

原 著

異型性髄膜腫の診断基準に対する臨床経過の再検討

獨協医科大学 脳神経外科学

安部 欣博 宇塚 岳夫 松田 葉月 深谷 春介
河本 俊介 植木 敬介 金 彪

要 旨 髄膜腫は最も頻度の多い脳腫瘍で、その多くは手術摘出後に再発が稀な腫瘍であるが、一部ではより高い増殖能を示すものがある。組織学的には異型性髄膜腫に分類されるもので、その頻度は診断基準であるWHO分類の変遷に伴い1993年当初数%であったものが、最近30%程度にまで増加している。しかし、臨床的には髄膜腫全体での再発率や悪性度が高くなっている証拠はない。一つの可能性として異型性髄膜腫と診断される比率が増えたことが考えられる。我々は異型性髄膜腫の組織像を詳細に検討し、臨床経過と併せて検討を行った。対象症例は2009年1月～2014年7月における64例で、WHO grade Iが37例、異型性髄膜腫が27例であった。異型性髄膜腫は組織像によって、局所での核分裂像を示すIIa群と、全体的での核分裂像もしくは脳浸潤を伴うIIb群に分けることが可能であり、IIa群は10例、IIb群は17例であった。臨床像はIIb群がgrade I/IIa群より、高齢(中央値I:57, IIa:50, IIb:69歳)で男性に多く、MIB-1 labeling indexがより高値(中央値I:3.0, IIa:2.1, IIb:10.3%)であった。追跡期間中にgrade Iで1例、IIb群で5例が再発した。IIa群の臨床経過は、grade Iに類似しており、臨床像としてはIIb群が異型性髄膜腫のような、より再発を認めやすい一群であると考えられる。

Key Words : 異型性髄膜腫, WHO分類, grade II, 細分類, MIB-1

緒 言

髄膜腫はくも膜皮細胞(meningothelial cell)から発生する境界明瞭な腫瘍で、脳腫瘍の中では最も頻度が高く、1984～2000年の脳腫瘍統計では原発性脳腫瘍の26.4%を占める¹⁾。年間発症率は10万人あたり7.86人、2015年の新規罹患数は世界で推定25,110人とされ、女性に多く、40～60歳代に発症ピークがある²⁾。大部分の発生原因は不明であるが、放射線照射後に発生するもの³⁾やNF2(neurofibromatosis type 2)罹患患者に発生するものが数少ない要因とされている⁴⁾。発生部位は、大脳円蓋部、傍矢状部、蝶形骨縁、トルコ鞍周辺に発生することが多いが、脊髄、脳室内、眼窩内にも発生する⁵⁾。脳実質外から発生する腫瘍であり、治療としては外科的切除が第一の選択であるが、その後の臨床経過は

組織診断によって差がある。髄膜腫の診断は、最新の2016年の世界保健機関(World Health Organization, WHO)分類においては、組織亜型として15種類が定義され、それぞれに臨床経過に基づくWHO gradeが割り振られている。すなわち9亜型に分類されたものがgrade Iとされ、髄膜皮性、線維性、移行性、砂粒腫性、血管腫性、微小嚢胞性、分泌性、リンパ球形質細胞に富む、化生性がこれにあたる。特徴としては、女性に多く¹⁾、5年再発率は7～25%と言われ⁶⁾、緩徐な膨張性発育であり、ときに頭蓋骨内へ破壊性浸潤を認めるが、これをもって悪性とは判断しない⁷⁾。次に3亜型に分類されたものがgrade IIで、脊索腫様、明細胞性、異型性がある。前二者は特徴的な病理組織像によって診断されるが異型性髄膜腫の診断は、増殖能を反映する核分裂数の計測によって定義されている。臨床的にもGrade Iの髄膜腫と比較すると再発率が高いことが確認されており、5年再発率は29～52%と言われている⁸⁾。最後に3亜型に分類されたものがgrade IIIで、乳頭状、ラブドイド、退形成性がある。やや男性に多く、5年再発率は50～94%に達し、生存期間中央値は2～3年という報告

平成28年11月18日受付, 平成28年12月8日受理
別刷請求先: 安部欣博

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 脳神経外科学

が多いため悪性髄膜腫 (malignant meningioma) と呼ばれる⁹⁾。免疫組織化学的には、EMA (epithelial membrane antigen) が50~100%で陽性を示し¹⁰⁾、GFAP (glial fibrillary acidic protein) は通常陰性を示す。Claudin-1は髄膜腫の50%で陽性を示すが神経鞘腫には陰性であり¹¹⁾、STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) 染色による核の陽性所見は孤立性線維腫/血管周皮腫に特異的に見られ、脊索腫はbrachyury陽性であり¹²⁾、それぞれ鑑別に有用である。

先に述べたように、外科切除後の経過は組織診断によって差があるが、それぞれの頻度については2007年に連続794例の病理診断をまとめた報告が最も有名で、各組織亜型は不明であるが、WHO grade Iが92%、WHO grade IIが5.9%、WHO grade IIIが2.0%であった¹³⁾。また、2007年第4版のWHO分類の中で、最近さらに多い頻度の報告があると言及しつつも、異型性髄膜腫の頻度は4.7~7.2%と記載されている。しかし、当施設で2009~2014年までの髄膜腫76症例を調べると、WHO grade Iが63.2% (48例)、WHO grade IIが32.9% (25例)、WHO grade III 3.9% (3例)であった。特にgrade IIの比率が多く、組織亜型では2例 (脊索腫様1例と明細胞性1例)を除いてほとんどが異型性髄膜腫の診断であった。当初は、大学病院という施設であるためバイアスがかかり、悪性度の高い症例が集まってきたのではないかと考えていたが、他施設でも2007年以降、異型性髄膜腫が15~20%と増加傾向を示している報告が多くなった¹⁴⁾。近年おこなわれるようになった術前塞栓術では、人為的に発生した循環障害性壊死巣が発生し、その周囲に反応性増殖に伴う核分裂像の増加が出現する¹⁵⁾。これが核分裂数の計測値を定義としている異型性髄膜腫の診断に影響をもたらしているのではないかと考え、我々は実際に、検討を行ったが術前塞栓術の有無は異型性髄膜腫 labeling index (LI), mitotic scoreに影響を与えていなかった。(未発表データ)

一方で、臨床的には髄膜腫全体に対する局所再発率が近年増加しているという事実はなく¹⁶⁾、実際に悪性度が上がってきたとは考えにくい。そこで我々は、異型性髄膜腫そのものが増加してきたのではなく、適用される診断基準の変化によって異型性髄膜腫と診断される比率が増えたのではないかと考えた。実際に、1979年WHO分類で「髄膜構成細胞の腫瘍」とだけ記された初版から¹⁷⁾、1993年第2版で初めて髄膜腫と明記された¹⁸⁾時には、異型性髄膜腫の頻度は6%程度^{19,20)}であった。2000年第3版によって、異型性髄膜腫が多数の核分裂像やその他の条件によって定義され、その頻度は17.0~20.4%²¹⁾と増加した。2007年の第4版によって、

異型性髄膜腫は強拡大10視野毎に核分裂像が4個以上(一視野0.16mm²)、soft criteria (高細胞密度、核細胞質比の高い小細胞、明瞭な核小体、無構造的ないしシート状配列、壊死巣の5項目中3項目以上が該当)を満たすことが定義された。さらに脳浸潤があれば組織亜型に関係なく異型性髄膜腫であるとされ、その割合は23.1~30.0%^{22~24)}程度にまで及んでいる。

最近の定義では、一定の核分裂数の条件を満たすことで異型性髄膜腫と診断されているが、核分裂像は腫瘍の壊死巣近傍に出現しやすいことが知られている¹⁵⁾。我々は詳細な検討により、異型性髄膜腫と診断されている症例の中に、血管の硝子化閉塞などによって自然発生した循環障害部分における局所的な反応性増殖を評価した症例が含まれているのではないかと考えた。そこで本研究では、異型性髄膜腫と診断された症例の臨床経過と病理学的評価を行い、その診断基準を検討した。

方 法

- a) 対象：2009年1月から2014年7月までに当科にて摘出手術を行った成人初発髄膜腫を対象とした。全体では76例 (25~87歳、男性16、女性60例)であったが、WHO grade III、未成人例、脊髄発生例、塞栓術後の壊死変性が重篤で病理組織学的に評価不能な症例、および明細胞性髄膜腫と脊索腫様髄膜腫は除外した。
- b) 塞栓術：脳血管撮影で塞栓術可能と判断された症例に対して、術前に腫瘍栄養血管の塞栓術を施行した。塞栓術後1日もしくは3~4日目に腫瘍摘出手術を施行した。
- c) 病理診断：病理診断は、脳腫瘍の病理診断に熟練した1名の病理医が、WHO 2007の診断基準を用いてHE染色上で評価した。核分裂数計測においては、古典的視野面積 (1HPF=0.16mm²)を遵守し、Ki-67 (MIB-1)、phosphorylated histone H3 (pHH3)の各抗体を用いて、有糸分裂像の視認性を確保した。また活性化組織球のマーカーであるCD163抗体を用いて、髄膜腫腫瘍細胞と、介在する組織球系細胞の判別を行った。塞栓術施行例においては、人為的な虚血性変化が必発であるため、これに修飾される異型像5項目 (soft criteria: 高細胞密度、核細胞質比の高い小細胞、明瞭な核小体、無構造的ないしシート状配列、壊死巣)での評価は考慮せず、核分裂数および脳浸潤の有無を根拠にgrade判定を行った。MIB-1陽性核が高率に出現している領域を目視で選び、細胞核 (腫瘍細胞と組織球系細胞を合算) 1000個中のMIB-1陽性核数を計測し、MIB-1 LIとした。

表 1

IIa 群：核分裂数でのみ transitional meningioma (WHO grade I) と区別される
以下の 3 項目を全て満たす

- 1- 局所的な核分裂像増加 (塞栓施行後の反応性病変を含みうる)
- 2- 脳浸潤なし
- 3- 組織異型像 5 項目 (*) 中, 2 項目以下 (塞栓未施行例のみ評価)

IIb 群：classic atypical meningioma (WHO grade II)

以下の 3 項目のいずれか 1 つ以上を満たす

- 1- 複数箇所での核分裂像増加 複数の組織片にわたって増殖巣あり
- 2- 脳浸潤あり
- 3- 組織異型像 5 項目 (*) 中, 3 項目以上 (塞栓未施行例のみ評価)

除外例：

- 1- 特殊重型成分を含む
- 2- 塞栓術後変化, 固定不良, 脱灰処理などにより判定困難
- 3- その他, 何らかの理由で IIa 群 または IIb 群 と決め難いもの

(*) 高細胞密度, 核細胞質比の高い小細胞, 明瞭な核小体, 無構造性ないしシート状配列, 壊死巣

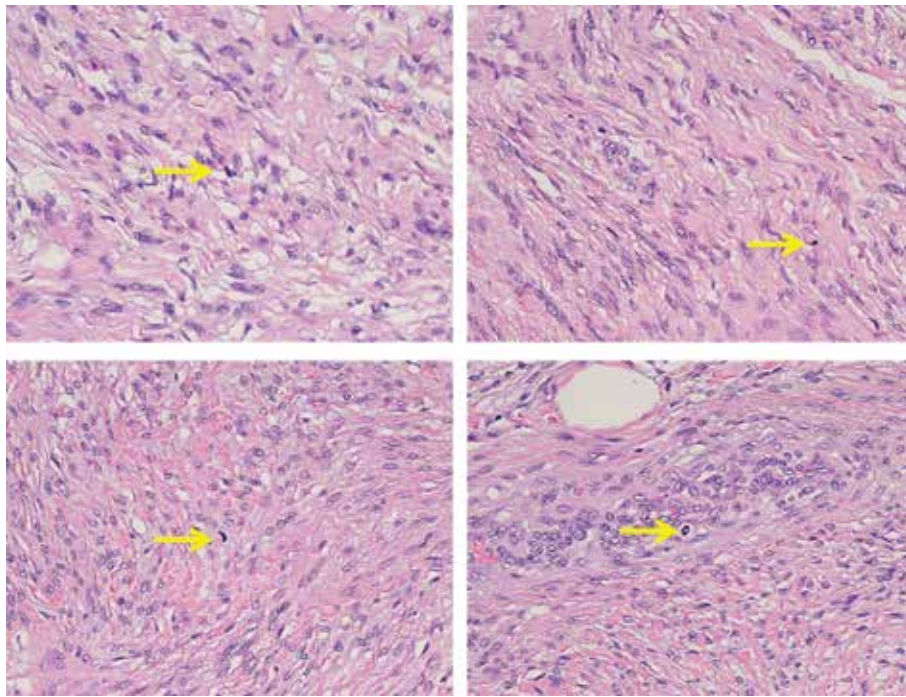


図 1 IIa 群の典型的な組織像 (65 歳, 女性, HE 染色)

背景は古典的な移行性髄膜腫の組織像。核分裂像 (黄色矢印) は, 標本内で 1 箇所のみ連続 10 視野中に出現している。

d) WHO grade II 異型性髄膜腫の細分類：基本的な WHO grade I 類似の組織像 (移行性髄膜腫) に加えて, 標本全てを観察した上で核分裂像の増加を伴う領域が局所的に認められた症例を IIa, 複数箇所での核分裂像の増加・脳浸潤・異型像 5 項目中 3 項目以上 (塞栓未施行例のみ評価) のいずれかを伴う群を IIb と分類した。塞栓術施行例においては, 塞栓により一斉に生じた広範な凝固壊死巣は一連の病巣とみなし,

泡沫組織球浸潤や瘢痕化などの時間的空間的多発病巣が混在する場合は複数箇所とみなすこととした。それぞれの組織学的判断基準 (表 1) と代表的組織像を図 1・2 に示す。

e) 残存・再発の評価：手術摘出度の評価は, 術者の判断による Simpson grade を用いた (表 2)。また再発や再増大の評価は造影 MRI で行った。

f) 統計処理方法：データの比較には中央値を用い, 3 群

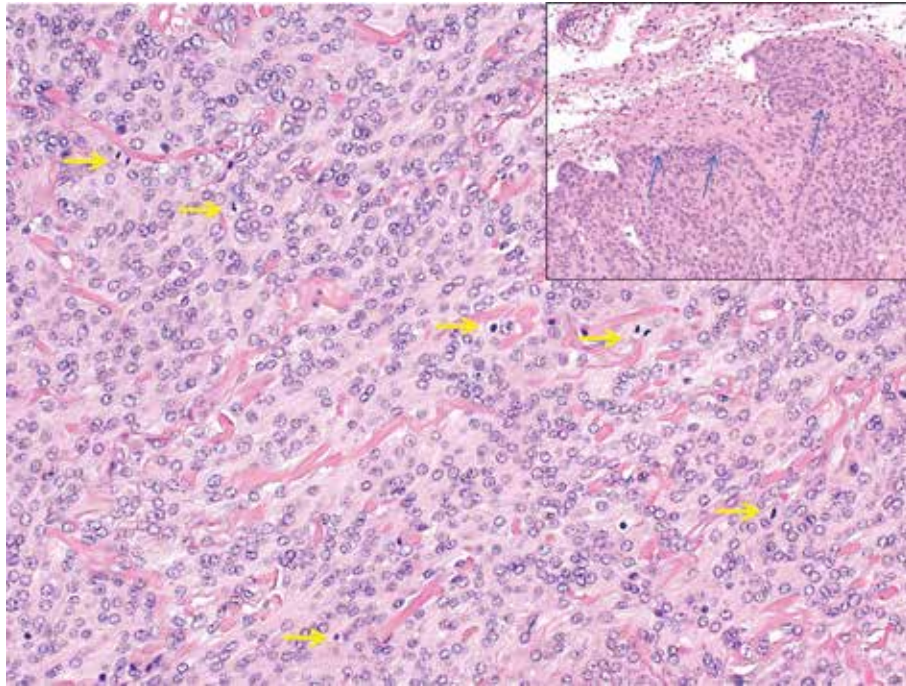


図2 IIb群の典型的な組織像(80歳, 女性, HE染色)

背景は古典的な移行性髄膜腫にあるべき“whorl formation”が消失, 黄色矢印は複数の核分裂像を示し, 青矢印が脳浸潤を示す。

表2 Simpson grade

Grade I	腫瘍の肉眼的全摘出及び硬膜附着部及び異常骨を切除したもの
Grade II	腫瘍の肉眼的全摘出に加えて, 硬膜附着部を電気凝固したもの
Grade III	腫瘍を肉眼的全摘出したが, 硬膜附着部や硬膜外進展部に残存したもの
Grade IV	腫瘍の部分切除
Grade V	腫瘍生検術と減圧手術

間の分布の比較には Kruskal-Wallis の検定を用いた。統計学的解析は SPSS Statistics (Ver 23) を使用し, $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

WHO Grade I もしくは異型性髄膜腫と診断された症例は, 25~87歳までの64例(男性12, 女性52例)であった。

①年齢・性別: WHO grade I では, 37例中5例が男性(13.5%), 32例が女性で男女比は1:6であった。年齢の中央値は57歳であった。IIa群では, 10例中2例が男性(20.0%), 8例が女性で, 男女比は1:4,

年齢の中央値は50歳であった。IIb群では, 17例中5例が男性(29.4%)で, 12例(60.7%)が女性, 男女比は1:2, 年齢の中央値は69歳であった。IIb群では男性の占める割合が他群と比較して高く, かつ高齢である傾向($P=0.08$)にあった(表3)。

②腫瘍局在: WHO grade I は頭蓋底部に, IIa群は大脳鎌近傍に多く, IIb群は円蓋部に多く発生していた(表3)。

③塞栓術: 術前に塞栓術を施行した例は64例中25例(39.1%)であり, WHO grade I で15/37例(40.5%), IIa群で3/10例(30.0%), IIb群で7/17例(41.2%)であった。各群における塞栓術施行率に有意な差は認められなかった(表3)。

また, 塞栓術後のすべての症例で, 壊死巣周囲のMIB-1陽性核増加(図3a, b)と, 組織全体にわたるびまん性の組織球活性化を伴っていた。小壊死巣周囲の組織球集簇は, 塞栓施行例と未施行例の両方で認められ(図3c, d), 組織球系細胞(CD163陽性)にも核分裂像を認めた。

④残存腫瘍と再発: Simpson grade I およびIIで摘出された割合は, WHO grade I で91.8%, IIa群で80.0%, IIb群で64.7%であった。特にIIb群ではSimpson grade III及びIVが6/17例(35.3%)と多かった。再発・再増大は64例中6例に認められた。WHO

表3 MIB-1, Ki-67 ; pHH3, phosphorylated histone H3 ; PFS, progression-free survival.

	Grade I	II a 群	II b 群	p 値
n	37	10	17	
Male gender (%)	5 (13.5)	2 (20.0)	5 (29.4)	
Age (median)	25 - 73 (57)	32 - 75 (50)	32 - 87 (69)	p = 0.08
Location				
Convexity	6	3	5	
Falcine	8	5	4	
Skull base	16	2	4	
Tent/Posterior fossa	7	0	3	
Intraventricle	0	0	1	
Pre-op embolization	15 (40.5%)	3 (30.0%)	7 (41.2%)	
Simpson grade				
I	10	3	4	
II	24	5	7	
III	1	0	3	
IV	2	2	3	
MIB-1 LI (median)	0.5 - 7.3 (3.0)	1.0 - 4.2 (2.1)	2.5 - 20.8 (10.3)	p < 0.001
pHH3 mitosis (median)	0 - 10 (1)	4 - 6 (4)	4 - 15 (7)	p < 0.001
Recurrence	1	0	5	p = 0.03
PFS (mean)	58		4 - 15 (5)	

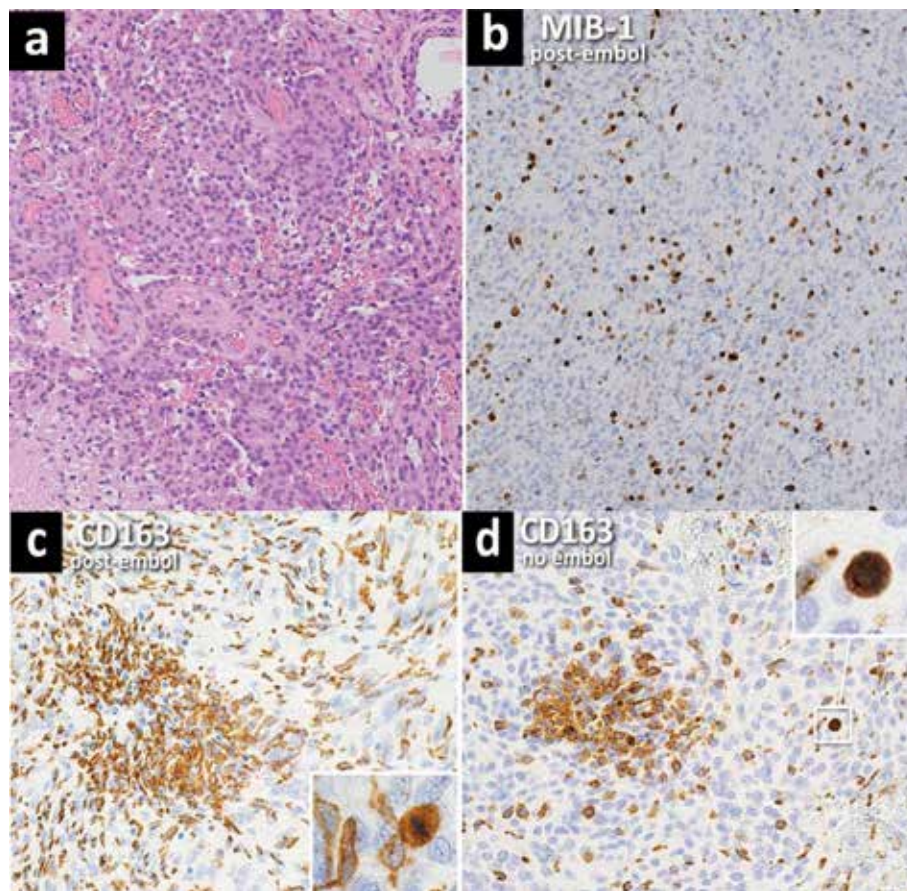


図3 a) 構築の消失と壊死巣 (80歳, 女性, HE染色)
 b) びまん性の増殖亢進 (aと同一症例 MIB-1染色)
 c, d) 小壊死巣周囲の組織球集簇と核分裂像 [inset] (CD163染色)
 c → 74歳 女性 post emboli d → 72歳 男性 no emboli

grade I では, Simpson grade III が 1 例であり, 術後 60 か月で再発した. II b 群では Simpson grade II が 2 例であり術後 35 か月と術後 45 か月, Simpson grade III が 2 例であり術後 32 か月と術後 11 か月, Simpson grade IV が 1 例であり術後 9 か月であった. 全体としての再発 (再増大) までの期間は 9~45 ヶ月 (中央値 32 ヶ月) であった. II a 群と II b 群の再発 (再増大) 率には明らかに有意差 ($p=0.03$) があった (表 3).

⑤ 病理所見: 核分裂数 (pHH3 を補助的に使用) は WHO grade I が 0~10 個/10HPF (中央値 1), II a 群が 4~6 個/10HPF (中央値 4), II b 群が 4~15 個/10HPF (中央値 7) であった. II b 群の再発 5 症例において, 3 例が 10 個以上/10HPF と中央値を超え, 2 例が 4~5 個/10HPF であった. II b 群における核分裂数は有意に高値 ($p<0.001$) であった (表 3).

MIB-1 LI は, WHO grade I が 0.5~7.3 (中央値 3.0), II a 群が 1.0~4.2 (中央値 2.1), II b 群が 2.5~20.8 (中央値 10.3) であった. II b 群の MIB-1 LI は有意に高値 ($p<0.001$) であった (表 3). II b 群 17 症例において, 脳浸潤が 5 例に認められ, そのうち 1 例が再発し, 頭蓋骨~頭皮浸潤した例は 1 例であり再発した.

考 察

本検討では, 現行の WHO 分類に忠実に則って診断された WHO grade II 異型性髄膜腫の症例を詳細に病理学的に観察した場合, 臨床経過が異なる 2 群に分けることが可能であることが示された. つまり, II a 群は臨床経過からは WHO grade I に近い存在であり, II b 群が正しく WHO grade II 異型性髄膜腫に相当する経過を示すと推察される.

まず疫学的に, II b 群は WHO grade I や II a 群と比較して男性に多い傾向で, 有意に高齢であった. 異型性髄膜腫や退形成髄膜腫は男性に多く, MIB-1 index も女性症例に比べて男性症例でやや高い傾向が報告されており²⁵⁾, また, 高齢者における髄膜腫は臨床的悪性経過のリスクが高いことが知られている²⁶⁾. 従って, II b 群はその傾向を維持していると思われる. 我々の症例での再発率は, WHO grade I および II a 群と比較して II b 群では高く, 臨床経過的にも II b 群の悪性度が高いことを示唆している. 最近, 手術摘出度の評価である Simpson grade において, grade I~III の症例においては 5 年再発率が 0~10% で grade 間に統計学的有意差がないことも報告され^{27,28)}, 再発率に寄与するのは Simpson grade IV であるか否かであるという認識がより有力になっている. 我々の症例における Simpson grade IV 症例

は WHO grade I で 2 例, II a 群で 2 例, II b 群で 3 例存在していたが, 再発したのは II b 群の 1 例だけであった. したがって我々の検討においても再発率の差は, 手術手技による Simpson grade よりも病理学的分類が寄与している可能性がある. 一方, 発生部位に関しては, WHO grade I と比較して II a や II b 群は, 頭蓋底部よりも円蓋部や大脳鎌近傍に多かった. 一般的には頭蓋底部よりも円蓋部に grade II, III の髄膜腫が多いとされており²⁹⁾, II b 群と II a 群は共にその傾向を示している.

また病理学的特徴として, MIB-1 LI 中央値では, WHO grade I と II a 群が同程度 (中央値 3.0, 中央値 2.1) であり, II b 群はこれらより有意に高値 (中央値 10.3) であった. MIB-1 LI の値は, 髄膜腫の再発率予測に有効であるとされている³⁰⁾. MIB-1 LI は良性の髄膜腫で 1~4%, 異型性髄膜腫で 3~7%, 退形成髄膜腫で 10~15% 程度を示す³¹⁾. 今回の結果では, II b 群の MIB-1 LI の中央値が 10.3 と高値を示した. pHH3 染色を補助的に使用した核分裂数計測中央値 (II a 4 個/10HPF, II b 7 個/10HPF) の差からも, 古典的な grade II の組織像を示す II b 群に核分裂像が多数出現していることが改めて示された. II a 群で核分裂像増加を認めた局所の性状は, 壊死巣ないしは壊死に至らない循環障害部分の近傍, 出血巣の周囲であり, 有糸分裂細胞には腫瘍細胞のほか, 非腫瘍性の組織球系細胞 (CD163 (+)) をしばしば含んでいた. これは腫瘍の本態である自律的な増殖とは異なり, 組織損傷に対する反応性の細胞の増殖を検出している可能性を強く示唆している. このような結果は, WHO 2007 診断基準で核分裂数の定義が明確化された一方で, 分裂期のリン酸化ヒストン特異性マーカーである pHH3 の使用により³²⁾, 核分裂像の検出精度向上がなされたため, 従来は明確な検出が困難であった局所の反応性増殖像が検出されるようになり, その結果 WHO grade II と診断される症例が増加したと推察される.

髄膜腫の細分類については今回検討できなかったが, 今後検討されるべき課題は数多くある. 例えば, 大部分の良性髄膜腫 (WHO grade I) に発現している progesterone receptor は 異型性髄膜腫や退形成髄膜腫ではその発現頻度が有意に低下することが知られており³³⁾, WHO grade I, II a, II b 群における発現率の検討は価値があると思われる. また, *NF2* (neurofibromatosis type 2) 遺伝子異常は WHO grade I の線維性, 移行性, 砂粒腫性亜型や異型性及び退形成髄膜腫に多く, 髄膜皮性, 微小嚢胞性および分泌性亜型に少ないと報告されている³⁴⁾. さらに近年, *NF2* 遺伝子異常を示す腫瘍は円蓋部や頭蓋底側方部に発生するものが多く, *NF2* 遺伝

子異常を示さない腫瘍は頭蓋底正中部に発生することが知られている³⁵⁾。このことから、発生部位、病理組織像、臨床経過を比較検討するには、本症例に対して今後 *NF2* 遺伝子異常を調べることも有用と考えられる。異型性髄膜腫では 1p, 6q, 9q, 10q, 14q, 17p, 18p に染色体欠損が認められ¹⁶⁾、特に染色体 14 番にある *MEG3* (maternally expressed gene)³⁶⁾ や *NDRG2* (N-Myc downstream regulated gene 2)³⁷⁾ の遺伝子異常が、腫瘍発生にかかわる因子や悪性化との関連が示唆されている。最近の網羅的遺伝子検索によって、*NF2* 遺伝子以外にも様々な遺伝子変異が見出されているが、*AKT1* の変異は、頭蓋底、脊髄、髄膜皮性髄膜腫の良性髄膜腫が大多数を占め、異型性髄膜腫はごくわずかで、退形成髄膜腫には見られない。これらの遺伝子異常は、今後 grading に対しても有用なマーカーとして発展すると思われるが、現時点では汎用性とコストの問題で、まだ一般臨床に利用できる状態ではなく、実用的に供するにはまだ長い時間を要するであろう。

結論として、WHO grade II 異型性髄膜腫に相当するのは、本検討において我々が細分類した II b 群であると言える。

文 献

- 1) Report of brain tumor registry of Japan (1984-2000) 12th edition Neurologia medico-chirurgica Vol.49, Supplement 2009.
- 2) Ostrom QT : CBTRUS Statistical Report : Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012.
- 3) Munk J, Peyser E, Gruszkiewicz J, et al : Radiation induced intracranial meningiomas. Clin Radiol **20** : 90-94, 1969.
- 4) Sumith MJ, Higgs JE, Bowers NL, et al : Cranial meningiomas in 411 neurofibromatosis type 2 (NF2) patients with proven gene mutations : clear positional effect of mutations : clear positional effect of mutations, but absent of female sevenity effect on age at onset. J Med Genet **48** : 261-265, 2011.
- 5) Kane AJ : Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. Cancer **117**, 1272-1278, 2011.
- 6) Louis N : WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 3rd edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2007.
- 7) Louis N : WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2016.
- 8) Shibuya M : Pathology and molecular genetics of meningioma : recent advances. Neurol Med Chir (Tokyo) **55**, 14-27, 2015.
- 9) A RANO, Rogers L : Meningiomas knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. review. J Neurosurg **122** : 4-23, 2015.
- 10) Burger PC and Scheithauer BW : Meningioma. Tumor of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Fourth Series, Fascicle 7. Washington DC, ARP, pp331-362, 2007.
- 11) Hahn HP, Bundock EA, Hornick JL, et al : Immunohistochemical staining for claudin-1 can help distinguish meningiomas from histologic mimics. Am J Clin Pathol **125** : 203-208, 2006.
- 12) Barresi V, Caffo M, Branca G, et al : Meningeal tumors histologically mimicking meningioma. Pathol Res Pract **208** : 567-577, 2012.
- 13) Sade B, Chahlavi A, Krishnaney A, et al : World Health Organization Grades II and III meningiomas are rare in the cranial base and spine. Neurosurgery **61** : 1194-1198, 2007.
- 14) Smith SJ, Boddu S, Macarthur DC, et al : Atypical meningiomas : WHO moved the goalposts? Br J Neurosurg **21** : 588-592, 2007.
- 15) Perry A, Chicoine MR, Filiput E, et al : Clinicopathologic assessment and grading of embolized meningiomas : a correlative study of 64 patients. Cancer **92** : 701-711, 2001.
- 16) Perry A, Louis DL, Scheithauer BW, et al : WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France, IARG, 164-172, 2007.
- 17) Zulch KJ : Historical development of the classification of brain tumours and the new proposal of the World health Organization (WHO). Neurosurg Rev **4** : 123-127, 1981.
- 18) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW, et al : Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. Second Edition ed. Berlin : Springer-Verlag, 1993.
- 19) Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, et al : Atypical and malignant meningiomas : a clinicopathological review. Neurosurgery **33** : 955-963, 1993.
- 20) Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, et al : Meningioma grading : an analysis of histologic parameters. Am J Surg Pathol **21** : 1455-1465, 1997.

- 21) Kim YJ, Ketter R, Steudel WI, et al : Prognostic significance of the mitotic index using the mitosis marker anti-phosphohistone H3 in meningiomas. *Am J Clin Pathol* **128** : 118-25, 2007.
- 22) Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, et al : Hitting a move target : evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria. *Neurosurg Focus* **24** : E3, 2008.
- 23) Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH, et al : The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol* **5** : 231-242, 2012.
- 24) Backer-Grøndahl T, Moen BH, Sundstrøm SH, et al : Histopathology and prognosis in human meningiomas. *APMIS* **122** : 856-66, 2014.
- 25) Kasuya H, Kubo O, Tanaka M, et al : Clinical and radiological features related to the growth potential of meningioma. *Neurosurg Rev* **29** : 293-296, 2006.
- 26) Cornelius JF, Slotty PJ, Steiger HJ, et al : Malignant potential of skull base versus non-skull base meningiomas : clinical series of 1,663 cases. *Acta Neurochir* **155** : 407-13, 2013.
- 27) Oya S, Kawai K, Nakatomi H, et al : Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery : integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg* **117** : 121-128, 2012.
- 28) Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, et al : The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *J Neurosurg* **113** : 1029-1035, 2010.
- 29) Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, et al : Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer* **117** : 1272-1278, 2011.
- 30) Nakasu S, Fukami T, Jito J, et al : Recurrence and regrowth of benign meningiomas. *Brain Tumor Pathol* **26** : 69-72, 2009.
- 31) Perry A, Stafford SI, Scheithauer BW, et al : The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. *Cancer* **82** : 2262-2269, 1998.
- 32) Fukushima S, Terasaki M, Sakata K, et al : Sensitivity and usefulness of anti-phosphohistone-H3 antibody immunostaining for counting mitotic figure in meningioma cases. *Brain Tumor Pathol* **26** : 51-57, 2009.
- 33) Baxter DS, Orrego A, Rosenfeld JV, et al : An audit of immunohistochemical marker patterns in meningioma. *J Clin Neurosci* **21** : 421-426, 2014.
- 34) Buser PC, Scheithauer BW : Meningioma. Tumors of the Central nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Fourth series, Fascicle 7. Washington DC, ARP. pp331-362, 2007.
- 35) Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al : Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO *Science* **339** : 1077-1080, 2013.
- 36) Balik V, Srovnal J, Sulla I, et al : MEG3 : a novel long noncoding potentially tumor-suppressing RNA in meningiomas. *J Neurooncol* **112** : 1-8, 2013.
- 37) Skiriute D, Tamasauskas S, Asmoniene V, et al : Tumor grade-related NDRG2 gene expression in primary and recurrent intracranial meningiomas. *J Neurooncol* **102** : 89-94, 2011.
- 38) Sahm F, Bissel J, Koelsche C, et al : AKT1E17K mutations cluster with meningothelial and transitional meningiomas and can be detected by SFRP1 immunohistochemistry. *Acta Neuropathol* **126** : 757-762, 2013.

Clinico-pathological Re-evaluation of Atypical Meningiomas

Yoshihiro Abe, Takeo Uzuka, Hazuki Matuda, Fukaya shunsuke,
Kawamoto shunsuke, Keisuke Ueki, Phyoy Kim,

Department of Neurosurgery, Dokkyo Medical University

Meningiomas are the most frequent intracranial neoplasms, and the vast majority show benign clinical course, often cured by surgical resection. However, a portion of meningiomas show higher proliferation activity and tendency to recur, that are histologically diagnosed as atypical meningiomas. The rate of those meningiomas has been rising over the past few decades, up to 30% in recent reports. However, clinical observations usually do not match such statistics, with stable rate of recurrence. A possible reason for such discrepancy would be a gradual shift of diagnostic measures applied. We performed a detailed clinico-pathological analysis of meningiomas including atypical meningiomas to investigate clinical relevance of the current WHO criteria for atypical meningioma. Of 64 cases of Grade I and II meningiomas experienced at our institution from 2009–2014, 37 was diagnosed as grade I meningiomas, and 27 were diagnosed as atypical meningiomas. On close histological examination, the

atypical meningiomas were divided into two subgroups : IIa with a limited area of increased mitotic activity, and IIb with diffusely distributed mitotic activity increase. There were 10 cases of IIa and 17 cases of IIb. Clinically, IIa had patient characteristics similar to grade I meningiomas in age and sex, and relatively rare recurrence (1/27 in grade I, 0/10 in IIa), while IIb showed higher rate of recurrence (5/17). Ki-67 index was also similar in grade I meningiomas and IIa subgroup (median 3.0 and 2.1), while significantly higher in the subgroup IIb (median 10.3). Our data indicated that the current diagnostic criteria for atypical meningioma probably overdiagnose the atypical meningiomas, and closer examination of histology and more strict application of the mitotic index will lead to clinically more relevant diagnosis of atypical meningiomas.

Key Words : atypical meningioma, WHO grade II, subgroup, MIB-1