

## 中文摘要

### 侵袭性脑膜瘤的相关因素分析

#### 背景与目的:

查阅侵袭性脑膜瘤的相关文献,总结其临床诊疗过程中的特点,并且通过统计学分析对比侵袭性脑膜瘤和非侵袭性脑膜瘤的相关因素之间的差异,希望能为侵袭性脑膜瘤的临床诊疗做出贡献。

#### 方法:

通过查阅相关文献了解侵袭性脑膜瘤的概念以及临床特征,总结临床诊疗过程中侵袭性脑膜瘤的相关因素。另外,收集吉林大学白求恩第三医院 2021 年~2023 年术后病理确诊为脑膜瘤的病例共 370 例,根据影像学资料,初步其鉴定是否具有侵袭性,将入选病例分为影像学意义上的侵袭性脑膜瘤和非侵袭性脑膜瘤两组。收集两组脑膜瘤年龄、性别、肿瘤部位、影像学检查、术后病理以及免疫组化相关标记物的表达情况等相关数据;另外从这些脑膜瘤病例中筛选出免疫组化结果完整的病例,其中侵袭性脑膜瘤 28 例,非侵袭性脑膜瘤 11 例,观察并记录这些脑膜瘤免疫组化中 H3K27me3、NF2、FOX M1 的表达情况。最后通过 IMB SPSS Statistics 27 将两组脑膜瘤的相关因素进行统计学分析,取  $P < 0.05$  为有统计学意义,对比侵袭性脑膜瘤组与非侵袭性脑膜瘤组各因素之间的差异以及这些因素与脑膜瘤侵袭性的相关性。

#### 结果:

将两组病例相关数据进行单因素分析,结果显示性别 ( $P=0.082$ )、年龄 ( $P=0.828$ )、发病部位 ( $P=0.310$ )、伴发癫痫 ( $P=0.803$ ) 以及 PR 表达情况 ( $P=0.214$ ) 差异性并不显著。瘤周水肿 ( $P < 0.001$ )、Ki-67 表达 ( $P < 0.001$ ) 存在显著差异。侵袭性脑膜瘤更易伴发瘤周水肿,但是侵袭性脑膜瘤与非侵袭性脑膜瘤的瘤周水肿程度差异并不显著 ( $P=0.199$ )。Ki-67 与脑膜瘤的侵袭性有明显相关性 ( $P < 0.001$ ), Ki-67 是侵袭性脑膜瘤的独立危险因素 ( $P < 0.001$ , OR=1.505)。两组脑膜瘤 H3K27me3 表达有差异 ( $P=0.006$ ), 侵袭性脑膜瘤表达水平低于非侵袭性脑膜瘤。两组脑膜瘤 NF2 表达 ( $P=0.761$ ) 和 FOX M1 表达 ( $P=0.449$ ) 无显著差异。

## 结论:

- 1.侵袭性脑膜瘤性别、年龄、发病部位与非侵袭性脑膜瘤无明显差异。
- 2.侵袭性脑膜瘤伴发瘤周水肿风险明显高于非侵袭性脑膜瘤，但是侵袭性脑膜瘤与非侵袭性脑膜瘤周水肿程度无明显差异。
- 3.增殖指数 Ki-67 在侵袭性脑膜瘤中的表达明显高于非侵袭性脑膜瘤，是侵袭性脑膜瘤的独立危险因素。
- 4.侵袭性脑膜瘤与非侵袭性脑膜瘤 PR 表达无明显差异。.
- 5.侵袭性脑膜瘤 H3K27me3 表达低于非侵袭性脑膜瘤。
- 6.侵袭性脑膜瘤与非侵袭性脑膜瘤的 NF2 表达水平和 FOXM1 表达水平无明显差异。

## 关键词:

脑膜瘤，侵袭性，高级别，复发，Ki67

# 目 录

<b>第 1 章 绪论</b> .....	<b>1</b>
<b>第 2 章 综述</b> .....	<b>2</b>
2.1 前言 .....	2
2.2 侵袭性脑膜瘤定义 .....	3
2.3 病因 .....	3
2.4 检查 .....	4
2.5 症状 .....	6
2.6 遗传学和病理学 .....	6
2.7 治疗 .....	8
2.7.1 定期复查 .....	9
2.7.2 立体定向放射治疗 (SRS) .....	9
2.7.3 手术治疗 .....	10
2.7.4 放射治疗 .....	11
2.8 总结 .....	11
<b>第 3 章 资料与方法</b> .....	<b>13</b>
3.1 研究对象 .....	13
3.2 筛选标准 .....	13
3.2.1 入组筛选标准 .....	13
3.2.2 侵袭性脑膜瘤筛选标准 .....	14
3.2.3 非侵袭性脑膜瘤筛选标准 .....	14
3.2.4 数据收集 .....	14
3.3 分析方法 .....	15
<b>第 4 章 结果</b> .....	<b>16</b>
3.1 一般资料 .....	16
3.2 性别 .....	16
3.3 年龄 .....	17
3.4 部位 .....	18

3.5 癫痫.....	19
3.6 瘤周水肿（PTBE）.....	19
3.7 相关基因标志物表达.....	21
3.7.1 Ki-67.....	21
3.7.2 孕激素受体（PR）.....	22
3.7.3 H3K27me3、NF2、FOX M1.....	23
3.8 结果总结.....	25
<b>第 5 章 讨论.....</b>	<b>27</b>
5.1 影像学检查.....	27
5.2 治疗.....	28
5.3 性别.....	29
5.4 年龄.....	29
5.5 部位.....	30
5.6 瘤周水肿.....	30
5.7 Ki-67.....	31
5.8 PR.....	31
5.9 H3K27me3、NF2、FOX M1.....	32
5.10 侵袭性脑膜瘤的基因测序.....	32
<b>第 6 章 结论.....</b>	<b>35</b>
<b>参考文献.....</b>	<b>36</b>
<b>作者简介及在学期间所取得的科研成果.....</b>	<b>45</b>
<b>致 谢.....</b>	<b>46</b>

## 中英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
CT	Computed Tomography	电子计算机断层扫描
NF2	Neurofibromatosis type 2	神经纤维瘤病 2 型
DSA	Digital subtraction angiography	数字减影血管造影
DTI	Diffusion tensor imaging	弥散张量成像
PR	Progesterone receptor	孕激素受体
PTBE	Peritumoral brain edema	瘤周脑水肿
CPA	Cerebellopontine angle	桥小脑角区
SRS	Stereotactic body radiotherapy	立体定向放射治疗

## 第 1 章 绪论

脑膜瘤（meningioma）是成人最常见的中枢神经系统肿瘤之一，大多数脑膜瘤为良性肿瘤，与周围组织边界清楚，手术治疗后不易复发<sup>[1]</sup>，但仍有少数脑膜瘤侵袭周边脑组织、颅骨、血管等，导致手术难以全切，其复发风险也随之升高。随着临床诊疗中脑膜瘤病例的不断完善，我们发现这种具有侵袭性的脑膜瘤并不少见，应该引起我们足够的重视。回顾以往的脑膜瘤病例，哪怕是 WHO I 级中也不乏侵袭性较强的脑膜瘤，这些脑膜瘤手术风险高且难以全切，预后也往往较差。因此 WHO（World Health Organization, WHO）中枢神经系统肿瘤最新分级中，将脑膜瘤的脑浸润作为 WHO II 级脑膜瘤的诊断标准之一。

侵袭性脑膜瘤的相关研究对于其临床诊疗很有意义，本论文通过查阅侵袭性脑膜瘤的相关文献以及总结临床诊疗过程中的经验，分析侵袭性脑膜瘤的特征。收集吉林大学白求恩第三医院 2021 年~2023 年的 370 例术后病理确诊为脑膜瘤的病例，根据影像学资料，初步鉴定是否具有侵袭性，将入选病例分为影像学意义上的侵袭性脑膜瘤和非侵袭性脑膜瘤两组。收集这些病例性别、年龄、症状、肿瘤部位、肿瘤水肿情况及免疫组化等相关数据。另外从这些脑膜瘤病例中，选取免疫组化完整的脑膜瘤病例，同样通过影像学检查将其分为侵袭性脑膜瘤组与非侵袭性脑膜瘤组，观察并收集这些脑膜瘤术后病理免疫组化中 H3K27me3、NF2、FOXMI 等标记物的表达结果。通过统计学分析将侵袭性脑膜瘤与非侵袭性脑膜瘤众多因素进行对比，最后总结分析侵袭性脑膜瘤的相关因素，希望为其临床诊疗做出贡献。

## 第 2 章 综述

### 侵袭性脑膜瘤

#### 2.1 前言

脑膜瘤是除胶质瘤外中枢神经系统最常见的肿瘤，其起源于蛛网膜细胞<sup>[1]</sup>。根据统计，在全部的中枢神经系统肿瘤中，脑膜瘤约占 36.8%<sup>[2]</sup>，好发于成年人。根据 WHO 分级标准，可以分为 I 级（良性脑膜瘤）、II 级（非典型脑膜瘤）、III 级（间变型脑膜瘤）<sup>[3]</sup>。其中大多数脑膜瘤为 WHO I 级的良性脑膜瘤，一般情况下良性脑膜瘤生长缓慢且局限，边界清楚，与周围组织无明显黏连，手术易全切，并且手术切除后往往不易复发。普遍认为，随着脑膜瘤 WHO 分级的升高，其性质越趋向于恶性肿瘤，同样其复发率及致死率也随之升高。根据统计分析，WHO III 级脑膜瘤的复发率约为 90%<sup>[4]</sup>，其 10 年总生存率为 0%<sup>[5]</sup>。不同 WHO 分级的脑膜瘤之间在症状、肿瘤行为学特性、复发率、死亡率之间都有一定差异，因此脑膜瘤的明确分级对其临床诊疗具有重要意义。以往的分级主要以脑膜瘤的组织学亚型为基础，往往忽视了肿瘤本身生长特性<sup>[3]</sup>。随着临床病例的不断完善，发现一部分 WHO I 级的脑膜瘤并不完全符合良性脑膜瘤的特征；这些脑膜瘤尽管组织学分型偏向于良性，但其生长特性更倾向于高级别脑膜瘤，其边界不清，常常对周围组织具有一定侵袭性，这部分脑膜瘤手术难以全切，其术后复发风险也明显高于其他良性脑膜瘤。随着临床病例不断完善，临床中对这部分低级别却具有明显侵袭能力的脑膜瘤也越来越重视。2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分级首次将具有脑浸润的脑膜瘤归入 WHO II 级行列<sup>[6]</sup>。2021 年新的 WHO 中枢神经系统肿瘤分类决定脑膜瘤的分级直接按照非典型脑膜瘤以及间变型脑膜瘤的定义划分，而不再只注重其组织学亚型<sup>[7]</sup>。

## 2.2 侵袭性脑膜瘤定义

侵袭性脑膜瘤的定义是术中肉眼见到或术后病理发现肿瘤侵犯周围硬脑膜、蛛网膜、蛛网膜下腔，或者在周边颅骨、脑组织、肌肉中找到脑膜瘤细胞<sup>[8]</sup>。这部分脑膜瘤边界不清，缺少对肿瘤的限制而导致其形状不规则，生长速度快，因此危害比非侵袭性脑膜瘤更大。WHO 中枢神经系统标准将脑膜瘤的脑浸润的作为分型标准之一，可见其对脑膜瘤的侵袭能力的重视<sup>[7]</sup>。部分侵袭性脑膜瘤尽管对脑组织没有明显侵犯，但对周边颅骨、脑膜、大脑镰、神经等组织具有明显侵袭性，同样手术难度高且具有较高的复发风险，危害也比良性脑膜瘤更大。因此侵袭性脑膜瘤的相关研究，对于脑膜瘤的临床诊疗具有重要意义。

## 2.3 病因及流行病学

脑膜瘤公认的第一危险因素是电离辐射<sup>[9]</sup>，根据统计暴露于电离辐射的人群脑膜瘤患病风险会提高近十倍<sup>[10]</sup>，并且有研究认为因电离辐射引发的脑膜瘤，其侵袭能力较其他脑膜瘤更强<sup>[17]</sup>。另外根据流行病学分析，雌激素、孕激素也可能与脑膜瘤发病有关，这可能与脑膜瘤细胞表面表达的雌激素、孕激素受体（Progesterone receptor, PR）有关，这一点也有可能和脑膜瘤患病男女比例的明显差异有关联<sup>[9]</sup>。神经纤维瘤病 2 型（Neurofibromatosis type 2, NF2）是脑膜瘤发病的主要家族遗传危险因素<sup>[10]</sup>，大多数的 NF2 患者最终都会发展为脑膜瘤，并且 NF2 患者患多发脑膜瘤（脑膜瘤病）的风险比非 NF2 脑膜瘤明显增高，且有研究认为 NF2 患者脑膜瘤可能更具侵袭性<sup>[11][12]</sup>。其他危险因素，例如头部外伤、手机的长期使用等也可能与脑膜瘤发病有关，但缺少相关的分析证实<sup>[9]</sup>。

脑膜瘤在所有中枢神经系统肿瘤中约占 36.8%，在中枢系统非恶性肿瘤中约占 53.2%。脑膜瘤的发病率随着年龄增长而增加，好发于中年<sup>[2]</sup>。脑膜瘤发病具有明显的性别差异，女性发病率约为男性的 2.27 倍<sup>[2]</sup>，这种明显的差异可能于脑膜瘤表面的雌、孕激素受体的表达有关<sup>[1]</sup>。



## 2.4 检查

尽管侵袭性脑膜瘤明确诊断需要术中以及术后病理确认，但是我们可以借助影像学检查初步鉴别侵袭性脑膜瘤。临床上脑膜瘤的主要筛选的检查方法为头部电子计算机断层扫描（Computed Tomography, CT），大多数脑膜瘤患者因为头痛等相关症状行头部 CT 后发现颅内占位而就诊。初步诊断主要靠磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）增强扫描，脑膜瘤的确诊则主要依靠术后病理。在头部 CT 筛选中，肿瘤组织主要表现为同脑组织等密度或者稍低密度，瘤中可见高密度钙化影，部分脑膜瘤可见低密度的囊变区；在 MR/CT 增强扫描中，脑膜瘤的主要特征为瘤体明显均匀强化，瘤周边伴或不伴脑组织水肿，临近颅骨和大脑镰的脑膜瘤还可见标志性的“脑膜尾征”。MRI 的检查对于脑膜瘤诊断具有绝对的优势，其与 CT 相比不仅可以更清晰地观察到肿瘤，还可以明确肿瘤与周边脑组织以及重要解剖部位的关系；另外 MRI 可以更加清楚观察到脑膜瘤的水肿情况<sup>[13]</sup>。WHO I 级的良性脑膜瘤往往在影像学上表现为类圆形或半圆形，明显均一强化，边界圆顿且清楚，与周边组织无黏连；而具有明显侵袭能力的脑膜瘤则表现为强化不均匀，与周围组织边界明显不清，边缘毛糙，形状不规则；脑膜尾征、蘑菇征、伪足征对侵袭性脑膜瘤也有一定的提示作用。另外，脑膜瘤 MRI 影像学检查中，T1WI 上可见肿瘤-脑组织边界低密度环状边缘带为脑脊液血管间隙以及蛛网膜界面，T2WI 中可见肿瘤周边的脑脊液裂隙带，这些界面的破坏与缺失是脑膜瘤侵袭性的重要证据。<sup>[14]</sup>脑膜瘤对周边组织的破坏往往都能在不同的影像学检查中有所体现，侵犯周边血管的脑膜瘤可以在头部 MRA 或者 MRV 中观察到受累血管因肿瘤的侵袭或者压迫而狭窄甚至闭塞；侵袭颅骨的脑膜瘤在头部 CT 中可以清楚观察到被破坏的颅骨，3D 成像下更加明显，甚至部分侵袭性较强的脑膜瘤对颅骨破坏较重，出现颅骨缺损。

在临床诊疗过程中，我们逐渐发现对周边组织具有侵袭能力的脑膜瘤并不少见，同时我们发现部分起源于大脑镰、颅骨旁、静脉窦旁的脑膜瘤，肿瘤基底部增厚或形成较厚的脑膜尾征，难以分辨其是否侵袭临近组织；另有部分位于复杂部位的脑膜瘤，由于其所处解剖部位的限制，导致其形状不典型，仅仅通过影像

学检查难以分辨是否具有明显侵袭能力；另外部分具有侵袭倾向的脑膜瘤在前期往往未表现出明显侵袭性，或仅对周边组织轻度侵袭，而仅仅通过影像学难以分辨。因此对于侵袭性脑膜瘤的诊断，影像学检查仍存在一定的局限性，但对于部分较典型的侵袭性脑膜瘤鉴别效果显著。在脑膜瘤的诊疗过程中，通过影像学检查早期判断其是否侵犯周边组织，观察侵犯的程度，对于手术方案以及后续治疗方案的制定有重要的参考价值。

其他的影像学检查虽然对于脑膜瘤诊断意义不大，但在其诊疗过程中有一定的意义。数字减影血管造影（Digital subtraction angiography, DSA），可以明确肿瘤供血动脉，对于术中止血以及寻找肿瘤根部都有重要帮助，另外对于体积较大且血供丰富的脑膜瘤可以进行术前栓塞，减轻术中出血。弥散张量成像（Diffusion tensor imaging, DTI）可观测颅内纤维束走形，明确肿瘤对纤维束的压迫及破坏情况，对界定手术切除范围也有一定帮助。

部分脑膜瘤影像学中可见明显的瘤周水肿（Peritumoral brain edema, PTBE），在CT上表现为瘤周片状的低密度影，MRI上表现为T1WI低信号、T2WI高信号影。瘤周水肿产生的具体机制暂不明确，可能与周边脑组织受压、部分渗透性物质的分泌、周边静脉受压以及肿瘤新生血管的高渗透性有关，并且瘤周水肿往往提示更高的侵袭风险<sup>[4][44]</sup>。另外部分脑膜瘤由于生长速度快，肿瘤深部供血不足而出现坏死，在CT上表现为肿瘤内部的低密度液化区域，这种情况在高级别脑膜瘤中更加常见<sup>[1]</sup>。

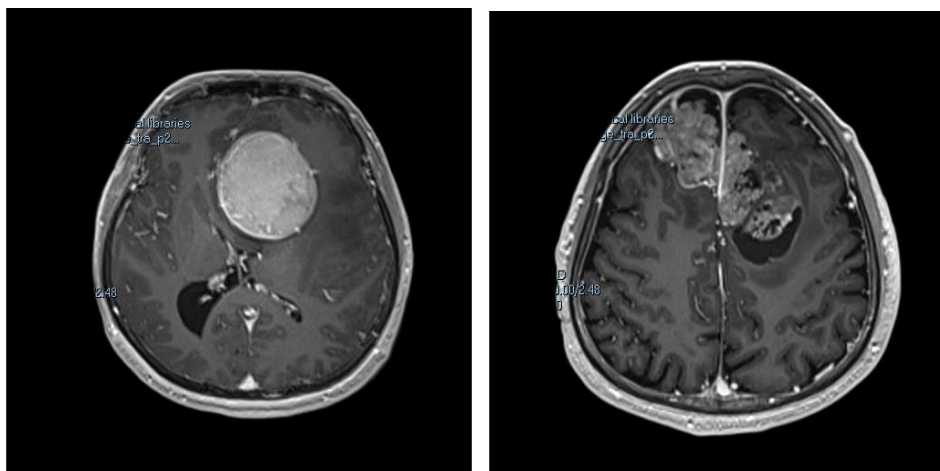


图1 非侵袭性脑膜瘤（左）与侵袭性脑膜瘤（右）MR增强扫描

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/776025034203010241>