

· 综 述 ·

鞍旁脑膜瘤的诊治研究进展

刘 晗 综述 连海伟 刘仁忠 审校

【关键词】鞍旁脑膜瘤;手术;放射治疗;药物治疗

【文章编号】1009-153X(2021)05-0374-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1*1

脑膜瘤是颅内常见的肿瘤之一,来源于脑膜上皮性蛛网膜细胞,也可原发于少见的非脑膜组织,约 80%为良性(WHO 分级 I 级),17%~25%具有侵袭性(WHO 分级 II、III 级)^[1]。大部分脑膜瘤因为占位效应或功能障碍而被发现;随着人们健康观念的提升,偶然发现者增多。目前,鞍旁脑膜瘤手术风险大、全切除率低、复发率高。有研究认为切除程度是影响肿瘤复发的主要因素^[2]。近年来,随着放疗的发展,影像学发现的鞍旁脑膜瘤立体定向放疗被推荐为一线治疗。本文就鞍旁脑膜瘤最新的治疗进展做一综述,为临床治疗提供参考。

1 解剖结构

鞍旁又叫副鞍区,位于蝶鞍以外,包括垂体柄、视神经管、海绵窦、前床突、岩斜区及 Meckel 腔等结构。鞍旁结构没有确切定义,稍远的鞍结节、蝶骨嵴、斜坡是否归为副鞍区不是很明确。副鞍区富含丰富的神经血管结构,是颅底重要的解剖区,比较复杂的结构主要是海绵窦及 Meckel 腔。海绵窦是位于蝶鞍两侧的不规则腔隙样结构,跨越颅前、中窝底,含有颈内动脉以及丰富的静脉血管。

2 流行病学及症状

脑膜瘤起源于脑膜上皮性蛛网膜细胞,是中枢神经系统常见的良性肿瘤,其中鞍旁脑膜瘤约占 15%^[3]。大部分鞍旁脑膜瘤生长缓慢,早期不易发现,而当出现症状时,肿瘤已侵扰颅神经、血管甚至侵袭颅骨,为治愈肿瘤增加了困难。不同部位的鞍旁脑膜瘤可能会引起特定的神经受累症状。海绵窦

的脑膜瘤可导致动眼神经麻痹;Meckel 腔脑膜瘤可引起三叉神经分布区感觉减退或神经痛;海绵窦侧壁及蝶骨翼内侧的脑膜瘤可伴有癫痫、头痛、神经认知功能障碍及语言障碍等症状;前床突及鞍上脑膜瘤可致视力减退;岩斜区脑膜瘤可累及外展神经、面神经或听神经出现相应神经麻痹的症状。

3 神经病理学

病理学检查可确定肿瘤性质、分型、分期,脑膜瘤被 WHO 分为 3 大类 15 种。而鞍旁脑膜瘤位于颅底中线上,多为良性脑膜瘤(WHO 分级 I 级),但是少见的分泌性脑膜瘤及恶性脑膜瘤,如透明细胞脑膜瘤在鞍旁多发,并且女性多见^[4]。

脑膜瘤存在基因突变,主要是非 II 型神经纤维瘤病基因(neurofibromatosis type 2, NF2)突变和 NF2 突变。鞍旁脑膜瘤非 NF2 突变主要有肿瘤坏死因子受体相关因子 7(Tumor necrosis factor receptor-associated factor 7, TRAF7)、Krüpper 样因子 4(Krüpper-like factor 4, KLF4)、v-akt 小鼠胸腺瘤病毒致癌基因同源物 1(V-akt murine thymoma viral oncogene-like protein 1, ATK1)等,并有多种互不相容的机制驱动^[5]。TRAF7、KLF4 是分泌性脑膜瘤的标志物,其特征是腺体分化,虽然是 WHO 分级 I 级脑膜瘤但易引起局灶性脑水肿和癫痫^[4]。NF2 突变在脑膜瘤中普遍存在,而且在 WHO 分级 III 级恶性脑膜瘤中 NF2 突变比例更高。研究显示脑膜瘤甲基化水平和病人预后密切相关,并将甲基化分成 6 型,而鞍旁脑膜瘤大部分为预后好的良性甲基化^[6]。

4 治疗

4.1 保守治疗 目前,多数学者认为除了无症状的鞍旁脑膜瘤可选择保守治疗之外,其他情况大多建议手术或者放疗。但是鞍旁脑膜瘤的自然史和凸面脑膜瘤不同。Amelot 等^[7]对 53 例海绵窦脑膜瘤随访 10

年,发现无症状者 10 年后仍无症状,肿瘤无生长者占 83%,故认为海绵窦内脑膜瘤大多是静止的,即使出现动眼神经麻痹也可行保守观察。

4.2 手术治疗 手术仍是治疗鞍旁脑膜瘤的主要方法,但是手术风险需全面评估,以使病人获益。切除床突、海绵窦脑膜瘤主要采用翼点或者扩大翼点入路,如肿瘤弥散也可采用额颞眶颧入路、扩大颅中窝底入路,根据开颅方式的不同进入海绵窦内的方法可选择外侧入路、上方入路或下方入路。位于岩斜区及 Meckel 腔的脑膜瘤,可选择前方-翼点入路、侧方-乙状窦前或颞下入路、后方-乙状窦后入路。鞍结节、蝶骨平台及鞍膈脑膜瘤,则根据肿瘤情况和术者经验,可选择翼点入路、关键孔入路、单侧额下入路、眶上入路、半球间入路和经鼻内镜入路等。

鞍旁脑膜瘤完全切除受多种因素影响,如肿瘤级别、位置、质地、是否侵袭骨质、是否包绕重要神经血管等。研究表明脑膜瘤切除程度及病理结果是术后复发的独立危险因素^[2]。因此,争取全切除肿瘤是减少术后复发的重要手段。术前充分的影像学评估,了解肿瘤侵袭的范围以及肿瘤与颈内动脉、颅神经的关系。术中必要的骨质切除,如蝶骨嵴、前床突、岩尖等磨除扩大手术操作空间,阻断肿瘤血供,利用各神经间隙分块或完整切除肿瘤。术中早期明确颈内动脉的位置是减少颈内动脉误伤的重要步骤,也是全切除肿瘤的基础。术中超声、术中导航、术中 MRI 等影像技术的融合,有助于减少颈内动脉损伤,为全切除肿瘤创造条件。因此,应根据肿瘤的位置个体化选择手术入路,以达到最大化的肿瘤暴露及对神经血管的保护,并在减少并发症的同时尽可能全切除肿瘤。

4.3 放疗 鞍旁脑膜瘤及其术后残余瘤组织可经采用放疗,主要有普通放疗、离子束治疗、立体定向放疗等。WHO 分级 I 级非侵袭性脑膜瘤术后残余组织可定期复查;具有侵袭性的 WHO 分级 I 级脑膜瘤、WHO 分级 II 级脑膜瘤(包括透明细胞脑膜瘤)和 WHO 分级 III 级脑膜瘤则需要系统性放疗^[8]。

4.3.1 离子治疗 是包含中子、质子和碳离子等特定类型的辐射治疗。离子治疗相对传统的光子治疗具有剂量分布更优、毒性更低、综合经济成本更小以及可保护病变周围神经组织结构的特点。由于离子固有的物理特性使离子束治疗特别适用于结构复杂的鞍旁脑膜瘤。Slater 等^[9]使用离子放射治疗海绵窦非恶性脑膜瘤,剂量范围为:WHO 分级 I 级中位剂量为 59 Gy、WHO 分级 II 级为 54~70.2 Gy,影像学确诊

者中位剂量为 57 Gy,术后随访 6 年显示总体控制率为 96%,但 WHO 分级 II 级仅 50%。Chan 等^[10]报道增加中位剂量至 72 Gy 治疗 WHO 分级 III 级脑膜瘤,结果显示中位生存期为 28 个月,并且未见照射相关神经功能的障碍。离子放疗是一种快速发展的技术,对治疗难治性脑膜瘤具有广阔的前景,但有必要进行额外的前瞻性试验,以量化离子束放疗与常规光子治疗的疗效。

4.3.2 立体定向放疗(stereotactic radiosurgery, SRS) SRS 被推荐用于直径不超过 3 cm 或体积不超过 10 cm³的脑膜瘤。对鞍旁来说,则主要是用于海绵窦及 Meckel 腔脑膜瘤,对紧邻视神经的 WHO 分级 I 级脑膜瘤也有较好的疗效。不同学者对 SRS 的治疗剂量有不同的认识。Niranjan 等^[11]给予 12~16 Gy 剂量,靠近神经及脑干则需要降低剂量。Kim 等^[12]报道用边缘剂量 8~17 Gy 取得良好效果。Starke 等^[13]报道 255 例行 SRS 治疗的颅底脑膜瘤,中位随访 78 个月,中位剂量为 14 Gy,5、10 年无进展生存率分别为 96%和 79%。赵鸽等^[14]报道提高剂量并未见肿瘤控制率的显著差异,反而并发症会加重或增多。与开颅手术相比,SRS 新发神经麻痹或放射性坏死等并发症相对较少,但对颅神经受损症状无改善作用。放疗后仍有远期肿瘤复发的风险,同时恶变风险尚不明确。

4.4 化疗 侵袭性及恶性鞍旁脑膜瘤复发风险大,往往依靠手术和放疗并不能根治。学者们对脑膜瘤的化疗进行了多种尝试,但因脑膜瘤绝大部分是生长缓慢的良性肿瘤,很难区分化疗药物对肿瘤的影响。Castelo-Branco 等^[15]报道复发性脑膜瘤受卡麦角林治疗反应良好,主要机制是通过激活多巴胺受体起作用。有学者报道生长抑素类似物奥曲肽通过抗血管内皮生长因子治疗脑膜瘤有效,进一步研究证实通过应用奥曲肽联合伊维莫司治疗侵袭性复发脑膜瘤有意义^[16]。另外的研究显示血管内皮生长因子特异性单克隆抗体贝伐单抗可使脑膜瘤体积缩小,延长无进展生存期^[17]。Kelay 等报道舒尼替尼(一种血管内皮生长因子受体抑制剂)治疗进行性非典型性和间变性复发脑膜瘤的 II 期临床研究,显示其能延长无进展生存期,但毒副作用较大^[18]。针对鞍旁脑膜瘤的靶向治疗也在研究中,主要是针对非 NF2 突变,如 ATK1 突变。

研究发现 WHO 分级 III 级脑膜瘤免疫检查点程序性死亡配体-1(programmed cell death - Ligand 1, PD-L1)呈高表达。Li 等^[19]研究显示针对 PD-L1/PD-1 通路的免疫检查点抑制剂能够抑制高级别脑膜瘤

的生长。欧洲神经肿瘤学会(EANO)不推荐特定药物用于治疗脑膜瘤^[8],而美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐 3 类用于脑膜瘤的药物治疗,包括 α -干扰素、生长抑素受体激动剂和血管内皮生长因子抑制剂^[20]。对手术及放疗效果差的鞍旁脑膜瘤,可尝试以上药物治疗。

综上所述,鞍旁脑膜瘤解剖结构复杂,手术操作空间有限,侵袭血管、神经及骨质的脑膜瘤无法完全切除,而辅助放疗能够延长未全切除病人的生存期。近年来,内窥镜手术治疗部分鞍旁病变取得了不错的疗效,但手术并发症并没有减少,经颅手术仍是处理鞍旁病变的主要手段。影像学诊断的鞍旁脑膜瘤或可选择放疗或者姑息治疗,而恶性鞍旁脑膜瘤术后需积极行系统性放疗。随着对脑膜瘤基础研究及免疫应答研究的进展,或许能找到对治疗鞍旁脑膜行之有效的药物。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 李宝明,左毅,肖三潮.非典型脑膜瘤和良性脑膜瘤术后复发危险因素的初步分析[J].*中国临床神经科学*, 2016,24(4):430–435.
- [3] FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, *et al.* Imaging of sellar and parasellar pathology [J]. *Radiol Clin North Am*, 1999, 37(1): 101–121.
- [4] Mohme M, Emami P, Regelsberger J, *et al.* Secretory meningiomas: increased prevalence of seizures secondary to edema formation in a rare histologic subtype [J]. *World Neurosurg*, 2016, 92: 418–425.
- [5] Suppiah S, Nassiri F, Bi WL, *et al.* Molecular and translational advances in meningiomas [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21 (Suppl 1): i4–i17.
- [6] Sahm 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.
- [7] Amelot A, van Effenterre R, Kalamarides M, *et al.* Natural history of cavernous sinus meningiomas [J]. *J Neurosurg*, 2018. doi: 10.3171/2017.7.JNS17662.
- [8] Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, *et al.* EANO guide-lines for the diagnosis and treatment of meningiomas [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): e383–391.
- [9] Slater JD, Loredó LN, Chung A, *et al.* Fractionated proton radiotherapy for benign cavernous sinus meningiomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(5): e633–637.
- [10] Almefty R, Dunn IF, Pravdenkova S, *et al.* True petroclival meningiomas: results of surgical management [J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(1): 40–51.
- [11] Flannery T, Poots J. Gamma knife radiosurgery for meningioma [J]. *Prog Neurol Surg*, 2019, 34: 91–99.
- [12] Kim JW, Kim DG, Se YB, *et al.* Gamma knife radiosurgery for petroclival meningioma: long-term outcome and failure pattern [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2017, 95(4): 209–215.
- [13] Starke RM, Williams BJ, Hiles C, *et al.* Gamma knife surgery for skull base meningiomas [J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(3): 588–597.
- [14] 赵 鸽,刘 伟,曹付强,等.伽玛刀治疗脑膜瘤 102 例的临床疗效及影响因素分析[J].*中国实用神经疾病杂志*, 2019,22(7):744–753.
- [15] Castelo-Branco C, Martínez MJ, Balasch J. Further data favouring hormonal dependency of cerebral meningiomas: evidence from a patient treated with cabergoline [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(2): 134–137.
- [16] Graillon T, Sanson M, Campello C, *et al.* Everolimus and octreotide for patients with recurrent meningioma: results from the Phase II CEVOREM Trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(3): 552–557.
- [17] Shih KC, Chowdhary S, Rosenblatt P, *et al.* A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma [J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(2): 281–288.
- [18] 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.
- [19] Li YD, Veliceasa D, Lamano JB, *et al.* Systemic and local immunosuppression in patients with high-grade meningiomas [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(6): 999–1009.
- [20] Karsy M, Guan J, Cohen A, *et al.* Medical management of meningiomas: current status, failed treatments, and promising horizons [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2016, 27(2): 249–260.

(2020-11-11 收稿,2021-01-06 修回)