



电子、语音版

·论著·

## 非NF2突变型颅底脑膜瘤临床病理特点分析

黄冠又<sup>1</sup>, 郝淑煜<sup>2</sup>, 冯洁<sup>3</sup>, 王亮<sup>2</sup>, 张力伟<sup>2</sup>, 张俊廷<sup>2</sup>, 吴震<sup>2</sup>

1. 贵阳市第二人民医院神经外科, 贵州 贵阳 550081

2. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070

3. 首都医科大学北京市神经外科研究所, 北京 100070

**摘要:**目的 探讨非NF2基因突变AKT1(E17K)、SMO(L412F)、KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)型颅底脑膜瘤的临床病理特点。

**方法** 收集92例颅底脑膜瘤患者的临床病理资料,并对所有脑膜瘤样本进行Sanger基因测序,检测4个非NF2点突变:AKT1(E17K)、SMO(L412F)、KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)。**结果** 92例颅底脑膜瘤中共检测出24例非NF2突变型脑膜瘤,1例为WHO 2级(非典型性),23例为WHO 1级。其中,AKT1(E17K)突变7例,SMO(L412F)突变7例,KLF4(K409Q)突变8例,TRAF7(G536S)突变2例。AKT1(E17K)、SMO(L412F)和KLF4(K409Q)突变型多为脑膜上皮型和过渡型,KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)突变型主要为分泌型。KLF4(K409Q)突变型和TRAF7(G536S)突变型的肿瘤体积较小。较小的肿瘤体积对于预测KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)突变型脑膜瘤有一定特异性和敏感性(AUC分别为0.784和0.955),差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。AKT1(E17K)、SMO(L412F)和TRAF7(G536S)突变型多好发于颅底中线。KLF4(K409Q)突变型肿瘤多位于颅内右侧,其中4例(50%)位于岩斜区。**结论** 非NF2基因突变脑膜瘤多好发于颅底中线处,病理级别多为WHO 1级,AKT1(E17K)和SMO(L412F)突变型病理亚型多为脑膜上皮型和过渡型,分泌型多见于KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)突变型。KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)突变型肿瘤体积相对较小。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 40–45]

**关键词:**脑膜瘤;颅底;基因突变;AKT1;KLF4;SMO;TRAF7

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.008

### Clinicopathological features of non-NF2-mutant skull base meningiomas

HUANG Guan-You<sup>1</sup>, HAO Shu-Yu<sup>2</sup>, FENG Jie<sup>3</sup>, WANG Liang<sup>2</sup>, ZHANG Li-Wei<sup>2</sup>, ZHANG Jun-Ting<sup>2</sup>, WU Zhen<sup>2</sup>

1. Department of Neurosurgery, The Second People's Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550081, China

2. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

3. The Beijing Neurosurgery Institution, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: WU Zhen, Email: wuzhen1966@aliyun.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinicopathological features of four non-NF2-mutant types of skull base meningiomas, i.e., AKT1 (E17K), SMO (L412F), KLF4 (K409Q), and TRAF7 (G536S). **Methods** The clinicopathological data were collected from 92 patients with skull base meningiomas, and Sanger sequencing was performed for all meningioma samples to detect the mutations in AKT1 (E17K), SMO (L412F), KLF4 (K409Q), and TRAF7 (G536S). **Results** Among the 92 cases of skull base meningiomas, there were 24 cases of non-NF2-mutant meningiomas, among which there was 1 case of WHO grade 2 (atypical) meningiomas and 23 cases of WHO grade 1 meningiomas. Among the 24 cases of non-NF2-mutant meningiomas, 7 had AKT1 (E17K) mutation, 7 had SMO (L412F) mutation, 8 had KLF4 (K409Q) mutation, and 2 had TRAF7 (G536S) mutation. AKT1 (E17K), SMO (L412F), and KLF4 (K409Q) mutations were more

基金项目:国家自然科学基金(81672506,81872052);贵州省卫健委科学技术基金(gzwbkj2022-348)。

收稿日期:2022-03-17;修回日期:2022-11-03

作者简介:黄冠又(1982—),男,副主任医师,医学博士,研究方向为颅脑肿瘤的基础和临床。

通信作者:吴震(1966—),男,主任医师,医学博士,主要研究方向为颅底及脑干肿瘤基础和临床,Email: wuzhen1966@aliyun.com。

common in meningeothelial and transitional types, while KLF4 (K409Q) and TRAF7 (G536S) mutations were mainly observed in secretory meningiomas. Meningiomas with KLF4 (K409Q) and TRAF7 (G536S) mutations had a relatively small tumor volume, and when the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to calculate the area under the ROC curve (AUC) and evaluate the value of tumor volume in predicting non-NF2-mutant skull base meningiomas, the results showed that a relatively low tumor volume had certain sensitivity and specificity in predicting meningiomas with KLF4 (K409Q) and TRAF7 (G536S) mutations, with an AUC of 0.784 and 0.955, respectively ( $P < 0.05$ ). Meningiomas with AKT1 (E17K), SMO (L412F), and TRAF7 (G536S) mutations were mainly located at the midline of the skull base, while meningiomas with KLF4 (K409Q) mutation were mainly observed in the right side of the brain, with meningiomas located in the petroclival region in 4 cases (50%). **Conclusions** Non-NF2-mutant meningiomas are mainly located at the midline of the skull base and have a pathological grade of WHO grade 1. AKT1 (E17K) and SMO (L412F) mutations are more common in meningeothelial and transitional types, while KLF4 (K409Q) and TRAF7 (G536S) mutations are mainly observed in secretory meningiomas. Meningiomas with KLF4 (K409Q) and TRAF7 (G536S) mutations tend to have a relatively small tumor volume. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 40–45]

**Keywords:** meningiomas; skull base; gene mutation; AKT1; KLF4; SMO; TRAF7

脑膜瘤属于典型的轴外肿瘤,但部分WHO I级脑膜瘤具有类似于非典型脑膜瘤侵袭性的特点,有复发倾向,除了手术治疗,还需继续探索其他治疗手段<sup>[1-2]</sup>。随着基因测序技术的广泛开展,我们对脑膜瘤的遗传学特征有了进一步了解。深入研究脑膜瘤表观遗传学特点将有助于认识肿瘤形成、进展和复发的原因,为探索脑膜瘤的靶向治疗提供依据。

近年来,随着脑膜瘤分子遗传学研究进展,临床已陆续发现其他非NF2基因突变(如AKT1、SMO、KLF4、TRAF7、POLR2A等)<sup>[3-4]</sup>,并且脑膜瘤发病部位的不同,其遗传学改变也不同,表明非NF2基因变异可能对脑膜瘤的临床表型甚至治疗方式产生一定的影响<sup>[1,3]</sup>。本文结合文献对24例非NF2突变型颅底脑膜瘤的临床病理特征进行分析和总结。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年10月—2018年1月在首都医科大学附属北京天坛医院神经外科手术治疗并经组织病理确诊为脑膜瘤患者的肿瘤标本共92例,均为颅底脑膜瘤。其中,男21例,女71例;年龄16~78岁。本组所有病例均有完整的临床影像和病理资料,包括年龄、性别、Simpson分级、卡诺夫斯凯计分(Kanofsky performance score, KPS)评分、WHO病理分级、肿瘤病理类型及影像资料等。分别对应收集上述脑膜瘤冷冻标本92例,术中采用液氮快速冷冻采集,并置于-80℃冰箱保存。病理学诊断及肿瘤分级根据最新版中枢神经系统肿瘤WHO 2021版分类诊断标准<sup>[5]</sup>。所有受试者均签署知情同意书,本研究得到了首都医科大学附属北京天坛医院医学伦理委员会的批准,本研究方案符合《赫尔辛基宣言》。

### 1.2 组织样品DNA提取

按照组织DNA提取试剂盒(QIAamp DNA Mini Kit, 购自美国QIAGEN公司)使用说明书对92例颅底脑膜瘤肿瘤组织样本进行DNA提取,并将纯度合格的DNA样本置于-20℃冰箱冷藏备用。

### 1.3 引物设计

参照文献中关于脑膜瘤4个常见的非NF2突变基因(AKT1、SMO、KLF4和TRAF7)的突变位点<sup>[3-4]</sup>,在基因序列数据库上查找所要检测的目的基因序列,使用在线引物设计软件Primer 3分别设计出针对以上4个基因的引物,由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。AKT1 (E17K) (c.49G>A), SMO (L412F) (c.1234C>T), KLF4 (K409Q) (c.1225A>C)和TRAF7 (G536S) (c.1606G>A)。引物序列和片段大小见表1。

### 1.4 PCR反应及Sanger测序

PCR反应体系:DNA模板1 μL,上、下游引物各0.5 μL, dNTP 0.5 μL, Taq DNA聚合酶0.2 μL, Taq Buffer 2.5 μL, 余用ddH<sub>2</sub>O补足至20 μL。PCR反应程序:95℃预变性3 min;94℃变性30 s, 58℃退火30 s, 72℃延伸30~60 s, 35个循环;循环完成后72℃延伸10 min。扩增产物在1.5%琼脂糖凝胶电泳检测。PCR产物纯化后在ABI PRISM 3730XL测序仪上进行正反向测序,由生工生物工程(上海)股份有限公司完成。

### 1.5 统计学方法

应用SPSS 20.0软件进行统计学处理。正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间两两比较采用LSD-*t*检验。采用R统计软件(3.6.3)中ROC和ggplot2包进行可视化分析,应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)评估肿瘤体积对非NF2突变脑膜瘤的预测作用,以

表1 非NF2突变基因引物序列和片段大小

基因	突变位点	引物序列(5'→3')	片段大小/bp
AKT1	E17K	正向 CTAAGAAACAGCTCCCGTACC	393
		反向 CTTGCCAGCCCAGGACTT	
SMO	L412F	正向 AGTAACCCACCTTCTGTCCCAC	327
		反向 CACGGTGTTCCTCTGCCTA	
KLF4	K409Q	正向 AGAGGAGCCCAAGCCAAAG	312
		反向 GGAGATCAAGGCGATAGACTGC	
TRAF7	G536S	正向 GTACGGGTGGAGGCTGTGC	301
		反向 GAAGGTAGGAACAGGGCAGAT	

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Sanger 基因测序结果

92例颅底脑膜瘤4个突变位点进行Sanger测序,共检测出24例非NF2突变型脑膜瘤。测序结果如下:AKT1(E17K)突变7例(7.6%),SMO(L412F)突变7例(7.6%),KLF4(K409Q)突变8例(8.7%),TRAF7(G536S)突变2例(2.1%)。

### 2.2 非NF2突变型脑膜瘤临床病理特征

24例非NF2突变型脑膜瘤患者。其中,男3例,女21例;平均年龄(52.6±9.6)岁;7例(7/24,29.2%)位于颅底中线处,其中AKT1(E17K)有2例(2/7,28.6%)位于前颅底、SMO(L412F)有4例(4/7,57.1%)位于嗅沟和TRAF7(G536S)有1例(1/2,50.0%)位于床突。KLF4(K409Q)突变型脑膜瘤主要位于颅内右侧,有4例(4/8,50.0%)位于岩斜区,其余4例位于前颅底、中颅底和床突等部位。

7例AKT1(E17K)突变脑膜瘤中,仅1例WHO 2级(非典型性),其他非NF2突变型脑膜瘤未见WHO 2和3级。在病理亚型上,AKT1(E17K)、SMO(L412F)和KLF4

(K409Q)突变型多为脑膜上皮型和过渡型,分泌型仅见于KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)突变型,分别有3和1例。肿瘤钙化上,7例SMO(L412F)突变型钙化者有3例(42.9%)。见表2。

### 2.3 非NF2突变型脑膜瘤肿瘤体积特点

AKT1(E17K)和SMO(L412F)突变型肿瘤平均体积分别为(30.8±40.9)和(39.5±53.3)cm<sup>3</sup>,均大于KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)突变型(表2)。KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)突变型肿瘤体积普遍较小,平均体积分别为(6.9±5.4)和(2.4±1.1)cm<sup>3</sup>。经组间LSD-t检验比较,KLF4(K409Q)与SMO(L412F)突变型肿瘤体积比较,差异有统计学意义( $t=2.549$ ,  $P=0.013$ )。KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)的ROC曲线下面积(AUC)大于0.7(AUC分别为0.784和0.955),表明脑膜瘤中体积较小的肿瘤可能对于预测KLF4(K409Q)和TRAF7(G536S)突变型,有一定特异性和敏感性( $P < 0.05$ )。而AKT1(E17K)和SMO(L412F)的AUC均小于0.7,特异性和敏感性较差。见图1。

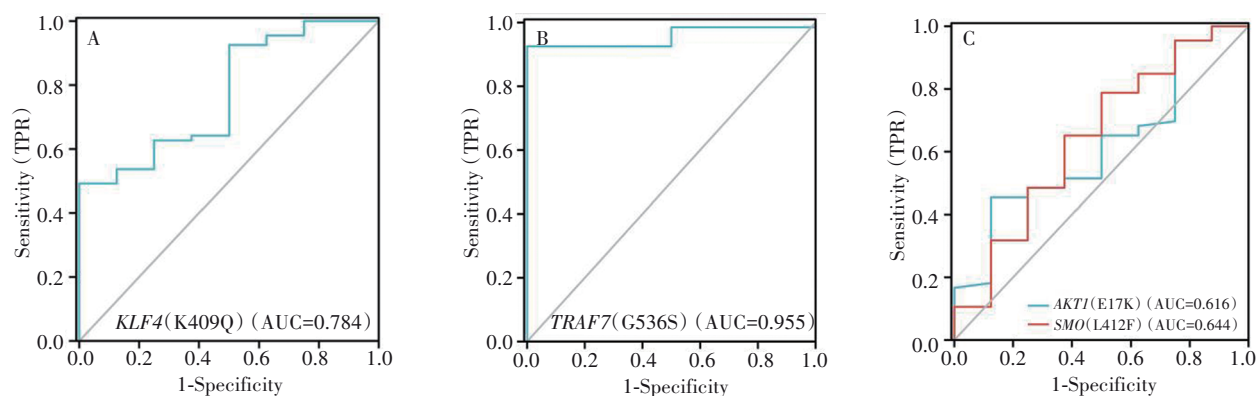


图1 ROC曲线预测肿瘤体积与非NF2突变型脑膜瘤的关系

### 2.4 非NF2突变型脑膜瘤典型病例

#### 病例1 SMO(L412F)突变脑膜瘤

患者女,55岁,患者因“头痛、头昏伴左眼视力下降1个月”就诊。头颅MRI示前颅窝底巨大类圆形等T1稍长T2信号影,边界清楚,形状不规则,增强扫描见明显均匀强化,可见脑膜尾征。双侧额叶及双侧脑室额角受压,左

侧额叶见水肿带。查体见双眼视力视野及双侧嗅觉正常。行左额颞开颅肿瘤切除术,术中见肿瘤基底位于前颅窝底、鸡冠处,肿瘤质地韧,边界清楚,色灰红,血供丰富,先电灼肿瘤基底断血供,再分块切除肿瘤,最终全切肿瘤大小约7.0 cm×6.8 cm×5.2 cm。术后患者恢复平顺,未出现视力下降、嗅觉减退,术后病理回示过渡型脑膜



表2 24例非NF2突变型脑膜瘤的病理及肿瘤特征

患者编号	年龄/岁	性别	KPS评分	肿瘤部位	肿瘤侧别	肿瘤体积/cm <sup>3</sup>	肿瘤形状	肿瘤钙化	突变类型	病理亚型	WHO分级	Simpson 分级
1	56	女	90	颈静脉孔	左	13.2	规则	否	<i>AKT1</i>	过渡型	1	I
2	54	女	90	床突	左	5.1	规则	否	<i>AKT1</i>	过渡型	1	I
3	64	女	90	嗅沟	中线	122.0	不规则	是	<i>AKT1</i>	脑膜上皮型	1	I
4	50	女	90	岩斜区	左	26.8	规则	是	<i>AKT1</i>	脑膜上皮型	1	II
5	50	女	90	蝶骨嵴	右	11.0	规则	否	<i>AKT1</i>	脑膜上皮型	2	III
6	44	女	70	中颅底	左	22.8	不规则	否	<i>AKT1</i>	脑膜上皮型	1	IV
7	42	女	90	前床突	中线	14.6	规则	否	<i>AKT1</i>	过渡型	1	I
8	69	女	90	岩斜区	右	13.7	规则	否	<i>SMO</i>	过渡型	1	I
9	54	女	90	岩斜区	左	22.8	规则	否	<i>SMO</i>	脑膜上皮型	1	I
10	52	男	90	鞍结节	中线	3.9	规则	是	<i>SMO</i>	脑膜上皮型	1	II
11	62	男	90	前颅底	左	7.3	规则	否	<i>SMO</i>	纤维型	1	I
12	46	女	90	嗅沟	中线	39.0	规则	否	<i>SMO</i>	脑膜上皮型	1	I
13	59	女	60	前颅底	中线	32.7	规则	是	<i>SMO</i>	过渡型	1	II
14	55	女	80	前颅底	中线	156.9	不规则	是	<i>SMO</i>	过渡型	1	I
15	72	男	60	桥小脑角	左	11.8	规则	否	<i>KLF4</i>	过渡型	1	I
16	53	女	80	岩斜区	右	15.2	规则	是	<i>KLF4</i>	分泌型	1	III
17	55	男	90	岩斜区	右	3.0	规则	否	<i>KLF4</i>	脑膜上皮型	1	I
18	58	女	80	岩斜区	右	3.4	规则	否	<i>KLF4</i>	过渡型	1	I
19	43	女	90	床突	左	0.9	规则	否	<i>KLF4</i>	分泌型	1	I
20	41	女	80	前颅窝	左	1.2	规则	否	<i>KLF4</i>	过渡型	1	I
21	51	女	90	中颅窝	右	10.1	规则	否	<i>KLF4</i>	纤维型	1	I
22	41	男	90	岩斜区	右	9.5	规则	是	<i>KLF4</i>	分泌型	1	I
23	40	女	80	前颅窝	左	3.2	规则	是	<i>TRAF7</i>	过渡型	1	I
24	61	男	90	床突	中线	1.6	规则	否	<i>TRAF7</i>	分泌型	1	I

注:WHO为世界卫生组织(World Health Organisation)

瘤。见图2。

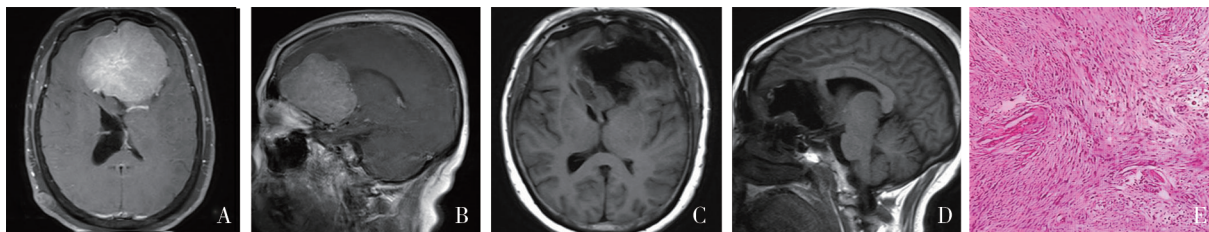
#### 病例2 *KLF4*(K409Q)突变脑膜瘤

患者女,43岁,主因“左眼视力下降8个月”就诊,头颅增强MRI示鞍上池偏左侧等信号结节影,均匀强化,边界清,最大直径约1.2 cm,邻近脑膜增厚强化,局部视交叉左侧受压,视神经形态可。眼科检查左眼视力0.8,左眼鼻上象限视野缺损。行左额底外侧入路肿瘤切除术,见肿瘤基底位于左前床突硬膜,边界清,部分肿瘤侵入视神经管内,磨开视神经管,掏出其内肿瘤,镜下全切肿瘤。切除后左侧视神经、视交叉、颈内动脉等结构保护完整。术后患者病情平稳,视力视野同术前,康复出院。病理结

果示分泌型脑膜瘤。见图3。

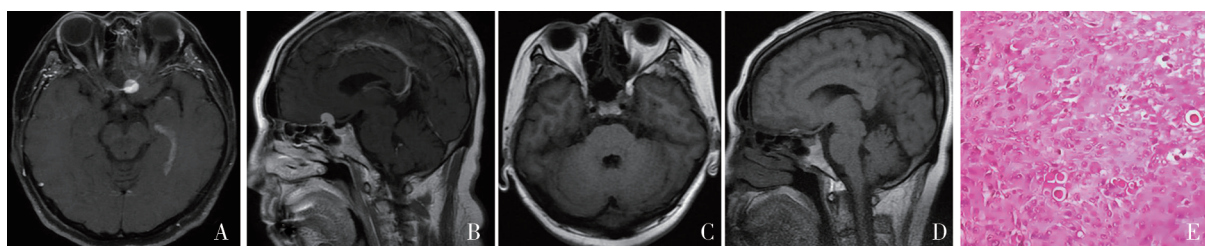
#### 3 讨论

近年来,脑膜瘤的相关基因组学研究取得较大进展,改变我们对脑膜瘤分子遗传学的理解和认识<sup>[6-8]</sup>。2016年WHO中神经系统肿瘤分类中,对15个脑膜瘤亚型中的9个亚型增加了突变基因,如*NF2*、*AKT1*、*SMO*、*KLF4*、*TRAF7*等<sup>[9]</sup>;2021年第五版WHO中枢神经系统肿瘤分类指南推荐脑膜瘤需开展*NF2*、*AKT1*、*KLF4*和*TRAF7*等基因的分子检测<sup>[5]</sup>。不断更新的指南为脑膜瘤分子诊断提供了方向和建议,通过检测脑膜瘤组织学亚型相关的分子标志物可以弥补组织学亚型参数不明时导致诊断不清



A、B:术前增强MRI扫描,见前颅窝底巨大类圆形等T1稍长T2信号影,边界清楚,形状不规则,增强扫描见明显均匀强化,可见脑膜尾征;C、D:术后增强MRI,见肿瘤全切除;E:病理结果显示过渡型脑膜瘤(HE,×100)

图2 *SMO*(L412F)突变型脑膜瘤



A、B:术前增强MRI扫描示鞍上池偏左侧等信号结节影,均匀强化,边界清楚,最大直径约1.2 cm,邻近脑膜增厚强化,局部视交叉左侧受压,视神经形态可;C、D:术后增强MRI扫描示肿瘤全切除;E:病理结果示分泌型脑膜瘤(HE,×100)

图3 *KLF4*(K409Q)突变型脑膜瘤

的弊端。这些非NF2突变基因可能会增加脑膜瘤复发风险,可作为患者预后的指标<sup>[3,10]</sup>。

研究发现,脑膜瘤发病部位不同,其遗传分子学特征也有较大差异,进而治疗方式也会相应改变<sup>[3,6,8]</sup>。如凸面脑膜瘤中常见*NF2*和*SMARCB1*基因突变,而颅底脑膜瘤中常见*AKT1*、*SMO*、*KLF4*、*TRAF7*、*POLR2A*等基因突变<sup>[3,10]</sup>。研究表明,在WHO 1级颅底脑膜瘤中,相比其他非NF2基因,*AKT1*、*SMO*、*KLF4*和*TRAF7*的基因突变率相对较高<sup>[3,11]</sup>。因此,针对本组92例颅底脑膜瘤,笔者选择这4个非NF2突变基因作为研究对象。

*AKT1*突变的脑膜瘤在肿瘤发生部位和病理类型上区别于*NF2*突变。*AKT1*突变多好发于前、中颅底,病理类型以脑膜上皮型和过渡型为主,而*NF2*突变型则好发于大脑半球,病理类型以成纤维细胞型和非典型性为主。本组7例*AKT1*(E17K)突变脑膜瘤中,脑膜上皮型4例(57.1%),过渡型3例,肿瘤均位于颅底,3例位于前颅底,2例位于中颅底,符合*AKT1*突变型肿瘤分布和病理特点。在肿瘤体积比较上,*AKT1*(E17K)突变型要大于野生型,这与Strickland等<sup>[12]</sup>研究结果不同,他们发现*AKT1*突变型脑膜瘤的肿瘤体积和肿瘤截面积均要小于野生型。研究结果的差异可能与脑膜瘤人群和病例选择不同有关。

*SMO*基因突变常见的突变位点是L412F和W535L,其突变率5%~28%,基本不与其他基因(*NF2*、*TRAF7*、*KLF4*和*AKT1*)发生共突变<sup>[3,13]</sup>,L412F突变在脑膜瘤中最常见。本组病例中,*SMO*(L412F)脑膜瘤突变率为7.6%,与另一项研究结果相似(突变率5.5%)<sup>[14]</sup>。与*AKT1*(E17K)突变型脑膜瘤类似,发生*SMO*突变的脑膜瘤肿瘤大部分位于前颅底、嗅沟,且体积相对较大,可能与Shh信号通路在调控神经系统颅面发育过程中,主要表达于神经外胚层前脑腹侧区有关<sup>[15]</sup>。有学者研究肿瘤体积较大的嗅沟脑膜瘤的发生*SMO*(L412F)突变的可能性较大,可作为判断*SMO*突变型脑膜瘤的预测指标<sup>[12]</sup>。Boetto等<sup>[16]</sup>研究发现,*SMO*(L412F)突变型脑膜瘤患者预后相对较差,肿瘤容易复发,5和10年无进展生存期均低于*AKT1*(E17K)突变型,这也提示该突变类型可能在嗅沟脑膜瘤复发起关键作用,有必要进一步研究*SMO*突变与脑膜瘤

患者临床预后的关系。

*TRAF7*基因编码凋亡前体蛋白,与多个抗凋亡分子相互作用并参与多种信号传导通路,影响细胞凋亡并促进肿瘤细胞生长<sup>[3]</sup>。转录因子Krüppel样因子4(krüppel-like factor 4, *KLF4*)是一种锌指结构蛋白转录因子,参与调节细胞分化、细胞生长和凋亡等,能将已分化的体细胞重编程为多能干细胞,与多种肿瘤的发生发展相关<sup>[17]</sup>。Reuss等<sup>[18]</sup>研究结果显示,几乎所有的分泌型脑膜瘤都检测出*TRAF7*(G536S)和*KLF4*(K409Q)基因共突变。在非分泌型脑膜瘤中,未检测到*KLF4*突变,*TRAF7*突变仅有7/89(8%)例。Clark等<sup>[3]</sup>研究发现约12%~25%的脑膜瘤存在*TRAF7*突变,该突变绝大多数(67/72)分布在WD40区域,同样近全部*KLF4*(K409Q)和*TRAF7*存在共突变,这两种共突变存在的分泌型脑膜瘤多分布于颅底中线、蝶骨嵴处,肿瘤多呈侵袭性生长,瘤周水肿显著。在本组24例非NF2突变颅底脑膜瘤中,仅检测到2例(2.2%)存在*TRAF7*(G536S)突变,突变率远低于上述报道,可能由于不同人群脑膜瘤的异质性、肿瘤部位选择和标本选取不同有关。本研究发现*KLF4*(K409Q)和*TRAF7*(G536S)两种突变型脑膜瘤相比*AKT1*(E17K)、*SMO*(L412F)突变型肿瘤体积偏小,其中体积小的肿瘤对*KLF4*(K409Q)和*TRAF7*(G536S)突变型具有一定预测意义,这与von Spreckelsen等研究结果相似<sup>[19]</sup>。研究还发现*KLF4*突变脑膜瘤有4例(4/8, 50%)位于岩斜区,这可能与*KLF4*在肿瘤细胞的异常表达,并影响多种信号转导通路有关<sup>[17]</sup>。目前还没有关于*TRAF7*和*KLF4*突变脑膜瘤的靶向治疗临床研究,随着研究深入,相信会有针对脑膜瘤相应突变位点和信号通路的靶向治疗药物出现。

颅底脑膜瘤因肿瘤位置特殊,邻近许多重要的结构,部分肿瘤可能不能完全切除,残留的肿瘤术后虽经放射治疗仍有复发可能,单纯手术、放疗已不能完全根治高侵袭性、高复发及位置深在的脑膜瘤<sup>[20]</sup>。不断发现的非NF2突变基因,正加深大家对脑膜瘤遗传学的认识,基于这些脑膜瘤的分子生物学特征,进一步探索脑膜瘤的遗传学改变,明确其驱动和靶向基因及信号通路,将促进脑膜瘤的诊治进入精准医学领域,有助于制定脑膜瘤个性

化的靶向治疗方案<sup>[21]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] OGASAWARA C, PHILBRICK BD, ADAMSON DC. Meningioma: a review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions[J]. Biomedicines, 2021, 9(3): 319.
- [2] 刘迎锋, 潘亚文, 袁国强. 良性脑膜瘤侵袭性的分子机制研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(2): 191-194.
- [3] 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.
- [4] CLARK VE, HARMANCI AS, BAI HW, et al. Recurrent somatic mutations in *POLR2A* define a distinct subset of meningiomas[J]. Nat Genet, 2016, 48(10): 1253-1259.
- [5] 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.
- [6] PREUSSER M, BRASTIANOS PK, MAWRIN C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(2): 106-115.
- [7] MIRIAN C, GRELL K, JURATLI TA, et al. Implementation of *TERT* promoter mutations improve prognostication of the WHO classification in meningioma[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2022, 48(3): e12773.
- [8] YOUNGBLOOD MW, MIYAGISHIMA DF, JIN L, et al. Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(5): 783-794.
- [9] 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.
- [10] YESİLÖZ Ü, KIRCHES E, HARTMANN C, et al. Frequent *AKT1*<sup>E17K</sup> mutations in skull base meningiomas are associated with mTOR and ERK1/2 activation and reduced time to tumor recurrence[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(8): 1088-1096.
- [11] BI WL, ABEDALTHAGAFI M, HOROWITZ P, et al. Genomic landscape of intracranial meningiomas[J]. J Neurosurg, 2016, 125(3): 525-535.
- [12] 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.
- [13] BRASTIANOS PK, HOROWITZ PM, SANTAGATA S, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic *SMO* and *AKT1* mutations[J]. Nat Genet, 2013, 45(3): 285-289.
- [14] ABEDALTHAGAFI 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.
- [15] XAVIER GM, SEPPALA M, BARRELL W, et al. Hedgehog receptor function during craniofacial development[J]. Dev Biol, 2016, 415(2): 198-215.
- [16] 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.
- [17] GHALEB AM, YANG VW. Krüppel-like factor 4 (*KLF4*): what we currently know[J]. Gene, 2017, 611: 27-37.
- [18] REUSS DE, PIRO RM, JONES DTW, et al. Secretory meningiomas are defined by combined *KLF4*<sup>K409Q</sup> and *TRAF7* mutations[J]. Acta Neuropathol, 2013, 125(3): 351-358.
- [19] VON SPRECKEISEN N, WALDT N, TIMMER M, et al. Clinical characteristics and magnetic resonance imaging - based prediction of the *KLF4*<sup>K409Q</sup> mutation in meningioma[J]. World Neurosurg, 2021, 154: e665-e670.
- [20] 何磊, 于书卿. 复发脑膜瘤治疗的新进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(3): 317-320.
- [21] 周良辅. 脑膜瘤的精准医学现状[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2021, 11(4): 193-195.

责任编辑:王荣兵