

Nowoczesne metody leczenia naczynek jamistych pnia mózgu

Edward A.M. Duckworth, MD, MS

Department of Neurosurgery,
Baylor College of Medicine,
Houston, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:

Edward A.M. Duckworth,
MD, MS
Department of Neurosurgery,
Baylor College of Medicine,
1709 Dryden Road, Suite 750,
Houston, TX 77030, USA

e-mail: edward.duckworth@bcm.edu

Neurol Clin 28 (2010) 887-898

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (2): 8-16

SŁOWA KLUCZOWE: naczyniaki jamiste, pień mózgu, leczenie chirurgiczne, radiochirurgia, neuronawigacja, monitorowanie neurofizjologiczne

Pień mózgu – niegdyś słabo poznany – w ciągu ostatnich dwóch dekad stał się obiektem coraz częściej wykonywanych i skuteczniejszych interwencji chirurgicznych.¹ Około 20% jamistych malformacji naczyniowych mózgu (cerebral cavernous malformations, CM) zlokalizowanych jest w pniu, a ich rozpowszechnienie w populacji ogólnej wynosi około 1 na 200.² W 1990 i 1991 roku opublikowano wyniki badań obejmujących 11,³ 10⁴ i 16⁵ pacjentów z jamistymi malformacjami naczyniowymi pnia mózgu (brainstem cavernous malformations, BCM), nazywanymi również naczyniakami jamistymi pnia mózgu, których poddano leczeniu chirurgicznemu. W kolejnej dekadzie, a także w ostatnich latach opublikowano doniesienia dotyczące ponad 100 kolejnych pacjentów.⁶⁻⁸ Rozwój w tej dziedzinie odzwierciedlał w głównej mierze coraz szersze wykorzystywanie i powszechne zaakceptowanie techniki rezonansu magnetycznego (MR) jako podstawowej metody obrazowania pnia mózgu. Zastosowanie tomografii komputerowej (TK), będącej wcześniej jedną z głównych metod obrazowania mózgu, zostało ograniczone z uwagi na małą rozdzielczość obrazu i utrudniające ocenę tylnego dołu czaszki artefakty związane z utwardzaniem wiązki promieniowania.⁹ Angiografia miała (i nadal ma) niewielkie znaczenie w diagnostyce naczynek jamistych pnia mózgu, ponieważ zwykle w tym badaniu tego typu malformacje nie uwidoczniają się. Przed rozpowszechnieniem techniki MR te niewidoczne w badaniu angiograficznym zmiany ogniskowe były często mylnie rozpoznawane jako zmiany nowotworowe, demielinizacyjne lub niedokrwienne, związane z zamknięciem naczyń.¹⁰

Podstawową kwestią w omawianiu choroby naczyniowo-mózgowej jest dokładna znajomość ryzyka związanego z jej naturalnym przebiegiem. Ogólnie rzecz biorąc, w przypadku naczynek jamistych mózgu dane na ten temat są mniej dokładne i bardziej dyskusyjne niż w przypadku takich chorób, jak malformacje tętniczo-żylne (arteriovenous malformations, AVM), tętniaki i zmiany zwężające zewnątrzczaszkowy odcinek tętnicy szyjnej, z których każda została oceniona w dobrze zaplanowanych dużych badaniach, pozwalających na ustalenie wytycznych dotyczących rocznego ryzyka związanego z daną chorobą.¹¹⁻¹⁵ Ryzyko leczenia każdej zmiany naczyniowej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego musi być wyważone i porównane z ryzykiem związanym z naturalnym przebiegiem choroby. W przypadku rzadko występujących naczynek jamistych pnia mózgu ryzyko związane z naturalnym przebiegiem choroby jest nawet mniej dokładnie poznane niż naczynek jamistych ogółem. Jednocześnie informacje na ten temat są istotniejsze, biorąc pod uwagę ryzyko związane z leczeniem zmian zlokalizowanych w tej najważniejszej części mózgu.

Dotychczas opublikowano opisy ponad 50 przypadków pacjentów z naczyniakami jamistymi pnia mózgu, poddanych leczeniu chirurgicznemu,¹⁶ a zbiorcza ocena związanych z tym doświadczeń uwidatniła kilka zasad zaakceptowanych w środowisku neurochirurgów. Najważniejszą z nich jest właściwy dobór pacjentów, oparty głównie na upewnieniu się co do charakteru danej malformacji. Po drugie, zasadniczą kwestią jest dostępność anatomiczna zmiany chorobowej w obrębie złożonej struktury pnia mózgu. Opisy pacjentów poddanych zabiegom radiochirurgicznym dostarczają sprzecznych danych na temat leczenia BCM.¹⁶ Zjawisko koncentracji incydentów krwotocznych w czasie może wpływać na korzystne wyniki leczenia radiochirurgicznego, obserwowane w niektórych grupach pacjentów. Leczenie chirurgiczne i radiochirurgiczne noszą ze sobą istotne ryzyko trwałych objawów i niesprawności.

Naczyniaki jamiste pnia mózgu, kiedyś uważane za niemożliwe do leczenia, obecnie łatwiej można ocenić radiograficznie za pomocą nowoczesnych technik obrazowania, a postęp w zakresie metod monitorowania śródoperacyjnego, zastosowanie neuronawigacji bez użycia ramy stereotaktycznej i udoskonalenie technik obrazowania struktur podstawy czaszki, umożliwiają ich bezpieczniejszą resekcję. Ponadto są one coraz częściej leczone metodą radiochirurgiczną, przy czym jej skuteczność nadal jest niepewna.

Przebieg choroby

Chociaż niniejszy artykuł dotyczy postępowania w przypadku naczyniaków jamistych pnia mózgu, podobnie jak w przypadku innych chorób naczyniowych OUN, zależy ono głównie od oceny ryzyka związanego z naturalnym przebiegiem choroby u danego pacjenta. Wyniki badań dotyczących przebiegu BCM różnią się w ocenie częstości krwawień w ciągu roku. Różnice te mogą być tłumaczone względnie rzadkim występowaniem choroby, stroniczością wynikającą z doboru pacjentów, odmiennymi zasadami kierowania pacjentów, różnymi definicjami krwotoku (w obrębie zmiany *vs* poza zmianą, co często jest trudne do rozróżnienia), uwzględnieniem objawowego i bezobjawowego przebiegu krwawienia, koncentracji incydentów krwotocznych w czasie i oceny częstości występowania pierwszego *vs* ponownego krwawienia. Wiedza na temat naturalnego przebiegu choroby w przypadku naczyniaków jamistych pnia mózgu jest uboższa niż w odniesieniu do innych malformacji naczyniowych.

W 2001 roku Kupersmith i wsp.¹⁷ opublikowali wyniki badania z udziałem 37 pacjentów obserwowanych przez średnio 4,9 roku. Częstość występowania krwawienia w tym badaniu była mała i wynosiła 2,46% rocznie, zaś ponownego krwawienia 5,1% na rok, przy małej częstości powikłań neurologicznych związanych z krwotokiem. Niektórzy badacze podkreślali ograniczenia badania, takie jak stroniczość wynikająca z doboru pacjentów (chorzy o względnie łagodnym przebiegu choroby, skierowani do neurookulistów na dalszą obserwację) i retrospektywny charakter badania.^{8,18} Mimo

to z pewnością niektóre naczyniaki jamiste pnia mózgu wydają się mieć łagodny przebieg i wymagają postępowania zachowawczego.^{19,20}

W innych licznych doniesieniach zasugerowano bardziej agresywny przebieg BCM, zwłaszcza w odniesieniu do częstości występowania ponownych krwawień i incydentów neurologicznych. Wyniki największego badania z udziałem pacjentów z naczyniakami jamistymi pnia mózgu leczonych chirurgicznie (>30) wskazują, że częstość występowania krwawienia wynosiła 21-60% na rok.^{6,7,21-23} Wyniki badań dotyczących pacjentów leczonych chirurgicznie mogą również reprezentować stronniczość wynikającą z doboru pacjentów, natomiast badania prospektywne oceniające naturalny przebieg choroby potwierdziły istotną częstość występowania krwawienia i nawrotu krwawienia.²⁴ Objawy krwotoku do pnia mózgu mają istotne implikacje kliniczne i funkcjonalne. Do częstych objawów neurologicznych należą w tych przypadkach deficyty w zakresie funkcji nerwów czaszkowych, zaburzenia czucia i osłabienie siły mięśniowej, często z towarzyszącą ataksją, zaburzeniami świadomości, wodogłowiem i określonymi zespołami bólowymi.^{7,8,23} Podobnie jak w przypadku tętniaków mózgu, w odniesieniu do naczyniaków jamistych płec żeńska wiąże się z większym ryzykiem wynikającym z przebiegu choroby, podczas gdy wielkość samej malformacji nie ma tutaj istotnego znaczenia.

Mikrochirurgia

Leczenie chirurgiczne naczyniaków jamistych pnia mózgu zostało znakomicie i nieświadomie zapoczątkowane przez Dandy'ego,²⁵ który u 31-letniego mężczyzny przeprowadził zabieg ewakuacji krwiaka zlokalizowanego w górnej części pnia mózgu, związanego z pęknięciem naczyniaka jamistego. Obecnie resekcja chirurgiczna jest najlepiej udokumentowaną i najskuteczniejszą metodą leczenia BCM. W ostatnich dwóch dekadach opublikowano co najmniej 50 artykułów na ten temat, przy czym łączna liczba opisanych pacjentów wyniosła od 3^{26,27} do 220.⁸

DECYZJA O PRZEPROWADZENIU ZABIEGU OPERACYJNEGO

Lekarze specjalizujący się w neurochirurgii są uczeni, że do resekcji chirurgicznej malformacji pnia mózgu kwalifikują się pacjenci, którzy przeżyli co najmniej dwa epizody krwawienia i u których zmiana jest zlokalizowana w miejscu najbliższym powierzchni pnia mózgu. Wytyczne te podkreślają konieczność rozpoznania agresywnego przebiegu zmiany i potencjalną chorobowość związaną z uszkodzeniem tkanki śródmózgowia i tyłomózgowia. Bardziej drobiazgowi i doświadczeni chirurdzy rozszerzyli wskazania do resekcji malformacji na pacjentów z narastającym deficytem neurologicznym, niezależnie od liczby przeżytych incydentów krwotocznych, a także do naczyniaków, które niekoniecznie zawierają komponent egzofityczny.^{8,28} Łatwe wykorzystanie dostępowo okolicy podstawy czaszki, przy zaawansowaniu technik obrazowania przedoperacyjnego, neuronawigacji

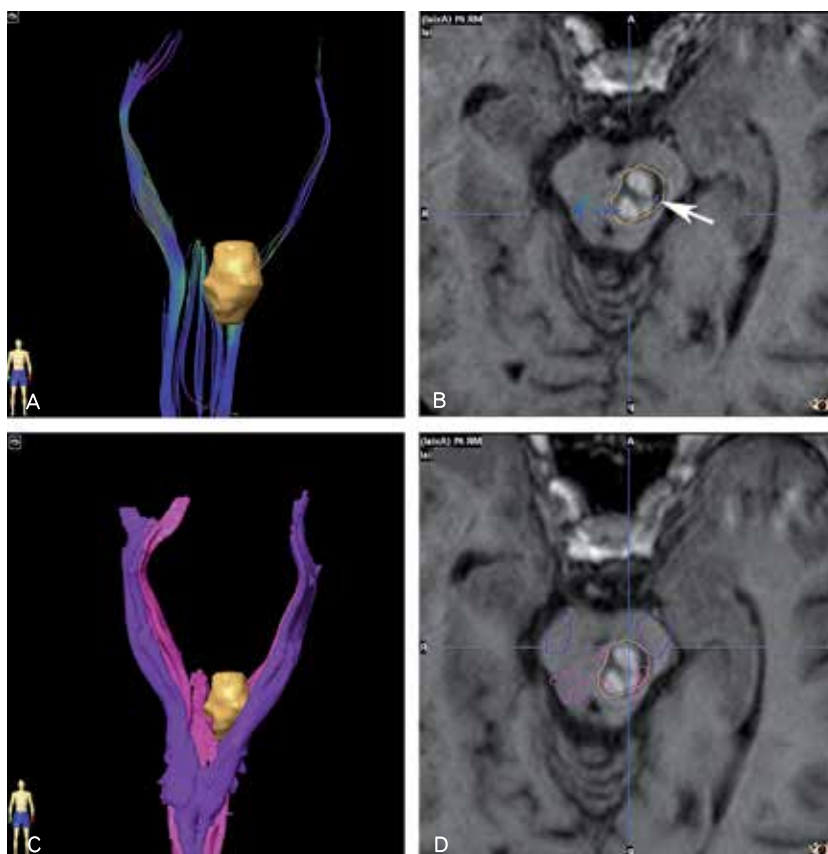
i śródoperacyjnego monitorowania neurofizjologicznego, wspomagają tę trudną dziedzinę chirurgii.

POSTĘPY W OBRAZOWANIU NACZYJNIAKÓW JAMISTYCH PNIA MÓZGU I NEURONAWIGACJI

Rozwój metod leczenia naczyniaków jamistych pnia mózgu uzależniony był głównie od udoskonalenia technik obrazowania umożliwiających nie tylko identyfikację przyczyny objawów czy źródła krwotoku, ale również obserwowanie progresji zmian, planowanie optymalnego dostępu operacyjnego i identyfikację sąsiadujących ze zmianą obszarów eloquentnych mózgu. Tomografia komputerowa charakteryzuje się niewystarczającą rozdzielczością obrazu, która konieczna jest do uwidocznienia szczegółów budowy naczyniaków jamistych pnia mózgu, a angiografia zwykle ich nie uwidocznia. Dlatego znaczącą rolę w doskonaleniu metod wizualizacji radiograficznej tych zmian odegrał postęp technologiczny w zakresie technik obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.

W obrazach T1 zależnych naczyniaki jamiste typowo uwiadcniają się jako ogniska o mieszanym sygnale i siatkowatym rdzeniu otoczonym hipointensywną obwódką utworzoną przez złogi hemosyderyny lub ferrytyny.²⁹ Ze względu na artefakty związane z podatnością magnetyczną są one najlepiej widoczne w obrazach T2 zależnych i w sekwencji echa gradientowego.²⁹ Rozwój nowszych technologii MR, takich jak obrazowanie techniką CISS (constructive interference in steady-state) i obrazowanie tensora dyfuzji (diffusion tensor imaging, DTI), dostarczył neurochirurgom bardziej szczegółowych i istotnych pod względem funkcjonalnym informacji pomocnych w podejmowaniu decyzji o leczeniu operacyjnym.

W ostatnich kilku latach technika CISS stała się nieocenioną metodą dostarczającą obrazów o wysokiej rozdzielczości, a także trójwymiarowych obrazów (3D) struktur zbiorników podstawy.³⁰ Uzyskane dane mogą być pomocne na przykład w rozpoznawaniu ucisku naczyń na nerw trójdzielny u osób z neuralgią nerwu trójdzielnego, które są najlepszymi kandydatami do dekompresji mikronaczyniowej. W niedawnym



RYCINA 1. Przedoperacyjna traktografia u pacjenta z naczyniakiem jamistym okolicy mostowo-śródmózgowiowej. **A, B.** Widok w przekrojach czołowym i osiowym ukazujący obraz w odniesieniu do obu wstęg przyśrodkowych. Lewa wstęga przyśrodkowa jest zniekształcona przez nieprawidłową masę. **C, D.** Widok w przekrojach czołowym i osiowym ukazujący położenie malformacji względem obu dróg korowo-rdzeniowych i wstęg przyśrodkowych. (Z: Chen X, Weigel D, Ganslandt O, et al. Diffusion tensor-based fiber tracking and intraoperative neuronavigation for the resection of brainstem cavernous angioma. *Surg Neurol* 2007; 68: 285-9; za zgodą.)

doniesieniu Zusinger i wsp.³¹ szczegółowo omówili zastosowanie tej techniki w planowaniu zabiegów chirurgicznych w odniesieniu do naczyniaków jamistych pnia mózgu. Badacze opisali 13 pacjentów z BCM leczonych operacyjnie, u których przed zabiegiem wykonano badanie rezonansu magnetycznego techniką 3D-CISS. Ta zaawansowana metoda obrazowania umożliwia ocenę pod kątem obecności lub braku warstwy parenchymalnej otaczającej naczyniak oraz pomiar jej grubości. W przypadku głębokich zmian bez komponentu oponowego pozwala ona ustalić względnie bezpieczny dostęp operacyjny do zmiany w obrębie pnia mózgu.

Kolejną techniką obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, która rozwinęła się w ciągu ostatnich lat, jest DTI. Stosowana w chirurgii guzów mózgu okazała się wartościową metodą oceny przed- i śródoperacyjnej, pozwalającą na identyfikację i zaoszczędzenie elokwentnych dróg istoty białej mózgowia.³² Ponieważ uszkodzenie włókien dróg elokwentnych stanowi istotne ryzyko leczenia operacyjnego naczyniaków jamistych pnia mózgu, obrazowanie tensora dyfuzji jest techniką o największej wartości. Możliwość wykorzystania tej metody została opisana przez Chen i wsp. w 2007 roku.³³ W przedstawionym przez nich przypadku do identyfikacji dróg korowo-rdzeniowych i wstęgi przyśrodkowej sąsiadujących z naczyniakiem zlokalizowanym w okolicy mostowo-śródmózgowiowej zastosowano metodę traktografii istoty białej (ryc. 1). Malformacja została usunięta przez dostęp podskroniowy, a dzięki zabiegowi uzyskano zmniejszenie objawów stwierdzanych u pacjenta w okresie przedoperacyjnym, bez nowych następstw neurologicznych. Badacze uważają, że metoda DTI umożliwia wybór bezpiecznego dostępu do zmiany chorobowej, a także śródoperacyjne potwierdzenie integralności tych ważnych dróg.

POSTĘPY W ZAKRESIE METOD MONITOROWANIA ŚRÓDOPERACYJNEGO

Kolejną techniką, która może być wykorzystywana w leczeniu operacyjnym naczyniaków mózgu jest monitorowanie neurofizjologiczne. Monitorowanie ma bogatą historię jako metoda ułatwiająca prowadzenie trudnych zabiegów neurochirurgicznych w obszarach elokwentnych. Metody monitorowania śródoperacyjnego narodziły się w wyniku prac prowadzonych przez Wildera Penfielda i Herberta Jaspera w Montrealu w późnych latach 30. XX wieku. Badacze wykorzystywali śródoperacyjną elektroencefalografię w celu identyfikacji ognisk epileptogennych, potencjalnie nadających się do resekcji u pacjentów z lekooporną padaczką.³⁴ W przypadku guzów kąta mostowo-mózdzkowego i innych guzów pozaośiowych zlokalizowanych w tylnym dole czaszki cenną metodą stanowią słuchowe potencjały wywołane pnia mózgu i monitorowanie niżej i wyżej biegnących nerwów czaszkowych, które umożliwiają uzyskiwanie odpowiedzi na bodźce stymulujące i zagrażające uszkodzenie nerwów. Również somatosensoryczne potencjały wywołane (somatosensory evoked potentials, SSEP) dostarczają kluczowych informacji na temat integralności dróg czuciowych przechodzących przez rdzeń kręgowy i pień mózgu. W 2000 roku Steinberg i wsp.³⁵ opubli-

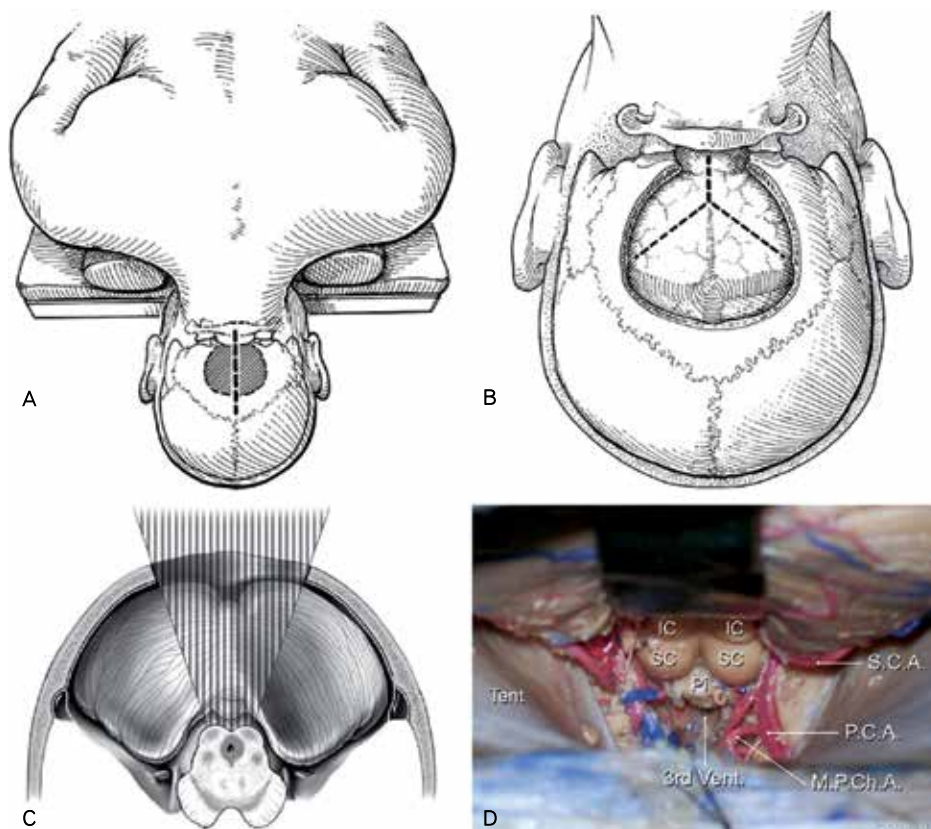
kowali pracę opisującą 56 pacjentów z głęboko umiejscowionymi (pień mózgu, wzgórze, zwoje podstawy) malformacjami naczyniowymi, niewidocznymi w badaniu angiograficznym (angiographically occult vascular malformations, AOVm). W 36 przypadkach badacze stosowali monitorowanie metodą SSEP, definiując krytyczną zmianę potencjału jako spadek jego amplitudy o ponad 50% lub wydłużenie latencji o ponad 10%. Ponadto wykorzystali oni technikę mapowania jąder nerwów czaszkowych przez stymulację sąsiadujących z nimi obszarów anatomicznych za pomocą bodźców o rosnącej intensywności, aż do osiągnięcia odpowiedzi progowej. W omówieniu pracy autorzy podkreślili, że monitorowanie elektrofizjologiczne i mapowanie jąder ruchowych pnia mózgu było „niezwykle przydatną” metodą, która pozwoliła na „wczesne wykrywanie nadmiernej retrakcji tkanki nerwowej lub nadmiernej manipulacji w obrębie ważnych struktur”. Mapowanie pozwoliło również na minimalizację uszkodzenia jąder nerwów czaszkowych podczas nacięcia powierzchni oponowej.

W 2005 roku inna grupa badaczy z Kalifornii potwierdziła przydatność techniki mapowania ruchowych dróg korowo-rdzeniowych w obrębie konarów mózgu, którą zastosowała podczas resekcji naczyniaka jamistego zlokalizowanego w śródmózgowiu.³⁶ W przedstawionym przez nich przypadku 20-letniej kobiety z niedowładem połowicznym prawostronnym i porażeniem lewego nerwu okoruchowego zastosowano zmodyfikowaną elektrodę Kartush w celu stymulacji konara mózgu z dostępu przez bruzdę Sylwiusza. Stymulacja ta pozwoliła zidentyfikować warstwę tkanki otaczającej naczyniak, niezawierającą włókien ruchowych. Badanie przezczaszkowych ruchowych potencjałów wywołanych pomogło również prowadzić zabieg resekcji, a po operacji u pacjentki stwierdzono zmniejszenie niedowładu połowicznego.

POSTĘPY W ZAKRESIE DOSTĘPU OPERACYJNEGO

Informacje uzyskane dzięki zaawansowanym technikom obrazowania i śródoperacyjnego monitorowania neurofizjologicznego mogą pomóc określić drogę dostępu do pnia mózgu w przypadku operacyjnych naczyniaków jamistych, ale wykorzystanie wielu z nich wymaga udoskonalenia technik chirurgicznych okolic podstawy czaszki. Zabieg operacyjny w obrębie podstawy czaszki wymaga rozcięcia mięśni, kości, opon i struktur nerwowo-naczyniowych, aby uzyskać dostęp do wszystkich obszarów wewnątrzczaszkowych przy minimalnej koniecznej retrakcji tkanki mózgu. Wraz z rozwojem metod obrazowania postępy w zakresie tych technik operacyjnych stały się najważniejszym elementem odpowiedzialnym za ewolucję w dziedzinie chirurgii naczyniaków jamistych pnia mózgu.

Lokalizacja BCM może obejmować nieliczne obszary anatomiczne osiągnąć dzięki wykorzystaniu pewnych dostępu operacyjnych. W przypadku zmian umiejscowionych w tylnej części śródmózgowia możliwe jest ich usunięcie przez dostęp nadmózdzkowy podnamiotowy i potyliczny przelnamiotowy (ryc. 2).^{7,37,38} Głównym wyzwaniem, jakie stawia ta technika operacyjna, jest rozpreparowanie i zaoszczędzenie systemu żyły Galena oraz ryzyko uszkodzenia drogi wzrokowej na sku-



RYCINA 2. Jednym z najczęściej wykorzystywanych dostępów operacyjnych w przypadku zmian zlokalizowanych w grzbietowej części śródmózgowia jest dostęp nadmózdkowy podnamiotowy. **A, B.** Ułożenie pacjenta, nacięcie skóry głowy, kraniotomia i nacięcie opony twardej. **C, D.** Ekspozycja i anatomia pokrywy śródmózgowia. (Z: de Oliveira JG, Lekovic GP, Safavi-Abbasi S, et al. Supracerebellar infratentorial approach to cavernous malformations of the brainstem: surgical variants and clinical experience with 45 patients. *Neurosurgery* 2010; 66 (2): 389-99; za zgodą.)

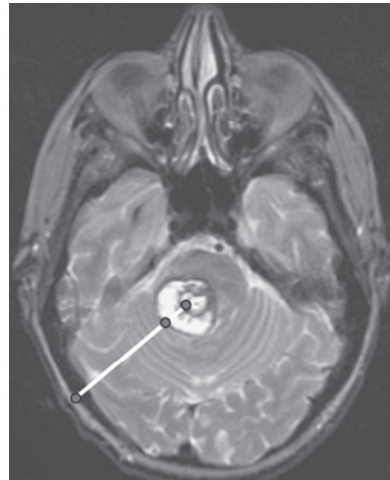
tek retrakcji płata potylicznego i manipulacji w pobliżu blaszki czworaczej.

Naczyniaki jamiste pnia mózgu zlokalizowane w przedniej części śródmózgowia można usunąć przez dostęp podnamiotowy lub bruzdę Sylwiusza, w tym dostęp oczodołowo-jarzmowy.³⁹ Natomiast te umiejscowione w przedniej lub przednio-bocznej części mostu najlepiej są osiągalne przez wykorzystanie dostępu pozasutkowego i przezskalistego, w tym z dostępu przezlabiryntowego i skalistego przedniego (Kawase).²⁷ W przypadku pacjentów z częściową lub całkowitą utratą słuchu nawiercenie kości skroniowej (tj. dostęp przezślیمakowy) może lepiej uwidocznic przednie i ogonowe obszary pnia mózgu.

Malformacje zlokalizowane w przedniej i przednio-bocznej części rdzenia przedłużonego są najczęściej operowane z wykorzystaniem dalekiego bocznego dostępu przezkłykciowego.^{7,21,38} W takich przypadkach nierzadko dochodzi do przemijającego porażenia niżej biegnących nerwów czaszkowych i, rzadziej, do niestabilności, wynikającej z częściowej resekcji kłykcia potylicznego. W celu usunięcia zmian zlokalizowanych w tej części pnia mózgu wykorzystywano

również dostęp transoralny,⁴⁰ ale postępy w zakresie przenosowej, endoskopowej chirurgii podstawy czaszki mogą być bardziej obiecujące.⁴¹ Naczyniaki jamiste pnia mózgu przylegające do dna komory czwartej można łatwo usunąć przez dostęp środkowy podpotyliczny (z rozcinaniem robaka lub bez niego)⁴² lub dostęp przez tkankę naczyniówkową i zasłonę rdzeniową dolną.⁴³ Chociaż jest to prawdopodobnie najlepiej dostępny region pnia mózgu, badacze oceniający dużą grupę pacjentów poddanych resekcji naczyniaków jamistych podkreślili potencjalne zagrożenia, związane z wykonywaniem zabiegów z dostępu przez dno komory czwartej i zachętili do ostrożnego podejścia w tych przypadkach.^{7,21}

Równie wyrafinowana jak określenie dostępu do pnia mózgu i znajomość anatomii konieczna do ich opanowania jest ocena optymalnego dostępu, co zostało najlepiej podsumowane przez Solomana i wsp.⁴⁴ stwierdzeniem „dwa punkty tworzą linię prostą”. Użycie metody dwóch punktów po raz pierwszy zaproponowali Brown i wsp.⁴⁵ w 1996 roku (ryc. 3). Zasadniczo obejmuje ona wykorzystanie przedoperacyjnych obrazów rezonansu magnetycznego w celu określenia najlepszej drogi dostępu do zmiany chorobowej zlokalizowanej



RYCINA 3. Metoda dwóch punktów stosowana w celu określenia najlepszego miejsca kraniotomii. Jeden punkt jest umiejscowiony w środku naczyniaka jamistego, drugi na jego przodującej powierzchni, po czym linię łączącą te punkty przeciąga się na powierzchnię czaszki. W przypadku tej szczególnej zmiany wskazany jest dostęp skrajnie boczny nadmózdkowy podnamiotowy. (Z: de Oliveira JG, Lekovic GP, Safavi-Abbasi S, et al. Supracerebellar infratentorial approach to cavernous malformations of the brainstem: surgical variants and clinical experience with 45 patients. *Neurosurgery* 2010; 66 (2): 389-99; za zgodą.)

w pniu mózgu. Jeden punkt umieszcza się w środku zmiany, a drugi na jej powierzchni. Linia prosta łącząca oba te punkty przeprowadzana jest na zewnętrzną powierzchnię czaszki, ukazując chirurgowi najbardziej bezpośredni dostęp i sugerując właściwe miejsce wykonania kraniotomii lub korytarza w obrębie podstawy czaszki.

WYNIKI LECZENIA

Biorąc pod uwagę istotne ryzyko związane z naturalnym przebiegiem choroby, wyniki leczenia operacyjnego naczynek jamistych pnia mózgu prowadzonego przez doświadczonych lekarzy są dobre. W największej dotychczas opublikowanej serii przypadków Garrett i Spetzler⁷ dokonali przeglądu doświadczeń związanych z leczeniem łącznie 169 osób z BCM, prowadzonym w Barrow Neurological Institute. Wstępne wyniki tego przeglądu wykazały, że wyniki leczenia chirurgicznego odzwierciedlały te uzyskane w pierwszych 100 przypadkach.⁷ W trakcie obserwacji trwającej średnio 35 miesięcy u 88% z 86 pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu uzyskano poprawę lub ich stan neurologiczny nie zmienił się w porównaniu z okresem przedoperacyjnym, a 3,5% chorych zmarło z przyczyn związanych z zabiegiem chirurgicznym. Badacze wykazali, że stan pacjentów leczonych zachowawczo był gorszy, przy czym u 65% poprawił się lub nie uległ zmianie, u 33% pogorszył się, a 2% chorych zmarło.

Chociaż długoterminowe wyniki leczenia mogą być korzystne, pacjenci muszą być uprzedzeni o możliwości wystąpienia po zabiegu operacyjnym nowych, przemijających objawów neurologicznych. Spośród pierwszych 86 pacjentów leczonych w tym samym ośrodku u 58% doszło do wystąpienia w okresie pooperacyjnym nowego deficytu neurologicznego, przy czym u 1% był on trwały lub głęboki.⁷ W innym

dużym badaniu przeprowadzonym przez Ferroliego i wsp.²¹ pojawienie się nowego deficytu neurologicznego po zabiegu obserwowano u 29 (44%) z 52 chorych, przy czym u 10 (19%) z nich spowodował on trwale inwalidztwo.

W 2009 roku Gross i wsp.¹⁶ dokonali przeglądu wyników leczenia chirurgicznego 52 grup pacjentów z naczyniakami jamistymi pnia mózgu, odnotowując, że całkowite usunięcie zmiany przeprowadzono u 684 z 745 z nich z łącznej liczby 46 badań, w których donoszono o częstotliwości zabiegów resekcji. Nie zaskakuje fakt, że u ponad 50% chorych, u których resekcja była niecałkowita, doszło do nawrotu krwawienia, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem. Inne przyczyny zgonu pacjentów związane z zabiegiem chirurgicznym dały łączną śmiertelnością wynoszącą 1,9%. W sumie w czasie obserwacji pooperacyjnej u 85% chorych stan neurologiczny nie uległ zmianie lub poprawił się, u 14% doszło do pogorszenia, a 1,9% chorych zmarło z przyczyn związanych z leczeniem chirurgicznym. Analiza wyników leczenia w zależności od lokalizacji anatomicznej naczyniaka wykazała, że pacjenci, u których zmiana była umiejscowiona w przednio-bocznej części mostu, osiągnęli lepsze wyniki leczenia, podczas gdy stan chorych operowanych z dostępu przez dno czwartej komory był gorszy.

Radiochirurgia

PODSTAWY, TECHNIKA I NIEBEZPIECZEŃSTWA

Uwzględniając ryzyko związane z naturalnym przebiegiem choroby w przypadku naczynek jamistych pnia mózgu i nieuniknioną chorobowością związaną z ich leczeniem operacyjnym, radiochirurgia mogłaby wydawać się atrakcyjną

alternatywą terapeutyczną, zwłaszcza biorąc pod uwagę długą historię i korzystne wyniki leczenia tą metodą mózgowych malformacji tętniczo-żylnych.

W ostatnim przeglądzie Pham i wsp.⁴⁶ dokonali analizy 23 badań przeprowadzonych w latach 1993-2007, dotyczących radiochirurgicznego leczenia niewidocznych w angiografii malformacji naczyniowych (AOVM). Średnie stosowane dawki promieniowania wynosiły od 11,5 do 20,3 Gy, najczęściej 15-18 Gy. W większości badań zabiegi przeprowadzono z użyciem noża gamma, ale w leczeniu stosowano również akceleratory liniowe i wiązkę protonów.⁴⁷ Wszystkie przeprowadzone badania miały charakter retrospektywny.

Ze względu na brak wiarygodnych radiologicznych kryteriów oceny skuteczności obliteracji⁴⁸ analiza wyników leczenia AOVM, z których większość to naczyniaki jamiste,⁴⁹ jest trudniejsza niż w przypadku wysokoprzepływowch malformacji tętniczo-żylnych. Ponieważ zmiany typu AOVM nie są widoczne w badaniu angiograficznym, obliteracja nieprawidłowych kanałów naczyniowych nie jest możliwa. Wiarygodnym wskaźnikiem skuteczności leczenia mógłby być rozmiar malformacji oceniony na podstawie badania MR, co jednak nie potwierdziło się w rzeczywistości. W innym badaniu Clatterbuck i wsp.⁵⁰ obserwowali 76 pacjentów z naczyniakami jamistymi leczonych zachowawczo przez 26 miesięcy, wykazując średni spadek objętości malformacji wynoszący 991 mm³, przy czym u 55% badanych stwierdzono zmniejszenie wielkości naczyniaka, a u 35% jego zwiększenie. Z kolei Kim i wsp.⁵¹ przez około 20 miesięcy porównywali objętość naczyniaków jamistych u pacjentów leczonych zachowawczo i u chorych leczonych radiochirurgicznie z użyciem noża gamma. U osób, u których stosowano postępowanie zachowawcze, stwierdzono zmniejszenie rozmiarów naczyniaka o 9,1 mm³, podczas gdy w drugiej grupie badanych o 8,6 mm³. Zamiast technik obrazowania jako markerów skuteczności leczenia klinicyści i badacze muszą używać częstości występowania krwawienia po leczeniu i, być może, kontroli napadów padaczkowych (w przypadku naczyniaków jamistych zlokalizowanych nadnamiotowo).

WYNIKI I RYZYKO ZWIĄZANE Z LECZENIEM RADIOCHIRURGICZNYM

Wyniki większości badań wykazały istotne zmniejszenie częstości występowania krwawień po radiochirurgicznym leczeniu malformacji typu AOVM. Zgodnie z wynikami przeglądu przeprowadzonego przez Phama i wsp.⁴⁶ w grupach leczonych radiochirurgicznie łączna częstość krwawień przed leczeniem wynosiła 2-6,4% na rok, rosła do 7,3-22,4% we wczesnym okresie pooperacyjnym, czyli do 2 lat po zabiegu, i następnie malała po 2 latach obserwacji do 0,8-5,2%. Przy czym w różnych grupach badanych stwierdzono różnice dotyczące definicji i częstości krwawień. W przypadku, gdy były one obliczane w okresie przed leczeniem na podstawie częstości występowania pierwszego incydentu krwawienia, ich wartość wynosiła od 13 do 36%, jeśli natomiast były oceniane przy założeniu ich obecności od urodzenia, zakres wynosił od 2 do 6,4%.

Wyniki analiz obejmujących największe grupy pacjentów leczonych radiochirurgicznie wykazały istotne statystycznie zmniejszenie częstości krwawień po co najmniej 2 latach od zabiegu. Na przykład Kondziolka i wsp.⁴⁸ obserwowali spadek częstości krwawień z 32% na rok przed leczeniem do 8,8% w ciągu pierwszych 2 lat po zabiegu radiochirurgicznym i dalsze jej zmniejszenie do 1,1% w okresie 2-6 lat. Podobnych obserwacji dokonali Pollock i wsp.,⁵² wykazując spadek częstości krwawienia z 40,1% na rok w okresie 51 miesięcy poprzedzających zabieg radiochirurgiczny do 8,8% w pierwszych 2 latach po leczeniu i do 2,9% w okresie późniejszym. Mimo to nie we wszystkich grupach pacjentów leczonych radiochirurgicznie wyniki były tak radykalne.⁴⁶ Wielu badaczy, w tym oceniających duże grupy pacjentów, zwróciło uwagę na liczne czynniki zakłócające w tym badaniu i przyjęło, że „nie można wnioskować, że leczenie radiochirurgiczne rzeczywiście zmniejsza częstość krwawienia u pacjentów z naczyniakami jamistymi”.⁵² Jednym z głównych problemów dotyczących pacjentów z CM może być nieprzewidywalny przebieg naturalny choroby. W 2001 roku Barker i wsp.⁵³ opublikowali wyniki retrospektywnego przeglądu obejmującego 141 pacjentów z tego typu malformacjami i zwrócili uwagę na zjawisko koncentracji w czasie incydentów krwotocznych u osób niepoddanych leczeniu. W pierwszym roku po pierwszym krwawieniu wskaźnik nawrotu krwawienia wynosił 14%, ale po 2,5 roku ryzyko to zmniejszało się 2,4 razy. Ponieważ jako punkt odniesienia dla oceny skuteczności leczenia radiochirurgicznego stosuje się okres 2-3 lat, możliwe, że tak radykalne zmniejszenie częstości krwawienia, obserwowane w wielu badaniach oceniających skuteczność tej metody terapeutycznej, odzwierciedla po prostu naturalny przebieg choroby.

Mimo że mało inwazyjne, leczenie radiochirurgiczne naczyniaków jamistych nie jest pozbawione istotnego ryzyka, zwłaszcza w przypadku malformacji zlokalizowanych w pniu mózgu. Ryzyko związane z leczeniem zmian typu AOVM wydaje się większe niż w przypadku malformacji tętniczo-żylnych o porównywalnych rozmiarach i lokalizacji. Na przykład w badaniu Pollocka i wsp.⁵² częstość występowania jakichkolwiek powikłań związanych z leczeniem zmian typu AOVM wynosiła 59%, zaś w przypadku AVM 10%. Jedną z możliwych przyczyn tego zjawiska może być obecność obwódki utworzonej przez złogi hemosyderyny towarzyszącej naczyniakom jamistym, jeśli weźmie się pod uwagę, że działa ona jako „radiouczulacz”.⁵⁴ Częstość występowania powikłań radioterapii jest związana z dawką promieniowania. W badaniu Phama i wsp.⁴⁶ u pacjentów otrzymujących średnie dawki 15-16,2 Gy częstość występowania powikłań związanych z napromienianiem była mniejsza (0-9,1%), podczas gdy u osób leczonych dawką 16,5 Gy większa (>17%).

Podsumowanie

W ciągu ostatnich dwóch dekad dokonano radykalnego postępu w zakresie wiedzy na temat naczyniaków jamistych pnia mózgu i możliwości ich leczenia. Niegdyś uważane

za niemożliwe do leczenia, w wyniku rozwoju technik monitorowania i obrazowania oraz udoskonalenia metod operacyjnych są obecnie leczone coraz agresywniej i bezpieczniej przy użyciu technik mikrochirurgicznych. Naczyniaki jamiste pnia mózgu powinny być operowane tylko wówczas, gdy charakteryzują się agresywnym przebiegiem lub gdy u pacjenta stwierdza się narastanie deficytu neurologicznego i pod warunkiem ich dostępności anatomicznej. W przypadku zmian uważanych za nieoperacyjne stosuje się techniki radioterapeutyczne, których bezpieczeństwo wzrosło dzięki większemu doświadczeniu w dawkowaniu energii promieniowania i precyzyjnym celowaniu wiązką energii. Ze względu na nieprzewidywalny przebieg naturalny choroby i brak markerów radiograficznych skuteczności leczenia naczynek jamistych pnia mózgu, skuteczność radioterapii pozostaje kwestią sporną. Podobnie jak w wielu dziedzinach medycyny, w tym neurologii, prospektywne badania randomizowane niewątpliwie wsparłyby obecną wiedzę.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Number 4, November 2010, 887-898, Edward A.M. Duckworth, MD, MS) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Spetzler R. Theodore Kurze lecture. In: American Association of Neurological Surgeons Meeting, the Plenary Session. Orlando (FL), May 5, 2004.
2. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, et al. [131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies], *Neurochirurgie*. 1989; 35 (2): 82-83;128-31 [in French].
3. Weil SM, Tew JM. Surgical management of brain stem vascular malformations. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990; 105 (1-2): 14-23.
4. Mizoi K, Yoshimoto T, Suzuki J. Clinical analysis of ten cases with surgically treated brain stem cavernous angiomas. *Tohoku J Exp Med*. 1992; 166 (2): 259-267.
5. Zimmerman RS, Spetzler RF, Lee KS, et al. Cavernous malformations of the brain stem. *J Neurosurg*. 1991; 75 (1): 32-39.
6. Wang CC, Liu A, Zhang JT, et al. Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol*. 2003; 59 (6): 444-454.
7. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, et al. Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg*. 1999; 90 (1): 50-58.
8. Garrett M, Spetzler RF. Surgical treatment of brainstem cavernous malformations. *Surg Neurol*. 2009; 72 (Suppl 2): S3-S9 [discussion: S9-10].
9. Norman D. Computerized tomography of cerebrovascular malformations. In: Wilson CB, Stein BM editor. *Intracranial arteriovenous malformations*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1984; p. 105-120.
10. Kashiwagi S, van Loveren HR, Tew JM, et al. Diagnosis and treatment of vascular brain-stem malformations. *J Neurosurg*. 1990; 72 (1): 27-34.
11. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991; 325 (7): 445-453.
12. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995; 273 (18): 1421-1428.
13. Weibers DO, Whisnant JP, Huston J, et al. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003; 362 (9378): 103-110.
14. Ondra SL, Troupp H, George ED, et al. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg*. 1990; 73 (3): 387-391.
15. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006; 66 (9): 1350-1355.
16. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, et al. Brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2009; 64 (5): E805-E818 [discussion: E818].

17. Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, et al. Natural history of brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2001; 48 (1): 47-53 [discussion: 53-4].
18. Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, et al. Natural history of brainstem cavernous malformations. [comment] *Neurosurgery*. 2001; 48 (1): 47-53 [discussion: 53].
19. Yasui T, Komiya M, Iwai Y, et al. A brainstem cavernoma demonstrating a dramatic, spontaneous decrease in size during follow-up: case report and review of the literature. *Surg Neurol*. 2005; 63 (2): 170-173 [discussion: 173].
20. Tarnaris A, Fernandes RP, Kitchen ND. Does conservative management for brain stem cavernomas have better long-term outcome?. *Br J Neurosurg*. 2008; 22 (6): 748-757.
21. Ferroli P, Sinisi M, Franzini A, et al. Brainstem cavernomas: long-term results of microsurgical resection in 52 patients. *Neurosurgery*. 2005; 56 (6): 1203-1212 [discussion: 1212-4].
22. Fritschi JA, Reulen HJ, Spetzler RF, et al. Cavernous malformations of the brain stem. a review of 139 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994; 130 (1-4): 35-46.
23. Samii M, Eghbal R, Carvalho GA, et al. Surgical management of brainstem cavernomas. *J Neurosurg*. 2001; 95 (5): 825-832.
24. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg*. 1995; 83 (5): 820-824.
25. Dandy WE. Venous abnormalities and angiomas of the brain. *Arch Surg*. 1928; 17: 715-793.
26. Fukui M, Matsushima T, Ikezaki K, et al. Surgery of angiomas in the brainstem with a stress on the presence of telangiectasia. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998; 38 (Suppl): 250-254.
27. Steiger HJ, Hänggi D, Stummer W, et al. Custom-tailored transdural anterior transpetrosal approach to ventral pons and retroclival regions. *J Neurosurg*. 2006; 104 (1): 38-46.
28. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, et al. Brainstem cavernous malformations. [comment] *Neurosurgery*. 2009; 64 (5): E805-E818 [discussion: E818].
29. Osborne A. Intracranial vascular malformations. In: Patterson AS editors. *Diagnostic neuroradiology*. St. Louis (MO): Mosby; 1994; p. 284-329.
30. Linn J, Moriggl B, Schwarz F, et al. Cisternal segments of the glossopharyngeal, vagus, and accessory nerves: detailed magnetic resonance imaging-demonstrated anatomy and neurovascular relationships. *J Neurosurg*. 2009; 110 (5): 1026-1041.
31. Zausinger S, Yousry I, Brueckmann H, et al. Cavernous malformations of the brainstem: three-dimensional-constructive interference in steady-state magnetic resonance imaging for improvement of surgical approach and clinical results. *Neurosurgery*. 2006; 58 (2): 322-330 [discussion: 322-30].
32. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery*. 2005; 56 (1): 130-137 [discussion: 138].
33. Chen X, Weigel D, Ganslandt O, et al. Diffusion tensor-based fiber tracking and intraoperative neuronavigation for the resection of brainstem cavernous angioma. *Surg Neurol*. 2007; 68 (3): 285-291.
34. Jasper HH. History of the early development of electroencephalography and clinical neurophysiology at the Montreal Neurological Institute: the first 25 years 1939-1964. *Can J Neurol Sci*. 1991; 18: 533-548.
35. Steinberg GK, Chang SD, Gewirtz RJ, et al. Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformations. *Neurosurgery*. 2000; 46 (2): 260-270 [discussion: 270-1].
36. Quiñones-Hinojosa A, Lyon R, Du R, et al. Intraoperative motor mapping of the cerebral peduncle during resection of a midbrain cavernous malformation: technical case report. *Neurosurgery*. 2005; 56 (Suppl 2): E439; [discussion: E439].
37. de Oliveira JG, Lekovic GP, Safavi-Abassi S, et al. Supracerebellar infratentorial approach to cavernous malformations of the brainstem: surgical variants and clinical experience with 45 patients. *Neurosurgery*. 2010; 66 (2): 389-399.
38. Morcos JJ, Heros RC, Frank DE. Microsurgical treatment of infratentorial malformations. *Neurosurg Clin N Am*. 1999; 10: 441-474.
39. Ziyal IM, Sekhar LN, Salas E, et al. Surgical management of cavernous malformations of the brain stem. *Br J Neurosurg*. 1999; 13 (4): 366-375.
40. Reisch R, Bettag M, Perneczky A. Transoral transclival removal of anteriorly placed cavernous malformations of the brainstem. *Surg Neurol*. 2001; 56 (2): 106-115 [discussion: 115-6].
41. Kassam AB, Prevedello DM, Thomas A, et al. Endoscopic endonasal pituitary transposition for a transsellar approach to the interpeduncular cistern. *Neurosurgery*. 2008; 62 (3 Suppl 1): 57-72 [discussion: 72-4].
42. Fahlbusch R, Strauss C, Huk W. Pontine-mesencephalic cavernomas: indications for surgery and operative results. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991; 53: 37-41.

43. Mussi AC, Rhoton AL. Telovelar approach to the fourth ventricle: microsurgical anatomy. *J Neurosurg.* 2000; 92 (5): 812–823.
44. Soloman R, Haque R, Kellner C. Brainstem cavernous malformations: when and how? Plenary session presentation at the 2007 Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting. San Diego (CA), September 18, 2007.
45. Brown AP, Thompson BG, Spetzler RF. The two-point method: evaluating brain stem lesions. *BNI Q.* 1996; 12: 20–24.
46. Pham M, Gross B, Bendok B, et al. Radiosurgery for angiographically occult vascular malformations. *Neurosurg Focus.* 2009; 26 (5): E16.
47. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia G, et al. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjelberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard cyclotron. *Neurosurgery.* 1998; 42: 1229–1237.
48. Tomlinson FH, Houser OW, Scheithauer BW, et al. Angiographically occult vascular malformations: a correlative study of features on magnetic resonance imaging and histological examination. *Neurosurgery.* 1994; 34: 792–799.
49. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg.* 1995; 83: 825–831.
50. Clatterbuck RE, Moriarity JL, Elmaci I. Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *J Neurosurg.* 2000; 93 (6): 981–986.
51. Kim DS, Park YG, Choi JU, et al. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol.* 1997; 48 (1): 9–17 [discussion: 17–8].
52. Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, et al. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg.* 2000; 93 (6): 987–991.
53. Barker FG, Amin-Hanjani S, Butler WE, et al. Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. *Neurosurgery.* 2001; 49 (1): 15–24 [discussion: 24–5].
54. St George EJ, Perks J, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery XIV: the role of the haemosiderin ring in the development of adverse reactions following radiosurgery for intracranial cavernous malformations: a sustainable hypothesis. *Br J Neurosurg.* 2002; 16 (4): 385–391.