

. 经验介绍 .

复发非典型性脑膜瘤的治疗
(附 3 例报告)

吕 健 王举波 权 瑜 巩守平 许 刚 僧志远

【摘要】目的 探讨非典型性脑膜瘤手术后复发的特点和治疗方法。方法 回顾性分析 3 例手术后复发的非典型性脑膜瘤的临床资料。结果 3 例复发分别距离手术 49、12、55 个月,中位数为 49 个月。表现为 3 种形式:原位复发、边缘复发和远处播散。1 例接受放疗+化疗,1 例接受手术+化疗,1 例手术,分别随访 14、12、4 个月,未见再次复发或进展。结论 非典型性脑膜瘤术后复发可表现为原位复发、边缘复发或远处播散,需采取以手术为基础的综合治疗。

【关键词】非典型性脑膜瘤;手术;复发;替莫唑胺

【文章编号】1009-153X(2018)10-0682-03

【文献标志码】B

【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1[†]

非典型性脑膜瘤(atypical meningioma, AM)是 WHO II 级脑膜瘤中最常见的类型。2007 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类方法被广泛应用以来,AM 增加了约 30%^[1],占全部脑膜瘤的 5%~10%^[2]。随着 2016 版将“脑侵袭”提升为 AM 的一项独立的诊断标准,AM 还会进一步增多。AM 切除后易复发,复发风险是 WHO I 级脑膜瘤的 8 倍^[3],5 年复发率在 40%~50%^[4,5],占复发脑膜瘤的 20%~25%^[2]。本文报道 3 例复发 AM 的治疗经验。

1 病例资料

病例 1:女,59 岁,以头痛伴四肢无力 1 年于 2011 年 12 月入院。MRI 示右额部异常强化的实体性占位性病变(图 1)。全麻下骨瓣开颅,颅骨内板广泛增生,肿瘤形状不规则,质韧,血供丰富,与相邻脑表面界限不清,基底位于凸面硬脑膜,将肿瘤及受累的硬脑膜和颅骨内板完全切除,达到 Simpson 0 级,硬脑膜缺损用人工硬脑膜修补。术后病理诊断为 AM(Ki-67<10%)。术后放疗。以 MRI 增强扫描密切随访(1 次/3~6 月)。2016 年 1 月再次出现头痛, MRI 见右侧额顶叶及左侧额叶多发异常强化灶,呈不规则环形、脑回状或结节状,沿脑回表面和脑沟分布,考虑肿瘤复发,再次放疗。8 个月后,出现左侧口角不自主抽动,口服左乙拉西坦可控, MRI 示病灶范围增大,开始口服替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)

120 mg/d(75 mg/m²/d),连续 42 d,之后,按 5/28 标准辅助化疗方案追加 6 个周期,每个周期连续口服 5 d,240 mg/d(150 mg/m²/d),间隔 21 d。随访 14 个月,除左侧肢体肌力减退,无其他不适, MRI 增强扫描见病灶范围缩小。

病例 2:女,39 岁,以间断头痛 5 个月余、加重伴恶心 1 周于 2016 年 3 月入院。MRI 示右额占位性病变,不均匀显著强化(图 2)。术前行 3D 打印技术模拟颅骨并准备钛网。全麻下骨瓣开颅,见帽状腱膜和骨膜被肿瘤侵袭,颅骨全层被侵蚀呈蜂窝状,硬脑膜明显增厚,肿瘤质韧,血供丰富,与脑表面粘连严重,局部脑组织软化,将肿瘤、受累之硬脑膜(含尾征区域)、颅骨、骨膜、帽状腱膜全部切除,达到 Simpson 0 级,硬脑膜和颅骨缺损分别用人工硬脑膜和钛网修补。术后病理诊断为 AM, Ki-67 为 40%。术后放疗,以 MRI 增强扫描随访(1 次/3~6 个月)。术后第 12 个月再次出现头痛, MRI 示右额颞部颅骨内板下团块状异常强化灶。全麻下开颅,肿瘤基底位于颞侧近颅底处硬脑膜,与第一次手术区域相邻,血供丰富,与脑表面粘连严重,全切肿瘤及其基底硬脑膜,达到 Simpson 1 级。病理学诊断为 AM, Ki-67 为 40%。基因检测发现 NF2 基因存在 c.572 (p. W191fs)突变,突变丰度 80%。术后联用 TMZ(360 mg/次,1 次/d,口服,每个周期连用 5 日)和贝伐珠单抗(500 mg/次,1 次/d,静脉滴注,每个周期 1 次),共 6 个周期,每个周期 28 d。随访 12 个月无复发。

病例 3:女,55 岁,以头昏伴右侧肢体不灵活 2 个月于 2013 年 4 月入院。查体示右侧肢体肌力 4⁺级。MRI 示左顶部占位性病变(图 3)。DSA 示双侧颈外

动脉、左侧颈内动脉、双侧椎动脉参与肿瘤供血。肿瘤供血动脉栓塞术后,全麻下开颅,颅骨全层破坏

(3 cm×4 cm),肿瘤质韧,血供丰富,包膜完整,与脑表面界限清晰,基底位于大脑镰并突入对侧,与上矢状窦附着紧密,肿瘤近全切,残留部分侵袭上矢状窦的肿瘤,切除受累之硬脑膜,用人工硬脑膜修补,去骨瓣。病理诊断为 AM。术后未作放疗。2017 年 11 月以右下肢无力半年再次入院,右下肢肌力 5 级。MRI 示双侧顶部及左侧侧脑室三角区占位性病变。全麻下开颅,见硬脑膜被侵蚀,肿瘤质韧,血供丰富,基底位于大脑镰,向两侧生长,但包膜完整,与脑表面界限清晰,肿瘤次全切,人工硬脑膜修补硬脑膜缺损。病理诊断为 AM。术后右下肢肌力 4 级,拒绝放疗。随访 4 个月无复发。

2 讨 论

2.1 AM 的复发 切除程度是影响 AM 术后复发的独立危险因素^[6]。2007 年以来的大多数文献中,AM 术后复发率在 22%~60%,首次复发距手术时间的中位数在 19~66 个月^[7]。本文 3 例复发时间与文献报道接近。病例 1 和病例 2 均达到 Simpson 0 级切除,但复发时间差异较大,可能与肿瘤细胞增殖和分化程度不同有关(两例 Ki-67 分别为 10%以下和 40%)。有学者主张扩大受累硬脑膜和其他组织的切除范围,但对于大多数靠近颅底或中线的肿瘤而言有困难,扩大切除的程度也无依据。可见,了解 AM 的自然史和生物学行为机制仍是当务之急。

Talacchi 等^[2]将 AM 的复发形式分为 3 种:原位复发、边缘复发和远处播散。原位复发出现在肿瘤原发部位,本文病例 3 虽可归入此型,但由于原发肿瘤未能全切,其实是残余肿瘤的继续生长。边缘复发发生在原发肿瘤边缘或距边缘 2 cm 以内,病例 2 属于此型,可能来自脑膜尾征范围内脑膜或脑组织上残余的瘤细胞。远处播散出现在远离原发肿瘤边缘(>2 cm)的区域,病例 1 属于此型,可能与瘤细胞播散或潜在的多灶性生长倾向有关。

2.2 复发 AM 的治疗 复发 AM 的治疗非常棘手,手术仍是首选,手术效果不如第一次,随着复发次数增多,复发会越来越快^[2]。复发 AM 全切除后的总生存期中位数 57~100 个月,5 年无复发生存率 30%~35%^[2,6]。辅助性放疗的作用仍未肯定,药物治疗亦无法令人满意^[1,6]。

TMZ 是近年来颇受关注的第二代烷化剂,已用于治疗胶质瘤和难治性侵袭性垂体腺瘤。自 2004 年 Chamberlain 等^[8]报道应用 TMZ 治疗 16 例复发 I 级脑膜瘤无效后,再无关于 TMZ 治疗脑膜瘤的报

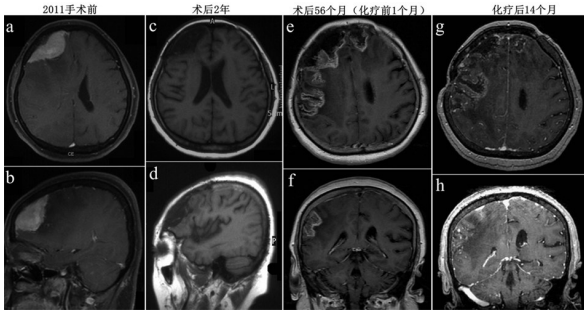


图 1 右额部非典型性脑膜瘤手术前后影像
a、b. 术前 MRI 显示原发病灶;c、d. 术后 2 年 MRI 未见肿瘤复发;
e、f. 术后 56 个月(化疗前)MRI;g、h. 化疗后 14 个月 MRI 可见病
灶范围缩小

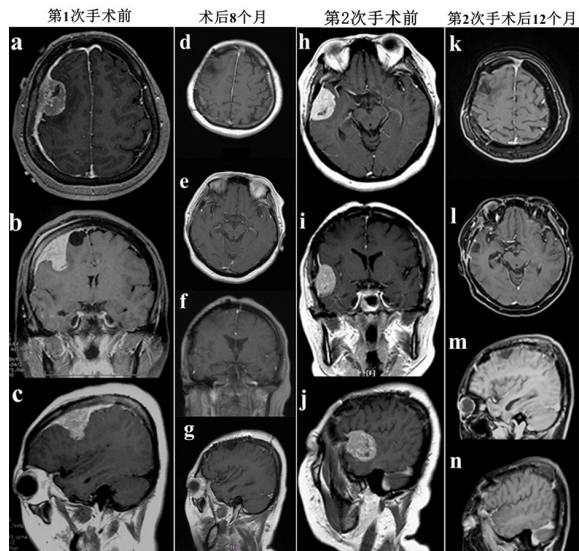


图 2 右额部非典型性脑膜瘤手术前后影像
a~c. 术前 MRI 显示原发病灶;d~g. 术后 8 个月 MRI,未见肿瘤复
发;h~j. 术后 12 个月 MRI,发现肿瘤复发;k~n. 第 2 次手术后 12
个月 MRI,未见肿瘤复发

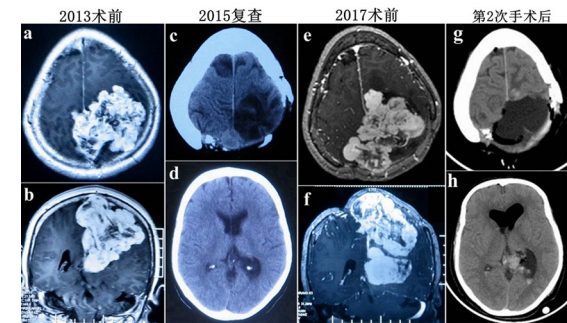


图 3 左顶部非典型性脑膜瘤手术前后影像
a、b. 术前 MRI 显示原发病灶;c、d. 术后 2 年 CT 未见残余肿瘤
进展;e、f. 术后 55 个月 MRI,发现肿瘤复发;g、h. 第二次手术
后 CT

道。2014 年,常用来预测肿瘤对烷化剂敏感性的一项指标—MGMT 基因启动子甲基化被发现可见于 II 级脑膜瘤和具有 AM 特征的 I 级脑膜瘤^[9]。2016 年, Pellerino 等^[10]应用羟基脲和 TMZ 使 1 例复发脑膜瘤在 15 个月内体积缩小 60%。本文 2 例应用 TMZ,其中例 1 单独应用 TMZ,影像学可见肿瘤范围缩小,提示 TMZ 可能对某些 AM 有一定的抑制作用。

【参考文献】

- [1] Champeaux C, Dunn L. World Health Organization grade II meningiomas [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(5): 921-929.
- [2] Talacchi A, Muggioli F, De Carlo A, *et al.* Recurrent atypical meningiomas: combining surgery and radiosurgery in one effective multimodal treatment [J]. *World Neurosurg*, 2016, 87: 565-572.
- [3] Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas [J]. *J Neurooncol*, 2010, 99(3): 379-391
- [4] Cao X, Hao S, Wu Z, *et al.* Treatment response and prognosis after recurrence of atypical meningiomas [J]. *World Neurosurg*, 2015, 84(4): 1014-1019
- [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] Hammouche S, Clark S, Wong AHL, *et al.* Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014, 156: 1475-1481.
- [7] Nanda A, Bir SC, Konar S, *et al.* Outcome of resection of WHO Grade II meningioma and correlation of pathological and radiological predictive factors for recurrence [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 31: 112-121.
- [8] Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma [J]. *Neurology*, 2004, 62(7): 1210-1212.
- [9] Larijani L, Madjd Z, Samadikuchaksaraei A, *et al.* Methylation of O6-methyl guanine methyltransferase gene promoter in meningiomas--comparison between tumor grades I, II, and III [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014, 15(1): 33-38.
- [10] Pellerino A, Soffietti R, Rudà R. Temozolomide for recurrent meningiomas: a case-report with unexpected clinical and radiological response [J]. *J Neurooncol*, 2016, 127(1): 201-203.

(2018-03-07 收稿, 2018-05-05 修回)