

بررسی نتایج درمانی فسفر پرتوزا در تومورهای کیستیک مغزی در بیمارستان شهداء تجریش در سالهای ۸۰-۱۳۷۷

دکتر سهراب شهزادی^۱، دکتر سید ممدرضا علینقی مداح^۲

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به موارد متعدد استفاده از فسفر پرتوزا در درمان تومورهای کیستیک مغزی و میزان موفقیت آنها و عدم اطلاع از نتایج آن و به منظور سنجش نتایج درمانی فسفر پرتوزا بر روی تومورهای کیستیک مغزی، این تحقیق بر روی مراجعین به بیمارستان شهدای تجریش از سال ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۰ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش مطالعه داده‌های موجود بر روی کلیه بیماران صورت گرفت. خصوصیات سن، جنس و روش عمل و تاثیر آن روی تومور بویژه تغییرات اندازه کیست، میدان بینایی، تیزی و تغییرات اختلالات هورمونال ارزیابی و داده‌ها بصورت آمار توصیفی ارائه گردید. **یافته‌ها:** تحقیق روی ۱۲ بیمار مبتلا به تومورهای کیستیک مغزی شامل ۶ بیمار مذکر (۵۰٪) و ۶ بیمار مؤنث (۵۰٪) با میانگین سنی ۱۲/۷۵ سال انجام شد. از نظر آسیب شناسی ۱۰ بیمار مبتلا به کرانیوفارنژیوما و ۲ بیمار مبتلا به آستروسیتوم کیستیک بوده‌اند. جراحی با روش استروناکسیک و تزریق فسفر رادیو اکتیو از طریق مخزن متصل به کاتتر انجام گرفت. هیچ موردی از مرگ و میر بدنبال مراحل عمل یا تزریق مشاهده نشد. زمان پیگیری بیماران بین شش ماه تا چهار سال (میانگین ۲۸/۸ ماه) بوده‌است. در ۵ بیمار (۴۱/۶٪) بهبودی واضح میدان بینایی و تیزی مشاهده شد. در ۴ بیمار (۳۳/۳٪) بینایی بدون تغییر ولی در سه بیمار (۲۵٪)، متناسب با ادامه افزایش رشد قسمت جامد تومور بینایی بدتر شد. بررسی‌های تصویرنگاری (C.T scan یا MRI) در مراحل پیگیری، در ۱۰ بیمار (۸۳/۳٪) کاهش حجم قسمت کیستیک تومور را نشان داد که در ۵ بیمار (۴۱/۷٪) کاملاً محو شده و در ۴ بیمار (۳۳/۳٪) بیش از ۸۰٪ کاهش حجم یافته و در یک مورد (۸/۳٪) کاهش حجم ۲۵٪ بود. در ۲ بیمار (۱۶/۶٪) افزایش قسمت جامد و همچنین کیستیک تومور مشاهده شد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: نتایج درمانی فسفر پرتوزا در بیماران مبتلا به تومورهای کیستیک مغزی، مطلوب و قابل قبول بوده و در مقایسه با نتایج دیگران آمار مناسب و قابل قبولی است. انجام این روش برای کاهش حجم کیست تومور و بهبودی علائم بیماران توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: رادیوتراپی، استروناکسیک، فسفر، تومورهای کیستیک مغزی.

مقدمه

شامل می‌شوند که البته نسبت آن در اطفال بیشتر است. کرانیوفارنژیوما تومور خوش خیمی است که در قاعده جمجمه ایجاد شده و بکنندگی رشد می‌کند ولی بعلت قرار گرفتن در محلی حساس و همچنین عود مکرر آن بعلت عدم امکان برداشتن کامل آن در اغلب موارد حتی پس از رادیوتراپی خارجی، پس از بهبودی دوره‌ای کوتاه مدت، علائم مجدداً ظاهر می‌گردند و از نظر پیش‌آگهی و نتیجه نهایی روند بدخیمی داشته و بسیاری از آنها پس از چند دهه با تمام تلاش‌ها، منجر به عوارض شدید و همچنین فوت بیمار

امروزه سرطانها و بیماریهای نئوپلاستیک مهمترین عامل معلولیت (morbidity) در جوامع غربی است و پس از بیماری‌های قلبی - عروقی دومین عامل مرگومیر در این جوامع می‌باشد. در این میان تومورهای سیستم اعصاب مرکزی جزو ۱۰ تومور شایع بزرگسالان می‌باشند (۱). بطور کلی شیوع سالیانه تومورهای سیستم عصبی مرکزی ۱۶۵ در صد هزار جمعیت نرمال گزارش شده‌است (۲). تومورهای کیستیک مغزی مانند کرانیوفارنژیوما و آستروسیتومای کیستیک بین ۳ تا ۱۰ درصد تومورهای مغزی را

^۱ دانشیار بخش جراحی مغز و اعصاب، مرکز آموزشی درمانی شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ دستیار جراحی مغز و اعصاب، مرکز آموزشی درمانی شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

می‌گردد. در این موارد استفاده از فسفر رادیواکتیو بصورت کلونید قابل تزریق بداخل کیست بعنوان یکی از روشهای درمانی شناخته شده و بعنوان آخرین امکان درمانی در این گونه ضایعات کیستیک ذکر و توصیه شده است. رادیوتراپی داخلی در بسیاری از مراکز درمانی معتبر جهان برای درمان تومورهای سینه، سرو گردن، پروستات و تومورهای ویژه زنان در مقیاس وسیعی بکار برده شده است. در چند دهه اخیر روش رادیوتراپی داخلی برای تومورهای مغزی مورد توجه قرار گرفته و در بسیاری از مراکز بزرگ جراحی اعصاب مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳). یکی از موادی که برای رادیوتراپی داخلی تومورهای کیستیک مغزی بکار گرفته می‌شود، رادیو ایزوتوپ فسفر کلونید است (۲). این روش مزایای متعددی دارد از جمله امکان تحت تشعشع قرار دادن سلولهای تومور در جدار کیست به مقدار و دوز بسیار زیاد با اشعه بتا، دریافت حداکثر اشعه در جدار کیست و حداقل اشعه و احتمال ایجاد آسیب توسط نسوج مغزی سالم اطراف ضایعه از محسنات این روش می‌باشد (۳). استفاده از فسفر پرتوزا برای درمان تومورهای کیستیک مغزی در بیمارستان شهدای تجریش از سال ۱۳۷۷ شروع شد.

چون از نتایج این نوع درمان تا به حال گزارشی در ایران منتشر نشده است، به منظور تعیین نتایج درمانی فسفر پرتوزا بر روی مبتلایان به تومورهای کیستیک مغزی، تحقیق حاضر روی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش بین سالهای ۸۰-۱۳۷۷ انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش مطالعه روی داده‌های موجود انجام گرفت. پرونده کلیه بیماران مبتلا به تومورهای کیستیک مغزی از بایگانی خارج مورد مطالعه قرار گرفت. خصوصیات سن، جنس، نوع تومور از نظر آسیب‌شناسی، محل تومور، روش جراحی اولیه، میزان باقی ماندن، عود تومور، رادیوتراپی بدنبال عمل، عمل مجدد آنها، به کاربردن شنت مغزی - صفافی و مدت پیگیری بیماران ثبت گردید و علائم و نشانه‌های اختلال بینایی و وضعیت هورمونال قبل و بعد از اقدامات درمانی بررسی و در یک فرم اطلاعاتی وارد شد. روش عمل به صورت جراحی استروتاکیسک بود. در این روش جدار کیست در محل مناسب جهت ورود به ضایعه انتخاب می‌شود. روش استروتاکیسک (دست یافتن، رسیدن = Taxic، سه بعدی = Stereo) نوعی عمل جراحی مغزی است که به کمک وسایل خاص و ابزار دقیق، نقاط معینی از مغز در نظر گرفته شده و پس از بریدن پوست

سر تحت بی‌حسی موضعی و ایجاد سوراخ کوچکی در جمجمه و سخت - شامه می‌توان به آن نقطه معین رسیده و اقدامات مورد نظر را انجام داد. در مرحله بعدی دستگاه Ommaya و یا شنت مشابه عملی این شنت بداخل آن بصورت استروتاکیسک کار گذاشته می‌شود. سپس با تزریق مساده حاجب از بسته بودن سیستم و عدم امکان تراوش آن بداخل مایع مغزی نخاعی، مطمئن می‌شویم. در مواردی که کیست بسیار حجیم بود ابتدا حجم کیست با کشیدن محتویات داخل آن کاهش می‌یافت. در مرحله بعد حجم کیست به روش volumetry بوسیله دستگاه Image Processor Vepro موجود در اطاق عمل استروتاکیسک بیمارستان شهدا بوسیله رایانه و یا روش‌های موجود دیگر محاسبه می‌گردد. سپس مقدار فسفر رادیواکتیو P32 که از مرکز انرژی اتمی ایران تهیه شده بود، دوزیمتری شده و مقدار لازم برای حجم ضایعه مشخص می‌گردد. طبق استاندارد، دوزی متری به گونه‌ای محاسبه می‌شد که جدار داخلی کیست حدود ۲۵۰ Gy اشعه بتا دریافت کند. پس از کنترل مجدد تمام مراحل فوق و محاسبات انجام شده، ماده رادیوایزوتوپ تحت شرایط حفاظتی ویژه و رعایت اصول ایمنی خاص، وارد کیست تومور می‌گردد.

پس از اقدامات درمانی، کنترل اثرات درمانی بصورت معاینات بالینی و بررسی‌های تصویرنگاری (CT scan یا MRI) به فواصل سه ماهه تا یکسال و سپس هر شش ماه انجام گرفته و بررسی‌های بالینی شامل کنترل تیزی بینی و میدان بینایی انجام می‌گرفت. با بررسی‌های تصویرنگاری (CT scan یا MRI) حجم کیست تومور ارزیابی شده و با حجم قبل از درمان مقایسه می‌شد. بررسی‌های هورمونال نیز در هر مرحله پیگیری، انجام می‌شدند. نتایج درمانی در بررسی‌های نورورادیولوژیک و همچنین علائم عصبی بیماران در فرم اطلاعاتی ثبت و با آمار توصیفی ارائه گردید.

یافته‌ها

در این مدت ۱۲ بیمار شامل ۶ مرد و ۶ زن تحت بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۱۲/۷۵ سال (۱۹-۶ سال) بود. از نظر آسیب‌شناسی ۱۰ بیمار مستبلا به کرانیوفارنژیوما و ۲ بیمار مبتلا به استروسیتوم کیستیک بوده‌اند. از این تعداد ۱۰ بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفته و سعی شده بود که تمام تومور خارج گردد و بدنبال عمل نیز ۷ بوسیله رادیوتراپی قرار گرفته بودند ولی تومور پس از رادیوتراپی خارجی مجدداً عود کرده بود. ۷ بیمار تحت عمل شنت مغزی قرار گرفته که در ۲ مورد دو طرفه

بحث

تحقیق نشان داد که استفاده از فسفر پرتوزا در بیماران مبتلا به تومور کیستیک مغزی باعث کاهش حجم کیست تومور و بهبودی اختلالات بینایی و هورمونال و افزایش طول عمر در اغلب بیماران می‌گردد.

Harvy Cushing که یکی از پیشگامان جراحی اعصاب است بیش از نیم قرن پیش در مورد درمان بیماران مبتلا به کرانیوفارنژیوم گفت: "آنها سرنوشت غم‌انگیزی دارند". حتی امروز نیز با وجود پیشرفت‌های زیادی در زمینه امکانات جراحی هنوز این جمله در مورد بسیاری از آنها صحت دارد (۴). خارج ساختن تومور مغزی بوسیله جراحی روش درمانی کاملاً شناخته شده‌ای است که با برداشتن کامل تومور ممکن است بیمار بطور کامل درمان شده تلقی گردد ولی بعلت چسبندگی تومور به عناصر حیاتی اطراف و روند رشد تومور که تمایل دارد به آرامی و بدون علامت لابلائی نسوج قاعده جمجمه از جمله اعصاب بینایی، هیپوتالاموس، هیپوفیز و عروق کف مغز نفوذ کنند، امکان برداشتن کامل ممکن است عملی نشده و یا با عوارض شدید و حتی مرگ همراه باشد (۵).

مرگ‌ومیر عمل در آمارها حدود ۲ تا ۵ درصد بوده و بطور کلی تا زیر ۱۰٪ قابل قبول است (۶). در صورتیکه تومور به عناصر حیاتی اطراف چسبندگی نداشته باشند، با عمل جراحی می‌توان تا ۷۵٪ موارد تومور را بطور کامل خارج کرد. در صورتیکه هیچگونه اثری از تومور در بررسی نسورادیولوژیک بعد از عمل (CT scan یا MRI) مشاهده نگردد، ضایعه بهبود یافته تلقی می‌گردد. البته در این موارد نیز عود ضایعه حتی پس از ۲۰ سال نیز گزارش شده است (۷).

در صورتی که در بررسی‌های بعدی مقداری از تومور باقی مانده باشد می‌توان با عمل مجدد سعی در خارج ساختن تومور کرده و یا آن را تحت رادیوتراپی خارجی قرار داد (۸). در حدود ۳۰٪ موارد تومورهای کرانیوفارنژیوما کیستیک بوده و یا عمدتاً از کیست‌های بزرگ تشکیل شده است (۹). در این موارد می‌توان از ابتدا بیمار را تحت عمل قرار داده و یا این که ابتدا فسفر رادیواکتیو تزریق کرده و پس از کوچک شدن کیست و در نتیجه تومور، آن را تحت عمل قرار داد (۱۰). در مورد عود تومور کرانیوفارنژیوم نیز در صورتیکه تومور عمدتاً کیستیک باشد، می‌توان از تزریق فسفر رادیواکتیو استفاده کرد (۱۱).

رادیوتراپی داخلی بوسیله تزریق فسفر رادیواکتیو P32 بداخل کرانیوفارنژیوم اولین بار توسط Leksell و Liden در سال ۱۹۵۱

بوده است. تمام بیماران در زمان بررسی تماماً تحت درمان باروش رادیوتراپی داخلی بوسیله فسفر رادیواکتیو قرار گرفته بودند.

۱۱ بیمار دچار اختلال بینایی بصورت محدود شدن میدان بینایی تا کوری بودند. ۳ بیمار دچار اختلال پیشرونده هورمونال بودند و دیابت بی‌مزه در ۴ بیمار ایجاد شده بود.

در بررسی یافته‌های تصویربرداری، تمام بیماران دچار تومور کیستیک بوده و در ۲ بیمار تمام ضایعه از کیستی بزرگ تشکیل شده بود. حجم کیستها از ۲۴ تا ۱۴۴ با میانگین ۶۹/۴ سانتی‌متر مکعب بوده است. علائم بالینی و همچنین بینایی در اغلب بیماران پس از درمان با فسفر پرتوزا به سرعت تغییراتی را در جهت بهبودی نشان داد. ۲ بیمار بدنبال تزریق دچار علائم تحریک مننژ شده که بدون درمان خاصی بهبود یافتند. در ۵ بیمار به علت عود کیست‌ها و یا پیدایش کیست جدید، تزریق مجدد انجام گرفت و در یک بیمار نیز سه بار تزریق ماده رادیواکتیو صورت گرفت. هیچ موردی از مرگ‌ومیر بدنبال مراحل عمل یا تزریق مشاهده نشد. زمان پیگیری بیماران بین ۶ ماه تا ۴ سال (۲۸/۸ ماه) بود. در مراحل پیگیری، بهبودی علائم بالینی بصورت بهبودی سردرد، استفراغ، دوبینی و ضعف حرکتی اندامها مجموعاً در ۹ بیمار مشاهده شد.

در ۵ بیمار (۴۱/۶٪) بهبودی واضح میدان بینایی و تیز بینی مشاهده شد. در ۴ بیمار (۳۳/۳٪) بینایی بدون تغییر ولی در ۳ بیمار (۲۵٪)، متناسب با ادامه افزایش رشد قسمت جامد تومور بینایی بدتر شد.

بررسی‌های تصویرنگاری (CT scan یا MRI) در مراحل پیگیری در ۱۰ بیمار (۸۳/۳٪) کاهش حجم قسمت کیستیک تومور را نشان می‌داد که در ۵ بیمار (۴۱/۶٪) کیست تومور کاملاً محو شده و در ۴ بیمار (۳۳/۳٪) بیش از ۸۰٪ کاهش حجم یافته و در یک مورد (۸/۳٪) کاهش حجم ۲۵٪ ولی در ۲ بیمار (۱۶/۶٪) افزایش قسمت جامد و همچنین کیست تومور مشاهده شد.

دیابت بی‌مزه در چهار بیمار قبل از درمان مشاهده شد که در ۲ بیمار پس از درمان کاملاً بهبودی یافته و در یک بیمار نیز بهبودی کمی مشاهده شد. بطوریکه با مقدار کم دارو کنترل می‌شد و فقط در یک بیمار بصورت قبل باقی ماند. در بررسی هورمونال قبل از درمان بیماران در ۳ مورد اختلال مشاهده شد که پس از درمان فقط در یکی از آنها که هورمون‌های گونادوتروپین افزایش یافته بود، در آزمایشات بعدی کاهش نشان داد.

بود ابتدا مقداری از حجم کیست با کشیدن محتویات داخل آن کاهش می‌یافت.

بیمارانی که دچار کرانیوفارنژیوما بوده و برای این نوع درمان معرفی می‌شدند اغلب در یک از دو گروه زیر قرار می‌گیرند: گروه اول بیمارانی هستند که تومور آنها با عمل جراحی برداشته شده ولی مجدداً عود کرده است. گروه دوم نیز شامل آن بیمارانی است که تومور آنها بطور کامل خارج نشده و پس از عمل تحت رادیوتراپی خارجی قرار گرفته و پس از مدتی تومور رشد کرده است. در هر دو مورد فوق استفاده از کلونیدهای ایزوتوپ بعنوان آخرین امکان درمانی و آخرین امید برای افزایش طول عمر بیمار به کار گرفته شده است. امروزه رادیوتراپی داخلی و استفاده از فسفر رادیواکتیو بصورت کلونید قابل تزریق بداخل کیست بعنوان یکی از روشهای درمانی شناخته شده جهت افزایش طول عمر و بهبودی علائم بیمار استفاده می‌شود، و با توجه به نتایج بدست آمده در مرکز پزشکی شهید تجریش، انجام آنرا توصیه می‌کنیم.

میلا دی انجام گرفت (۵). پس از آن دیگر رادیوایزوتوپ‌های تولید کننده اشعه بتا مانند yttrium (Y90) و طلا Au 198 نیز مورد استفاده قرار گرفتند (۸). روش‌های مختلفی جهت تزریق این مواد بداخل کیست ذکر شده است: Leksell و همکارانش از روش استروتاکیک استفاده می‌کردند (۳). این روش دقیق و مطمئن است و خطرات ناچیزی بهمراه دارد. ولی در استفاده از این روش آنها در یک مرحله عمل و تزریق را انجام می‌دادند که اشکال این روش تزریق، احتمال خروج ماده رادیواکتیو از اطراف سوزن تزریق بود و این امکان وجود داشت که قسمتی از ماده رادیواکتیو وارد فضای عنکبوتیه و دور مغز و شکنج‌های آن گردد. به همین جهت و برای جلوگیری از تراوش ماده رادیواکتیو به خارج، در این مرکز با استفاده از دستگاه: ommaya و یا شنت مشابه عملی این شنت بداخل آن بصورت استروتاکیک کار گذاشته می‌شود. سپس با تزریق ماده حاجب از بسته بودن سیستم و عدم امکان تراوش آن بداخل مایع مغزی نخاعی، مطمئن می‌شویم. در مواردی که کیست بسیار حجیم

REFERENCES

- 1- Edwards MSB, Gutin PH, Wara WM, et al. Brachytherapy for pediatric central nervous system tumors *Int Pediatrics* 1988; 3:170-4.
- 2- Liu Zonghui, Yu X, Tian Z, et al. Stereotactic intratumour irradiation with nuclide for craniopharyngiomas. *Chin Med J* 1996; 103(3): 219-22.
- 3- Lunsford LD, Pollock BE, Kondziolka DS, et al. Stereotactic options in the management of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21(suppl 1) : 90-7.
- 4- Adams DR, Maurice V(eds) *Principles of Neurology*. McGraw-Hill 1993;554-95.
- 5- Munding F. Implantation of radioisotopes (curie – therapy) In: Schaltenbrand. G, Walker E(eds). *Stereotaxy of the human brain*. Georg Thiem Verlag 1982; 410-305.
- 6- Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, et al. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 1992; 76: 47-52.
- 7- Kononov AN, Corelyshev SK. Surgical treatment of anterior third ventricle tumour. *Acta Neurochir* 1992;118:33-9.
- 8- Voges J, Sturm V, Lehrke R, et al. Cystic craniopharyngioma : Long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal Beta – emitting radioactive sources. *Neurosurgery* 1997;40:263-70.
- 9- Bellezza DM, Berner BM. Stereotactic interstitial brachytherapy In: Gildenberg PL, Tasker R.R(eds). *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. McGraw-Hill 1998;577-87.
- 10- McMurry FG, Hardy R, Dohn DF, et al. Long term results in the management of craniopharyngiomas. *Neurosurgery* 1977;1:238-41.
- 11- Prasad D, Steiner M, Steiner L. Gamma knife surgery for craniopharyngiomas. *Acta Neurochir* 1995;34:167-76.