

. 论 著 .

脑膜瘤多次术后复发并恶变的靶向治疗分析：
附 1 例报道并文献复习

黄传平 刘 忆 梁浩欣 李 刚 陈纪超 包 赞 漆松涛

【摘要】目的 探讨脑膜瘤术后复发并恶变的靶向治疗效果。**方法** 回顾性分析 1 例鞍区脑膜瘤的临床资料,并结合相关文献进行分析。**结果** 52 岁男性,因鞍区脑膜瘤切除术后 13 年伴视力进行性下降 3 年于 2020 年 5 月 12 日入院;2007 年首次手术近全切除鞍区肿瘤,术后病理示脑膜瘤(WHO 分级 I 级);2009 年复查 MRI 显示肿瘤明显增大,2009~2018 年共行 6 次伽玛刀治疗;2019 年复查 MRI 显示肿瘤无增大;2020 年复查 MRI 显示肿瘤再次明显增大,再次手术全切除肿瘤,术后病理示不典型脑膜瘤(WHO 分级 II 级),6 个月后肿瘤再次复发,根据基因检测和类器官培养的药敏结果,选择舒尼替尼进行靶向治疗(37.5 mg,1 次/d,持续 4 周,停药 2 周);靶向治疗 6 个月复查 MRI 显示肿瘤缩小,但 9 个月时复查 MRI 显示肿瘤增大,病人拒绝继续靶向治疗,神志清楚,双目失明,能搀扶行走。**结论** 脑膜瘤术后复发并恶变时,靶向治疗短期内可缩小肿瘤体积,长期效果有待继续研究。

【关键词】 脑膜瘤;术后复发;恶变;靶向治疗

【文章编号】 1009-153X(2022)11-0902-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Analysis of targeted therapy for recurrent meningiomas associated with malignant transformation: report of one case and literature review

HUANG Chuan-ping¹, LIU Yi¹, LIANG Hao-xin^{1,2}, LI Gang¹, CHEN Ji-chao¹, BAO Yun¹, Qi Song-tao¹. 1. Department of Neurosurgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of targeted therapy on recurrent meningiomas associated with malignant transformation. **Methods** The clinical data of 1 patient with sellar meningioma were analyzed retrospectively and the related literatures were reviewed. **Results** A 52-year-old male was admitted to our hospital due to progressive vision loss for 3 years on May 12, 2020. A sellar tumor was subtotally resected in 2007 and the postoperative pathological results showed meningioma (WHO grade I). MRI showed that the tumor was significantly progressed in 2009. Six gamma knife treatments were performed on the patient from 2009 to 2018. MRI showed no tumor progression in 2019. However, MRI showed that the tumor significantly progressed again in 2020, and the tumor was completely removed by re-operation. The postoperative pathological results showed atypical meningioma (WHO grade II). The tumor recurred 6 months later. According to the drug sensitivity results of gene testing and organoid culture, Sunitinib was selected for targeted therapy (37.5 mg, once a day for 4 weeks, drug withdrawal for 2 weeks). Six months after targeted therapy, MRI showed significant shrinkage of the tumor. But 9 months after targeted therapy, MRI showed tumor progression. The patient refused to continue targeted therapy. He was blind and was able to walk with support. **Conclusions** For patients with recurrent meningioma associated with malignant transformation, targeted therapy can reduce the tumor volume in a short time, but the long-term outcomes need to be accumulated experience.

【Key words】 Meningioma; Postoperative recurrence; Malignant transformation; Targeted therapy

脑膜瘤是颅内常见的肿瘤,WHO 分为 I~III 级、15 种亚型,其中 I 级脑膜瘤属于良性肿瘤,可以根据生长情况采取观察或手术治疗,大部分预后良好;

然而,II、III 级脑膜瘤以及部分 I 级颅底脑膜瘤,治疗具有很大的挑战性。这部分脑膜瘤以手术联合放疗为主,尽管如此,II、III 级脑膜瘤的预后仍然较差。寻找提高这部分病人预后的综合治疗方法具有重要临床意义。肿瘤类器官培养及基于类器官培养结果的药物筛查受到越来越多的关注,为肿瘤治疗带来一个新的方法和希望。我院根据基因检测和类器官培养的药敏结果,对 1 例多次术后复发并恶变脑膜瘤进行靶向治疗,现结合文献复习分析如下。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.11.007

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院神经外科(黄传平、刘 忆、梁浩欣、李 刚、包 赞、漆松涛);510280 广州,南方医科大学第二临床学院(梁浩欣)

通讯作者:漆松涛,E-mail:qisongtaosjwk@163.com

1 病例资料

52 岁男性,因鞍区脑膜瘤切除术后 13 年伴视力进行性下降 3 年于 2020 年 5 月 12 日入院。2007 年,因视力下降行 MRI 检查示鞍结节肿瘤,最大径 4 cm (图 1A~C),行右侧翼点入路手术切除肿瘤,术后 MRI 示右侧颈内动脉附近残留数毫米大小的肿瘤组织(图 1D~F),术后病理示 WHO 分级 I 级脑膜瘤。2009 年, MRI 显示肿瘤复发,最大径达 4 cm (图 1G~I),病人强烈拒绝手术,2009~2018 共进行 6 次伽玛刀,出现右眼失明,左眼视力尚可。2019 年 MRI 复查显示肿瘤无进展(图 1J~L)。2020 年 5 月,出现左眼视力明显下降,复查 MRI 见肿瘤快速进展,最大径 5.9 cm(图 1M~O),体格检查显示神志清楚、右眼

无光感、左眼眼前 10 cm 指数、行走缓慢,经前纵裂入路手术切除肿瘤,术后左眼视力恢复至 0.5,术后病理示不典型脑膜瘤(WHO 分级 II 级),征得病人同意后,将其肿瘤组织进行基因检测和类器官培养,并进行类器官药敏试验;术后 3 个月,复查 MRI 示肿瘤全切除(图 1P~R);术后 6 个月,出现头痛、头晕、左眼视力再次下降至仅存光感,复查 MRI 示肿瘤再次复发(图 1S~U),病人拒绝手术和放疗,结合病人基因检测和类器官培养的药敏结果,选择舒尼替尼进行靶向治疗(6 周疗程:37.5 mg,1 次/d,持续 4 周,停药 2 周)。靶向治疗 6 个月,复查头颅 MRI 见肿瘤缩小(图 1V~X),视力恢复至眼前 10 cm 指数;靶向治疗 9 个月,复查 MRI 见肿瘤增大,视力下降,拒绝继续靶向治疗,病人神志清醒,双目失明,能搀扶行走。

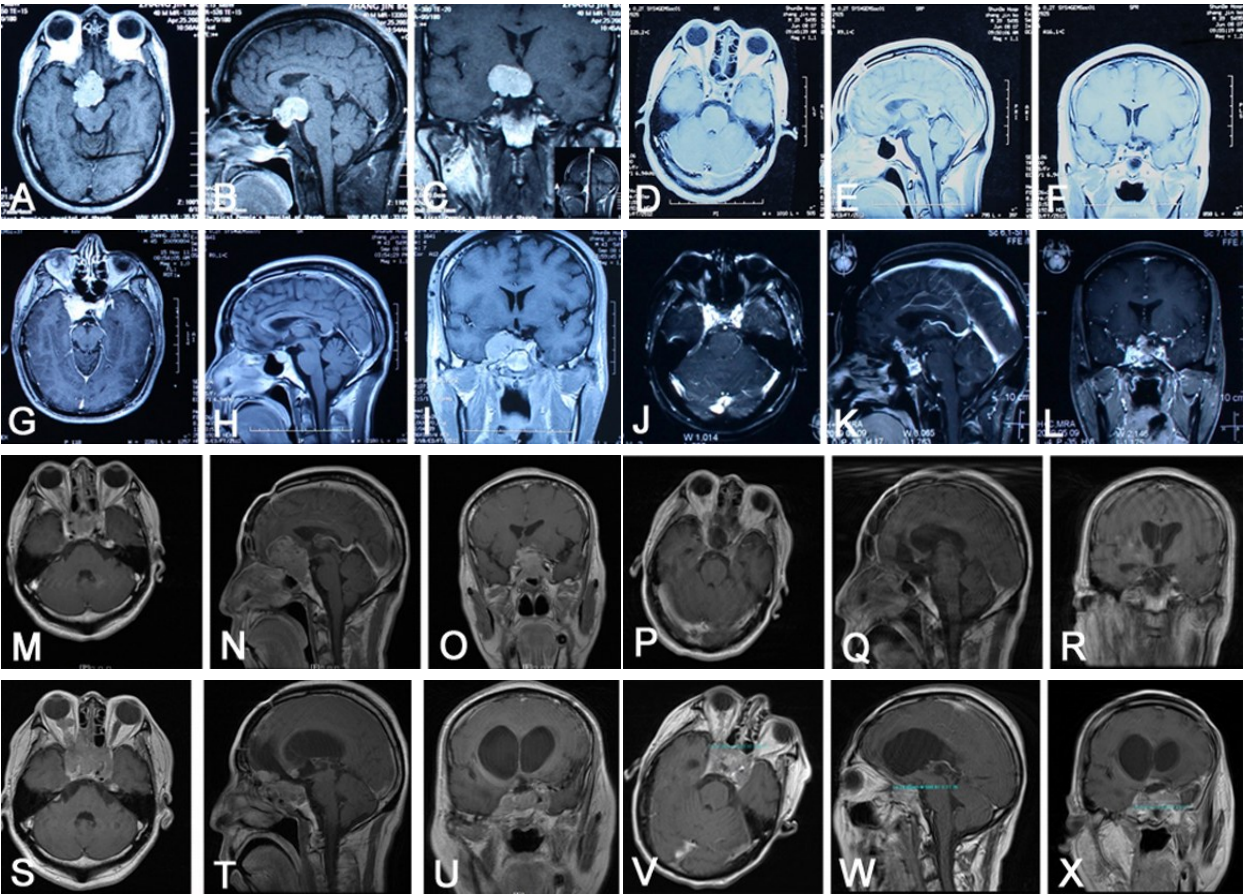


图 1 鞍区脑膜瘤多次术后复发并恶变靶向治疗前后影像

A~C. 首次术前 MRI 显示鞍结节肿瘤,最大径 4 cm,肿瘤包裹右侧颈内动脉;D~F. 首次术后复查 MRI 显示肿瘤次全切除,右侧颈内动脉床突上段外侧有残留肿瘤;G~I. 首次术后 2 年复查 MRI 显示肿瘤复发,最大径 4 cm,向双侧生长;J~L. 首次切除术后 12 年、伽玛刀治疗 6 次后复查 MRI 显示肿瘤直径较前有所缩小;M~O. 伽玛刀治疗 6 次后 1 年复查 MRI 显示肿瘤向两侧生长包裹颈内动脉、肿瘤进入右侧视神经孔、右侧视神经眶内段增粗,肿瘤向上深入前纵裂、前交通复合体及视交叉被肿瘤包裹并顶向后部、肿瘤下方深入鞍内,肿瘤向上推挤三脑室底壁、前交通复合体位于肿瘤上端实质内;P~R. 二次术后 3 个月复查 MRI 显示肿瘤全切除,鞍内、鞍上未见肿瘤残留;S~U. 二次术后 6 个月复查 MRI 示肿瘤再次生长,主体位于鞍内,包裹双侧颈内动脉海绵窦段,并突破鞍底向蝶窦及筛窦生长,从嗅沟突入颅内生长,同时伴有下丘脑底部肿瘤复发,以及右顶部凸面转移灶;V~X. 舒尼替尼靶向治疗 6 个月复查 MRI 显示肿瘤直径稍缩小

2 讨论

多数脑膜瘤手术疗效良好,但部分脑膜瘤术后会复发,尤其是 WHO 分级Ⅱ、Ⅲ级脑膜瘤。对于复发脑膜瘤,以手术和放疗为主,但不能防止高级别脑膜瘤复发。如果脑膜瘤再次复发,一般建议术后未放疗者先放疗,然后再采取手术治疗;已放疗者直接再次手术。但高级别脑膜瘤多次手术依然复发,因此,药物治疗成为预防和治疗脑膜瘤复发的希望。但是脑膜瘤术后药物治疗方案没有取得有效的进展。有文献对一些高级别脑膜瘤进行药物治疗的探索,如传统化学疗法(替莫唑胺、羟基脲、伊立替康、环磷酰胺+多柔比星+长春新碱三联疗法)、激素疗法(孕酮和雌激素调节剂、生长抑素类似物)、干扰素 α -2b,以及分子靶向疗法——血小板衍生生长因子受体抑制剂(伊马替尼)和表皮生长因子受体(吉非替尼和厄洛替尼)等。这些药物在临床前研究和一些临床应用中显示出部分疗效,但最终均未能进入临床Ⅲ期试验,至今仍未发现一致有效的药物^[1,2]。因此,药物治疗目前并非脑膜瘤治疗的常规方案。

如何制定更好的个体化治疗方案,使病人从目前有限的治疗手段中获益具有相当大的挑战性。近 10 年来,类器官培养技术已经得到蓬勃发展,各种器官的培养均可使用类器官培养技术进行培养。目前,已经可以得到包括脑组织在内的各种器官的类器官细胞,具有类似于原有器官组织的表型和分子特征^[3-5]。同时,这项技术已被应用于多种癌症的模型,包括胰腺癌^[6]、肝癌^[7]、胃癌和胃肠道癌^[8],不仅建立类器官的成功率明显高于人源肿瘤细胞系移植(cell-derived xenograft, CDX)或人源肿瘤组织异种移植(patient-derived xenograft, PDX)模型^[4],而且病人衍生的类器官模型比 CDX 或 PDX 在模拟肿瘤方面更接近于原肿瘤特性:CDX 肿瘤细胞在体外培养过程中会被含血清培养基诱导发生转化,从而失去原发肿瘤细胞的异质性;PDX 肿瘤细胞在小鼠体内传代过程中人源性肿瘤基质会逐渐被鼠源性基质代替,肿瘤微环境发生改变,而且逐渐丧失原发肿瘤的异质性。运用类器官技术建立的肿瘤人源类器官(patient-derived organoids, PDO)是一种来源于肿瘤特异性干细胞的三维多细胞团,具有和来源肿瘤组织高度相似的生物学特性,不仅培养成功率高、周期短,而且可以在体外大量扩增以及基因编辑操作、遗传稳定、长期传代后依然能够准确再现肿瘤的异质性。与 CDX 和 PDX 模型相比, PDO 模型同时具备了

二者的优势,而且弥补了它们的不足,因此, PDO 模型被称为试验潜在治疗药物的最佳模型^[9]。目前脑膜瘤的类器官模型已经成功建模^[10],我们也采取同样的培养方式方法建模和用于研究。

本文病人基于类器官培养,发现舒尼替尼可能是潜在的有效靶向治疗药物。我们根据肿瘤的类器官培养结果选择舒尼替尼进行治疗,短期内肿瘤体积缩小,病人的症状得到改善,说明类器官培养结果基本可靠。舒尼替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,靶向血管内皮生长因子受体、VEGFR 和 PDGFR 等多个靶点。一项关于舒尼替尼治疗恶性脑膜瘤的前瞻性、多中心、单臂Ⅱ期临床试验显示,42%的病人在 6 个月内未出现肿瘤进展;磁共振灌注成像证实,舒尼替尼可以到达病变部位并在肿瘤的血管系统中发挥作用^[10];但舒尼替尼存在一定的毒性^[6],例如中枢神经系统出血率为 8%;胃肠道反应重,56%病人因胃肠道反应无法继续服药;另外,肿瘤 VEGFR2 阳性表达率对舒尼替尼疗效存在影响, VEGFR2 阳性病人无进展生存期明显延长,因此副作用大而无法长期坚持服药、肿瘤靶点的丰度、长期服用靶向治疗的耐药性等因素影响舒尼替尼的长期治疗效果^[6]。本文病例靶向治疗 9 个月复查 MRI 发现脑膜瘤进展,可能与以上因素有关。

总之,由于类器官是个新技术,目前在各种指南上尚未引入作为一项必备检查,但是只要模型稳定,肿瘤类器官培养技术及药敏筛查应该能够成为临床中非常重要辅助检测技术,为某些无法采取手术和放疗的病人,提供一种治疗选择和方向。这项技术目前在临床上使用时间不长,有待继续研究。

【参考文献】

- [1] 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-E17.
- [2] 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.
- [3] Clevers H. Modeling development and disease with organoids [J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1586-1597.
- [4] Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7): 407-418.

(下转第 908 页)

- and spine surgery: systematic review of exposure limits and methods to minimize radiation exposure [J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(6): 1337-1343.
- [10] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 119-121.
- [11] Macnab IAN. Negative disc exploration: an analysis of the causes of nerve-root involvement in sixty-eight patients [J]. *JBJS*, 1971, 53(5): 891-903.
- [12] Alvi MA, Kerezoudis P, Wahood W, *et al.* Operative approaches for lumbar disc herniation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis of conventional and minimally invasive surgeries [J]. *World Neurosurg*, 2018, 114: 391-407.
- [13] Chen BL, Guo JB, Zhang HW, *et al.* Surgical versus non-operative treatment for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rehabil*, 2018, 32(2): 146-160.
- [13] 金丹杰, 徐南伟, 赵国辉, 等. 经皮椎间孔镜与椎板开窗椎间盘切除术治疗腰椎间盘突出症的前瞻性随机对照研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2017, 17(6): 491-494.
- [14] Zhang B, Liu S, Liu J, *et al.* Transforaminal endoscopic discectomy versus conventional microdiscectomy for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1): 1-9.
- [15] 翟亚业, 秦晓彬, 孟祥翔, 等. 腰椎间盘突出症经皮椎间孔镜术后类固醇激素的应用对比: 硬膜外给药与静脉给药[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27(6): 486-488.
- [16] Nie H, Zeng J, Song Y, *et al.* Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for L5-S1 disc herniation via an interlaminar approach versus a transforaminal approach: a prospective randomized controlled study with 2-year follow up [J]. *Spine*, 2016, 41: B30-B37.
- [17] Fujita M, Kawano H, Kitagawa T, *et al.* Preoperative design for the posterolateral approach in full-endoscopic spine surgery for the treatment of L5/S1 lumbar disc herniation [J]. *Neurospine*, 2019, 16(1): 105-112.
- [18] Chen J, Jing X, Li C, *et al.* Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for L5/S1 lumbar disc herniation using a transforaminal approach versus an interlaminar approach: a systematic review and meta-analysis [J]. *World Neurosurg*, 2018, 116: 412-420.
- [19] Kong W, Chen T, Ye S, *et al.* Treatment of L5-S1 intervertebral disc herniation with posterior percutaneous full-endoscopic discectomy by grafting tubes at various positions via an interlaminar approach [J]. *BMC Surg*, 2019, 19: 1-8.
- [20] 王作伟, 菅凤增, 王兴文, 等. 经皮椎间孔镜技术治疗腰椎间盘突出症: 椎间孔入路和椎板间入路的对照研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(12): 1214-1219.
- [21] 甘璐, 李沫, 杜俊杰, 等. 经髂骨钻孔入路椎间孔镜手术与传统后入路椎板开窗髓核摘除术治疗高髂嵴 L5/S1 椎间盘突出症的短期疗效比较[J]. *微创医学*, 2020, 15(2): 134-137, 170.
- [22] Liu J, Wu J, Zhang H, *et al.* Application of a targeted and quantificational foraminoplasty device in percutaneous transforaminal endoscopic discectomy for L5-S1 disc herniation: preliminary clinical outcomes [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 1-9.
- [23] 王作伟, 陈赞, 王凯, 等. 经皮椎间孔入路椎间孔镜治疗 L5~S1 腰椎间盘突出症[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(4): 270-273.
- [24] 赵杉, 张海龙, 管晓菲, 等. 椎间孔镜手术术中导丝断裂并发症 1 例报道[J]. *实用骨科杂志*, 2015, 21: 863-864.

(2022-07-20 收稿, 2022-10-22 修回)

(上接第 904 页)

- [5] Jacob F, Salinas RD, Zhang DY, *et al.* A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter- and intra-tumoral heterogeneity [J]. *Cell*, 2020, 180(1): 188-204.
- [6] Boj SF, Hwang CI, Baker LA, *et al.* Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer [J]. *Cell*, 2015, 160(1-2): 324-338.
- [7] Broutier L, Mastrogianni G, Verstegen MM, *et al.* Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening [J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1424-1435.
- [8] Gjorevski N, Sachs N, Manfrin A, *et al.* Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture [J]. *Nature*, 2016, 539(7630): 560-564.
- [9] Yamada KM, Cukierman E. Modeling tissue morphogenesis and cancer in 3D [J]. *Cell*, 2007, 130(4): 601-610.
- [10] Shintaro Y, Fumiharu O, Masaki Ho, *et al.* Newly established patient-derived organoid model of intracranial meningioma [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(11): 1936-1948.

(2022-08-25 收稿, 2022-10-15 修回)