

- miR-222 target PUMA to induce cell survival in glioblastoma. *Mol Cancer*, 2010, 9(1): 229.
- [23] Lu Y, Roy S, Nuovo G, et al. Anti-microRNA-222 (anti-miR-222) and-181B suppress growth of tamoxifen-resistant xenografts in mouse by targeting TIMP3 protein and modulating mitogenic signal. *J Biol Chem*, 2011, 286(49): 42292-42302.
- [24] Destouches D, Huet E, Sader M, et al. Multivalent pseudopeptides targeting cell surface nucleoproteins inhibit cancer cell invasion through tissue inhibitor of metalloproteinases 3 (TIMP-3) release. *J Biol Chem*, 2012, 287(52): 43685-43693.
- [25] 翟博智, 张春智, 韩磊等. miR-221 与 miR-222 通过靶基因 TIMP3 调控胶质瘤细胞侵袭能力. *中华神经外科杂志*, 2011, 27(7): 701-704.
- [26] Mueller S, Phillips J, Onar-Thomas A, et al. PTEN promoter methylation and activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway in pediatric gliomas and influence on clinical outcome. *Neuro-oncology*, 2012, 14(9): 1146-1152.
- [27] 谢强, 黄作平, 闫雍容等. miR-221 调控 PTEN/Akt 信号介导人胶质瘤耐药细胞上皮间质转化相关基因的表达. *南方医科大学学报*, 2014, 14(2): 218-222.
- [28] Xie Q, Yan Y, Huang Z, et al. MicroRNA-221 targeting PI3K/Akt signaling axis induces cell proliferation and BCNU resistance in human glioblastoma. *Neuropathology*, 2014, 34(5): 455-464.
- [29] Quintavalle C, Garofalo M, Zanca C, et al. miR-221/222 overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphatase PTP $\mu$ . *Oncogene*, 2011, 31(7): 858-868.
- [30] Li W, Guo F, Wang P, et al. MiR-221/222 confers radioresistance in glioblastoma cells through activating Akt independent of PTEN status. *Curr Mol Med*, 2014, 14(1): 185-195.
- [31] Bhat KP L, Balasubramanian V, Vaillant B, et al. Mesenchymal differentiation mediated by NF- $\kappa$ B promotes radiation resistance in glioblastoma. *Cancer cell*, 2013, 24(3): 331-346.

## 颅咽管瘤的治疗现状

吴若飞 综述 郝淑煜 高之宪 审校  
首都医科大学附属北京天坛医院 北京 100050

**摘要:** 颅咽管瘤是一种先天性肿瘤,约占颅内肿瘤总数的1.2%~4.6%。尽管颅咽管瘤在WHO肿瘤分级中为I级,但其生物学行为经常表现为侵袭性,且由于其位置深在,与下丘脑-垂体轴、视神经、视交叉等重要结构毗邻而使手术全切除十分困难,以至其临床治疗效果不佳,易复发。肿瘤切除程度、肿瘤大小、肿瘤钙化情况等诸多因素均与CP复发相关;目前对于复发颅咽管瘤的治疗措施包括再次手术、手术+放射治疗、放射治疗、化学治疗等方案。

**关键词:** 颅咽管瘤; 肿瘤复发; 治疗

### 1 研究背景

颅咽管瘤(Craniopharyngioma, CP)是一种起源于垂体柄结节部的鳞状表皮细胞巢的先天性肿瘤。颅咽管瘤的发病年龄表现为双峰——5~15岁儿童和45~60岁中老年人<sup>[1]</sup>。

颅咽管瘤患者在术后随访过程中出现影像学(CT或MRI)肿瘤增大或再次出现相关临床症状进行性加重称为肿瘤复发。Liubinas等<sup>[2]</sup>报道颅咽管

瘤术后复发率可高达51%。颅咽管瘤患者年龄分布广泛,复发率高,复发次数直接影响患者的生存质量<sup>[3]</sup>,因此明确复发颅咽管瘤最佳治疗方案极为必要。

### 2 颅咽管瘤复发的相关因素

研究发现手术时肿瘤切除程度与CP复发关系最密切<sup>[4]</sup>。Clark等<sup>[1]</sup>发现CP全切患者的5年无进展生存期为87%,然而近全切除患者仅为

收稿日期: 2014-09-24; 修回日期: 2014-12-01

作者简介: 吴若飞(1988-),男,硕士,住院医师,研究方向为脑胶质瘤的综合治疗。

通讯作者: 高之宪(1958-),男,主任医师,副教授,神经外科博士,研究方向为颅内肿瘤的临床治疗及脑的高级功能研究。

49%。术后肿瘤残余是造成 CP 复发的直接原因。当 CP 体积巨大( $D > 4\text{ cm}$ )、严重钙化时会影响肿瘤的切除程度,因而造成复发率明显增加。

颅咽管瘤根据组织学形态可分为:牙釉质型和鳞状上皮型。相关报道显示牙釉质型颅咽管瘤复发率要明显高于鳞状上皮型<sup>[4]</sup>。

手术近全切或次全切的 CP 患者术后是否行放疗同样影响肿瘤的复发率。Elliott 等<sup>[5]</sup>在长期随访中发现近全切除+术后放疗治疗组 CP 一年复发率为 4%,术后未行放疗组 CP 一年复发率高达 15.2%。

研究显示 Ki67 高水平表达, P53 的免疫反应对于预测颅咽管瘤的复发有一定意义;病理切片示肿瘤组织呈漩涡状排列预示着 CP 的复发;强烈的反应性胶质增生同样反映 CP 会快速复发<sup>[6]</sup>。

### 3 复发颅咽管瘤的治疗现状

目前对于复发 CP 的治疗尚无统一标准,目前的治疗手段主要包括再次手术切除,部分切除+辅助治疗,外放射治疗,囊内放射治疗及囊内化学治疗。

#### 3.1 再次手术治疗

当复发 CP 符合以下条件时可考虑肿瘤全切治疗:(1)复发 CP 为实性,再次手术切除仍为十分有效的治疗手段。(2) CP 复发患者年龄  $< 5$  岁。目前观点认为当 CP 复发或者近全切除时,应考虑补救性放射治疗,但当患者年龄  $< 5$  岁时,放疗会对患儿的脑部重要结构造成严重破坏以及对患儿智力、第二性征的发育造成巨大影响,严重影响患儿的预后生活。因此当患儿 CP 复发年龄  $< 5$  岁时应考虑手术全切治疗。(3)首次治疗时肿瘤全切患者。如果初次手术时由于 CP 与毗邻结构粘连紧密未能达到肿瘤全切,一般情况下 CP 复发时仍不能达到肿瘤全切;初次治疗时接受放疗的患者, CP 复发时组织纤维化将严重影响肿瘤切除程度,很难达到 CP 全切。CP 初次治疗采取手术全切,未接受放疗的患者,复发时仍应考虑再次手术全切治疗。

#### 3.2 部分切除结合放射治疗

颅咽管瘤复发患者首次治疗时即采用放射治疗,或复发 CP 体积较之前增大,肿瘤全切的难度增加时,可考虑肿瘤部分切除+放射治疗以控制疾病的发展<sup>[2]</sup>,否则患者的无进展生存期会明显缩短<sup>[7]</sup>。Yang 等<sup>[8]</sup>对 442 名颅咽管瘤切除患者进行随访发现,部分切除结合放射治疗的患者与肿瘤全

切患者的总生存期无统计学差异。Schoenfeld 等<sup>[7]</sup>在研究中也得出相同的结论。

部分切除+放射治疗可以作为 CP 难以全切的复发患者的最佳备选方案,但一定要注意照射部位以及剂量,防止照射并发症的发生,复发患儿放疗时更应谨慎。

#### 3.3 放射治疗

目前对于颅咽管瘤的放射治疗包括外放射治疗、腔内照射。但考虑到放疗对周围正常脑组织及临近重要结构的破坏,目前多结合立体定向技术。

3.3.1 外放射治疗 外放射治疗包括传统的放射治疗、适形放射治疗、分次立体定向放射治疗、 $\gamma$ -刀治疗以及质子治疗。

传统的放射治疗目的是控制术后残存肿瘤生长,但由于精准性差,常引起周围正常脑组织损伤,从而引起严重并发症,部分病人在传统放射治疗后会出现 CP 体积增大,表现出脑水肿和视神经受压症状<sup>[9]</sup>。传统放射治疗的剂量一般为 50 ~ 55 Gy,当放射剂量超过 55 Gy 时并发症发生率明显增高。

适形放射治疗是基于三维适形技术基础上,可对肿瘤精确定位,对肿瘤及肿瘤边缘照射剂量明显提高,周围正常脑组织及结构照射剂量却明显降低<sup>[9]</sup>,患者治疗后神经、内分泌功能并发症明显降低。

分次立体定向照射治疗时,每部分照射剂量为 1.6 ~ 1.8 Gy/日,总体照射剂量为 50 ~ 55 Gy。Aggarwal 等<sup>[9]</sup>报道分次立体定向放射治疗的视神经损伤率为 1% ~ 2%,未发现周围正常脑组织坏死的患者。有报道<sup>[19]</sup>称  $\gamma$ -刀用于再次手术困难的实性 CP 复发患者效果较好。Hiromitsu 等<sup>[10]</sup>在利用  $\gamma$ -刀大分割立体定向放射治疗颅咽管瘤患者时发现,该治疗方法对体积较大 CP 有很好的控制作用,且在神经、内分泌方面的并发症较少。

3.3.2 腔内照射 当复发颅咽管瘤患者表现为囊性肿瘤时,可考虑立体定向穿刺囊液抽吸、放置 Ommaya 囊<sup>[2]</sup>,囊内放置放疗药物。目前 32P 或 90Y 被广泛应用,然而这一治疗方案对于实性肿瘤并不适用。

相关报道<sup>[11]</sup>显示立体定向腔内照射治疗囊性 CP 时,80% ~ 88% 患者肿瘤体积明显缩小,5 年生存率可达 80%。Zhao 等<sup>[12]</sup>报道当 CP 囊壁 32P 放射剂量为 400 ~ 500 Gy 时,20 位患者在 3 ~ 6 个

月后肿瘤均得到控制,在随访过程中18位患者的肿瘤体积缩小50%以上。Julow<sup>[13]</sup>在应用90Y治疗CP时,瘤内壁的累积放射剂量为270Gy,患者的5年、10年生存率分别为56%、29%。腔内放射治疗CP时,一定要防止同位素泄露对正常脑组织以及周围结构造成不可修复的损伤。放置Ommaya囊可有效的防止放射性物质外漏,同时γ相机的应用也能及时发现放射性物质的泄露。

质子能量吸收剖面显示质子放射治疗有更高的肿瘤适形性,因而对周围正常脑组织具有更好的保护性,对于临近重要结构的CP可以选择质子治疗<sup>[11,14]</sup>。有报道显示经质子治疗的CP患者5年、10年生存率分别为93%和72%。Winkfield等<sup>[27]</sup>报道经质子治疗的CP患者并未发现有周围组织损伤。

### 3.4 化学治疗

目前对于复发CP的化学治疗主要为囊液抽吸、腔内注射化学药物,从而减少囊液的分泌以及CP细胞的再生。目前常用的化疗药物有博来霉素和干扰素-α(IFN-α)。

腔内注射博来霉素的剂量和频率尚无明确规定,目前治疗剂量一般为2~5mg,每周注射3次,维持规律注射5周或直到囊内流出液为清亮液体<sup>[15]</sup>。使用博来霉素治疗过程中一定要严防药物泄露,若不慎进入蛛网膜下腔会产生严重的毒副作用。

用。

IFN-α作为另一种腔内注射药物,安全性要高于博来霉素,当其进入蛛网膜下腔时并不会产生明显的毒副作用,同时IFN-α具有明显的抗肿瘤作用。IFN-α的使用方法是抽吸囊液之后每日向腔内注射 $5 \times 10^6$  IU/ml,连续注射2周,随后每周注射一次连续10周。腔内注射化疗药物的目的是控制肿瘤生长,缓解症状,并不能起到消除肿瘤的作用,但该治疗可以为其他治疗争取时间,对于儿童而言,推迟放疗时间对于身体发育具有重要作用<sup>[15]</sup>。

综上所述,目前对于复发CP的治疗尚无统一标准。如果可以在保护视力和下丘脑功能的前提下实现CP全切除,无疑为最好的选择。然而对于首次治疗时已接受放射治疗的复发CP全切难度很大,可以考虑近全切除+放射治疗。对于复发的CP无论是肿瘤全切还是近全切,均应进行辅助放射治疗以降低CP再次复发几率。对于儿童复发患者降低下丘脑损伤和防止严重的内分泌失调至关重要。当儿童复发CP表现为巨大囊性时可采取立体定向囊液抽吸、置入Ommaya囊,囊内注射化疗药物控制肿瘤生长,可最大限度延缓放射治疗时间。由于复发CP的治疗容易被延误,术后病人应进行定期、长期随访,做到复发CP早发现早治疗。复发的CP治疗现状如下图所示。

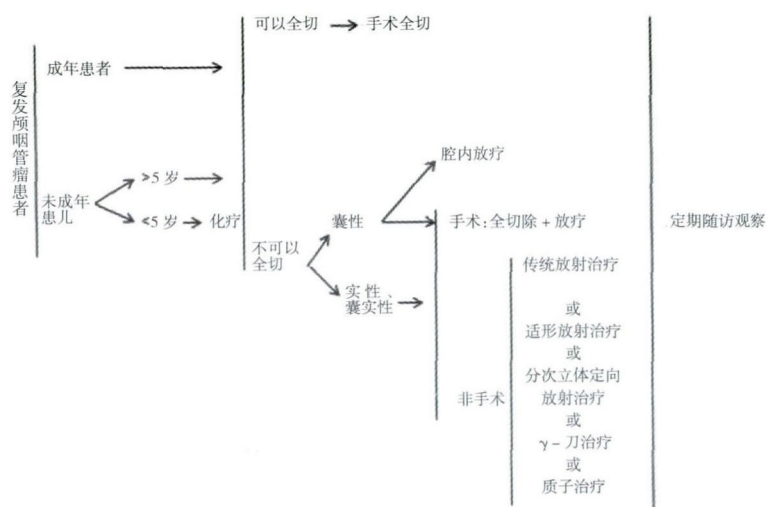


图1 复发CP的治疗现状

### 参 考 文 献

[1] Clark AJ, Cage TA, Aranda D, et al. A systematic review

of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. Childs Nerv Syst, 2013, 29 (2): 231-238.

- [2] Liubinas SV, Munshey AS, Kaye AH. Management of recurrent craniopharyngioma. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(4): 451-457.
- [3] 周忠清, 石祥恩, 吴斌, 等. 颅咽管瘤复发次数与术后生活质量的关系. *中国微侵袭神经外科杂志 (CMIN-SJ)*, 2008, 13(8): 347-348.
- [4] Lopez-Serna R, Gomez-Amador JL, Barges-Coll J, et al. Treatment of craniopharyngioma in adults: systematic analysis of a 25-year experience. *Arch Med Res*, 2012, 43(5): 347-355.
- [5] Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, et al. Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(1): 30-48.
- [6] Prieto R, Pascual JM, Subhi-Issa I, et al. Predictive factors for craniopharyngioma recurrence: a systematic review and illustrative case report of a rapid recurrence. *World Neurosurg*, 2013, 79(5-6): 733-749.
- [7] Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, et al. The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *J Neurooncol*, 2012, 108(1): 133-139.
- [8] Yang I, Sughrue ME, Rutkowski MJ, et al. Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(4): E5.
- [9] Aggarwal A, Fersht N, Brada M. Radiotherapy for craniopharyngioma. *Pituitary*, 2012, 16(1): 26-33.
- [10] Iwata H, Tatewaki K, Inoue M, et al. Single and hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for craniopharyngioma. *J Neurooncol*, 2012, 106(3): 571-577.
- [11] Muller HL. Childhood craniopharyngioma—current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(11): 609-618.
- [12] Zhao R, Deng J, Liang X, et al. Treatment of cystic craniopharyngioma with phosphorus-32 intracavitary irradiation. *Childs Nerv Syst*, 2010, 26(5): 669-674.
- [13] Julow JV. Intracystic irradiation for craniopharyngiomas. *Pituitary*, 2012, 16(1): 34-45.
- [14] Winkfield KM, Linsenmeier C, Yock TI, et al. Surveillance of craniopharyngioma cyst growth in children treated with proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(3): 716-721.
- [15] Steinbok P, Hukin J. Intracystic treatments for craniopharyngioma. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(4): E13.

## 颅内多发动脉瘤的血管内治疗进展

张家旗 综述 李真保 方兴根 审校

皖南医学院弋矶山医院神经外科 安徽 芜湖 241001

**摘要:** 颅内同时存在两个或两个以上的动脉瘤被称为颅内多发动脉瘤。颅内多发动脉瘤中未破裂动脉瘤的处理方式及血管内治疗时机近年来有了新的认识。不同的血管内治疗方式栓塞颅内多发动脉瘤具有各自的优势和不足。医师可以根据多发动脉瘤患者动脉瘤位置和解剖特点以及病人的自身情况制定个体化的血管内治疗方案。

**关键词:** 颅内多发动脉瘤; 血管内治疗; 栓塞

颅内同时存在两个或两个以上的动脉瘤被称为颅内多发动脉瘤 (Multiple Intracranial Aneurysms, MIA)。近年来随着对动脉瘤认识的提高、影像技术的发展及临床广泛应用, MIA 的检出率逐渐提高。与颅内单发动脉瘤相比, MIA 的治疗方案相对比较复杂, 特别是未破裂动脉瘤的处理方式以及对于合并复杂动脉瘤血管内治疗的治疗方式。本文

通过文献复习, 总结当前对于 MIA 的处理方式、新认识和血管内治疗方法。

**1 对于多发动脉瘤中未破裂的颅内动脉瘤的处理方式**

对于 MIA 积极手术处理引起蛛网膜下腔出血 (Subarachnoid Hemorrhage, SAH) 的责任动脉瘤已达成共识, 但对于未破裂动脉瘤 (Unruptured Intracrani-

收稿日期: 2014-09-26; 修回日期: 2014-12-03

作者简介: 张家旗 (1987-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管疾病基础与临床研究。

通讯作者: 李真保 E-mail: lizhenbao-86@163.com。