

伽玛刀放射外科治疗神经纤维瘤病Ⅱ型相关 听神经瘤的临床疗效

孙时斌

(首都医科大学附属天坛医院 北京市神经外科研究所 伽玛刀室,北京 100160)

摘要: **目的** 探讨伽玛刀放射外科对神经纤维瘤病Ⅱ型(neurofibromatosis Ⅱ,NF-2)相关听神经瘤的长期临床疗效及其在综合治疗中的作用。**方法** 收集 1994 年 12 月~2008 年 12 月行伽玛刀治疗并随访 1 年以上的 60 例 NF-2 患者,其中男 27 例,女 33 例,年龄 12~59 岁,中位年龄 30 岁。60 例患者的 120 个听神经瘤中,14 个单纯行开颅手术,13 个处于动态观察中,其余 93 个听神经瘤中 74 个单纯行伽玛刀治疗,19 个开颅术后再行伽玛刀治疗。**结果** 中位随访时间为 100 个月(12~245 个月),NF-2 相关听神经瘤的肿瘤控制率为 77%,3、5、10 及 15 年累积肿瘤控制率分别为 96%、94%、80% 及 70%。远期听力保留率为 25%,3、5、10 及 15 年累积听力保留率分别为 89%、81%、47% 及 19%。**结论** 伽玛刀放射外科治疗能长期控制中小体积 NF-2 型相关听神经瘤的生长,但肿瘤控制率及听力保留率低于散发的单侧听神经瘤。Wishart 型较 Gardner 型发展快疗效差,基因表型是影响预后的显著因素。

关键词: 听神经瘤;神经纤维瘤病Ⅱ型;伽玛刀放射外科;随访研究
中图分类号:R764.4

Clinical therapeutic effect of Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas with neurofibromatosis Ⅱ

SUN Shi-bin

(Gamma Knife Center, Beijing Neurosurgical Institute, Affiliated Tiantan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100160, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the long-term clinical outcome of Gamma knife surgery (GKS) for vestibular schwannomas (VS) with neurofibromatosis Ⅱ (NF-2) and the role of GKS in the comprehensive treatment of this tumor. **Methods** 60 patients with NF-2 underwent GKS from Dec. 1994 to Dec. 2008 and followed up for more than one year after GKS were included in our study. Of them, 27 were male and 33 were female. Their age ranged from 12 to 59 years old with a median age of 30. Of 120 VSs in the 60 patients, pure craniotomy, dynamic observation and GKS was applied in 14, 13 and 93 respectively. Of the 93 VSs, pure GKS and GKS after craniotomy was adopted in 74 and 19 respectively. **Results** The follow-up period ranged from 12 to 245 months with a median of 100 months. The tumor control rate of VS with NF-2 was 77%. The cumulative tumor control rates of 3, 5, 10 and 15 years were 96%, 94%, 80% and 70% respectively. The long-term hearing preservation rate was 25%. The cumulative hearing preservation rates of 3, 5, 10 and 15 years were 89%, 81%, 47% and 19% respectively. **Conclusion** GKS has been confirmed to have long-term local tumor control for VSs of small to medium size. However, the tumor control rate and hearing preservation rate of VS with NF-2 were lower than those of unilateral sporadic VS. The therapeutic effect of Wishart type VS is poor due to its rapid progress. Phenotype is the most important factor in predicting the final outcome of GKS for NF-2.

Key words: Vestibular schwannoma; Neurofibromatosis Ⅱ; Gamma knife radiosurgery; Follow-up study

神经纤维瘤病Ⅱ型(Neurofibromatosis Ⅱ,NF-2)^[1-2]是神经皮肤综合征中的一种,NF-2 基因突变导致的常染色体显性遗传疾病。NF-2 在人群中的患病率^[1-3]为 1/(33 000~40 000),发病率为 1/210 000。NF-2 基因^[1-4]被定位于 22 号染色体

作者简介:孙时斌,男,硕士,主任医师。
通信作者:孙时斌,Email:ssbwyl@vip.sina.com

12.2,95%的患者表现为双侧听神经瘤,50%的患者可能形成听神经鞘瘤、脑膜瘤、室管膜瘤、脊髓神经鞘瘤和玻璃体浑浊中的任何一种疾病;皮肤的神纤维膜瘤,主要表现为牛奶咖啡色素斑。而NF-2患者的听神经瘤与散发听神经瘤的病程、治疗措施及远期临床疗效均不相同,本文对伽玛刀放射外科治疗NF-2相关听神经瘤的远期临床疗效及并发症进行研究,并对伽玛刀放射外科在综合治疗NF-2中的地位进一步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1994年12月~2008年12月收集行伽玛刀治疗并随访1年以上的神经纤维瘤病Ⅱ型(neurofibromatosis Ⅱ,NF-2)患者60例。其中男27例(45%),女33例(55%),年龄12~59岁,中位年龄30岁。10例患者有家族史,其中5例患者来自2个家庭。13例患者仅发现双侧的听神经瘤,47例患者并发其他神经鞘瘤或脑膜瘤等肿瘤。根据临床表现和疾病严重程度将NF-2分两型^[5]:①Wishart型:20岁以前发病,临床症状重,病情进展快,除双侧听神经瘤外多伴颅内和椎管内多发占位;②Gardner型:发病年龄较迟,临床症状较轻,伴双侧前庭神经鞘瘤,而相关的颅内肿瘤较少。两型各自的基因改变及预后标准各不相同。本组中30例患者为Gardner轻型患者,30例患者为Wishart重型患者。

1.2 临床资料

60例患者的120个听神经瘤中,14个单纯行开颅手术,13个处于动态观察中,其余93个听神经瘤中74个单纯行伽玛刀治疗,19个开颅术后再行伽玛刀治疗。曾行开颅手术的33侧均伴有不同程度的面瘫,其中的20侧听力均完全丧失,未行开颅手术的87侧均伴不同程度的听力下降。33个听神经瘤开颅术后的听力保留率为42%(13/33);13个听神经瘤因发现时体积小选择动态观察,平均随访时间8年,远期听力保留率39%(5/13)。93个听神经瘤的中位体积为 2.6 cm^3 ($0.056\sim 36.1\text{ cm}^3$)。60例患者接受伽玛刀治疗的平均次数为2次(1~5次),其中19例患者行1次伽玛刀治疗,28例患者2次,9例患者3次,3例患者4次,1例患者5次。

1.3 治疗方法

1994~2000年本院使用的治疗设备为瑞典医科达公司的B型伽玛刀,2000年以后升级为C型伽玛刀,

1996年5月前应用该公司的Kula剂量计划系统规划治疗计划,之后升级为Gamma plan剂量计划系统。中位周边处方剂量13 Gy(10~15 Gy),中位中心剂量28 Gy(16~40 Gy),中位周边处方剂量曲线46%。

1.4 随访及分析

伽玛刀治疗后影像随访全部采用MRI检查,测听和MRI影像随访同步进行,一般要求患者每年都要进行随访,但因经济或身体原因有的患者未严格执行。本研究以肿瘤平均直径改变2 mm(体积改变10%)作为肿瘤体积明显改变的判定标准。本组患者中位随访时间为100个月(12~245个月),其中50例患者随访时间 ≥ 5 年,24例患者随访时间 ≥ 10 年。本文采用SPSS 17.0软件进行数据处理,Kaplan-Meier法计算累积肿瘤控制率和听力保留率,并比较Wishart和Gardner两型患者的疗效, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤控制率

接受伽玛刀治疗的93个听神经瘤中,MRI证实33个瘤灶(35%)体积明显缩小(图1),39个瘤灶(42%)体积无变化,21个瘤灶(23%)体积明显增大,NF-2相关听神经瘤的肿瘤控制率为77%(72/93),3、5、10及15年累积肿瘤控制率分别为96%、94%、80%及70%。其他肿瘤的控制率为80%(81/101)。

2.2 脑神经功能损伤

接受伽玛刀治疗的93个听神经瘤中,23个听力无下降,远期听力保留率为25%(23/93),3、5、10及15年累积听力保留率分别为89%、81%、47%及19%;其中1例Wishart型年轻的女性患者,经过7年的临床观察,尽管双侧听神经瘤体积未见明显增大,但双侧有用听力逐渐丧失,考虑可能与肿瘤细胞侵蚀第Ⅷ脑神经和耳蜗有关。60例患者中,16例(27%)最终双侧听力丧失,21例(35%)单侧听力保留,23例(38%)双侧听力保留。93个听神经瘤中,17个治疗后出现面瘫,面瘫发生率为18%;11个治疗后出现面部麻木或症状加重,三叉神经功能障碍发生率为12%。

2.3 患者病程

从患者最早出现症状起到伽玛刀治疗后最后一次随访止被认为患者的整个病史,60例患者的中位病史为11年(3~38年),其中13例患者在随访期内因病情发展而丧失自理能力或严重残疾,3例患

者死于肿瘤发展。30 例 Wishart 型患者中有 4 例患者(13%)在随访期间病情无发展,26 例患者(87%)病情持续发展;30 例 Gardner 患者中 17 例患者病情无发展(57%),13 例患者(43%)病情持续发展。图 2 可见 Wishart 型及 Gardner 型患者的预后和病情发展有显著的差异($P=0.003$),伴发多个神经鞘瘤或脑膜瘤的年轻 Wishart 型患者病情发展迅速,病程较短,综合治疗亦难以控制,预后远差于 Gardner 型患者。

3 讨论

3.1 伽玛刀放射外科的长期疗效

伽玛刀治疗 NF-2 较早的相关临床报道是 1999 年的 Subach 等^[6]随访研究了接受伽玛刀治疗的 40 例 NF-2 患者的 45 个听神经瘤,平均随访时间 36 个月,有用听力的保留率为 43%,1992 年因技术改进听力保留率提高到 67%,肿瘤控制率为 98%,正常的面神经和三叉神经功能保留率分别为 81% 及 94%。2000 年 Roche 等^[7]报道局部肿瘤控制率为 74%,有用听力保留率为 57%。2003 年 Rowe 等^[8]报道局部肿瘤控制率为 79%,有用听力保留率为 38%,面神经功能障碍发生率为 8%,三叉神经功能障碍发生率为 2%。2007 年匹兹堡大学的 David Mathieu 等^[9]报道 5、10 年和 15 年的肿瘤控制率分别为 85%、81% 和 81%,1、2 年和 5 年的有用听力保留率分别为 73%、59% 和 48%,面神经功能障碍发生率为 8%,三叉神经功能障碍发生率为 4%。2009 年 Phi 等^[10]报道 5 年肿瘤控制率为 66%,5 年有用听力保留率为 33%,并认为周边处方剂量越低、患者年龄越小,则肿瘤控制效果越差。2010 年 Sharma 等^[11]报道 5 年有用听力保留率为 33%。

2014 年初 Mallory 等^[12]报道局部肿瘤控制率 84%,5 年和 10 年的肿瘤控制率分别为 85% 和 80%,有用听力消失的中位时间为 75 个月,认为提高周边处方剂量可能会增加局部肿瘤控制率。

从各中心包括本中心的随访研究结果看,伽玛刀放射外科治疗 NF-2 相关听神经瘤的局部肿瘤控制率为 70% ~ 87.5%,有用听力保留率为 25% ~ 66.7%。均明显低于散发的听神经鞘瘤,但作为综合治疗的一部分可以控制 NF-2 患者局部肿瘤发展并延缓病程发展。

3.2 影响因素

患者越年轻,生长的肿瘤数目越多,肿瘤体积越大,伽玛刀治疗的肿瘤控制率越低,病程也越短,Mathieu^[9]和 Phi^[10]等均有阐述。本组病例的经验显示患者的基因表型是影响伽玛刀疗效的显著因素,Wishart 重型患者 GKS 治疗后远期发生肿瘤进展的比例远高于 Gardner 轻型患者,从长期疗效看 Wishart 重型 NF-II 患者明显差于 Gardner 轻型患者。其原因在于 Wishart 重型 NF-II 患者病情进展迅速,肿瘤生长快且多,侵袭脑神经,自然病程短,目前的显微外科手术和放射外科治疗仅能对局部肿瘤起到一定的控制作用,并不能控制整体病情的发展;而 Gardner 轻型患者病情发展缓慢,肿瘤数目少,目前的显微外科手术和放射外科治疗能起到很好的控制作用。

3.3 与散发性听神经瘤的区别

本中心曾报道^[13]伽玛刀治疗散发性听神经瘤的长期肿瘤控制率为 90%,文献报道一般为 90% ~ 98%;本中心报道^[13]散发性听神经瘤的听力保留率为 71%,文献报道一般为 52% ~ 83%。因此,无论肿瘤控制率还是听力保留率,NF-2 患者都远差于单侧散发的听神经瘤患者。且两者的影响因素也不相同,周边处方剂量的高低(12 ~ 15 Gy)、肿瘤体积的

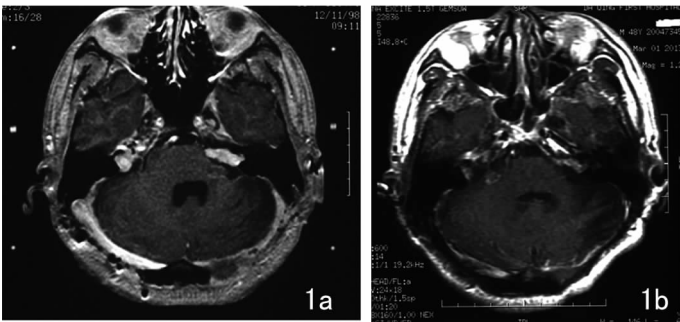


图 1 Gardner 轻型患者左侧听神经鞘瘤显微外科术后,双侧同时伽玛刀治疗,周边剂量均 12 Gy 1a: 伽玛刀定位图; 1b: 14 年后随访 MRI 显示双侧肿瘤明显萎缩,控制良好

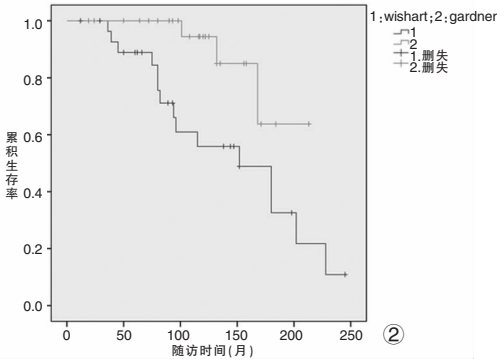


图 2 Wishart 型和 Gardner 型患者最终生存结局比较

大小及治疗方式等均不是显著的影响因素,基因表型是决定 NF-2 疗效和病情进展的显著因素。

3.4 NF-2 的治疗策略

NF-2 患者伴发的肿瘤通常沿神经呈蔓状结节样生长,并吞噬或浸润蜗神经,致残致死率高,处置复杂,需要显微外科手术、伽玛刀放射外科治疗、随访观察及某些抗肿瘤血管生成类药物^[14]的综合治疗。尽管大部分 NF-2 患者的听力都不可避免地逐渐下降,但伽玛刀治疗可以对局部中小体积肿瘤或术后残留、复发的肿瘤起到较好的控制生长作用。Gardner 轻型患者双侧听神经瘤在接受显微外科手术和伽玛刀放射外科的综合治疗或单纯的伽玛刀放射外科治疗后,MRI 的长期随访显示肿瘤控制良好,从而终止 Gardner 轻型患者的自然病程。对于 Wishart 重型患者,虽然不能阻止病情的迅速发展,但通过控制局部肿瘤生长可起到一定的抑制作用。

NF-2 患者治疗策略的选择,一般要决定于病情进展程度、局部肿瘤体积及患者对双侧有用听力保护的意愿等。对于新发现的双侧听神经瘤患者,经过临床观察后发现听力下降更明显的一侧或肿瘤明显进展的一侧应首先予以治疗。大体积肿瘤或伴有明显的颅高压症状首选显微外科手术,中小体积肿瘤或术后残留肿瘤可考虑伽玛刀治疗。对于早期发现的 NF-2 患者,分次伽玛刀治疗颅内中小体积肿瘤,既可以控制病情发展,又可以避免多次开颅手术。但对于 Wishart 重型患者,需要包括显微外科手术和伽玛刀放射外科等在内的综合治疗。

伽玛刀放射外科治疗能长期控制中小体积神经纤维瘤病 2 型相关听神经瘤及其他肿瘤的生长,可终止轻型患者的发展病程,可延长重型患者的发展病程,维持良好的生活质量。但肿瘤控制率及听力保留率低于散发的单侧听神经瘤。Wishart 型患者较 Gardner 型患者病情发展迅速,且治疗疗效差,基因表型是影响预后的显著因素。

参考文献:

[1] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,1998.
Wang ZC. Neurosurgery[M]. Wuhan: Hubei Science and Technology Press,1998.

[2] 李龄. 听神经瘤[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.
Li L. Vestibular schwannoma[M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2002.

[3] 严明,陈万涛,何荣根. Ⅱ型神经纤维瘤病分子遗传学研究进展[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2005, 3(3):251-254.

Yan M, Chen WT, He RG. Research advances in molecular genetics of neurofibromatosis type 2[J]. China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,2005, 3(3):251-254.

[4] 冯娟,夏寅. Merlin 蛋白与Ⅱ型神经纤维瘤病[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009, 33(4):222-225.

Feng J, Xia Y. Moesin ezrin radixin-like protein and neurofibromatosis 2[J]. International Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,2009, 33(4):222-225.

[5] Evans DG, Trueman L, Wallace A, et al. Genotype/phenotype correlations in type 2 neurofibromatosis (NF2): evidence for more severe disease associated with truncating mutations[J]. J Med Genet,1998,35(6):450-455.

[6] Subach BR, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of acoustic neuromas associated with neurofibromatosis Type 2[J]. J Neurosurg, 1999,90(5):815-822.

[7] Roche PH, Regis J, Pellet W, et al. Neurofibromatosis type 2. Preliminary results of gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas[J]. Neurochirurgie,2000,46(4):339-353.

[8] Rowe JG, Radatz MW, Walton L, et al. Clinical experience with gamma knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2003,74(9):1288-1293.

[9] Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2:an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates[J]. Neurosurgery,2007,60(3):460-468.

[10] Phi JH, Kim DG, Chung HT, et al. Radiosurgical treatment of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2[J]. Cancer,2009,115(2):390-398.

[11] Sharma MS, Singh R, Kale SS, et al. Tumor control and hearing preservation after Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2[J]. J Neuro Oncol,2010, 98(2):265-270.

[12] Mallory GW, Pollock BE, Foote RL, et al. Stereotactic radiosurgery for neurofibromatosis 2—associated vestibular schwannomas: toward dose optimization for tumor control and functional outcomes[J]. Neurosurgery,2014,74(3):292-300.

[13] Sun S, Liu A. Long-term follow-up studies of gamma knife surgery with a low margin dose for vestibular schwannoma[J]. J Neurosurg (Suppl),2012,117:57-62.

[14] Eminowicz GK, Raman R, Conibear J, et al. Bevacizumab treatment for vestibular schwannomas in neurofibromatosis type two: report of two cases, including responses after prior gamma knife and vascular endothelial growth factor inhibition therapy[J]. J Laryngol Otol,2012,126(1):79-82.

(收稿日期:2018-12-17)

本文引用格式:孙时斌. 伽玛刀放射外科治疗神经纤维瘤病Ⅱ型相关听神经瘤的临床疗效[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019,25(1):24-27. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201901005

Cite this article as: SUN Shi-bin. Clinical therapeutic effect of Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas with neurofibromatosis Ⅱ[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019,25(1):24-27. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201901005