

197.

- [22] Mohile NA. How I treat glioblastoma in older patients [J]. J Geriatr Oncol, 2016, 7(1):1-6.
- [23] Rao S, Salins N, Deodhar J, et al. Developing a comprehensive cancer specific geriatric assessment tool [J]. Indian J

Cancer, 2015, 52(1):94-97.

- [24] Magnuson A, Allore H, Cohen HJ, et al. Geriatric assessment with management in cancer care: Current evidence and potential mechanisms for future research [J]. J Geriatr Oncol, 2016, 7(4):242-248.

## 非典型脑膜瘤的诊断与治疗

黄涛, 彭雍 综述 蒋宇钢\* 审校

中南大学湘雅二医院神经外科, 湖南 长沙 410011

**摘要:** 非典型脑膜瘤是脑膜瘤中一种特殊类型, WHO 分级 II 级, 复发率高。该病的诊断主要取决于病理学检查, 其中脑组织受侵犯 (Brain Invasion) 已确定可作为独立的一条病理学诊断标准。该病的治疗主要以手术为主, 放射及药物治疗为辅。其中放射治疗现不仅包括外照射放射治疗、多次性立体定向放射治疗和立体定向放射外科, 还包括粒子疗法。药物治疗则主要针对于复发或难治性脑膜瘤。但非典型脑膜瘤术后是否需常规辅助放射治疗目前仍有争议。

**关键词:** 非典型脑膜瘤; 诊断; 治疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.018

### 1 介绍

脑膜瘤为颅内常见肿瘤之一, 美国 2015 年颁布的统计数据显示: 脑膜瘤约占所有成人神经系统肿瘤的 36.4%, 且好发于 65 岁及以上人群, 女性居多, 发病率约 10 万分之 7.86<sup>[1]</sup>。2007 年世界卫生组织分类系统将脑膜瘤分为三类, 即: 良性脑膜瘤 (WHO I 级)、非典型脑膜瘤 (WHO II 级) 和恶性或间变型脑膜瘤 (WHO III 级), 其中非典型脑膜瘤 (Atypical Meningiomas, AMs) 性质介于良性脑膜瘤 (WHO I 级) 与恶性脑膜瘤 (WHO III 级) 之间, 约占脑膜瘤总数的 15% ~ 20%<sup>[2]</sup>。因非典型脑膜瘤复发率较高, 全切术后的 5 年复发率高达 40%<sup>[3]</sup>, 而受到学者们的关注。到目前为止, 对于非典型脑膜瘤的病理诊断标准及相关治疗有了一定进展, 对于 AMs 全切术后是否需行放疗的问题上也有不少争议。此文针对这些方面查阅了最近的相关文献, 为非典型脑膜瘤诊断与相关治疗作一综述。

### 2 诊断

非典型脑膜瘤的诊断虽在 CT 或磁共振等影像

学上有所提示, 但仍依据病理学检查。2007 年最新且正式的 WHO 神经系统肿瘤的分级明确了非典型脑膜瘤的病理学诊断标准, 即有下列 3 条指标中的任何 1 条: (1) 有丝分裂数  $\geq 4/10$  HPF (high-power fields) 或  $2.5/\text{mm}^2$ ; (2) 具有下列 5 项组织学特征中的 3 项或以上: ①薄膜结构; ②细胞增生活跃; ③核仁显著; ④具有高核浆比的小细胞; ⑤局灶自发性坏死; (3) 肿瘤侵犯脑组织<sup>[4,5]</sup>。其中脑组织受侵犯 (Brain invasion) 这一标准之前一直被认为不是一个正式的诊断 AMs 的病理学标准<sup>[5]</sup>。但不少研究已证实其与脑膜瘤的复发及预后密切相关<sup>[6,7]</sup>。最新的 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分级概要也保留了“脑组织受侵犯”这一诊断标准, 并明确指出: 和“有丝分裂数  $\geq 4/10$  HPF”这一诊断标准一样, “脑组织受侵犯”也可单独诊断非典型脑膜瘤<sup>[8]</sup>。

### 3 治疗

#### 3.1 手术

目前手术切除仍然是非典型性脑膜瘤的首选

收稿日期: 2016-11-28; 修回日期: 2017-01-27

作者简介: 黄涛 (1990-), 男, 住院医师, 在读硕士研究生, 主要从事颅内肿瘤方面的研究。彭雍 (1985-), 男, 主治医师, 博士, 主要从事脑肿瘤的基础与临床研究。

通信作者: 蒋宇钢 (1960-), 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 脑血管病、功能神经外科及颅脑肿瘤。

治疗方式,肿瘤全切可降低其复发,提高患者生存期<sup>[9, 10]</sup>。手术切除程度也被认为是决定非典型性脑膜瘤预后的重要因素<sup>[10]</sup>。现普遍接受 Simpson (1957) 的脑膜瘤切除术分类法<sup>[11]</sup>来评定手术切除程度,即:Simpson I:彻底切除脑膜瘤及其附着的硬脑膜、受侵的颅骨;Simpson II:彻底切除肿瘤,并电灼肿瘤附着的硬脑膜,但不切除硬脑膜及受侵的颅骨;Simpson III:彻底切除肿瘤,但不切除也不电灼肿瘤附着的硬脑膜及受侵的颅骨;Simpson IV:部分切除肿瘤;Simpson V:仅对肿瘤行活组织检查。但现在临床研究上对于全切的标准应该划分在 Simpson 哪一级上却并不统一。其中,有的学者认为肿瘤全切应严格划分为 Simpson I 级<sup>[3]</sup>,有的则认为 Simpson I - II 级<sup>[10, 12]</sup>,还有的则认为 Simpson I - III 级<sup>[7, 13-15]</sup>都应该包括,但总体而言,还是主张应包含 Simpson I-III 级<sup>[5]</sup>,即没有残留的实体肿瘤,而肿瘤部分切除则划分在 Simpson IV - V 级。

### 3.2 放射治疗

查阅现有的文献报道,对非典型脑膜瘤实施放疗多是因为肿瘤术后残留或复发以及术后的常规辅助治疗。其中涉及到的放疗方法主要包括传统的外照射放射治疗<sup>[7, 16]</sup>(Conventional external beam radiotherapy)、多次性立体定向放射治疗(Fractionated stereotactic radiotherapy)以及发展迅速且研究较多的立体定向放射外科<sup>[16, 17]</sup>(Stereotactic radiosurgery)(包括伽玛刀、射波刀等)。另外,还有一种新型放射治疗方法,即粒子疗法<sup>[18]</sup>,它包括了质子疗法<sup>[19, 20]</sup>,碳离子放疗等。

而对于 AMs 术后是否需常规行放射性治疗这一问题上,有两种不同的观点。支持的一方, Aizer 等人<sup>[13]</sup>回顾分析了 1997 年至 2011 年间确诊的 91 例非典型脑膜瘤患者,发现辅助放射治疗能减少非典型脑膜瘤的复发,并建议手术中已达到全切的患者(Simpson I-III 级)仍应该考虑术后辅助放射治疗。另外, Bagshaw 等人<sup>[21]</sup>也回顾了 59 例在 1991 至 2014 年曾接受治疗的非典型脑膜瘤患者,发现仅仅接受手术治疗的患者肿瘤无局部复发控制率(Local control, LC)为 50%,而手术联合放疗治疗的则有 92%。总的来说,支持术后常规行放疗治疗的学者们,主要考虑到术后放疗可以降低肿瘤复发率,且再次复发的肿瘤容易进一步恶化,治疗上更加棘手等。

而反对一方的学者虽然有些还是赞同 AMs 全

切术后行辅助放疗是可以减低复发率,但认为放疗并没有显著提高无进展生存率(Progression free survival, PFS)和总体生存率(Overall survival, OS),并不影响非典型脑膜瘤的预后<sup>[22]</sup>,由此认为术后若证实有肿瘤残余,才建议行放疗,否则以密切观察为主。Sun 等人<sup>[7]</sup>的研究认为:当非典型脑膜瘤术中全切除后,若进一步行外放射治疗,或许能延缓复发,但其不影响无进展生存期及总体生存率,建议全切术后继续观察,放疗建议用于肿瘤复发的患者。同年, Sun 等人又对非典型脑膜瘤术中部分切除的患者进行了研究分析,指出行外照射治疗或立体定向放射治疗能提高肿瘤控制率和延缓进展,但若肿瘤有自发性坏死,这种作用或许会被削弱<sup>[16]</sup>。另外, Hardesty 等人<sup>[12]</sup>回顾性分析了巴罗神经病学研究所近 20 年来 228 例非典型脑膜瘤患者也显示术后放疗无法提高 PFS。Lee 等相关学者的研究中<sup>[14]</sup>,发现全切术后(Simpson I-III 级)放疗与不放疗两组的肿瘤复发率分别为 11.8% 和 16.7%,分析显示辅助放疗没有显著减少复发率( $p = 1.00$ ),而对于部分切除的非典型脑膜瘤患者来说,两组的复发率分别为 91% 与 20% ( $p = 0.0016$ )。但是对于术中完成切除肿瘤的患者来说没有显著改善预后,同时还指出对于年龄大于 55 岁,病理检查中注明有丝分裂的患者,就算术中达到全切肿瘤,也推荐术后行辅助性放疗。另外, 2015 年发表的一篇荟萃分析中,作者在 PubMed/MEDLINE 上检索了 1984 ~ 2012 年间与单独行全切术治疗或全切术联合辅助放疗非典型脑膜瘤相关的文献,最终分析整合了 14 篇回顾性研究中的原始数据,最终发现术后行放射治疗能降低肿瘤复发的风险,并提高局部控制率。但整合的数据表明术后行放疗对生存率的影响少甚至没有影响<sup>[23]</sup>。

### 3.3 药物治疗

美国国立综合癌症网络(NCCN)2011 年颁布的中枢神经系统肿瘤的诊疗指南<sup>[24]</sup>中推荐可选用的脑膜瘤治疗药物有 3 种,即羟基脲(hydroxyurea)、 $\alpha$ -2 $\beta$  干扰素(interferon alpha-2B)和生长抑素类似物(Somatostatin analogue)。但查阅最新 2015 年 NCCN 诊疗指南,里面并未提及脑膜瘤的药物治疗,可见这三类药物的疗效仍无法确定。例如:奥曲肽(octreotide)(一种生长抑素类似物)在治疗脑膜瘤方面, 2011 与 2014 年两项 II 期临床试验<sup>[25, 26]</sup>虽表示其的耐受性好,但相关指标无法提示奥曲肽在

治疗上有效。

但对于脑膜瘤的药物治疗方面仍在不断研究中。其中包括相应受体的抑制剂在治疗上的运用。原因是多年来发现脑膜瘤患者中表皮生长因子受体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR)<sup>[27]</sup>、血小板源性生长因子及其受体 (Platelet-derived growth factor (PDGF) and its receptors (PDGFR))<sup>[28]</sup> 和血管内皮生长因子受体 (Vascular endothelial growth factor, VEGFR)<sup>[29, 30]</sup> 均有过度表达。但两项单组 II 期临床研究先后指出 EGFR 抑制剂埃罗替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)<sup>[27]</sup>, 和 PDGFR 抑制剂伊马替尼 (imatinib)<sup>[28]</sup> 均对于复发脑膜瘤的作用不大。而 2015 年一项前瞻性、多中心的单组 II 期临床试验, 最终指出对于复发型非典型脑膜瘤或恶性脑膜瘤患者, 舒尼替尼是有效的<sup>[30]</sup>。舒尼替尼 (sunitinib) 是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 作用于脑膜瘤上丰富的血管内皮生长因子受体和血小板源生长因素受体。之所有有效, 可能与其同时抑制两种受体有关, 这还待进一步研究。2012 年一项回顾性研究也证实了贝伐单抗 (一种针对血管内皮生长因子的抗血管生成药物) 耐受性好, 可以考虑用在放疗或手术难以治疗的脑膜瘤患者中。当然, 仍要求前瞻研究来验证其治疗非典型脑膜瘤的安全及有效性<sup>[31]</sup>。

此外, 考虑 70% 的脑膜瘤患者有孕激素受体的表达, 且脑膜瘤患者中女性所占比率大, 因此使得孕激素受体拮抗剂治疗脑膜瘤成为可能。其中米非司酮 (Mifepristone) 就是一种合成的孕激素拮抗剂。最新 2015 年一项针对米非司酮治疗不可切除的脑膜瘤的多中心、前瞻性、随机双盲 III 期临床对照研证实了该药良好的耐受性, 作者使用 Kaplan-Meier 生存分析方法分析了 80 例实验组 (服用米非司酮组) 与 84 例对照组 (使用安慰剂组) 的总体生存率 (Overall survival, OS) 和无进展生存率 (Failure-free survival, FFS), 并未发现明显差异, 由此得出此药并不能治疗脑膜瘤的结论<sup>[32]</sup>。

在联合用药的研究中, 2012 年 Preusser Matthias 就在对曲贝替定 (trabectedin) 的一项试验研究中, 分别单独以及联合羟基脲、顺铂、阿霉素放在多种脑膜瘤的原代细胞培养中, 利用药敏检测等方式观察药物对细胞的影响。最终发现曲贝替定有强大的抗脑膜瘤的活性, 并且能增强其他药物的抗脑膜瘤活性, 如羟基脲等。基于这些发现, 给一恶性脑

膜瘤患者使用曲贝替丁, 患者的临床症状有改善。然而此药使用 5 个周期后因药物副反应被叫停。目前结果虽提示曲贝替定或许对于侵袭性脑膜瘤患者来说是一种很有前途的新的治疗方式, 但接下来仍需要前瞻性临床试验来评估其疗效<sup>[33]</sup>。

#### 4 结论与展望

非典型脑膜瘤的病理学诊断方面, 脑组织受侵犯 (Brain Invasion) 已确定可作为独立的一条病理学诊断标准。当脑膜瘤术后病理学检查诊断为非典型脑膜瘤时, 需引起医师的重视, 应该结合患者基本情况、手术情况及病理学检查结果综合判断。若术中能全切肿瘤 (Simpson I - III 级), 对于术后是否行常规辅助性放疗, 可以综合考虑如年龄、有丝分裂数等相关因素, 如果年龄大于 55 岁, 病理检查中注明有丝分裂者, 应该推荐术后行辅助放疗, 否则以密切随访为主; 若术中仅为部分切除 (Simpson IV - V 级), 则建议术后常规行放射治疗, 以降低复发率。此外, 虽然有较多药物可以考虑用来治疗复发或难治性脑膜瘤, 如: 舒尼替尼、贝伐单抗, 或者多种药物的联合用药, 但药物的疗效、安全性以及专门针对非典型脑膜瘤的药物治疗仍待进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008 - 2012 [J]. Neuro Oncol, 2015, 17: iv1-iv62.
- [2] Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas [J]. The Lancet Neurology, 2006, 5 (12): 1045-1054.
- [3] Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation [J]. Neurosurgery, 2009, 64 (1): 56-60.
- [4] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [J]. Acta Neuropathol, 2007, 114 (2): 97-109.
- [5] Jenkinson MD, Weber DC, Haylock BJ, et al. Atypical meningioma: current management dilemmas and prospective clinical trials [J]. J Neurooncol, 2015, 121 (1): 1-7.
- [6] Champeaux C, Dunn L. World Health Organization grade II meningiomas [J]. Acta Neurochir (Wien), 2016, 158 (5): 921-929.
- [7] Sun SQ, Kim AH, Cai C, et al. Management of atypical cranial meningiomas, part 1: predictors of recurrence and the

- role of adjuvant radiation after gross total resection [ J ]. *Neurosurgery*, 2014, 75 ( 4 ) : 347-354.
- [ 8 ] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary [ J ]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 ( 6 ) : 803-820.
  - [ 9 ] Hammouche S, Clark S, Wong AH, et al. Long-term survival analysis of atypical meningiomas : survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment [ J ]. *Acta Neurochir ( Wien )*, 2014, 156 ( 8 ) : 1475-1481.
  - [ 10 ] Zaher A, Abdelbari Mattar M, Zayed DH, et al. Atypical meningioma : a study of prognostic factors [ J ]. *World Neurosurg*, 2013, 80 ( 5 ) : 549-553.
  - [ 11 ] Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957, 20 ( 1 ) : 22-39.
  - [ 12 ] Hardesty DA, Wolf AB, Brachman DG, et al. The impact of adjuvant stereotactic radiosurgery on atypical meningioma recurrence following aggressive microsurgical resection. *J Neurosurg*, 2013, 119 ( 2 ) : 475-481.
  - [ 13 ] Aizer AA, Arvold ND, Catalano P, et al. Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro Oncol*, 2014, 16 ( 11 ) : 1547-1553.
  - [ 14 ] Lee KD, DePowell JJ, Air EL, et al. Atypical meningiomas : is postoperative radiotherapy indicated [ J ]? *Neurosurg Focus*, 2013, 35 ( 6 ) : 1-6.
  - [ 15 ] Wang WH, Lee CC, Yang HC, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Atypical and Anaplastic Meningiomas [ J ]. *World Neurosurg*, 2016, 87 : 557-564.
  - [ 16 ] Sun SQ, Cai C, Murphy RK, et al. Management of atypical cranial meningiomas, part 2 : predictors of progression and the role of adjuvant radiation after subtotal resection [ J ]. *Neurosurgery*, 2014, 75 ( 4 ) : 356-363.
  - [ 17 ] Mori Y, Tsugawa T, Hashizume C, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for atypical and malignant meningiomas [ J ]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 116 : 85-89.
  - [ 18 ] Combs SE, Kessel K, Habermehl D, et al. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors and tumors of the skull base [ J ]. *Acta Oncol*, 2013, 52 ( 7 ) : 1504-1509.
  - [ 19 ] McDonald MW, Plankenhorn DA, McMullen KP, et al. Proton therapy for atypical meningiomas [ J ]. *J Neurooncol*, 2015, 123 ( 1 ) : 123-128.
  - [ 20 ] Combs SE, Welzel T, Habermehl D, et al. Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and 68Ga-DOTATOC-PET [ J ]. *Acta Oncol*, 2013, 52 ( 3 ) : 514-520.
  - [ 21 ] Bagshaw HP, Burt LM, Jensen RL, et al. Adjuvant radiotherapy for atypical meningiomas [ J ]. *J Neurosurg*, 2016 : 1-7.
  - [ 22 ] Jenkinson MD, Waqar M, Farah JQ, et al. Early adjuvant radiotherapy in the treatment of atypical meningioma [ J ]. *J Clin Neurosci*, 2016, 28 : 87-92.
  - [ 23 ] Hasan S, Young M, Albert T, et al. The role of adjuvant radiotherapy after gross total resection of atypical meningiomas [ J ]. *World Neurosurg*, 2015, 83 ( 5 ) : 808-815.
  - [ 24 ] Brem SS, Bierman PJ, Brem H, et al. Central nervous system cancers [ J ]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9 ( 4 ) : 352-400.
  - [ 25 ] Simo M, Argyriou AA, Macia M, et al. Recurrent high-grade meningioma : a phase II trial with somatostatin analogue therapy [ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73 ( 5 ) : 919-923.
  - [ 26 ] Johnson DR, Kimmel DW, Burch PA, et al. Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma [ J ]. *Neuro Oncol*, 2011, 13 ( 5 ) : 530-535.
  - [ 27 ] Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma [ J ]. *J Neurooncol*, 2010, 96 ( 2 ) : 211-217.
  - [ 28 ] Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas ( North American Brain Tumor Consortium study 01 - 08 ) [ J ]. *Neuro Oncol*, 2009, 11 ( 6 ) : 853-860.
  - [ 29 ] Preusser M, Hassler M, Birner P, et al. Microvascularization and expression of VEGF and its receptors in recurring meningiomas : pathobiological data in favor of anti-angiogenic therapy approaches [ J ]. *Clin Neuropathol*, 2012, 31 ( 5 ) : 352-360.
  - [ 30 ] Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma [ J ]. *Neuro Oncol*, 2015, 17 ( 1 ) : 116-121.
  - [ 31 ] Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab [ J ]. *J Neurooncol*, 2012, 109 ( 1 ) : 187-193.
  - [ 32 ] Ji Y, Rankin C, Grunberg S, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma : SWOG S9005 [ J ]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 ( 34 ) : 4093-4098.
  - [ 33 ] Preusser M, Spiegel-Kreinecker S, Lotsch D, et al. Trabectedin has promising antineoplastic activity in high-grade meningioma [ J ]. *Cancer*, 2012, 118 ( 20 ) : 5038-5049.