

影响非典型脑膜瘤术后复发的危险因素分析

侯保森,徐培坤,王斌,李式浩,李显雄,曹明

(安徽医科大学第一附属医院神经外科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 探讨分析影响非典型脑膜瘤术后复发的危险因素。方法 回顾性分析行手术治疗且术后病理诊断为非典型脑膜瘤的 62 例患者的临床资料、影像资料及病理学资料,并对患者定期随访,对影响患者术后复发的危险因素进行统计分析。结果 62 例非典型脑膜瘤患者随访时间为 3~128 个月,平均随访时间为 45 个月,复发或死于肿瘤复发患者共 20 例,复发率为 32.26% (20/62),单因素分析显示:未全切肿瘤、肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、脑侵袭和(或)骨侵袭、术后未辅助放疗、Ki-67 阳性指数 $\geq 6\%$ 与非典型脑膜瘤术后复发相关($P < 0.05$),Logistic 多因素回归分析显示:未全切肿瘤、Ki-67 阳性指数 $\geq 6\%$ 、脑侵袭和(或)骨侵袭、未辅助放疗与非典型脑膜瘤术后复发相关($P < 0.05$)。结论 影响非典型脑膜瘤患者术后复发的危险因素包括未全切肿瘤、Ki-67 阳性指数 $\geq 6\%$ 、存在脑侵袭和(或)骨侵袭、未辅助放疗,对于存在以上危险因素者,需要密切随访。

关键词:非典型脑膜瘤;复发;危险因素;放疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.024

Risk factors for postoperative recurrence of atypical meningioma

HOU Baosen, XU Peikun, WANG Bin, LI Shihao, LI Xianxiang, CAO Ming

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To explore the risk factors for postoperative recurrence of atypical meningioma. **Methods** The clinical, imaging and pathologic data of 62 patients who underwent surgical treatment and postoperative pathological diagnosis of atypical meningiomas were retrospectively analyzed and the patients were followed up regularly. The risk factors of recurrence were analyzed statistically. **Results** Sixty-two cases of atypical meningioma patients were followed up for 3 to 128 months and for an average of 45 months. There were 20 cases of recurrence or death. The recurrence rate was 32.26% (20/62). Univariate analysis showed that not completely resected tumor, maximum diameter of tumor ≥ 5 cm, brain invasion and(or) bone invasion, no assisted radiotherapy and Ki-67 positive index $\geq 6\%$ were related to postoperative recurrence of atypical meningioma ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that not completely resected tumor, Ki-67 positive index $\geq 6\%$, brain invasion and(or) bone invasion, no assisted radiotherapy were related to postoperative recurrence of atypical meningioma ($P < 0.05$). **Conclusions** Risk factors for postoperative recurrence in patients with atypical meningioma include not completely resected tumor, Ki-67 positive index $\geq 6\%$, brain invasion and(or) bone invasion, and no assisted radiotherapy. For the presence of the above risk factors, close postoperative follow-up is needed.

Key words: Atypical meningioma; Recurrence; Risk factor; Radiotherapy

非典型脑膜瘤(AM)是一种介于良性与恶性之间的具有潜在恶性行为的脑膜瘤类型,属 WHO II 级,与良性脑膜瘤相比,其发生率较低,仅占脑膜瘤总数的 5%~7%^[1],但此种类型脑膜瘤却具有较高的复发率,由于其术后常多次复发,预后不佳,是目前神经外科医师面临的一个治疗难题。目前非典型脑膜瘤的治疗仍以手术切除为主,术后是否辅助放疗存在争议,关于非典型脑膜瘤术后复发的危险因素国内文献报道不多,大样本病例报道更不多见,本研究通过对 62 例非典型脑膜瘤患者的临床资料、病理及影像学资料进行回顾性分析并对患者

定期随访,以探讨影响非典型脑膜瘤术后复发的相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 1 月—2016 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院神经外科行手术治疗且术后病理诊断为非典型脑膜瘤患者 62 例,且均为首次就诊,年龄 14~74 岁,中位年龄 53 岁,男性 26 例,女性 36 例,首发症状头痛头晕者 29 例,癫痫发作者 6 例,记忆力下降及精神障碍者 4 例,肢体乏力及行走不稳者 10 例,感觉障碍者 2 例,颅神经损害表现者 5 例,语言障碍者 2 例,体检发现者 4 例,所有患者术前均行头颅 CT 及 MR 平扫+增强检查,肿瘤最大直径 3.1~9.8 cm,平均直径 5.15 cm,肿瘤位于镰旁 16 例,颅底 14 例,大脑凸面 25

例,其他部位 7 例, Ki-67 阳性指数 2% ~ 30% ,平均 6.03% ,其中 Ki-67 阳性指数 $\geq 6\%$ 者 29 例, Ki-67 阳性指数 $< 6\%$ 者 33 例。本研究获得安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准,所有患者或家属均自愿配合随访并签署了知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)所有患者均选择开颅手术治疗且术后病理符合非典型脑膜瘤的诊断标准;(2)随访资料完整;(3)患者及家属配合随访。排除标准:(1)合并身体其他部位肿瘤者;(2)既往有颅内其他类型肿瘤病史者;(3)患者及家属依从性差,不配合随访者;(4)仅行 Simpson V 级切除者。

1.3 治疗方法 所有患者均行开颅肿瘤显微切除术,切除程度按 Simpson 分级法记录,将 Simpson I ~ II 级切除归为全切组,将 Simpson III ~ IV 级切除归为未全切组,部分患者术后辅助全脑放疗和(或)立体定向放射治疗。

1.4 统计学方法 统计患者的性别、年龄、肿瘤部位、切除程度、是否辅助放疗、Ki-67 阳性指数、肿瘤最大直径、脑侵袭和(或)骨侵袭、肿瘤坏死等 10 项与肿瘤复发相关的临床及病理指标,采用 SPSS16.0 统计软件,单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用二分类 Logistic 回归分析(Logistic 回归变量筛选采用全局进入法,以 $P \leq 0.05$ 为变量纳入标准,以 $P > 0.10$ 为变量排除标准),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 随访 采用电话和门诊随访方式,每 3 个月随访一次,以肿瘤复发或死于肿瘤复发作为随访终点,将有肿瘤复发或死于肿瘤复发患者归为复发组,肿瘤未复发且存活患者归为无复发组,随访至 2017 年 3 月 1 日。

2 结果

62 例患者随访时间为 3 ~ 128 个月,平均随访时间为 45 个月,其中复发或死于肿瘤复发患者 20 例(复发组),无复发患者 42 例(无复发组),复发率为 32.26% (20/62),单因素分析得出:肿瘤切除程度、Ki-67 阳性指数、肿瘤最大直径、脑侵袭和(或)

骨侵袭、辅助放疗均为非典型脑膜瘤术后复发的相关因素,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 1。Logistic 多因素回归分析显示:肿瘤未全切、Ki-67 阳性指数 $\geq 6\%$ 、有脑侵袭和(或)骨侵袭、未辅助放疗为非典型脑膜瘤术后复发的危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 2。而年龄、性别、肿瘤部位、瘤周水肿等因素与肿瘤复发未见明显相关。

表 1 复发组与无复发组的临床、影像及病理资料比较/例

变量	复发组 (n = 20)	无复发组 (n = 42)	χ^2 值	P 值
年龄/岁			3.337	0.068
<53	6	23		
≥ 53	14	19		
性别			0.789	0.375
男	10	16		
女	10	26		
肿瘤部位			2.369	0.124
颅底	7	6		
非颅底	13	36		
切除程度			7.897	0.005
全切	12	39		
非全切	8	3		
肿瘤坏死			0.025	0.874
无	9	18		
有	11	24		
Ki-67 阳性指数			9.448	0.002
<6%	5	28		
$\geq 6\%$	15	14		
肿瘤最大直径/cm			4.724	0.030
<5	6	25		
≥ 5	14	17		
脑侵袭和(或)骨侵袭			7.751	0.005
无	8	32		
有	12	10		
瘤周水肿			0.025	0.874
无或轻度	9	18		
重度	11	24		
辅助放疗			3.939	0.047
无	13	16		
有	7	26		

表 2 多因素 Logistic 回归分析非典型脑膜瘤术后复发的相关因素

变量	赋值	B	OR	95% CI	P 值
切除程度	未全切 = 0, 全切 = 1	1.830	6.235	1.076 ~ 36.120	0.041
Ki-67 阳性指数	$\geq 6\%$ = 0, $< 6\%$ = 1	1.784	5.951	1.246 ~ 28.424	0.025
肿瘤最大直径	≥ 5 cm = 0, < 5 cm = 1	1.434	4.197	0.832 ~ 21.171	0.082
脑侵袭和(或)骨侵袭	有 = 0, 无 = 1	1.861	6.429	1.357 ~ 30.454	0.019
辅助放疗	无 = 0, 有 = 1	1.670	5.314	1.097 ~ 25.738	0.038

3 讨论

非典型脑膜瘤(WHO II级)是一种易复发且具有侵袭性的脑膜瘤类型,本研究入选非典型脑膜瘤患者62例,随访时间3~128个月,其中复发或死于肿瘤复发者共20例,复发率为32.26%,略低于文献报道^[2],可能是本组中部分患者随访时间较短所致。

关于影响非典型脑膜瘤术后复发的危险因素,目前尚无统一观点,研究表明:手术切除程度、肿瘤的部位、年龄、核分裂数、Ki-67阳性指数等因素均是非典型脑膜瘤术后复发的可能危险因素^[3-5]。我们研究发现,手术未全切肿瘤、Ki-67阳性指数 $\geq 6\%$ 、脑侵袭和(或)骨侵袭、未辅助放疗是非典型脑膜瘤术后复发的危险因素,而性别、年龄、肿瘤部位、瘤周水肿等因素与肿瘤术后复发未见明显相关。

手术切除肿瘤是非典型脑膜瘤首选治疗方式,甚至有文献报道切除程度是影响非典型脑膜瘤术后复发的唯一危险因素^[5]。手术切除程度也是影响非典型脑膜瘤预后的重要因素,本研究表明肿瘤全切者术后复发率明显低于肿瘤未全切者,多因素Logistic回归分析表明手术切除程度是影响非典型脑膜瘤术后复发的危险因素,而且我们发现:不少反复复发患者肿瘤的复发多位于原位附近,可沿附近硬脑膜呈“C”形分布(矢状位像),提示原位肿瘤附近的脑膜均可能存在肿瘤的“生发中心”,因此,笔者认为,对于非典型脑膜瘤患者,在保证功能的前提下,应尽可能扩大硬脑膜及附近受侵犯组织的切除范围,对改善非典型脑膜瘤患者的预后,降低肿瘤复发具有重要意义,至于扩大切除范围的大小,目前尚无研究证据,有待进一步研究。

非典型脑膜瘤术后是否应辅助放疗存在争议,部分学者认为手术全切肿瘤可单独作为非典型脑膜瘤的首选治疗方式,但近年来研究认为单独采用手术治疗者,即使行肿瘤全切,术后仍有较高的肿瘤复发率,Komotar等^[6]研究发现,非典型脑膜瘤全切术后辅助放疗能降低复发率,Piscevic等^[7]发现,非典型脑膜瘤术后接受放疗者在总生存期及无进展生存期方面均长于未接受放疗者,我们研究发现,术后接受放疗者肿瘤复发率低于未接受放疗者,差异有统计学意义。然而也有文献报道全切术后辅助放疗可降低术后复发风险及提高肿瘤的局控率^[8],但对患者生存期未见明显影响,分析认为可能与不同文献报道放疗时机及放疗方式和剂量存在差异所致,鉴于当前非典型脑膜瘤在治疗上存

在争议且除手术外尚缺乏其他十分有效治疗方式,笔者认为:对于次全切除者,术后应尽早辅助放疗,而对于肿瘤全切除患者,如合并存在Ki-67阳性指数 $\geq 6\%$ 、脑侵袭和(或)骨侵袭上述两项复发危险因素或其中任一项者,术后也应辅助放疗,如不存在上述两项复发危险因素者,建议密切随访并将辅助放疗作为术后复发的补救措施。

文献^[9]研究发现良性脑膜瘤(WHO I级)的平均MIB-1/Ki-67阳性指数为3%,阳性指数超过4%者复发率增加,非典型脑膜瘤平均MIB-1/Ki-67指数为8%,MIB-1/Ki-67阳性指数不仅在区分脑膜瘤的性质方面具有重要意义,还与非典型脑膜瘤的复发率相关,其研究与我们的结果相似,本研究中,Ki-67阳性指数范围为2%~30%,平均6.03%,我们以6%为临界值将其分为 $\geq 6\%$ 和 $< 6\%$ 两组,两组复发率差异有统计学意义,多因素分析提示Ki-67阳性指数是影响非典型脑膜瘤术后复发的独立危险因素。

脑实质侵犯作为2007版WHO诊断非典型脑膜瘤的标准之一,虽然该指标并非意味着肿瘤为恶性,但研究表明,存在脑实质侵犯的非典型脑膜瘤患者具有更高的复发率^[10],存在颅骨侵袭及颅外侵犯的非典型脑膜瘤也增加了肿瘤复发的风险^[11],我们研究同样发现,存在脑侵袭和(或)骨侵袭的患者术后复发率高于无脑侵袭和(或)骨侵袭的患者,同时我们发现脑侵袭更多发生于肿瘤直径较大和肿瘤呈侵袭性生长的患者。对于存在脑侵袭和(或)骨侵袭的非典型脑膜瘤患者,应当警惕术后存在高复发率的风险。

根据文献报道,肿瘤的部位也与非典型脑膜瘤的复发相关,但我们研究发现,位于颅底的非典型脑膜瘤与非颅底部位的非典型脑膜瘤术后复发率差异无统计学意义,尽管目前术中定位技术现已成熟应用于临床^[12-13],但通常情况下,实现颅底肿瘤的全切在技术上仍具有更大的挑战性,具有更高的血管及神经损伤的风险,并且切除受侵犯的硬脑膜和周围颅骨具有更高的技术难度,位于颅底的非典型脑膜瘤术后可能有更高的复发率,但Hashimoto等^[14]发现:与大脑凸面的非典型脑膜瘤相比,发生于颅底的非典型脑膜瘤有更低的术后复发率,原因可能与颅底脑膜瘤在组织学上有更低的侵袭性和更低的生长速度有关。

Sun等^[15]报道肿瘤坏死也是非典型脑膜瘤术后复发的危险因素,非典型脑膜瘤出现的坏死多为自发性坏死,这种自发性坏死为肿瘤复发和进展的

独立危险因素,肿瘤坏死也是产生放疗抵抗的潜在原因,故对于存在坏死的非典型脑膜瘤患者,可联合使用放疗增敏剂以提高放疗效果,从而降低复发率,改善患者的预后,但我们的研究结果未发现肿瘤坏死与肿瘤术后复发的相关性,今后有待积累更多的病例并进行更长期的随访。

Aizer 等^[16]通过对非典型脑膜瘤相关基因拷贝数检测发现:基因拷贝数差异与非典型脑膜瘤全切术后复发相关,认为使用细胞遗传学评分系统(CAS)可以评估非典型脑膜瘤全切术后复发风险,这种在基因水平的检测方法可能更好地反映非典型脑膜瘤的性质,然而,目前非典型脑膜瘤行细胞遗传学检测尚处于研究阶段,短期内很难在临床上推广,尚有待进一步研究。

综上所述,非典型脑膜瘤具有发病率低但复发率较高的特点,目前仍然是临床治疗的一个难题,手术全切为首选治疗方式,未全切肿瘤、Ki-67 阳性指数 $\geq 6\%$ 、脑侵袭和(或)骨侵袭、未辅助放疗是非典型脑膜瘤术后复发的危险因素,对于未全切除者,术后应尽早辅助放疗,而对于肿瘤全切除患者,如合并存在 Ki-67 阳性指数 $\geq 6\%$ 、脑侵袭和(或)骨侵袭上述两项复发危险因素或其中任一项者,术后也应辅助放疗,如不存在上述两项复发危险因素者,建议密切随访并将辅助放疗作为术后复发的补救措施。我们研究不足之处是本研究属回顾性研究,部分病例随访时间不足够长,关于非典型脑膜瘤术后复发的危险因素,今后有待进一步研究和更长期的随访。

参考文献

- [1] PASQUIER D, BIJMOLT S, VENINGA T, et al. Atypical and malignant meningioma; outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2008, 71(5): 1388-1393.
- [2] 苏健光, 李士其, 汪寅. 非典型脑膜瘤预后分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(4): 196-198.
- [3] KLINGER DR, FLORES BC, LEWIS JJ, et al. Atypical meningiomas: Recurrence, reoperation, and radiotherapy[J]. *World neurosurg*, 2015, 84(3): 839-845.
- [4] MANISH K, BOB S, GARTH R, et al. Long-term recurrence rates of a typical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation[J]. *Neurosurgery*, 2009, 64(1): 56-60.
- [5] 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.
- [6] KOMOTAR RJ, IORGULESCU JB, RAPER DM, et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas[J]. *Neurosurg*, 2012, 117(4): 679-686.
- [7] PISCEVIC I, VILLA A, MILICEVIC M, et al. The influence of adjuvant radiotherapy in atypical and anaplastic meningiomas: A series of 88 patients in a single institution[J]. *World neurosurg*, 2015, 83(6): 987-995.
- [8] HASAN S, YOUNG M, ALBERT T, et al. The role of adjuvant radiotherapy after gross total resection of atypical meningiomas[J]. *World neurosurg*, 2015, 83(5): 808-815.
- [9] ABRY E, THOMASSEN IO, SALVESEN OO, et al. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study[J]. *Pathol Res and Pract*, 2010, 206(12): 810-815.
- [10] HO DM, HSU CY, TING LT, et al. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma[J]. *Cancer*, 2002, 94(5): 1538-1547.
- [11] GABEAU-LACET D, AGHI M, BETENSKY RA, et al. Bone involvement predicts poor outcome in atypical meningioma[J]. *Neurosurg*, 2009, 111(3): 464-471.
- [12] 王强, 徐维林, 张宏伟, 等. 术中超声联合术中磁共振对脑深部肿瘤切除的初步探讨[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(6): 576-578.
- [13] 万强, 张晓东. 颅内肿瘤术中实时超声辅助临床观察[J]. *安徽医药*, 2015, 19(3): 508-510.
- [14] HASHIMOTO N, RABO CS, OKITA Y, et al. Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies[J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(3): 574-580.
- [15] SUN SQ, CAI C, MURPHY RK, et al. Radiation therapy for residual or recurrent atypical meningioma: The effects of modality, timing, and tumor pathology on long-term outcomes[J]. *Neurosurg*, 2016, 79(1): 23-32.
- [16] AIZER AA, ABEDALTHAGAFI M, BI WL, et al. A prognostic cytogenetic scoring system to guide the adjuvant management of patients with atypical meningioma[J]. *Neuro-oncology*, 2016, 18(2): 269-274.

(收稿日期:2017-03-14, 修回日期:2017-06-08)