

复发脑膜瘤治疗的新进展

何磊 综述 于书卿 审校

首都医科大学附属北京天坛医院,北京 100070

摘要:本文就复发脑膜瘤治疗的方案选择及近年来的研究进展进行综述。再次手术及放射治疗仍为复发脑膜瘤的一线治疗选择,对各级复发脑膜瘤,再次手术能有效增加患者的长期生存率,而术后辅以放疗可能进一步使患者获益。影像随访在某些复发情况下也可作为首选。目前还没有药物被证明对复发脑膜瘤有效,但多种具有潜在疗效的药物正在试验中。磁共振引导下激光消融治疗(MR-LITT)和永久性碘-125植入近距离放射治疗方法也在进一步研究中。

关键词:复发脑膜瘤;手术治疗;放射治疗;药物治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.019

脑膜瘤是颅内最常见的原发性肿瘤之一,占所有颅内肿瘤的13%~26%^[1],占神经外科医生治疗的颅内病变的36%^[2]。虽然大多数的脑膜瘤都是良性肿瘤,并且通过手术切除能得到治愈,但是肿瘤复发的情况仍不少见,在长期随访15年后,即使在所谓的完全切除的肿瘤中,仍有高达60%的肿瘤复发^[3]。同时随着人们预期寿命的增加,复发脑膜瘤患者的数量将会越来越多。为复发脑膜瘤患者制定可行的治疗策略,是神经外科医生的责任和义务。本文从随访、手术治疗、放射治疗、药物治疗等方面探讨复发脑膜瘤治疗策略的选择。

1 脑膜瘤的分类与分级

目前WHO对脑膜瘤的分类与分级仍然主要基于肿瘤的组织学特征,2016年最新的分类标准将脑膜瘤分为了15个亚型,包括WHO I级脑膜瘤9种,WHO II级和WHO III级各3种。其中WHO II级脑膜瘤包括脊索样型、透明细胞型和非典型,乳头型、横纹肌样型和间变型则归为WHO III级^[4]。目前治疗方法的制定仍然主要基于脑膜瘤的WHO分级,尤其是考虑在初次切除肿瘤后是否需要行术后辅助放疗时。对于WHO I级脑膜瘤一般单独的肿瘤全切已经足够,术后辅助放疗仅适用术后残留活性肿瘤^[5];WHO III级脑膜瘤在切除肿瘤后辅助放疗是必要的,并且这能明显延长患者的无进展生存期和总体存活率^[3];而对于全切的WHO II级脑膜瘤是否需要行术后辅助放疗仍有一定争议^[6-8],

但越来越多的临床工作者倾向于术后行辅助放疗。虽然现有的WHO分类和分级方法具有预后价值,但它也存在缺点,例如亚型定义的不明确和易于主观判断的分类标准,并且即使是在同一级别的脑膜瘤中,肿瘤之间也存在相当的异质性,这可能会对个体化治疗方案的制定带来一定的限制。

Sahm F等发现,基于DNA甲基化的6种脑膜瘤分类在临床上能获得更多同质组,并且具有比WHO分类更高的预测肿瘤复发和预后的能力。与WHO分类相比,个体联合DNA甲基化分类能更准确地识别在WHO I级脑膜瘤患者中的疾病进展高风险者,以及WHO II级脑膜瘤患者中复发风险较低者($P=0.0096$)。这种分类方法对于将脑膜瘤患者分为术后仅观察或需要辅助放疗组可能非常有用^[9]。未来,基于DNA甲基化的肿瘤分类可能引领脑膜瘤诊断和治疗方案的制定。

2 预测因子

目前已经知晓的复发预测因子有:年龄、性别、Simpson分级、WHO分级、肿瘤位置、Ki67指数、P53表达、雌激素受体表达、术后是否行辅助放疗、端粒酶逆转录酶(TERT)启动子突变、DMD基因失活等。Sahm F等在对252名患者的队列研究中发现,在有或无TERT启动子突变患者群的中位进展期分别为10.1个月及179.0个月。在这份研究报告中,TERT启动子突变较之WHO分级在预测肿瘤进展期方面更加优秀,并且具有TERT启动子突变的脑膜瘤有更高的复发风险^[10]。DMD基因参与

收稿日期:2019-02-15;修回日期:2019-06-02

作者简介:何磊(1993-),男,硕士,住院医师,研究方向:颅脑肿瘤研究。

通信作者:于书卿(1964-),男,博士,主任医师,教授,研究方向:颅脑肿瘤及脑血管病研究。邮箱:yushuqingtyy@163.com。

编码肌营养不良蛋白和肌营养不良症相关, Juratli TA 等发现 DMD 基因失活的侵袭性或高级别脑膜瘤具有更差的临床结果, 并且与 TERT 改变在预测不良结果方面是相互独立的^[11]。在预测脑膜瘤进展、复发方面, 基因学似乎具有更好的准确性。

3 复发脑膜瘤治疗的选择

脑膜瘤复发常常发生在 WHO II 级和 III 级脑膜瘤中, WHO I 级脑膜瘤也有小部分复发。有研究表明, 在 10 年之后, 大约有 10% 的 WHO I 级、30~40% 的 WHO II 级、50~90% 的 WHO III 级脑膜瘤复发或进展^[12, 13]。面对肿瘤复发患者, 如何选择治疗措施是神经外科医生难以避免的问题。下面将从几个方面浅谈复发脑膜瘤的治疗选择。

3.1 影像诊断随访

对于之前病理证实的 WHO I 级脑膜瘤, 无症状的小复发灶可考虑定期随访, 可以在发现复发后第 6 个月和第 12 个月各进行一次增强 MRI 检查以评估肿瘤变化情况, 若无明显变化以后每年复查一次 MRI, 若变化明显则应采取进一步措施。而对于 WHO II 级和 III 级脑膜瘤, 则不建议仅观察随访。

3.2 立体定向放射治疗与再次手术

3.2.1 立体定向放射治疗 立体定向放射治疗是治疗复发脑膜瘤的首选之一, 包括立体定向放射外科 (stereotatic radiosurgery, SRS) 和分次立体定向放射治疗 (stereotatic radiotherapy, SRT), 其治疗颅内脑膜瘤的有效性和安全性已在许多短期和中期随访研究中得到证实。对于小的复发灶 (一般认为肿瘤最大直径 < 3 cm), 单独使用放射治疗能获得不错的治疗效果。对于侵袭性 I 级和 II 级复发脑膜瘤立体定向放射治疗能获得有效的局部控制, 而对 III 级脑膜瘤效果不佳^[14]。之前已经经过立体定向放射治疗的复发脑膜瘤患者再次接受 SRS 或 SRT 也似乎是可行的, 并具有良好的临床结果和可接受的毒性反应^[15]。SRT 时, 肿瘤位置与无进展生存期 (PFS) 可能有关 (与大脑镰旁脑膜瘤相比, 颅底或凸面脑膜瘤的 PFS 更好)^[16]。对于小的复发病灶, 立体定向放射治疗的副作用 (放射性坏死、脑积水等) 总体是轻微的, 但是也有文献报道因放射性坏死或脑积水而需要手术干预的案例, 因此事先告知患者及家属立体定向放射治疗的风险是十分必要的。

3.2.2 再次手术和术后辅以放疗 对于多数复发脑膜瘤, 再次手术是一线选择。有学者认为在通

常情况下复发性脑膜瘤的再次手术不会增加术后并发症的风险, 并且复发性脑膜瘤切除的 Simpson 分级与进一步的肿瘤复发相关性较差。所以, 在对可能具有手术挑战性的病变进行手术时, 应考虑到在显微外科手术期间遗留的肿瘤对复发性脑膜瘤再次复发的预后价值较低^[17]。对于幕上非颅底复发脑膜瘤, 伴有认知改变和肿瘤涉及矢状面中间三分之一的患者有更高的并发症发生率, 但再次手术仍可以使患者获得不错的长期生存率^[18]。对于复发性颅底脑膜瘤, 再次手术具有挑战性, 并且并发症发生率较高, 但即使这样, 依据患者自身情况选择再次手术切除肿瘤仍可为患者提供良好的长期生存率^[19]。对于复发性高级别脑膜瘤, 手术治疗依旧有着重要作用^[20]。内镜下经鼻入路是复发性颅面脑膜瘤可考虑的手术方法, 并且术前血管内栓塞动脉有助于显著降低肿瘤的血管分布^[21]。对于术后是否需要辅助放疗, WHO II 级和 WHO III 级脑膜瘤再次手术后辅助放疗是很有必要的。此外 NRG 肿瘤学 RTOG 0539 的第一份临床结果报告支持术后辅助放疗用于甚至无论切除范围如何的复发 WHO I 级脑膜瘤^[22]。

3.3 药物治疗

药物治疗仅在手术和放疗策略已无法继续有效进行时开展。研究表明羟基脲、替莫唑胺、伊立替康、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、干扰素- α 、生长抑素类似物、米非司酮、伊马替尼 + 厄洛替尼 + 吉非替尼联合化疗等的疗效非常有限^[23]。Snakada 等发现 VEGFR-2 (血管内皮细胞生长因子受体 2) 的表达与 WHO 分级密切相关, 并且 VEGFR-2 阳性脑膜瘤患者的 PFS 显著缩短^[24]。此外 Kaley TJ 的研究表明 VEGFR-2 抑制剂舒尼替尼在复发性非典型或恶性脑膜瘤患者中具有一定活性^[25], 一些小规模非对照研究也表明 VEGFR 抑制剂贝伐单抗能够改善复发脑膜瘤患者的总体无进展生存期^[26]。曲贝替定 (trabectedin) 目前主要用于脂肪肉瘤或平滑肌肉瘤患者的治疗, 欧洲癌症研究和治疗机构 (European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC) 在 2015 开始了一项评估曲贝替定用于复发的 II ~ III 级恶性脑膜瘤的随机试验, 试验结果还未知。研究表明肿瘤介导的免疫抑制可能促进许多恶性肿瘤的进展。癌细胞的细胞程序性死亡 - 配体 1 (Programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 的表达抑制宿主的免疫监视功能可能是该

机制的一部分。因此,PD-L1抑制剂可能是一种有效针对表达PD-L1肿瘤的药物。但是Johnson在其研究中却发现在58例脑膜瘤中仅有4例检测出了PD-L1的表达,这表明PD-L1抑制剂可能在治疗复发脑膜瘤中的适用性是有限的^[27]。

3.4 其它治疗

随着磁共振热成像技术的发展,磁共振引导下激光消融治疗(MR-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy, MR-LITT)复发性脑膜瘤成为了可能,有研究已初步证实MR-LITT用于治疗复发脑膜瘤的安全性和实用性,并且用于辅助开放性手术有多种优势。但这些结果仍然需要进一步的随机对照研究来证实^[28-30]。

对于复发性非典型或恶性脑膜瘤患者,有研究表明,肿瘤切除后永久性碘-125植入近距离放射治疗可作为一种选择。然而,这种方法的并发症发生率相对较高,包括放射性坏死、伤口愈合不良、脑室积水等^[31, 32]。

4 总结与展望

目前对于复发脑膜瘤的治疗,再次手术和放射治疗仍然为一线选择。我们对再次手术和放射治疗也有了越来越深入的研究,但是还有许多问题需要继续努力。再次手术和放射治疗的选择不仅取决于患者疾病本身,还需要考虑患者的耐受情况、自身诉求、经济情况等多方面。虽然药物治疗的选择非常多样化,也有不少具有潜在疗效的药物正在试验中,但目前没有一个被证明是系统有益的。所以当手术治疗和放射治疗无法运用于复发脑膜瘤或其疗效不佳时,疾病的治疗将变得更加棘手。近来,脑膜瘤分子基因研究取得了相当的成就,复发脑膜瘤的本质也得到了进一步的揭示,未来基于脑膜瘤分子基因的诊断和治疗可能给广大患者带来更多的希望。

参 考 文 献

[1] Marosi C, Hassler M, Roessler K, et al. Meningioma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 67 (2): 153-171.

[2] Karsy M, Azab MA, Abou-Al-Shaar H, et al. Clinical potential of meningioma genomic insights: a practical review for neurosurgeons [J]. Neurosurg Focus, 2018, 44 (6): E10.

[3] Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review [J]. J Neurosurg, 2015, 122 (1): 4-23.

[4] 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.

- [5] Noel G, Renard A, Valery C, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cerebral meningiomas [J]. Cancer Radiother, 2001, 5 (3): 217-236.
- [6] Cho M, Joo JD, Kim IA, et al. The Role of Adjuvant Treatment in Patients with High-Grade Meningioma [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2017, 60 (5): 527-533.
- [7] Graffeo CS, Leeper HE, Perry A, et al. Revisiting Adjuvant Radiotherapy After Gross Total Resection of World Health Organization Grade II Meningioma [J]. World Neurosurg, 2017, 103: 655-663.
- [8] Park HJ, Kang HC, Kim IH, et al. The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma [J]. J Neurooncol, 2013, 115 (2): 241-247.
- [9] Sahn F, Schrimpf D, Stichel D, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (5): 682-694.
- [10] Sahn F, Schrimpf D, Olar A, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma [J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108 (5): doi: 10.1093/jnci/djv377. Print 2016 May.
- [11] Jurali TA, McCabe D, Nayyar N, et al. DMD genomic deletions characterize a subset of progressive/higher-grade meningiomas with poor outcome [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136 (5): 779-792.
- [12] Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas [J]. Lancet Oncol, 2016, 17 (9): e383-391.
- [13] Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on meningiomas [J]. Oncologist, 2011, 16 (11): 1604-1613.
- [14] Mattozo CA, De Salles AA, Klement IA, et al. Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas [J]. J Neurosurg, 2007, 106 (5): 846-854.
- [15] Lin AJ, Hui C, Dahiya S, et al. Radiologic Response and Disease Control of Recurrent Intracranial Meningiomas Treated With Reirradiation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 102 (1): 194-203.
- [16] Lubgan D, Rutzner S, Lambrecht U, et al. Stereotactic radiotherapy as primary definitive or postoperative treatment of intracranial meningioma of WHO grade II and III leads to better disease control than stereotactic radiotherapy of recurrent meningioma [J]. J Neurooncol, 2017, 134 (2): 407-416.
- [17] Schipmann S, Schwake M, Sporns PB, et al. Is the Simpson Grading System Applicable to Estimate the Risk of Tumor Progression After Microsurgery for Recurrent Intracranial Meningio-

- ma [J] ? World Neurosurg , 2018 , 119 : e589 - e597 .
- [18] Magill ST , Dalle Ore CL , Diaz MA , et al . Surgical outcomes after reoperation for recurrent non-skull base meningiomas [J] . J Neurosurg , 2018 ; 1 - 9 .
- [19] Magill ST , Lee DS , Yen AJ , et al . Surgical outcomes after reoperation for recurrent skull base meningiomas [J] . J Neurosurg , 2018 ; 1 - 8 .
- [20] Bi WL , Prabhu VC , Dunn IF . High-grade meningiomas : biology and implications [J] . Neurosurg Focus , 2018 , 44 (4) : E2 .
- [21] Shin M , Shojima M , Kondo K , et al . Endoscopic Endonasal Craniofacial Surgery for Recurrent Skull Base Meningiomas Involving the Pterygopalatine Fossa , the Infratemporal Fossa , the Orbit , and the Paranasal Sinus [J] . World Neurosurg , 2018 , 112 : e302 - e312 .
- [22] Rogers L , Zhang P , Vogelbaum MA , et al . Intermediate-risk meningioma : initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539 [J] . J Neurosurg , 2018 , 129 (1) : 35 - 47 .
- [23] Le Rhun E , Taillibert S , Chamberlain MC . Systemic therapy for recurrent meningioma [J] . Expert Rev Neurother , 2016 , 16 (8) : 889 - 901 .
- [24] Nakada S , Sasagawa Y , Tachibana O , et al . The clinicopathological analysis of receptor tyrosine kinases in meningiomas : the expression of VEGFR-2 in meningioma was associated with a higher WHO grade and shorter progression-free survival [J] . Brain Tumor Pathol , 2019 , 36 (1) : 7 - 13 .
- [25] 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 .
- [26] Franke AJ , Skelton Iv WP , Woody LE , et al . Role of bevacizumab for treatment-refractory meningiomas : A systematic analysis and literature review [J] . Surg Neurol Int , 2018 , 9 : 133 .
- [27] Johnson MD . PD-L1 expression in meningiomas [J] . J Clin Neurosci , 2018 , 57 : 149 - 151 .
- [28] Eichberg DG , VanDenBerg R , Komotar RJ , et al . Quantitative Volumetric Analysis Following Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Ablation of Cerebellar Metastases [J] . World Neurosurg , 2018 , 110 : e755 - e765 .
- [29] Ivan ME , Diaz RJ , Berger MH , et al . Magnetic Resonance-Guided Laser Ablation for the Treatment of Recurrent Dural-Based Lesions : A Series of Five Cases [J] . World Neurosurg , 2017 , 98 : 162 - 170 .
- [30] Millesi M , Wolfsberger S . Magnetic Resonance-Guided Laser Ablation : A Viable Treatment Alternative for Recurrent Meningioma [J] ? World Neurosurg , 2017 , 99 : 779 - 781 .
- [31] Magill ST , Lau D , Raleigh DR , et al . Surgical Resection and Interstitial Iodine-125 Brachytherapy for High-Grade Meningiomas : A 25-Year Series [J] . Neurosurgery , 2017 , 80 (3) : 409 - 416 .
- [32] Ware ML , Larson DA , Sneed PK , et al . Surgical resection and permanent brachytherapy for recurrent atypical and malignant meningioma [J] . Neurosurgery , 2004 , 54 (1) : 55 - 63 .