

高级别脑膜瘤新药临床开发的中国专家共识

中国医药创新促进会脑神经药物临床研究专业委员会 中国癌症基金会脑肿瘤专家委员会

【摘要】脑膜瘤是最常见的中枢神经系统原发肿瘤,其中约 20% 的脑膜瘤组织学分类为高级别,目前临床以局部治疗为主,预后差,缺乏有效治疗手段。高级别脑膜瘤侵袭性度高、术后复发率高,且患者常伴随神经功能障碍等并发症,显著影响生活质量和预后。目前,对脑膜瘤流行病学、发病机制、生物学特征仍缺乏深入理解,全球范围内尚无有效药物获批上市。为了更好地推动脑膜瘤的药物临床研究,本共识集合神经肿瘤学、神经影像学、神经外科学和神经病理学等多学科专家,对脑膜瘤的诊断、疾病特征、治疗方法、药物开发现状以及疗效评估标准进行探讨,以期形成统一认识,规范脑膜瘤临床研究的开展。

脑膜瘤是最常见的成人中枢神经系统原发肿瘤,约占原发脑肿瘤的 1/3。根据 2021 年 WHO 第 5 版中枢神经系统肿瘤分类方法,2~3 级为高级别脑膜瘤,约占所有脑膜瘤患者的 19.8%^[1]。文献报道,美国成年人恶性脑部肿瘤年新发病例约为 7/10 万,其中高级别脑膜瘤仅占其 2%,属于罕见肿瘤^[2]。中国国家脑肿瘤登记处(National Brain Tumour Registry of China, NBTRC)开展的一项研究汇总了 33 个省份、50 家医院 2019—2020 年的原发脑部肿瘤诊断数据,结果显示 25 537 例脑部肿瘤患者中,高级别脑膜瘤仅占 0.41%^[3]。脑膜瘤的发病率随着年龄的增长而增加,在过去的 60 多年中显著增加,并且随着人口老龄化趋势加重,因此有必要提高对这一疾病特征的理解和临床需求的认识。

多数脑膜瘤生长缓慢,可通过手术治疗或长期随访进行管理,然而高级别脑膜瘤具有侵袭性强、术后易复发等特点,现有治疗效果不佳,疾病无法得到有效控制^[4]。临床上对于无症状脑膜瘤以随访观察为主,症状性脑膜瘤或进展性脑膜瘤主要治疗手段是手术治疗辅助放射治疗,目前全球范围内尚无获批的治疗药物。WHO 2、3 级脑膜瘤经手术全切后 5 年复发率分别为 50%~55% 和 72%~78%,10 年生存率分别为 53% 和 0%^[5]。

既往针对高级别脑膜瘤已开展数十项临床研究,试验药物涵盖化疗药物、生长抑素类似物/抗激素药物、靶向药物和免疫治疗等多种类型,但均未取得理想效果。受高级别脑膜瘤发病率低的限制,这些研究多为小样本单臂探索性研究,疗效评估标准和主要终

点也存在差异,循证等级不高。这些都为高级别脑膜瘤临床试验的开展和药物研发评估带来了困难^[6]。

本意见集合了国内神经肿瘤领域临床知名专家,旨在为中国高级别脑膜瘤的临床研究开展和药物研发评估提供专家意见。以下将从脑膜瘤的诊断、疾病特征、治疗和疗效评估标准等方面进行阐述。

一、脑膜瘤的诊断

1. 临床表现:脑膜瘤多见于中老年患者,随年龄增加发病率亦呈逐渐增加趋势。男女均可发病,但女性多见,30~69 岁的脑膜瘤患者中,女性约为男性的 3 倍。脑膜瘤可发生于颅内任何位置,常见部位依次为大脑海球凸面、大脑镰/窦旁、蝶骨嵴、桥小脑角、小脑半球、小脑幕、枕骨大孔、岩斜区、脑室内、眼眶内等^[5]。

多数脑膜瘤生长缓慢,无症状性脑膜瘤多因其他疾病检查或体检偶然发现。症状性脑膜瘤根据肿瘤生长位置不同,具有不同的临床表现,如大脑海球凸面或大脑镰/窦旁脑膜瘤主要临床表现为癫痫发作,嗅沟等前颅底体积大的脑膜瘤可能引起心理、行为和性格等改变,鞍旁、蝶骨嵴内侧脑膜瘤亦可引起视力视野改变,桥小脑角区脑膜瘤可出现听力下降、耳鸣等症状,岩斜区脑膜瘤可表现为共济失调和相应颅神经受损症状,鞍结节和鞍隔脑膜瘤常引起视力视野障碍,视神经鞘脑膜瘤可表现为进行性单侧视力障碍、眼球突出等,海绵窦脑膜瘤可引起头痛、视力减退、眼睑下垂、眼球突出等^[5]。除上述神经功能障碍,频繁的复发和手术,也对患者的生活质量产生严重影响。

2. 影像学特征:影像学检查是目前脑膜瘤手术前主要的诊断方法,结合 CT 和 MRI 可清晰显示肿瘤的形态学特征及瘤体周围的大脑解剖结构特征。脑膜瘤最典型的形态学特征是与硬脑膜宽基底附着的类

通信作者:李文斌, Email:liwenbin@ccmu.edu.cn;

毛颖, Email:maoying@fudan.edu.cn

DOI:10.15932/j.0253-9713.2025.06.002

圆形肿块,部分表现为脑膜尾征。使用钆造影剂增强的 MRI 是影像学诊断的首选方法。在 T1 加权成像上,肿瘤瘤体通常表现为和大脑皮层相似的等信号或低信号;在 T1 增强(T1-weighted contrast-enhanced, T1C)序列上,大多数脑膜瘤瘤体呈明显、均匀的强化改变,因此一般采用 T1C 评估脑膜瘤变化情况。高级别脑膜瘤影像学主要表现为边缘模糊、不规则强化,这些可能与其高侵袭性特征相关^[5,7],在 T2 加权成像上,瘤体通常呈等或稍高信号。72% 脑膜瘤的 T1C 上,在与肿瘤相连的硬脑膜部位可见明显的条形强化,这被称为脑膜尾征,近 2/3 的脑膜尾征可见肿瘤细胞浸润,而少部分脑膜尾征是硬脑膜对肿瘤的反应性变化^[5]。在平扫 CT 上脑膜瘤主要表现为等密度肿块,约 25% 的脑膜瘤呈现一定程度的钙化,造影剂增强后脑膜瘤通常表现为明显且均匀的强化。此外,CT 可用于评估肿瘤与临近骨结构的关系,脑膜瘤往往伴有基底处的骨质增生。磁共振波谱成像提供的代谢信息,有时也可以用于脑膜瘤的鉴别诊断。近年来,分子影像学技术(如 PET)逐渐应用于脑膜瘤临床实践中,并得到神经肿瘤学反应评估(response assessment in neuro-oncology, RANO)工作组和欧洲神经外科学会颅底分会共识推荐^[8-10]。在骨浸润或颅底等 CT 和 MRI 无法准确反映肿瘤与周围组织结构关系的情况下,可考虑行生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)正电子发射计算机断层扫描(SSTR-PET)检查^[5]。

3. 病理学诊断:病理学检查是诊断脑膜瘤的金标准,脑膜瘤病理分级以组织学为主,结合分子病理进行综合诊断。脑膜瘤的标志性病理学特征是脑膜上皮细胞形成的漩涡状球形结构,并可见砂粒体,部分脑膜瘤细胞核染色质稀薄、甚至透明,可见假包涵体等^[8]。最常用的识别脑膜瘤的免疫组化标志物包括上

皮膜抗原,生长抑素受体 2A(somatostatin receptor type 2A, SSTR2A)^[9]。70% ~ 80% 的脑膜瘤孕激素受体(progesterone receptor, PR)呈阳性,而雌激素受体(estrogen receptor, ER)的阳性程度要低很多^[10-11]。

根据 2021 年 WHO 第 5 版中枢神经系统肿瘤分类方法,脑膜瘤分为 WHO 1、2、3 级共 15 种病理学亚型,该分级取决于核分裂象、脑实质浸润或特定的组织学特征。此外,随着对脑膜瘤基因和蛋白水平分子病理学研究的深入,WHO 在传统脑膜瘤病理分级的基础上新增分子特征作为诊断依据,如 Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)/肿瘤坏死因子受体相关因子 7(TNF receptor-associated factor 7, TRAF7)突变可作为 WHO 1 级分泌型脑膜瘤的诊断标准;而端粒酶逆转录酶启动子(telomerase reverse transcriptase promoter, TERTp)突变、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂 2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)和(或)CDKN2B 纯合类缺失可直接诊断为 WHO 3 级脑膜瘤(恶性脑膜瘤)。既往研究结果^[6,12-14]显示,神经纤维瘤病 2(neurofibromatosis type 2, NF2)基因突变、染色体异常、组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸甲基化缺失、脱氧核糖核酸甲基化谱等分子水平的改变与脑膜瘤临床预后密切相关。具体的病理诊断标准见表 1。

二、高级别脑膜瘤的临床和分子特征

高级别脑膜瘤与低级别脑膜瘤有不同的生物学行为,具有肿瘤生长迅速、部分侵袭脑实质、术后复发率高等特点,高级别脑膜瘤的治疗更为复杂,需要更积极的治疗策略和更频繁的随访。既往研究结果^[3,15]显示,多数脑膜瘤生长缓慢,WHO 1 级脑膜瘤体积每年仅生长 1.51 cm,年增长率为 13.18%,肿瘤体积倍增需要 5 年以上;然而随着 WHO 分级升高,脑膜瘤生长速度明显增加,WHO 2 级脑膜瘤体积每年生长

表 1 WHO 中枢神经系统肿瘤分类(第 5 版)脑膜瘤病理诊断标准

分级	病理亚型	诊断标准(满足其一)
1 级	脑膜上皮型、纤维型、过渡型、砂砾体型、化生型、血管瘤型、微囊型、分泌型、富于淋巴浆细胞型	每 10 个高倍视野(HPF) < 4 个核分裂象,且无脑实质浸润
2 级	脊索样型 透明细胞型 非典型	每 10 个 HPF 有 4 ~ 19 个核分裂象,或脑实质浸润,或同时存在下列特殊类型(脊索样脑膜瘤或透明细胞型脑膜瘤) 至少符合以下形态学改变中的 3 种情况:凝固性坏死,片状结构、核仁明显、细胞密度增高和小细胞化且核浆比增高
3 级	横纹肌样型 乳头状型 间变型	①每 10 个 HPF 核分裂象 ≥ 20 个 ②明显的间变特征(肉瘤样、癌样或恶性黑色素瘤样表现) ③TERT 启动子突变 ④CDKN2A 和(或)CDKN2B 纯合类缺失

23.3 cm, 年增长率 246.13%, 肿瘤体积倍增仅需要 0.56 年, Ki-67 与脑膜瘤的生长速度和复发率有明确的相关性。辛普森(Simpson) I 类全切术是治疗高级别脑膜瘤的目标, 然而即使在达到 Simpson I 类全切的高级别脑膜瘤患者中也观察到极高的复发率, WHO 2 级的复发率可达 50% ~ 55%, WHO 3 级复发率高达 72% ~ 78%^[5]。同时高级别脑膜瘤与低级别脑膜瘤相比更容易出现脑实质侵犯和边界不清, 同时合并大范围颅骨侵犯, 累及重要血管和神经, 这些特点给高级别脑膜瘤全切手术造成困难, 肿瘤的快速生长和不完全切除进一步增加了高级别脑膜瘤的复发率。高级别脑膜瘤患者通常需要接受多次手术和放疗, 反复治疗会导致患者身体和认知功能的损害或致残, 严重影响生活质量和预后。

随着近些年对脑膜瘤生物标志物和肿瘤微环境研究的不断深入, 对高级别脑膜瘤的分子特征和生物学行为有更进一步的认知。除了 WHO 分级, 一些重要的分子标志物对脑膜瘤恶性程度和预后有重要的提示作用。NF2 基因是第一个被发现与脑膜瘤发生发展相关的基因, 存在于高达 60% 的脑膜瘤病例中, 具有 NF2 改变的脑膜瘤往往具有更高的分级和更具生物学侵袭性的风险, NF2 突变在 WHO 1、2、3 级脑膜瘤中的比例分别为 37%、60% 和 69%^[16]。SWI/SNF (SWI/SNF complex, SWI/SNF) 相关基质相关肌动蛋白依赖性染色质重塑亚家族 B 成员 1 (SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily E, member 1, SMARCE1)、乳腺癌易感基因 1 相关蛋白 1 (BRCA1-associated protein 1, BAP1) 和多溴蛋白 1 (polybromo 1, PBRM1) 的突变与不同的脑膜瘤组织学亚型相关。SMARCE1 缺失几乎存在于所有透明细胞脑膜瘤中, 目前根据 2021 年的分类为 WHO 2 级。BAP1 的失活与 WHO 3 级的横纹肌样和乳头状组织学相关, 并且几乎普遍与预后不良相关。PBRM1 突变通常与 BAP1 突变共存, 并与乳头状或有时横纹肌样组织学相关。TERTp 突变已被添加到最新的 WHO 分类中, 作为 3 级脑膜瘤的独立分级标志, 与更差的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 相关^[1]。

高级别脑膜瘤具有独特的肿瘤微环境, 这些特征在肿瘤的生长、侵袭发挥着重要作用。脑膜瘤是血管富集型肿瘤, 一项 187 例脑膜瘤组织样本免疫组化研究结果^[17-18]显示, 分别在 84% 和 67% 的脑膜瘤患者中检测到血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth

factor, VEGF) 和血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 表达, 且表达水平随 WHO 分级升高而增加, 这与肿瘤的侵袭性和生长速度密切相关。因此, 针对新生血管生成的治疗策略可能对高级别脑膜瘤的治疗具有重要意义。此外, 高级别脑膜瘤的肿瘤微环境呈免疫抑制状态。肿瘤相关巨噬细胞是脑膜瘤中含量最丰富的抑制性免疫细胞类型, 其含量随脑膜瘤病理学级别升高而增高。集落刺激因子 1 (colony stimulating factor 1, CSF1) 与其受体 (colony stimulating factor receptor, CSF1R) 结合能促进巨噬细胞 M1 型 (肿瘤抑制型) 向 M2 型 (免疫抑制型) 转化, 从而抑制肿瘤的免疫反应^[19]。与低级别脑膜瘤相比, CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞浸润减少, 肿瘤细胞中程序死亡受体-配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 表达增加, 进一步加重了高级别脑膜瘤的免疫抑制状态^[20]。这些使研究者开始探索 CSF1/CSF1R 抑制剂和 PD-1/PD-L1 抑制剂在治疗高级别脑膜瘤中的可行性^[21-22]。尽管这些研究仍需进一步验证, 但为脑膜瘤的治疗提供新的尝试方向。

三、高级别脑膜瘤的治疗

1. 手术治疗: 脑膜瘤治疗以手术为主, 对于高级别脑膜瘤、术后残留或不适宜手术的患者应考虑辅助放射治疗。无症状的脑膜瘤患者, 一般采取随访和观察。症状性脑膜瘤或进展性脑膜瘤首选手术治疗。肿瘤切除范围是影响脑膜瘤患者预后的重要因素, 有研究指出接受全切手术的高级别脑膜瘤患者 PFS 和 OS 优于次全切的患者^[23-24]。1957 年学者 Simpson 建议将脑膜瘤切除的完整性分为 5 级, Simpson 1 类为完全切除, 5 类切除为伴或不伴活检的减压术^[25]。然而一部分脑膜瘤患者达到 1 类完全切除存在困难, 1 类全切仅占有脑膜瘤手术的 30% 左右^[26]。特别是侵及海绵窦、岩斜区、上矢状窦后部和视神经鞘以及蝶眶等部位的脑膜瘤, 试图切除这些部位可导致严重的血管损伤或致残性的颅内神经病变^[27]。有学者提出 0 类切除的概念, 即切除受累硬膜周围 2 cm 的正常硬膜, 以进一步减少术后的复发概率。对于富血供脑膜瘤, 术前辅助栓塞也是可考虑的治疗手段。然而, 在自然状态下, 高级别脑膜瘤患者疾病呈现出持续增长的特点, 因此会经历反复的复发和多次手术治疗, 反复手术治疗面临着手术时间间隔逐渐缩短, 最终无治疗选择的困境^[5]。

2. 放射治疗: 放射治疗是脑膜瘤治疗的重要手段。根据美国国立综合癌症网络和欧洲神经肿瘤协会指南推荐, 对于已接受手术且病理为高级别的脑膜

瘤患者应考虑术后辅助放射治疗,对于临床症状较差不适合手术的脑膜瘤患者也可考虑放射治疗。放射治疗包括立体定向放疗外科(stereotactic radiosurgery, SRS)、常规分割外放疗和核素放疗。既往研究结果^[28]显示,对于肿瘤直径<3 cm的颅内脑膜瘤,采用SRS控制肿瘤生长其效果与Simpson I类切除相当,常规分割放疗则更适合术后肿瘤残留体积较大的患者。然而,放射治疗目前多为复发及难治性脑膜瘤的补救措施,无法达到根治性治疗目的。无论手术或放射治疗,长期的后遗症往往易被忽视,一项研究指出接受手术治疗的患者中,约12.3%会出现术后新发癫痫,40%出现认知和情绪问题,如焦虑和抑郁症状,术后认知障碍与脑组织受损、使用抗癫痫药或放射治疗相关,对患者心理健康和神经功能带来极大的影响,严重降低患者的生活质量^[5]。

3. 药物治疗:药物治疗目前可用于无法再进行手术治疗或放射治疗的脑膜瘤患者,旨在延缓疾病进展,解决无法再次手术的治疗需求,降低潜在疾病进展带来的相关神经功能症状风险。药物治疗脑膜瘤的临床试验均处于探索阶段,探索的方向集中在酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)、抑制VEGF信号通路、免疫检查点抑制剂、靶向与脑膜瘤发生发展可能相关的分子靶点等方面。然而,高级别脑膜瘤领域尚无药物获批上市,仍需开展更多的研究探索。

从1992年开始,临床陆续开始对脑膜瘤药物治疗开展研究,试验药物主要包括:①化疗药物,如羟基脲、替莫唑胺、伊立替康、曲贝替定等;②生长抑素类似物/抗激素药物,如兰瑞肽、奥曲肽、帕瑞肽、米非司酮等;③靶向药物,如贝伐珠单抗、伊马替尼、厄洛替尼、吉非替尼、瓦他拉尼、舒尼替尼、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂等;④免疫治疗,如PD1/PD-L1抑制剂等^[6]。近30年来全球神经肿瘤领域专家进行了许多尝试,开展了数十项临床试验,除了两项随机对照研究其余均为小样本单臂临床试验。尽管如此,高级别脑膜瘤药物研发进度并不理想,其原因有多种,包括高级别脑膜瘤发病率低难以开展大型随机对照研究、肿瘤异质性强、信号通路复杂、缺乏适合的靶点、缺乏稳健的历史对照、缺乏可靠且广泛接受的疗效评价标准和临床研究终点等。部分已发表的研究数据见表2。

由西南肿瘤学组(Southwest Oncology Group, SWOG)癌症研究网络发起的SWOG S9005研究是全

球首项针对脑膜瘤药物治疗的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验,旨在比较孕激素类药物米非司酮与安慰剂在不可切除脑膜瘤(WHO 1~3级)中的有效性和安全性,主要终点为PFS,肿瘤评估采用Macdonald评估标准;1992—1998年期间,该研究共纳入164例受试者1:1随机至试验组($n=80$)和安慰剂对照组($n=84$),其中17例(10.4%)为WHO 2级非典型脑膜瘤,其余受试者病理学分级未知;结果显示,试验组与对照组相比,PFS和OS差异均无统计学意义,试验组和对照组的中位PFS分别为10个月和11个月($HR=1.02$, $95\%CI:0.69\sim1.59$, $P=0.9$),两组各观察到1例PR的受试者;米非司酮相较于安慰剂未能显著提高不可手术脑膜瘤患者的PFS和OS,且客观缓解率极低^[36]。

由欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for the Research and Treatment of Cancer, EORTC)脑肿瘤组发起的EORTC-1320-BTG研究,是针对高级别脑膜瘤的药物治疗开展的唯一一项随机、对照临床试验,旨在比较Trabectedin与研究者的治疗在高级别脑膜瘤患者中的有效性和安全性。主要终点为PFS,肿瘤评估采用RANO高级别脑胶质瘤评估标准。2015—2017年期间,该研究共纳入90例高级别脑膜瘤受试者,2:1随机至试验组($n=61$)和对照组($n=29$)。结果显示,试验组和对照组的中位PFS分别为2.43个月和4.17个月($HR=1.42$, $95\%CI:1.00\sim2.03$, $P=0.294$),6个月的PFS率分别为21.1%和29.1%,中位OS分别为11.37个月和10.61个月($HR=0.98$, $95\%CI:0.54\sim1.75$, $P=0.94$),试验组和对照组的ORR(CR+PR)分别为0%和1.8%。尽管本研究试验组相比对照组未能显著改善高级别脑膜瘤患者的PFS和OS,但作为高级别脑膜瘤领域开展的样本量最大的临床试验,该研究结果提供了较稳健的历史参照数据^[29]。

抗血管生成类药物在高级别脑膜瘤中展现出一定的治疗效果。一项舒尼替尼的单臂Ⅱ期临床试验共纳入36例高级别脑膜瘤受试者,包括30例2级和6例3级,该研究采用Macdonald评估标准,观察到1例完全缓解(complete response, CR)和1例部分缓解(partial response, PR)的受试者,ORR 5.6%,中位PFS为5.2个月,6个月PFS率为42%^[31]。一项贝伐珠单抗的Ⅱ期临床研究共纳入32例高级别脑膜瘤受试者,包括21例2级和11例3级。根据Macdonald标准观察到1例PR受试者,ORR为3.1%。中位PFS为14个月,6个月PFS率为73%^[30]。

随着免疫治疗在实体瘤领域的空前发展,许多学者开始尝试将免疫检查点抑制剂用于脑膜瘤治疗。

表 2 已发表脑膜瘤药物治疗临床试验结果(部分)

药物 类型	试验 药物	纳入人群	研究 类型	样本 量 (例)	主要 终点	评估标准	WHO 分级 (例)				有效性				研究 编号
							1	2	3		ORR	mPFS	PFS6	OS	
抗孕 激素	试验组: 米非司酮; 对照组: 安慰剂	不可手术 脑膜瘤	随机 对照	164	PFS	Macdonald	-	17	-		试验组:1.25%; 对照组:1.20%	试验组:10 m; 对照组:11 m	-	-	SWOG S9005 ^[29]
							0	55	35	1.6%(试验组 IPR)	试验组:2.43 m; 对照组:4.17 m	试验组:21.1% (95% CI:11.3%~32.9%); 对照组:29.1% (95% CI:11.9%~48.8%)	试验组:11.37 m; 对照组:10.61 m		NCT022 34050 ^[29]
其他	试验组: Trabectedin; 对照组: 标准治疗	2~3级脑膜瘤	随机 对照 II期	90	PFS	Macdonald	0	55	35	1.6%(试验组 IPR)	试验组:2.43 m; 对照组:4.17 m	试验组:21.1% (95% CI:11.3%~32.9%); 对照组:29.1% (95% CI:11.9%~48.8%)	试验组:11.37 m; 对照组:10.61 m		NCT022 34050 ^[29]
							10	21	11	2.4%(IPR, WHO 2级)	1级:22 m 2级:18 m 3级:8 m 2~3级:14 m	1级:93% 2级:85% 3级:51% 2~3级:73%	1级:35 m 2级:27 m 3级:12 m 2~3级:24 m		NCT011 25046 ^[30]
抗血 管生 成类	贝伐珠 单抗	1~3级脑膜 瘤,血管外皮 细胞瘤,前庭 神经鞘瘤	II期	50 (脑 膜瘤 42)	PFS6	Macdonald	0	30	6	5.6%(1CR,1PR)	5.2 m (95%CI: 2.8 m ~8.3 m)	42%	24.6 m(95%CI: 16.5 m~38.4 m)		NCT005 89784 ^[31]
							0	30	6	5.6%(1CR,1PR)	5.2 m (95%CI: 2.8 m ~8.3 m)	42%	24.6 m(95%CI: 16.5 m~38.4 m)		NCT005 89784 ^[31]
免疫 治疗	帕博利珠 单抗	复发或不能手 术的脑膜瘤	II期	25	PFS6	mRANO	0	未见 报道	0	0	7.6 m (90%CI: 3.4 m ~12.9 m)	48% (90%CI: 31% ~66%)	mOS 20.2 m(90%CI: 14.8 m~25.8 m) OS 84%(90%CI: 67%~93%)		NCT032 79692 ^[22]
							0	未见 报道	0	0	7.6 m (90%CI: 3.4 m ~12.9 m)	48% (90%CI: 31% ~66%)	mOS 20.2 m(90%CI: 14.8 m~25.8 m) OS 84%(90%CI: 67%~93%)		NCT032 79692 ^[22]
其他	纳武利尤 单抗 ^[32]	复发的 WHO 2~3级脑膜瘤	II期	25	PFS6	RANO- HGG;并采用 RANO-脑膜 瘤标准回顾 性评估	0	18	7	RANO-HGG:4% (IPR)RANO-脑 膜瘤:12%(IPR, 2MR)	5.56 m (95%CI:3.16 m~7.40 m)	42.4% (95%CI: 22.8%~60.7%)	30.9 m(95%CI: 17.6 m~NA)		NCT026 48997 ^[32]
							0	20	15	0	7.6 m (95%CI:3.8 m~NE)	53.3% (95%CI: 38.5%~73.7%)	NE		NCT025 23014 ^[33]
其他 靶向 治疗	阿贝西利	NF2或CDK突 变的2~3级 脑膜瘤	II期	35	PFS6 和 ORR	Macdonald	0	20	15	0	7.6 m (95%CI:3.8 m~NE)	53.3% (95%CI: 38.5%~73.7%)	NE		NCT025 23014 ^[33]
							0	20	15	0	7.6 m (95%CI:3.8 m~NE)	53.3% (95%CI: 38.5%~73.7%)	NE		NCT025 23014 ^[33]
其他	vistusertib (mTORi) ^[34]	NF2突变的复 发或术后残留 1~3级脑膜瘤	II期	28	PFS6 和 ORR	RANO	0	未见 报道	0	未见 报道	5.7 m (2 m~12 m)	47%(26%~65%)	21.7 m(10.1 m~25 m)OS12.72%(48% ~86%)		NCT030 71874 ^[30]
							12	2/3级 共24	2	I级:0; II~III级:4.2% (IPR)	1级:12.8 m (95%CI: 9.2 m~ NE); 2~3级:3.7 m (95%CI:3.6 m~ 7.2 m)	1级:83.3% (95%CI: 64.7%~ 100%); 2~3级:33.3% (95%CI: 18.9%~ 58.7%)	1级:NE(95%CI: 24.5 m~NE) 2~3级:21.5 m (95%CI: 14.8 m~ 38.0 m)		NCT025 23014 ^[35]
其他	GSK225609 8(FAKi) ^[35]	NF2突变的复 发或术后残留 1~3级脑膜瘤	II期	36	PFS6 和 ORR	Macdonald	12	2/3级 共24	2	I级:0; II~III级:4.2% (IPR)	1级:12.8 m (95%CI: 9.2 m~ NE); 2~3级:3.7 m (95%CI:3.6 m~ 7.2 m)	1级:83.3% (95%CI: 64.7%~ 100%); 2~3级:33.3% (95%CI: 18.9%~ 58.7%)	1级:NE(95%CI: 24.5 m~NE) 2~3级:21.5 m (95%CI: 14.8 m~ 38.0 m)		NCT025 23014 ^[35]
							12	2/3级 共24	2	I级:0; II~III级:4.2% (IPR)	1级:12.8 m (95%CI: 9.2 m~ NE); 2~3级:3.7 m (95%CI:3.6 m~ 7.2 m)	1级:83.3% (95%CI: 64.7%~ 100%); 2~3级:33.3% (95%CI: 18.9%~ 58.7%)	1级:NE(95%CI: 24.5 m~NE) 2~3级:21.5 m (95%CI: 14.8 m~ 38.0 m)		NCT025 23014 ^[35]

注:ORR(objective response rate):客观缓解率;mPFS(median progression-free survival):中位无进展生存期;PFS6(6-month progression-free survival rate):6个月无进展生存率;OS(overall survival):总生存期;PFS(progression-free survival):无进展生存期;PR(partial response):部分缓解;CR(complete response):完全缓解

一项帕博利珠单抗治疗高级别脑膜瘤的Ⅱ期临床研究(NCT03279692),共纳入 25 例受试者,采用 RANO-脑膜瘤评估标准。结果显示,帕博利珠单抗治疗高级别脑膜瘤患者的中位 PFS 为 7.6 个月,6 个月 PFS 率为 48%,未观察到客观缓解^[22]。一项纳武利尤单抗治疗高级别脑膜瘤的Ⅱ期临床研究(NCT02648997)共纳入 25 例受试者,包括 18 例 2 级和 7 例 3 级,采用 RANO-脑膜瘤评估标准。结果显示,中位 PFS 为 5.56 个月,6 个月 PFS 率为 42.4%,观察到 1 例 PR 的受试者。值得注意的是,该研究同时采用了 RANO-脑膜瘤评估标准进行回顾性评估,1 例受试者达到 PR,2 例受试者达到微小缓解(minimal response, MR),ORR (CR + PR + MR)为 12%^[32]。

我国学者结合脑膜瘤生物学特征——血管富集型和免疫抑制型特征,开创性探索了同时具有抗血管生成和调节肿瘤免疫微环境药物 SYHA1813 治疗高级别脑瘤的抗肿瘤作用。SYHA1813 是同时靶向 VEGFR 1-3 和 CSF1R 的小分子 TKI 药物,抑制肿瘤血管生成的同时减少肿瘤微环境中的巨噬细胞从肿瘤抑制型 M1 向免疫抑制型 M2 型转化,共同发挥抗肿瘤作用。在一项 SYHA1813 用于高级别脑膜瘤治疗的 Ib 期研究中,共纳入 10 例复发性高级别脑膜瘤受试者,包括 6 例 2 级和 4 例 3 级。研究者根据 RANO-脑膜瘤评估标准进行评估,1 例受试者达到 PR,3 例受试者达到 MR,ORR 为 40%,6 个月 PFS 率为 75.8%,表现出明显优于历史数据的有潜力的抗肿瘤活性^[21]。

随着人们对脑膜瘤分子水平理解的不断深入,靶向特定分子分型的治疗方案逐渐被提出。神经纤维瘤病(neurofibromatosis, NF)是一种常染色体显性遗传病,主要分为Ⅰ型神经纤维瘤病(NF1)和Ⅱ型神经纤维瘤病(NF2)。NF1 的特征是神经嵴细胞发育异常,导致多系统损害,包括皮肤、神经系统和骨骼等多方面的病变,但发生脑膜瘤的比例较低。NF2 更易累及神经系统,包括发生前庭神经鞘瘤、脑膜瘤、室管膜瘤等疾病,高达 50% 的 NF2 患者可能出现脑膜瘤^[37],但不是所有脑膜瘤患者都伴有 NF2 突变,目前尚无有效的药物治疗。Alliance A071401 研究为首个根据基因突变选择治疗方案的多队列、Ⅱ期临床研究,该研究对复发性脑膜瘤患者进行基因分型,G 蛋白偶联受体 Smoothened 突变的受试者接受维莫德吉(vismodegib)治疗,NF2 突变或 CDK 通路改变的高级别脑膜瘤受试者接受阿贝西利(abemaciclib)治疗,蛋白激酶 B 或磷脂酰肌醇-3-激酶突变的受试者使用卡帕塞替尼(capivasertib)治疗,NF2 突变的受试者使用 FAK 抑制

剂(GSK2256098)治疗,研究采用 Macdonald 标准进行肿瘤评估,主要终点为 6 个月 PFS 率和 ORR。目前已公布的部分队列结果展示出有前景的抗肿瘤活性。在 NF2 突变队列中共纳入 38 例受试者接受 GSK2256098 治疗,包括 12 例 WHO 1 级和 26 例 WHO 2/3 级,其中 WHO 2/3 级脑膜瘤受试者中位 PFS 为 3.7 个月,6 个月 PFS 率为 33%,1 例受试者达到 PR^[35]。在 NF2 突变或 CDK 通路改变的高级别脑膜瘤队列中,共 35 例受试者接受阿贝西利治疗,包括 20 例 WHO 2 级和 15 例 WHO 3 级,6 个月 PFS 率为 49%,未观察到肿瘤客观缓解^[33]。此外还有靶向哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体(mammalian target of rapamycin complex, mTORC)的 AZD2014、靶向 HDAC 的 REC-2282 等分子尚处于临床开发阶段。

以上临床试验虽然展现出可期的前景,但仍需确证性研究进行验证。然而,高级别脑膜瘤缺乏可靠的历史对照和统一的疗效评估标准,这些使不同研究之间的比较变得困难。RANO 工作组于 2014 年进行了一项基于截至 2012 年脑膜瘤临床研究的汇总分析,结果显示,在既往研究共 555 例脑膜瘤患者中,符合 RANO-脑膜瘤评估标准的 CR 1 例(0.2%),PR 10 例(1.8%),MR 13 例(2.3%),疾病稳定(stable disease, SD)343 例(62%),ORR (CR + PR + MR)仅为 4.3%。值得注意的是,因历史研究中采用的评估标准不同,对 MR 均没有明确定义,此处 MR 指的是影像学上轻微缩小但未达到 PR 标准的情况,较现行脑膜瘤评估标准中的 MRI[最长径与最长垂直径的短径乘积之和(sum of perpendicular diameters, SPD)缩小 25% ~ 50%]更宽松,因此即便 ORR 仅 4.3%,其中 MR 的比例仍可能是被高估的。手术或放疗失败后接受药物治疗的高级别脑膜瘤(WHO 2/3 级)患者的 6 个月加权平均 PFS 率(PFS-6)为 26%(95%CI: 19.3% ~ 32.7%)^[17,38]。在此之后开展的临床研究主要以 PFS/PFS-6 为主要终点,且多数以 6 个月 PFS 率 26% 作为历史对照进行统计学假设^[22,32]。在 2015 年开展的随机对照临床试验 EORTC-1320-BTG 中,试验组和当地标准方案组 6 个月 PFS 分别为 21.1% 和 29.1%,与 RANO 工作组汇总结果及历史数据相似,进一步验证了历史数据的可靠性^[29]。

四、脑膜瘤药物治疗的疗效评估

手术和(或)放射治疗难治性高级别脑膜瘤通常具有更高的生长速度。为了减少脑膜瘤生长缓慢对药物治疗评价的影响,在临床试验中建议要求受试者在过去 6 ~ 12 个月内肿瘤呈快速增长特征,建议 6 个

月内(或等同于6个月内)肿瘤负荷(二位测量)增加超过15%。

OS是评价抗肿瘤药物临床获益的金标准。然而OS易受后续治疗情况影响,稀释和掩盖研究治疗效果。此外,OS作为一种至事件发生时间(time to event)类的终点指标,是随机对照研究常用的主要研究终点,在单臂研究中易受样本量大小、患者基线特征、事件发生比例和曲线特征等影响,降低结果的稳健性。

OS需要更大的样本量和(或)需进行更长时间随访,对于高级别脑膜瘤这一发病率较低的瘤种的药物开发存在极大挑战,可行性低。此外,漫长的试验周期和高额的试验成本均限制了以OS为主要终点的脑膜瘤临床试验的开展。截止目前,脑膜瘤临床试验均采用替代终点,如ORR、PFS率、PFS等作为其主要终点,因此制订统一的可操作的影像学评估标准显得尤为重要^[7]。

1. 脑膜瘤影像学疗效评估标准的发展:客观准确的疗效评估方法是临床试验开展的基础。1990年Macdonald等^[39]提出的评估标准是神经肿瘤学疗效评估的基础,该标准最初用于高级别脑胶质瘤评估,由于没有专门针对脑膜瘤的评估标准,后来也被用于包括脑膜瘤在内的各种神经肿瘤临床试验中。随着时间的推移,Macdonald标准在实施过程中存在一些明显的局限性,如没有患者进入临床试验时疾病进展的定义、可测量病灶的定义、靶病灶的定义、对疑似假性进展的识别和处理等。基于临床试验疗效评估的需求,RANO工作组自2009年先后发表了针对不同神经系统肿瘤的评估标准,包括高级别脑胶质瘤、低级别脑胶质瘤、儿童低级别脑胶质瘤、脑转移瘤和脑膜瘤等。HGG标准也曾作为脑膜瘤临床研究评估标准的选择,但其肿瘤大小变化的界值标准更适合快速生长的高级别脑胶质瘤,由于脑膜瘤与脑胶质瘤临床特点的不同,该反应界值并不能体现脑膜瘤患者临床意义^[40-42]。因此,2018年RANO脑膜瘤专业组结合脑膜瘤疾病特征发表《脑膜瘤临床试验疗效评估和终点选择建议》(简称RANO-脑膜瘤评估标准)^[7],该标准主要适用于快速生长的脑膜瘤,建议脑膜瘤的评估要综合考虑影像学和临床指征评估(症状和激素使用情况),详细说明了纳入临床试验的患者肿瘤生长速度、评估需要的影像学检测方法、可测量病灶、不可测量病灶、可评估病灶、不可评估病灶等定义;并附带汇总既往脑膜瘤药物临床试验的数据,提出脑膜瘤药物临床试验终点选择建议。

2. RANO-脑膜瘤评估标准:目前推荐使用钆造影剂增强的MRI作为测量病灶大小的首选检查方法。因大多数脑膜瘤病灶在增强MRI扫描时表现为明显的强化,脑膜瘤大小的评估仅基于增强部分最大垂直直径乘积之和,不会对非增强性疾病进行评估。可测量病灶定义为边界清晰,病灶最大层面最长直径和最长垂直径均 ≥ 10 mm且层厚 ≤ 5 mm(层间隔 ≤ 1 mm)的连续不少于两层轴位切面图像上显影;不可测量病灶定义为最大层面最长直径或最长垂直径 < 10 mm,或边缘不明确的病灶。在以肿瘤客观缓解为主要终点的临床试验中,要求患者基线时有可测量病灶;当主要终点不是肿瘤缓解(如生存或生存率)的临床试验中,方案需要在纳排标准中明确是否允许仅不可测量病灶的患者参加临床试验。

基于脑膜瘤上述临床特点和药物临床数据特征,RANO工作组将肿瘤缓解分为CR、PR和MR,共同作为ORR的指标。值得一提的是,MR这一概念仅在脑膜瘤和低级别脑胶质瘤评估中提出,在其他肿瘤的疗效评估中不常用,定义为靶病灶SPD较基线缩小 $\geq 25\%$ 但不足50%。肿瘤二维面积缩小25%约相当于三维体积减小65%,因为脑部空间有限,即使肿瘤得到微小缓解或水肿减轻,对患者生活质量、神经功能改善也具有重要临床意义。此外,也有研究结果显示,脑部肿瘤体积减少20%以上,阅片结果具有良好的可重复性^[43]。

RANO-脑膜瘤评估标准基于二维影像学评估定义如下(表3)^[7]:

CR:中枢神经系统所有靶病灶和非靶病灶消失且稳定至少8周,且无新病灶,无或仅有使用生理替代剂量,临床症状稳定或改善。

PR:靶病灶SPD较基线缩小 $\geq 50\%$ 且稳定至少8周,同时非靶病灶稳定或改善,无或仅有使用生理替代剂量,临床症状稳定或改善。

MR:靶病灶SPD较基线缩小 $\geq 25\%$ 但不足50%且至少稳定8周,同时非靶病灶稳定或改善,无或仅有使用生理替代剂量,临床症状稳定或改善。

SD:SPD增大或缩小不足以评估为疾病进展或缓解(CR、PR、MR),疾病稳定状态至少维持8周;同时非靶病灶稳定或改善,无或仅有使用生理替代剂量,临床症状稳定或改善。

PD:满足以下任一条件,包括SPD相比最佳疗效评估时增加 $\geq 25\%$;非靶病灶明确进展;出现新发病灶;明确的因肿瘤导致的临床症状恶化(不包括癫痫、药物不良反应、治疗并发症、脑血管意外、感染等其他

表 3 RANO-脑膜瘤评估标准

项目	CR	PR	MR	SD	PD
靶病灶	无	比基线减小 $\geq 50\%$	比基线减小 $\geq 25\%$ 且 $< 50\%$	比基线减小 $< 25\%$, 但比最小值增加 $< 25\%$	比最小值增加 $\geq 25\%^*$
非靶病灶	无	稳定或改善	稳定或改善	稳定或改善	明确的 PD
新病灶	无	无	无	无	出现
激素使用	无 / 生理替代	稳定或减量	稳定或减量	稳定或减量	不适用
临床状态	稳定或好转	稳定或好转	稳定或好转	稳定或改善	恶化
满足条件	全部	全部	全部	全部	任一

*满足此条则整体评价为 PD

原因);因死亡或病情恶化无法返院进行疗效评估。在没有临床症状恶化的情况下单纯皮质醇激素使用增加不足以评估为疾病进展。当出现不明确的疾病进展时,建议继续治疗并在下一次影像评估时进行确认,如果随后的评估显示确实发生了进展,则应将进展日期记录为怀疑进展的初始检查日期。

脑膜瘤作为脑部原发肿瘤的一种,对患者的直接影响主要表现为神经功能相关的生活质量降低,临床状态评估对于脑膜瘤药物研发也具有重要的临床意义。因此 RANO 工作组将临床状态评估作为评估标准的一部分,以 Karnofsky 表现评分较基线下降 20 分,或从任何基线下降至 50 分或更低,且持续至少 7 d,视为神经功能恶化,除非这种恶化可以归因于合并症、治疗相关的毒性反应或皮质类固醇剂量的变化。同时,RANO 工作组提出了神经肿瘤学中的神经评估(neurologic assessment in neuro-oncology scale, NANO)量表,以更客观地量化临床变化,但该标准仍需验证。建议临床试验中对 NANO 量表进行评估,探索临床状态量化指标^[7]。

3. 三维体积测量:三维体积测量与二维测量在脑肿瘤疗效评估中的应用进行过比较。对于某些肿瘤,如板层状脑膜瘤,标准的二维测量存在测量难度,因此三维体积测量更为适合。然而,目前实时进行三维体积测量评估会增加成本和复杂性,且并非所有临床中心都能进行三维体积检测与评估。同时,RANO 脑膜瘤组鼓励在试验设计中进行探索,在临床试验中进行三维体积评估积累更多数据,以评估体积测量的临床价值^[7]。

4. 临床试验研究终点选择的考虑:ORR 是治疗药物抗肿瘤活性的直接证据,推荐作为单臂临床试验的主要终点。既往脑膜瘤的药物临床研究中,CR 和 PR 发生率极低,临床观察到 MR 的患者临床症状大都得到改善,且鉴于高级别脑膜瘤在自然状态下疾病呈持

续增长的特征,MR 作为疾病负荷减小的指标,也是抗肿瘤药物活性的表现,具有实际的临床意义,因此建议将 ORR 定义为 CR + PR + MR。SD 是否为治疗有效性的客观反应存在争议,短暂的疾病稳定通常不能反映真实药物抗肿瘤活性,但肿瘤快速生长的脑膜瘤患者维持长时间的疾病稳定,延缓疾病进展,进一步预期可延长由于肿瘤生长控制导致的神经症状出现的时间,具有重要临床意义^[7]。

PFS 是 OS 的主要替代终点,在肿瘤学临床试验中经常使用,且不会被随后的治疗影响。尽管目前尚无证据表明高级别脑膜瘤中 PFS 与 OS 的相关性,鉴于脑部生理特征和高级别脑膜瘤的疾病特征,维持长时间的疾病稳定或缓解,进一步延缓由于肿瘤生长导致的神经症状出现的时间,本身具有重要临床意义,与其他脑部恶性肿瘤相似。既往脑膜瘤相关研究中 6 个月 PFS 率(PFS6)有较为稳健的历史数据,根据 RANO 工作组统计,药物治疗高级别脑膜瘤的 PFS6 在 0% ~ 64%,中位加权 PFS 为 26%(95%CI: 19.3% ~ 32.7%)。因此 PFS6 和 PFS 可作为高级别脑膜瘤药物研发的临床终点。一般认为小样本单臂研究的 PFS 缺乏稳健性,PFS 通常可作为随机对照研究的主要终点^[7]。值得注意的是,鉴于高级别脑膜瘤发病罕见,且尚无经验证的药物治疗方案,采用随机对照研究存在较大可行性和伦理挑战。截至目前,大多数药物治疗研究均采用单臂研究,以 ORR 和(或)PFS6 作为主要终点。对于高级别脑膜瘤单臂研究,若能够将 PFS6 从 26% 提高到 40% 以上,则认为此药物具有良好的治疗潜力和前景。对于以 PFS 或 PFS6 为主要终点的单臂研究结果的解读,需重点关注人口学、WHO 组织病理分级、既往治疗情况与历史对照的可比性。

患者报告结局可以在一定程度上反映药物治疗对疾病症状的控制和改善,可以用于探索性终点,用于补充说明治疗药物的临床获益。

五、专家共识

高级别脑膜瘤是一种发病率低、侵袭性强高、预后较差的中枢神经系统肿瘤,目前治疗手段以手术和放射治疗为主,但复发率高,尚无有效的药物治疗。对于已接受过多次手术和放疗的高级别脑膜瘤患者,存在亟需的未满足治疗需求。

手术和放疗失败的高级别脑膜瘤患者治疗过程中,应更加关注肿瘤缩小或稳定以延缓肿瘤复发和进展时间,进而减缓或稳定相关神经功能症状的发生,提高患者生活质量和总生存期。

科学可靠的疗效评估标准是临床试验的关键,为推动脑膜瘤药物治疗临床试验的开展,建议采用 RANO-脑膜瘤评估标准对脑膜瘤药物临床试验进行统一评价。ORR 和 PFS 在高级别脑膜瘤药物研发中本身具有重要临床意义,且更具有可行性,建议优先作为高级别脑膜瘤的药物临床试验的主要终点指标。

脑膜瘤作为脑部原发肿瘤的一种,对患者的直接影响主要表现为神经功能相关的生活质量降低,临床状态评估对于脑膜瘤药物研发也具有重要的临床意义。建议在临床研究中采用 NANO 量表对其治疗进行评估。同时,考虑到脑膜瘤形态不规则的特性,鼓励在试验设计中探索三维体积评估的价值及与二维评估方式的一致性。以上可作为探索性终点为药物研发评价提供更多的数据参考。

综上,希望本共识能为高级别脑膜瘤临床试验的开展提供帮助,以推动高级别脑膜瘤治疗药物的发展,进而解决尚无药物治疗的这一临床空白。

编写专家组组长:李文斌(首都医科大学附属北京天坛医院);毛颖(复旦大学附属华山医院);马文斌(中国医学科学院北京协和医院);吴震(首都医科大学附属北京天坛医院)

执笔专家:康庄(首都医科大学附属北京天坛医院);花伟(复旦大学附属华山医院);李生兰(首都医科大学附属北京天坛医院)

参与讨论和审定专家(按姓名汉语拼音排序):敖睿(四川省人民医院);陈谦学(武汉大学人民医院);董格红(首都医科大学附属北京天坛医院);段云云(首都医科大学附属北京天坛医院);高宇飞(吉林大学白求恩第三医院);宫晔(复旦大学附属华山医院);胡漫(山东省肿瘤医院);花伟(复旦大学附属华山医院);黄国栋(深圳市第二人民医院);李文斌(首都医科大学附属北京天坛医院);刘庆(中南大学湘雅医院);刘亚欧(首都医科大学附属北京天坛医院);马辉(宁夏医科大学总医院);马逵(连云港市第一人民医院);马文斌(中国医学科学院北京协和医院);毛颖(复旦大学附属华山医院);牟永告(中山大学肿瘤防治中心);舒凯(华中科技大学同济医学院附属同济医院);王樑(空军军医大学唐都医院);王裕(中国医学科学院北

京协和医院);吴震(首都医科大学附属北京天坛医院)

参 考 文 献

- [1] Wang JZ, Landry AP, Raleigh DR, et al. Meningioma: international consortium on meningiomas consensus review on scientific advances and treatment paradigms for clinicians, researchers, and patients[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26:1742-1780.
- [2] Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults[J]. *JAMA*, 2023, 329:574-587.
- [3] Xiao D, Yan C, Li D, et al. National Brain Tumour Registry of China (NBTRC) statistical report of primary brain tumours diagnosed in China in years 2019 - 2020[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 34:100715.
- [4] 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, 23:1231-1251.
- [5] 中国抗癌协会. 中国肿瘤整合诊治指南(CACA) 脑膜瘤(2022 版)[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2022.
- [6] Chukwueke UN, Wen PY. Medical management of meningiomas[J]. *Handb Clin Neurol*, 2020, 170:291-302.
- [7] Huang RY, Bi WL, Weller M, et al. Proposed response assessment and endpoints for meningioma clinical trials: report from the response assessment in neuro-oncology working group[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21:26-36.
- [8] Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, et al. An overview of meningiomas[J]. *Future Oncol*, 2018, 14:2161-2177.
- [9] Menke JR, Raleigh DR, Gown AM, et al. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130:441-443.
- [10] Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations[J]. *J Neurosurg*, 1997, 86:113-120.
- [11] Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, et al. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas[J]. *J Neurosurg*, 2006, 105:163-173.
- [12] Gauchotte G, Peyre M, Pouget C, et al. Prognostic value of histopathological features and loss of H3K27me3 immunolabeling in anaplastic meningioma: a multicenter retrospective study[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2020, 79:754-762.
- [13] Choudhury A, Magill ST, Eaton CD, et al. Meningioma DNA methylation groups identify biological drivers and therapeutic vulnerabilities[J]. *Nat Genet*, 2022, 54:649-659.
- [14] Nassiri F, Mamatjan Y, Suppiah S, et al. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21:901-910.
- [15] Nakamura M, Roser F, Michel J, et al. Volumetric analysis of the growth rate of incompletely resected intracranial meningiomas[J]. *Zentralbl Neurochir*, 2005, 66:17-23.
- [16] Williams EA, Santagata S, Wakimoto H, et al. Distinct genomic subclasses of high-grade/progressive meningiomas: NF2-associated, NF2-exclusive, and NF2-agnostic[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8:171.

- [17] Zhao L, Zhao W, Hou Y, et al. An overview of managements in meningiomas[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1523.
- [18] Ragel BT, Jensen RL. Aberrant signaling pathways in meningiomas[J]. *J Neurooncol*, 2010, 99:315–324.
- [19] Yeung J, Yaghooi V, Miyagishima D, et al. Targeting the CSF1/CSF1R axis is a potential treatment strategy for malignant meningiomas[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1922–1935.
- [20] Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6:4704–4716.
- [21] Li W, Zhang Y, Wang Z, et al. A phase I dose-expansion cohort of SYHA1813, a vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1–3/colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitor, in patients (pts) with recurrent meningioma [Abstract]. In: ESMO Congress 2023; October 20–24, 2023; Madrid, Spain. *Ann Oncol*. 2023; 34(Suppl 2): S506. Abstract 506MO. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.1700.
- [22] Brastianos PK, Kim AE, Giobbie-Hurder A, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with recurrent and residual high-grade meningiomas[J]. *Nat Commun*, 2022, 13:1325.
- [23] Maggio I, Franceschi E, Tosoni A, et al. Meningioma: not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas[J]. *CNS Oncol*, 2021, 10:CNS72.
- [24] Simonetti G, Silvani A, Tramacere I, et al. Long term follow up in 183 high grade meningioma: a single institutional experience[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 207:106808.
- [25] Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957, 20: 22–39.
- [26] Brokinkel B, Spille DC, Brokinkel C, et al. The simpson grading: defining the optimal threshold for gross total resection in meningioma surgery[J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44:1713–1720.
- [27] Whittle IR, Smith C, Navoo P, et al. Meningiomas[J]. *Lancet*, 2004, 363:1535–1543.
- [28] Bir SC, Patra DP, Maiti TK, et al. Direct comparison of gamma knife radiosurgery and microsurgery for small size meningiomas[J]. *World Neurosurg*, 2017, 101:170–179.
- [29] Preusser M, Silvani A, Le Rhun E, et al. Trabectedin for recurrent WHO grade 2 or 3 meningioma: a randomized phase II study of the EORTC brain tumor group (EORTC-1320-BTG)[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24:755–767.
- [30] Kumthekar P, Grimm SA, Aleman RT, et al. A multi-institutional phase II trial of bevacizumab for recurrent and refractory meningioma[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4:vdac123.
- [31] 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, 17:116–121.
- [32] 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: 101–113.
- [33] Brastianos PK, Dooley K, Geyer SM, et al. Alliance A071401: phase II trial of abemaciclib in patients with grade 2/3 meningiomas harboring somatic NF2 or CDK pathway alterations[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42:2001–2001.
- [34] Plotkin SR, Kumthekar P, Wen PY, et al. Multi-center, single arm phase II study of the dual mTORC1/mTORC2 inhibitor vistusertib for patients with recurrent or progressive grade II – III meningiomas[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39:2024–2024.
- [35] Brastianos PK, Twohy EL, Gerstner ER, et al. Alliance A071401: phase II trial of focal adhesion kinase inhibition in meningiomas with somatic NF2 mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41:618–628.
- [36] Ji Y, Rankin C, Grunberg S, et al. Double-blind phase III randomized trial of the antiprogesterone agent mifepristone in the treatment of unresectable meningioma: SWOG S9005[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33:4093–4098.
- [37] 中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会. 2型神经纤维瘤病神经系统肿瘤多学科协作诊疗策略中国专家共识[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37:663–668.
- [38] Kaley T, Barani I, Chamberlain M, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16:829–840.
- [39] Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma[J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8:1277–1280.
- [40] Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16:e270–e278.
- [41] van den Bent M, Wefel J, Schiff D, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12:583–593.
- [42] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:1963–1972.
- [43] Huang RY, Bi WL, Weller M, et al. Proposed response assessment and endpoints for meningioma clinical trials: report from the Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21:26–36.

(收稿:2025-03-27)