

- mining the Severity of Adverse Events) Available at: <http://www.icsc.org/documents/AE%20Manu%20al%20>.
- [6] Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol, 2010, 67(3): 291-297.
- [7] Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. J Clin Oncol, 2006, 24(28): 4570-4574.
- [8] Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. J Clin Oncol, 2000, 18(17): 3144-3150.
- [9] 崔向丽, 张国滨, 林松, 等. 2012 年 NCCN 颅内原发淋巴瘤诊疗指南解读. 中国临床神经外科杂志, 2013, 18: 469-471.
- [10] Illerhaus G, Marks R, Müller F, et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. Ann Oncol, 2009, 20(2): 319-325.
- [11] Voloschin AD, Betensky R, Wen PY, et al. Topotecan as salvage therapy for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol, 2008, 86(2): 211-215.
- [12] 徐光炜, 郝希山, 陈忠平(Eds), 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤. 中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会. 中枢神经系统常见肿瘤诊疗纲要, 北京: 北京大学医学出版社, 2012, 2: 32-35.
- [13] 林松, 崔向丽, 孙波(Eds), 等. 中枢神经系统淋巴瘤典型案例分析. 神经系统恶性肿瘤规范化\标准化诊疗丛书-原发性 CNS 淋巴瘤分册. 北京: 人民卫生出版社, 2012, 1: 216-229.

• 论著 •

中枢神经系统血管母细胞瘤的诊断及显微外科治疗

王年华, 贾若飞, 阙思伟, 冷海斌, 梅涛, 聂猛, 王俊, 钟晨, 袁辉纯, 夏俊, 谢小明, 徐立新
湖南省常德市第一人民医院神经外科, 湖南 常德 415003

摘要: 目的 探讨中枢神经系统血管母细胞瘤的临床特点、手术技巧和疗效。方法 回顾性分析我院 2009 年 06 月至 2014 年 06 月 17 例中枢神经系统血管母细胞瘤显微手术患者的临床数据、影像学特征、手术效果和随访资料。结果 主要症状包括头痛、共济失调和肢体功能障碍。17 例行 MRI 检查, 6 例行 CT 检查, 3 例行 DSA 检查, 1 例行 MRA 检查, 大囊小结节型 10 例, 均为单发, 实质性 7 例, 6 例多发。13 例显微镜下一期全切, 1 例显微镜下二期全切, 3 例显微镜下切除大的病变, 小的病变随访。无手术死亡病例。随访 3 月-5 年, 神经功能改善 15 例, 无明显变化 2 例, 肿瘤全切者无肿瘤复发, 3 例未切除的小的病变随访未增大。结论 MRI 对中枢神经系统血管母细胞瘤具有重要的诊断价值, 显微外科治疗中枢神经系统血管母细胞瘤安全有效, 术后并发症少。

关键词: 中枢神经系统血管母细胞瘤; 诊断; 显微外科治疗

Diagnosis and microsurgical treatment of central nervous system hemangioblastoma

WANG Nian-hua, JIA Ruo-fei, QUE Si-wei, LENG Hai-bin, MEI Tao, NIE Meng, WANG Jun, ZHONG Chen, YUAN Hui-chun, XIA Jun, XIE Xiao-ming, XU Li-xin. Department of neurosurgery, The first people's hospital of Changde, Changde, Hunan 415003

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, surgical techniques, and treatment outcomes in patients with central nervous system hemangioblastoma (CNS HB). **Methods** We conducted a retrospective analysis on the clinical data, imaging characteristics, surgical effect, and follow-up data for 17 cases of CNS HB from June 2009 to June 2014. **Results** The major clinical symptoms of CNS HB included headache, ataxia, and limb dysfunction. All the 17 patients had magnetic resonance imaging (MRI) scan.

收稿日期: 2015-02-02; 修回日期: 2015-04-17

作者简介: 王年华(1981-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事中枢神经系统肿瘤的研究。

通信作者: 徐立新(1971-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事中枢神经系统肿瘤的研究。

Computed tomography was performed in 6 patients. Three patients had digital subtraction angiography. Magnetic resonance angiography was performed in 1 patient. Totally 10 cases were identified as solitary cystic-nodule type. There were 7 cases with parenchymal lesions and 6 cases with multiple lesions. Under the microscope, a total of 13 cases had the tumor completely removed at stage I and 1 case had the tumor completely removed at stage II; the large lesions in the other 3 cases were removed and the small lesions were followed up. No intraoperative death was observed. After 3 months to 5 years of follow-up treatment, there were 15 cases of neurological function improvement and 2 cases of no obvious changes. No tumor recurrence was observed in all completely removed cases. The small lesions in the 3 cases were not found to become larger. **Conclusions** MRI has great diagnostic value for CNS HB. In addition, microsurgical treatment for CNS HB is safe and effective with few postoperative complications.

Key words: Central nervous system hemangioblastoma; Diagnosis; Microsurgical treatment

血管母细胞瘤(hemangioblastoma, HB)又称血管网状细胞瘤(angioreticuloma),是中枢神经系统少见的良性血管性肿瘤^[1],约占成人中枢神经系统肿瘤的1%~2%^[2],起源于中胚层的胚胎残余组织。多位于小脑、脊髓、脑干,幕上病变少见^[3,4]。随着显微外科技术和影像学的发展,中枢神经系统血管母细胞瘤的诊断和治疗取得了很大的进步,病死率及致残率均明显下降。我科自2009年6月至2014年6月共手术治疗17例中枢神经系统血管母细胞瘤,手术效果明显,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组17例,男性11例,女性6例,年龄17岁~72岁,平均37岁,病程2天~25年,平均26月。其中5例明确家族史,两例为母子关系,两例为叔侄关系。2例Von Hippel-Lindau病,3例Lindau氏病。

1.2 病灶部位及大小

肿瘤位于小脑半球7例,小脑蚓部2例,小脑半球累及延髓3例,延髓累及脊髓2例,脊髓1例,四叠体区1例,小脑半球累及延髓和颈髓1例。囊性病变最大径4.6 cm,最小径2.1 cm,实性病变最大径2.5 cm,最小径0.1 cm。

1.3 临床表现

头痛、头晕、呕吐表现7例。行走不稳,共济失调4例。肢体功能障碍3例,颈部疼痛瘤痛3例。

1.4 影像学检查

6例行CT检查,呈边界清楚、低密度囊性病变。17例行MRI检查,10例囊性病变,呈T1W低信号、T2W高信号,边界清楚,周边水肿不明显,增强时囊内单结节均强化。7例实性病变,呈T1W等信号或混杂信号,T2W高信号或混杂信号,并可见血管流空现象,增强时实性病变较为均一强化。3例行DSA检查,1例行MRA,均显示小脑后下动脉供血,可见肿瘤供血动脉,瘤内有粗大而杂乱的

线状血管团。

1.5 手术治疗

根据病变的部位采取不同的手术入路。7例小脑病变,采取枕下后正中入路。1例脊髓病变,采取后正中全椎板入路。3例小脑半球累及延髓病变,采取枕下后正中入路并打开寰椎。1例四叠体区病变采用Poppen入路。1例小脑半球累及延髓和颈髓病变与2例延髓累及脊髓病变,采取颅颈联合入路。手术均在显微镜下操作,对于囊性病变,先释放囊液,寻找瘤结节并将其完整切除。实性病变沿胶质增生面仔细分离,先处理供血动脉,待瘤体变软缩小后,结扎引流静脉,再完整切除肿瘤。

2 结果

17例患者中10例囊性病变、2例实质性多发病变及1例实性单发病变显微镜下一期全切。1例实性多发病变,位于小脑,颈髓,胸髓,腰髓,分二期全切。3例实质性多发病变显微镜下一期切除大的病变,小的病变随访。无手术死亡病例。神经功能改善15例,2例头晕无明显变化,无恶化病例,无复发患者,3例实质性多发病变中小的病变分别随访1年、1年、2年,未增大,继续定期复查。术后皮下积液1例,颅内感染1例,经积极处理后痊愈。

典型病例

例1,女性,46岁,因反复头痛头晕20天入院。入院时体查:神志清楚,小脑共济失调试验阳性。头颅MRI(图1A、B、C)示四叠体区囊结节占位,肿瘤结节强化明显,梗阻性脑积水。入院诊断:血管母细胞瘤(四叠体区),梗阻性脑积水。入院后眼底及腹部CT检查均未见明显异常,考虑散发性血管母细胞瘤。行右侧俯卧位顶枕开颅枕下小脑幕上入路(Poppen入路),切开硬膜后,抬起枕叶,直窦旁切开小脑幕,见四叠体区囊性病变,可见桑葚样肉红色结节,系带连于蛛网膜,完整切除肿瘤结节,大小约1.0 cm×0.9 cm×0.8 cm。术后四肢

活动正常。术后病理示:血管母细胞瘤(WHO I 级)。术后患者行走自如,11 天后出院。随访检查 6 月,患者恢复正常生活。术后 MRI(图 1D、E、F):肿瘤全切除,未见肿瘤残留,脑积水消失。

例 2 女性,24 岁,颈部疼痛 7 月、四肢麻木 3 月入院。有血管母细胞瘤家族史。入院时体查:神志清楚,颈部压痛,四肢及躯体麻木,痛温觉过敏,小脑共济失调试验阴性。头颅、全脊髓 MRI(图 2A、B、C)示:小脑半球、延髓、颈髓 5 个多发实性占位,均一明显强化,并有脊髓空洞,考虑多发血管母细胞瘤。入院诊断:多发血管母细胞瘤(小脑半球、延髓、颈髓)。入院后眼底及腹部 CT 检查均未见明显异常。行后颅窝和颈椎全椎板联合入路,取下骨瓣,成型寰椎、枢椎、第三颈椎棘突复合体,见:1 个病变位于左侧小脑半球下,3 个位于延髓旁,从上到下排列,1 个位于颈髓内,并发脊髓空洞。术后病理示:血管母细胞瘤(WHO I 级)。术后患者行走自如,感觉障碍明显好转,17 天后出院。随访检查 5 月,患者恢复正常生活。术后 MRI(图 2D、E、F):肿瘤全切除,未见肿瘤残留,脊髓空洞消失。

3 讨论

中枢神经系统血管母细胞瘤常常散发,本组

5 例有家族史,20%~30% 病例可以合并视网膜血管瘤、肝肾、胰腺、肾上腺等部位囊肿或肿瘤,此组疾病统称为 Von Hippel-Lindau 病(VHL), 中枢神经系统血管母细胞瘤伴有胰、肾脏囊肿或肾脏的良性肿瘤时,被称为 lindah 病。是一种常染色体显性遗传性疾病,发病与 3p25-26 染色体上的肿瘤抑癌基因失活相关^[5],本组有 2 例 Lindau 病,3 例 Von Hippel-Lindau 病。

3.1 临床特点

中枢神经系统血管母细胞瘤多见于成人,儿童和老年人少见,男性多于女性。囊性者多位于小脑半球,实性者多位于脑干、脊髓、小脑蚓部等中线位置。中枢神经系统血管母细胞瘤因生长部位不同而有不同的临床表现,并无明显特异性。位于小脑血管母细胞瘤多因脑积水而产生头痛、恶心、呕吐等颅高压症状,因局部压迫小脑而表现为行走不稳、共济失调^[6]。脊髓血管母细胞瘤多表现为肢体感觉或运动障碍,位于颈髓多伴有脊髓空洞症^[7]。VHL 病较单发者发病年龄更早,为多发,并且在一生中 will 发展新的病变^[2],本组 10 例有脑积水表现,占 58.9% 4 例行走不稳、共济失调,占 23.5% 3 例脊髓功能障碍,占 17.6%。

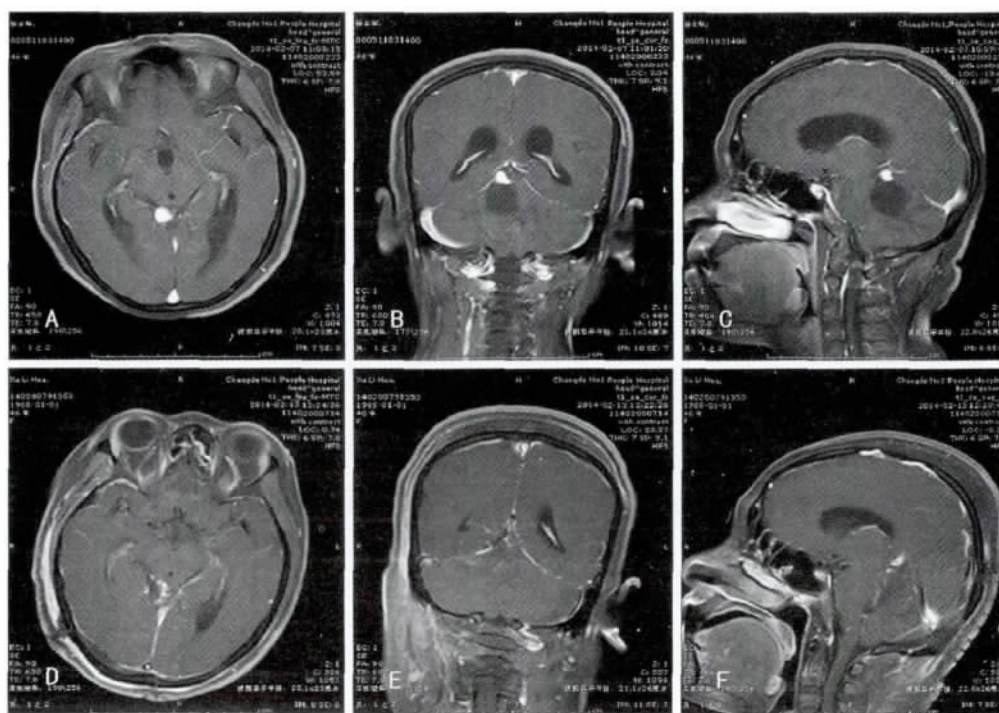


图 1 A、B、C 术前 MRI 增强示四叠体区占位; D、E、F 术后 MRI 增强时病变全切。

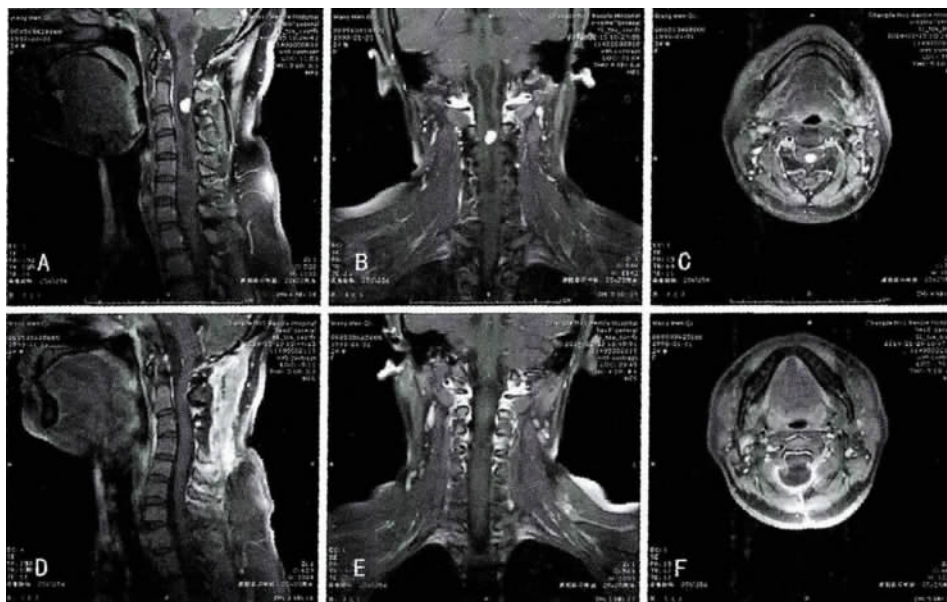


图2 A、B、C术前MRI增强示延髓、颈髓5个占位,并伴有脊髓空洞;D、E、F术后3月MRI增强时病变全切,空洞消失。

3.2 诊断与鉴别诊断

中枢神经系统血管母细胞瘤在影像学上具有显著的特异性,除非 Von Hippel-Lindau 综合征,血管母细胞瘤缺少特征性临床表现,MRI平扫+增强是目前本病主要的诊断方式,DSA检查可显示本病特征性血供和肿瘤染色,可作为本病与其他病变如脑膜瘤、转移瘤、AVM等的鉴别诊断依据,并且可以在术前行肿瘤供血动脉栓塞,有利于手术切除肿瘤,减少出血。大囊小结节型为血管母细胞瘤最常见典型表现,本组占58.9%(10例),MRI典型表现是囊性病灶伴壁结节明显强化,囊壁边缘光整,壁结节较小,附于一侧囊壁,壁结节内及瘤周可见异常血管流空影,囊液T1低信号,T2高信号,壁结节T1多为低信号,T2多为高信号,增强扫描结节显著强化,囊液不强化,偶有囊壁强化,瘤周多无明显水肿。单纯囊性少见,本组未发现,MRI平扫未见壁结节,增强扫描部分囊壁可有轻度强化,瘤周有时可见异常强化结节。实质型并不少见,本组7例,占41.2%,典型表现为T1低信号,T2高信号,血供丰富,瘤内与瘤周可见大量血管流空影,增强扫描呈显著不均匀强化。

囊性血管母细胞瘤需与脑脓肿、囊性胶质瘤、囊性转移瘤等鉴别,实性血管母细胞瘤需与脑膜瘤、高级别胶质瘤、脊髓室管膜瘤和AVM等鉴别^[7],在临床上需引起重视。本组病例中,未出现

误诊病例。

3.3 治疗

手术是中枢神经系统血管母细胞瘤的治疗方法,放、化疗效果受到争议。但koh等^[8]报道18例血管母细胞瘤接受全脑放疗研究,认为对于广泛颅内或者脊髓内血管母细胞瘤、术后残留或复发的血管母细胞瘤,全脑或脊髓放疗能达到满意的肿瘤控制。Butman等^[9]认为立体定向伽玛刀放射外科和放疗能在避免多次神经外科干预及外科难以达到的部位发挥作用。Kim等^[10]报道帕唑帕尼治疗小脑血管母细胞瘤有一定疗效。本组均采用显微外科手术切除肿瘤,均未行放化疗。

3.3.1 手术入路 根据肿瘤的部位,采取合适的手术入路,位于小脑半球多采用枕下后正中入路。位于桥小脑角采用枕下乙状窦后入路。脊髓病变采取后正中入路,位于背侧偏一侧可采取半椎板,半椎板空间不足时,采取全椎板并行椎板复位。对于多发血管母细胞瘤,作者的体会是应根据患者的症状、身体状态、年龄、肿瘤大小、位置综合考虑,一期或分期手术。

3.3.2 手术技巧 对于囊性病变,作者的体会是:先释放囊液减压后,再根据MRI增强等影像学资料,术中沿着囊腔内壁仔细寻找瘤结节,瘤结节多较小,圆形或椭圆形,呈红色或暗红色,边界清楚,常只有1支供血动脉,整块切除相对较易,囊

壁非肿瘤成分,可不作处理^[11]。同时切除瘤结节后需仔细检查整个瘤壁,如发现新的病变一并切除^[12]。本组囊性病变均顺利找到瘤结节,并未发现一囊多结节病灶。

显微外科切除实质性肿瘤较囊性肿瘤更复杂^[13],实质性血管母细胞瘤的切除应严格遵循脑 AVM 切除的原则,即先处理供应动脉,游离肿瘤,最后结扎引流静脉。同时实质性肿瘤应避免分块切除^[11]。作者采取充分暴露瘤体,沿肿瘤与周围组织胶质增生界面耐心仔细分离,避免损伤肿瘤内部及周边组织,完全显露供血动脉,动脉可有搏动,引流静脉无搏动,引流静脉的管径较供血动脉粗大,引流静脉多较迂曲,区分供血动脉与引流静脉难度不大,先阻断供血动脉,待瘤体变软缩小后,再结扎引流静脉,最后整块切除,并保护好周边的正常组织及血管。也有作者^[14]报道术中辅助应用动脉瘤夹鉴别脊髓血管母细胞瘤的供血动脉和引流静脉。薛湛等^[15]采用吲哚菁绿术中荧光造影可以更加准确定位供血动脉、肿瘤边界和引流静脉。而对于肿瘤上、下方的脊髓空洞,多不需处理,可自行好转,本组 2 例,1 例术后 3 月复查 MRI 示脊髓空洞消失,1 例术后半年复查 MRI 示脊髓空洞明显缩小。对于供血动脉难以外科电凝、瘤结节相对于囊性部分很大和瘤结节位置深在的后颅窝血管母细胞瘤, Sakamoto 等^[1]采用正丁基-2-氰丙烯酸酯(N-butyl-2-cyanoacrylate, NBCA)术前栓塞,可以安全地切除肿瘤及控制术中出血量。

总之,中枢神经系统血管母细胞瘤发生于后颅窝和脊髓,临床表现缺乏特异性, MRI 是其重要的诊断手段,显微外科手术是治疗本病最为有效的方法,对于多发、实质性血管母细胞瘤,采取合理的手术策略也能取得很好的疗效。

参 考 文 献

- [1] Sakamoto N, Ishikawa E, Nakai Y, et al. Preoperative endovascular embolization for hemangioblastoma in the posterior fossa. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(12): 878-884.
- [2] Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg*, 2006, 105(2): 248-255.
- [3] Lonser RR, Butman JA, Huntuon K, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*, 2014, 120(5): 1055-1062.
- [4] Peyre M, David P, Van Effenterre R, et al. Natural history of supratentorial hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery*, 2010, 67(3): 577-587.
- [5] Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the Von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 1993, 260(5112): 1317-1320.
- [6] Le Reste PJ, Henaux PL, Morandi X, et al. Sporadic intracranial haemangioblastomas: Surgical outcome in a single institution series. *Acta Neurochir (wien)*, 2013, 155(6): 1003-1009.
- [7] 陈利锋, 余新光, 周定标, 等. 中枢神经系统血管母细胞瘤的诊断与治疗. *中华外科杂志*, 2008, 46(18): 1432-1433.
- [8] Koh ES, Nichol A, Millar BA, et al. Role of fractionated external beam radiotherapy in hemangioblastoma of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(5): 1521-1526.
- [9] Butman JA, Linehan WM, Lonser RR. Neurologic manifestations of Von Hippel-Lindau disease. *JAMA*, 2008, 300(11): 1334-1342.
- [10] Kim BY, Jonasch E, McCutcheon IE. Pazopanib therapy for cerebellar hemangioblastomas in Von Hippel-Lindau disease: case report. *Target Oncol*, 2012, 7(2): 145-149.
- [11] Dwarakanath S, Suri A, Sharma BS, et al. Intracranial hemangioblastomas: An institutional experience. *Neurol India*, 2006, 54(3): 276-278.
- [12] Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, et al. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*, 2008, 108(2): 210-222.
- [13] Rachinger J, Buslei R, Prell J, et al. Solid haemangioblastomas of the CNS: a review of 17 consecutive cases. *Neurosurg Rev*, 2009, 32(1): 37-47.
- [14] 张国臣, 郭少雷, 吴新建, 等. 脊髓内血管母细胞瘤的显微手术治疗. *中华显微外科杂志*, 2012, 35(3): 250-252.
- [15] 薛湛, 郝淑, 杨俊, 等. 吲哚菁绿术中荧光造影在脊髓血管母细胞瘤手术中的应用. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(7): 667-670.