

# 非典型性脑膜瘤研究进展

姜海涛 综述 张健\* 费昶 审校

临沂市人民医院神经外科, 山东 临沂 276003

**摘要:**非典型性脑膜瘤是 WHO II 级脑膜瘤, 其性质介于良性脑膜瘤和恶性脑膜瘤之间。近年来关于非典型性脑膜瘤的研究有了较大的进展。目前关于非典型性脑膜瘤发现常染色体 22q, 1p, 6q 等的缺失以及 1q, 9q, 12q, 等染色体的扩增, 核增殖标记物 Ki67 (MIB-1)、细胞凋亡相关蛋白、生长因子等在非典型性脑膜瘤的发生及复发中有重要作用。临床影像学表现有助于做出诊断, 而明确诊断主要依靠组织病理学检查。手术切除是主要的治疗手段, 其他的治疗措施还包括立体定向放射治疗、外部照射放射治疗、低分次立体定向放射疗法等。

**关键词:**非典型性脑膜瘤; 遗传学; 分子生物学; 诊断; 治疗

1993 年 WHO 将 1979 年脑瘤分类进行修正, 提出非典型性脑膜瘤 (atypical meningioma, AM), 2000 年及 2007 年 WHO 神经肿瘤分类中将 AM 定为 II 级<sup>[1]</sup>, 生物学行为介于良性脑膜瘤 (benign meningioma, BM) 和恶性脑膜瘤 (malignant meningioma, MM) 之间。AM 的发病率较低, 虽然不同学者和机构间对新标准修订后的 AM 发病率报道有很大差异, 但一般认为 AM 占脑膜瘤总数的 5% ~ 7%<sup>[2]</sup>。近年来 AM 在基础与临床研究有了很大进展, 现综述如下。

## 1 遗传及分子生物学研究进展

脑膜瘤中最常见的基因改变发生在常染色体 22q。在染色体 22q 上包含 II 型神经纤维瘤病基因 (NF2)、基质金属蛋白酶组织抑制因子 3 (TIMP3) 基因等多种重要基因; NF2 基因定位在染色体 22q12 位点, 其突变在所有级别的脑膜瘤中均有发现, 但 NF2 基因突变的频率在不同的 WHO 分级的脑膜瘤中大致相等, 被认为可能是一个重要的肿瘤发生早期信号, 而不是恶性变相关的变化信号。TIMP3 基因定位在染色体 22q12 上, TIMP3 基因甲基化在所有级别的脑膜瘤中均有发现, 相比较 NF2 基因, 它与脑膜瘤的侵袭性进展有关<sup>[3]</sup>。新发现的 miRNA-145 在 AM 中表达下调, 并负性调节肿瘤细胞的生长, 减缓增值、促进凋亡<sup>[4]</sup>。

除 22 号染色体外, 1p、6q、9p、10q、14q、18q 染色体的缺失以及 1q、9q、12q、15q、17q、20q 染色体的获得或扩增均与非典型性脑膜瘤有关<sup>[4-6]</sup>。细胞骨架蛋白 DAL-1 基因位于染色体 18p11、18p

32 上, 属于细胞骨架 4.1 蛋白家族 (包括 4.1R、4.1N、4.1G、4.1B), 其编码蛋白 4.1B 在多数脑膜瘤中都有蛋白表达下调现象, 被认为是一种早期的肿瘤进展相关信号<sup>[7]</sup>。在对 4.1 蛋白进行的过程中还发现了与 4.1B 蛋白密切相关的其他肿瘤抑制蛋白如 14-3-3 蛋白、肺癌肿瘤抑制物 1 (TSLC-1) 蛋白等。14-3-3 蛋白是一个脑中含量相当丰富的蛋白家族, 具有分子伴侣和衔接蛋白的功能, 最新研究证实侵袭性脑膜瘤中 14-3-3 蛋白的某些亚型表达降低<sup>[8]</sup>。TSLC-1 蛋白在非典型性脑膜瘤中表达减少; 将 TSLC-1 蛋白导入到肿瘤细胞中有明显的生长抑制现象<sup>[9]</sup>。在染色体 14q32 区域的印记基因 MEG3 被认为是脑膜瘤的抗增殖因子, 可能与脑膜瘤的进展有关<sup>[10]</sup>。14 号染色体上另一个重要的基因 N-myc 下游调节基因 2 (NDRG2) 在非典型性和未分化型脑膜瘤中表达明显下调<sup>[11]</sup>。1 号染色体缺失在所有的脑膜瘤中均有报道, 目前认为 1p36 缺失者有更高的复发率<sup>[12]</sup>。相反 1q 的获得也被证实与非典型性脑膜瘤的无进展生存期缩短有关<sup>[4]</sup>。

至今为止还未发现非典型性脑膜瘤相对特异的生物活性指标, 目前应用较多的是核增殖标记物 Ki67 (MIB-1), 它在非典型性脑膜瘤的标记指数为 1.90% ~ 9.30%, 在 BM 和 MM 分别为 1.00% ~ 1.35% 和 5.60% ~ 19.5%<sup>[13, 14]</sup>。其他的增殖相关标记物如核分裂激素及拓扑异构酶 2, 他们的表达与 MIB-1 标记指数密切相关<sup>[15]</sup>, 但标记指数是否与肿瘤分型存在相关性仍有争议。其它在脑膜

收稿日期: 2012-09-18; 修回日期: 2012-12-18

作者简介: 姜海涛 (1986-), 男, 住院医师, 在读硕士研究生, 主要从事神经系统肿瘤学研究。

\* 通讯作者: 张健 (1966-), 男, 主任医师, 博士、研究生导师, 主要从事神经系统肿瘤学及功能神经外科学研究。

瘤的进展和复发中有重要作用的物质还包括细胞凋亡相关蛋白(p53, p21WAF1, 和 p27Kip1)<sup>[16]</sup>、生长因子(转化生长因子 $\alpha$ 、 $\beta$ 和血小板源性生长因子)<sup>[17]</sup>、组织蛋白酶B、尿激酶纤溶酶原激活剂(uPA)、uPAR、孕酮受体PR等。而新发现的骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)被认为对AM的诊断及复发有较高的价值<sup>[18]</sup>。

关于非典型性脑膜瘤的分子发病机制的研究还较少。用基因芯片分析技术可以发现非典型性脑膜瘤的基因表达图谱和良性脑膜瘤有明显差异,发现生长激素受体、胰岛素样生长因子受体II型、胰岛素样生长因子结合蛋白7、内皮素受体A、中期因子蛋白MK、激素调节相关基因EAR-2及组织蛋白酶K等在非典型性脑膜瘤中过表达,而转录因子NM23抑制基因RAD、细胞周期生长抑制和凋亡介质BCR、细胞增殖抑制物JUN-B等的表达在非典型性脑膜瘤中相对于良性脑膜瘤表达下调<sup>[19]</sup>。在细胞信号水平,目前发现的信号通路主要有 $\beta$ -连环蛋白信号通路( $\beta$ -catenin Signal pathway)和刺猬蛋白信号通路(Hedgehog-GLI)。 $\beta$ 连环蛋白及E钙蛋白在非典型性脑膜瘤中较良性脑膜瘤相比低表达且与侵袭程度相关<sup>[20]</sup>;刺猬信号通路中的增殖相关基因表达产物如分泌磷酸蛋白1(SPP1)、胰岛素样生长因子2(IGF2)与侵袭性AM有关<sup>[21]</sup>。

## 2 影像学研究进展

依靠临床症状与体征难以将非典型性脑膜瘤与良性脑膜瘤鉴别开来,一些影像学表现有助AM诊断,主要有肿瘤边界不清、脑脊液环征(或黑环征)不完整或消失、肿瘤内囊变以及蘑菇征等;蘑菇征最早由New作为一种恶性脑膜瘤的CT征象提出,继而发现MRI T1加权像增强成像也能显示此征象,表现为一个球形肿瘤沿脑表面向肿瘤周围有较厚的翳状结构伸出达2.5 cm或以上,肿瘤边缘不光整、有分叶并伴有一个或多个瘤结节<sup>[33]</sup>。以后,蘑菇征对AM和MM的诊断意义得到了很多作者的肯定<sup>[22]</sup>。

除了CT、MRI,一些新的影像学技术在脑膜瘤的诊断中被越来越多的学者尝试,包括MR光谱学(MR spectroscopy, MRS)、弥散加权MR成像(Diffusion-weighted MR, DWMR)、正电子成像术(Positron emission tomography, PET)等。脑膜瘤MR光谱学研究发现胆碱/肌酸比值、脂质/胆碱比值在不同级

别的脑膜瘤中有明显的差异性<sup>[23]</sup>。弥散加权MR成像通过评估一些表观弥散系数,也可以提示脑膜瘤的分级<sup>[24]</sup>。通过PET观察到氟脱氧葡萄糖在高级别的肿瘤中高度聚集<sup>[25]</sup>。这些新的影像学研究发现将会在不久的将来为诊断带来新思路,但由于新技术还处在研究阶段,各种新的成像方式还需要作进一步分析。

## 3 病理诊断进展

1993年WHO将脑膜瘤分类进行修正并提出非典型性脑膜瘤,2000年WHO将脑膜瘤分成I、II、III级,2007年WHO对诊断标准作了进一步修改,提出非典型性脑膜瘤的病理诊断标准,其中有丝分裂率是最重要的,即每10个高倍视野下至少有4个有丝分裂相,在没有其他特征的情况下就可以诊断,其他的征象有细胞密集、核大而细胞质较少的小细胞、明显突出的核仁、片状或弥漫性生长和区域性坏死,在有丝分裂指数不增高的情况下,至少有其他5种征象中的3种才能诊断为非典型性脑膜瘤<sup>[22,26]</sup>,2007年WHO中枢神经系统肿瘤分类中沿用了这一标准。

脑浸润是组织学上肿瘤细胞侵入皮层下,通常产生胶质增生反应,脑浸润不是WHO分类的标准<sup>[26]</sup>,但是脑浸润与次全切和高复发率有关,伴有组织学上脑浸润的良性脑膜瘤其临床过程与非典型性脑膜瘤相似,故有人认为有脑浸润者应视为非典型性脑膜瘤<sup>[22]</sup>。

## 4 治疗进展

关于手术切除肿瘤,许多研究中心认为全切除术可单独作为II级脑膜瘤治疗的首选<sup>[27]</sup>。但是最近的研究结果显示单独采用全切除术结果较差。Aghi和他的同事分析了108例非典型性脑膜瘤治疗结果,5年局部复发率,即使是Simpson I级也甚至达到41%<sup>[28]</sup>。尤其是侵袭静脉窦、颅底等解剖部位者,术后往往复发率更高<sup>[29]</sup>。由于非典型性脑膜瘤手术后复发率高,许多学者推荐早期放射治疗<sup>[28,30]</sup>。通常情况下给予非典型性脑膜瘤次全切除术病人辅助性放射治疗。对于采取全切除术的病人,有些人提倡放射治疗<sup>[30,31]</sup>,但也有人建议观察<sup>[27]</sup>并将放射治疗做为复发后的补救措施。

新的治疗措施还包括:立体定向放射治疗(Stereotactic radiosurgery, SRS)、外部照射放射治疗(External beam radiation therapy, EBRT)、低分次立体定向放射疗法(Hypofractionated stereotactic radiation ther-

apy, HFSRT)等<sup>[32]</sup>。对非典型脑膜瘤关于立体定向放射治疗的报道,在很大程度上是在肿瘤残余或复发的治疗上,其中大部分是后者。外部照射放射治疗被肿瘤放射治疗组和欧洲癌肿研究治疗机构应用在非典型性脑膜治疗的Ⅱ期临床试验中。低分次立体定向放射疗法通常采用光子治疗更大、定位更准的脑膜瘤,它可能减少脑膜瘤治疗后水肿的发病率。

## 5 展望

目前脑膜瘤的诊断已较为简单明确,但诊断非典型性脑膜瘤大多还是依据病理检验,对其研究仍处于探索阶段,不同研究机构的实验结果差异很大,已发现的多基因位点的突变以及大量分子生物学改变还需要大量的实验论证,新的影像学技术还处在发展阶段,或许能够在不久的将来为非典型性脑膜瘤的诊断提供有价值的诊断依据。

## 参 考 文 献

- [1] Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61(3): 215-225.
- [2] Joseph Wiemels, Margaret Wrensch, Elizabeth B, et al. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*, 2010, 99(3): 307-314.
- [3] Barski D, Wolter M, Reifenger G, et al. Hypermethylation and transcriptional downregulation of the TIMP3 gene is associated with allelic loss on 22q12.3 and malignancy in meningiomas. *Brain Pathol*, 2010, 20(3): 623-631.
- [4] Kliese N, Gobrecht P, Pachow D, et al. MiRNA-145 is downregulated in atypical and anaplastic meningiomas and negatively regulates motility and proliferation of meningioma cells. *Oncogene*, 2012 Oct 29. doi: 10.1038/onc.2012.468.
- [5] Gabeau-Lacet D, Engler D, Gupta S, et al. Genomic profiling of atypical meningiomas associates gain of 1q with poor clinical outcome. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(10): 1155-1165.
- [6] Krupp W, Holland H, Koschny R, et al. Genome-wide genetic characterization of an atypical meningioma by singlenucleotide polymorphism array-based mapping and classical cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 184(2): 87-93.
- [7] Nunes F, Shen Y, Niida Y, et al. Inactivation patterns of NF2 and DAL-1/4.1B (EPB41L3) in sporadic meningioma. *Cancer Genet Cytogenet*, 2005, 162(2): 135-139.
- [8] Liu Y, Tian RF, Li YM, et al. The expression of seven 14-3-3 isoforms in human meningioma. *Brain Res*, 2010, 1336(8): 98-102.
- [9] Surace EI, Lusi E, Murakami Y, et al. Loss of tumor suppressor in lung cancer-1 (TSLC1) expression in meningioma correlates with increased malignancy grade and reduced patient survival. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63(10): 1015-1027.
- [10] Zhang X, Gejman R, Mahta A, et al. Maternally expressed gene 3, an imprinted noncoding RNA gene, is associated with meningioma pathogenesis and progression. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2350-2358.
- [11] Lusi EA, Watson MA, Chicoine MR, et al. Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7121-7126.
- [12] Ruiz J, Martinez A, Hernandez S, et al. Clinicopathological variables, immunophenotype, chromosome 1p36 loss and tumour recurrence of 247 meningiomas grade I and II. *Histol Histopathol*, 2010, 25(3): 341-349.
- [13] Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, et al. Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1 and p27KIP1 expression in benign, atypical and anaplastic meningiomas. *Hum Pathol*, 2001, 32(9): 970-975.
- [14] Sandberg D, Edgar M, Resch L, et al. MIB-1 staining index of pediatric meningiomas. *Neurosurgery*, 2001, 48(3): 590-597.
- [15] Konstantinidou AE, Korkolopoulou P, Kavantzis N, et al. Mitosin, a novel marker of cell proliferation and early recurrence in intracranial meningiomas. *Histol Histopathol*, 2003, 18(1): 67-74.
- [16] Mantle RE, Lach B, Delgado MR, et al. Predicting the probability of meningiomas recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *J Neurosurg*, 1999, 91(3): 375-383.
- [17] Nagashima G, Asai J, Suzuki R, Fujimoto T. Different distribution of c-myc and MIB-1 positive cells in malignant meningiomas with reference to TGFs, PDGF and PgR expression. *Brain Tumor Pathol*, 2001, 18(1): 1-5.
- [18] Lin CK, Tsai WC, Lin YC, et al. Osteopontin predicts the behaviour of atypical meningioma. *Histopathology*, 2012, 60(2): 320-325.
- [19] Watson M, Gutmann DH, Peterson K, et al. Molecular characterization of human meningiomas by gene expression profiling using high-density oligonucleotide microarrays. *Am J Pathol*, 2002, 161(2): 665-672.
- [20] Wrobel G, Roerig P, Kokocinski F, et al. Microarray-based gene expression profiling of benign, atypical and anaplastic meningiomas identifies novel genes associated with meningioma progression. *Int J Cancer*, 2005, 114(2): 249-256.
- [21] Laurendeau I, Ferrer M, Garrido D, et al. Gene expression profiling of the Hedgehog signaling pathway in human meningiomas. *Mol Med*, 2010, 16(7-8): 262-270.

- [22] 张健、朱树干、孟斌等. 非典型性脑膜瘤 26 例. 中华外科杂志, 2006, 44 (22): 1569-1570.
- [23] Buhl R, Nabavi A, Wolff S, et al. MR spectroscopy in patients with intracranial meningiomas. Neurol Res, 2007, 29 (1): 43-46.
- [24] Nagar VA, Ye JR, Ng WH, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. AJNR, 2008, 29 (6): 1147-1152.
- [25] Ghodsian M, Obrzut SL, Hyde CC, et al. Evaluation of metastatic meningioma with 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose PET/CT. Clin Nucl Med, 2005, 30 (11): 717-720.
- [26] Whittle IR, Smith C, Navoo P, et al. Meningiomas. The Lancet, 2004, 363 (9420): 1535-1543.
- [27] Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, et al. Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria. Neurosurg Focus, 2008, 24 (5): E3.
- [28] Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without post-operative radiation. Neurosurgery, 2009, 64: 6-56.
- [29] Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, et al. Anatomic Location Is a Risk Factor for Atypical and Malignant Meningiomas. Cancer, 2011, 117 (6): 1272-1278.
- [30] Hug EB, Devries A, Thornton AF, et al. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. J Neurooncol, 2000, 48 (2): 151-160.
- [31] Harris AE, Lee JYK, Omalu B, et al. The effect of radiosurgery during management of aggressive meningiomas. Surg Neurol, 2003, 60 (4): 298-305.
- [32] Combs SE, Schulz-Ertner D, Debus J, et al. Improved correlation of the neuropathologic classification according to adapted world health organization classification and outcome after radiotherapy in patients with atypical and anaplastic meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81 (5): 1415-1421.
- [33] New PF, Hesselink JR, O'Carroll CP, et al. Malignant meningiomas: CT and histologic criteria, including a new CT sign. Am J Neuro-radiol, 1982, 3 (3): 267-276.

## 脑转移瘤的治疗现状

王喜旺<sup>1</sup> 杨华堂<sup>1</sup> 综述 周定标<sup>2</sup> 审校

1. 邯郸市中心医院神经外科, 河北 邯郸 056001

2. 中国人民解放军总医院神经外科, 北京 100000

**摘要:** 脑转移瘤是中枢神经系统的常见疾病, 发病率逐年增加, 主要治疗措施有手术、化疗、立体定向放射治疗、全脑放射治疗及靶向药物治疗等。对于颅内单发或数量较少的转移灶, 患者一般情况好和颅内病灶控制状况满意情况下, 手术切除和立体定向照射是重要局部治疗手段, 并辅以化疗。对于颅内多发性转移, 尤其是一般情况差或颅内病灶弥散难以控制情况下, 全脑放疗仍是最基本的治疗方法, 也可辅以化疗。对于多发转移瘤也可尝试采用手术治疗, 但应严格掌握手术指征及评估术后病情进展。

**关键词:** 脑转移瘤; 手术; 化疗; 放射治疗; 靶向药物治疗

近年来脑转移瘤 (brain metastases, BM) 的发病率明显增加, 20% ~ 40% 恶性肿瘤患者会发生颅内转移。大多数脑转移瘤患者预后较差, 约 50% 患者死于颅内神经转移瘤而不是颅外肿瘤<sup>[1]</sup>。脑转移瘤的原发灶最常见的为肺癌, 其次为乳腺癌和黑色素瘤等, 脑转移瘤可为单发或多发, 以多发较为常见。目前脑转移瘤的治疗措施有手术治疗、化

学药物治疗、立体定向放射治疗、全脑放射治疗及靶向药物治疗等, 但并没有形成规范化的治疗模式, 本文就目前对脑转移瘤的治疗情况做一综述。

### 1 脑转移瘤的相关治疗措施

#### 1.1 手术治疗

手术治疗分为根治性切除和姑息性切除。手术的目的在于切除病灶, 迅速缓解由脑水肿、瘤卒

收稿日期: 2012-09-07; 修回日期: 2012-01-31

作者简介: 王喜旺 (1983-), 男, 医师, 硕士, 主要从事神经系统肿瘤的临床研究。