 109~155 个,靶区体积覆盖逾 95%。

2. 疗效评价 所有患者通过电话和门诊随访,观察临床症状和影像学变化,并采用改良多田公式计算术后血管瘤体积。术后即刻观察患者有无头痛、恶心、呕吐等脑水肿症状,随访时观察患者神经功能和非特异性症状,以及是否出现新的神经功能缺损。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

所有患者术后随访 6~18 个月,平均 9.37 个月。其中,2 例表现为头晕、头痛等非特异性症状的患者症状完全消失,4 例视力下降患者视力有所恢复,2 例视野缺损患者明显好转,1 例耳鸣和肌力下降患者症状未再加重。本组有 1 例患者术前表现为左眼视力和视野损害,曾行右侧翼点入路海绵窦巨大海绵状血管瘤切除术,术后遗留右眼视力下降,仅有光感,射波刀治疗后随访 6 个月,双眼视力有所恢复,左眼视野好转。7 例患者均未出现新的神经

表 1 手术前后血管瘤体积的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, cm^3]Table 1. Comparison of tumor volume between pre- and post-treatment [$M(P_{25}, P_{75})$, cm^3]

| Time | N | Tumor volume | Z value | P value |
|------------------|---|----------------------|---------|---------|
| Before treatment | 7 | 23.30 (13.02, 57.50) | -2.366 | 0.018 |
| After treatment | 7 | 10.50 (8.40, 11.85) | | |

功能缺损症状,仅 1 例术后 1 周时出现头痛、恶心、呕吐等放射性脑水肿症状,予甘露醇 50 g(2 次/d)静脉滴注和地塞米松 10 mg(1 次/d)入壶,治疗 5 d 后缓解。复查 MRI 显示,血管瘤体积 6.75~28.35 cm^3 ,中位值为 10.50 cm^3 ,较术前缩小且差异具有统计学意义($Z = -2.366, P = 0.018$;表 1),血管瘤体积缩小 35.48%~84.03%,平均 54.90%。

典型病例

患者 女性,61 岁。主因体检时发现海绵窦区病变 1 月余,于 2012 年 5 月 1 日入院。体格检查:右眼视野部分缺损,余未见明显阳性体征。头部 CT 显示右侧海绵窦区稍高密度影(图 1)。MRI 显示,右侧海绵窦区病变,脑干受压明显, $T_1\text{WI}$ 呈稍低信号、 $T_2\text{WI}$ 呈高信号,增强扫描明显强化,FLAIR 成像呈高信号(图 2)。患者未行栓塞、外科手术及其他治疗。完善相关检查和进行定位后予以射波刀治疗,照射剂量为 21 Gy/3 次,剂量归一 80%,照射野为 155 个。治疗后 11 个月复查 MRI 显示血管瘤体积明显缩小,脑干受压减轻(图 3)。视野检查结果较术前明显好转。

讨 论

海绵状血管瘤的实质为静脉畸形,好发于脑实质内,亦有少数发生于脑实质外。发生于脑实质内者临床可以表现为破裂出血、癫痫发作等症状,病灶内可见血栓、钙化,MRI 可见不同时期出血征象和周围含铁血黄素沉积^[4];而发生于脑实质外者绝大多数位于颅中窝蝶鞍旁,不易发生破裂出血,故临床症状不明显。海绵窦海绵状血管瘤可长期无症状生长,后期可进展至鞍区、鞍上和颅后窝。临床主要表现为头痛、头晕等非特异性症状、脑神经功能障碍(第 II~VI 对脑神经)和急性、亚急性眼肌麻痹症状、面神经痛、垂体功能低下等^[5]。海绵窦海绵状血管瘤易误诊为其他疾病,术前影像学检查有鉴别

诊断价值,本组 7 例患者术前均行 3D-ASL 检查,病灶呈低灌注,而海绵窦区其他肿瘤均表现为高灌注,可资鉴别。

海绵窦区有丰富的血管和神经,尤其是海绵窦海绵状血管瘤常与周围神经关系密切,包绕多组脑神经,血供丰富,传统手术切除创伤大,破裂出血和脑神经损伤风险较高,病残率和病死率均较高;或因保护术区重要神经不能全切除肿瘤。其中,术中大量出血仍是目前外科手术切除海绵窦海绵状血管瘤的难题。有文献报道,手术致死亡的概率约为 25%^[6],开颅手术术后短期并发症发生率高达 72%,长期并发症发生率约 20%^[7]。吴立权等^[8]报告 6 例海绵窦海绵状血管瘤患者,经改良翼点入路或眶颧部翼点入路行显微外科治疗,手术全切除 3 例、次全切除 3 例,其中 1 例术后出现偏瘫,4 例术后出现同侧第 III~VI 对脑神经麻痹。

海绵窦海绵状血管瘤对放射治疗敏感,放射治疗可以使肿瘤内血管变性、狭窄、血栓形成,从而使体积缩小^[9]。1999 年, Iwai 等^[10]报告 1 例术后残留的海绵窦海绵状血管瘤患者,予伽玛刀治疗后肿瘤体积缩小且无脑神经损伤症状。Yamamoto 等^[11]研究显示,放射治疗可以作为海绵窦海绵状血管瘤的首选治疗方法。Hayashi 等^[12]报告 6 例海绵窦海绵状血管瘤经伽玛刀治疗后的随访结果,均获得较好疗效。

射波刀是立体定向神经放射治疗的最新设备之一,当肿瘤位置毗邻视神经等重要结构或肿瘤体积较大时,传统放射治疗不易提高单次照射剂量且易出现并发症。而射波刀可以实现分次照射,最大程度降低周围正常脑组织照射剂量,较好地保护脑组织;多次照射可以实现剂量的叠加,提高病变局部照射剂量,从而达到较好的局部控制率,避免传统手术和普通放射治疗带来的风险。单次立体定向放射治疗对小型和中型海绵窦海绵状血管瘤疗效良好,可以考虑作为海绵窦海绵状血管瘤的治疗方法,而对于巨大型海绵状血管瘤,可优先选择射波刀治疗^[13]。复旦大学附属华山医院功能神经科采用射波刀治疗 14 例体积 $> 20 \text{ cm}^3$ 的海绵窦巨大海绵状血管瘤患者,随访 6~36 个月、平均 15 个月,肿瘤体积缩小 44%~99%、平均 77%,随访期间无放射相关不良反应发生^[14]。在本研究中,7 例患者术后临床症状均不同程度改善、肿瘤体积缩小,且未发生新的脑神经功能障碍,表明射波刀治疗安全、有

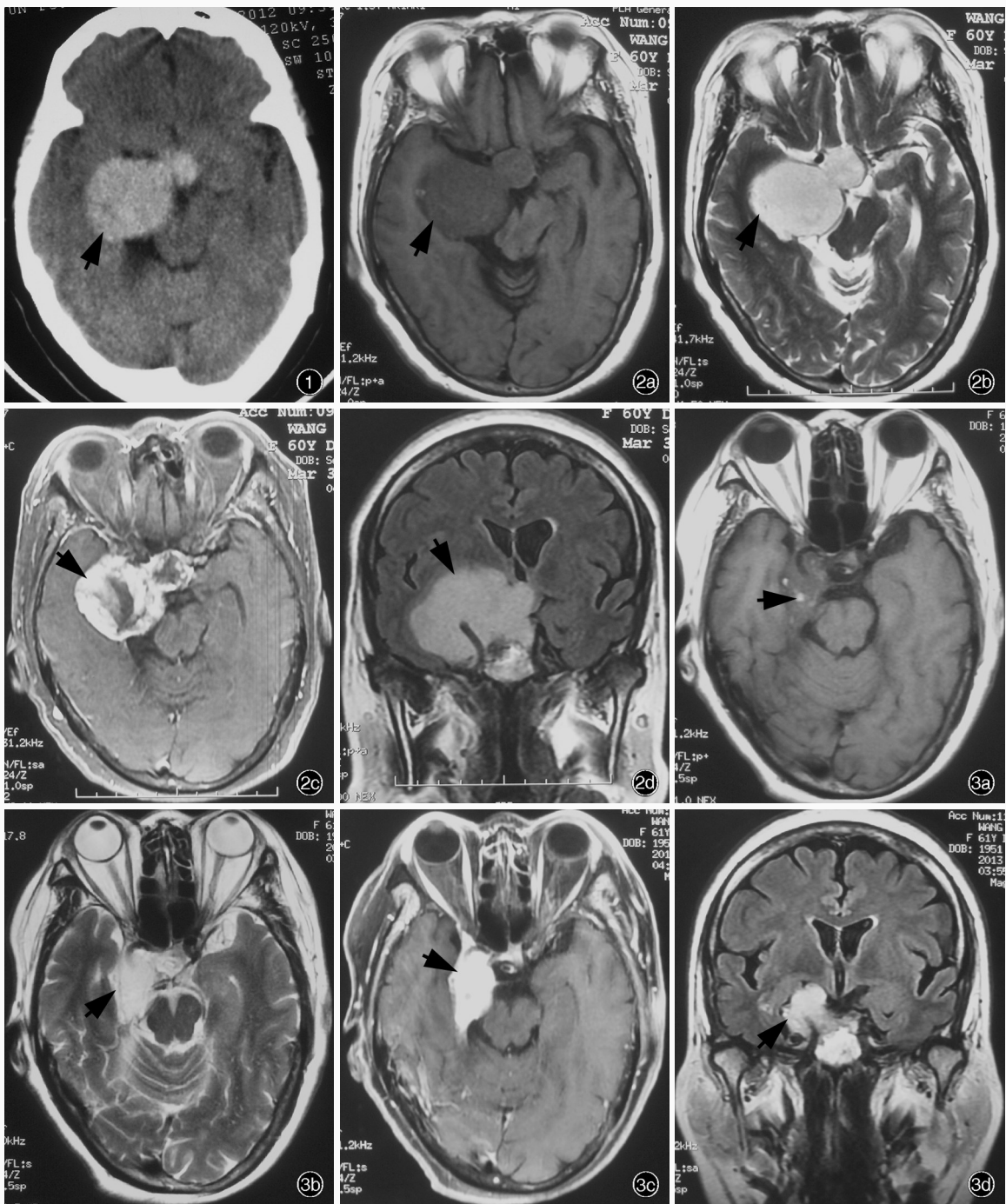


图1 术前头部CT检查显示,海绵窦区不规则分叶状高密度影(箭头所示) **图2** 术前头部MRI检查显示,右侧海绵窦区和鞍区病变(箭头所示) 2a 横断面T₁WI呈稍低信号 2b 横断面T₂WI呈高信号 2c 横断面增强T₁WI显示病变明显向心性强化 2d 冠状位FLAIR成像呈高信号 **图3** 术后11个月复查头部MRI显示病灶明显缩小(箭头所示) 3a 横断面T₁WI 3b 横断面T₂WI 3c 横断面增强T₁WI 3d 冠状位FLAIR成像

Figure 1 A 61-year-old female was diagnosed as cavernous hemangioma. Preoperative CT showed irregular lobular high-density shadow in cavernous sinus (arrow indicates). **Figure 2** Preoperative MRI showed the lesion was located in right cavernous sinus and sellar region (arrows indicate). Axial T₁WI revealed slightly hypointensity signal (Panel 2a). Axial T₂WI showed hyperintensity signal (Panel 2b). Axial enhanced T₁WI showed obviously concentric enhancement (Panel 2c). Coronal FLAIR revealed hyperintensity (Panel 2d). **Figure 3** Eleven months after treatment, MRI showed obvious shrinking of the tumor (arrows indicate). Axial T₁WI (Panel 3a). Axial T₂WI (Panel 3b). Axial enhanced T₁WI (Panel 3c). Coronal FLAIR (Panel 3d).

效,与文献报道相一致^[14]。仅 1 例患者术后出现放射性脑水肿,经甘露醇 50 g(2 次/d)静脉滴注和地塞米松 10 mg(1 次/d)入壶,治疗 5 天后脑水肿消失。

综上所述,射波刀是治疗海绵窦海绵状血管瘤的有效方法,在临床症状改善、肿瘤控制方面疗效较好。对于肿瘤体积过大,以及传统手术和单次放射治疗效果不佳的患者,建议首选射波刀治疗。

参 考 文 献

[1] Goel A. The extradural approach to lesions involving the cavernous sinus. *Br J Neurosurg*, 1997, 11:134-138.

[2] Jin T, Wang X, Wang EM, Dai JZ, Wang Y, Mei GH, Liu XX, Pan L. Evaluation of treatment effect of cyberknife for cavernous hemangiomas in the cavernous sinus by MRI. *Zhongguo Yi Xue Ji Suan Ji Cheng Xiang Za Zhi*, 2013, 19:372-375. [晋涛, 王鑫, 王恩敏, 戴嘉中, 汪洋, 梅广海, 刘晓霞, 潘力. MRI 评估海绵窦海绵状血管瘤射波刀疗效. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19:372-375.]

[3] Yu F, Xiao ZB. CT and MRI diagnosis of cavernous hemangioma in cavernous sinus and its clinical value. *Chongqing Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 38:1085-1088. [于凡, 肖智博. 海绵窦海绵状血管瘤的 CT 和 MRI 诊断及临床应用价值. *重庆医科大学学报*, 2013, 38:1085-1088.]

[4] Han T. Intracranial cavernous angioma. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:828. [韩彤. 颅内海绵状血管瘤. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:828.]

[5] Gonzalez LF, Lekovic GP, Eschbacher J, Coons S, Porter RW, Spetzler RF. Are cavernous sinus hemangiomas and cavernous malformations different entities? Liu K, Zhi DS, *Trans. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:48-51. [Gonzalez LF, Lekovic GP, Eschbacher J, Coons S, Porter RW, Spetzler RF. 海绵窦血管瘤和海绵状血管畸形是不同的病变吗? 刘睎, 只达石, 译. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:48-51.]

[6] Hasiloglu ZI, Asik M, Kizilkilic O, Albayram S, Islak C. Cavernous hemangioma of the cavernous sinus misdiagnosed as a meningioma: a case report and MR imaging findings. *Clin*

Imaging, 2013, 37:744-746.

[7] Fraser JF, Mass AY, Brown S, Anand VK, Schwartz TH. Transnasal endoscopic resection of a cavernous sinus hemangioma: technical note and review of the literature. *Skull Base*, 2008, 18:309-315.

[8] Wu LQ, Liu RZ, Chen QX, Tian DF, Cai Q, Yang ZX, Zhang SQ. Clinical characteristics and microsurgical treatment of cavernous hemangiomas in cavernous sinus regions (a report of 6 cases). *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 15:709-711. [吴立权, 刘仁忠, 陈谦学, 田道锋, 蔡强, 杨振兴, 张申起. 海绵窦区海绵状血管瘤的临床特征及显微外科治疗. *中国临床神经疾病杂志*, 2010, 15:709-711.]

[9] Yokoyama H, Tsujimura M, Shimada M, Mori K. Preoperative irradiation of a huge cavernous hemangioma in the middle cranial fossa: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1989, 29:32-34.

[10] Iwai Y, Yamanaka K, Nakajima H, Yasui T. Stereotactic radiosurgery for cavernous sinus cavernous hemangioma: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1999, 39:288-290.

[11] Yamamoto M, Kida Y, Fukuoka S, Iwai Y, Jokura H, Akabane A, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery for hemangiomas of the cavernous sinus: a seveninstitute study in Japan. *J Neurosurg*, 2010, 112:772-779.

[12] Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Tamura M, Horiba A, Konishi Y, Okada Y, Muragaki Y, Iseki H, Takakura K. Gamma knife radiosurgery for benign cavernous sinus tumors: treatment concept and outcomes in 120 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52:714-723.

[13] Zhong B, Huang LJ, Liu CY, Chen GX, Wei DN, Zhu YH, Wen J, Zhang XB, Kang XY. Systematic evaluation of the efficacy of stereotactic radiation on cavernous hemangioma in cavernous sinus. *Zhongguo Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 40:40-47. [钟兵, 黄理金, 刘承勇, 陈贵孝, 魏大年, 朱永晖, 文军, 张晓斌, 康晓雨. 海绵窦海绵状血管瘤立体定向放射治疗疗效的系统评价. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40:40-47.]

[14] Wang X, Liu X, Mei G, Dai J, Pan L, Wang E. Phase II study to assess the efficacy of hypofractionated stereotactic radiotherapy in patients with large cavernous sinus hemangiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83:E223-230.

(收稿日期:2015-08-15)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(五)

事件相关电位 event-related potential(ERP)

视觉诱发电位 visual-evoked potential(VEP)

视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)

视野 field of view(FOV)

室管膜下巨细胞星形细胞瘤 subependymal giant cell astrocytoma(SEGA)

手臂肌张力障碍量表 Arm Dystonia Disability Scale(ADDS)

书写痉挛 writer's cramp(WC)

水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)

髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)

糖尿病周围神经病变 diabetic perineuropathy(DPN)

特发性震颤 essential tremor(ET)

体感诱发电位 somatosensory-evoked potential(SEP)

替莫唑胺 temozolomide(TMZ)

条件性位置偏爱 conditioned place preference(CPP)

同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)

统一帕金森病评价量表 Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)

α-突触核蛋白 α-synuclein(α-Syn)

突触素 synaptophysin(Syn)

腿痛趾动综合征 painful legs and moving toes(PLMT)

¹⁸F-脱氧葡萄糖 ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose(¹⁸F-FDG)