

与恶性脑膜瘤预后相关的生物学标记及其分子靶向治疗的研究进展

孔祥溢 关 健 刘 阳 杨 义 李永宁 马文斌 王任直

摘要 WHO II、III级脑膜瘤又被称为恶性脑膜瘤,以高侵袭性、迅速复发性和非典型性为突出特点。目前有研究发现某些染色体异常(如1p缺失、17q23扩增等)、细胞信号转导通路的异常与其恶性程度有关,但具体分子生物学机制仍不明。恶性脑膜瘤预后因素包括手术切除程度、是否接受放疗、Ki-67/MIB-1指数、P53表达程度和端粒酶活性等。本文综述了近几年与恶性脑膜瘤预后相关的生物学标记及其分子靶向治疗的研究进展,并简要探讨其机制,为今后更深入的探索提供参考。

关键词 恶性脑膜瘤 预后 分子标记 靶向治疗

中图分类号 R739.41

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.002

脑膜瘤是颅内仅次于胶质瘤的第2常见的肿瘤,起源于蛛网膜帽状细胞。根据世界卫生组织(WHO)CNS分类,恶性脑膜瘤是脑膜瘤中的一类,呈高侵袭性和高血管生成性,对传统的治疗方法如手术、放疗、化疗等均不敏感。与良性脑膜瘤不同,恶性脑膜瘤组织细胞呈现明显的非典型性和间变性,显示出更复杂的核型和侵袭性特点。虽然有研究发现某些染色体的变异与脑膜瘤的恶性程度有关,但其中以特异性基因变异为基础的分子生物学机制仍不甚明了。恶性脑膜瘤以高侵袭性、迅速复发性、局部浸润性、非典型的组织学表型及高有丝分裂指数为突出特点。潜在的预后因素包括手术切除程度、是否接受一般放疗或立体定向放疗、Ki-67/MIB-1标记指数、P53过表达、S期瘤细胞比例、端粒酶活性及众多的基因表达谱。近来,越来越多的预后因素和信号转导通路中的分子标志物被广泛研究,本文予以综述,以帮助探索恶性脑膜瘤的分子靶向治疗新方法。

一、恶性脑膜瘤的染色体异常

WHO将脑膜瘤分为良性(I级)、不典型性(II级)和间变性(III级),分别占所有脑膜瘤的80%、15%~20%和1%~3%^[1]。其中WHO II、III级脑膜瘤又被称为恶性脑膜瘤。良性脑膜瘤除了可有22号染色体的丢失外,一般很少有染色体异常。而恶性脑膜瘤则表现出更多的基因异常,如1p、10q、14q等的

丢失。Mawrin等^[2]研究发现,恶性脑膜瘤的遗传学特征是1q、9q、12q、15q、17q和20q的复制,其中间变性脑膜瘤尚有染色体17q23的大量扩增。

染色体1p的缺失是恶性脑膜瘤中第2常见的染色体异常,且常可提示较高的复发率^[3]。有研究者统计1p正常的脑膜瘤中仅4.3%复发,故1p缺失可能是恶性脑膜瘤的潜在预后因素。Simon等提出1p、10q和9p的杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)亦与复发关系密切。14q或9p的丢失在间变性脑膜瘤(III级)中较常见,往往提示预后不良。其中,9p的异常往往伴随p14ARF(编码p14)、CDKN2B/p15ARF(编码p15)和CDKN2A/p16INK4a(编码p16)的突变或缺失,提示预后不良^[2]。

二、异常信号转导通路

恶性脑膜瘤的发生常伴随某些细胞信号转导通路的改变。如端粒酶的激活不仅在恶性脑膜瘤中非常常见,而且与较高的复发率有密切关系^[1,4]。间变性脑膜瘤的特征性分子遗传学表现为p16INK4a、p15INK4b和p14ARF的联合缺失或突变,这些异常会直接影响视网膜母细胞瘤蛋白(pRB)依赖性和p53依赖性信号通路的正常运作^[1,5]。Choy等^[1]提出Hedgehog信号通路靶基因如IGF2和SPP1等的异常激活强烈提示恶性脑膜瘤的高侵袭性。HES1(Hairy-enhancer of split)的表达几乎出现在所有脑膜瘤细胞,可提高Notch1和Notch2信号通路的活性。而锯齿状配体TLE2和TLE3作为辅阻遏物分裂家族中的groucho/transducin样增强子,可调控HES1的活性。研究发现,在恶性脑膜瘤患者,该配体的表达特

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院神经外科

通讯作者:杨义,教授,主任医师,电子信箱:yangyipumch@sina.com

异性失调^[1, 6]。这提示 TLE3/HES1 可能是恶性脑膜瘤侵袭性的重要提示因素。其他异常的信号通路包括 Wnt 通路、PI₃K/Akt 通路等。Perry 等^[7]发现恶性脑膜瘤细胞中常有 Wnt 信号通路的关闭和 β - 连环蛋白向细胞核移位的增加。Mawrin 等^[8]指出恶性脑膜瘤侵袭性生长的特点与 PI₃K/Akt 信号通路的激活有关，并且常伴随磷酸化 Akt 的高水平表达。

三、预后因素

恶性脑膜瘤以高侵袭性、迅速复发性、局部浸润性、非典型的组织学外观及高有丝分裂指数为突出特点^[9]。潜在的预后因素包括手术切除程度、是否接受一般放疗或立体定向放疗、Ki - 67/MIB - 1 标记指数、P53 过表达、S 期瘤细胞比例、端粒酶活性及众多的基因表达谱。在众多研究中，肿瘤直径和切除程度与预后的关系最明确。对于完全切除的患者，脑膜瘤的 10 年复发率为 10% ~ 30%，而部分切除患者的 10 年复发率则高达 61%^[10, 11]。在一项以 199 位高级别脑膜瘤患者为样本的多中心回顾性研究中，对Ⅱ级脑膜瘤的分析提示对于年龄 60 岁患者，接受 Simpson I 级切除手术治疗的总体生存期明显延长。而年龄 60 岁或者接受放射治疗的Ⅲ级脑膜瘤患者，如果接受全切除术，其总生存期也获得延长^[12]。可见，手术切除范围是影响恶性脑膜瘤患者预后的最重要因素，提示应在保证安全的前提下尽大范围地切除肿物，以降低其术后复发率和病死率^[13, 14]。然而，对于Ⅲ级脑膜瘤患者，因其常在短时间内多灶性复发，反复手术切除尚有争议。

Sughrue 等^[15]发现无论切除程度如何，对于海绵窦脑膜瘤 (cavernous sinus meningiomas, CSM)，手术切除同立体定向放疗 (stereo - tactic radiosurgery, SRS) 的联合应用比单纯手术治疗可更明显得改善预后，降低术后复发率。Sughrue 等^[15]在一项样本量为 2065 的 CSM 预后分析中发现，仅接受 SRS 的 CSM 患者复发率为 3.2%，而仅接受手术治疗(不论切除程度如何)的复发率为大约为 11%。Hug 等研究报道正规、大剂量的放射治疗可显著改善恶性脑膜瘤的局部复发率。这更加证明放疗在恶性脑膜瘤治疗中的重要性。

Ki - 67/MIB - 1 标记指数的增高同样也与脑膜瘤级别及复发风险密切相关。平均 Ki - 67/MIB - 1 标记指数在 I 级、Ⅱ 级、Ⅲ 级脑膜瘤中的表达比例分别约为 3%、8% 和 17%^[16, 17]。Yang 等^[17]认为 Ki - 67/MIB - 1 标记指数 >4% 的脑膜瘤具有较高的复发

风险。Maillo 等对 105 例脑膜瘤患者分析，发现如果肿瘤细胞中有超过 1.8% 处于细胞分裂周期中的 S 期，则其很有可能具有高侵袭性和低肿瘤无进展期。Leuenroth 等进一步发现端粒酶活性及 hTERT mRNA 在间变性、恶性和复发性脑膜瘤中表达上调，而在良性脑膜瘤中则表达很低或缺失。一项对 446 例接受完整手术切除治疗的脑膜瘤患者进行活检的研究发现，在 27 例复发性脑膜瘤中有 26 例 hTERT 蛋白表达阳性。核 hTERT 标记指数在非复发性脑膜瘤的表达比例为 3%，在复发性脑膜瘤中为 16.3%^[18]。

在过去人们认为，表皮生长因子 (EGFR) 的过表达可以造成肿瘤细胞的生长优势，而近来研究表明 EGFR 的高免疫反应性在非典型性脑膜瘤患者中提示较长的生存期。基于这一发现，Smith 等^[19]认为 EGFR 低水平表达的恶性脑膜瘤患者，尚存在其他刺激瘤细胞增殖的机制。一组来自 Wernicke 的数据显示在良性和非典型性脑膜瘤中 EGFR 表达水平明显高于间变性脑膜瘤^[20]。综合来看，EGFR 的低表达或缺失提示脑膜瘤的恶性程度较高和预后不良^[19, 20]。然而，其他生长因子如 PDGF - BB 和 TGF - α 等的表达水平则与肿瘤的恶性程度呈正相关^[1, 7, 21]。

SEMA3A (Semaphorin3A) 是肿瘤血管生成的负调控因子。微血管密度 (MVD) 是衡量肿瘤血管生成的重要指标之一^[22]。较高的 MVD 往往和较短的肿瘤患者总体生存期和无复发期关系密切^[22, 23]。此外，VEGF/SEMA3A 比例升高往往提示恶性脑膜瘤的复发率、扩增指数和组织病理学级别均较高^[22]。

四、分子靶向治疗

对于恶性脑膜瘤，传统的手术切除、放疗、化疗等治疗方法往往疗效不显著，而近来分子靶向治疗为恶性脑膜瘤的治疗提供了新思路。

1. 生长因子：血小板衍生生长因子受体 (platelet - derived growth factor receptors, PDGFR) 可驱动多种肿瘤细胞的增殖。研究发现，恶性脑膜瘤高水平表达 PDGF - AA、PDGF - BB 和 PDGF - β 受体，这提示自分泌信号回路可能是脑膜瘤细胞不断增殖和生长的分子生物学机制。这些受体的高水平表达在非典型性和恶性脑膜瘤患者中尤为突出。

有研究发现在恶性脑膜瘤细胞中，PDGF - BB 的增多可刺激其增殖并激活 MAP 激酶和 c - fos 蛋白，而此类肿瘤细胞的增殖可被 PDGF - BB 抗体抑制。而 Wen 等^[24]在一项Ⅱ期临床研究中证实，PDGF - α/PDGFB - β 受体抑制剂甲磺酸伊马替尼对于抑制恶

性脑膜瘤生长的效果并不明显甚至没有影像学方面的改变。一项最近的体外研究显示,甲磺酸伊马替尼与蛋白酶抑制剂那非那韦的联合应用在抑制肿瘤细胞增殖和促进凋亡方面表现出协同效应^[25]。伊马替尼与羟基脲的联用效应近来也在Ⅱ期临床试验中深入研究。其他近来被广泛研究的PDGFR抑制物尚有坦度替尼、达沙替尼、尼罗替、舒尼替尼和CHIR 265。其中,坦度替尼可阻滞PDGFR-β;舒尼替尼则不仅阻滞PDGFR-α/β,还可阻滞血管内皮生长因子受体(VEGFR)、c-kit;CHIR 265则特异性抑制VEGFR、c-kit和Raf。由于这类药物常常作用于多个分子靶点,因此推测其治疗效果比单一靶点药物显著。

VEGF可促进肿瘤血管生成,研究表明Ⅲ级脑膜瘤中VEGF的表达量是良性脑膜瘤的10倍,而抑制VEGF或竞争性结合VEGFR可明显抑制恶性脑膜瘤的发展^[1,3]。贝伐单抗作为一种VEGF抗体,其在脑恶性肿瘤中的应用可明确改善预后^[26]。Puchner等^[27]发现脑膜瘤患者应用贝伐单抗15个月后,其平均肿瘤体积减小约22%,而VEGF/VEGFR抑制剂亦能减轻瘤周水肿,进而降低病死率。

2. 干扰素-α的应用:Laurendeau等^[4]研究发现,重组干扰素-α可在体外抑制脑膜瘤的生长,并指出干扰素-α是治疗复发性恶性脑膜瘤的有效药物。在一项早期的临床试验中,复发脑膜瘤、不可切除脑膜瘤和恶性脑膜瘤患者接受干扰素-α-2B的治疗,6例中有4例保持肿块体积不增大,1例出现瘤体轻度缩小。尚有研究显示应用干扰素-α的12例恶性脑膜瘤患者中有9例将肿瘤无进展期延长到8年以上;他们肯定了PET扫描在决定干扰素-α使用剂量和评估长期疗效方面的作用。

3. 激素受体:早年有研究显示孕激素受体(PR)虽仅存在于少部分脑膜瘤细胞中,但其阳性是提示预后良好的可靠因素。PR的表达水平与脑膜瘤级别、复发率、细胞有丝分裂指数呈明显负相关。但也有学者发现,PR阳性与脑膜瘤高发生率有关,尤其是男性患者。该发现启示PR拮抗剂可作为恶性脑膜瘤的治疗药物进行开发。然而,PR拮抗剂米非司酮(RU-486)的临床应用并未带来更好的治疗效果。这可能是因为随着脑膜瘤恶性程度和增殖指数的提高,其PR表达量减少所致^[28]。

雌激素受体在恶性脑膜瘤中的作用和利用价值近来也被广泛探索。一项给予难治性脑膜瘤患者以雌激素受体拮抗剂他莫昔芬治疗的研究显示,该药物

仅对少数患者起作用,且不明显。因此,雌激素受体可能不是恶性脑膜瘤的理想治疗靶点,因为在脑膜瘤细胞表面,其表达量非常少,而且雌激素拮抗药物的应用并没有使恶性脑膜瘤患者明显受益。

由于生长激素(GH)与肢端肥大症发生率间的密切关系,近来GH对于肿瘤发生的作用被广泛研究。聚乙二醇化GH类似物培维索孟,作为GH受体的竞争性抑制剂,已被证明能够抑制裸鼠脑膜瘤移植瘤的生长。然而,培维索孟是否也能在人体产生类似的疗效尚不清楚。

有研究者统计,约有90%的脑膜瘤患者生长抑素受体阳性,尤其是脑膜瘤sst2A亚型。然而,对生长抑素在脑膜瘤患者应用的研究相当复杂,学术界意见尚不统一,它们在脑膜瘤病因中的潜在作用更有争议。Arena等在体外实验中证实生长抑素可抑制脑膜瘤细胞的增殖和生长,但也有研究者发现其促进脑膜瘤细胞扩增。虽然有证据提示奥曲肽可抑制人体脑膜瘤进展,但该结论由于缺乏足够深入的研究尚难以较好地解释。在一项试验性研究中,16名有复发性脑膜瘤的患者接受了注射生长抑素缓释剂的治疗,结果为6个月的无进展生存率(PFS)达到44%,这在目前所有复发性脑膜瘤类似治疗方略中是比例最高的,而且几乎未见不良反应。帕瑞肽(SOM230)是一种新的生长抑素类似物,与奥曲肽相比,具有更高的亲和力(亚型1、3、5)和更宽的受体谱(亚型1、2、3、5)。目前NCT正在开展一项关于帕瑞肽的多中心Ⅱ期临床试验,调查并随访复发性或进展性脑膜瘤患者,以进一步明确帕瑞肽的疗效,该研究预计会在2014年底完成^[29]。

五、展望

绝大部分脑膜瘤呈良性,进展缓慢,然而恶性脑膜瘤作为其中的一类具有高度侵袭性和传统治疗方法效果差的特点。因此,基于最新研究结论提示的预后因素,寻找新的靶向治疗方法迫在眉睫。这不仅有助于更准确地评价预后,而且对选择最优化的治疗方案大有裨益。传统的预后因素如肿瘤直径、手术切除范围、年龄、肿瘤级别等已经被广泛认识,而与恶性脑膜瘤预后相关的分子水平的异常则需要进一步阐明,这包括染色体变异,基因突变、缺失或扩增以及细胞信号转导通路的异常调节等。另外,针对多种相关生长因子受体的分子靶向治疗在恶性脑膜瘤现代治疗领域有着广阔的前景,也应引起足够的重视。

参考文献

- 1 Choy W, Kim W, Nagasawa D, et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments [J]. Neurosurg Focus, 2011, 30(5):E6.
- 2 Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas [J]. J Neurooncol, 2010, 99(3):379–391.
- 3 Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2004, 63(4):275–286.
- 4 Laurendeau I, Ferrer M, Garrido D, et al. Gene expression profiling of the hedgehog signaling pathway in human meningiomas [J]. Mol Med, 2010, 16(7–8):262–270.
- 5 Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(12):1045–1054.
- 6 Baia GS, Stifani S, Kimura ET, et al. Notch activation is associated with tetraploidy and enhanced chromosomal instability in meningiomas [J]. Neoplasia, 2008, 10(6):604–612.
- 7 Perry A, Gutmann DH, Reifenberger G. Molecular pathogenesis of meningiomas [J]. J Neurooncol, 2004, 70(2):183–202.
- 8 Mawrin C, Sasse T, Kirches E, et al. Different activation of mitogen-activated protein kinase and Akt signaling is associated with aggressive phenotype of human meningiomas [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(11):4074–4082.
- 9 Loussouarn D, Brunon J, Avet-Loiseau H, et al. Prognostic value of HER2 expression in meningiomas: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study [J]. Hum Pathol, 2006, 37(4):415–421.
- 10 Alexandru D, Glantz MJ, Kim L, et al. Pulmonary metastases in patients with recurrent, treatment-resistant meningioma: prognosis and identification by ¹¹¹Indium-octreotide imaging [J]. Cancer, 2011, 117(19):4506–4511.
- 11 Ohta M, Iwaki T, Kitamoto T, et al. MIB1 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.
- 12 Durand A, Labrousse F, Jouvet A, et al. WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors [J]. J Neurooncol, 2009, 95(3):367–375.
- 13 Marcus HJ, Price SJ, Wilby M, et al. Radiotherapy as an adjuvant in the management of intracranial meningiomas: are we practising evidence-based medicine? [J]. Br J Neurosurg, 2008, 22(4):520–528.
- 14 Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, et al. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(5):1388–1393.
- 15 Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, et al. Factors affecting outcome following treatment of patients with cavernous sinus meningiomas [J]. J Neurosurg, 2010, 113(5):1087–1092.
- 16 Abry E, Thomassen IO, Salvesen OO, et al. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study [J]. Pathol Res Pract, 2010, 206(12):810–815.
- 17 Yang SY, Park CK, Park SH, et al. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(5):574–580.
- 18 Maes L, Lippens E, Kalala JP, et al. The hTERT-protein and Ki-67 labelling index in recurrent and non-recurrent meningiomas [J]. Cell Prolif, 2005, 38(1):3–12.
- 19 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.
- 20 Wernicke AG, Dicker AP, Whiton M, et al. Assessment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) expression in human meningioma [J]. Radiat Oncol, 2010, 5:46.
- 21 Johnson MD, Okedli E, Woodard A, et al. Evidence for phosphatidylinositol 3-kinase-Akt-p7S6K pathway activation and transduction of mitogenic signals by platelet-derived growth factor in meningioma cells [J]. J Neurosurg, 2002, 97(3):668–675.
- 22 Barresi V, Tuccari G. Increased ratio of vascular endothelial growth factor to semaphorin3A is a negative prognostic factor in human meningiomas [J]. Neuropathology, 2010, 30:537–546.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Gupta V, Samuleson CG, Su S, et al. Nelfinavir potentiation of imatinib cytotoxicity in meningioma cells via survivin inhibition [J]. Neurosurg Focus, 2007, 23(4):E9.
- 26 Goutagny S, Raymond E, Sterkers O, et al. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab [J]. Ann Oncol, 2011, 22(4):990–991.
- 27 Puchner MJ, Hans VH, Harati A, et al. Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma [J]. Ann Oncol, 2010, 21(12):2445–2446.
- 28 Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma [J]. Cancer Invest, 2006, 24(8):727–733.
- 29 Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile [J]. Eur J Endocrinol, 2002, 146(5):707–716.

(收稿日期:2014-07-01)

(修回日期:2014-07-28)