

脑膜瘤复发相关分子特征研究进展

彭凯悦 郑丹枫 裴斐 常青

100191 北京大学第三医院病理科(彭凯悦、郑丹枫、裴斐); 100191 北京大学基础医学院(彭凯悦、郑丹枫、裴斐); 100070 北京市神经外科研究所(常青)

通信作者: 裴斐, Email: peifei@bjmu.edu.cn; 常青, Email: changqing055@bjni.org.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.01.001

【摘要】 脑膜瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤,大多可通过手术切除及放化疗等手段治愈。但脑膜瘤复发率较高,其整体复发率为10%~20%。探索脑膜瘤复发的机制是当前的研究热点。本文就脑膜瘤复发相关分子特征的研究进展进行综述,概述染色体拷贝数、基因组、蛋白组及表观遗传学等改变,以期对脑膜瘤诊断、治疗及预后提供更精准的分子标志物。

【关键词】 脑膜瘤; 复发; 基因组; 蛋白组; 拷贝数; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(81972353); 北京市自然科学基金(7232098, 7192095)

Research progress on molecular characteristics of meningioma recurrence Peng Kaiyue, Zheng Danfeng, Pei Fei, Chang Qing

Department of Pathology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Peng KY, Zheng DF, Pei F); School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China (Peng KY, Zheng DF, Pei F); Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China (Chang Q)

Corresponding authors: Pei Fei, Email: peifei@bjmu.edu.cn; Chang Qing, Email: changqing055@bjni.org.cn

【Abstract】 Meningioma is the most common primary tumor of the central nervous system, which can mostly be cured through surgical resection, radiotherapy, and chemotherapy. The recurrence rate of meningioma is relatively high, with an overall recurrence rate of 10% to 20%. At present, exploring the mechanism of meningioma recurrence is a research hotspot. This article reviews the research progress on molecular characteristics of meningioma recurrence, including chromosome copy number, genome, proteome, and epigenetics, so as to provide accurate molecular markers for the diagnosis, treatment, and prognosis of meningioma.

【Key words】 Meningioma; Recurrence; Genome; Proteome; Copy number; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81972353); Natural Science Foundation of Beijing(7232098, 7192095)

脑膜瘤是中枢神经系统中常见的原发性肿瘤,好发于成年女性,临床表现复杂,组织学类型多样,复发率为10%~20%^[1]。

手术切除肿瘤的范围和组织病理学分级是肿瘤复发的最可靠临床变量,切除范围与肿瘤复发风险密切相关^[2]。Simpson等级是目前较公认的量化脑膜瘤切除范围的方法,研究表明,根据Simpson I~III级切除肿瘤的患者,其10年复发率为9%~29%;根据Simpson IV、V级切除肿瘤的患者,其10年复发率为44%~100%^[2]。复发性脑膜瘤通常与肿瘤局部残留相关,肿瘤细胞可因手术操作或通过脑脊液蛛网膜下腔播散,这种情况最有可能

在第1次手术切除时发生^[3]。因此,手术术式对脑膜瘤的复发有重要影响。

组织病理学分级同样重要。WHO 1级的脑膜瘤患者5年复发率为5%~10%,WHO 3级间变性脑膜瘤患者5年复发率则高达80%~100%,总体预后较差^[1]。而WHO 2级非典型性脑膜瘤(5年复发率约为50%)的复发变异性较高,难以预测患者是否会复发,因而难以决定对患者施行辅助放疗还是通过影像学进行密切监测,导致为WHO 2级脑膜瘤患者制订最佳治疗方案存在较大挑战^[4-5]。一部分早期复发的脑膜瘤具有侵袭性,其生物行为通常超出中枢神经系统WHO的分级。因此,需要更精准的

预测方法来优化个体化治疗。本文对脑膜瘤复发相关分子改变的研究进展进行归纳与展望,为脑膜瘤的诊断、治疗及预后判断提供更精准的分子标志物参考。

一、拷贝数变异与脑膜瘤的关系

体细胞拷贝数变异通过导致癌基因失调和抑制肿瘤活性在脑膜瘤的发生中发挥关键作用。对原始肿瘤和复发肿瘤中差异表达基因的染色体位点进行分析,结果表明最常见的差异表达基因的染色体位点是1号常染色体短臂(1p)、6号常染色体长臂(6q)、6号常染色体短臂(6p)、14号常染色体长臂(14q)以及1号常染色体长臂(1q)^[6]。关于复发肿瘤中的染色体丢失是在疾病进展期间发生、还是在原始肿瘤中就已存在,目前尚有争议^[3,7]。

1. 22号常染色体长臂(22q)缺失:22号染色体丢失对于大部分脑膜瘤形成至关重要。位于22q上的神经纤维瘤病2型(neurofibromatosis type 2, *NF2*)基因在多达一半的脑膜瘤中丢失或发生突变。Pfisterer等^[8]对77例脑膜瘤样本进行分析发现,22q缺失与放射学检测到的脑膜瘤复发密切相关。此外,Sakai等^[9]的研究也证明,即使全切除肿瘤,*NF2*基因发生改变或22q缺失的WHO 1级蝶骨翼脑膜瘤患者的复发时间更短。以上研究均提示,22q染色体缺失与脑膜瘤的复发有关。

2. 1号常染色体变异:复发性脑膜瘤患者中常见1号染色体的改变,如1p缺失或1q获得。1p缺失在少突胶质细胞瘤中常见,并可作为该病的诊断标准之一。脑膜瘤中,1p的缺失是脑膜瘤复发和进展的独立标志物。在一项纳入了527例脑膜瘤患者的分子研究中,Driver等^[10]发现与具有完整1p相比,1p缺失提示更高的复发风险。此外,Ng等^[11]的研究表明,非*NF2*基因改变或22q缺失的复发脑膜瘤拷贝数变异在原始肿瘤中并不多见,大多是在复发时出现,其中1q获得较为常见。

3. 6q缺失:6q缺失在复发性肿瘤中较为常见,且与间变性组织学相关^[7]。相关研究表明,6q缺失与脑膜瘤的恶性进展有关。Pérez-Magán等^[6]通过分析复发性肿瘤中的基因发现,大多数位于6q的基因在复发肿瘤中的表达水平低于原始肿瘤。6q基因区域包含基因结缔组织生长因子、跨膜蛋白30A和应激诱导蛋白1,它们在复发性脑膜瘤患者中表达下调。这些基因有望成为复发性脑膜瘤的分子标志物,有待深入研究。

4. 14q缺失:14q缺失在复发性肿瘤中多见^[7]。14q区域包含基因跨膜蛋白30B(transmembrane protein 30B, *TMEM30B*),*TMEM30B*编码一种参与细胞周期变化的跨膜因子,该因子在脑膜瘤患者中表达,是原始肿瘤和复发肿瘤之间的第2大差异表达基因^[12]。与非肿瘤脑膜上皮组织相比,其在复发肿瘤中下调。然而,该基因的功能尚未明确,需进一步研究以阐明其在脑膜瘤复发中的确切作用。

5. 复杂核型:染色体拷贝数变异与脑膜瘤复发相关,WHO 1级脑膜瘤中的复杂核型也与脑膜瘤复发风险增加有关^[13]。Meta等^[14]通过对全基因组DNA甲基化进行对比分析发现,较高的染色体缺失率与较差的预后相关,而较高的染色体获得率是非典型脑膜瘤预后的有利因素。

然而,也有研究与该研究结果不一致,有研究表明,随着脑膜瘤恶性程度的增加,遗传不稳定性和复杂核型增多,复发风险既有降低也有增加^[15-16]。Lee等^[17]对染色体缺失模式进行统计分析发现,WHO 2、3级复发脑膜瘤的染色体中平均有8.3条染色体臂缺失,在新切除的WHO 2、3级脑膜瘤中平均有3.9条染色体臂缺失;在复发性脑膜瘤中7条染色体臂缺失更常见。在复杂核型的情况下携带1p36和(或)14号染色体丢失的患者表现出更差的预后,约1/4的患者在诊断后的2年内复发^[14]。

二、基因在DNA水平的变异与脑膜瘤的关系

1. *NF2*基因突变:发生*NF2*基因突变的脑膜瘤与神经嵴起源相关,且多与纤维型和过渡型脑膜瘤相关^[18]。*NF2*基因缺失被认为是脑膜瘤发生的早期事件^[11],但其缺失率随肿瘤级别升高和肿瘤进展而升高。Sakai等^[9]的研究证明,即使实现了肿瘤全切除,存在*NF2*基因突变或22q缺失的脑膜瘤患者复发时间更短。

2. 端粒酶逆转录酶启动子(telomerase reverse transcriptase promoter, *pTERT*)突变:*pTERT*突变,特别是发生在热点区域C228T和C250T的突变,是肿瘤复发的潜在生物标志物,标示着脑膜瘤具有更高的复发率和临床侵袭可能性。Mirian等^[19]对来自单个中心的170例脑膜瘤患者的样本进行了Sanger测序发现,在WHO 3级脑膜瘤患者中,*pTERT*突变组的复发率和死亡率均高于*pTERT*野生型组。而且*pTERT*突变与更短的肿瘤进展时间相关。

3. *POLR2A*突变:*POLR2A*突变主要与脑膜皮型脑膜瘤相关,但其具体作用目前仍未知。丝氨酸/苏氨酸激酶1(serine/threonine protein kinase 1,

AKT1)、Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, *KLF4*)、Smoothened(*SMO*)和*POLR2A*的驱动基因突变与近轴中胚层起源相关^[18]。*POLR2A*突变是肿瘤复发的危险因素。Okano等^[18]对269例脑膜瘤患者进行评估发现,携带*POLR2A*突变的患者,肿瘤复发率高达29.4%,其中WHO 1级颅底脑膜瘤患者的预后更差。

4. 磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)突变:复发性肿瘤中携带*PTEN*基因非同义突变(均位于染色体87863951pb区域)的比例高于非复发性肿瘤^[13]。*PTEN*突变也携带复杂的核型。研究显示,*PTEN*基因可能通过调控有丝分裂阻滞缺陷2(mitotic arrest deficient 1, *MAD2*)基因来调节染色体分裂,以抑制总基因组的不稳定性^[20]。这些发现可能有助于解释*PTEN*突变与复杂核型和预后较差之间的关联。

5. *SMO*突变:*SMO*是一种跨膜结构域蛋白,属于音猬因子(sonic hedgehog, *SHH*)通路,在胚胎发生中起关键作用。Boetto等^[21]和Strickland等^[22]发现,在嗅沟脑膜瘤中*SMO*突变组脑膜瘤的总体复发率为36%,高于*AKT1*突变组。在WHO 1级脑膜瘤中,*SMO*突变组预后较差。*SMO* L412F/W535L和*AKT1* E17K突变的分子诊断丰富了嗅沟脑膜瘤的预后评估手段,并为复发患者使用*SMO*或*AKT*抑制剂开辟了新的治疗前景^[21]。

6. 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A/B(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B, *CDKN2A/B*)缺失:*CDKN2A/B*基因位于9p,调节细胞周期并充当肿瘤抑制因子。*CDKN2A*和*CDKN2B*的纯合缺失已被证明与*NF2*基因失活的模型小鼠脑膜瘤的发病率升高有关。Guyot等^[23]发现,*CDKN2A*改变(点突变、纯合性缺失或杂合性缺失)与脑膜瘤复发和Ki-67标记指数>7%密切相关。也有研究表明,即使是*CDKN2A/B*的杂合性缺失也会加速侵袭性脑膜瘤的复发^[24]。此外,p16的免疫组织化学染色可作为*CDKN2A*基因状态的前瞻性筛查指标,p16表达缺失提示可进行额外的分子检测以确认*CDKN2A*突变或缺失^[25]。

7. 其他DNA水平变异:与脑膜瘤复发相关的其他DNA水平变异亦有报道。例如凋亡相关基因Bcl-2相关致癌基因1(Bcl-2-associated athanogene-1, *BAG-1*)表达越低,脑膜瘤术后复发率越高。*BAG-1*表达水平随着WHO病理分级的增加、瘤周水肿的加重和术后复发的增加而逐渐降低^[26]。*BRCA1*相关蛋白1(*BRCA1*-Associated Protein 1, *BAP1*)是一种

肿瘤抑制基因,它编码一种去泛素化酶,该酶已在具有横纹肌形态的侵袭性脑膜瘤的罕见亚群中被提出^[27]。*BAP1*缺失提示脑膜瘤早期复发。

更多与脑膜瘤复发相关的基因有待进一步探索。

三、基因在RNA水平的变异与脑膜瘤的关系

目前,以非编码RNA作为预后和诊断的生物标志物成为了研究热点。转录组测序揭示了各种临床亚型脑膜瘤的特定基因表达特征。*lnc-GOLGA6A-1*、含免疫球蛋白超家族的富含亮氨酸重复序列2(immunoglobulin superfamily containing leucine rich repeat 2, *ISLR2*)和抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, *AMH*)显示预测脑膜瘤复发的高预测能力,*lnc-GOLGA61-1*转录物的表达是脑膜瘤复发可靠的预测因子^[28]。Zhi等^[29]的研究中纳入了110例脑膜瘤患者,检查了200个脑膜瘤细胞miRNA的表达水平,其中12个miRNA表达升高,并起致瘤作用;Kaplan-Meier分析表明,miR-190a的高表达和miR-29c-3p、miR-219-5p的低表达与脑膜瘤患者的复发率较高相关;Cox比例风险回归分析表明,miR-190a表达水平是独立于其他因素的重要预后预测因子。另一项研究表明,miR-409-3p的高表达和miR-224的低表达与较高的脑膜瘤复发率相关^[30]。此外,miR-331-3p和miR-200a在复发性脑膜瘤中的表达低于新诊断的脑膜瘤^[31-32]。但目前对脑膜瘤复发相关的RNA水平研究较少,仍有待深入探索并通过分子或临床试验进一步验证。

四、基因在蛋白水平的变异与脑膜瘤的关系

研究者们发现了诸多与脑膜瘤复发相关的蛋白,尤其是与转录因子及肿瘤血管生成相关的蛋白与脑膜瘤的复发联系密切。

1. 转录因子相关蛋白:SOX2(sex-determining region Y-box 2)是脑膜瘤患者复发和生存的危险因素^[33]。生长抑素受体(somatostatin receptors, *SSTR*)广泛分布于人体的所有组织,不同受体的表达谱不同。*SSTR2A*、*SSTR3*和*SSTR4*的表达水平高提示肿瘤复发率高,而*SSTR1*表达水平高提示肿瘤复发率较低^[34]。环腺苷酸反应元件结合蛋白(cyclic AMP response-binding protein, *CREB*)是一种普遍存在的转录因子,磷酸化的CREB(p-CREB)可能与目标基因启动子中的序列结合并诱导其转录。高p-CREB表达与脑膜瘤复发相关,是接受完全手术切除的脑膜瘤患者无病生存率危险因素^[35]。

2. 血管生成相关蛋白:Semaphorin3A(SEMA3A)是一种抗血管生成因子,在与低微血管密度相关的

人脑膜瘤中表达。SEMA3A与血管内皮生长因子(vascular endothelial-derived growth factor, VEGF)竞争受体neuropilin-1,两者的比例可以调节肿瘤的新血管生成、增殖和进展。SEMA3A和高VEGF/SEMA3A比率是复发发展的重要预后因素^[36]。还有研究表明,SEMA3A在脑膜瘤中发挥抗血管生成因子的作用,其减少与复发的进展有关^[37]。

3.其他蛋白水平变异:(1)与复发呈正相关的蛋白。Winther和Torp^[38]的研究发现有两种细胞周期蛋白,拓扑异构酶II α 和核分裂激素在复发性脑膜瘤中的表达高于非复发性脑膜瘤。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)诱导细胞外基质的降解,诱发肿瘤侵袭并调节细胞黏附、生长因子活性和细胞凋亡。MMP-9的上调会增加肿瘤内血管密度、肿瘤周围水肿和侵袭性,在WHO 1级脑膜瘤中被认为是肿瘤复发的预测因素^[39]。巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)和MMP-9同时高表达与复发相关^[40]。Tubre等^[41]发现,前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)表达不仅限于肿瘤内皮细胞,而且在血管壁内延伸,复发患者肿瘤内PSMA免疫组化表达阳性数量/血管数量的比值升高,并且PSMA表达在先前接受过放疗的复发肿瘤中仍然上调,表明PSMA在脑膜瘤内皮细胞中的表达随着复发而增加。Ki-67阳性与复发之间存在相关性。与初诊脑膜瘤相比,高或中等Ki-67表达在复发肿瘤中更为常见。Ki-67可作为手术切除后局部复发风险增加的独立预测因子,其阳性率为4%~12%^[42-43]。然而,Ki-67表达无法作为衡量指标筛选WHO 2或3级样本中的复发性脑膜瘤^[7]。(2)与复发呈负相关的蛋白。E-钙黏蛋白和 β -连环蛋白的表达水平也与脑膜瘤浸润情况、瘤周水肿大小及脑膜瘤复发概率密切相关,且呈负相关^[44]。造血细胞因子促红细胞生成素(erythropoietin, Epo)通过其特定的细胞表面受体EpoR调节红系祖细胞的产生和分化。其受体在非血液细胞中广泛表达,包括肿瘤细胞。研究显示,已知复发的原发性肿瘤中EpoR的平均表达水平降低,且较低的EpoR表达可能是较高复发风险的有效标记物^[45]。

五、表观遗传学变异与脑膜瘤的关系

1. DNA甲基化: DNA甲基化是最早发现和研究最充分的表观遗传调控机制之一,该过程由DNA甲基转移酶家族催化。DNA甲基化通过诱导染色质结构、DNA构象、DNA稳定性和DNA-蛋白质相互

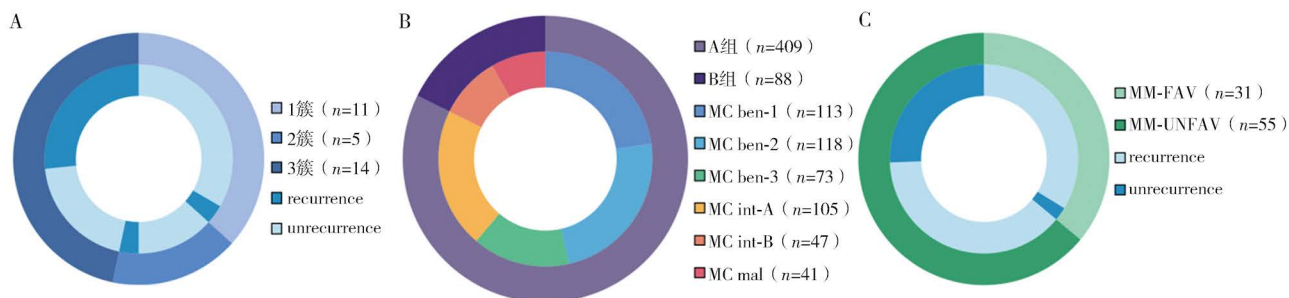
作用的变化来控制基因表达^[46]。一项全甲基化脑膜瘤研究使用甲基化CpG岛扩增微阵列检测了30例WHO 1级和2级脑膜瘤样本中6157个基因,并在通过无监督层次聚类和共识聚类分析获得的3个簇中鉴定了198个显著差异的基因。1簇(clusters 1)包含侵袭性较低的肿瘤,2簇(clusters 2)和3簇(clusters 3)富含复发性肿瘤。Kishida等^[47]的研究显示,筛选出的198个基因中有5个基因(*HOXA6*、*HOXA9*、*PENK*、*UPK3A*和*IGF2BP1*)可以成功识别复发性肿瘤,并可作为表观遗传生物标志物,以有效预测脑膜瘤中的全基因组甲基化模式。见图1A。

此外,Sahm等^[48]研究了479例脑膜瘤样本的DNA甲基化模式,并区分了6个甲基化类别(methylation class, MC),由A、B组两个主要的表观遗传组组成。A组中包含良性1~3甲基化亚组(MC ben-1、MC ben-2和MC ben-3)和中间级甲基化A亚组(MC int-A)共4个甲基化亚组。B组包含中间级甲基化B亚组(MC int-B)和恶性甲基化亚组(MC mal)共2个甲基化亚组。这些亚组分别表现出对应的临床过程,并且预测结果和复发的准确性优于组织学检测。使用Brier预测评分对基于DNA甲基化的分类方案和WHO分类方案进行比较发现,这些亚组区分出先前分配的1级脑膜瘤复发风险较高的患者亚群,也区分出2级脑膜瘤复发风险较低的患者亚群。见图1B。

在另一项涵盖了140例脑膜瘤样本的研究中,研究者创建了一个脑膜瘤甲基化分类器,分离出2个脑膜瘤甲基化亚组:临床上预后良好的脑膜瘤甲基化亚组(MM-FAV)和临床上预后不良的脑膜瘤甲基化亚组(MM-UNFAV),两组具有无复发生存时间差异。研究进一步优化脑膜瘤甲基化预测因子(64-CpG locus meningioma methylation predictor, 64-MMP),在针对相关临床、形态学和形态学进行调整后,该预测因子区分出了脑膜瘤复发的风险组,在多变量模型中仍有统计学意义^[5]。*RASSF1A*、*MLH1*和*CDKN2B*的高甲基化是与具有生物学侵袭性的良性肿瘤复发时间相关的独立预后因素。见图1C。

综上所述,在诊断时通过整合DNA甲基化信息,可以更准确地预测个体患者的复发风险,以协助临床医生定制个性化术后随访或治疗方案,包括患者影像学和(或)神经状态评估与辅助放疗等选择。

2. 组蛋白修饰异常: 组蛋白是由核心蛋白组成的高度保守的蛋白质,与DNA共同构成核小体。组蛋白修饰不仅可逆地抑制或促进基因转录,而且可



注: A为Kishida等^[47]DNA甲基化聚类与脑膜瘤复发相关示意图; B为Sahn等^[48]脑膜瘤甲基化无监督聚类分析图; C为Olar等^[53]DNA甲基化分类与脑膜瘤复发相关示意图

图1 脑膜瘤DNA甲基化研究示意图

以调节DNA修复、复制、干细胞形成和细胞状态变化等过程。有研究观察到在复发脑膜瘤中位于6p的组蛋白簇1(histone cluster 1, *HIST1*)基因的过度表达^[6]。组蛋白H1(*HIST1H1*)可实现DNA额外水平的压缩,使转录因子无法接近基因并阻止其表达。*HIST1H1C*可以与其他调节因子相互作用,以确保其作为特定基因的负性调节剂发挥作用。免疫组织化学分析证实了*HIST1H1C*在大多数复发和存在复发的原始肿瘤中的过度表达,验证了通过*HIST1*调节基因转录的机制与脑膜瘤复发的相关性^[6]。

多项回顾性临床研究表明,*H3K27me3*缺失与脑膜瘤复发之间存在关联。Katz等^[49]对232例脑膜瘤患者进行了研究,结果表明*H3K27me3*缺失增加了脑膜瘤的复发风险,并影响WHO 1、2级患者的临床预后。Nassiri等^[50]对181例脑膜瘤患者进行了多中心回顾性研究,结果表明*H3K27me3*缺失增加了WHO 1、2级脑膜瘤肿瘤复发的风险。

六、靶向治疗

目前,对复发脑膜瘤治疗方式的观点不一致,但主要的治疗方案仍是手术切除并予以放疗。Preusser等^[51]提出将放疗作为单一疗法或再次切除后的辅助疗法。目前已有研究在复发性脑膜瘤患者中尝试分子靶向治疗,包括贝伐珠单抗、表皮生长因子受体抑制剂(厄洛替尼、吉非替尼)和血小板源性生长因子抑制剂(伊马替尼、舒尼替尼)^[52]。Kumthekar等^[53]进行的临床II期试验表明,贝伐珠单抗对复发性脑膜瘤患者有效。

其他靶向治疗的潜在目标包括主要致病信号通路:来自PLA2通路的COX-2抑制剂(塞来昔布)、RAF/MEK/MAPK和PI3K/AKT/mTOR抑制剂^[51]。鉴于脑膜瘤中PI3K/mTOR通路的激活和SSTR2A受体的表达,Grailon等^[54]试验了依维莫司(一种mTOR

抑制剂)与生长抑素激动剂奥曲肽的联合使用治疗侵袭性复发性脑膜瘤的患者,该II期临床试验结果显示,患者6个月无进展生存率为55%,肿瘤的中位生长率从16.60%下降到0.02%,表明依维莫司+奥曲肽联合对部分脑膜瘤患者有一定疗效,应在未来的研究中进一步探讨。

目前,有众多试验招募复发的脑膜瘤患者来检测联合使用mTOR抑制剂依维莫司与生长抑素激动剂奥曲肽、FAK抑制剂(GSK2256098)等靶向治疗药物,以及其他免疫调节剂,如纳武单抗等^[54]。其中FAK抑制剂检测已完成,在36例患者中,1例患者部分缓解,24例患者病情稳定。WHO 1级患者的6个月无进展生存率为83%,2、3级患者的6个月无进展生存率为33%^[55]。由于该抑制剂耐受性也良好,将FAK抑制剂作为单一药物以及与其他药物联合使用的效果有待进一步研究。

目前,研究者们设计出了多种针对复发性或进展性脑膜瘤的靶向治疗和免疫疗法的新型临床试验,其中众多试验已在临床显示出较好的结果,见表1。然而,需要更多的工作来提高相关疗法的疗效。将分子进展转化为可行的治疗策略需要更好地了解导致不良预后的潜在机制、肿瘤内异质性和相关临床因素,迫切需要更多研究分析新疗法耐药性的驱动因素。此外,针对良性脑膜瘤治疗后是否需要定期随访数十年仍存在争议。有学者认为推荐方案是在患者治疗后前5年每年随访1次(最好使用MRI),之后每2年随访1次,以得到更好的预后效果^[56]。

七、总结与展望

脑膜瘤是一组极具异质性的肿瘤,存在空间变异性、瘤内变异性、形态学异质性和分子异质性,单纯形态学无法准确预测其复发风险,因此探究脑膜瘤复发相关分子尤为重要。本文汇总脑膜瘤复

表 1 与复发性脑膜瘤治疗相关的临床试验

靶向治疗药品名称	样本量(例)	6个月无进展生存率	参考文献
依维莫司+奥曲肽	20	0.55	Graillon等, 2021 ^[54]
GSK2256098	24	0.33(WHO 2、3级)	Brastianos等, 2023 ^[55]
贝伐珠单抗	50	0.73(WHO 2、3级)	Kumthekar等, 2022 ^[53]
舒尼替尼	36	0.42	Kaley等, 2015 ^[57]
伊马替尼+羟基豚	21	0.88(WHO 2级) 0.46(WHO 3级)	Reardon等, 2012 ^[58]
PTK787/ZK 222584	25	0.64(WHO 2级) 0.38(WHO 3级)	Raizer等, 2014 ^[59]
甲磺酸伊马替尼	23	0.45	Wen等, 2009 ^[60]
Vistusertib(AZD2014)	28	0.52	NCT03071874

注: WHO 世界卫生组织

发相关的生物学、预测因素和新的潜在生物标志物方面的研究成就,以期对未来临床预测脑膜瘤复发风险提供帮助。学者们对复发脑膜瘤中复杂核型、DNA、RNA以及蛋白水平变异的研究日益深入,尝试探索相关机制以寻找靶向药物,助益临床诊疗。以DNA甲基化为代表的表观遗传学变异是目前的研究热点,通过甲基化聚类分析的区分能有效预测复发的可能性。表观遗传学变异与传统组织病理学及分子生物学结合,建立有效预测术后脑膜瘤复发风险的模型,有望成为脑膜瘤的研究重点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为彭凯悦,论文修订为郑丹枫、裴斐、常青,常青审校

参 考 文 献

[1] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours [EB/OL]. (2021) [2023-01-23]. https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45.

[2] Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management[J]. J Neurosurg, 2016, 125(3): 551-560. DOI: 10.3171/2015.9.JNS15754.

[3] von Deimling A, Larson J, Wellenreuther R, et al. Clonal origin of recurrent meningiomas[J]. Brain Pathol, 1999, 9(4): 645-650. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1999.tb00546.x.

[4] Vaubel RA, Chen SG, Raleigh DR, et al. Meningiomas With Rhabdoid Features Lacking Other Histologic Features of Malignancy: A Study of 44 Cases and Review of the Literature[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2016, 75(1): 44-52. DOI: 10.1093/jnen/nlv006.

[5] Olar A, Wani KM, Wilson CD, et al. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma[J]. Acta Neuropathol, 2017, 133(3): 431-444. DOI: 10.1007/s00401-017-1678-x.

[6] Pérez-Magán E, Rodríguez de Lope A, Ribalta T, et al. Differential expression profiling analyses identifies downregulation of 1p, 6q, and 14q genes and overexpression

of 6p histone cluster 1 genes as markers of recurrence in meningiomas[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(12): 1278-1290. DOI: 10.1093/neuonc/noon081.

[7] Pawloski JA, Fadel HA, Huang YW, et al. Genomic Biomarkers of Meningioma: A Focused Review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10222. DOI: 10.3390/ijms221910222.

[8] Pfisterer WK, Hank NC, Preul MC, et al. Diagnostic and prognostic significance of genetic regional heterogeneity in meningiomas[J]. Neuro Oncol, 2004, 6(4): 290-299. DOI: 10.1215/S1152851704000158.

[9] Sakai Y, Miyawaki S, Teranishi Y, et al. NF2 Alteration/22q Loss Is Associated with Recurrence in WHO Grade 1 Sphenoid Wing Meningiomas[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(13): 3183. DOI: 10.3390/cancers14133183.

[10] Driver J, Hoffman SE, Tavakol S, et al. A molecularly integrated grade for meningioma[J]. Neuro Oncol, 2022, 24(5): 796-808. DOI: 10.1093/neuonc/noab213.

[11] Ng HK, Li KK, Chung NY, et al. Molecular landscapes of longitudinal NF2/22q and non-NF2/22q meningiomas show different life histories[J]. Brain Pathol, 2023, 33(3): e13120. DOI: 10.1111/bpa.13120.

[12] Katoh Y, Katoh M. Identification and characterization of CDC50A, CDC50B and CDC50C genes in silico[J]. Oncol Rep, 2004, 12(4): 939-943.

[13] González-Tablas M, Prieto C, Arandia D, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Recurrent but Heterogeneous Mutational Profiles in Sporadic WHO Grade 1 Meningiomas[J]. Front Oncol, 2021, 11: 740782. DOI: 10.3389/fonc.2021.740782.

[14] Meta R, Boldt HB, Kristensen BW, et al. The Prognostic Value of Methylation Signatures and NF2 Mutations in Atypical Meningiomas[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1262. DOI: 10.3390/cancers13061262.

[15] Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas[J]. J Neurooncol, 2010, 99(3): 379-391. DOI: 10.1007/s11060-010-0342-2.

[16] Yuzawa S, Nishihara H, Tanaka S. Genetic landscape of meningioma[J]. Brain Tumor Pathol, 2016, 33(4): 237-247. DOI: 10.1007/s10014-016-0271-7.

[17] Lee Y, Liu J, Patel S, et al. Genomic landscape of meningiomas[J]. Brain Pathol, 2010, 20(4): 751-762. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00356.x.

- [18] Okano A, Miyawaki S, Hongo H, et al. Associations of pathological diagnosis and genetic abnormalities in meningiomas with the embryological origins of the meninges[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6987. DOI: 10.1038/s41598-021-86298-9.
- [19] Mirian C, Duun-Henriksen AK, Juratli T, et al. Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification; an individual patient data meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(4): 378-387. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322257.
- [20] Sun Z, Lu J, Wu M, et al. Deficiency of PTEN leads to aberrant chromosome segregation through downregulation of MAD2 [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4235-4243. DOI: 10.3892/mmr.2019.10668.
- [21] Boetto J, Bielle F, Sanson M, et al. SMO mutation status defines a distinct and frequent molecular subgroup in olfactory groove meningiomas[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(3): 345-351. DOI: 10.1093/neuonc/now276.
- [22] Strickland MR, Gill CM, Nayyar N, et al. Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas[J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(2): 438-444. DOI: 10.3171/2016.8.JNS161076.
- [23] Guyot A, Duchesne M, Robert S, et al. Analysis of CDKN2A gene alterations in recurrent and non-recurrent meningioma[J]. *J Neurooncol*, 2019, 145(3): 449-459. DOI: 10.1007/s11060-019-03333-6.
- [24] Khan AB, English CW, Chen WC, et al. Even heterozygous loss of CDKN2A/B greatly accelerates recurrence in aggressive meningioma[J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 145(4): 501-503. DOI: 10.1007/s00401-023-02543-7.
- [25] Tang V, Lu R, Mirchia K, et al. Loss of p16 expression is a sensitive marker of CDKN2A homozygous deletion in malignant meningiomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 145(4): 497-500. DOI: 10.1007/s00401-023-02544-6.
- [26] Zhou K, Jin H, Zhou T, et al. BAG-1 expression in human meningioma and correlation with clinical characteristics[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 458. DOI: 10.1007/s12032-013-0458-2.
- [27] Shankar GM, Abedalthagafi M, Vaubel RA, et al. Germline and somatic BAP1 mutations in high-grade rhabdoid meningiomas[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(4): 535-545. DOI: 10.1093/neuonc/now235.
- [28] Slavik H, Balik V, Kokas FZ, et al. Transcriptomic Profiling Revealed Lnc-GOLGA6A-1 as a Novel Prognostic Biomarker of Meningioma Recurrence[J]. *Neurosurgery*, 2022, 91(2): 360-369. DOI: 10.1227/neu.0000000000002026.
- [29] Zhi F, Zhou G, Wang S, et al. A microRNA expression signature predicts meningioma recurrence[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(1): 128-136. DOI: 10.1002/ijc.27658.
- [30] Zhi F, Shao N, Li B, et al. A serum 6-miRNA panel as a novel non-invasive biomarker for meningioma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32067. DOI: 10.1038/srep32067.
- [31] Urbshat S, Landau B, Bewersdorf NC, et al. MicroRNA 200a as a histologically independent marker for meningioma recurrence: Results of a four microRNA panel analysis in meningiomas[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(7): 8433-8444. DOI: 10.1002/cam4.5566.
- [32] Slavik H, Balik V, Vrbkova J, et al. Identification of Meningioma Patients at High Risk of Tumor Recurrence Using MicroRNA Profiling[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(5): 1055-1063. DOI: 10.1093/neuros/nyaa009.
- [33] Di Bonaventura R, Martini M, Cenci T, et al. Dissecting Stemness in Aggressive Intracranial Meningiomas: Prognostic Role of SOX2 Expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19). DOI: 10.3390/ijms231911690.
- [34] Fodi C, Skardelly M, Hempel JM, et al. The immunohistochemical expression of SSTR2A is an independent prognostic factor in meningioma[J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(4): 2671-2679. DOI: 10.1007/s10143-021-01651-w.
- [35] Barresi V, Branca G, Caffo M, et al. p-CREB expression in human meningiomas: correlation with angiogenesis and recurrence risk[J]. *J Neurooncol*, 2015, 122(1): 87-95. DOI: 10.1007/s11060-014-1706-9.
- [36] Barresi V, Tuccari G. Increased ratio of vascular endothelial growth factor to semaphorin3A is a negative prognostic factor in human meningiomas[J]. *Neuropathology*, 2010, 30(5): 537-546. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2010.01105.x.
- [37] Barresi V, Vitarelli E, Cerasoli S. Semaphorin3A immunohistochemical expression in human meningiomas: correlation with the microvessel density[J]. *Virchows Arch*, 2009, 454(5): 563-571. DOI: 10.1007/s00428-009-0757-3.
- [38] Winther TL, Torp SH. DNA topoisomerase II α and mitotin expression predict meningioma recurrence better than histopathological grade and MIB-1 after initial surgery[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172316. DOI: 10.1371/journal.pone.0172316.
- [39] Delgado-López PD, Cubo-Delgado E, González-Bernal JJ, et al. A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(12): 62. DOI: 10.1007/s11910-020-01084-w.
- [40] Huang Q, Zhao SL, Tian XY, et al. Increased co-expression of macrophage migration inhibitory factor and matrix metalloproteinase 9 is associated with tumor recurrence of meningioma[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(3): 276-285. DOI: 10.7150/ijms.5185.
- [41] Tubre T, Hacking S, Alexander A, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Meningioma: A Promising Theranostic Target[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2022, 81(12): 1008-1017. DOI: 10.1093/jnen/nlac089.
- [42] Mirian C, Skyrman S, Bartek J Jr, et al. The Ki-67 Proliferation Index as a Marker of Time to Recurrence in Intracranial Meningioma[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(6): 1289-1298. DOI: 10.1093/neuros/nyaa226.
- [43] Kim YJ, Ketter R, Henn W, et al. Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters[J]. *Virchows Arch*, 2006, 449(5): 529-538. DOI: 10.1007/s00428-006-0285-3.
- [44] Zhou K, Wang G, Wang Y, et al. The potential involvement of E-cadherin and beta-catenin in meningioma[J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11231. DOI: 10.1371/journal.pone.0011231.
- [45] Küster O, Simon P, Mittelbronn M, et al. Erythropoietin receptor is expressed in meningiomas and lower levels are associated with tumour recurrence[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2009, 35(6): 555-565. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2009.01021.x.
- [46] Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 23-38. DOI: 10.1038/npp.2012.112.

- [47] Kishida Y, Natsume A, Kondo Y, et al. Epigenetic subclassification of meningiomas based on genome-wide DNA methylation analyses[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(2): 436-441. DOI: 10.1093/carcin/bgr260.
- [48] Sahn F, Schrimpf D, Stichel D, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 682-694. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9.
- [49] Katz LM, Hielscher T, Liechty B, et al. Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(6): 955-963. DOI: 10.1007/s00401-018-1844-9.
- [50] Nassiri F, Wang JZ, Singh O, et al. Loss of H3K27me3 in meningiomas[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1282-1291. DOI: 10.1093/neuonc/noab036.
- [51] Preusser M, Brastianos PK, Mawrin C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(2): 106-115. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.168.
- [52] Gupta S, Bi WL, Dunn IF. Medical management of meningioma in the era of precision medicine[J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(4): E3. DOI: 10.3171/2018.1.FOCUS17754.
- [53] 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(1): vdac123. DOI: 10.1093/nojnl/vdac123.
- [54] Graillon T, Sanson M, Campello C, et al. Everolimus and Octreotide for Patients with Recurrent Meningioma: Results from the Phase II CEVOREM Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(3): 552-557. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2109.
- [55] 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(3): 618-628. DOI: 10.1200/JCO.21.02371.
- [56] O'steen L, Amdur RJ, Morris CG, et al. Challenging the concept that late recurrence and death from tumor are common after fractionated radiotherapy for benign meningioma[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 137: 55-60. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.04.017.
- [57] 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(1): 116-121. DOI: 10.1093/neuonc/nou148.
- [58] Reardon DA, Norden AD, Desjardins A, et al. Phase II study of Gleevec? Plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma[J]. *J Neurooncol*, 2012, 106(2): 409-415. DOI: 10.1007/s11060-011-0687-1.
- [59] Raizer JJ, Grimm SA, Rademaker A, et al. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas[J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(1): 93-101. DOI: 10.1007/s11060-014-1358-9.
- [60] Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08) [J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11(6): 853-860. DOI: 10.1215/15228517-2009-010.

(收稿日期: 2023-07-27)

(本文编辑: 郑圣洁)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.jnmh.cn)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部