

EANO：脑膜瘤的诊断和治疗指南 (2021)

Roland Goldbrunner, Pantelis Stavrino, Michael D. Jenkinson, Felix Sahm, Christian Mawrin, Damien C. Weber, Matthias Preusser, Giuseppe Minniti, Morten Lund-Johansen, Florence Lefranc, Emanuel Houdart, Kita Sallabanda, Emilie Le Rhun, David Nieuwenhuizen, Ghazaleh Tabatabai, Riccardo Soffietti和Michael Weller

德国科隆大学普通神经外科神经外科中心；

希腊雅典大都会医院神经外科和德国科隆科隆大学普通神经外科神经外科中心 (P. S.)； 神经外科
沃尔顿中心国民保健服务基金会信托基金, 英国利物浦 (医学博士)； 海德堡大学医院神经病理学部, 德国
海德堡 (F. S.)； 马格德堡大学神经病理学系, 德国马格德堡 (C. M.)； 保罗·舍雷尔研究所质子治疗中心,
瑞士维利根 (华盛顿特区)； 奥地利维也纳, 维也纳医科大学维也纳综合癌症中心医学一系 (医学硕士)；
意大利罗马Sapienza大学Sant' Andrea医院放射肿瘤科 (G. M.)； 卑尔根大学医院神经外科, 挪威卑尔根
(M. L. J.)； 挪威卑尔根卑尔根大学医学和牙科学院临床医学系 (M. L. J.)； 比利时布鲁塞尔自由大学神
经外科； 法国巴黎Hopital Lariboisiere神经放射学服务处 (E. H.)； 马德里康普卢滕斯大学圣卡洛斯大学
医院神经外科, 西班牙 (K. S.)； 西班牙马德里圣卡洛斯临床大学医院 (K. S.)； 射波刀中心,
GenesisCare Madrid, 西班牙马德里 (K. S.)； 瑞士苏黎世苏黎世大学医院临床神经科学中心神经内科和神
经外科； 荷兰布雷达Amphia医院神经内科 (D. N.)； 德国图宾根大学医院综合癌症中心神经肿瘤学中心
(G. T.)； 意大利都灵健康与科学大学医院神经肿瘤科； 瑞士苏黎世大学附属医院和苏黎世大学临床神经
科学中心神经内科 (医学博士)

作者：Roland Goldbrunner, 医学博士, 神经外科中心, 普通神经外科, 科隆大学医院, Kerpener STR. 62, 50937, 德国科隆
(roland.goldbrunner@uk-koeln.de)。

摘要

脑膜瘤是最常见的颅内肿瘤。然而，只有很少的对照临床试验被用来指导临床决策，导致不同国家和中心的管理方法不同。然而，分子遗传学的最新进展和临床试验结果有助于完善脑膜瘤的诊断和治疗方法。因此，欧洲神经肿瘤学协会 (EANO) 更新了对脑膜瘤诊断和治疗的再推荐。脑膜瘤的临时诊断通常由神经成像，主要是磁共振成像。这种临时诊断可能是偶然做出的。因此，很大一部分脑膜瘤，特别是在无症状或老年人或两者兼有的患者中，可以通过观察和扫描策略来管理。手术组织的外科干预，通常以大体完全切除为目标，是根据世卫组织分类确定诊断所必需的。包括基因面板测序和基因组甲基化图谱在内的分子预归档的作用正在显现。包括累及的硬脑膜在内的大体全外科切除通常是治愈的。不能手术或需要治疗的复发肿瘤可以通过放射外科治疗，如果大小或邻近的关键结构允许的话，也可以通过分割放射治疗 (RT)。手术和放射外科相结合的治疗概念或分割放射治疗被越来越多地使用，尽管在时间、类型和剂量方面仍有不同的 RT 方法。以生长抑素受体为靶点的放射性核素治疗是一种实验性的方法，也是全身药物治疗的所有方法。尽管药物治疗效果不佳，但贝伐单抗或针对血管内皮生长因子受体的多激酶抑制剂获得了最好的结果，但尚未定义全身治疗的护理标准。

要点

1. 观察是偶发的、无症状的、可疑的脑膜瘤的第一选择。
2. 对于生长或有症状的肿瘤，手术切除是首选。
3. 在某些情况下，放射外科手术或分次放射治疗可能是外科手术的补充治疗或替代方法。
4. 分子诊断学发展迅速。组织保存用于分子诊断和未来的靶向治疗是强烈推荐的。

2016年，欧洲神经肿瘤学协会 (EANO) 发布了首份关于脑膜瘤诊断和治疗的指南¹，此后，诊断和治疗决策的证据水平在不同领域有所提高。许多关于不同WHO级别脑膜瘤分子遗传学的报道为脑膜瘤生物学和临床行为提供了有价值的见解。对照临床研究的数据已经可用，2021年世卫组织的新分类重塑了脑膜瘤的诊断方法。因此，EANO的一个特别工作组被授权重新评估脑膜瘤的现有文献，并更新这些肿瘤的诊断和治疗指南。

方法

所有涉及脑膜瘤诊断和治疗的临床学科都在EANO工作队中有代表。作为第一步，EANO指南委员会对欧洲不同国家的这些学科的代表进行了临床和科学活动以及指南专业知识的评估，并任命他们加入工作队。邀请了神经放射学、神经外科、神经病理学、放射肿瘤学和医学神经肿瘤学的专家。接下来，准则委员会确定了更新准则的重点领域、敏感和具体的关键词以及关键词的组合。主要关键词为：化疗、临床表现、认知、EP病理学、组织病理学、免疫治疗、药物治疗、磁共振成像 (MRI)、脑膜瘤、显微外科、分子病理学、神经认知、神经病理学、药物治疗，正电子发射断层扫描 (PET)，预后，放射治疗，放射外科学，危险因素，生活质量，放射外科学，颅底肿瘤，支持治疗，外科学。

重点领域被分配给单个作者或作者群体，尊重他们的临床专业和科学概况。从2016年5月到2020年5月，个人作者使用定义的关键词搜索了MEDLINE数据库、Cochrane图书馆、Embase Ovid、癌症网和科学引文索引。如果有必要提供证据，可以接受少量较老的参考文献。所有语言的所有类型的文章

由工作组成员代表，在所有作者的参与下，对单个作者搜索的参考文献进行协商一致的评估，并选出120篇论文作为最终指南。根据欧洲神经学会联合会的一项指南，⁽²⁾的科学证据被评为I-IV级，参考文献被标记为A-C级。如果一项建议没有足够的证据可用，则提供咨询意见作为“良好做法要点”。

流行病学与危险因素

脑膜瘤在所有原发性颅内和中枢神经系统肿瘤中发病率最高 (37.6%)。³根据2019年发布的美国中央脑肿瘤登记处报告，2012-2016年，脑膜瘤的年龄调整发病率为每10万例中8.58例。发病率随年龄增加而增加，65岁以后呈明显上升趋势³

2004年至2010年，世界卫生组织 (WHO) 2级非典型颅内脑膜瘤的发病率从0.28 (95%可信区间 [CI]: 0.27-0.29) 上升到0.30 (95%可信区间: 0.28-0.32)，年变化率为3.6% (95%可信区间: 0.8%-6.5%)。相反，从2000年到2010年，世卫组织3级间变性脑膜瘤的发病率从0.13下降 (95%CI:

0.11-0.14) 至0.06 (95%CI: 0.06-0.07)，即总百分比变化为-5.4% (95%CI: -6.8%至-4.0%)。2004年至2010年，WHO 1级、2级和3级脑膜瘤 (根据2000年的WHO分类) 的总比例分别为94.6%、4.2%和1.2%。⁴WHO 1级和2级脑膜瘤在女性中的发病率是男性的2.3倍，在所有级别的脑膜瘤中，原非洲脑膜瘤的发病率高于高加索脑膜瘤的发病率³

电离辐射与脑膜瘤的风险增加有关。这不仅适用于各种医学诊断，而且适用于原子弹幸存者。⁵相反，放射手术后继发肿瘤包括脑膜瘤的风险被认为很低，每10万患者年6.8例。⁶

2型神经纤维瘤病(NF2)是脑膜瘤最常见的并发症。NF2患者也更有可能发展为2级和3级或多级脑膜瘤⁷

许多研究试图将内源性和外源性激素暴露与脑膜瘤联系起来,因为在育龄妇女中发病率较高,激素受体的肿瘤表达,与乳腺癌的联系,以及在怀孕、月经周期和更年期期间脑膜瘤大小的变化。女性长期接触外源性孕酮与血液中孕酮受体(PR)和NF2 mRNA水平降低有关,并被认为与脑膜瘤的高风险有关⁸

诊断程序

影像学

MRI和计算机断层扫描结合使用,在大多数情况下可以很好地诊断颅内脑膜瘤⁹通常,脑膜瘤在T1加权序列上是等强的,T2加权和液体衰减反转恢复(FLAIR)序列上是高强的。它们显示强烈的对比强化和肿瘤周围的硬膜尾部。WHO2、3级组织学检查可根据FLAIR上水肿的程度和不均匀增强而怀疑,(¹⁰CT骨窗设置可评估邻近骨的骨质增生和骨内肿瘤的生长。脑膜瘤表达so-matostatin受体2,在注射生长抑素类似物如⁶⁸ga-dotatate(dota-d-phe1-tyr3-octreotate)或⁹⁰y-dotatoc(dota-d-phe1-tyr3-octreotide)后,可通过PET确定(见图1)。这项尚未作为标准做法的探索,有助于区分肿瘤与正常组织及术后组织改变。^{9,11-13}

当通过观察进行治疗时,MRI是后续影像学的金标准。脑膜瘤的大小通常通过钆注射的T1序列来评估。关于测量,T2加权轴位MRI提供了与T1钆类似的信息。¹⁴一般建议监测应基于钆增强的T1加权序列(良好实践点),但可以考虑仅通过T2加权成像跟踪小脑膜瘤。近年来,几种基于MRI的机器学习模型被用于提高脑膜瘤诊断的准确性,并可能在不久的将来在特定环境中发挥作用。¹⁵

常规血管造影在脑膜瘤诊断中的应用一直在下降,但在肿瘤侵犯大窦(外侧窦或上矢状窦)的特殊情况下,它可能提供有用的信息,而MRI血管造影提供了足够的信息。三维静脉血管造影提供了关于窦通畅和侧支静脉引流准确信息。¹⁶

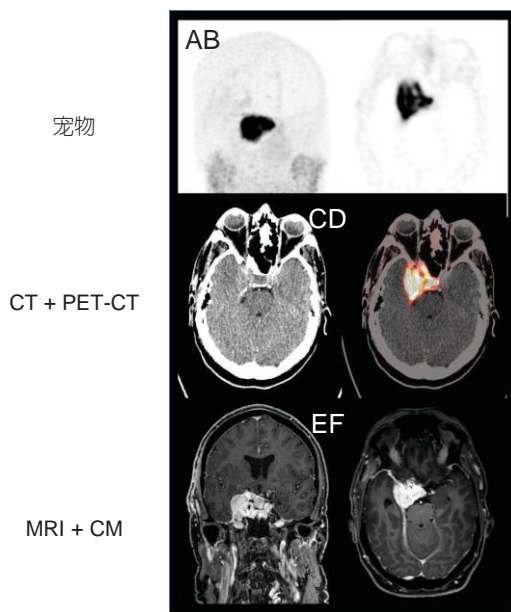


图1次PET-CT注射68GA-DoTatate后。(a)冠状面PET-Gamma扫描,(b)轴面PET-Gamma扫描,(c)轴面CT扫描,(d)轴面CT与PET扫描融合,(e)冠状面MRI T1加权与CM扫描,(f)轴面MRI T1加权与CM扫描。缩略语:68Ga-DOTATATE,68-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotate镓;CM,Con-contrast培养基;核磁共振成像;正电子发射断层扫描-计算机断层扫描。

术前栓塞在临床实践中不被推荐,并与术后心血管并发症的风险增加有关。¹⁷最近的一项随机试验确定栓塞的唯一潜在好处是缩短手术时间。¹⁸因此,栓塞的个人决定应由外科团队决定。当外科医生不能接近供血动脉时,如在石油斜坡脑膜瘤中,它可能是有用的。在这种情况下,栓塞旨在阻断咽升动脉的脑膜支或颈内动脉的天幕支。

组织病理学与分子病理学

WHO分类系统描述了15种不同的Me-ningioma亚型,其中9种被划分为WHO 1级,3种被划分为WHO 2级,1种被划分为WHO 3级(表1)。¹⁹Me-ningioma的分级取决于有丝分裂率、脑侵犯或特定的组织学特征。虽然在2016年的WHO分类中,脑侵犯已经被介绍为非典型脑膜瘤WHO 2级的新标准,但最近的几项研究对其预后作用提出了质疑^{20,21}然而,在2021年的WHO分类中,脑侵犯仍然是非典型脑膜瘤WHO 2级的独立标准。与以前版本的分类不同,现在引入分子标记作为选定亚型的分级标准:组织学特征、分泌性脑膜瘤也可以

表1脑膜瘤亚型的分子特征

	常见突变	CNVs	MC
世卫组织1级			
脑膜上皮	<i>AKT1</i> (/ <i>TRAF7</i>), <i>SMO</i>	无	ben-2
成纤维细胞的	<i>NF2</i>	德尔22Q	ben-1
过渡性	<i>NF2</i>	德尔22Q	ben-1
分泌型	<i>KLF4/TRAF7^a</i>	无	ben-2
沙粒的	<i>NF2</i>	德尔22Q	ben-1
化生	<i>NF2</i>	增益5	ben-3
微囊性	<i>NF2</i>	增益5	ben-3
血管瘤的	<i>NF2</i>	增益5	ben-3
世卫组织2年级			
非典型性	<i>NF2</i>	德尔1P, 德尔22Q	int-A/B
弦支	(<i>NF2</i>)	德尔2P	int-A/B
透明细胞	<i>SMARCE1</i>	无	无 SPE - CIF IC
世卫组织3年级			
间变性	<i>NF2</i> , <i>TERT</i> <i>促进目</i>	del 1p, 10, 22q, homo del <i>CDKN2A/B^a</i>	马利 格-南 特
前世卫组织3级			
横纹肌	<i>BAP1</i>	(<i>BAP1</i> 位点)	无 SPE - CIF IC
乳头状	<i>PBRM1</i>	没有具体的	无 SPE - CIF IC

在检测*KLF4/TRAF7*突变的基础上进行诊断。同样,任何*TERT*启动子突变和/或*CDKN2A/B*纯合缺失的脑膜瘤都被划分为WHO 3级,而不考虑间变性的组织学标准。此外,以前与世卫组织3级相关的2个亚型,横纹肌样脑膜瘤和乳头状脑膜瘤,将不再仅根据亚型特异性组织学而被分配到一个特定的级别。对于这两种亚型,现在的分级是根据与其他脑膜瘤变体相同的异型和间变性标准来确定的。

尽管能充分预测患者的预后,但分级方案仍有局限性。虽然WHO 2级脑膜瘤患者队列显示肿瘤复发的间隔较短,但有相当数量的WHO 1级脑膜瘤患者意外地早期复发。相反,一些WHO 2级脑膜瘤患者,特别是在完全切除的情况下,即使没有术后放疗(RT)也会经历漫长而缓慢的临床过程。

尽管在脑膜瘤的分子认识上取得了进展,但迄今为止只有少数临床相关的标志物出现。WHO所有级别中最常见的改变是染色体22q的缺失和其他*NF2*等位基因的突变。随着侵袭性和WHO分级的增加,*NF2*突变型脑膜瘤累积拷贝数改变,其中染色体臂1P和10号染色体的缺失是典型的第一事件,*CDKN2A/B*纯合缺失表明高度侵袭过程²³

在WHO 1级*NF2*野生型脑膜瘤中,还发现了其他几种突变,总的发生率如下:*AKT1*(高达20%)、*SMO*(高达11%)、*KLF4*(高达28%)、*PIK3CA*(高达7%)、*TRAF7*(高达40%),⁽²⁴⁻²⁹⁾*AKT1*和*KLF4*突变常与*TRAF7*突变合并,而孤立的*TRAF7*突变很少见。*AKT1/TRAF7*和*SMO*突变是脑膜上皮亚型的典型突变,尤其是在颅底Lo-calalization中。*KLF4/TRAF7*突变构成分泌性脑膜瘤的驱动基因改变,可作为除分泌颗粒外鉴别该亚型的重要依据。

由于*AKT1*和*SMO*的突变与WHO 1级脑膜瘤的相关性,因此被认为是低复发风险的标志物^{30,31},然而,评估它们独立预后价值的大型研究缺乏,而且它们与脑膜瘤的相关性不如*KLF4*与分泌亚型的相关性强,阻碍了它们作为分级标准的使用。同样,与形态学的相关性也可以通过突变来定义亚型。然而,大多数关于这些突变的文献被混淆,例如,对某些亚型的富集或侧重于*NF2*野生型脑膜瘤,从而排除了在整个脑膜瘤谱中分布的强有力的结论。

与分类无关,在极少数侵袭性较强的*AKT1*或*SMO*突变脑膜瘤中,如单个病例所示,这些标记可能是有希望的干预目标³²

在WHO 2级脑膜瘤中,几乎所有的透明细胞脑膜瘤都含有*Smardc1*突变(97%)。²⁶*Smardc1*种系突变可以替代*NF2*种系突变,成为足病性脑膜瘤的易感性,足病性脑膜瘤主要发生在脊柱部位。³³然而,与体细胞突变相比,*Smardc1*种系导致的透明细胞脑膜瘤的比例没有全面的数据。在WHO以前划分为3级的亚型中,*BAP1*突变和缺失发生在一组横纹肌样形态的病例中。6例*BAP1*突变型横纹肌样脑膜瘤中,2例基于*BAP1*种系改变³⁴,1例乳头状脑膜瘤中发现*PBRM1*突变³⁵,*BAP1*和*PBRM1*改变是否分别识别横纹肌样脑膜瘤和乳头状脑膜瘤,显示WHO 3级脑膜瘤的聚集性临床病程有待确定。

*TERT*启动子突变已被证实为复发高风险的标志^{36,37},因此新的WHO分级中是WHO 3级的独立标准。*TERT*启动子突变可以在进展过程中进化,并局限于局灶性、更具侵袭性的区域

需要仔细取样提取DNA。同样, CDKN2A/B纯合缺失与不依赖于组织学的不良预后有关, 因此也足以作为WHO新分类中WHO 3级的标志^{36, 38, 39}

对于儿童脑膜瘤, YAP1融合可能是一种常与种系相关的Smadce1、BAP1或NF2突变的原生驱动因子⁴⁰

基于DNA甲基化的脑膜瘤亚型可以克服主观解释脑膜瘤学标准的影响, 以及基因突变的空间和纵向遗传的影响。不同的亚组和分类器算法已经被提出, 可以提供更新的WHO分类和候选基因面板测序之外的预后信息。^{22, 41, 42}

这些关于分子特征, 特别是拷贝数改变和突变的数据表明, 未来基于分子的分类型将有可能指导个体化的脑膜瘤特异性治疗(表2)。因此, 肿瘤组织的取样和储存用于未来的分子测试应该是实践的标准。

治疗策略

观察

脑膜瘤的偶发数增加是由于神经影像学的广泛应用。偶发脑膜瘤在一般人群的脑MRI上存在0.9%–1.0%。⁵⁴一项为期5年的前瞻性研究旨在确定牙周脑膜瘤肿瘤生长的危险因素。⁵⁵在研究期间随访5年的64例牙周脑膜瘤患者中没有一例出现肿瘤相关症状, 尽管48例(75%)肿瘤体积增加15%或以上。然而, 超过60%的肿瘤表现为自我生长模式, 提示无症状的肿瘤可以通过连续成像安全地管理到持续

表2分子靶点

药品类别	分子靶/生物标志物
AKT抑制剂	AKT1 (PGLU17Lys) 突变24, 25
刺猬抑制剂	SMO (PTRP535Leu) 突变24, 25
FAK抑制剂	NF2 (Merlin) 损失43, 44
免疫检查点	PD-L1、PD-L2、B7-H3和CTLA-445-47
VEGF或VEGFR抑制剂	VEGF或VEGFR248-50
PI3K抑制剂	PI3K ²⁹
mTOR抑制剂	MTOR51、52
生长抑素类似物	生长抑素受体51
吉西他滨	胞苷53

缩写: AKT, 编码蛋白激酶B的基因; FAK, 局灶性Ad-Hesion激酶; mTOR, 雷帕霉素哺乳动物靶点; PI3K, 磷酸肌醇-3-激酶; 血管内皮生长因子。

放射学或症状性生长。⁵⁵Lee等报道了一系列232例患者, 他们从1997年到2013年接受了前瞻性随访, 但没有接受治疗。59个肿瘤(25.4%)表现为快速生长。肿瘤大小(每厘米比值比³1.07, P=0.000)、无钙化(比值比3.87, P=.004)、瘤周水肿(比值比2.74, P=.025)和T2加权MRI高信号或等信号(比值比3.76, P=.049)是肿瘤生长速率的预测指标⁵⁶作者提出了一种加权评分系统来预测未经治疗的脑膜瘤患者肿瘤快速生长的特定概率。对每个偶发肿瘤患者进行长期随访的要求是值得商榷的。Islim等人开发了一个预后模型, 以个性化对偶发无症状脑膜瘤患者的监测方案。⁵⁷通过结合患者年龄、表现状况、共病情况, 和MRI特征(脑膜瘤高强度, 瘤周水肿, 靠近神经血管结构, 大小)的患者被分为低、中或高风险的生长和进展, 可以开发个体化的监测策略, 计算器可以免费获得(<https://www.impact-meningioma.com>)。Moreau等人开发了一些方法和实用的应用程序, 旨在帮助脑膜瘤的诊断和预后。⁵⁸目前, 推荐疑似脑膜瘤或WHO 1级脑膜瘤5年后每年进行一次MRI扫描。此后, 间隔可以加倍(良好练习点)。

外科手术

大多数有症状或增大的脑膜瘤的主要治疗方法是手术。目前还没有比较脑膜瘤手术和其他治疗方法的试验。手术作为单一治疗的有效性的证据来自机构病例系列, 这些病例证实切除范围(EOR)是一个重要的预后因素。^{59, 60}这通常仍然使用辛普森分类来证明。⁶¹然而, 在临床试验中, EOR通常被定义为总的全切除(即没有残余实体瘤)或次全切除。这一定义已被欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)和放射治疗肿瘤学小组(RTOG)等研究组织采用⁶²

脑膜瘤手术的基本原则是最大限度地安全切除、低发病率和保留神经功能。虽然目标是大体全切除(所有累及的硬脑膜和骨), 但EOR取决于肿瘤的位置、一致性、大小和邻近或邻近的关键神经血管结构。尽管EOR是复发的唯一可改变的危险因素, 但努力实现大体全切除不应以牺牲神经或认知功能为代价。如果不能进行全切除, 则应进行计划中的次全切除, 以保留神经功能。残余脑膜瘤可以监测或术后进行适形分割RT或立体定向放射外科(SRS)治疗。

成功的手术可以达到两个目的——减轻神经症状和肿块效应, 并为诊断提供组织。手术风险应与

手术前的患者包括部位特异性风险和更普遍的风险，如癫痫发作和脑积水。仔细的术前计划并注意神经血管解剖将最大限度地提高手术的成功率和减少发病率。特别要注意的是神经认知障碍，它可能存在于很高比例的患者中^{63,64}可以通过外科手术缓解^{65,66}另一方面，术后神经认知障碍代表着很大的手术风险。

应常规使用图像指导，并将多种数据集整合到手术计划中，包括骨内脑膜瘤的DoTatate PET成像。^{9,12}术中成像可用于自适应混合手术等新兴方法，以有意留下小体积残留的脑膜瘤，并可在术后进行SRS治疗。⁶⁷术中神经生理监测，如面神经和脑干诱发电位，可能有助于减少神经功能缺损。对微创和内窥镜技术的使用进行了评估。总的来说，这些入路在治疗前颅底肿瘤方面的优越性不能被显示出来，开放开颅手术是切除这些肿瘤的有效选择⁶⁸

脊髓脑膜瘤比颅内脑膜瘤罕见得多，但同样的手术原则适用。大多数数据支持旨在全切除的策略，即使在老年患者中也是如此。⁶⁹机构病例系列支持争取全切除的策略，因为复发率从1.3%到14.7%不等。⁷⁰⁻⁷²脊椎脑膜瘤的手术决策，而不是观察，应该平衡肿瘤切除的好处和手术风险。⁷³

放射外科

SRS已被确定为Surgery的替代疗法，用于明确界定的老年或危重病人的小肿瘤病例。SRS术后对直径3 cm或以下的小脑膜瘤的局部控制与Simpson I级切除相当⁷⁴

两个回顾性系列发现，SRS或低分割RT后肿瘤大小的缩小对5年和10年后肿瘤的长期控制有预测作用。13 Gy以上^{75,76}组10年无复发生存率分别为93.4%和95.7%

颅神经功能是治疗颅底脑膜瘤的主要考虑因素。因此，采用次全手术和SRS联合治疗的概念得到了越来越多的应用。对150例在不同部位接受颅底脑膜瘤切除和SRS治疗的患者进行了基于登记的分析，讨论了颅神经的预后。19%的患者在SRS后脑神经功能改善，10%的患者在SRS后10年后脑神经功能恶化。恶化率随时间增加，1年后为3.5%，3年后为5.5%，5年后为7%。

在高精度放射治疗领域，为了在肿瘤体积较大的情况下保留脑神经功能，近年来提出了分割放射外科的概念。图像引导，无框架

技术使多步执行程序具有立体战术的精确度。在一些研究中，这一原理被用于颅底脑膜瘤⁷⁷特别是视周肿瘤⁷⁸通常使用2-5个部分，每个部分的剂量为4-10 Gy，导致总剂量为18-25 Gy。利用3个中心的合并数据对立体定向放射治疗（Median 33次）和基于电脑刀的低分割放射手术（中位数5次）进行比较，发现在局部控制和毒性方面没有差异，因此短期低分割放射手术是一种方便的选择⁷⁷

脊髓脑膜瘤的放射外科治疗资料很少，既可以采用单剂量放射外科治疗，也可以采用分次放射外科治疗^{76,79}

分馏外束RT

分割外束RT仍是治疗脑膜瘤的重要手段。对于不能安全手术或不完全手术再切除后的脑膜瘤患者，过去3年发表的大型回顾性研究很少证实目前的EANO指南提供了关于使用分级RT的III级证据，其中建议B和C。^{80,81}在2004年至2014年间从美国国家癌症数据库获得的7811例WHO 2级和1936例WHO 3级脑膜瘤患者中，2级患者的5年总生存率为75.9%。3级脑膜瘤占55.4% (P<0.0001)。在2级脑膜瘤患者中，大体全切除和术后分级RT是提高生存率的独立预测因素⁸¹

RTOG和EORTC显示了2个前瞻性II期试验的结果。NRG Oncology/RTOG0539试验的首次报告显示了中危脑膜瘤患者的初步结果，即在大体全切除后复发的WHO 1级或新诊断的WHO 2级肿瘤，接受分次RT（强度调制或三维适形RT）治疗，共30个分次54 Gy⁸²。以48例完全可评估的患者为主要终点，3年无进展生存期（PFS）为93.8%。估计3年OS和局部失败率分别为96%和4.1%。WHO 1级复发患者和WHO 2级肿瘤再次全切患者的预后无显著性差异。不良事件仅限于1级和2级。在同一试验的第二份临床结果报告中，Rogers等人⁸³显示PFS为58.8%，局部控制为68.9%，OS为78.3年后6%，中位随访4次。对53例高危脑膜瘤患者进行了强度改良放射治疗（60Gy/30次）0年，这些高危脑膜瘤的定义是新发或复发的WHO 3级或复发的WHO 2级脑膜瘤，或次全切除后新诊断的WHO 2级脑膜瘤。急性和晚期联合不良事件发生在约40%的患者中，除1例单一坏死相关死亡外，仅限于CTCAE（不良事件通用术语标准）1-3级。

在EORTC 22042-26042 II期研究⁸⁴中,使用3年PFS>70%的相同主要终点,对56例新诊断的WHO 2级脑膜瘤患者进行了大体全切除后部分RT的评估,估计3年PFS、OS和局部失败分别为88.7%、98%和14.3%,其中14%的患者观察到3级或以上的晚期毒性。值得注意的是,与NRG/RTOG试验相比,本试验中增加的患者接受了更高的辐射剂量,以2.0 Gy的比例输送60 Gy。

美国和欧洲的试验都表明,对于毒性可接受的中高风险脑膜瘤患者,分级RT有潜在的益处;然而,早期辅助RT是否能降低WHO 2级脑膜瘤手术切除后肿瘤复发的风险仍未得到解答。此外,在DNA甲基化²²和分子图谱⁸⁵方面,可以根据临床病理特征预测患者的个别结局,这可以预测复发的概率,并确定可从辅助治疗中受益的高危肿瘤⁸⁶使用RT可以避免进一步的外科手术,但必须与长期毒性的潜在风险相平衡,这些风险包括但不限于神经认知障碍、垂体功能低下和继发性辐射诱导的肿瘤。第三阶段组间试验(ROAM/EORTC 1308, ISRCTN71502099)于2016年启动,在观察和辅助RT之间将他们随机化。⁸⁷这项积极的研究有190名患者的累积目标,超过60%的患者目前在英国、爱尔兰、西班牙、瑞士、意大利、比利时、法国和澳大利亚/新西兰累积。主要结果指标是PFS(即肿瘤复发的MRI证据时间),次要结果指标包括评估RT的毒性、生活质量、神经认知功能、二线治疗时间、OS和每质量调整生命年的增量成本(QALY)。⁸⁸一项类似的试验,NRG-BN003(NCT03180268)目前正在美国注册。

任何类型的逆转录病毒在脊髓脑膜瘤中的作用在最近的一篇利用美国国家癌症数据库的综述中得到了解决。在2004年至2015年间的10 458例脊髓脑膜瘤患者中,268例患者接受了任何类型的RT;手术加放射治疗131例,单纯放射治疗137例(61%)。较大的肿瘤大小和“边缘”或“恶性”组织学与RT的使用增加有关。RT似乎与OS无关,但与交界性和“Malignant”肿瘤的死亡率下降有关⁸⁹

药物治疗法

药物治疗在脑膜瘤中的作用仍然不明确,也没有阳性对照的临床试验来提供合理的建议。然而,脑膜瘤的全身挽救治疗通常被认为是那些手术切除或RT不再适用的病人。经典的细胞毒性药物通常不起作用。这也是与小梁素,但不是优越的

在EORTC 1320试验中,局部治疗方案用尽的WHO 2级或3级肿瘤患者的最佳医生选择。⁹⁰脑膜瘤对药物的部分反应偶尔被描述,特别是多激酶抑制剂。⁹¹此外,贝伐单抗描述了对脑膜瘤生长动力学的减缓作用,因此表明原则上,靶向VEGF(血管内皮生长因子)和其他激酶依赖性途径的系统治疗可能是有用的。⁹²然而,对大多数现有研究的解释受到几个因素的限制,尤其是小患者数,大多数研究的回顾性设计,患者群体在肿瘤类型和先前治疗方面的异质性,缺乏可比较的治疗武器或可重新负责的历史基准活动参数,以及缺乏标准化的反应标准。一些反复出现的分子畸变表明对特异性抑制剂的潜在敏感性,但尚未完成脑膜瘤靶向治疗的临床试验⁹³

WHO 1级脑膜瘤

羟基脲、替莫唑胺、伊立替康、 α -干扰素、Sandostatin Lar、Pasireotide Lar、Imatinib、Erlotinib和Gefitinib在WHO 1级脑膜瘤的回顾性和单臂II期研究中进行了研究,这些脑膜瘤手术切除和RT失败,没有相关活性。米非司酮在一项随机III期试验⁹⁴中没有显示出无失败或OS的优势,现有研究中PFS-6率和OS次数分别为0%~67%和7~13个月。研究的药物中没有一个显示出明显的临床相关活性的迹象,不适合推荐其常规临床使用。Akt^{E17K}突变型脑膜瘤患者可考虑使用Akt抑制剂³²

WHO 2级和3级脑膜瘤

在WHO 2级和3级脑膜瘤患者的回顾性研究和小型前瞻性研究中评价了多种药物,包括羟基脲、环磷酰胺/阿霉素/长春新碱化疗、干扰素- α 、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮、奥曲肽、善得定LAR、帕瑞肽LAR、伊马替尼、厄洛替尼、吉非替尼、瓦他拉尼、舒尼替尼和贝伐单抗。术后复发或进展的患者PFS-6发生率为0%~64%,发病时间为6~33个月。最有希望的抗血管生成化合物包括贝伐单抗、瓦他拉尼和舒尼替尼^{48,95,96}。然而,这些非对照研究的结果需要在前瞻性对照试验中得到证实,才能推荐这些化合物在WHO 2级和3级脑膜瘤患者中的临床应用。

图2显示了治疗算法的摘要。

认知功能

在过去的几年里,脑膜瘤患者的神经认知已经成为一个强有力的焦点。认知的

脑膜瘤患者手术前后的功能可能受损^{63,64}这些损害在记忆、注意力和执行功能方面最为明显。脑膜瘤患者术前认知功能障碍可能是解剖定位、肿瘤自身或肿瘤相关水肿引起的颅内压升高的结果。值得注意的是，额部或颞部位置、肿瘤大小和水肿体积与认知功能下降有关。然而，无法找出明确的因果关系。^{63,97,98}手术通常对认知功能有有益的影响。^{63,66,99-103}术后认知功能障碍可以通过使用抗癫痫药物来解释。¹⁰⁴在脑膜瘤术后患者的几项研究中没有发现肿瘤侧化和认知功能之间的明确联系。^{66,101}此外，脑膜瘤患者术前有明显脑水肿，术后长期认知功能有危险。^{63,98}未发现RT与认知功能之间的相关性。^{105,106}其他已知与认知功能相关的因素如癫痫、情绪、类固醇摄入和生活质量未进行系统研究。

神经症状和体征，或其他与疾病相关的因素，如使用抗癫痫药物。然而，脑膜瘤患者手术后的HRQOL可能比（脑）癌患者更好。¹⁰⁷尽管肿瘤切除可能会迅速改善神经功能缺损，但从长期来看，HRQOL在手术后观察到明显的下降¹⁰⁸⁻¹¹⁰，特别是认知困难，但情绪和社会功能障碍，以及睡眠障碍和疲劳。^{107,109}能够开车或上班的患者数量随着时间的推移而减少。^{109,111}肿瘤大小较大，WHO级别较高，肿瘤复发，确诊时间较短，年龄在50岁或以上，更多的创伤后压力，人格改变，困惑，左半球肿瘤部位、头痛、癫痫发作均与HRQOL降低有关。^{107,110,111}这种疾病对生活质量的长期影响应在随访期间进行评估，并考虑适当的干预措施。

生活质量

脑膜瘤患者在手术前的健康相关生活质量（HRQOL）受到损害，原因是

未来方向

放射免疫治疗

生长抑素受体的表达已被用作利用配体如Dotatoc或Dotatate的放射性核素治疗脑膜瘤的靶点。几项小型研究表明这种活动有限

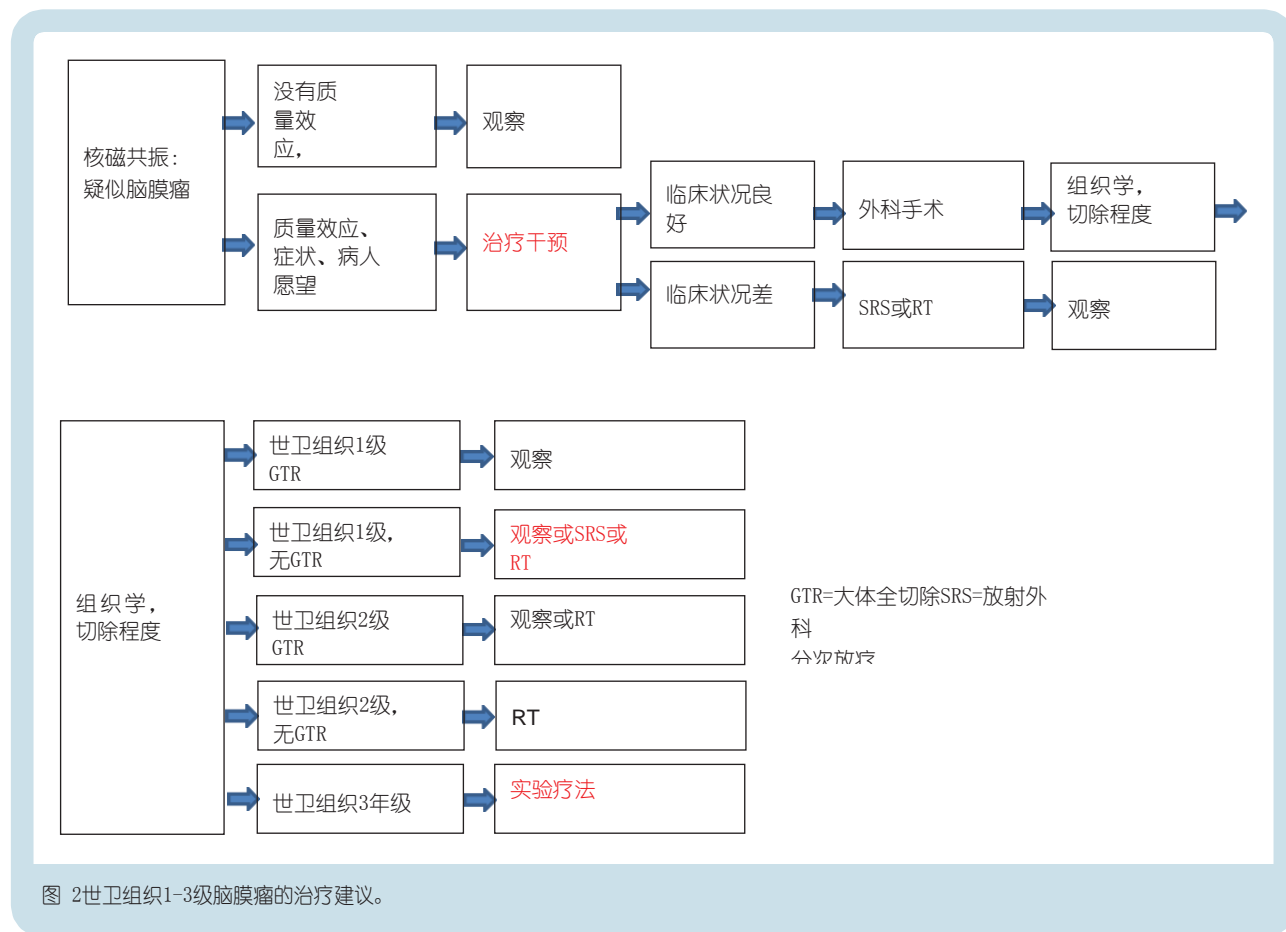


图 2世卫组织1-3级脑膜瘤的治疗建议。

表3主要建议

声明	证据类别 2	补偿水平
诊断		
脑膜瘤的影像学诊断应采用MRI	4	GPP
生长抑素受体II导向的PET对脑膜瘤的诊断具有较高的敏感性和特异性，在肿瘤扩展或复发诊断不明确的情况下应予以检测	3	C
应获取组织进行分子分析，这已被证明与预后相关，并为未来的靶向治疗提供潜力 ^b	4	GPP
治疗		
对于初诊或生长缓慢的无症状脑膜瘤患者，应选择观察作为首选治疗方案		3C
在决策过程中，应评估和综合神经认知功能，包括记忆、注意力和执行功能		3C
HRQOL在治疗后可能受到损害，任何治疗指标都应予以尊重	4	GPP
在所有WHO分级的肿瘤中，如果需要治疗，手术应作为首选治疗方案	3过热	B
手术的目标是在安全可行的情况下，按照辛普森I级进行大体全切除	3过热	B
在小肿瘤、特定部位和特定临床情况下，如果组织合并症似乎不是强制性的，放射外科应该被考虑作为外科手术的替代方案	3	C
世卫组织1级脑膜瘤，如果不能手术而需要治疗，应采用放射外科或分割放射外科治疗		2B
WHO 1级脑膜瘤未完全切除且无神经功能缺损的患者可通过观察扫描策略进行治疗		3C
复发或不典型脑膜瘤患者应接受分期放射治疗		2B
WHO 1级脑膜瘤的综合治疗应考虑拟行次全手术与放射手术或分次放射治疗相结合，以降低肿瘤进展的风险	3	C
WHO 3级脑膜瘤应行根治性手术和分次放疗	3过热	B
只有在没有进一步局部治疗选择的情况下，才应考虑使用贝伐单抗或多激酶抑制剂靶向VEGF受体的药物治疗 ^b	3	C
后续行动		
WHO 1级脑膜瘤每12个月行MRI随访，5年后每2年行MRI随访	4	GPP
WHO 2级脑膜瘤每6个月行MRI随访，5年后每12个月行MRI随访	4	GPP
WHO 3级脑膜瘤的随访取决于临床进展，至少每3-6个月随访一次	4	GPP

缩写:GPP, 良好实践点; HRQOL, 与健康相关的生活质量; 核磁共振成像; 正电子发射断层扫描; 血管内皮生长因子。
 自2016年以来的新一次重点推荐。
 自2016年以来强烈修改了关键建议。

治疗，预期，局部控制似乎在低级别肿瘤更好，也表现出更高的目标基因表达。然而，受控数据缺乏，所有系列中的大多数患者都经历了多次干预，包括RT，因此先验不太可能获得重大益处^{112, 113}

神经病理学

为了评估治疗性TAR-GETS的潜在影响，尤其是在侵袭性脑膜瘤中，需要建立合适的体外和体内模型。各种脑膜瘤细胞系的特征包括它们的分子特征，它们不同的生长特征可能至少部分反映了从缓慢生长的普通脑膜瘤到高度侵袭性的非典型或间变性变异的范围。¹¹⁴⁻¹¹⁶这些细胞可以通过使用含有野生型或突变型变异的过表达构建³¹或通过使用CRISP-CAS介导的基因编辑方法的碱基替换来建模体细胞突变。¹¹⁴⁻¹¹⁷产生的细胞可以用于药物测试，以选择在突变细胞中比野生型细胞更有效的候选药物。³¹

在体内测试所选药物有效性的下一步应该是将基因工程细胞移植到裸鼠体内（异种移植），或者治疗携带脑膜瘤相关突变的基因工程小鼠（GEM），并随后发展为脑膜肿瘤。脑膜瘤细胞的异种移植已经使用了几十年，一些脑膜瘤细胞系已经被证实小鼠体内原位生长。^{118, 119}最近，含有分泌性脑膜瘤特征的KLF4^{K409Q}突变的脑膜瘤细胞的异种移植已经被认为是一种基于特异性突变的模型MTOR抑制剂敏感性的工具。³¹相比之下，来自患者肿瘤材料的异种移植由于生长缓慢和成功移植的肿瘤很少，可行性有限。¹¹⁹到目前为止，还没有使用脑膜瘤典型突变特征的患者来源的原位异种移植物的研究。

药物疗法

未来的药物治疗方法主要是基于对潜在治疗靶点的识别，如NF2/Merlin丢失、AKT1、SMO，但也包括PIK3CA、VEGF/VEGFR2、BRAF、端粒酶活性或PD-1/PD-L1^{25, 93}。然而，分子检测不是常规神经病理学的一部分，针对这些靶点的可行性的临床数据非常有限。AZD5363对AZD5363的长期应答（超过12个月），目前用于包括乳腺癌在内的各种癌症，已经在一名AKT1^{E17K}突变的患者中被重新移植。³²在一名V600E突变、CDKN2A/2B丢失和APC I13970K的患者中也发现了达拉非尼的疗效。¹²⁰免疫检查点抑制目前正在探索（NCT03279692, NCT02648997）。必须用AD-Equate方法进行前瞻性试验来验证这些新的

潜在的方法。候选目标的列表载于表2。24、25、29、43-47、49-53

特别建议

表3概述了主要建议。

WHO 1级脑膜瘤

WHO 1级脑膜瘤的治疗应根据主要预后因素和以上总结的临床星座进行分层（图2）。在偶然诊断和无症状的肿瘤情况下，最初通过年度MRI观察是选择的管理策略（证据级别III，重新评估级别C）。除了常规的神经学调查外，应特别关注认知障碍，因为它的存在有利于干预。对于有症状或生长的脑膜瘤，手术是首选的治疗方法，原因如下：Simpson I级切除通常可以治愈，神经和认知症状和体征可以逆转，可以进行基于组织的诊断，获得组织进行分子病理学检测。组织应储存，以供未来靶向治疗选择（良好实践点）。反过来，手术对认知和HRQOL可能的短期和长期影响应予以考虑。对于有相对或绝对手术禁忌证和无肿块效应的小肿瘤患者，放射手术可能是一种替代方法，尽管不能完全排除更高级别的肿瘤或不同的组织学。它提供了10年后90%范围内的长期本地控制。此外，放射外科手术可用于联合手术，包括手术风险较高的大型颅底脑膜瘤的次全切除和有意残留肿瘤的连续放射手术。如果肿瘤不能通过单个部分治疗，可以应用分割放射外科手术或标准的切割外束RT。在世卫组织1级评估中，只有复发性“高风险”脑膜瘤的数据支持这一建议。WHO 1级脑膜瘤未完全切除的患者可能不需要立即术后RT，特别是如果没有神经症状或体征持续存在。

到目前为止，没有证据表明WHO 1级脑膜瘤的有效药物治疗。为了随访，在疑似脑膜瘤或治疗后再次进行5年的不定期MRI检查。此后可根据年龄和临床情况延长随访间隔（良好实践点）。生长抑素受体II导向的PET有助于脑膜瘤组织的检测，具有较高的敏感性和特异性。WHO 2级脑膜瘤

如果放射学上假定的脑膜瘤在观察期间显示快速生长，则必须怀疑是较高级别的脑膜瘤（或在特殊情况下有转移）。对于2级脑膜瘤，治疗是强制性的。为了获得组织诊断和消除肿块效应，手术是首选。应达到按辛普森I级切除。由于复发风险增加，随访间隔应为6个月，共5年；此后，每隔1年重新计算一次。在WHO 2级脑膜瘤中有越来越多的关于分割性RT的数据。然而，还没有完成随机试验，只允许关于

Simpson I-III切除后WHO 2级脑膜瘤是否应该进行手术治疗的问题。对于WHO 2级脑膜瘤行Simpson IV-V型切除术，建议进行RT。对于这些肿瘤没有既定的药物疗法。

WHO 3级脑膜瘤

这些肿瘤的特点是生长迅速，复发早期，有全身转移的危险，并在遗传和表观遗传水平上具有特殊的分子特征。建议在可行的情况下进行根治性手术，然后进行分次RT。药物治疗的作用还没有定义。

脊髓脑膜瘤

手术切除是治疗脊髓脑膜瘤的首选方法。切除应按辛普森 I 级或 II 级减压脊髓，切除肿瘤。老年患者也应尝试大体全切除。关于脊膜瘤RT的资料很少。

关键词

脑膜瘤分子病理学神经病理学放射外科手术

供货

没有收到。

利益冲突声明。作为一个特别工作组或联盟，没有针对所有作者的COI。M. D. J. -没有商业COI。国家健康研究所非典型脑膜瘤试验的辐射与观察的健康技术评估亲图 [NIHR HTA: 12/173/14和脑膜瘤试验中癫痫预防的外科医生试验 [NIHR HTA: 129748]。F. S. - 酬金 (演讲者和/或咨询): 安捷伦、Illumina、Medac、罗氏和Abbvie。M. P. - 酬金来自以下营利性公司的讲座、咨询或咨询委员会的参与: 拜耳、百时美施贵宝、诺华、格森莱曼集团 (GLG)、CMC对比、葛兰素史克、蒙迪制药、罗氏、BMJ期刊、MedMedia、阿斯利康、Abbvie, 以下营利性公司支持了MP进行的临床试验和承包研究, 并向他的机构支付了款项: 柏林格殷格翰、百时美施贵宝, 罗氏、第一三共、默克夏普&穹顶、诺富库、葛兰素史克和艾伯维。E. L. R. -来自Abbvie、Adastra、Daiichi Sankyo、Leo Pharmaceuticals、Seattle Genetics和Tocagen的讲座或顾问委员会的酬金。G. T. -Abbvie、Bayer、Bristol-Myers-Squibb、Medac、Novocure、Bristol-Myers-Squibb提供的个人费用 (顾问委员会、演讲者费用)、Novocure提供的教育和旅行补助金、Roche Diagnostics提供的研究补助金、Medac提供的研究和旅行补助金。M. W. - 来自Abbvie、Adastra、Merck、Sharp&Dohme (MSD)、默克 (EMD)、Novocure和Quercis的研究资助, 以及来自Abbvie、Bristol Meyer Squibb (BMS)、Celgene、Medac、Merck、Sharp&Dohme (MSD)、默克 (EMD)、Nerviano Medical Sciences、Noviano Medical Sciences、Noviano Medical Sciences、Orbus、Philogen、Roche和Tocagen的讲座或咨询委员会参与或咨询的酬金。所有其他作者都没有需要报告的冲突。

作者声明。每个作者都根据他/她的专业对文本做出了贡献, 每个作者都审查并证明了手稿的最终版本。

参考文献

- Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. 脑膜瘤诊断和治疗指南。柳叶刀Oncol. 2016; 17 (9) : E383-E391.
- Brainin M, Barnes M, Baron JC等; EFNS科学委员会准则标准小组委员会。EFNS科学鉴定工作组编制神经管理指南的指南。2004年修订建议。EUR J Neurol. 2004;11(9):577-581.
- 奥斯特罗姆QT, Cioffi G, Gittleman H, 等人。CBTRUS统计报告: 2012-2016年美国确诊的PRI-Mary脑及其他中枢神经系统肿瘤。Neuro Oncol. 2019; 21 (补编5):V1-V100.
- Kshetry VR, Ostrom QT, Kruchko C, al-Mefty O, Barnett GH, Barnholtz-Sloan JS 世界卫生组织 II 级和 III 级颅内脑膜瘤在美国的描述性流行病学。神经的。2015; 17 (8) : 1166-1173.
- Brenner AV, Sugiyama H, Preston DL 等人。原子弹幸存者寿命研究中中枢神经系统肿瘤的辐射风险, 1958-2009。EUR J 流行病学。2020; 35 (6) : 591-600.
- 沃尔夫A, Naylor K, Tam M 等人。立体定向放射手术后放射相关颅内恶性肿瘤的风险: 一项回顾性多中心研究, 队列研究。柳叶刀Oncol. 2019; 20 (1) : 159-164.
- Abi Jaoude S, Peyre M, Degos V, Goutagny S, Parfait B, Kalamirides M. 2型神经纤维瘤病患者的颅内脑膜瘤。神经外科。2020; 22: 1-9.
- Supartoto A, Sasongko MB, Respatika D, et al. 神经纤维瘤-2、孕酮受体表达、外源性孕酮的使用与女性眼眶-颅内脑膜瘤风险的关系。前面。2018; 8:651.
- Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, et al. PET显像在PA中的应用-脑膜瘤患者--RANO/PET组报告。Neuro Oncol. 2017;19(12):1576-1587.
- Spille DC, Adeli A, Sporns PB等。应用常规术前MRI预测颅内脑膜瘤患者术后复发和高级别组织学的风险。神经外科, 2021年修订版; 44 (2) : 1109-1117.
- Ivanidze J, Roytman M, Lin E, et al. Gallium-68dotatate PET评价颅内脑膜瘤的价值。J神经影像学。2019; 29 (5) : 650-656.
- Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM 等人 (⁶⁸GA-DoTatate改良跨骨脑膜瘤切除术 PET/CT与增强MRI比较。J Nucl Med. 2017; 58 (10) : 1580-1587.
- Galldiks N, Lohmann P, Albert NL, Tonn JC, Langen KJ. PET显像在神经肿瘤学中的应用现状。Neurooncol Adv. 2019; 1(1):VDZ010.
- Rahatli FK, Donmez FY, Kesim C, Haberal KM, Turnaoğlu H, Agildere AM. 脑膜瘤常规随访是否可以使用未增强的脑磁共振成像以避免钆在脑内沉积? 克林成像。2019; 53: 155-161.

15. Neromyliotis E, Kalamatianos T, Paschalis A, 等. 脑膜瘤MRI中的机器学习: 过去到现在. 叙事评论[2020年10月2日打印前在线发布]. J Magn Reson成像. DOI:10.1002/JMRI.27378.
16. Lenck S, Bresson D, Bernat A 1 等人. 三维数字减影CT血管造影评价侵犯硬脑膜静脉窦的轴外肿瘤的静脉解剖. 神经二酉闻. 2017; 23 (4) : 346-349.
17. Wirsching Hg, Richter JK, Sahn F, et al. 脑膜瘤术前栓塞治疗与未栓塞治疗的术后心血管并发症和复发时间: 741例患者的回顾性队列研究. J Neurooncol. 2018; 140 (3) : 659-667.
18. Iacobucci M, Danieli L, Visconti E, et al. 术前栓塞聚乙醉醇颗粒脑膜瘤: 好处不会超过风险. Diagn interv成像. 2017; 98 (4) : 307-314.
19. 路易斯·DN, 佩里·A, 雷芬伯格·G, 等人. 2016年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类: 综述. 神经病学报. 2016; 131 (6) : 803-820.
20. Spille DC, Heek, Sauerland C, 等. 脑膜瘤的脑侵犯及其与临床和预后的关系. 世界神经外科. 2016; 93: 346-354.
21. Baumgarten P, Gessler F, Schittenhelm J, et al. 良性脑膜瘤的脑侵犯不能预测肿瘤复发. 神经病学报. 2016; 132 (3) : 479-481.
22. Sahn f, Schrimpf d, Stichel d, et al. 基于DNA甲基化的脑膜瘤分类分级系统: 一项多中心回顾性分析. 柳叶刀Oncol. 2017; 18 (5) : 682-694.
23. 脑膜瘤的病理分类和分子遗传学. J Neurooncol. 2010年; 99 (3) : 379-391.
24. 克拉克·维, 森·奥梅·埃兹, 塞林·阿, 等人. 非NF2脑膜瘤的基因组分析揭示了TRAF7、KLF4、AKT1和SMO的突变. 科学. 2013; 339 (6123) : 1077-1080.
25. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, et al. 脑膜瘤基因组测序鉴定致癌SMO和AKT1突变. 纳特热内特. 2013年; 45 (3) : 285-289.
26. YoungBlood Mw, Miyagishima DF, Jin L, et al. 肿瘤分子亚群与肿瘤复发的关系. Neuro Oncol. 2020; 23 (5) : 783-794.
27. 老威廉姆斯、尤拉特利·塔、卡斯特罗·巴等人. 脑内窝脑膜瘤的基因组分析表明, AKT1 E17K在枕大孔脑膜瘤中频繁表达. J神经外科B颅底. 2019; 80 (6) : 562-567.
28. Williams EA, Santagata S, Wakimoto H, et al. 高级别/进展性脑膜瘤的不同基因组亚类: NF2相关、NF2排斥和NF2不可知. 神经病学学报. 2020; 8 (1) : 171.
29. AbedalThagafi M, Bi WL, Aizer Aa, et al. 在脑膜瘤中, 致癌性PI3K突变与AKT1和SMO突变一样常见. Neuro Oncol. 2016; 18 (5) : 649-655.
30. 汤泽S、西原H、山口S、等. 脑膜瘤靶向扩增子测序作为一种实用的临床测序系统的临床影响. MOD病态. 2016; 29 (7) : 708-716.
31. 冯·斯普雷克尔森n, 瓦尔特n, 波施克r, 等. KLF4K409Q突变的脑膜瘤显示缺氧信号增强, 并对mTORC1抑制剂治疗有反应. 神经病学学报. 2020; 8 (1) : 41.
32. 韦勒M, 罗斯P, 萨姆F, 等人. AKT抑制剂AZD5363对转移性AKT1突变型WHO 1级脑膜上皮性脑膜瘤的持久控制. J Natl癌症研究所. 2017; 109 (3) : 1-4.
33. 史密斯MJ, 奥沙利文J, 巴斯卡尔党卫军, 等人. smarce1的功能缺失突变导致多发性脊髓脑膜瘤的遗传性疾病. 纳特热内特. 2013年; 45 (3) : 295-298.
34. Shankar GM, AbedalThagafi M, Vaubel Ra, 等人. 高级别横纹肌样脑膜瘤的种系和体细胞BAP1突变. Neuro Oncol. 2017; 19 (4) : 535-545.
35. 威廉姆斯EA, Wakimoto H, Shankar GM等. 乳头状脑膜瘤中PBAF复合体基因PBRM1的频繁失活突变. 神经病学报. 2020; 140 (1) : 89-93.
36. Sahn F, Schrimpf D, Olar A, et al. TERT启动子突变与脑膜瘤复发风险. J Natl癌症研究所. 2016; 108 (5) : DJV377.
37. Mirian C, Duun-Henriksen AK, Juratli T, 等人. 脑膜瘤中TERT基因改变导致的不良预后与WHO分类无关: 一项个体患者资料的Meta分析. 神经外科精神病学. 2020; 91 (4) : 378-387.
38. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. 恶性进展中脑膜瘤中活化TERT启动子突变的高发生率. 脑病. 2014; 24 (2) : 184-189.
39. Sievers P, Hielscher T, Schrimpf D, et al. CDKN2A/B纯合性缺失与脑膜瘤早期复发有关. 神经病学报. 2020; 140 (3) : 409-413.
40. Sievers P, Chiang J, Schrimpf D, et al. 儿童NF2-野生型脑膜瘤的YAP1-融合. 神经病学报. 2020; 139 (1) : 215-218.
41. Nassiri F, Mamatjan Y, Suppiah S, et al. DNA甲基化图谱预测脑膜瘤复发风险: 优化临床管理的诺模图的开发和验证. Neuro Oncol. 2019; 21 (7) : 901-910.
42. Olar A, Wani Km, Wilson CD等人. 全球表观遗传图谱确定了与肿瘤无复发生存相关的甲基化亚群. 神经病学报. 2017; 133 (3) : 431-444.
43. 沙阿NR, Tancioni I, Ward KK, 等人. Merlin/NF2与浆液性卵巢癌PAK抑制剂反应性的关系分析. 妇科. 2014; 134 (1) : 104-111.
44. 多明戈斯P、冈萨雷斯-塔布拉斯M、奥特罗等人. 脑膜瘤的遗传/分子改变及其靶向信号通路. 癌靶. 2015; 6 (13) : 10671-10688.
45. Han SJ, Reis G, Kohanbash G, et al. 免疫调节分子PD-L1在脑膜瘤中的表达及其对预后的影响. J Neurooncol. 2016; 130 (3) : 543-552.
46. Berghoff As, Kresl P, Rajky O, 等人. 脑膜肿瘤炎症肿瘤微环境分析. 克林神经病. 2020; 39 (6) : 256-262.
47. Proctor DT, Patel Z, Lama S, Resch L, Van Marle G, Sutherland Gr. 脑膜瘤遗传亚型PD-L2、B7-H3和CTLA-4免疫检查点蛋白的鉴定. 肿瘤免疫学. 2019; 8(1):E1512943.
48. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. 舒尼替尼治疗复发性和进行性不典型和间变性脑膜瘤的II期试验. Neuro Oncol. 2015; 17 (1) : 116-121.
49. Baumgarten P, Brokinkel B, Zinke J, 等人. 血管上皮内生长因子(VEGF)及其受体VEGFR1、VEGFR2在原发性和复发性WHO III级脑膜瘤中的表达. 组织病态. 2013年; 28 (9) : 1157-1166.
50. Preusser M, Hassler M, Birner P, et al. 复发性脑膜瘤微血管化和VEGF及其受体表达: 有利于抗血管生成治疗方法的病理生物学数据. 克林神经病. 2012; 31 (5) : 352-360.
51. Graillon T, Sanson M, Campello C, 等人. 依维莫司和奥曲肽治疗复发性脑膜瘤: 来自Cevorem II期试验的结果. Clin Cancer Res, 2020; 26 (3) : 552-557.
52. Barresi V, Lioni S, La Rocca L, Caliri S, Caffo M. p-mtor高表达与非典型脑膜瘤复发和无病生存期缩短有关. 神经病理学. 2019; 39 (1) : 22-29.
53. 武田H, 冈田M, 仓本K, 等人. 吉西他滨对高级别脑膜瘤的体内外抗肿瘤活性. 癌靶. 2017; 8 (53) : 90996-91008.
54. Håberg AK, Hammer Ta, Kvistad Ka等人 颅内意外发现及其临床影响; Hunt MRI在一般情况下的研究

- 人口1006人,年龄在50-66岁之间。PLOS 一号。2016; 11(3):E0151080。
55. Behbahani M, Skeie Go, Eide Ge, Hausken A, Lund-Johansen M, Skeie BS 偶发梅宁-乔马自然史的前瞻性研究—沉住气! 神经龙考普拉斯特。2019; 6(6): 438-450。
 56. Lee EJ, Kim JH, Park Es, et al. 评估未经治疗的颅内脑膜瘤快速生长风险的一种新的加权评分系统。神经外科。2017; 127(5): 971-980。
 57. Islim Ai, Kolamunnage-Dona R, Mohan M, 等人。为偶发无症状脑膜瘤患者提供个性化监测方案的预后模型。Neuro Oncol。2020; 22(2): 278-289。
 58. 莫罗JT, 汉金森TC, 贝利S, 达德利RWR。利用监测、流行病学和最终结果数据库对脑膜瘤恶性肿瘤和生存率的个体患者预测。NPJ数字医学。2020年; 3:12。
 59. Nanda A, Maiti TK, Bir SC, Konar SK, Guthikonda B. 嗅沟脑膜瘤: 侧入路和双入路后额叶改变程度的比较。世界神经外科。2016; 94: 211-221。
 60. Paldor I, Awad M, Sufaro Yz, Kaye Ah, Shoshan Y. 非良性脑膜瘤治疗的对照研究综述。克林神经纤维。2016年; 31: 37-46。
 61. Simpson D. 颅内脑膜瘤手术治疗后的复发。神经外科精神病学。1957年; 20(1): 22-39。
 62. 沃格勒鲍姆·马, 利兰·罗杰斯·C, 林斯基·马, 梅塔议员。脑膜瘤临床研究的机会。J Neurooncol。2010年; 99(3): 417-422。
 63. Bommakanti K, Somayajula S, Suvarna A, et al. 幕上脑膜瘤患者术前和术后的认知功能障碍。神经外科。2016; 143: 150-158。
 64. Meskal I, Gehring K, Rutten GJ, Sitskoorn MM. 脑膜瘤患者认知功能的系统评价。J Neurooncol。2016; 128(2): 195-205。
 65. Hendrix P, Hans E, Griessenauer CJ, Simgen A, Oertel J, Karbach J. 额叶I级脑膜瘤切除术后神经认知功能: 一项前瞻性配对对照研究。世界神经外科。2017; 98: 203-210。
 66. Meskal I, Gehring K, van der Linden SD, Rutten GJ, Sitskoorn MM. 脑膜瘤患者术后认知功能改善: 计算机测试的临床相关性。J Neurooncol。2015; 121(3): 617-625。
 67. 巴拉尼IJ, 帕尔萨。适应性混合手术: 有计划的次全切除颅底良性肿瘤的可行性, 然后进行放射外科手术, 在不损害肿瘤控制的情况下将发病率降至最低。国际卫生局。2012; 84(3): S278-S279。
 68. Muskens is, Briceno V, Ouwehand TL, et al. 前颅底脑膜瘤内镜下经鼻入路并不优于显微经颅入路—一项荟萃分析。神经学报(Wien)。2018; 160(1): 59-75。
 69. 恩格尔DC, Gawellek L, Peraio S, Stanojevic M, Tatagiba M, Ebner FH. 老年人脊髓脑膜瘤手术: 谁受益? [印刷前在线出版]。神经外科SCI。2018年。DOI:10.23736/S0390-5616.18.04582-4。
 70. Gottfried on, Gluf W, Quinones-Hinojosa A, Kan P, Schmidt MH 脊髓脑膜瘤: 外科治疗和预后。神经外科病灶。2003年; 14(6): E2。
 71. Kim Ch, Chung Ck, Lee Sh, 等人。脊髓脑膜瘤切除后的长期复发率与辛普森分级的关系。EUR脊柱J。2016; 25(12): 4025-4032。
 72. 脊髓脑膜瘤的手术结果。神经外科手术。1999; 52(6): 552-562。
 73. 范德沃斯S, 谢珀斯副总统, 伯克巴赫·范德·斯普伦克尔JW, 维瑟·梅里JM, 波斯特MW. 脑膜瘤术后患者的认知和情绪问题。J Rehabil Med。2014; 46(5): 430-437。
 74. Bir SC, Patra DP, Maiti TK, Bollam P, Minagar A, Nanda A. 小脑膜瘤伽玛刀放射外科和显微外科的直接比较。世界神经外科。2017; 101: 170-179。
 75. Patibandla先生, Lee CC, Tata A, Addagada GC, Sheehan JP 立体定向放射外科治疗WHO I级后颅窝脑膜瘤: 容积评估的长期结果。神经外科。2018; 129(5): 1249-1259。
 76. 科恩-因巴·奥, 塔塔·阿, 穆萨·斯, 李CC, 希恩·JP. 立体定向放射外科治疗鞍旁脑膜瘤的远期疗效评价。神经外科。2018; 128(2): 362-372。
 77. 阿尔弗雷多·C, 卡罗琳·S, 葛利兹·A, 等人。颅底肿瘤等分立体定向放射治疗与射波刀低分治疗的比较: 一项德国和意大利的集合队列分析。拉迪亚特·恩科尔。2019; 14(1): 201。
 78. 马尔凯蒂·M, 孔蒂·A, 贝尔特拉莫·G, 等人。多路放射手术治疗视周脑膜瘤: 一项射波刀合作研究的中长期结果。J Neurooncol。2019; 143(3): 597-604。
 79. Meola A, Soltys S, Schmitt A, Gerszten PC, Chang SD. 脊柱良性肿瘤的立体定向放射外科治疗。神经外科。2020年; 31(2): 231-235。
 80. 库姆斯SE, Farzin M, Boehmer J, et al. 高精度放射治疗颅底脑膜瘤后的临床结果: 来自德国三个大型放射肿瘤学中心的汇集数据。Radiother Oncol。2018; 127(2): 274-279。
 81. Rydzewski NR, Lesniak MS, Chandler JP, 等人。在非典型性脑膜瘤患者中, 全切除和辅助放疗是提高生存率的最重要的预测因素。癌症。2018; 124(4): 734-742。
 82. 罗杰斯L, 张P, Vogelbaum Ma, 等。中危脑膜瘤: NRG肿瘤学RT0G 0539的初步结果。神经外科。2018; 129(1): 35-47。
 83. 罗杰斯CL, Won M, Vogelbaum Ma, 等人。高危脑膜瘤: NRG肿瘤学/RT0G 0539的初步结果。国际卫生局。2020; 106(4): 790-799。
 84. 韦伯DC, 阿瑞斯C, 比利亚S, 等人。非典型性恶性脑膜瘤术后辅助大剂量放射治疗: II期平行非随机观察研究(EORTC22042-26042)。Radiother Oncol。2018; 128(2): 260-265。
 85. 瓦苏德万·恩, 布劳恩斯坦·塞, 菲利普斯·JJ, 等人。综合molecular图谱确定FOXM1是脑膜瘤增殖的一个关键转录因子。细胞代表2018; 22(13): 3672-3683。
 86. Fioravanzo A, Caffo M, Di Bonaventura R, 等人。基于5个临床病理变量的风险评估预测不典型性脑膜瘤的复发。神经病变。2020; 79(5): 500-507。
 87. 詹金森医学博士, Javadpour M, Haylock BJ等。ROAM/EORTC-1308试验: 外伤性脑膜瘤手术切除后放疗与观察: 随机对照试验的研究方案。审判。2015年; 16: 519。
 88. 詹金森医学博士, 韦伯DC, 海洛克BJ, 等人。给编辑的信。III期随机对照试验对于正确评价放疗在WHO II级脑膜瘤中的作用至关重要。神经外科。2018; 129(4): 1104-1105。
 89. Yolcu Yu, Goyal A, Alvi Ma, Moinuddin FM, Bydon M. 脊髓脑膜瘤放射治疗的应用趋势: 来自2004-2015年国家癌症数据库的见解。神经外科病灶。2019; 46(6): E6。
 90. Preusser M, Silvani A, Rhun El, et al. PL3.2小梁素治疗复发的WHO II级或III级脑膜瘤: EORTC脑瘤组(EORTC-1320-BTG)的随机II期研究。Neuro Oncol。2019; 21(供应3): III2-III3。
 91. 凯利·T, 巴拉尼·I, 张伯伦·M, 等人。手术和放射难治性脑膜瘤医学治疗试验的历史基准: RANO综述。Neuro Oncol。2014年; 16(6): 829-840。
 92. Furtner J, Schöpf V, Seystahl K, et al. 复发WHO II级或III级脑膜瘤全身治疗前、中、后肿瘤大小和瘤周脑水肿的动力学。Neuro Oncol。2016; 18(3): 401-407。

93. Preusser M, Brastianos PK, Mawrin C. 脑膜瘤遗传学的进展: 新的治疗机会。 *Nat Rev Neurol*. 2018; 14 (2) : 106-115。
94. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, 等人。 抗孕激素药物米非司酮治疗不可切除脑膜瘤的双盲III期随机试验: SWOG S9005。 *J Clin Oncol*. 2015; 33 (34) : 4093-4098。
95. 卢·E、苏姆拉尔·阿尔·特纳·S、等人。 贝伐单抗治疗成人复发/进行性脑膜瘤: 回顾性系列。 *J Neurooncol*. 2012年; 109 (1) : 63-70。
96. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD 等人。 贝伐单抗治疗非典型及间变性脑膜瘤。 *J Neurooncol*. 2012年; 109 (1) : 187-193。
97. Van Nieuwenhuizen D, Ambachtsheer N, Heimans JJ, Reijneveld JC, Peerdeeman SM, Klein M. 放射学怀疑脑膜瘤患者的神经认知功能和健康相关的生活质量。 *J Neurooncol*. 2013年; 113 (3) : 433-440。
98. Van Nieuwenhuizen D, Slot KM, Klein M, et al. 协会是- WHO I级脑膜瘤患者术前水肿与术后认知功能及健康相关生活质量的关系。 *神经学报 (Wien)*. 2019; 161 (3) : 579-588。
99. Yoshii Y, Tomimaga D, Sugimoto K, et al. 脑肿瘤患者手术前后的认知功能。 *神经外科手术*. 2008年; 69 (1) : 51-61; 讨论61。
100. 图查O, 斯梅利C, 兰格KW. 手术对老年颅内脑膜瘤患者认知功能的影响。 *神经外科手术*. 2001年; 15 (2) : 184-188。
101. 图查O, 斯梅利C, 普雷尔M, 贝克尔G, 保罗·通用, 兰格KW. 额脑膜瘤患者术前和术后认知功能的研究。 *神经外科手术*. 2003年; 98 (1) : 21-31。
102. 小泉H, 井手口M, 岩永H, 等人。 脑膜瘤切除后, 认知功能障碍可能与恢复神经元活力有关。 *大脑研究报告* 2014; 1574: 50-59。
103. Rijnen Sjm, Meskal I, Bakker M, 等人。 接受手术的肿瘤患者的认知结果: 随时间的个体变化和晚期认知功能的预测因素。 *Neuro Oncol*. 2019; 21 (7) : 911-922。
104. Dijkstra M, van Nieuwenhuizen D, Stalpers LJ, et al. 世界卫生组织I级脑膜瘤患者的晚期神经认知后遗症。 *神经外科精神病学*. 2009年; 80 (8) : 910-915。
105. Steinworth S, Welzel G, Fuss M, et al. 颅骨基底脑膜瘤立体定向放射治疗 (FSRT) 后神经心理学结果: 1年的前瞻性随访。 *Radiother Oncol*. 2003年; 69 (2) : 177-182。
106. 范·纽文惠曾D、克莱因M、斯塔珀斯LJ、莱恩斯特拉S、海曼斯JJ、雷伊内维尔德JC 手术与放疗对肿瘤的疗效差异 WHO I级脑膜瘤患者的神经认知功能和健康相关的生活质量。 *J Neurooncol*. 2007年; 84 (3) : 271-278。
107. Zamanipoor Najafabadi Ah, Peeters MCM, Lobatto DJ, 等人 头颅I级脑膜瘤患者的健康相关生活质量: 目前的问卷是否相关? *神经学报 (Wien)*. 2017; 159 (11) : 2149-2159。
108. Benz LS, Wrensch先生, Schildkraut JM 等人 颅内脑膜瘤手术后的生活质量。 *癌症*. 2018; 124 (1) : 161-166。
109. Nassiri F, Price B, Shehab A, et al. 脑膜瘤手术切除后的生活: 评估健康相关生活质量的前瞻性横断面研究。 *Neuro Oncol*. 2019; 21 (补编1): I32-I43。
110. 蒂默·M、塞布尔·莱文·M、威登斯坦·K、等人。 老年脑膜瘤术后的远期预后和健康相关的生活质量。 *世界神经外科*. 2019; 125: E697-E710。
111. Wirsching Hg, Morel C, Roth P, Weller M. 脑膜瘤患者的社会经济负担和生活质量。 *Qual Life Res*, 2020; 29 (7) : 1801-1808。
112. Seystahl K, Stoecklein V, Schüller U 等人。 生长抑素受体靶向放射性核素治疗进展性脑膜瘤: 与68Ga-doTatate/-TOC摄取有关的益处。 *Neuro Oncol*. 2016; 18 (11) : 1538-1547。
113. Hartrampf Pe, Hänscheid H, Kertels O, et al. 多模式多肽受体放射性核素治疗和分次外照射治疗晚期症状性脑膜瘤的长期结果。 *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020; 22: 29-32。
114. 李维赫。 一个新成立的恶性ME的特征- 人脑宁细胞瘤细胞系: IOMM-Lee。 *神经外科*. 1990; 27 (3) : 389-395; 讨论396。
115. 梅y, Bi WL, Greenwald NF, 等。 人脑膜瘤细胞系的基因组图谱。 *PLOS* 一号。 2017; 12(5): E0178322。
116. 普特曼S, 森纳V, 布劳内S, 等人。 HTERT介导永生生化法建立良性肿瘤细胞系。 *实验室投资*. 2005; 85 (9) : 1163-1171。
117. Riesenbergs S, Chintalapati M, Macak D, Kanis P, Maricic T, Pääbo S. 同时精确编辑人体细胞中的多个基因。 *核酸Res*. 2019; 47(19): E116。
118. Baia GS, Dinca EB, Ozawa T, 等人。 恶性脑膜瘤原位颅底模型。 *脑病*. 2008年; 18 (2) : 172-179。
119. 脑膜瘤动物模型。 钦·克莱恩科尔。 2017年; 6 (补编1): S6。
120. 莫迪凯O, 波斯托夫斯基S, 伏洛达夫斯基E, 等人。 BRAF V600E基因突变的转移性横纹肌样瘤病例报告及文献复习。 *小儿血液病*. 2015; 32 (3) : 207-211。