

非典型脑膜瘤的临床病理特点及预后分析

余晶晶,梁伟,周军,张新华,余波,章如松,周晓军

(南京大学医学院临床学院/南京军区南京总医院,江苏南京 210002)

摘要: [目的] 探讨非典型脑膜瘤(AM)的临床病理学特点及预后相关因素。[方法] 回顾性分析 54 例 AM 的临床病理资料,并根据随访结果将患者分成死亡复发组和无死亡复发组,对两组患者的 8 项临床病理学指标进行统计分析。[结果] 54 例 AM 患者中位年龄 58 岁,次全切除 8 例。30 例肿瘤最大径 ≥ 5 cm,17 例见肿瘤侵犯脑组织,13 例核分裂 $\geq 4/10$ HPF,32 例可见肿瘤组织自发性坏死,26 例肿瘤细胞有明显核仁,Ki-67 指数平均为 7.04%。36 例无复发存活,7 例复发,11 例死亡。上述 8 项指标在两组之间的差异均具有统计学意义($P<0.05$)。[结论] 肿瘤最大径 ≥ 5 cm、未被完全切除、肿瘤侵犯脑组织、有自发性坏死、瘤细胞有显著核仁、核分裂 $\geq 4/10$ HPF、Ki-67 指数 $\geq 7\%$ 是非典型脑膜瘤患者复发或死亡的危险因素。

主题词: 非典型脑膜瘤;临床病理学;预后

中图分类号: R739.45 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)07-0553-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.07.B011

Clinicopathologic Features and Prognostic Analysis of Atypical Meningiomas

YU Jing-jing, LIANG Wei, ZHOU Jun, et al.

(Clinical School of Nanjing University Medical College/Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinicopathologic characteristics of atypical meningioma (AM) and the relevant prognostic factors. [Methods] Clinicopathologic data of 54 cases with AM were retrospectively reviewed. On the basis of follow-up data, patients were divided into two groups: recurrence or death group and recurrence-free survival group. Eight clinicopathologic parameters related to recurrence or death were evaluated in each patient. [Results] Of the 54 cases, median age was 58 years old, 8 cases were subtotal resection. The maximum diameter of 30 cases were ≥ 5 cm. Brain invasion occurred in 17 cases. There were 13 cases with mitotic figures $\geq 4/10$ HPF, 32 cases with spontaneous necrosis, 26 cases with distinct nucleoli, and the mean index of Ki-67 was 7.04%. Thirty-six cases were recurrence-free survival; 7 cases, recurred; and 11 cases, died. There were 8 clinicopathologic parameters with significant difference between the two groups ($P<0.05$). [Conclusion] Tumor size ≥ 5 cm in diameter, subtotal resection, brain invasion, spontaneous necrosis, distinct nucleolus, more than 4/10HPF in mitotic figures and 7% in Ki-67 index are the risk factors related to recurrence or death in the patients with AM.

Subject words: atypical meningioma; clinicopathology; prognosis

非典型性脑膜瘤 (atypical meningioma, AM) 是介于良性脑膜瘤和恶性脑膜瘤之间的一类中间型肿瘤,生物学行为不良,易复发和侵袭,1993 年、2000 年和 2007 年 WHO 分级均为 II 级,但诊断标准已有所变化。本研究旨在探讨按新标准确定的 AM 的诊断和鉴别诊断指标及临床预后情况,以便病理医生

更加准确地把握该病的诊断标准,为临床治疗和预后判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集南京军区南京总医院 1999 年 1 月至 2012 年 1 月间手术切除病理确诊的脑膜瘤 1 885 例,按照 2007 年 WHO 脑肿瘤分类中关于非典型脑膜瘤

通讯作者: 张新华,主任医师,副教授,硕士生导师,硕士;南京军区南京总医院病理科,江苏省南京市中山东路 305 号(210002);
E-mail:zyzhangxinhua@yahoo.com.cn.

第一作者现工作单位为宁波市鄞州第二医院病理科

收稿日期:2013-03-18;修回日期:2013-05-13

(Ⅱ级)的诊断指标^[1],即有下列3条指标的任何1条:①核分裂 $\geq 4/10\text{HPF}$;②具有下列5项组织学特征中的3项:(1)失去脑膜瘤的结构;(2)富于细胞;(3)核仁显著;(4)具有高核浆比的小细胞;(5)局灶自发性坏死;③肿瘤侵犯脑组织。从其中筛选出符合AM诊断标准的病例138例(脊索样脑膜瘤和透明细胞脑膜瘤未纳入本组资料中),对所有病例进行了随访,其中54例获得随访资料,本研究以此54例为研究对象。

1.2 方法

标本经4%甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm 切片,HE染色。重新阅读所有病例的存档切片,并复习临床病理资料。镜下主要观察组织结构、细胞密度、细胞形态、核浆比、核仁大小、核分裂相计数、肿瘤坏死、脑实质侵犯、颅骨侵犯、Ki-67指数等情况。Ki-67免疫组化染色采用EnVision两步法,试剂均购自福州迈新生物技术有限公司。Ki-67阳性百分比计数以细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性细胞,每例切片至少选5个有代表性高倍视野($\times 400$),分别计数500个肿瘤细胞中Ki-67染色阳性细胞数,将阳性细胞数除以肿瘤细胞数的百分比即为增殖指数。

随访采用电话询问或信件随访,随访时间从初次手术确诊至2012年8月。

1.3 统计学处理

应用统计软件SPSS16.0,数据统计学分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

患者年龄6~82岁,中位年龄58岁。其中男性20例,女性34例。患者就诊时多表现为颅内占位的症状,如头痛、头晕、肢体麻木乏力,部分表现为癫痫样发作,或精神异常,少数以颅神经受损的表现就诊如视力、听力下降、面瘫等。肿瘤多位于大脑凸面(33例)、矢旁、镰旁(7例)、蝶骨嵴(5例)、脑桥小脑角(2例)、天幕(2例),其余位于枕骨大孔区、鞍区、右额眶、三脑室、窦汇处。肿瘤肉眼完全切除46例,次全切除8例。3例进行了术后放疗。

2.2 巨检

肿瘤直径2.5~12cm不等,其中30例肿瘤最大

径 $\geq 5\text{cm}$,24例 $< 5\text{cm}$ 。18例血供丰富,32例血供一般,4例血供差;19例与周围组织有粘连,7例肉眼见脑组织侵犯,8例见颅骨侵蚀或侵犯,2例见肌肉侵犯。3例术中见颅内有多个肿瘤(其中2例为多次复发死亡病例,1例为神经纤维瘤病2型患者)。肿块切面灰白色或灰红色,质中或韧,部分质硬有沙粒感,少部分切面呈囊性,可见灶性出血。

2.3 镜检

按照2007年WHO关于AM的诊断标准,本组病例中肿瘤组织呈片状结构的有20例(Figure 1);17例见肿瘤侵犯脑组织(Figure 2);32例可见肿瘤组织呈小片状或小灶性坏死(Figure 3);核分裂 $\geq 4/10\text{HPF}$ 有13例;26例肿瘤细胞有明显核仁;36例肿瘤细胞显示弥漫性或局灶高密度;肿瘤细胞显示高核浆比的25例。组织学类型以脑膜皮细胞型最常见(34例),纤维型6例、过渡型13例、血管瘤型1

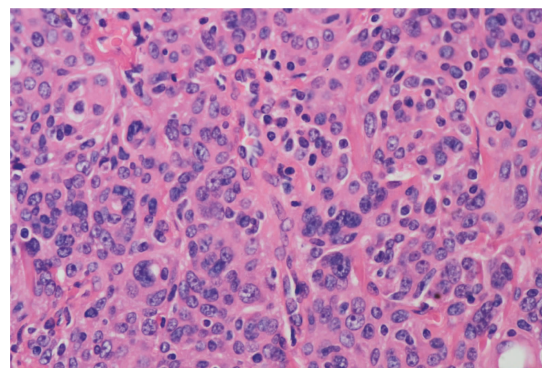


Figure 1 Abundant tumor cells arranged in sheets with high nuclear-cytoplasmic ratio and distinct nucleoli(HE $\times 400$)

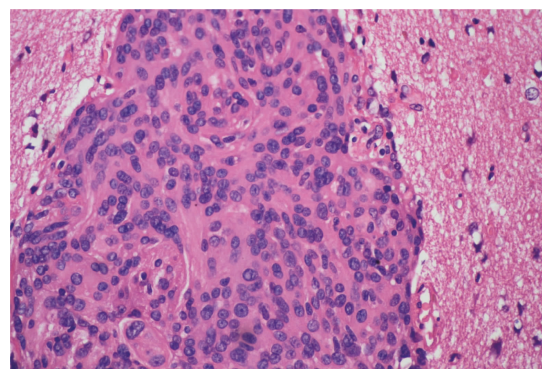


Figure 2 Brain invasion in tumors (HE $\times 400$)

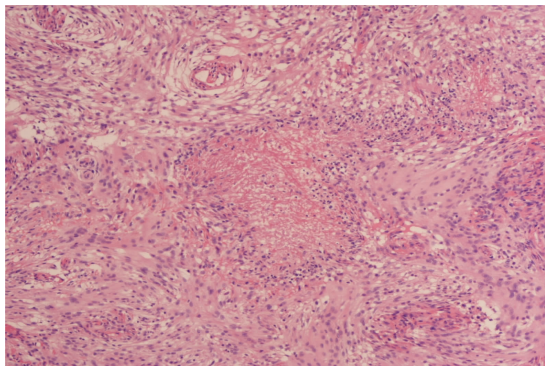


Figure 3 Spontaneous necrosis in tumors(HE ×400)

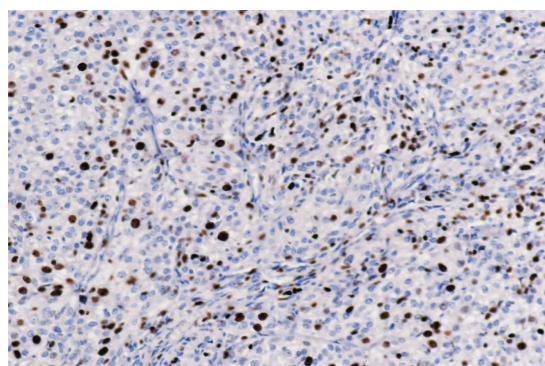


Figure 4 High Ki-67 index in tumor cells (EnVision ×400)

例。此外部分病例还可见核异型、瘤巨细胞,常见核内假包涵体,部分肿瘤组织中见微囊形成或局灶血管外皮瘤样区域。

2.4 免疫组织化学结果

Ki-67 阳性指数 1%~30%,平均 7.04%;54 例中 25 例 Ki-67 阳性指数 $\geq 7.0\%$,29 例 Ki-67 阳性指数 $< 7.0\%$ (Figure 4)。

2.5 超微结构

2 例进行了电镜观察。电镜下细胞多为椭圆形,直径约 10~12 μm 。胞核呈现不规则锯齿状,核边缘有明显的切迹,核仁明显,染色质以常染色质为主,部分核染色质浓聚。胞质内含内质网、线粒体等细胞器。部分线粒体空化,嵴消失,细胞间隙增宽。胞质突起不明显,桥粒稀少且细小。细胞周围胶原纤维丝较丰富。

2.6 随访

随访 54 例患者中,36 例术后 7~145 个月无复发存活。其中 30 例 ≥ 12 个月,19 例 ≥ 36 个月,9 例 ≥ 60 个月。7 例复发,经 2 次或 3 次手术后仍存活,其中 5 例复发 1 次,2 例复发 2 次,2 例复发病变进展为间变性脑膜瘤(Ⅲ级),初次手术至第 1 次复发时间为 14~65 个月,平均 44 个月,术后已生存 24~72 个月,平均 61.4 个月。11 例死亡,其中 6 例 1 次手术后死亡,存活 1~24 个月,平均 12.4 个月;5 例多次复发、多次手术后死亡,其中 4 例经历 2 次以上复发,最多 1 例复发 7 次,1 例复发病变进展为间变性脑膜瘤(Ⅲ

级),初次手术至死亡时间分别为 10、16、87、288、324 个月。3 例行术后放疗,其中 2 例为术后反复复发死亡病例,1 例为术后 4 年复发存活病例。

2.7 死亡复发组与无死亡复发组的临床病理特征比较

根据随访结果将本组 54 例患者分成死亡复发组(11 例死亡、7 例复发存活)和无死亡复发组(36

Table 1 Comparison of clinicopathologic characteristics between groups of recurrence or death and recurrence-free survival

Clinicopathologic characteristics	Recurrence or death group (n=18)	Recurrence-free survival group (n=36)	χ^2	P
Age(years)				
<58	4	21	11.037	0.012
≥ 58	14	15		
Tumor size(cm)				
<5	5	19	8.519	0.036
≥ 5	13	17		
Necrosis				
Presence	12	20	7.926	0.048
Absence	6	16		
Distinct nucleoli				
Presence	14	12	15.037	0.002
Absence	4	24		
Ki-67 index(%)				
≥ 7.0	13	12	13.704	0.003
< 7.0	5	24		
Mitoses(/10HPF)				
≥ 4	8	5	31.185	0.001
< 4	10	31		
Brain invasion				
Presence	7	10	16.074	0.001
Absence	11	26		
Resection				
Total	11	35	49.407	0.000
Subtotal	7	1		

例),对两组病例的8项临床病理指标进行了统计分析,发现这8项指标在两组间的差异均有统计学意义($P<0.05$)(Table 1)。患者年龄 ≥ 58 岁、肿瘤最大径 $\geq 5\text{cm}$ 、核分裂数 $\geq 4/10\text{HPF}$ 、有显著核仁、肿瘤侵犯脑实质、有瘤组织坏死、Ki-67阳性指数 $\geq 7\%$ 、术后肿瘤有残留等指标是AM患者复发或死亡的危险因素。

3 讨 论

1993年WHO神经系统分类中首次提出AM的概念,2000年WHO的脑膜瘤分类中将AM与脊索样脑膜瘤、透明细胞型脑膜瘤一起定义为WHO II级的脑膜瘤^[2]。与2000年版WHO关于AM的诊断标准相比,2007版WHO在维持2000版诊断标准的基础上新增了脑实质侵犯作为单独一条诊断AM的指标。据报道^[3]用2007年版的标准确定的AM占有所有脑膜瘤的比例较旧标准确定的比例有所提高。本组按新标准统计,AM占有所有脑膜瘤的7.32%(138/1885)。

核分裂计数作为区分良性脑膜瘤和非典型脑膜瘤的重要指标,一直受到研究者的关注,尤其是区分二者的临界值,曾有不同作者提出每10个高倍视野超过2个、3个、4个、6个核分裂相作为临界值^[4,5]。然而实践表明,采用较低的临界值可能造成过度诊断,而采用较高的临界值可能造成诊断不足。WHO推荐的核分裂计数临界值是 $\geq 4/10\text{HPF}$,本组研究采用这一标准显示,两组之间的差异具有统计学意义,但并非绝对,无复发死亡组也有核分裂计数 $\geq 4/10\text{HPF}$ 的病例,或许这部分病例随访时间不够长,但就目前资料看,无论用哪个临界值,单独依靠核分裂计数一项指标并不能准确预测复发的可能性,也不能完全区分良性脑膜瘤和侵袭性脑膜瘤。

关于MIB-1/Ki-67指数在区分良性、非典型和间变型脑膜瘤中的价值也曾做过不少研究^[6-8],多数研究提示,MIB-1/Ki-67指数的高低与患者的预后相关,但关于指数的范围、平均值、临界值等并未达成一致。文献报道的MIB-1/Ki-67指数范围:良性脑膜瘤为0.7%~2.2%,非典型脑膜瘤为2.1%~9.3%,间变型脑膜瘤为11%~16.3%;区分良性和非典型脑膜瘤的临界值范围为3.0%~4.2%^[8,9]。本组资料显示MIB-1/Ki-67指数范围1%~30%,平均7.04%,以

7.0%作为临界值,有(无)死亡或复发组之间的差异具有统计学意义($P<0.05$)。MIB-1/Ki-67指数上的差异可能与各个实验室染色方法和计数方法上的不同有关,某一实验室的临界值可能不适用于另一实验室,但在同一实验室,只要染色方法恒定,规范操作,由具有经验的医生计数,其所得出的MIB-1/Ki-67指数临界值仍不失为该实验室非常有用的预后指标。

在非典型脑膜瘤中所见的坏死通常为肿瘤的自发性坏死,以微小多灶性坏死多见,也可见较大的地图样梗死,偶见大片缺血性或退变性坏死;前两种情况要注意与脑膜瘤中的胶原化无细胞区域或玻璃样变的厚壁血管鉴别,后一种情况则要注意了解患者在术前是否进行过栓塞治疗,因为术前栓塞治疗可能使良性脑膜瘤组织学上看上去类似于非典型脑膜瘤甚至间变型脑膜瘤^[10]。

2007版WHO新增了肿瘤侵犯脑实质作为诊断非典型脑膜瘤的一个独立指标,但关于侵犯脑实质的意义仍有争论,有人认为脑实质侵犯并不意味着恶性^[11],但多数作者的研究显示脑实质侵犯确实增加了肿瘤复发的风险^[12,13]。评价脑实质侵犯要强调肿瘤组织和脑组织之间无软脑膜,不能把肿瘤与软脑膜有粘连而未进入脑组织内当成所谓“脑实质侵犯”。我们的资料同样提示,存在脑实质侵犯具有预后意义,但也不是绝对的、惟一的指标。此外,颅骨被侵蚀或颅外软组织被侵犯不是增加肿瘤级别的指标,但有作者观察到颅骨或颅外侵犯也增加了非典型脑膜瘤的复发风险^[14]。

由于WHO关于非典型脑膜瘤的诊断标准为3项指标中的任一项,而用单一指标确定的良性和非典型脑膜瘤仍有不少重叠病例,而且WHO的诊断指标中仍然不乏描述性的字句,如失去脑膜瘤结构、细胞密度高、大核仁、高核浆比等,用这些指标诊断的非典型脑膜瘤具有较多的主观性因素。为了使AM的诊断更为客观和可重复,不少研究者在AM诊断指标的量化和简化上进行了探索。Ho等^[13]通过对83例脑膜瘤术后10年内复发和超过10年未复发患者的研究,提出了诊断AM的多种组合计分模式:其中最优的组合计分模式为评估3项指标包括失去脑膜瘤结构、核分裂 $\geq 3/10\text{HPF}$ 、局灶坏死,每项指标计1分。0~1分的脑膜瘤,其5年和10年的估算复发率分别为0和1.9%,5年和10年死亡率

为0,因此可以认为是良性脑膜瘤;而2~3分的一组脑膜瘤,其5年和10年的估算复发率为71.0%和93.5%,5年和10年的死亡率为22.1%和26.7%,因此可以认为是非典型脑膜瘤,两组患者在复发率和死亡率上的差异均有统计学意义。Perry等^[12]诊断AM的指标组合包括核分裂 $\geq 4/10\text{HPF}$ 、片状结构、侵犯脑实质等3个以上特征,在他们的病例中,有2项或3项指标的9例均在10年内复发。Ho等^[13]分别用他们自己提出的诊断模式和Perry等的诊断模式对83例脑膜瘤进行归类,发现无论用何种诊断模式,良性脑膜瘤和非典型脑膜瘤复发率的差异均有统计学意义。然而,用Perry的诊断模式,58例被归入良性脑膜瘤者中有7例在10年内复发(12%),25例被诊断为非典型脑膜瘤者中有2例未复发;当使用作者自己提出的诊断模式时,52例良性脑膜瘤中仅1例在10年内复发(2%),31例非典型脑膜瘤中有2例在10年内未复发。这些结果提示,使用多个指标组合模式诊断非典型脑膜瘤并预测其10年复发可能性要优于单一指标,而Ho等提出的诊断模式似乎优于Perry等的模式。

除了组织学指标与AM预后有关外,某些临床因素也与患者的预后有关,包括年龄、性别、术前状态、肿瘤部位和大小、手术切除是否彻底^[15]、术后放疗情况^[16]等;此外,肿瘤组织PR、EGFR^[17]、p63^[18]、osteopontin^[19]、p53^[6]等的表达水平,微血管密度^[20]、细胞遗传学的改变等,也可能与预后有某些联系。我们的资料也提示,患者年龄 ≥ 58 岁、肿瘤直径 $\geq 5\text{cm}$ 或肿瘤未被完全切除等指标也分别是AM的不良预后因素。

参考文献:

- [1] Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, et al. Meningiomas [A]. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system [M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007.164-172.
- [2] Gonzalws M. The 2000 World Health Organization classification of tumors of the nervous system[J]. J Clin Neurosci, 2001, 8(1):1-3.
- [3] Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA. Intracranial meningioma of atypical(WHO grade II) histology[J]. J Neurooncol, 2010, 99(3):393-405.
- [4] Ayerbe J, Lobato RD, de la Cruz J, et al. Risk factors predicting recurrence in patients operated on for intracranial meningioma. A multivariate analysis[J]. Acta Neurochir (Wien), 1999, 141(9):921-932.
- [5] Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET. MIB-1(ki-67) index and transforming growth factor-alpha (TGF alpha) immunoreactivity are significant prognostic predictors for meningioma[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 1998, 24 (6):441-452.
- [6] Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, et al. Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1, and p27KIP1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas[J]. Hum Pathol, 2001, 32(9):970-975.
- [7] Ohta M, Iwaki T, Kitamoto T, et al. MIB-1 staining index and scoring of histologic features in meningioma. Indicators for the prediction of biologic potential and postoperative management[J]. Cancer, 1994, 74(12):3176-3189.
- [8] Nakasu S, Li DH, Okabe H, et al. Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas. Comparison of two counting methods[J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(4):472-478.
- [9] Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, et al. The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas[J]. Cancer, 1998, 82(11):2262-2269.
- [10] Patsouris E, Laas R, Hagel C, et al. Increased proliferative activity due to necrosis induced by pre-operative embolisation in benign meningiomas[J]. J Neurooncol, 1998, 40(3):257-264.
- [11] Mclean CA, Jolley D, Cukier E, et al. Atypical and malignant meningiomas: importance of micronecrosis as a prognostic indicator[J]. Histopathology, 1993, 23(4):349-354.
- [12] Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, et al. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathological study of 116 patients, with grading implications[J]. Cancer, 1999, 85(9):2046-2056.
- [13] Ho DM, Hsu CY, Ting LT, et al. Histopathology and MIB-1 labelling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma[J]. Cancer, 2002, 94(5):1528-1547.
- [14] Gabeau-Lacet D, Aghi M, Betensky R, et al. Bone involvement predicts poor outcome in atypical meningioma[J]. J Neurosurg, 2009, 111(3):464-471.
- [15] Goyal LK, Suh JH, Mohan DS, et al. Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(1):57-61.
- [16] Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation[J]. Neurosurgery, 2009, 64(1):56-60.
- [17] Smith JS, Lal A, Harmon-Smith M, et al. Association between absence of epidermal growth factor receptor immunoreactivity and poor prognosis in patients with atypical meningioma[J]. J Neurosurg, 2007, 106(6):1034-1040.
- [18] Mittal S, Jain D, Roy S, et al. Correlation of p63 protein expression with histological grade of meningiomas: an immunohistochemical study[J]. Int J Surg Pathol, 2012, 20(4):349-354.
- [19] Lin CK, Tsai WC, Lin YC, et al. Osteopontin predicts the behaviour of atypical meningioma[J]. Histopathology, 2012, 60(2):320-325.
- [20] Preusser M, Hassler M, Birner P, et al. Microvascularization and expression of VEGF and its receptors in recurring meningiomas: pathological data in favor of anti-angiogenic therapy approaches[J]. Clin Neuropathol, 2012, 31(5):352-360.