

2021 版欧洲神经肿瘤学会《脑膜瘤诊断和治疗指南》解读

陶晓刚 魏新亭

郑州大学第一附属医院神经外科, 郑州 450003

通信作者: 魏新亭, Email: fccweixt@zzu.edu.cn

【摘要】《Neuro-Oncology》杂志于 2021 年 6 月在线发表由德国、瑞士等国家 17 名学者联合撰写的欧洲神经肿瘤学会《脑膜瘤诊断和治疗指南》。该指南旨在为脑膜瘤患者的诊断及治疗提供较高等级的证据支持。由于脑膜瘤疾病的复杂性及东西方种族和文化的差异, 该指南中的某些推荐意见并不完全适用于国内患者。因此, 本文结合相关文献对该指南进行解读, 同时总结并分析脑膜瘤的焦点问题。

基金项目:河南省高等学校重点科研项目计划(19A320075)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20231115-00166

脑膜瘤是成人最常见的颅内原发性肿瘤, 患病率随年龄的增长而升高, 中位年龄为 66 岁^[1]。随着脑膜瘤分子遗传学研究的不断深入, 2021 年第 5 版世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类首次将分子病理作为脑膜瘤分类和诊断的依据之一^[2]。由于脑膜瘤患者的年龄、症状、一般状况以及肿瘤的部位、大小、病理学类型、分子分型等不尽相同, 脑膜瘤的个体化治疗较为复杂。如何提高极易复发的恶性脑膜瘤的治疗效果, 延长患者的生存期, 已成为困扰神经外科医生的难题。为此, 欧洲神经肿瘤学会(European Association of Neuro-Oncology, EANO)在回顾大量文献的基础上以循证医学为基础, 制定了 2021 版《脑膜瘤诊断和治疗指南》(以下简称《指南》)^[3]。该指南详细论述了脑膜瘤的流行病学、诊断、病理、治疗策略以及对患者认知和生命质量的影响, 现结合国内外新近发表的相关文献对《指南》进行解读, 并对焦点问题进行总结。

一、《指南》编写依据和证据等级

自 2016 年第 1 版 EANO 脑膜瘤指南发布以来^[4], 脑膜瘤的诊断和治疗决策相关证据不断补充, 尤其是脑膜瘤分子病理和分子遗传学研究不断更新, 新的 WHO 中枢神经系统肿瘤分型改变了脑膜瘤的诊断方法。因此, EANO 指南委员会邀请神经外科、神经病理、神经影像等相关学科的专家对 2016 年 5 月至 2020 年 5 月脑膜瘤相关重要文献进行评估, 选定 120 篇论文作为最终指南制定的参考

依据。证据等级: 根据欧洲神经学会联盟指南^[5], 科学证据被划分为 1~4 级, 参考文献被标记为 A~C 级。若某项建议缺乏足够的证据支持, 则该建议作为“良好实践点(good practice point, GPP)”。

二、《指南》细则

1. 流行病学和危险因素: 脑膜瘤占颅内原发性神经系统肿瘤的 37.6%, 已超越胶质瘤成为最常见的颅内原发性肿瘤。2019 年, 美国肿瘤登记报告显示脑膜瘤的年发病率为 8.58/10 万, WHO 1 级、2 级、3 级脑膜瘤分别占 94.6%、4.2% 和 1.2% (2004—2010 年), 女性发病率是男性的 2.3 倍。目前认为, 电离辐射为脑膜瘤发生的危险因素, 放射治疗(简称放疗)后继发性颅内肿瘤的发病率为 6.8/10 万。育龄期女性脑膜瘤的发病率较高, 考虑与孕酮及其受体表达、NF2 基因有相关性^[1,6-7]。

2. 诊断: MRI 联合 CT 扫描已成为脑膜瘤诊断的金标准, 可用于评估周边水肿、脑膜尾征及骨质侵蚀等。正电子发射断层显像(PET)-CT 扫描有助于鉴别肿瘤与正常组织或术后改变, 但尚未成为共识性诊断方式^[8]。当脑膜瘤患者需要观察或随访时, T2 加权成像可提供与 T1 增强序列相似的信息, 可作为无症状小型脑膜瘤复查的依据。不常规推荐脑血管造影检查及术前栓塞, 栓塞可能导致患者术后心血管并发症增加; 仅当肿瘤侵蚀大的静脉窦等特殊情况下, 血管造影或可提供静脉窦及其附属静脉引流的准确信息, 优于磁共振静脉成像和 CT 静脉成像^[9]。

3. 病理学及分子病理学分级: 2021 年第 5 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中脑膜瘤的病理学分级标准有较多内容更新, 并引入了分子标志物作为分级认定和亚型划分的标准, 当组织病理学与分子病理学诊断不一致时, 分子病理学的优先级更高^[2, 10]。新版分类中脑膜瘤的分级取决于特定组织学特征、有丝分裂率、脑组织侵袭和分子标志物[端粒酶反转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT) 启动子、CDKN2A/B]。此前归属于 WHO 3 级脑膜瘤中的横纹肌样脑膜瘤和乳头状脑膜瘤不再根据组织学特征确定级别, 而是基于其异型性和间变性特征划定为 WHO 1~3 级。新版分类将分子遗传学特征融入脑膜瘤的分型诊断, 如分泌型脑膜瘤常伴随 KLF4/TRAF7 基因突变; 透明细胞型脑膜瘤几乎均携带 SMARCE1 突变; AKT1 和 SMO 突变与脑膜上皮性脑膜瘤相关, 被认为是低复发风险的标志物。

目前, 脑膜瘤的分级方案在指导治疗和预测预后方面存在一定的局限性。临床中, WHO 2 级脑膜瘤患者通常复发间隔较短, 但一部分 WHO 2 级脑膜瘤患者实现全切除后, 未进行放疗却长时间未复发; 相反, 相当多的 WHO 1 级脑膜瘤患者却早期复发。因此, 新版分类将分子遗传学特征融入脑膜瘤的分级和预后预测: (1) 分子病理学检测中出现 TERT 启动子突变和(或) CDKN2A/B 纯合缺失可直接认定为 WHO 3 级脑膜瘤。(2) H3K27me3 缺失提示预后较差。(3) 染色体 1p 或 10 缺失提示预后较差, 可用于鉴别 WHO 1 级和 2 级脑膜瘤中真正的高危与低危患者。基于组织学、DNA 甲基化和染色体拷贝数变异的综合诊断可提高预测复发风险的准确性, 应用于患者分层可减少治疗不足或过度^[11-12]。未来基于分子病理学的分级体系可能将指导脑膜瘤的个体化治疗, 脑膜瘤分子靶点的筛选和靶向药物的开发将成为研究热点。

4. 治疗策略: 随着神经影像学技术的广泛应用, 人群中越来越多的偶发、无症状或疑似脑膜瘤患者被发现, 对于该类脑膜瘤应建立生长和预后预测模型^[13], 有助于推断肿瘤生长或恶化速度, 从而个体化制定随访策略、确定手术干预时机。建议根据患者的年龄、有无合并症和体能状态对该类型脑膜瘤患者进行分层: 对于有合并症或年龄 > 80 岁的患者, 严密随访及影像学监测几乎无获益, 可进行门诊随访; 对于无合并症、年轻、生长预测模型中的高危组患者, 建议严密随访, 前 5 年每年复查 1 次头颅 MRI, 此后复查间隔可以加倍(建议级别为 GPP), 必

要时需住院检查。

对于体积增长的或有症状的脑膜瘤, 首选手术治疗。手术全切除病变可使患者最大程度获益。脑膜瘤手术的原则是在减少并发症和保留神经功能的前提下最大程度地安全切除肿瘤, 当病变无法全切除时, 应提前规划进行次全切除以保护神经功能, 严密监测残余的肿瘤或联合术后放疗。成功的手术应达到两个目的: (1) 缓解神经系统症状和解除占位效应。(2) 提供诊断所需的肿瘤组织。《指南》建议脑膜瘤手术后应留取组织进行分子病理学检测, 用于预测患者的预后, 并为未来的靶向治疗提供依据(建议级别为 GPP)。

放射外科包含立体定向放射外科和分割放射外科, 是脑膜瘤手术之外的补充治疗方案; 对于老年、病情危重的小型脑膜瘤患者, 放疗甚至可替代手术(证据级别为 2 级, 建议级别为 B 级)。颅底脑膜瘤治疗面临的主要问题是脑神经功能的保护, 对 WHO 1 级脑膜瘤进行手术次全切除联合立体定向放射外科治疗的理念已被越来越多地采纳。对于全切除或未全切除的初发或复发中、高危脑膜瘤(WHO 2 级或 3 级), 分割放疗是重要的补充治疗手段(证据级别为 2 级, 建议级别为 B 级), 但 WHO 2 级脑膜瘤全切除后早期辅助放疗可否降低复发风险, 仍是一个悬而未决的问题^[14]。此外, 临床医生必须权衡放疗长期毒性带来的潜在风险, 包括神经认知功能障碍、垂体功能减退和继发性肿瘤等。

5. 药物治疗: 脑膜瘤的药物治疗作用仍不明确。多项研究显示, 贝伐单抗、替莫唑胺、伊立替康、米非司酮等药物均未能改善患者的 6 个月无进展生存率和总生存率。目前, 尚无药物显示出临床有效性, 均不推荐临床常规使用^[15]。《指南》建议仅在无法进行局部治疗时方可考虑使用抗血管生成药物或多激酶抑制剂(证据级别为 3 级, 建议级别为 C 级)。

6. 认知功能和生命质量: 近年来, 脑膜瘤患者的神经认知功能已成为临床关注的焦点, 其可能在术前或术后受到损伤, 主要表现为记忆力、注意力和执行力等方面功能下降。术后认知功能障碍可能与服用抗癫痫药物相关^[16]。此外, 脑膜瘤患者术后生命质量可显著下降, 包括认知困难、情绪异常、社会功能障碍及睡眠障碍等^[17]。因此, 《指南》建议在随访时评估病变或手术对生命质量的长期影响并采取适当的干预措施(建议级别为 GPP)。

三、脑膜瘤焦点问题总结

由于国内目前还未发布脑膜瘤诊治指南, 仅出

版了脑膜瘤分子诊疗专家共识^[10], 本文整理的欧洲《指南》可作为临床工作中的参考。但该《指南》对手术时机的选择、术后是否辅助放疗、恶性脑膜瘤的全身治疗等核心问题并未给出高证据等级的建议, 现结合我国丰富的脑膜瘤病例资源, 总结自己的诊治经验, 结合文献, 针对几个脑膜瘤焦点问题总结如下。

1. 偶发、无症状的小型脑膜瘤的管理策略: 该类型脑膜瘤应仔细审阅 MRI 图像, 若 T2 像高信号(无钙化)、瘤周出现水肿、毗邻静脉窦或脑神经, 预计肿瘤增长可能性较大。此外应结合患者的年龄、意愿及有无基础性疾病, 给予综合性建议^[13]。本团队建议: 对年轻、心理负担较重者, 应积极手术治疗; 对年长(年龄 > 80 岁)、有心肺合并症、体能状态较差者, 建议保守治疗。根据危险分层确定随访需求和影像学复查频率, 分层随诊可能降低患者的焦虑状态并节约医疗成本。

2. WHO 1 级脑膜瘤术后少量残留的处理策略: 无论 WHO 1 级、2 级还是 3 级脑膜瘤, 力争手术全切除(Simpson I 级或 II 级切除)是共同的目标。WHO 1 级脑膜瘤次全切除后, 进行影像学随访还是立体定向放疗目前尚无定论, 考虑到放疗射线的远期不良反应, 不可一律建议患者术后立即放疗。

3. WHO 2 级脑膜瘤全切除后的放疗策略: 2017 年一项基于美国国家癌症数据库的大型回顾性研究证实, WHO 2 级脑膜瘤全切除后, 辅助放疗无法改善患者的总生存期, 而且放疗的不良反应和并发症发生率高达 3.4% ~ 16.7%^[14], 因此不可统一建议患者放疗。本团队建议: 术者是脑膜瘤患者术后肿瘤监测和管理的第一责任人, 应结合术中情况、术后复查影像学及病理学结果, 与神经病理科医生沟通组织病理学所见和分子病理学特征, 最终制定后续全程的管理方案(详见表 1)。

4. 脑组织浸润型 WHO 2 级脑膜瘤术后治疗的选择以及与常规非典型脑膜瘤的鉴别: 2021 年第 5 版 WHO 脑膜瘤分型中仍将脑组织浸润型脑膜瘤直接认定为 WHO 2 级, 无须满足核分裂象 ≥ 4 个、核异型等非典型脑膜瘤的标准。该类型的诊断要点: 术中判断有无软脑膜界面、正确的肿瘤取样(避免超吸碎瘤)、组织病理学诊断。目前国际上尚无高级别循证医学证据支持该型脑膜瘤术后辅助放疗^[18]。未来应设计前瞻性研究对比 WHO 1 级、脑组织浸润 WHO 2 级与非典型脑膜瘤(WHO 2 级)之间的预后差异。本团队建议: 对于该型脑膜瘤, 应由

表 1 脑膜瘤术后全程管理方案

WHO 分级	手术切除程度	基于病理学和分子病理学检测的危险分层	治疗策略
1 级	术中明确全切除	不分层	观察
	术中未全切除	低危组	观察
		中危组	伽玛刀
2 级	术中明确全切除	低危组	观察
		中危组	放射治疗
		高危组	综合治疗
	术中未全切除	不分层	放射治疗或综合治疗
3 级	无论是否全切除	不分层	综合治疗或临床试验

注: WHO 为世界卫生组织; 无论 WHO 1 级、2 级、3 级脑膜瘤, 如有条件均应进行分子病理学检测

术者与神经病理科医生共同诊断, 并加做分子病理学检测, 按危险分层决定术后严密随访或辅助放疗。

5. WHO 3 级脑膜瘤的新辅助治疗方案: 既往临床试验提示羟基脲等化疗药物及舒尼替尼、贝伐单抗等分子靶向药物可延长 WHO 3 级脑膜瘤患者的无进展生存期或总生存期, 但总体效果不显著, 未被指南推荐^[15]。2018 年 Bi 等^[19]开展程序性死亡受体 1 阻断剂纳武单抗治疗复发非典型/间变性脑膜瘤的 II 期临床试验, 部分患者从中获益, 但未能改善 6 个月无进展生存率。未来应开展更多针对 WHO 3 级脑膜瘤的药物临床试验, 如纳武单抗联合贝伐单抗等, 可通过免疫微环境研究等更精准的方法探寻更多的靶向和免疫治疗药物, 以改善高级别脑膜瘤患者的预后^[20]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016 [J]. Neuro Oncol, 2019, 21(Suppl 5):v1-v100. DOI: 10.1093/neuonc/noz150.
- [2] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system; a summary [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8):1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [3] Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(11):1821-1834. DOI: 10.1093/neuonc/noab150.
- [4] Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(9):e383-391. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7.
- [5] Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004 [J]. Eur J Neurol, 2004, 11(9):577-581. DOI: 10.1111/j.1468-1331.

- 2004.00867. x.
- [6] Wolf A, Naylor K, Tam M, et al. Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicentre, cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (1): 159-164. DOI: 10.1016/S1470-2045 (18) 30659-4.
- [7] Supartoto A, Sasongko MB, Respatika D, et al. Relationships between neurofibromatosis-2, progesterone receptor expression, the use of exogenous progesterone, and risk of orbitocranial meningioma in females [J]. *Front Oncol*, 2018, 8:651. DOI: 10.3389/fonc.2018.00651.
- [8] Ivanidze J, Roytman M, Lin E, et al. Gallium-68 DOTATATE PET in the evaluation of intracranial meningiomas [J]. *J Neuroimaging*, 2019, 29 (5): 650-656. DOI: 10.1111/jon.12632.
- [9] Wirsching HG, Richter JK, Sahm F, et al. Post-operative cardiovascular complications and time to recurrence in meningioma patients treated with versus without pre-operative embolization: a retrospective cohort study of 741 patients [J]. *J Neurooncol*, 2018, 140 (3): 659-667. DOI: 10.1007/s11060-018-2996-0.
- [10] 中华医学会神经外科学分会神经肿瘤学组. 脑膜瘤分子诊疗专家共识(2022 版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2023, 39(4): 325-338. DOI: 10.3760/ema.j.cn112050-20230112-00009.
- [11] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17) 30155-9.
- [12] Maas S, Stichel D, Hielscher T, et al. Integrated molecular-morphologic meningioma classification: a multicenter retrospective analysis, retrospectively and prospectively validated [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (34): 3839-3852. DOI: 10.1200/JCO.21.00784.
- [13] Islim AI, Kolamunnage-Dona R, Mohan M, et al. A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(2): 278-289. DOI: 10.1093/neuonc/noz160.
- [14] Wang C, Kaprealian TB, Suh JH, et al. Overall survival benefit associated with adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningioma [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(9): 1263-1270. DOI: 10.1093/neuonc/nox007.
- [15] Preusser M, Brastianos PK, Mawrin C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(2): 106-115. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.168.
- [16] Rijnen S, Meskal I, Bakker M, et al. Cognitive outcomes in meningioma patients undergoing surgery: individual changes over time and predictors of late cognitive functioning [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(7): 911-922. DOI: 10.1093/neuonc/noz039.
- [17] Nassiri F, Price B, Shehab A, et al. Life after surgical resection of a meningioma: a prospective cross-sectional study evaluating health-related quality of life [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21 (Suppl 1): i32-i43. DOI: 10.1093/neuonc/noy152.
- [18] Brunasso L, Bonosi L, Costanzo R, et al. Updated systematic review on the role of brain invasion in intracranial meningiomas: what, when, why? [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (17): 4163. DOI: 10.3390/cancers14174163.
- [19] Bi WL, Nayak L, Meredith DM, et al. Activity of PD-1 blockade with nivolumab among patients with recurrent atypical/anaplastic meningioma: phase II trial results [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(1): 101-113. DOI: 10.1093/neuonc/noab118.
- [20] 王亚丽, 吴震, 李文斌. 免疫检查点抑制剂在高级别脑膜瘤中的研究进展 [J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(8): 861-864. DOI: 10.3760/ema.j.cn112050-20211125-00557.

(收稿: 2023 - 11 - 15 修回: 2024 - 01 - 29)

(本文编辑: 李鑫)

中华医学会
· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号, 这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离, 涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端, 我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部, 杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理, 相关稿件一律做退稿处理。为弘扬科学精神, 加强科学道德和学风建设, 抵制学术不端行为, 端正学风, 维护风清气正的良好学术生态环境, 请广大读者和作者务必提高认识, 规范行为, 以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社