

## . 综 述 .

## 脑膜瘤的临床治疗进展

李 燃 张万增 赵庚水

【摘要】脑膜瘤是中枢神经系统常见的原发性肿瘤。根据世界卫生组织(WHO)2016年组织学标准,大多数脑膜瘤为良性(WHO 分级 I 级),5%~7%为非典型脑膜瘤,3%为间变性脑膜瘤。目前,脑膜瘤主要采用随访观察和手术治疗;对非典型和间变性脑膜瘤,可辅助放化疗;颅底脑膜瘤常涉及血管神经结构,手术难度大;复发性肿瘤以放疗和再次手术为主。基于NF2、SMO、TERT、TRAF7等基因突变和甲基化谱的肿瘤分子特征的靶向治疗有道进一步研究。本文根据国际指南和最近的文献介绍当前的标准治疗方法,并描述了为治疗复杂脑膜瘤而开展的新技术。

【关键词】脑膜瘤;分子特征;手术治疗;靶向治疗

【文章编号】1009-153X(2024)07-0442-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

## Clinical treatment progress of meningiomas

LI Ran, ZHANG Wan-zeng, ZHAO Geng-shui. Department of Neurosurgery, Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China

【Abstract】Meningiomas are common primary tumors in the central nervous system. According to the histological criteria of the World Health Organization (WHO) in 2016, the majority of meningiomas are benign (WHO grade I), 5%~7% are atypical meningiomas, and 3% are anaplastic meningiomas. Currently, meningiomas are mainly treated with follow-up observation and surgical treatment; for atypical and anaplastic meningiomas, adjuvant radiotherapy and chemotherapy can be applied; skull base meningiomas often involve vascular and neural structures, resulting in high surgical difficulty; recurrent tumors are mainly treated with radiotherapy and reoperation. Targeted therapy based on tumor molecular characteristics such as gene mutations of NF2, SMO, TERT, TRAF7 and methylation profiles is under further investigation. This article introduces the current standard treatment methods based on international guidelines and the latest literature, and describes the new technologies developed for the treatment of complex meningiomas.

【Key words】Meningioma; Molecular characteristics; Surgical treatment; Targeted therapy

脑膜瘤多见于40~60岁人群,女性多见,男女比例为1:2。在成人中,脑膜瘤约占中枢神经系统肿瘤的30%,而儿童和青少年则较少见(0.4%~4.6%)<sup>[1]</sup>。根据目前的指南,无占位效应的无症状脑膜瘤可以采用MRI随访观察。然而,有症状的、具有占位效应的脑膜瘤应采用最大限度的安全切除手术治疗<sup>[2]</sup>。本文就脑膜瘤的分子特征、临床治疗进展进行综述。

## 1 脑膜瘤的分子生物学研究进展

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将脑膜瘤分为3级<sup>[3]</sup>,其中良性脑膜瘤(WHO 分级 I 级)约占90%,可表现出多种组织学分型,主要包括脑膜上皮型、纤维型(成纤维细胞性)、过渡型(交界性)、血管瘤型、微囊型、分泌型、富含淋巴浆细胞型、变性脑膜瘤;非典型脑膜瘤(WHO 分级 II 级)占5%~7%,包括透明细胞型或脉络膜型,可出现典

型性细胞增多,核胞浆比升高(“小细胞”),表现出片状生长,以及非栓塞或放射治疗诱发的自发性坏死灶;间变性脑膜瘤(WHO 分级 III 级),占3%,包括乳头状和横纹肌样变异,自发性坏死区较大。既往,临床广泛应用上皮膜抗原进行免疫组化标记,然而近期研究发现,生长抑素受体2A具有更好的标记敏感性与特异性<sup>[4]</sup>。另外,70%~80%的脑膜瘤黄体酮与雌激素受体呈阳性表达,这与流行病学上脑膜瘤多发于女性的情况一致,提示脑膜瘤生长与雌激素有关。Ki-67指数超过4%与脑膜瘤复发风险增加有关,是最常用WHO分级的辅助指标。

WHO分类系统描述了15种脑膜瘤亚型,其中9种为WHO 分级 I 级,3种为WHO 分级 II 级,3种为WHO 分级 III 级。除了组织学特征外,分泌型脑膜瘤(WHO 分级 I 级)的诊断是基于检出Kruppel样因子4(Kruppel-like factor 4, KLF4)/肿瘤坏死因子受体相关因子7(Tumor necrosis factor receptor-associated factor 7, TRAF7)突变。在WHO 分级 II 级脑膜瘤中,几乎所有透明细胞型都携带SMARCE1突变(97%)。第一个发现的脑膜瘤基因改变是染色体

22q 的缺失;随后的研究发现,神经纤维瘤蛋白 2 (NF2/Merlin),即肿瘤抑制因子编码蛋白位于 22q12,大约一半的脑膜瘤均存在不同程度 Merlin 失活现象<sup>[5,6]</sup>,但 Merlin 表达水平却与脑膜瘤预后无明显相关性。

事实上,多年来一直没有分子标记物可以预测脑膜瘤的复发,除了 NF2 以外,其他脑膜瘤分子驱动因素知之甚少。最近的全基因组分析大大扩展了对脑膜瘤生物学的认识,全基因组分子谱研究揭示了与各亚型脑膜瘤相关的特征性基因变异和表观遗传特征。非 NF2 脑膜瘤由四种相互排斥的途径驱动:光滑卷曲家族受体(smoothed,SMO)突变,TRAF7 (KLF4 突变或 PI3K 途径激活),POLR2A 突变,其他罕见突变<sup>[7,8]</sup>。近 10% 的非 NF2 脑膜瘤存在 KDM5C、KDM6A 或 SMARCB1 突变,均属编码表观遗传修饰因子。SMO 和 AKT1-MTOR 突变在非 NF2、基因组稳定的颅底脑膜瘤中相对常见。相比之下,NF2 失活的脑膜瘤往往基因组不稳定,而且多发于大脑半球<sup>[9]</sup>。特定突变更可能与脑膜瘤的特定组织病理学变异有关,如纤维母细胞/过渡型脑膜瘤中的 NF2<sup>[10]</sup>、分泌型脑膜瘤的 KLF4 和 TRAF7<sup>[11]</sup>,以及颅底和椎管内 I 级脑膜上皮性脑膜瘤中的 AKT1 突变<sup>[12]</sup>。

2 脑膜瘤的临床治疗进展

无症状的小型良性脑膜瘤常随访数年,无需任何治疗。然而,MRI/CT 发现明显的肿瘤生长、肿瘤周围水肿、肿瘤占位效应、新发神经功能障碍等,则需要立体定向放射外科治疗或开颅手术。然而,大部分脑膜瘤,特别是进展期脑膜瘤,主要治疗方法是手术和放疗(分次外围照射放疗或立体定向放射治疗),其中开颅手术是脑膜瘤的主要治疗方法,能够迅速解除肿瘤的占位效应、缓解颅内压增高症状。但位于重要功能区的脑膜瘤,开颅手术常常不能完全切除。据统计,颅内脑膜瘤的手术全切除率存在差异:凸面脑膜瘤为 98%<sup>[13]</sup>,眶部和嗅沟脑膜瘤分别为 80%<sup>[14]</sup>和 75%~90%<sup>[15]</sup>,海绵窦脑膜瘤为 46.9%<sup>[16]</sup>,颅后窝和蝶骨嵴脑膜瘤分别为 70.2%<sup>[17]</sup>、35.7%~68.1%<sup>[18]</sup>。脑膜瘤术后不良反应较常见,脑水肿发生率达 100%。如果肿瘤累及颅神经,术后会出现相关颅神经功能障碍。脑膜瘤术后复发率在 10%~26%,颅底脑膜瘤术后复发率在 40%~50%,平均复发时间约为 4 年,预后并不理想。另一方面,部分病人在手术或放疗后仍出现复发,可考虑药物治疗。然而,到目前为止,药物治疗的成功率不高,羟基脲<sup>[19-21]</sup>、伊立

替康<sup>[22]</sup>、替莫唑胺<sup>[23,24]</sup>等细胞毒性药物,或长春新碱、阿霉素和环磷酰胺<sup>[25]</sup>等联合疗法的疗效有限。由于脑膜瘤的体泌素受体 2A 呈过度表达,体泌素类似物如奥曲肽或帕西肽<sup>[26-28]</sup>以及放射性核苷酸靶向治疗具有一定疗效。此外,一项 2 期临床试验评估奥曲肽与哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)依维莫司的临床联合治疗效果,结果显示奥曲肽具有临床活性,可有效降低 WHO 分级 I~III 级脑膜瘤的生长率。由于脑膜瘤细胞黄体酮受体呈高表达,黄体酮拮抗剂米非司酮也被认为是激素类药物的一种,但并未显示出显著临床治疗效果。

随着脑膜瘤驱动基因突变方面取得重大进展,基因治疗可能为更有效的治疗方法。近一半的散发性脑膜瘤存在肿瘤抑制基因 NF2 缺失、突变<sup>[29]</sup>。从病理角度看,编码蛋白 Merlin 对促进生长的 PI3K/AKT/mTOR 通路具有抑制作用,为脑膜瘤提供了潜在的治疗靶点。一项 2 期临床试验评估 mTOR 抑制剂 vistusertib (AZD2014)在 18 例 WHO 分级 II~III 级脑膜瘤病人中的疗效(NCT02831257),早期数据显示 6 个月无进展生存率为 88.9%,治疗效果及预后较好<sup>[30]</sup>。作为另一个潜在靶点,局灶粘附激酶(focal adhesion kinase, FAK)抑制剂已被证明可在 NF2 缺失的体外脑膜瘤模型中发挥抗肿瘤活性<sup>[31]</sup>。一项利用 FAK 抑制剂 GSK2256098 与细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 abemaciclib、AKT 抑制剂 capivasertib 和 sonic hedgehog (SHH)抑制剂 vismodegib 对进展期脑膜瘤病人进行评估的联合多臂 2 期临床试验表明,FAK 抑制剂治疗 WHO 分级 I 级脑膜瘤 6 个月无进展生存率为 83.3%,中位无进展生存期为 12.8 个月;WHO 分级 II~III 级脑膜瘤 6 个月无进展生存率为 33.3%,中位无进展生存期为 3.7 个月,耐受性普遍良好<sup>[32]</sup>。根据一项对 300 例脑膜瘤进行的基因组标志性研究显示,TRAF7 突变率约 25%<sup>[33]</sup>。TRAF7 是一种泛素连接酶,影响多种信号通路,包括 NF- $\kappa$ B、MAP 激酶通路等,表现出促凋亡功能<sup>[34]</sup>。临床研究发现脑膜瘤 TRAF7 和 KLF4 均为基因缺失性突变,无法直接靶向治疗,KLF4 突变的脑膜瘤对 mTOR 抑制剂如替西莫司(temsirolimus)的敏感性更高<sup>[35]</sup>。8%~13% 的脑膜瘤存在 AKT1/E17K 突变,31% 的颅底脑膜瘤出现 AKT1 突变,引起 PI3K/AKT/mTOR 通路的功能上调。此外,7% 的非 NF2 基因突变型脑膜瘤出现 PI3K 催化亚基 alpha 的基因突变<sup>[36]</sup>。PI3K 抑制剂 alpelisib 目前已被批准用于治疗激素受体阳

性、HER2 阴性脑膜瘤。

近年来,脑膜瘤的甲基化分析在识别肿瘤复发和进展风险方面显示出了可靠应用前景,与性别、肿瘤位置和预后等临床因素密切相关。Sahm 等<sup>[37]</sup>纳入 637 例脑膜瘤分析发现脑膜瘤可分为两个不同的 CpG 甲基化超群,进一步分为六个亚类;虽然每个 WHO 级别脑膜瘤都显示出非随机的亚类关联,组织学级别和甲基化级别并不相互对应;但甲基化类别比组织学分级更能预测最终的复发,尤其是能更准确地判断 II 级脑膜瘤的复发风险;具有与高级别脑膜瘤相关的甲基化模式的 I 级脑膜瘤,与缺乏这种甲基化模式的 I 级肿瘤相比,复发率明显增高。另外,Olar 等<sup>[38]</sup>研究发现一组 CpG 位点,其甲基化水平能够可靠预测脑膜瘤复发情况,还能准确区分脑膜瘤与其他相似病变,如单发纤维瘤、肉瘤和神经鞘瘤。这表明,表观基因组研究可能会取代传统的基于光镜的硬脑膜肿瘤(如脑膜瘤)诊断和分级,并将作为临床脑膜瘤治疗靶点开展进一步研究。

3 总结与展望

随着颅底手术、MRI、神经血管重建、超声等技术的不断进步,脑膜瘤的化疗、靶向治疗和免疫治疗的不断探索,多学科、多模式的个体化治疗能够在保证病人颅神经功能和生活质量的基础上,最大程度地切除肿瘤,病人的预后会得到极大的改善。DNA 甲基化与肿瘤密切相关,其特征将为不同亚型脑膜瘤的个体化治疗提供重要依据,脑膜瘤甲基化和表达差异最大的特定基因的鉴定将可能揭示侵袭性肿瘤行为的关键驱动因素,并有可能成为下一步临床脑膜瘤治疗方案的新型靶点。

**【利益冲突声明】:**本文不存在任何利益冲突。  
**【作者贡献声明】:**李燃负责查阅文献、撰写论文及修改论文;张万增、赵庚水参与修改论文及最后定稿。

【参考文献】

[1] LOUIS DN, PERRY A, WESSELING P, *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231–1251.

[2] GRITSCH S, BATCHELOR TT, GONZALEZ CASTRO LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system [J]. *Cancer*, 2022, 128(1): 47–58.

[3] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, *et al.* The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803–820.

[4] CHOUDHURY A, MAGILL ST, EATON CD, *et al.* Meningioma DNA methylation groups identify biological drivers and therapeutic vulnerabilities [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(5): 649–659.

[5] MARINCEK N, RADOJEWSKI P, DUMONT RA, *et al.* Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy with 90 Y-DOTATOC and 177 Lu-DOTATOC in progressive meningioma: long-term results of a phase II clinical trial [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(2): 171–176.

[6] 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.

[7] GRAILLON T, FERRER L, SIFRE J, *et al.* Role of 3D volume growth rate for drug activity evaluation in meningioma clinical trials: the example of the CEVOREM study [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(7): 1139–1147.

[8] SHARMA R, GARG K, KATYAR V, *et al.* The role of mifepristone in the management of meningiomas: a systematic review of literature [J]. *Neurol India*, 2019, 67(3): 698–705.

[9] PISTOLESI S, BOLDRINI L, GISFREDI S, *et al.* Angiogenesis in intracranial meningiomas: immunohistochemical and molecular study: angiogenesis in meningiomas [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2004, 30(2): 118–125.

[10] KALEY TJ, WEN P, SCHIF D, *et al.* Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(1): 116–121.

[11] KALEY T, BARANI I, CHAMBERLAIN M, *et al.* Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery-and radiation-refractory meningioma: a RANO review [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(6): 829–840.

[12] NAYAK L, IWAMOTO FM, RUDNICK JD, *et al.* Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab [J]. *J Neurooncol*, 2012, 109(1): 187–193.

[13] ZENG Q, TIAN Z, GAO Q, *et al.* Effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with atypical meningiomas after gross total resection: analysis of 260 cases [J]. *World Neurosurg*, 2022, 162: e580–e586.

[14] KIM RB, FREDRICKSON VL, COULDWELL WT. Visual outcomes in sphenoidal meningioma: a 10-year experience [J]. *World Neurosurg*, 2022, 158: e726–e734.

[15] NANGARWAL B, GOSAL JS, DAS KK, *et al.* Anterior skull base



meningioma: surgical approach and complication avoidance [J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2022, 84(1): 38–50.

[16] WAGNER A, ALRAUN M, KAHLIG V, *et al.* Surgical and functional outcome after resection of 64 petroclival meningiomas [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(18): 4517–4531.

[17] MAGILL ST, SCHWARTZ TH, COULDWELL WT, *et al.* International tuberculum sellae meningioma study: surgical outcomes and management trends [J]. Neurosurgery, 2023, 93(6): 1259–1270.

[18] PARK GO, PARK HH, YOO J, *et al.* Surgical outcomes of sphenoid wing meningioma with periorbital invasion [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2022, 65(3): 449–456.

[19] CHAMBERLAIN MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma [J]. J Neurooncol, 2012, 107(2): 315–321.

[20] LOVEN D, HARDOF R, SEVER ZB, *et al.* Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea [J]. J Neurooncol, 2020, 67(1–2): 221–226.

[21] MASON WP, GENTILI F, MACDONALD DR, *et al.* Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningiomas [J]. J Neurosurg, 2020, 97(2): 341–346.

[22] CHAMBERLAIN MC, TSAO-WEI DD, GROSHEN S. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma [J]. J Neurooncol, 2006, 78(3): 271–276.

[23] BELANGER K, UNG TH, DAMEK D, *et al.* Concomitant temozolomide plus radiotherapy for high-grade and recurrent meningioma: a retrospective chart review [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 367–372.

[24] CHAMBERLAIN MC, TSAO-WEI DD, GROSHEN S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma [J]. Neurology, 2004, 62(7): 1210–1212.

[25] CHAMBERLAIN MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas [J]. J Neurosurg, 1996, 84(5): 733–736.

[26] JOHNSON DR, KIMMEL DW, BURCH PA, *et al.* Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma [J]. Neuro Oncol, 2011, 13(5): 530–535.

[27] NORDEN AD, LIGON KL, HAMMOND SN, *et al.* Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma [J]. Neurology, 2015, 84(30): 280–286.

[28] SIM M, ARGYRIOU AA, MACI M, *et al.* Recurrent highgrade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(5): 919–923.

[29] BRASTIANOS PK, HOROWITZ PM, SANTAGATA S, *et al.* Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations [J]. Nat Genet, 2020, 45(3): 285–289.

[30] YOUNG JS, KIDWELL RL, ZHENG A, *et al.* CDK 4/6 inhibitors for the treatment of meningioma [J]. Front Oncol, 2022, 12(7): 931371.

[31] LARABA L, HILLSON L, DE GUIBERT JG, *et al.* Inhibition of YAP/TAZ-driven TEAD activity prevents growth of NF2-null schwannoma and meningioma [J]. Brain, 2023, 146(4): 1697–1713.

[32] BRASTIANOS PK, TWOHY E, GERSTNER ER, *et al.* Alliance A071401: phase II trial of FAK inhibition in meningiomas with somatic NF2 mutations [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(3): 618–628.

[33] CLARK VE, ERSON-OMAY EZ, SERIN A, *et al.* Genomic analysis of Non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO [J]. Science, 2013, 339(6123): 1077–1080.

[34] PREUSSER M, BRASTIANOS PK, MAWRIN C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(2): 106–115.

[35] SPRECKELEN NV, WALDT N, POETSCHKE R, *et al.* KLF4K-409Q-mutated meningiomas show enhanced hypoxia signaling and respond to mTORC1 inhibitor treatment [J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8(1): 41–51.

[36] ABEDALTHAGAF M, BI WL, AIZER AA, *et al.* Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma [J]. Neuro Oncol, 2016, 18(5): 649–655.

[37] SAHM F, SCHRIMPF D, STICHEL D, *et al.* DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multi-centre, retrospective analysis [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(5): 682–694.

[38] 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.

(2023-08-09 收稿, 2023-12-11 修回)