

颅内血管周细胞肿瘤的治疗进展

王俊* 综述 李巧玉² 审校

江苏大学附属人民医院神经外科 江苏 镇江 212002

摘要: 血管周细胞肿瘤为颅内罕见的一种恶性肿瘤,其术前诊断较困难,治疗效果不理想。本文通过对近年来在该肿瘤的治疗方法上所取得的进展作一综述,以期对临床工作提供指导帮助。

关键词: 血管周细胞肿瘤; 颅内; 治疗

血管周细胞瘤(hemangiopericytoma)为颅内罕见的一种恶性肿瘤,占颅内原发肿瘤的比例 $<1\%$ ^[1],具有术前诊断较困难、手术不易全切除、术后易复发及一定的颅外转移能力等特点,治疗上仍是一个较为棘手的疾病。现对该疾病的治疗进展作一综述。

1 血管周细胞瘤的临床表现

血管周细胞瘤是来源于血管壁周的 Zimmerman 细胞的肿瘤。由 Begg 和 Garret 于 1954 年首次命名^[2],多年来神经外科医师一直将其作为脑膜瘤的一个亚型(血管母细胞瘤型脑膜瘤)来认识。但由于其生物学特性和病理结构与脑膜瘤具有很大差异,具有复发和转移的特性,1993 年 WHO 神经系统肿瘤分类中将其归为脑膜间叶肿瘤。近来免疫化学及基因学研究也发现它不同于脑膜瘤^[3]。颅内该肿瘤的患者临床表现无特异性,主要取决于其发生部位,最常见的为头痛呕吐等颅高压症状。CT 及 MRI 影像上与脑膜瘤很难区分,CT 上表现可同脑膜瘤非常类似,病变位于脑组织外。MRI 表现较为复杂,通常表现为 T₁WI 等或稍低信号,T₂WI 等或稍高信号。肿瘤形态可呈分叶状或瘤周有“蘑菇样”小结节,瘤组织内可见丰富血管流空信号和血窦样结构,有时可见“鹿角样”的血管流空影。多数颅内血管周细胞瘤与硬脑膜关系紧密,可以表现出鼠尾征。肿瘤强化比脑膜瘤更明显,这也能够证明肿瘤的血运较丰富,与血管有着密切关系。术前区分脑膜瘤与颅内血管周细胞瘤比较困难,Chiechi 等^[4]报道血管周细胞瘤更易呈分叶状,与硬脑膜呈窄基连接,未发现颅骨肥大增生及肿瘤内钙化。另有一些文章报道血管周细胞瘤有溶骨

的特性^[5],而且更易于发生在间变性血管周细胞瘤上。Ren 等^[6]发现 CT 灌注可以提供决定性的信息来区分两者。血管周细胞瘤的血容量明显多于脑膜瘤。Liu 等^[7]发现 MRI 在区分两者上具有更进一步作用,血管周细胞瘤的平均最小 ADC 数值明显高于脑膜瘤。但这些检查方法并不能完全区分脑膜瘤与血管周细胞瘤,明确诊断仍需靠手术后肿瘤病理检查。

2 手术治疗

目前手术切除肿瘤仍是该病首选治疗方法,但由于手术切除的程度不同,患者的术后复发时间及存活时间均有明显差别。手术完全切除肿瘤的患者效果明显好于部分切除者。国外有研究更进一步认为全切肿瘤是肿瘤复发时间及存活时间的重要影响因素^[8]。但由于术后肿瘤易复发,复发率随时间延长逐渐升高。对于复发肿瘤,仍建议行二次手术,除非患者病情不允许。有患者甚至进行了四次手术,手术间隔时间分别为 38,35 和 17 个月^[9]。由于该肿瘤血液供应丰富,术中出血量大,术前需做好备血工作。对于位于颅底或体积较大的肿瘤,除术前备血外,术前可行 DSA 检查,应用 ONXY 胶或其它材料栓塞供血动脉,可减少术中出血,甚至可避免出现手术出血多被迫停止手术的情况^[10],并且有报道^[11]术前栓塞肿瘤可以减少手术相关的致残及致死率。Park 等^[10]报道术前还可应用放射治疗,可使肿瘤体积减少,甚至可使得肿瘤易于切除。其治疗的一例血管周细胞瘤患者第一次手术由于术中出血无法控制,被迫仅行部分切除,术后予放射治疗,肿瘤体积明显缩小,二次手术肿瘤出血明显减少使得肿瘤更容易全切。总之,

收稿日期:2015-11-17;修回日期:2016-02-19

作者简介:王俊(1982-),男,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:颅内肿瘤的治疗

为取得治疗效果,手术需尽可能达到肿瘤完全切除的目的。

3 术后放射治疗

由于肿瘤易复发,而多数报道认为术后联合辅助放疗可明显延长复发时间及生存期,目前多主张术后常规行放射治疗,不论是否全切^[12]。Dufour等^[13]研究发现外放射治疗可使局部复发率降低到12.5%,而单纯手术者则高达88%。Guthrie等^[14]报道术后放疗可使得血管周细胞肿瘤复发的平均时间从34个月延长至75个月,平均生存期从62个月延长至92个月。Shiariti等^[15]报道联合肿瘤完全切除和体外放疗,肿瘤复发时间平均比单纯手术者长126.3个月,但不能阻止肿瘤转移。体外放疗剂量多选择50 Gy,通常为50~60 Gy,每天1.8~2.0 Gy^[16]。但也有报道术后放疗对延长生存期无明显帮助,而且放射剂量>50 Gy,反而使患者生存期缩短^[17]。可能是放射剂量过大导致脑水肿等并发症引起。另外立体定向放疗在血管周细胞肿瘤的治疗中也起到明显作用。在一项立体定向放疗治疗复发和残留血管周细胞肿瘤的研究中^[17],肿瘤边缘剂量平均为16.2 Gy,平均随访时间为37.2个月,肿瘤平均控制率为81.3%。但随着随访时间的延长,肿瘤控制率逐渐下降,且增加肿瘤边缘放射剂量至20.5 Gy,并没有明显增加肿瘤控制率,但也未增加放疗相关并发症。Sheehan等^[18]指出立体放疗剂量>15 Gy肿瘤局部控制率可达到80%以上。Kano等^[19]应用相同剂量5年无进展生存率达到89%。总的来说,目前研究显示术后肿瘤放疗还是能明显延长复发时间及生存期的。但由于放疗为局部治疗,不能阻止肿瘤的局部或远处转移,患者在整个治疗过程中仍需要长期随访。另外大剂量放疗可能导致如放射性脑病等并发症,故放射剂量推荐为50 Gy,每天1.8~2.0 Gy。

4 术后化疗

手术及放疗不能完全杜绝血管周细胞肿瘤的转移,而一些研究发现化疗也未显示出明显的效果^[20]。但Chamberlain等人^[21]报道环磷酰胺+阿霉素+长春新碱治疗方案,以及后续 α -干扰素、ICE治疗方案(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷),对颅内复发肿瘤的治疗有帮助。其中阿霉素单独或联合应用可能是最有效的,其参与治疗的12例患者中,有6例患者的病情得到部分或完全缓解。其它化学治疗药物比如环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤

和氮烯唑胺方案可能也有一定的抗肿瘤能力。但由于参与治疗的患者数量偏少,以及这些药物通常联合应用,故目前尚不能基于之前相应研究结果来制定出统一的化学药物治疗方案^[22]。这需要进一步进行临床相关研究。

5 生物治疗

由于对于肿瘤转移没有理想的治疗方法,近年来生物治疗方法进入了研究者的视野。研究发现血管周细胞瘤的肿瘤细胞和血管内皮细胞均表达VEGF(vascular endothelial growth factor, VEGF),但VEGFR1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)、VEGFR2只在内皮细胞过表达,提示自分泌和旁分泌VEGF-VEGFR途径可能参与血管周细胞瘤的生物学活性^[23]。另外还发现血管周细胞瘤和血管性脑膜瘤常过表达PDGFR(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)。Sunitinib是VEGFR、PDGFR和成纤维细胞生长因子的酪氨酸激酶抑制剂,具有抗增殖和抗血管生成的能力。在抗血管生成治疗方面,沙利度胺、 α -干扰素显示出具有使疾病部分缓解或至少达到稳定的作用^[24]。其它一些患者接受酪氨酸激酶抑制剂如索拉非尼、舒尼替尼和达沙替尼作为第一线或序贯治疗药物使用时,能使一部分患者疾病稳定期持续超过6个月,甚至部分患者达到持续缓解^[25-26]。但由于抗血管生成治疗对个别病例效果明显,病例数量少,尚需进一步增加病例数进行临床研究。

6 结论

总之,由于血管外周细胞瘤是颅内恶性肿瘤,属于WHO II级,而间变性肿瘤甚至为WHO III级,治疗需采用综合治疗,手术仍是治疗的首选。对于术后有残留或术后复发的患者,病情许可条件下可再次手术。术前为减少手术出血,可行DSA检查,必要时栓塞肿瘤供血动脉。术后无论是否全切,均应采用术后放疗,有转移的肿瘤患者可以考虑化学治疗以及抗血管治疗。另外由于该肿瘤局部复发及远处转移的特点,长期随访是必须的。

参 考 文 献

- [1] Bastin KT, Mehta MP. Meningeal hemangiopericytoma: defining the role for radiation therapy. *J Neurooncol*, 1992, 14(3): 277-287.
- [2] Begg CF, Garret R. Hemangiopericytoma occurring in the meninges. *Cancer*, 1954, 7(3): 602-606.
- [3] Kabus D, Sidhu GS, Wiczorek RL, et al. Metastatic men-

- ingioma. Hemangiopericytoma or angioblastic meningioma? *Am J Surg Pathol* ,1993 ,17(11) : 1144-1150.
- [4] Chiechi MV , Smirniotopoulos JG , Mena H. Intracranial hemangiopericytomas: MR and CT features. *AJNR Am J Neuroradiol* ,1996 ,17(7) : 1365-1371.
- [5] Cosentino CM , Poulton TB , Esguerra JV ,et al. Giant cranial hemangiopericytoma: MR and angiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* ,1993 ,14(1) : 253-256.
- [6] Ren G , Chen S , Wang Y , et al. Quantitative evaluation of benign meningioma and hemangiopericytoma with peritumoral brain edema by 64-slice CT perfusion imaging. *Chin Med J (Engl)* ,2010 ,123(15) : 2038-2044.
- [7] Liu G , Chen ZY , Ma L ,et al. Intracranial hemangiopericytoma: MR imaging findings and diagnostic usefulness of minimum ADC values. *J Magn Reson Imaging* ,2013 ,38(5) : 1146-1151.
- [8] Rutkowski MJ , Sughrue ME , Kane AJ ,et al. Predictors of mortality following treatment of intracranial hemangiopericytoma. *J Neurosurg* ,2010 ,113(2) : 333-339.
- [9] Guthrie BL , Ebersold MJ , Scheithauer BW ,et al. Meningeal hemangiopericytoma: histopathological features , treatment , and long-term follow-up of 44 cases. *Neurosurgery* ,1989 ,25(4) : 514-522.
- [10] Park BJ , Kim YI , Hong YK ,et al. Clinical Analysis of Intracranial Hemangiopericytoma. *J Korean Neurosurg Soc* ,2013 ,54(4) : 309-316.
- [11] Alén JF , Lobato RD , Gómez PA , et al. Intracranial hemangiopericytoma: study of 12 cases. *Acta Neurochir (Wien)* ,2001 ,143(6) : 575-586.
- [12] Combs SE , Thilmann C , Debus J ,et al. Precision radiotherapy for hemangiopericytomas of the central nervous system. *Cancer* ,2005 ,104(11) : 2457-2465.
- [13] Dufour H , Metellus P , Fuentes S , et al. Meningeal hemangiopericytoma: a retrospective study of 21 patients with special review of postoperative external radiotherapy. *Neurosurgery* ,2001 ,48(4) : 756-762.
- [14] Guthrie BL , Ebersold MJ , Scheithauer BW ,et al. Meningeal hemangiopericytoma: histopathological features , treatment , and long-term follow-up of 44 cases. *Neurosurgery* ,1989 (25) : 514-522.
- [15] Schiaviti M , Goetz P , El-Maghraby H ,et al. Hemangiopericytoma: long-term outcome revisited. *J Neurosurg* ,2011 ,114(3) : 747-755.
- [16] Prado C , Navarro-Martin A , Lucas A ,et al. Adjuvant fractionated radiotherapy after resection of intracranial hemangiopericytoma. *Rep Pract Oncol Radiother* ,2012 ,17(4) : 237-242.
- [17] Veeravagu A , Jiang B , Patil C G , et al. CyberKnife stereotactic radiosurgery for recurrent , metastatic , and residual Hemangiopericytomas. *J Hematology Oncol* ,2011 ;4: 26.
- [18] Sheehan J , Kondziolka D , Flickinger J ,et al. Radiosurgery for treatment of recurrent intracranial hemangiopericytomas. *Neurosurgery* ,2002 ,51(4) : 905-911.
- [19] Kano H , Niranjan A , Kondziolka D ,et al. Adjuvant stereotactic radiosurgery after resection of intracranial hemangiopericytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,2008 ,72(5) : 1333-1339.
- [20] Galanis E , Buckner JC , Scheithauer BW ,et al: Management of recurrent meningeal hemangiopericytoma. *Cancer* ,1998 ,82(10) : 1915-1920.
- [21] Chamberlain MC , Glantz MJ. Sequential salvage chemotherapy for recurrent intracranial hemangiopericytoma. *Neurosurgery* ,2008 ,63(4) : 720-726.
- [22] Wong P , Yagoda A. Chemotherapy of malignant hemangiopericytoma. *Cancer* ,1978 ,41(4) : 1256-1260.
- [23] Park MS , Ravi V , Araujo DM. Inhibiting the VEGF-VEGFR pathway in angiosarcoma , epithelioid hemangioendothelioma , and hemangiopericytoma / solitary fibrous tumor. *Curr Opin Oncol* ,2010 ,22(4) : 351-355.
- [24] Kim DH , Kramer A. Long-term freedom from disease progression with interferon alfa therapy in two patients with malignant hemangiopericytoma. *J Natl Cancer Inst* ,1996 ,88(11) : 764-765.
- [25] Domont J , Massard C , Lassau N , et al. Hemangiopericytoma and antiangiogenic therapy: clinical benefit of antiangiogenic therapy (sorafenib and sunitinib) in relapse malignant hemangiopericytoma / solitary fibrous tumour. *Invest New Drugs* ,2010 ,28(2) : 199-202.
- [26] Peters K , McLendon R , Morse M , et al. Treatment of recurrent intracranial hemangiopericytoma with SRC-related tyrosin kinase targeted therapy. A case report. *Case Rep Oncol* ,2010 ,3(1) : 93-97.