

综 述

侵袭性脑膜瘤的诊断及研究进展*

戴伟才^{1,2} 雷 益^{3,*} 余 娟³

1.广州医科大学研究生院

(广东 广州 511436)

2.深圳市龙岗区第五人民医院放射科

(广东 深圳 518000)

3.深圳市第二人民医院放射科(深圳大学第一附属医院) (广东 深圳 518000)

【摘要】脑膜瘤是一种极为常见的成人颅内肿瘤，该病的患病率约占所有颅内肿瘤的30%，多数为良性的WHO I级肿瘤，少数为WHO II~III级肿瘤。部分脑膜瘤可观察到肿瘤向邻近硬脑膜、蛛网膜及蛛网膜下腔侵犯，或镜下在邻近骨骼、肌肉、脑组织标本中找到肿瘤细胞，称为侵袭性脑膜瘤。侵袭性脑膜瘤的生物学特性、诊断及治疗与非侵袭性脑膜瘤略有不同，术后复发率、病死率也较非侵袭性脑膜瘤明显升高。2016年中枢神经系统肿瘤WHO分类中，首次将脑膜瘤脑浸润列为脑膜瘤WHO分类标准之一。本文就侵袭性脑膜瘤的诊断、影像学评估、治疗及相关研究进展展开讨论。

【关键词】侵袭性；脑膜瘤；诊断；研究进展

【中国分类号】R739.45

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市龙岗区科创委医疗卫生项目 (LGKCYLWS2020125)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.07.062

Diagnosis and Research Progress of Invasive Meningioma*

DAI Wei-cai^{1,2}, LEI Yi^{3,*}, YU Juan³.

1. Graduate School, Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, Guangdong Province, China.

2. Department of Radiology, the Fifth People's Hospital of Longgang District, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China.

3. Department of Radiology, Shenzhen Second People's Hospital (the First Affiliated Hospital of Shenzhen University), Shenzhen 518000, Guangdong Province, China.

ABSTRACT

Meningioma is an extremely common adult brain tumor, the prevalence of this disease accounts for about 30% of all brain tumors, most of which are benign WHO I tumors, and a few are WHO II-III tumors. Some meningiomas can be observed to invade the adjacent dura mater, arachnoid and subarachnoid space, or find tumor cells in adjacent bone, muscle, and brain tissue specimens under the microscope, which is called invasive meningioma. The biological characteristics, diagnosis and treatment of aggressive meningioma are slightly different from those of non-invasive meningioma, and the postoperative recurrence rate and mortality rate are also significantly higher than those of non-invasive meningioma. In 2016, the WHO classification of central nervous system tumors listed meningioma brain infiltration as one of the WHO classification criteria for meningioma for the first time. This article discusses the diagnosis, imaging evaluation, treatment and related research progress of aggressive meningioma.

Keywords: Invasive, Meningioma, Diagnosis, Research Progress

脑膜瘤是一种极为常见的成人颅内肿瘤，该病的患病率约占所有颅内肿瘤的30%^[1]；脑膜瘤起源于蛛网膜颗粒细胞，生长速度较为缓慢，多数为良性的WHO I级肿瘤，少数为WHO II~III级肿瘤。不同分型之间治疗方法及预后不同，后者术后复发率及病死率较高，且对周围组织有明显的侵袭性^[2]。随着研究者们对脑膜瘤的了解不断深入，发现部分WHO I级脑膜瘤对周围的组织也有侵袭，且该类患者术后的复发率和总体病死率明显较无侵袭性的WHO I级脑膜瘤高，几乎与WHO II级脑膜瘤相当^[3]。鉴于此，2016年中枢神经系统肿瘤WHO分类^[4-5]中，将具有脑浸润且核分裂象≥4个的脑膜瘤分类为非典型脑膜瘤(WHO II级)，这是首次将脑膜瘤侵袭性情况写入WHO分类诊断标准中去。新标准的改变，再度掀起了医生们对侵袭性脑膜瘤研究的热潮。本文就侵袭性脑膜瘤的诊断及研究进展展开综述，旨在使读者们更清晰地认识侵袭性脑膜瘤。

1 侵袭性脑膜瘤的定义

脑膜瘤诊断的“金标准”是在术中肉眼可见或术后病理组织镜下观察到肿瘤向邻近硬脑膜、蛛网膜及蛛网膜下腔侵犯，或在邻近骨骼、肌肉、脑组织标本中找到肿瘤细胞，神经外科医生习惯把有肿瘤外组织侵袭的这一类脑膜瘤称为侵袭性脑膜瘤^[6]。

2 侵袭性脑膜瘤的病理学诊断

2016年中枢神经系统肿瘤WHO分类^[4]根据脑膜瘤的病理特征分为三级，WHO I级脑膜瘤包括9个亚型：脑膜内皮型、过渡型、纤维型、微囊型、砂砾体型、血管瘤型、分泌型、化生型和富于淋巴浆细胞型；WHO II级脑膜瘤包括非典型、透明细胞型、脊索样型；WHO III级脑膜瘤包括横纹肌样型、乳头状型、间变型共3个亚型。其中WHO I级脑膜瘤为良性肿瘤，无或弱侵袭性，术后低复发；WHO II~III级为良恶性交界性肿瘤，具有明显侵袭性，术后易复发。

国内外学者们对脑膜瘤脑侵犯的研究最多见，发现脑膜瘤脑侵犯的情况在WHO各个分类中均可见，说明脑膜瘤的侵袭性存在与否与良恶性无明确相关性，脑膜

【第一作者】戴伟才，男，在读研究生，主要研究方向：中枢神经系统分子影像。E-mail: daivivi1@qq.com

【通讯作者】雷 益，男，主任医师，主要研究方向：中枢神经系统影像诊断、乳腺影像诊断。E-mail: 13602658583@qq.com

瘤有侵袭性并不意味着组织病理学的恶性,良性脑膜瘤也可具有侵袭性,也会引起术后复发甚至是恶变的情况^[7-9],邱传珍等^[10-11]回顾收集了WHO I级脑膜瘤的病理资料,分析发现WHO I级脑膜瘤侵袭性存在与否与具体病理分型间差异无统计学意义。国内外多位学者^[12]指出WHO II~III级脑膜瘤的侵袭性明显较WHO I级脑膜瘤强,国内学者王全在2016年的一篇硕士论文^[11]中提到,良性脑膜瘤与非典型脑膜瘤两组间对瘤周组织的侵袭概率有显著性差异,与上述国内外相关研究报告一致。侵袭性脑膜瘤是临床上的描述性分类,而非病理学分型之一,侵袭性存在与否与病理学分型无明确的相关性,与脑膜瘤的良恶性也没有明确的相关性。

临床的经验表明,脑膜瘤的病理学分类并不能全面地反映其预后及侵袭性情况,特别是部分具有侵袭性的WHO I级肿瘤。为了更加全面地评估脑膜瘤,研究者们对肿瘤免疫组织化学标记物进行了大量的研究,发现部分标记有助于评估脑膜瘤的生物学行为,对侵袭性脑膜瘤的诊断有一定的意义。Rooprai等^[13]研究发现基质金属蛋白酶(MMPs)能够降解细胞外基质的各种成分,这些酶涉及肿瘤的发生与侵袭,其中基质金属蛋白酶9(MMP-9)可反映肿瘤的侵袭性,其表达受到血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的调节。国内学者刘策、胡永珍等^[14-15]的研究发现VEGF的表达情况能够反映肿瘤对周围骨质的侵袭能力,统计表明VEGF的表达与脑膜瘤的侵袭性呈正相关。罗勇等^[16]探讨了缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)与脑膜瘤血管生成的关系,发现脑膜瘤的血管生成中,外周部明显比中央区丰富,而HIF-1 α 、VEGF可促进和诱导脑膜瘤周血管的生成,为脑膜瘤的瘤周侵袭提供了条件。Bouamrani A^[17]等在非侵袭性和侵袭性脑膜瘤中发现了一个高水平的标记物,该标记物被提纯后鉴定为波形蛋白(vimentin, Vim)的多磷酸化形式,可作为区分非侵袭性脑膜瘤与侵袭性脑膜瘤的一种标志物。这些反映脑膜瘤增殖活性的标记物均有助于预估脑膜瘤的侵袭性,值得更加深入的研究。

3 侵袭性脑膜瘤的影像学评估

尽管目前对侵袭性脑膜瘤的诊断的“金标准”是术后的组织病理学诊断,但因患者病情个体化差异及外科医生手术经验的不同,部分送检的病理标本并未包含肿瘤与瘤周正常组织之间的界面,导致病理科医生无法明确该肿瘤是否存在侵袭性。此时术前的影像学评估在脑膜瘤侵袭性的判断中显得尤为重要。

脑膜瘤为脑外肿瘤,常生长于脑表面,肿瘤与正常脑组织、颅骨之间有蛛网膜下腔及内部的血管相隔,该区域称为脑脊液-血管间隙^[18],当脑膜瘤患者的CT或MRI图像各层均能清楚观察脑脊液-血管间隙时,认为无脑侵犯;随着肿瘤体积的增大,该间隙可因瘤体的压迫和(或)肿瘤细胞的浸润导致部分或全部闭塞,这时在影像学上表现为部分或者全部脑脊液-血管间隙消失^[19]。需要特别提醒的是,当脑膜瘤仅对周围组织有轻微的浸润时,脑脊液-血管间隙不会有变化,或变化轻微而传统的医学影像学无法观察,此时需要结合其他影像学征

象、新兴技术辅助评估或术后病理学方可确诊。陈星荣^[19]、范新华^[20]等总结了侵袭性脑膜瘤的影像学特征,提示具有以下影像学特征表现时提示脑膜瘤具有侵袭性,包括但不限于:肿瘤边界毛糙模糊、肿瘤边缘呈结节状或指状突出,出现“伪足”征、“蘑菇”征、“脑膜尾”征等、周围骨质破坏及其他软组织侵犯等。肿瘤边缘毛躁在MRI平扫即可显示;增强扫描则可清晰的显示脑脊液-血管间隙的情况;肿瘤呈结节状或指状突出或出现“伪足”征、“蘑菇”征、“脑膜尾”征等在平扫时显示往往不清楚,但增强扫描进一步检查时棘状突起呈明显均匀的强化;侵袭性脑膜瘤常跨越中线伸向对侧脑实质。这些征象在过去曾被认为是恶性或非典型脑膜瘤的表现,后来被病理证实是脑侵犯的表现之一。这些影像学特征可以作为判断侵袭性脑膜瘤的辅助征象,却不是诊断标准。如脑膜尾征的出现,并不意味着一定是侵袭性脑膜瘤,脑膜尾征在颅内其他肿瘤中也常常见到,如室管膜瘤、听神经瘤等,也可在其他非肿瘤性病变中出现,如炎症、感染等^[21]。

随着影像学技术的发展,多模态MRI、各种图像处理及分析技术等新技术的作用日益凸显,脑膜瘤的研究也分得一杯羹。复习文献发现多数研究均指出脑膜瘤的形状特征、磁共振平扫信号均匀程度、增强扫描时强化均匀程度、DWI、ADC序列的信号强度及肿瘤边界情况等可作为脑膜瘤侵袭性和良、恶性的判断依据,可为诊断、评估治疗方法和手术切除范围作参考,而多模态MRI则能够提供更多的信息^[22-23]。胡跃宣^[24]通过体视学方法测量脑膜瘤体积及体积分数,发现侵袭性脑膜瘤的体积分数显著大于非侵袭性脑膜瘤,证实瘤体体积也可作为判断脑膜瘤是否具有侵袭性的依据之一。闫鹏飞等^[25-26]利用纹理分析技术评价了脑膜瘤的异质性和形态特征,发现纹理分析与支持向量机分类器的结合,对脑膜瘤的分类与侵袭性评估具有潜在的临床应用价值。尽管各类医学图像处理、分析的新技术等在精准医学的时代中发展迅速,许多新技术在神经系统领域大放光彩,但是纵览中外各类文献,本研究尚未发现关于侵袭性脑膜瘤诊断的影像学量化标准。

4 侵袭性脑膜瘤的治疗方式

脑膜瘤的治疗以外科手术切除为主,部分肿瘤在手术切除的同时辅以放疗^[27]。非侵袭性脑膜瘤与周围组织分界清晰,手术容易完整剥离肿瘤并切除,预后良好;侵袭性脑膜瘤则难以完整剥离肿瘤,因此手术范围要做一定的改变,原则上受脑膜瘤侵犯的周围组织都要尽可能切除干净,否则留下复发的隐患。即便如此,临床医生在随访中发现,受到诸多因素影响,患者术后10年内仍有9%~15%的复发率^[28-29]。影响预后情况最关键的一个因素是受侵袭组织的切除程度,通常情况下受侵袭组织切除越干净,肿瘤复发的几率就越低。但在实际临床工作中,侵袭性脑膜瘤患者中有很大一部分是无法做到全切的,原因主要是这类脑膜瘤侵袭的部位结构复杂、组织容易受损、难以避开的神经、大血管及功能区,手术全切难以进行;迄今为止国际上广泛沿用的切除标准为辛普森分级(Saffir-Simpson),多数脑膜瘤患者行Simpson I级或II级切除即可,部分全切难度极大的患者行Simpson III级切除,特别是

在颅内大血管、神经等组织处的侵袭性脑膜瘤^[30-31]。对于侵袭性脑膜瘤,切除范围过小,容易留下复发的隐患,过大又容易破坏正常的组织功能,如何权衡利弊成了外科医生的难题。因此侵袭性脑膜瘤在实际的临床治疗过程中,常采用手术切除的同时对受侵袭组织辅以放疗的联合治疗方式^[32],从而避免或者延缓肿瘤的复发。

5 挑战与展望

随着精准医学的发展,人们对侵袭性脑膜瘤的研究逐渐深入,术前、术后的评估均取得了很大的进展,但在术前的评估中,仍有很大的研究空间,主要短板是目前为止没有术前评估侵袭性的量化标准;其次,各类新兴技术的发展,也可为侵袭性脑膜瘤的评估开拓新的思路和研究领域。

参考文献

- [1] 漆松涛,刘忆.有关脑膜瘤起源、生长方式和命名[J].中华神经外科杂志,2014,30(3):256.
- [2] Nowosielski M, Galldiks N, Iglseder S, et al. Diagnostic challenges in meningioma[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(12): 1588-1598.
- [3] Perry A, Stafford S L, Scheithauer B W, et al. Meningioma grading: An analysis of histologic parameters[J]. Am J Surg Pathol, 1997, 21(12): 1455-1465.
- [4] Louis D N, 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] 王凯, 张姝, 施露, 等. 2016年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类概述[J]. 磁共振成像, 2016, 7(12): 881-896.
- [6] 尚炯, 刘洪泉, 王洪生. 侵袭性脑膜瘤的诊断和治疗[J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12(4): 287-290.
- [7] 虞猛. 术前MRI预测脑膜瘤生物学行为及鉴别诊断的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [8] 岳英杰, 费昶, 张健, 等. WHO I、II、III级脑膜瘤MRI表现的差异[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 138-142.
- [9] Surov A, Ginat D T, Sanverdi E, et al. Use of diffusion weighted imaging in differentiating between malignant and benign meningiomas. A multicenter analysis[J]. World Neurosurg, 2016, 49(10): 598-602.
- [10] 邱传珍, 王柏群. 脑膜瘤尾征组织侵袭与病理分型、免疫组化、MRI表现相关性研究[J]. 赣南医学院学报, 2011, 35(3): 352-354.
- [11] 王全. 脑膜瘤脑膜尾征、病理分型和瘤周受侵脑膜的关系研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [12] Tomum N, Takahashi S, Sakuma I, et al. Neuroradiological findings of atypical meningiomas[J]. Comput Med Imag Grap, 2004, 28(4): 33-39.
- [13] Rooprai H K, Ruckidge G J, Panou C, et al. The effects of exogenous growth factors on matrix metalloprotein secretions by brain tumor cells[J]. Br J Cancer, 2000, 82(1): 52-55.
- [14] 刘策, 余新光, 周岩. 脑膜瘤骨侵袭行为中血管内皮生长因子表达研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2006, 5(2): 143-145.
- [15] 胡永珍, 王殿洪. 血管内皮生长因子与脑肿瘤周水肿的关系[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2012, 11(4): 376-378.
- [16] 罗勇, 林少华, 黄权. 脑膜瘤内的血管分布和血管生成与HIF-1 α 、VEGF的关系[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(1): 68-71.
- [17] Bouamrani A, Ramus C, Gay E, et al. Increased phosphorylation of vimentin in noninfiltrative meningiomas[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9238.
- [18] 刘珍友, 隋庆兰, 刘洁. 良恶性脑膜瘤MRI对比分析[J]. 青岛: 青岛大学医学院学报, 2007, 43(4): 361-363, 366.
- [19] 陈星荣, 沈天真, 耿道颖, 等. 脑膜瘤[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2003, 3: 147-190.
- [20] 范新华. 侵袭性脑膜瘤的MRI表现[J]. 医学影像学杂志, 2006, 12: 1243-1245.
- [21] 高德宏, 宁文德, 李玉智, 等. “脑膜尾征”与脑MR强化表现[J]. 实用放射学杂志, 2014, 17(2): 102-104.
- [22] 丁雪梅. MR常规序列及弥散加权成像在脑膜瘤良恶性鉴别和亚型区分的价值探讨[D]. 南充: 川北医学院, 2014.
- [23] 雍昉, 张发林, 潘爱珍, 等. 常规MRI结合DWI在良恶性脑膜瘤鉴别诊断中的应用[J]. 放射学实践, 2010(8): 4.
- [24] 胡跃宣. 脑膜瘤侵袭性的体视学特征分析[J]. 四川医学, 2019, 40(8).
- [25] 闫鹏飞. 传统磁共振影像特征在脑膜瘤病理级别的术前鉴别中的作用: 定性及定量方法探讨[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [26] Yan P F, Yan L, Hu T, et al. The potential value of preoperative MRI texture and shape analysis in grading meningiomas: A preliminary investigation[J]. Translational Oncol, 2017, 10(4).
- [27] 李蕴潜. 脑膜瘤的诊断与治疗[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25(7): 289-291: 570-577.
- [28] Sotoudeh H, Yazdi H R. A review on dural tail sign[J]. World J Radiol, 2010, 2(5): 188-192.
- [29] Nakabayashi H, Sakaguchi M, Katsu-yamal J, et al. Proliferative potential of meningiomas evaluated by proliferating cell nuclear antigen expression[J]. Neurooncol, 1995, 24: 209-217.
- [30] 覃成箭. 脑膜瘤术前影像分级与手术风险评估[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [31] 李国峰, 侯文仲, 曾敏敏, 等. 大脑镰及矢状窦旁脑膜瘤显微手术治疗的研究[J]. 临床神经外科杂志, 2016, 13(04): 252-254, 258.
- [32] 李三中, 王凯, 孙季冬, 等. 中颅窝底脑膜瘤的临床特点及手术治疗研究[J]. 临床神经外科杂志, 2020, 17(3): 273-277.

(收稿日期: 2020-12-25)