

## Leksell 伽玛刀眼科应用新进展

张志华 何彦津 宋国祥

1951 年瑞典神经外科教授 Leksell 首次提出了立体定向放射外科的设想<sup>[1]</sup>, 1968 年第一台 A 型伽玛刀 ( $\gamma$ -刀) 在斯德哥尔摩研究安装应用于试验和临床研究<sup>[2]</sup>。1987 年第二代 B 型伽玛刀在美国匹斯堡大学安装应用之后引起世界范围的广泛应用。1999 年, 第三代 C 型伽玛刀诞生了。截至 1995 年 6 月, 全世界已设立 63 个伽玛刀治疗中心, 治疗患者 34022 例<sup>[3]</sup>。当今, 这一技术将剂量计划的进步与机器人技术结合到了一起。 $\gamma$ -刀在神经外科应用已有三十多年的历史, 起始阶段主要用于颅内小病灶放射外科治疗, 如脑血管畸形、颅内肿瘤和功能性疾病等的治疗, 并取得了满意的治疗效果; 在眼科领域, 国内外已对眼内疾患进行放射外科治疗并取得了一定的疗效, 既能达到手术摘除眼球的治疗目的, 又能不破坏患者的颜面仪容, 甚至还能保存患眼视力, 是一种安全、精确、可靠的治疗方法。

一、伽玛刀的分型及治疗原理: 伽玛刀采用钴 60 作为射线源, 安装在由合金制成的屏障系统内, 其发出的射线通过准直器校准以后准确的投射到病灶。准直器分为内准直器和外准直器, 外准直器上有与钴源数目一致的孔径, 孔径大小不同, 投射在等中心接受辐射的范围不同。Leksell A 型  $\gamma$ -刀 (Gamma knife) 仅具有 179 个钴源, 分布于内准直器中, 具有 4、8、14mm 三个外准直器, 主要用于临床和实验研究。Leksell B 型  $\gamma$ -刀由内置钴源的内准直器、外准直器、治疗床、控制台和剂量计划系统构成。201 个钴源呈半球形分布在中央体内。从剂量计算、多等中心适形到剂量模拟均由计算机工作站完成。最后在控制台监视器的监视下完成治疗计划。Leksell C 型  $\gamma$ -刀将剂量计划的进步与机器人技术结合到了一起, 主要特征包括: 自动定位系统、头盔交换机、头盔转运车、坐标显微操作器、彩色编码的准直器和塞子。C 型伽玛刀包括选择使用机器人自动定位系统去建立每一个等中心的 X、Y 和 Z 坐标。这就省却了在多等剂量中心计

划中用人工调整坐标的操作, 大大的提高了治疗的准确性和安全性。 $\gamma$ -刀的治疗原理比较复杂<sup>[4]</sup>: 高能  $\gamma$  射线对靶点组织的损毁分为直接作用和间接作用。直接作用是射线作用于细胞内的 DNA、RNA、蛋白质和染色体, 使其发生电离, 激发和化学键断裂, 破坏生物活性物质的结构; 射线作用于生物膜系统, 使细胞溶解死亡。间接作用是指辐射后靶点组织大量产生的自由基对生物大分子产生的攻击性损害作用。对周围非病变组织几乎不产生放射性损伤, 因此被称为“刀”。

二、伽玛刀在眼科的应用历史: 伽玛刀治疗眼内及眼眶肿瘤是眼科和放射肿瘤学领域的重大进展, 1976 年 Reese 和他的助手开始将其应用于脉络膜黑色素瘤的治疗。经过近 40 年的发展, 其作为眼科一个附属专业已在世界上许多医疗中心发展起来。可单独使用, 也可结合手术或化疗联合应用, 根除或减轻眼部和附属器肿瘤及炎症反应疾病。在过去的十年中,  $\gamma$ -刀技术的发展使评估和治疗这些疾病的水平得到提高。由于眼和眼眶的特殊解剖结构, 需要十分精确、有效和强有力的局部治疗。随着医学影像学、计算机技术的发展和新的放射性核素或辐射源的应用, 使精确定位肿瘤组织和提高疗效成为可能。

三、 $\gamma$ -刀的治疗步骤: 伽玛刀治疗过程中眼球的固定是治疗的关键。目前多采用 (1) 采用球后麻醉, 将四根直肌用缝线固定于眶缘<sup>[4]</sup>。(2) 采用结膜下或静脉复合麻醉, 将四条直肌用丝线缝合后做成套环, 缠绕在立体定位头架上<sup>[5]</sup>。立体定向放射外科整个治疗过程是: 局麻下给病人安装定位框架 → 得到定位影像资料 (CT、MRI、DSA 等) → 制定治疗计划 → 病人带定位头架仰卧于治疗床上, 与准直器头盔和头架连接固定 → 进行放射外科治疗。一般全过程达数小时, 但放射治疗时间仅 10~30 分钟。

### 四、 $\gamma$ -刀对眼科疾病的治疗

(一) 眼内肿瘤 (1) 视网膜母细胞瘤: 视网膜母细胞瘤是一种婴幼儿常见眼内恶性肿瘤, 目前国内以手术摘除眼球为主要治疗方法, 术后可能仍有残余瘤细胞, 所以有复发及颅内蔓延可能采用伽玛刀治疗效果显著。曾有报道<sup>[5]</sup>: 一例患者治疗前视力无光感,

玻璃体内充满黄白色肿块, MRI 显示为视网膜母细胞瘤。治疗设置靶点 3 个, 中心剂量 44.5Gy, 周边剂量 20.0Gy, 术后 2 个月复查 CT 示肿瘤消失, 仅见玻璃体浑浊; 张庆慧报道<sup>[6]</sup>: 伽玛刀治疗组: 16 例 (18 只眼), 单右眼 9 例, 单左眼 5 例, 双眼 2 例。年龄 8 个月~2 岁 10 个月, 平均 1.5 岁, 瘤体  $0.3 \times 0.25\text{cm} \sim 1.1 \times 0.9\text{cm}$ 。眼球摘除术组: 16 例 (18 只眼), 单右眼 8 例, 单左眼 6 例, 双眼 2 例。年龄 7 个月~2 岁 8 个月, 平均 1 岁 5 个月, 瘤体  $0.28 \times 0.25\text{cm} \sim 1.0 \times 0.8\text{cm}$ 。治疗后 >3 年存活率伽玛刀治疗组 63.8%, 眼球摘除组 37.5%,  $p < 0.05$ ; 治疗后伽玛刀治疗组 3 年内复发率 44.4%, 眼球摘除组 78.5%, 远小于后者。(2) 脉络膜黑色素瘤: 脉络膜黑色素瘤来源于色素上皮, 其发病率在国外居眼内肿瘤的首位, 在国内仅次于视网膜母细胞瘤而居第 2 位。以往治疗方法主要是摘除病眼和外放疗, 伽玛刀治疗脉络膜恶性黑色素瘤取得了一定进展。毛伊斌等在文献中报道<sup>[7]</sup>: 7 例患者通过临床专科检查以及影像学检查而确诊为脉络膜黑色素瘤。治疗采用 4、8、14mm 准直器, 40~50% 等剂量线覆盖肿瘤, 50~70 度  $\gamma$  角, 肿瘤中心剂量 30.0~60.0 Gy (平均 42.5Gy), 边缘剂量 14.0~24.0Gy (平均 19.5Gy)。治疗后随访 9~25 个月 (平均 15 个月), 到最后一次随访时, 7 例病人全部存活, 2 例患侧视力进一步减退, 眼底示视神经萎缩, 其余 5 例保持治疗前视力水平, 无眶内、眶周播散以及全身转移。9~18 个月时影像学追踪示: 1 例瘤体近于消失, 4 例肿瘤缩小, 2 例瘤体停止生长, 肿瘤生长控制率为 100%, 认为伽玛刀治疗脉络膜黑色素瘤是有发展前景的治疗方法。Langmann 等在文献中报道<sup>[8]</sup>: 对 60 例脉络膜恶性黑色素瘤行伽玛刀治疗, 对其中肿瘤较大的 21 例行高剂量治疗, 中心剂量 90.0~120.0Gy, 边缘剂量为 50.0~70.0Gy, 边缘等剂量线 50%~80%。其结果显示: 高剂量治疗组出现严重的眼部并发症, 当边缘剂量降至 40.0Gy 时肿瘤控制率并未受到影响, 但眼部并发症率明显降低。认为一次给予肿瘤小于 50.0Gy 的边缘剂量, 能够获得肿瘤的局部控制, 并且有效减少眼部并发症的发生。(3) 转移瘤: Marchini<sup>[9]</sup>和 Rand<sup>[10]</sup>分别报道了对肺癌脉络膜转移瘤的治疗: 分别于肿瘤边缘部 40% 和 50% 等剂量线给予 25.0Gy, 均获得肿瘤局部萎缩的结果。赵洪洋等报道<sup>[5]</sup>: 女性患者, 37 岁, 左乳腺癌术后 1 年余, 左眼视力 0.04, 散瞳后见眼底视盘颞侧 IPD 处球状隆起, MRI 提示为脉络膜转移瘤。治疗设置中心剂量为 55.6Gy, 周边剂量为 22.0Gy, 视神经临界剂量 10.0Gy, 术后 3 个月复查视力提高到 0.4, MRI 显示肿瘤缩小了 75%, 伽玛刀治疗效果显著。

(二) 青光眼 青光眼是世界性的致盲疾病, 传统治疗方法包括局部应用物理疗法、激光疗法、冷冻疗法, 以及手术等。近年来应用伽玛刀治疗青光眼逐渐开展。VILIBALD<sup>[11]</sup>将患眼睫状体作为靶点, 使用 8mm 的准直器, 对于视力丧失的患者采用中心剂量为 40.0Gy, 边缘剂量为 20.0Gy, 等剂量线为 50%; 对于尚有视力的患者采用中心剂量 30.0Gy, 周边剂量 15.0Gy, 等剂量线为 50%, 随访平均为 20 个月 (2~54 个月)。治疗后有 77% 患者疼痛消失, 在继发性青光眼眼压平均下降了 24.3mmHg, 对于原发性开角型青光眼眼压平均下降了 9.20mmHg。对于新生血管也有 32.5% 的患者得到了改善。另有 Vladyka<sup>[12]</sup>报道伽玛刀已经应用于 15 例青光眼患者, 所有的患者治疗后疼痛有所缓解, 眼压降低到 14mmHg 以下, 在 14 个月的随访中未出现并发症。

(三) 眼眶肿瘤 颅内肿瘤的伽玛刀放射外科治疗已开展 30 余年, 积累了较丰富的经验, 眼眶内肿瘤的  $\gamma$ -刀治疗报道甚少。眶内肿瘤根据生长部位分为: ①肌锥内肿瘤; ②肌锥外肿瘤; ③视神经管内肿瘤; ④眶颅沟通性肿瘤。既往的主要治疗手段是经眶或开颅手术切除肿瘤, 根据手术切除的程度和肿瘤的病理性质决定是否实施放、化疗, 伽玛刀的应用在一定程度上简化了治疗过程。(1) 脑膜瘤: 眼眶内脑膜瘤多起源于蛛网膜内皮细胞, 发病率较高。临床经验表明在不同部位的脑膜瘤的伽玛刀放射外科治疗中, 边缘剂量一般在 15.0Gy 左右<sup>[13]</sup>, 文献报道 24 例眶内脑膜瘤采用中心剂量 32.22Gy, 边缘剂量 15.39Gy, 等剂量线 50%, 治疗后 24 月复查, 肿瘤 1 例消失、16 例缩小、3 例不变、1 例变大、3 例未查。Kondziolka 等<sup>[14]</sup>的研究显示, 脑膜瘤放射外科治疗后 2~4 年时, 肿瘤缩小的概率是 58.50%, 而在 4~6 年、6~8 年、8~10 年时肿瘤缩小的概率则分别为 69%、73%、88%。(2) 视神经鞘瘤: 神经鞘瘤来自于神经鞘膜细胞, 亦名施万细胞瘤, 多见于颅神经和周围神经的根部。传统切除术后肿瘤可复发以及向颅内蔓延。文献<sup>[13, 15]</sup>分别报道了伽玛刀对于视神经鞘瘤的治疗。其边缘剂量 12.0~17.0Gy, 平均 14.37Gy, 等剂量线 50%, 治疗后患者肿瘤体积缩小, 均得到了良好的控制。(3) 静脉血管瘤: 静脉血管瘤由比较成熟的静脉和丰富的纤维组织构成, 其位于眶尖部或者不能完全手术切除者可采用伽玛刀治疗使静脉闭锁。文献<sup>[15]</sup>采用中心剂量 45.50Gy, 边缘剂量 22.50Gy, 等剂量线 50% 进行治疗, 随访 24 个月患者肿瘤缩小, 静脉闭锁。(4) 海绵状血管瘤: 海绵状血管瘤是成人最常见的原发于眶内的肿瘤, 病变多位于眼球后, 与周围视神经、血管以及

眼外肌关系密切,手术切除可能引发严重的并发症。文献报道<sup>[16]</sup>治疗剂量规划:中心剂量 35.7Gy,周边剂量 15.0Gy,等剂量线 40%,视神经治疗剂量 12.0Gy,术后 2 个月复查 CT,肿瘤缩小 25%,未见明显视力改变。(5) 腺样囊性癌以及横纹肌肉瘤<sup>[13]</sup>:这两类肿瘤复发率及致死率均很高,手术切除、眶内容摘除、单纯放疗、眶内容摘除联合放疗及化疗等方法治疗的患者的存活率仍较低。伽玛刀治疗采用 60% 的等剂量线给予腺样囊性癌中心剂量 35.5Gy,边缘剂量 22.5Gy。眼眶横纹肌肉瘤采用中心剂量 40.0 Gy,边缘剂量 20.0Gy,等剂量线 50%。短期内随访未见明显复发。但上述两种肿瘤治疗效果尚未肯定,有待进一步的研究。

综上所述,Leksell 伽玛刀适于治疗如下眼眶疾患:①眼眶内血管畸形,γ 刀在治疗颅内动静脉血管畸形是非常成功的;②视神经鞘脑膜瘤向视神经管内蔓延,眶内异位脑膜瘤及蝶骨嵴脑膜瘤,对手术残留或患者视功能好,对手术有顾虑者,或者向颅内蔓延手术危险性大者可采取立体定向放射外科;③眶后部肿瘤,特别是侵及眶尖者,患者对手术有顾虑,或术后瘤变残留者;④眶内恶性肿瘤的综合治疗。

(四) 甲状腺相关眼病:甲状腺相关眼病是一种免疫性疾病,临床症状主要表现为:眼球突出、眼球运动障碍、暴露性角膜炎以及进展性的视力丧失等。目前国内外治疗主要采用激素、免疫抑制剂、手术等方法。伽玛刀治疗甲状腺相关眼病是最近新兴起的方法。Antico<sup>[17]</sup>报道:5 例病人接受伽玛刀治疗,中心剂量 13.0Gy,边缘剂量 6.50Gy,等剂量线为 50%。随访 2 年发现,治疗后第一周,结膜水肿、畏光的症状得到了改善,治疗后 60~90 天,肌肉体积缩小,眼球突出有所回退,回退度约 2mm,直到随访结束均未发现任何不良的放射副作用。

五、伽玛刀治疗存在的问题:伽玛刀放射外科治疗眶部肿瘤的早期反应极少见,一般在治疗后 24 小时之内出现,表现为头痛、眼痛、恶心,偶有呕吐,一般不需要特殊治疗,可在短时间内恢复,不遗有任何功能障碍。中期反应多在治疗 3 个月后出现,可表现为眼部疼痛、球结膜水肿、视力下降、眼睑水肿等,多为暂时性,给予激素和对证治疗后多于 3~6 个月后症状消退,个别病例可持续更长时间。视力丧失可为永久性并发症,多于 6 个月后发现<sup>[15]</sup>。Leber<sup>[18]</sup>等在对颅内段视神经受照射反应的研究后指出,在接受 10.0Gy 以下的剂量照射时,视神经功能不会受到影响,若受照射剂量在 10.0~15.0Gy 之间,视神经损伤发生的机率为 26.17%,如果受照射剂量超过 15.

0Gy,视神经损伤发生的机率为 77.8%。可见 γ 刀治疗后视神经功能状态与受照射剂量有关。

六、伽玛刀治疗眼眶病的展望:随着医学影像技术和计算机技术的迅速发展,伽玛刀以其无创伤、安全、准确、省时和其独特的疗效为神经外科所瞩目。γ 刀放射外科可作为眼科疾病的首选治疗手段,或术后的辅助治疗方法,较传统眼球摘除术在肿瘤控制、改善生存、外观功能、治疗费用和心理创伤等各方面具有一定优越性,其临床意义明显。相信随着实验研究的深入与临床经验的积累,γ 刀在眼科的放射外科治疗将会出现更加广泛的应用前景<sup>[4]</sup>。

### 参 考 文 献

- 1 Petros E Gamma knife radiosurgery in neuro-ophthalmology. Carvounis and Barrett Katz
- 2 leksell DG. Stereotact Funct Neurosurg, 1993, 61 (1): 1
- 3 Leksell Gamma Knife Society. Facts and Figures 7th International Leksell Gamma Knife Society, 1995, Hawaii
- 4 朱豫,宋国祥,伽玛刀在眼科的应用,国外医学眼科学分册,1996,20(6):332~336
- 5 赵洪祥,王智等,伽玛刀治疗眼内肿瘤的近期疗效观察,功能性和立体定向神经外科杂志,1996,9(6):6~8
- 6 张庆慧等,伽玛刀治疗视网膜母细胞瘤的疗效观察,中国肿瘤临床与康复,2001,8(5) 53
- 7 毛伊斌,盛秀林等,伽玛刀治疗眼底脉络膜黑色素瘤 7 例临床报告,微侵袭神经外科杂志,1996,9(3):191~192
- 8 Langmann G, Pendl G, Klaus-Mullner, et al. Gamma Knife radiosurgery for uveal melanoma as an 8-year experience [J]. J Neurosurg, 2000, 93(13): 184-188
- 9 Marchini G et al. Stereotact Funct, Neurosurg, 1995, 64(1): 67
- 10 Rand RW et al. Neurol Res, 1987, 9: 142
- 11 Vilibald vladkyka, M, D. Progress in glaucoma treatment research: a nonrandomized prospective study of 102 patients With advanced refractory glaucoma treated by Leksell gamma knife irradiation [J] Neurosurg, 2005, 102 (1): 214-219
- 12 Vladkyka V, Liscak R, Subrt O, et al. Initial experience with gamma knife radiosurgery for advanced glaucoma. [J] Neurosurg, 2000, 93 (3): 180-183
- 13 唐东润,徐德生等,眼眶肿瘤立体定向放射外科治疗,中国实用眼科杂志,2004,22(1):36~39
- 14 Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, et al. Longterm outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives [J]. J Neurosurg, 1999, 91 :44~50
- 15 徐德生,贾强等,眶内及眶沟沟通性肿瘤的伽玛刀伽玛刀治疗,立体定向和功能神经外科杂志,2005,18(5):296~298
- 16 赵洪洋,林洪等,眼球后肿瘤伽玛刀治疗的近期疗效,临床眼科杂志,1995,4(3):154~156
- 17 Julic. Antico, M, D, Luis Crovetto, M, D, Eudardo tenca, M, D, and carlos artes, PH. D, Initial experience with gamma knife surgery for endocrine ophthalmopathy [J] Neurosurg, 2005, 102 (1): 272-275
- 18 Leber KA, Bergloeff J, Langmann G, et al. Radiation sensitivity of visceral and oculomotor pathways. Stereotact Funct Neurosurg, 1995, 64 (2): 233-238

(收稿时间:2006-07)