

## 伽玛刀放疗失败后听神经瘤的显微外科治疗

李毅锋, 苏燕东, 袁贤瑞

中南大学湘雅医院神经外科, 湖南省长沙市 410008

**摘要:**目的 探讨显微外科治疗伽玛刀放疗后进展的听神经瘤病例特点。方法 手术切除伽玛刀放疗后进展的听神经瘤患者构成伽玛刀放疗(GKR)组, 对照组为未行伽玛刀治疗而行手术治疗患者, 对比分析两组患者在临床特点和神经功能保留等方面的差别。结果 GKR 组和对照组各纳入 14 例患者。术中发现 GKR 组肿瘤与周围神经血管粘连更为紧密。GKR 组肿瘤全切率和面神经解剖保留率为 92.9% 和 100%, 而对照组均为 100%。对照组的远期面神经功能显著优于 GKR 组。结论 全切除伽玛刀放疗后的听神经瘤依然可以获得理想的效果, 对于初次治疗的听神经瘤患者, 医生应慎重选择伽玛刀治疗, 手术仍然是首选方案。

**关键词:**听神经瘤; 伽玛刀; 显微手术; 面神经

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.005

## Microsurgical treatment of acoustic neuroma after failed gamma knife radiotherapy

Li Yi-Feng, SU Yan-Dong, YUAN Xian-Rui\*. Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China, 410008

**Abstract: Objective** To investigate the application of microsurgical treatment in acoustic neuroma after gamma knife radiotherapy, and to share the experience of Department of Neurosurgery in Xiangya Hospital. **Methods** The patients with acoustic neuroma who underwent surgical resection performed by Professor Yuan Xianrui in Department of Neurosurgery in Xiangya Hospital of Central South University were enrolled as gamma knife radiotherapy (GKR) group, and a control group was established. The two groups were compared in terms of clinical features and preservation of neurological function. **Results** There were 14 patients each in the GKR group and the control group. Severe adhesion between tumor and surrounding nerves and vessels was observed intraoperatively in the GKR group. The GKR group achieved a rate of total tumor resection of 92.9% and a rate of facial nerve preservation of 100%, while the control group achieved 100% for both rates. The control group had a significantly better long-term facial neurological function than the GKR group. **Conclusions** Total resection of acoustic neuroma after GKR can still achieve a satisfactory effect, but such patients have a poorer facial neurological function than those who do not undergo radiotherapy. For previously untreated patients with acoustic neuroma, clinicians should carefully choose gamma knife radiotherapy, and surgical treatment is still the preferred regimen.

**Key words:** Acoustic neuroma; Gamma knife; Microsurgery; Facial nerve

听神经瘤是桥脑小脑角区最常见的肿瘤, 其生物学性质为良性。手术切除是最佳治疗方案。伽玛刀放射治疗(Gamma knife radiotherapy, GKR)于 1969 年开始被用于听神经瘤治疗, 其具有无创伤和可以控制病变生长的优点。然而, GKR 人群当中仍有相当比例会出现治疗失败, 主要表现为肿瘤

控制不佳、继续生长, 伴或不伴新发神经功能障碍或原有症状加重<sup>[1]</sup>。针对 GKR 失败后的补救措施, 不同学者的做法不一, 但一致认为是 GKR 一旦失败, 听神经瘤的临床处理变得更加棘手。

本研究纳入袁贤瑞教授从 2002 年 01 月到 2016 年 12 月期间显微手术切除伽玛刀放疗后的

基金项目: 湖南省自然科学基金(2016JJ3169)

收稿日期: 2017-04-20; 修回日期: 2017-06-05

作者简介: 李毅锋(1987-), 男, 医学博士, 助理研究员, 医师, 主要从事颅底肿瘤与脑血管疾病的临床与基础研究。

通讯作者: 袁贤瑞(1953-), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 主要从事颅底肿瘤的临床与基础研究。Email: xy\_lyf@163.com

听神经瘤病例,并在年龄、肿瘤大小、肿瘤扩展分级、病变质地和术前有无脑积水等方面选取仅仅接受手术治疗的同时期病例进行 1:1 配比,随后分析两组间的差异。

1 资料与方法

研究对象纳入标准:①所有患者均诊断为单侧听神经瘤;②经石蜡切片病理结果证实。剔除以下病例:双侧听神经瘤或各型神经纤维瘤病,基本资料不完整,随访终止。随访时间截止至 2017 年 3 月。

相关指标包括:①面神经功能评价,采用 House-Brackmann 面神经功能分级系统<sup>[2]</sup>,分为 I-VI 六级,I 级为正常,VI 级为完全瘫痪;②听力水平评价,按照 Sanna-Fukushima 听力水平分级法进行评价,见表 1;③面神经的粘连程度,分为三种:粘连疏松、粘连中等和粘连紧密;④根据术中主刀医师判断和术后 MRI 复查,综合确定肿瘤的切除程度,将肿瘤分为全切除和未全切除。

表 1 Sanna-Fukushima 听力水平分级法

级别	PTA, dB	SDS, %	定义
A	0-20	80-100	听力正常
B	21-30	70-79	听力良好
C	31-40	60-69	听力一般
D	41-60	50-59	听力有效
E	61-80	40-49	听觉保留
F	≥81	≤39	耳聋

手术方式采用经病变侧枕下乙状窦后入路,术中全程监测面神经自发肌电图、诱发肌电图、口和眼轮匝肌为代表的表情肌 F 波、脑干听觉诱发电位以及三叉神经感觉支、后组颅神经电位。

所有数据使用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,考虑到病例数少,采用 Fisher 确切概率法检验各因素间是否有差异,以双侧检验  $P < 0.05$  为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

伽玛刀放疗失败后的听神经瘤手术共有 14 例纳入 GKR 组,该组接受手术治疗的原因见表 2。对照组同样纳入 14 例患者。两组性别分布均为 4:10 (男:女),GKR 组平均年龄 50.6 岁,病程平均 5.24 年,病变最大径平均 31.5 mm,随访时间 4~96 个月。对照组平均年龄 52.4 岁,病程平均 3.46 年,病变最大径平均为 33 mm,随访时间 3.5~96 个月。两组患者的肿瘤特征见表 3,两组在以上肿瘤

特征方面均未见统计学差异。

表 2 GKR 组患者接受手术的原因

原因	例数 (n=14)	比例 (100%)
原症状加重+肿瘤长大	2	14.3%
新发症状	1	7.1%
原症状加重+新发症状+肿瘤长大	1	7.1%
新发症状+肿瘤长大	10	71.5%

表 3 肿瘤特征

肿瘤特征	GKR (n=14)	对照组 (n=14)	Fisher 检验 P 值
病变质地			
完全实性	9	9	0.574
囊实性	4	5	
囊性	1	0	
内听道有肿瘤			
是	14	13	1.000
否	0	1	
病变最大径			
≤10	0	0	1.000
11-20	1	0	
21-30	7	7	
31-40	3	4	
≥40	3	3	
术前脑积水			
有	6	6	1.000
无	8	8	
病程(年)			
≤4	7	9	0.775
4-7	3	2	
≥7	4	3	
术前脑干/小脑水肿			
出现	9	6	0.449
未出现	5	8	

2.2 病变切除程度

GKR 组中实现病变全切除者 13 例 (92.9%),未全切除者 1 例 (7.1%);对照组中 14 例患者均取得全切除,全切除率为 100%。

2.3 面神经与肿瘤的粘连程度

GKR 组患者的面神经与肿瘤间的粘连程度紧密 (8 例,57.2%);对照组患者的粘连程度中等 (11 例,78.6%),显然,接受过伽玛刀放疗很显著地增加了面神经与病变的粘连程度,见表 4。

表 4 面神经的术中发现

粘连程度	GKR 组		对照组		Fisher 检验 P 值
	例数	比例 (%)	例数	比例 (%)	
粘连疏松	1	7.1	2	14.3	0.016
粘连中等	5	35.7	11	78.6	
粘连紧密	8	57.2	1	7.1	

2.4 神经血管保留

28 例患者的面神经均得到完整的解剖保留,保留蜗神经 5 例( GKR 组:对照组 = 3:2 ),保留岩静脉 27 例( GKR 组:对照组 = 13:14 ),差异不具有统计学意义,见表 5。

表 5 术中神经血管保留情况

血管保留情况	GKR 组		对照组		Fisher 检验 P 值
	例数	比例(%)	例数	比例(%)	
保留蜗神经					
有	3	21.4	2	14.3	1.000
无	11	78.6	12	85.7	
保留岩静脉					
有	13	92.9	14	100	1.000
无	1	7.1	0	0	

2.5 听力水平

GKR 组术前和术后听力水平都以 F 级为主,对照组分别以 E 级和 F 级为主,具体见表 6。GKR 组术前和术后的听力水平均比对照组差,但无统计学差异。

表 6 术前、术后听力水平

听力水平	术前		术后	
	GKR 组	对照组	GKR 组	对照组
C 级	0	2	0	0
D 级	3	3	1	4
E 级	4	6	1	2
F 级	7	3	12	8

2.6 术后并发症

围手术期无死亡病例出现。GKR 组术后住院天数为 9 ~ 23 天,平均 13.1 天;对照组为 7 ~ 17 天,平均 11.1 天。统计两组术后发生的重大并发症,结果见表 7。GKR 组患者术前更有可能伴有脑干/小脑水肿,这可以解释该组术后后颅窝高压发生率更高,但无统计学意义。术后两组均未见后组颅神经功能障碍。

2.7 肿瘤控制情况

所有病例随访截至 2017 年 3 月,包括 GKR 组中一例未行全切除在内的所有患者均没有肿瘤复发的迹象。

2.8 远期面神经功能

GKR 组以 III 级居多,对照组以 I 和 II 级为主,显然对照组的整体面神经功能更好,差异有统计学意义,具体见表 8。

表 7 术后重大并发症

并发症类型	GKR 组(n = 14)	对照组(n = 14)	Fisher 检验 P 值
术后死亡	0	0	—
术后出血	3	3	—
后颅窝高压	5	3	0.678
新发脑积水	1	0	1.000
颅内感染	1	1	—
脑脊液漏	1	0	1.000
伤口皮下积液	1	2	1.000
肺部感染	3	0	0.222
口腔真菌感染	1	0	1.000
后组颅神经障碍	0	0	—

表 8 远期面神经功能

面神经功能	GKR 组		对照组		Fisher 检验 P 值
	例数	比例(%)	例数	比例(%)	
I 级	3	21.4	6	42.9	0.004
II 级	1	7.1	7	50.0	
III 级	6	42.9	1	7.1	
IV 级	4	28.6	0	0	

3 讨论

3.1 听神经瘤的伽玛刀放疗失败

目前没有统一的关于 GK 治疗失败的定义,一般认为肿瘤继续生长就是治疗失败。表现为:①主要是肿瘤出现影像学进展。文献报导<sup>[3-5]</sup> 17% ~ 74% 的听神经瘤患者在接受 GKR 后的 1 年内病灶体积增大,甚至有 4% 的病例可持续到 2 年后,随后多数开始回缩,但是也有不能缩小至治疗前水平者。年生长速度为 1 ~ 3.4 mm/年,因此肿瘤影像学进展的观察窗时间至少需要 2 年。②新发症状。以颜面部感觉减退和面瘫常见(发生率分别为 25% ~ 89% 和 19% ~ 34%)。③原有症状明显加重,如听力、颜面部感觉彻底丧失。

3.2 手术治疗的适应征和目的

目前公认的适应征为:超过 2 ~ 3 年随访时间内的肿瘤持续进展或药物治疗无效的难以忍受的并发症,且手术切除可能有效。本研究有 50% 的患者就是因为肿瘤生长以及新发症状原因而寻求手术治疗。当然,充分告知病情后患者依然坚决要求手术也是适应征之一。手术治疗的目的是移除病变实现肿瘤远期控制、保留神经功能以及解除症状甚至生命危险。关于手术目的最大的争议在于肿瘤的切除程度。多数医师<sup>[3, 6-11]</sup> 认为手术治疗难度大、全切代价高,因此应以实现减压目的的计划内近/次全切或大部分切除策略为主,至于残余病变予观察处理或再次行 GKR。仅有少数医师<sup>[12-14]</sup>

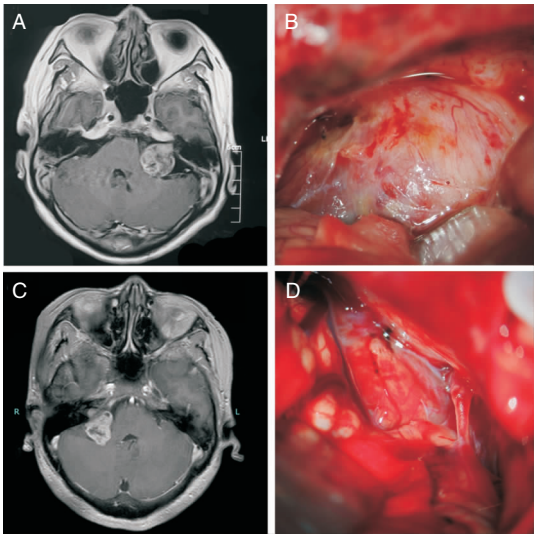
坚持争取全切除肿瘤。针对不同学者对手术切除程度的争议,我们罗列了有代表性的几项研究以供比较,详见表 9。显然,即便不推荐全切除,面神经解剖保留率及术后功能并没有明显优势,虽然所有

作者在随访截止点均未见肿瘤复发,但一旦复发将使治疗陷入更大的困境。因此尽管手术有很大难度,我们还是认为应当尽可能全切除肿瘤。

表 9 与同期文献比较

文献类别	病例总数	NF-2 例数	平均治疗间期(月)	全切率	面神经解剖保留率	术后面瘫 <sup>a</sup>
不推荐全切						
Fukushima,2016 <sup>[15]</sup>	39	0	50.4	33.3	NA	19.4%
Brackmann,2005 <sup>[11]</sup>	73	NA	43.2	79.5	86.3	35.5%
推荐全切						
Samii,2012 <sup>[13]</sup>	15	0	30.8	100	86.7	20%
Sanna,2013 <sup>[12]</sup>	15	2	34.8	86.6	93.3	26.7%
本研究	14	0	22	92.9	100	28.6%

注:NA:未提及;a:指 FN 功能 H-B 分级 IV-VI



A、B 分别为 GKR 组的术前 MRI、术中照片,显示肿瘤大小约为 22mm×26mm×30mm,蛛网膜增厚,瘢痕增生;C、D 分别为对照组的术前 MRI、术中图片,显示肿瘤大小约为 26mm×21mm×25mm,肿瘤边缘清晰。

图 1 GKR 组与对照组的对比。

3.3 手术难点

术中发现:GKR 组蛛网膜增厚坚韧;瘢痕肉芽增生使得肿瘤与周围的神经、血管及脑组织粘连紧密,剥离过程易出血;神经软化、脆弱,与肿瘤之间的分离界面不清晰,可参照图 1。本研究中 GKR 组有 1 例未能行全切除的患者,既往有 2 次 GKR 史,因此我们推测随着 GKR 次数增加,其粘连程度更加严重,界面更难以分离,全切除肿瘤更加困难,由于不同术者秉承的手术理念不一致,肿瘤的全切率为 33.3%~100%,面神经解剖保留率为 75%

~95%<sup>[7,8;10-13,15,16]</sup>,本组在实现 92.9%全切率基础上面神经解剖保留率达到 100%,疗效优于其他报道。

3.4 术后并发症、面神经功能与听力

目前未见手术相关死亡的报道。除了面瘫程度,多数学者发现 GKR 患者的术后并发症与非 GKR 者之间的差异无统计学意义<sup>[10,13,15]</sup>。本研究具有类似的结果。Samii<sup>[13]</sup>则发现 GKR 患者术后出血发生率更高,虽然无统计学差异。这提示我们,针对 GKR 患者,更应该在术中注意妥善保护脑组织、彻底止血以及加强围手术期管理。

在以往报道中,GKR 组术前面瘫更常见,本研究 GKR 组有 2 例,而对照组 0 例,可见前者总体的术后面神经功能更差。Link 报道的面神经功能优秀(HB I-II 级)率为 73%,Brackmann 为 58%,Samii 为 78%,均低于对照组。本研究远期面神经功能优秀率和优良率仅 30.8%和 76.9%,远低于对照组的 92.9%和 100%,差异有统计学意义。结合文献与我们自己的观察,分析 GKR 组远期面神经功能差的原因如下:①术前面瘫多见;②术中粘连紧密、分离困难,对面神经的创伤增加;③GK 破坏微循环,远期面神经功能的恢复潜力弱。多数学者报道的术后听力保留结果为全聋几乎达 100%,目前普遍认为术后听力保留与术前相关,与 GK 治疗史无关。本病例组术后仅 1 例保留有效听力。尽管蜗神经保留 3 例,但术后均无有效听力,蜗神经的保留与听力之间无必然联系,Samii 也持有相同观点。对照组术后听力水平优于 GKR 组,但不排除术前已有的差异所致。

### 3.5 术后复发的再次手术疗效

同时我们回顾了全切除之后复发的 9 例听神经瘤患者,其中 6 例选择接受再次手术。该 6 例手术治疗的复发肿瘤均获得全切除,术后面神经功能 II 级者 4 例, I 和 III 级者各 1 例, 1 例保留听力, 患者均回归正常生活, 优于 14 例 GKR 组患者的手术结果。这也从侧面说明我们不应该轻易推荐听神经瘤患者行伽玛刀放疗, 手术仍然是首选方案。

### 3.6 对于最大径小于 3cm 的听神经瘤的处理

本组前期研究<sup>[17,18]</sup>发现, 伽玛刀治疗该类小听神经瘤的有效控制率、放射性脑水肿及神经功能保留率与肿瘤分型密切相关, 以 A 型(肿瘤位于内听道内)与 B 型(肿瘤主要位于小脑脑桥间池, 但未压迫脑干)的患者效果较好, 对于其他类型则较差。而显微手术治疗该类肿瘤则能够实现较高的肿瘤全切率和神经功能保留率, 并且能够明显缓解三叉神经症状。

## 4 结论

显微手术切除伽玛刀放疗失败后的听神经瘤具有相当大的挑战性, 全切除依然可以获得较为理想的效果。对于初次治疗的听神经瘤患者, 医生应慎重选择伽玛刀治疗, 手术仍然是首选方案。

### 参 考 文 献

- [1] Larjani S, Monsalves E, Pebdani H, et al. Identifying Predictors of Early Growth Response and Adverse Radiation Effects of Vestibular Schwannomas to Radiosurgery [J]. *PloS one*, 2014, 9(10): e110823.
- [2] House J W. Facial nerve grading systems [J]. *The Laryngoscope*, 1983, 93(8): 1056-1069.
- [3] Pollock B E, Lunsford D L, Norén G. Vestibular schwannoma management in the next century: a radiosurgical perspective [J]. *Neurosurgery*, 1998, 43(3): 475-481.
- [4] Flickinger J C, Kondziolka D, Niranjan A, et al. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods [J]. *Journal of neurosurgery*, 2001, 94(1): 1-6.
- [5] Yu C P, Cheung J Y C, Leung S, et al. Sequential volume mapping for confirmation of negative growth in vestibular schwannomas treated by gamma knife radiosurgery [J]. *Journal of neurosurgery*, 2000, 93: 82-89.
- [6] Pollock B E. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience [J]. *Neurosurgery*, 2006,

58(2): 241-248.

- [7] Friedman R A, Berliner K I, Bassim M, et al. A paradigm shift in salvage surgery for radiated vestibular schwannoma [J]. *Otology & Neurotology*, 2011, 32(8): 1322-1328.
- [8] Wise S C, Carlson M L, Tveiten V, et al. Surgical salvage of recurrent vestibular schwannoma following prior stereotactic radiosurgery [J]. *The Laryngoscope*, 2016, 126(11): 2580-2586.
- [9] Zhang Z, Nguyen Y, De Seta D, et al. Surgical treatment of sporadic vestibular schwannoma in a series of 1006 patients [J]. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2016, 36(5): 408.
- [10] Iwai Y, Yamanaka K, Yamagata K, et al. Surgery after radiosurgery for acoustic neuromas: surgical strategy and histological findings [J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(2): 75-82.
- [11] Friedman R A, Brackmann D E, Hitselberger W E, et al. Surgical salvage after failed irradiation for vestibular schwannoma [J]. *The Laryngoscope*, 2005, 115(10): 1827-1832.
- [12] Husseini S T, Piccirillo E, Taibah A, et al. Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: the Gruppo Otologico experience and review of the literature [J]. *American journal of otolaryngology*, 2013, 34(2): 107-114.
- [13] Gerganov V M, Giordano M, Samii A, et al. Surgical treatment of patients with vestibular schwannomas after failed previous radiosurgery: Clinical article [J]. *Journal of neurosurgery*, 2012, 116(4): 713-720.
- [14] Jiang N, Wang Z, Chen W, et al. Microsurgical Outcomes After Gross Total Resection on Vestibular Schwannoma in Elderly Patients: A Matched Cohort Study [J]. *World Neurosurgery*, 2017, 101: 457-465.
- [15] Nonaka Y, Fukushima T, Watanabe K, et al. Surgical management of vestibular schwannomas after failed radiation treatment [J]. *Neurosurgical review*, 2016, 39(2): 303-312.
- [16] Shuto T, Inomori S, Matsunaga S, et al. Microsurgery for vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery [J]. *Acta neurochirurgica*, 2008, 150(3): 229-234.
- [17] 蔡林志, 袁贤瑞, 刘庆, 等. 伽玛刀治疗不同类型听神经瘤的疗效分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(1): 13-17.
- [18] 蔡林志, 袁贤瑞, 刘庆, 等. 中小型听神经瘤的显微手术治疗 [J]. *中华神经外科杂志*, 2015, 31(10): 1023-1026.