·病例报告·

伴多个基因异常的间变性脑膜瘤双肺多处转移病例报告并文献复习

古　斌[1],潘敏鸿[2],刘　宁[1*]

[1]南京医科大学第一附属医院神经外科,[2]病理科,江苏　南京　210029

[关键词]　脑膜瘤;肺转移;CDKN2A/B;PTEN;MDM2;CDK4;FGFR1
[中图分类号]　R739.45　　[文献标志码]　B　　[文章编号]　1007-4368(2023)03-438-05
doi:10.7655/NYDXBNS20230322

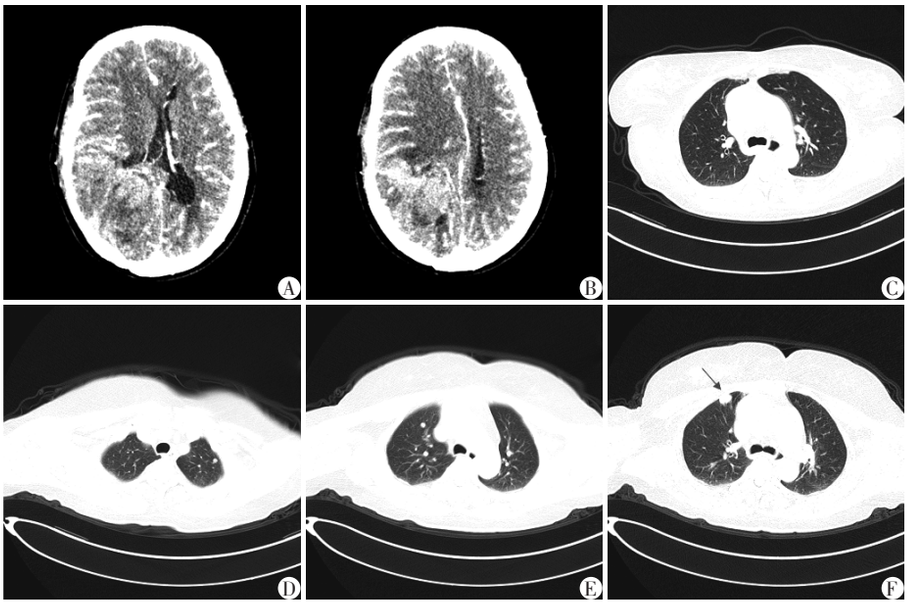
脑膜瘤是中枢神经系统的常见肿瘤,绝大部分为良性,生长缓慢,手术切除后预后较好。脑膜瘤发生肺转移临床罕见,南京医科大学第一附属医院神经外科于2021年2月收治1例复发间变脑膜瘤患者并进行手术治疗,1年后患者复查时发现双肺多处转移灶,针对转移灶进行放疗及免疫治疗效果不佳,对其脑膜瘤标本进行高通量测序后发现存在多个基因异常。现报道该病例资料和测序结果,总结临床特点并复习相关文献,以提高临床医生对该病的认识。

1　病例资料

患者女性,58岁,因"间断头晕伴恶心呕吐9 d"入院。查体:神志清,左侧肢体肌力4级,右侧肢体肌力5级,四肢活动正常。患者于1985年接受第1次脑膜瘤切除术,术后未规律复查。由于患者第1次术后颅内留置一枚金属夹,无法行核磁共振检查,故只能行头颅增强CT扫描。头颅增强CT示右侧颞枕顶部见大片软组织肿块,增强后明显强化,内见点状高密度影,右侧侧脑室受压,中线稍向左移,考虑脑膜瘤复发(图1A、B)。入院时患者胸部CT扫描未见明显异常(图1C)。排除手术禁忌证后,患者接受手术治疗,术中所见:颅骨骨瓣下方被肿瘤侵蚀,剪开硬脑膜后见硬脑膜为肿瘤基底,遂全部切除,沿肿瘤与脑组织交界面仔细分离肿瘤,肿瘤巨大,质地坚韧,色白,血供丰富,分块切除。肿瘤侵犯横窦,切除肿瘤后横窦以明胶海绵压迫止血,钛夹固定,最终实现镜下全切肿瘤,瘤腔严密止血后关颅,术中未行自体血回收。病理诊断:间变性脑膜瘤,WHO Ⅲ级(图2A)。免疫组化:GFAP(-),Olig-2(-),CD34(血管+),S-100(-),E-cadherin(-),P53(散在+),EMA(+),Ki67(灶性>75%+),SSTR2(-),STAT6(-)。

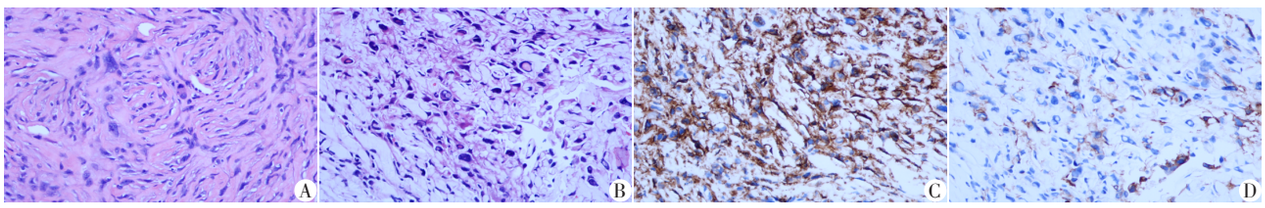
由于病理结果示恶性脑膜瘤,患者术后继续至放疗科就诊,规律行头部放疗,定期复查头颅增强CT未见肿瘤复发。但患者在术后1年内只行头部检查,未行胸部检查。术后1年时患者至门诊复诊时进行头胸CT检查,意外发现双肺出现多处结节样病灶(图1D~F),与1年前的胸部CT对比显示均为新发病灶,考虑脑膜瘤肺转移可能性大。针对肺部的转移灶,尝试放疗及卡瑞利珠单抗(PD-1抑制剂)治疗,但效果均不佳,期间动态复查胸部CT显示肺部病灶未消退,部分病灶仍有进展。数次放疗后,患者出现放射性肺损伤及肺部炎症,反复咳嗽,随后入住呼吸科,对症治疗后在CT引导下行肺结节穿刺活检。穿刺病理:转移性高级别脑膜瘤(图2B)。免疫组化(图2C、D):S-100(-),PR(-),EMA(+),SSTR2(灶+),Ki67(个别+),CD31(+/-),CD34(-),STAT6(-),CK-pan(-),CK-L(-),CK-H(-)。由于患者的肺部转移灶为多发,无法进行手术切除,针对肺部病灶的放疗及PD-1抑制剂治疗效果亦不佳,与患者及家属沟通后,决定将间变性脑膜瘤标本送高通量测序检查,期待寻求敏感的靶向药物进行治疗。测序结果示:CDK4扩增,MDM2扩增,FGFR1扩增,PTEN缺失,CDKN2A及CDKN2B缺失(图3)。同

[基金项目]　国家自然科学基金(81872058)
*通信作者(Corresponding author),E-mail:liuning0853@126.com



A、B：术前头颅增强CT扫描；C：术前胸部CT，未见明显异常；D、E、F：术后1年复查胸部CT，发现双肺多处转移灶，并对图F中箭头所指处的较大病灶进行了穿刺活检。

图1　患者头部及胸部CT



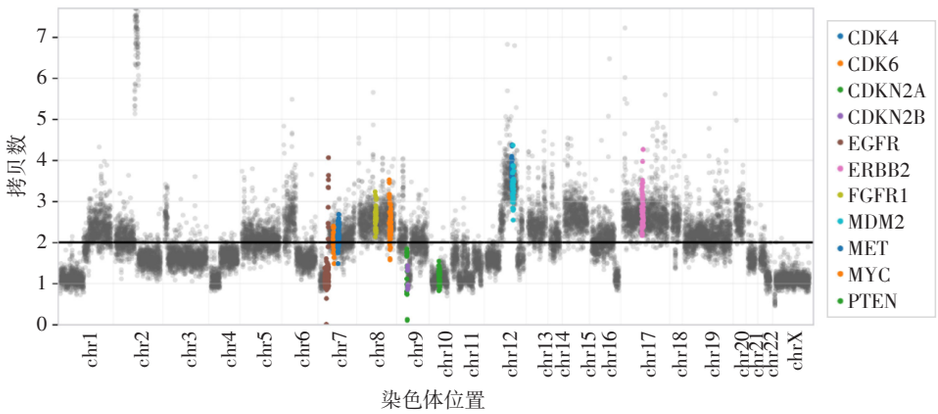
A：脑部间变性脑膜瘤病理切片(HE染色，×200)；B：肺转移灶穿刺病理切片，伴放疗后改变(HE染色，×200)；C：肺转移灶EMA免疫组化检测结果(×200)；D：肺转移灶SSTR2免疫组化检测结果(×200)。

图2　病理学检查结果

时对肿瘤样本也进行了PD-L1检测，结果示肿瘤细胞PD-L1阳性的比例＜1%。

2　讨　论

脑膜瘤为中枢神经系统的常见肿瘤，WHO根据其组织学特征和脑浸润情况将其分为3个等级：Ⅰ级(良性)、Ⅱ级(非典型)和Ⅲ级(恶性)脑膜瘤，比例分别约为94.6%、4.2%和1.2%[1]。临床罕见发生颅外转移的脑膜瘤，据报道发生率约为0.1%[1-2]。各级别的脑膜瘤均可发生颅外转移，但以高级别居



本次检测所有基因的拷贝数分布情况，每个点表示基因的一个捕获区间，彩色高亮点为重点关注的拷贝数变异的基因。

图3　对间变性脑膜瘤标本进行高通量测序的基因拷贝数分布图

多。脑膜瘤发生颅外转移最常见的部位为肺，其次为肝脏和骨骼[2-3]。2021年第5版WHO中枢神经系统肿瘤分类更新后，将CDKN2A/B的纯合缺失或TERT启动子区的突变纳入Ⅲ级脑膜瘤的诊断标准，基因异常在肿瘤中的驱动作用越来越受到重视。本病例的测序结果也显示多个基因异常，这些异常的基因在脑膜瘤的进展、复发及颅外转移中的作用值得探讨。

首先对本病例的高通量测序结果进行解读和探讨：①CDKN2A/B缺失：CDKN2A是一个经典的抑癌基因，在多种恶性肿瘤中缺失，其功能是抑制CDK4和CDK6并调节p53活性以促进细胞周期停滞。CDKN2B与CDKN2A位置相邻，功能类似。有研究对CDKN2A/B纯合缺失的脑膜瘤患者进行随访，发现其纯合缺失与脑膜瘤术后的早期复发和预后密切相关[4]。在其他恶性肿瘤如黑色素瘤、胃癌以及肺癌的研究中，CDKN2A/B缺失均被报道与肿瘤转移密切相关。其中，黑色素瘤转移的研究显示，CDKN2A的双等位基因丢失可通过BRN2激活启动黑色素瘤侵袭，促进黑色素细胞的运动和迁移能力，最终使其发生远处转移[5]。本例患者亦检测出CDKN2A/B的缺失，且在术后1年之内便发生了双肺的多处转移灶，可能存在类似的促转移机制。②PTEN缺失：PTEN基因也是一种抑癌基因，其编码的肿瘤抑制因子对于调节细胞生长、增殖、凋亡和侵袭等起到重要作用，在PI3K-AKT-mTOR信号通路中发挥负向调节作用。PTEN的磷酸化具有恢复或增强PTEN活性的潜力，从而抑制癌细胞增殖和对化疗药物的耐药性[6]。因此，此基因可以作为一个潜在的治疗靶点。③MDM2扩增：MDM2基因编码的产物可介导p53的降解，调节细胞凋亡和细胞周期。MDM2异常扩增后，细胞正常的凋亡过程受到影响，在肺癌、结肠癌和脂肪肉瘤等恶性肿瘤中已经检测到MDM2扩增。MDM2扩增和过表达能诱导恶性肿瘤对放化疗及免疫治疗产生抵抗，靶向MDM2是治疗晚期恶性肿瘤的潜在新策略[7]。本例患者肺转移灶的放疗抵抗可能与MDM2扩增密切相关，靶向MDM2的治疗可能有助于放疗的增敏。④FGFR1扩增：FGFR1基因编码的蛋白质是成纤维细胞生长因子受体家族的一员，涉及细胞增殖、迁移及分化等细胞通路的调节。FGFR1基因的扩增可导致其下游效应器通过MAPK或PI3K-mTOR信号转导通路来提高肿瘤的增殖、存活、血管生成及转移。在乳腺癌、肺癌和前列腺癌中，FGFR1的扩增被报道与肿瘤发生转移密切相关。本例患者FGFR1的扩增可能参与了肿瘤血管生成，从而更易于在转移灶中新生血管并定植存活。⑤CDK4扩增：CDK4基因编码的蛋白对细胞周期的进展很重要，在许多恶性肿瘤中都发现其异常扩增。此基因在乳腺癌中研究得比较透彻，为此已开发出靶向CDK4/6的抑制剂帕博西尼。本例患者CDK4扩增还与同时检测到的CDKN2A缺失存在联动关系，一方面CDKN2A缺失后，其编码的p16表达亦减少甚至消失，失去了对CDK4/6的抑制作用，另一方面，CDK4基因本身也扩增，使细胞周期更加不受抑制，朝着恶性结局演变。目前看来本例患者靶向CDK4的治疗非常有潜力。

本病例的测序结果发现脑膜瘤中常见的驱动基因如NF2、SMO、AKT1、TRAF7及KLF4等均未检测到异常，提示本例脑膜瘤的异常基因有其独特之处。本病例所测得的异常基因基本与细胞周期及细胞增殖密切相关，且这些基因的信号通路间存在交叉，互相促进。这一系列基因的异常可能对最终发生颅外转移起推动作用。

脑膜瘤发生颅外转移可能与既往开颅手术、肿瘤侵犯静脉窦、多次复发手术、组织学恶性相关[3,8-9]。其转移机制可以用血行转移进行初步解释，特别是侵犯静脉窦的肿瘤，脱落的肿瘤细胞经颈内静脉系统汇入上腔静脉后入右心房，随后进入肺循环，容易在肺循环的毛细血管网中定植成瘤，这也与既往文献报道的结果一致：最常见的颅外转移部位为肺。然而在临床上，侵犯静脉窦的脑膜瘤并不少见，但手术后出现颅外转移的患者却非常罕见，可能不能用简单的血行转移来解释，猜想某些基因异常在肿瘤转移的过程中也起到了推动作用，最终共同造成了颅外转移。

发生颅外转移的脑膜瘤并不一定引起明显的临床症状。一项对于164例发生远处转移的脑膜瘤的回顾性分析显示：只有约一半的转移性脑膜瘤有临床症状[3]。此外，多数脑膜瘤患者术后复查时只关注头颅的影像学检查，全身检查常常被忽略，转移灶通常是意外发现的。所以，转移性脑膜瘤的实际发生率可能被低估。肺转移性脑膜瘤（metastatic pulmonary meningioma，MPM）需要与肺原发性脑膜瘤（primary pulmonary meningioma，PPM）相鉴别，后者免疫组化检测结果符合脑膜瘤，而颅内无脑膜瘤病灶，肺上常表现为孤立的实性结节，生长缓慢，预后较好。由于PPM与MPM均为罕见病例，

影像学资料稀少,很容易与其他肺部常见肿瘤混淆,结合病理及头颅影像学检查才能明确诊断。

颅外转移的脑膜瘤临床罕见,目前关于其治疗尚无统一标准。对于孤立的转移灶,手术为首选治疗方法,完整切除后预后较好。放疗适用于不宜进行手术切除的多发转移患者。多种化疗药物如羟基脲、阿霉素、替莫唑胺等都曾被报道尝试用于脑膜瘤颅外转移患者的治疗,但只在极少部分病例中报道有效,总体来看并不能改善患者的预后[2]。目前关于转移性脑膜瘤的化疗并无标准方案,需要更多研究来提供证据。免疫检查点抑制也被尝试用于脑膜瘤治疗,据报道,有患者使用此类药物(纳武单抗、PD-1抑制剂)治疗晚期肺癌时,其同时患有的脑膜瘤亦发生消退[10]。本例患者也尝试了PD-1抑制剂的治疗,结果显示无效。此外还对肿瘤样本进行了PD-L1的检测,结果显示阴性,患者也无法受益于PD-L1抑制剂的治疗。

随着高通量测序的分子诊断越来越多地用于制定脑肿瘤患者个体化治疗方案,测序结果显示许多脑肿瘤与外周其他恶性肿瘤有相似的基因改变。于是,越来越多的研究开始尝试将一些为其他肿瘤开发的靶向药应用到有相应突变的脑肿瘤中进行分子匹配的靶向治疗,许多药物在超适应证治疗时都显示出不错的效果。在转移性脑膜瘤中,有报道使用依维莫司在伴有mTOR信号通路突变的MPM中取得了较好的疗效,病灶停止生长并且没有引起不良反应[11]。在伴有AKT1突变的MPM中使用AKT抑制剂AZD5363,肺部转移灶得到了长期控制[12]。由于血脑屏障的存在,一些靶向药在脑肿瘤的治疗中可能无法发挥全部作用,但是,发生颅外转移的脑肿瘤在使用靶向药物治疗时则不受血脑屏障的限制,根据测序结果选用相应的靶向药,可能会取得令人期待的效果。本例患者CDK4扩增数值最高,且CDKN2A/B缺失可促进下游CDK4激活,目前看来已开发上市的帕博西尼(CDK4/6抑制剂)是治疗本例患者转移灶非常有潜力的药物。在动物实验中,放疗联合帕博西尼可增强对脑膜瘤的疗效[13]。目前的临床前证据支持使用CDK4/6抑制剂如帕博西尼作为脑膜瘤患者的潜在治疗药物,这些药物也正在进行临床试验。

由于脑膜瘤发生颅外转移临床罕见,因此对于每个脑膜瘤切除术后的患者进行全身检查是不现实的。但是,当出现危险因素(①WHO分级高;②肿瘤侵犯静脉窦;③多次复发手术治疗;④检测到相关基因的异常)时,可能需要及时复查胸部CT或进行全身检查,密切观察有无颅外转移。本例患者在术后1年内便发生双肺多处转移,肿瘤侵犯静脉窦可能是一方面的原因,多个基因异常也可能在肿瘤转移过程中发挥了强有力的驱动作用,其机制需要进一步探索。针对脑膜瘤发生颅外转移进行深入测序的报道非常少见,本病例的测序结果显示了多个基因异常,通过对其进行解读及文献复习,希望能进一步提高对脑膜瘤的认识,探索和寻找潜在的治疗靶点。

[参考文献]

[1] KSHETTRY V R, OSTROM Q T, KRUCHKO C, et al. Descriptive epidemiology of World Health Organization grades Ⅱ and Ⅲ intracranial meningiomas in the United States[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(8): 1166-1173

[2] KESSLER R A, GARZON-MUVDI T, YANG W Y, et al. Metastatic atypical and anaplastic meningioma: a case series and review of the literature[J]. World Neurosurg, 2017, 101: 47-56

[3] SUROV A, GOTTSCHLING S, BOLZ J, et al. Distant metastases in meningioma: an underestimated problem[J]. J Neuro Oncol, 2013, 112(3): 323-327

[4] PHILIPP S, THOMAS H, DANIEL S, et al. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas[J]. Acta Neuropathol, 2020, 140(3): 409-413

[5] ZENG H L, JORAPUR A, SHAIN A H, et al. Bi-allelic loss of CDKN2A initiates melanoma invasion via BRN_2 activation[J]. Cancer Cell, 2018, 34(1): 56-68

[6] CHEN L, LIU S, TAO Y. Regulating tumor suppressor genes: post-translational modifications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 90

[7] HOU H L, SUN D T, ZHANG X C. The role of *MDM2* amplification and overexpression in therapeutic resistance of malignant tumors[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 216

[8] DINCER A, CHOW W, SHAH R, et al. Infiltration of benign meningioma into sagittal sinus and subsequent metastasis to lung: case report and literature review[J]. World Neurosurg, 2020, 136(C): 263-269

[9] DALLE ORE C L, MAGILL S T, YEN A J, et al. Meningioma metastases: incidence and proposed screening paradigm[J]. J Neurosurg, 2019, 132(5): 1447-1455

[10] GELERSTEIN E, BERGER A, JONAS-KIMCHI T, et al. Regression of intracranial meningioma following treatment with nivolumab: case report and review of the literature[J]. J Clin Neurosci, 2017, 37: 51-53

[11] FEDERICA B, ANNARITA P, ALESSANDRO S, et al.

(下转第444页)

e8733
[3] PALANDUZ A, PALANDUZ S, GÜLER K, et al. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk[J]. Int J Infect Dis, 2000, 4(1): 55-56
[4] DOGANAY M, AYGEN B, ESEL D. Brucellosis due to blood transfusion[J]. J Hosp Infect, 2001, 49(2): 151-152
[5] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(12): 705-710
[6] 金 菲, 张晓慧, 夏文颖, 等. 34例布鲁菌病患者临床与实验室特征回顾分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(11): 1663-1665
[7] RABIEI M M, IMANZADE F, HATAMI F, et al. Brucellosis in transplant recipients: a systematic review [J]. Transpl Infect Dis, 2021, 23(4): 13604
[8] BHASIN A, SINGAL R K, CHAUDHARY D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with brucella infection[J]. J Assoc Physicians India, 2021, 69(10): 11-12
[9] 姜 敏, 谢松松, 张鹏飞, 等. 糖尿病合并细菌性肝脓肿与布鲁菌病一例[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(1): 85-88
[10] 李瑞利, 宋文艳, 李宏军. 19例布鲁氏菌病的MRI诊断及特点分析[J]. 北京医学, 2019, 41(6): 479-483
[11] YOUSIF B, NELSON J. Neurobrucellosis—a rare complication of renal transplantation[J]. Am J Nephrol, 2001, 21(1): 66-68
[12] 高维梁, 白茹雄, 李晓东, 等. 布鲁氏菌感染性心内膜炎1例并文献复习[J]. 中国现代医生, 2018, 56(1): 136-138
[13] 牟晓映. 二尖瓣成形术后布鲁氏杆菌感染1例[J]. 中国实用医药, 2020, 15(10): 160-161

[收稿日期] 2022-11-24
(本文编辑:陈汐敏)

(上接第441页)

Everolimus effectively blocks pulmonary metastases from meningioma[J]. Neuro-oncology, 2015, 17(9): 1301-1302
[12] WELLER M, ROTH P, SAHM F, et al. Durable control of metastatic AKT1-mutant WHO Grade 1 meningothelial meningioma by the AKT Inhibitor, AZD5363[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(3): 1-4
[13] DAS A, ALSHAREEF M, MARTINEZ SANTOS J L, et al. Evaluating anti-tumor activity of palbociclib plus radiation in anaplastic and radiation-induced meningiomas: pre-clinical investigations[J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(11): 2017-2025

[收稿日期] 2022-11-10
(本文编辑:陈汐敏)