

## . 综 述 .

## 中枢神经系统血管母细胞瘤的诊治进展

赵国杰 刘仁忠

**【摘要】** 血管母细胞瘤是一种较为罕见的中枢神经系统良性肿瘤。它既可散发,亦可作为 von Hippel-Lindau (VHL) 病的一部分出现,约占颅内肿瘤的 2%,占原发性脊髓肿瘤的 2%~10%。影像学检查是术前诊断血管母细胞瘤的重要手段,而最终确诊需要依赖于病理诊断。目前,血管母细胞瘤的主要治疗方法为显微手术,病死率较低,远期手术效果良好。近年来,随着研究的深入,临床对于血管母细胞瘤有了新的认识。本文就中枢神经系统血管母细胞瘤的诊治进展作一综述,为临床诊治血管母细胞瘤提供参考。

**【关键词】** 血管母细胞瘤;中枢神经系统;von Hippel-Lindau (VHL) 病;诊断;治疗

**【文章编号】** 1009-153X(2024)07-0431-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

### Progress in diagnosis and treatment of hemangioblastoma of the central nervous system

ZHAO Guo-jie, LIU Ren-zhong. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**【Abstract】** Hemangioblastoma is a relatively rare benign tumor of the central nervous system. It can occur sporadically or as part of von Hippel-Lindau (VHL) disease, accounting for approximately 2% of intracranial tumors and 2%~10% of primary spinal cord tumors. Imaging examinations are important means for preoperative diagnosis of hemangioblastoma, while the final diagnosis relies on pathological diagnosis. Currently, the main treatment for hemangioblastoma is microsurgery, which has a low mortality rate and favorable long-term surgical outcomes. In recent years, with in-depth research, there have been new insights into hemangioblastoma in clinical practice. This article presents a review of the progress in the diagnosis and treatment of hemangioblastoma of the central nervous system, providing a reference for the clinical diagnosis and treatment of hemangioblastoma.

**【Key words】** Hemangioblastoma; Central nervous system; von Hippel-Lindau (VHL) disease; Diagnosis; Treatment

血管母细胞瘤(hemangioblastomas, HBs)是一种较为罕见的中枢神经系统(central nervous system, CNS)良性肿瘤,可散发,亦可作为 von Hippel-Lindau (VHL)病的一部分。HBs 约占颅内肿瘤的 2%,占原发性脊髓肿瘤的 2%~10%<sup>[1,2]</sup>,最常见于小脑,其次是脊髓和脑干<sup>[3-5]</sup>。近年来,随着研究的深入,临床对于 HBs 有了新的认识。本文就 CNS-HBs 的诊治进展作一综述,为临床诊治 HBs 提供参考。

## 1 流行病学及发病机制

研究表明,CNS-HBs 总发病率为 0.141/10 万,平均发病年龄(47.0±17)岁,多发病人的总体生存率低于单发病人<sup>[6]</sup>。HBs 病人的总存活率因肿瘤部位不同而存在差异,脑干 HBs 病人存活时间明显缩短<sup>[6]</sup>。HBs 一般生长较为缓慢。一项基于 2 500 例 HBs 的研究表明,超过半数(51.0%)HBs 在研究期间停止生长<sup>[7]</sup>。HBs 起源于胚胎发育阻滞的中胚层血管母细

胞<sup>[8]</sup>。HBs 基质细胞可表达短促反应与血管内皮生长因子受体 2,也可分化为造血祖细胞和内皮祖细胞,这些符合 HBs 高度保守的解剖分布<sup>[9]</sup>。VHL 病是一种常染色体显性遗传病,VHL 基因由 3 个外显子上的 854 个核苷酸组成,编码 VHL 蛋白(pVHL)<sup>[10]</sup>。pVHL 广泛表达于全身多种细胞,主要功能是对低氧条件的适应性反应中的作用<sup>[11]</sup>。VHL 基因的突变导致“假缺氧”状态,使缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIF)表达升高,随后 HIF 依赖的基因激活,上调血管生成,将代谢转向糖酵解<sup>[12]</sup>。

## 2 临床特征

临床上,一般将 HBs 分为散发型与 VHL 型。散发型 HBs 临床表现多由肿瘤与瘤周囊肿的占位效应导致。小脑 HBs 常位于小脑皮质的后方(74%)和浅表(68%)<sup>[13]</sup>,多表现为颅内压升高相关症状,其次是小脑相关症状<sup>[14]</sup>。脑干 HBs 通常发生在第四脑室底的尾侧近尖端处(75%)<sup>[8]</sup>,表现为感觉减退、共济失调和吞咽困难。几乎所有的脊髓病变(93%)都位于齿状韧带后面<sup>[15]</sup>,常表现为感觉减退、乏力、反射亢进。VHL 病表现为多个系统合并出现肿瘤,常见的内脏病变有肾癌或肾囊肿、嗜铬细胞瘤、胰腺囊肿

等。肾脏病变多为肾透明细胞癌,其次为嗜铬细胞瘤、肾囊肿<sup>[16]</sup>。视网膜 HBs 多出现于颞侧视网膜和视盘周围,随年龄增加发生视力下降风险随之增高,有失明的可能<sup>[17]</sup>。

### 3 影像学、病理特征

影像学检查是术前诊断 HBs 的重要手段。多数颅后窝 HBs 的 CT 表现为小脑囊性肿块,有典型的毗邻软膜表面的强化结节,约 2/3 伴囊性病变。MRI 显示,结节 T<sub>1</sub> 像为等信号至低信号,囊肿为稍高信号;T<sub>2</sub> 像结节和囊肿均为高信号,可见明显的流空效应;增强后结节明显强化,而囊壁通常不强化<sup>[18]</sup>。脊髓 HBs 的 CT 和 MRI 影像特征与颅后窝 HBs 相似,较大病变可出现脊髓空洞和脊髓水肿<sup>[19]</sup>。HBs 的确诊依赖病理检查,多为红色血管性肿块,由多条异常走形的动脉供血,肿瘤细胞包括肥大细胞、红细胞(髓外造血)、内皮细胞和肿瘤性多边形基质细胞<sup>[20]</sup>。在形态学上,实性 HBs 最常见(47.7%),其次是囊性(26.3%)和囊性附壁结节(21.3%),而由实性和囊性合并组成的最为罕见(4.7%)<sup>[14]</sup>。

### 4 治疗方案

HBs 的治疗方案的制定需要综合肿瘤位置、大小、临床表现、病人一般状态及既往治疗。有症状的 HBs,应积极治疗。

**4.1 术前造影及栓塞** 术前 DSA 或 CTA 有助于明确肿瘤的血管走形及解剖,有效减少术中及术后并发症<sup>[21]</sup>。但术前是否需要栓塞,有不同的看法。有报道指出,术前栓塞不能减少失血量或术后并发症<sup>[22]</sup>;也不能提高切除率,且有并发症风险<sup>[23]</sup>。

**4.2 手术治疗** 有明确症状的 HBs,应积极手术治疗。手术时机的选择十分重要,术前与肿瘤相关的神经症状越不明显,术后功能状况恢复越好<sup>[21]</sup>。手术方式根据肿瘤特征有所不同,囊性病变比较容易切除,囊壁常有瘤结节或多发结节,术中需要仔细寻找,以免遗漏,导致术后复发。实性肿瘤血运丰富,多位于脑干、脊髓等部位,手术难度较高。先沿肿瘤包膜与正常脑组织边界分离肿瘤,然后依次闭塞并切断肿瘤的供血动脉,最后处理回流静脉,以避免肿瘤肿胀而压迫脑组织或造成大出血。实体性肿瘤不能穿刺或者活检,以免发生难以控制的大出血<sup>[24]</sup>。

**4.3 其他治疗** 立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)是治疗 HBs 的一种选择。研究显示, SRS 治疗 2 年内局部控制率为 91%,15 年后下降到

51%<sup>[25]</sup>。目前, SRS 多用于开颅手术难以触及的 HBs 和不能耐受开颅手术的病人,不建议用于无症状的 HBs。随着对 HBs,尤其是 VHL 病的病理生理的研究深入,一些 HBs 的关键信号通路被发现,成为了一种潜在的治疗靶点。研究发现,生长抑素类似物奥曲肽通过 Bax-Caspase-3 通路诱导 VHL 的 HBs 间质细胞发生细胞凋亡<sup>[26]</sup>;而使用盐酸帕佐帕尼治疗不能手术的 CNS-HBs,其临床和影像结果有所改善<sup>[27]</sup>。

### 5 预后

HBs 的预后与病人年龄、身体状况、肿瘤大小、位置密切相关。多数 HBs 手术可治愈,部分病人术后出现暂时性神经功能障碍,绝大多数在几周到半年内恢复<sup>[2]</sup>。肿瘤完全切除后,少数存在复发的可能。术后最常见的颅内并发症是术后出血、脑积水和假性脑膜膨出;最常见的术后感染是肺部感染。术后出血是最常见死因,其次是术后感染<sup>[14]</sup>。显微手术治疗 HBs 的病死率较低,远期手术效果良好,神经功能状态稳定或改善,是有效安全的治疗策略。

### 6 展望

HBs 为一种罕见的良性肿瘤,主要采用显微手术治疗,总体预后良好。术中电生理监测有助于提高手术安全性。由于肿瘤位置、大小及多发的特性,手术依旧面临巨大的挑战。目前,针对 VHL 病的诊断,大多依靠临床表现。随着对于 HBs,尤其是 VHL 病基因及分子生物学研究的深入,基因诊断逐步应用到 VHL 病的诊断之中。对于家族史不详的病人,了解 VHL 病的基因变异可以更好地做出诊断,帮助医生优化病人的治疗方案,提高病人的预后。

**【利益冲突声明】:** 本文不存在任何利益冲突。

**【作者贡献声明】:** 赵国杰负责查阅文献、撰写文章;刘仁忠负责审校文章、最后定稿。

#### 【参考文献】

- [1] RACHINGER J, BUSLEI R, PRELL J, *et al.* Solid haemangioblastomas of the CNS: a review of 17 consecutive cases [J]. *Neurosurg Rev*, 2009, 32(1): 37-48.
- [2] BRUNDL E, SCHODEL P, ULLRICH O W, *et al.* Surgical resection of sporadic and hereditary hemangioblastoma: our 10-year experience and a literature review [J]. *Surg Neurol Int*, 2014, 5: 138.
- [3] LONER RR, GLENN GM, WALTHER M, *et al.* von Hippel-

Lindau disease [J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2059–2067.

[4] VORTMEYER AO, FALKE EA, GLASKER S, *et al.* Nervous system involvement in von Hippel–Lindau disease: pathology and mechanisms [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(3): 333–350.

[5] YOUSEF A, RUTKOWSKI MJ, YALCIN CE, *et al.* Sporadic and Von–Hippel Lindau disease–associated spinal hemangioblastomas: institutional experience on their similarities and differences [J]. *J Neurooncol*, 2019, 143(3): 547–552.

[6] YIN X, DUAN H, YI Z, *et al.* Incidence, prognostic factors and survival for hemangioblastoma of the central nervous system: analysis based on the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 570103.

[7] LONER RR, BUTMAN JA, HUNTOON K, *et al.* Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel–Lindau disease [J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(5): 1055–1062.

[8] WIND JJ, BAKHTIAN KD, SWEET JA, *et al.* Long–term outcome after resection of brainstem hemangioblastomas in von Hippel–Lindau disease [J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(5): 1312–1318.

[9] PARK DM, ZHUANG Z, CHEN L, *et al.* von Hippel–Lindau disease–associated hemangioblastomas are derived from embryologic multipotent cells [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(2): e60.

[10] LATIF F, TORY K, GNARRA J, *et al.* Identification of the von Hippel–Lindau disease tumor suppressor gene [J]. *Science*, 1993, 260(5112): 1317–1320.

[11] NIELSEN SM, RHODES L, BLANCO I, *et al.* Von Hippel–Lindau disease: genetics and role of genetic counseling in a multiple neoplasia syndrome [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2172–2181.

[12] SINGER EA, BRATSLAVSKY G, MIDDELTON L, *et al.* Impact of genetics on the diagnosis and treatment of renal cancer [J]. *Curr Urol Rep*, 2011, 12(1): 47–55.

[13] JAGANNATHAN J, LONER RR, SMITH R, *et al.* Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel–Lindau disease [J]. *J Neurosurg*, 2008, 108(2): 210–222.

[14] KUCHARIC M, JANKOVIC D, SPLAVSKI B, *et al.* Hemangioblastomas of the posterior cranial fossa in adults: demographics, clinical, morphologic, pathologic, surgical features, and outcomes: a systematic review [J]. *World Neurosurg*, 2018, 110: e1049–e1062.

[15] LONER RR, WEIL RJ, WANEBO JE, *et al.* Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel–Lindau disease [J]. *J Neurosurg*, 2003, 98(1): 106–116.

[16] PAPADAKIS GZ, MILLO C, SADOWSKI SM, *et al.* Kidney tumor in a von Hippel–Lindau (VHL) patient with intensely increased activity on 68Ga–DOTA–TATE PET/CT [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(12): 970–971.

[17] WILEY HE, KRIVOSIC V, GAUDRIC A, *et al.* Management of retinal hemangioblastoma in Von Hippel–Lindau disease [J]. *Retina*, 2019, 39(12): 2254–2263.

[18] SHANBHOGUE KP, HOCH M, FATTERPAKER G, *et al.* von Hippel–Lindau disease: review of genetics and imaging [J]. *Radiol Clin North Am*, 2016, 54(3): 409–422.

[19] HUSSAIN I, PARKER WE, BARZILAI O, *et al.* Surgical management of intramedullary spinal cord tumors [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2020, 31(2): 237–249.

[20] VORTMEYER AO, GNARRA JR, EMMERT–BUCK MR, *et al.* von Hippel–Lindau gene deletion detected in the stromal cell component of a cerebellar hemangioblastoma associated with von Hippel–Lindau disease [J]. *Hum Pathol*, 1997, 28(5): 540–543.

[21] TIMONIN SY, KONOVALOV NA. Surgical treatment of intramedullary hemangioblastomas: current state of problem [J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 13(5): 83–94.

[22] LIU Z, LI L, YI Z, *et al.* Biological and clinical impact of central nervous system hemangioblastomas in Chinese patients with von Hippel–Lindau disease: implications for treatment [J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2020, 18: 21.

[23] AMPIE L, CHOY W, LAMANO JB, *et al.* Safety and outcomes of preoperative embolization of intracranial hemangioblastomas: a systematic review [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 150: 143–151.

[24] ASTHAGIRI AR, MEHTA GU, ZACH L, *et al.* Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel–Lindau disease [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(1): 80–86.

[25] SIZDAKHANI S, FELDMAN MJ, PIAZZA MG, *et al.* Somatostatin receptor expression on von Hippel–Lindau–associated hemangioblastomas offers novel therapeutic target [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40822.

[26] MIGLIORINI D, HALLER S, MERKLER D, *et al.* Recurrent multiple CNS hemangioblastomas with VHL disease treated with pazopanib: a case report and literature review [J]. *CNS Oncol*, 2015, 4(6): 387–392.

[27] SADASHIVAMS, ABRAHAM M, KESAVAPISHARADY K, *et al.* Long–term outcome and prognostic factors of intramedullary spinal hemangioblastomas [J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(1): 169–175.

(2022–09–24 收稿, 2024–03–16 修回)