

Prognostické a prediktivní faktory meningeomů mozku

Prognostic and predictive factors of brain meningiomas

Palička M.¹, Wozniaková M.², Knybel L.¹, Cvek J.¹

¹ Onkologická klinika LF OU a FN Ostrava

² Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky LF OU a FN Ostrava

Souhrn

Východiska: Meningeomy jsou častými primární nádory mozku s roční incidencí 3–8 případů na 100 000 obyvatel. Přestože se většinou jedná o benigní onemocnění, zhoršuje často svým charakterem a lokalizací svému nositeli kvalitu života. Základními léčebnými metodami jsou neurochirurgická exstirpace nebo stereotaktické ozáření. Obě metody dosahují velmi dobrých léčebných výsledků, přesto část pacientů trpí recidivou onemocnění vyžadující další intervenci s rizikem vzniku nebo zhoršení neurologického deficitu. Nevelké meningeomy bez růstové tendence a s absencí symptomatologie bývají často sledovány. Na druhou stranu se nelze spokojit s dlouhodobými výsledky léčby meningeomů s agresivnějším biologickým chováním. Známým rizikem recidivy meningeomů je vyšší grade, často je však obtížné identifikovat podskupiny, které vykazují prospěch z kombinované neurochirurgické operace a radioterapie, resp. u kterých je vhodné hledat cesty k další eskalaci léčby, a to i za cenu jistých vedlejších účinků. Pro rozvoj personalizované medicíny se perspektivně jeví analýza hormonální, cytogenetické i epigenetické výbavy nádorů. **Cíl:** Cílem práce je shrnout poznatky o epidemiologii, léčebných algoritmech a prognóze meningeomů mozku a navrhnout perspektivní prognostické a prediktivní faktory pro maximálně individualizovanou terapii.

Klíčová slova

meningeom – stereotaktická radiochirurgie – cytogenetika – epigenetika

Summary

Background: Common primary brain tumors are meningiomas with year incidence 3–8 cases per 100 000 people. Even though we mainly speak about benign disease, with its character and localization, it worsens the life quality to its bearer. The main therapeutic methods are neurosurgery extirpation and stereotactic radiosurgery. Despite reaching very good therapeutic results with both methods, some of the patients suffer with recurrence of the disease requiring other interventions with the risk of creating or worsening a neurological deficit. Small meningiomas without growing tendency and with the absence of symptomatology are observed. On the other hand, we cannot be satisfied with long-term results of the therapy of meningiomas with more aggressive biological behavior. A higher grade is a known risk of meningioma recurrence; however, it is often difficult to identify subgroups that show advantage of a combination of neurosurgery and radiosurgery, respectfully at which it is appropriate to look for ways to treatment escalation, and that is with the risk of side effects. The analysis of hormonal, cytogenetics and epigenetics tumor equipment seems to be the most promising for the development of personalized treatment. **Purpose:** The aim of this work is to sum up the facts about epidemiology, treatment algorithms and the prognosis of brain meningiomas and to suggest perspective prognostic and predictive factors for maximally individualized therapy.

Key words

meningioma – stereotactic radiosurgery – cytogenetics – epigenetics

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Martin Palička

Onkologická klinika

LF OU a FN Ostrava

17. listopadu 1790/5

708 00 Ostrava-Poruba

e-mail: martin.palicka@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 7. 2022

Přijato/Accepted: 15. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko2022441

Úvod

Meningeomy jsou nádory centrálního nervového systému pocházející nejčastěji z čepičkových buněk (cap cells) arachnoidey. S roční incidencí 3–8 případů na 100 000 obyvatel představují zhruba třetinu všech primárních tumorů CNS, což z nich činí vůbec nejčastější typ nádoru CNS [1,2]. Incidence meningeomů roste s věkem, s prudkým nárůstem po dosažení 65 let, což v kontextu postupného stárnutí populace zvyšuje i prevalenci onemocnění.

Obvykle se jedná o nádory benigní, které se mohou vyskytnout napříč celou kraniospinální osou a dle své lokalizace se projevují neurologickou symptomatologií, a to až už iritační (epileptogenní aktivita, bolesti hlavy, tinnitus), tak závažnou (motorický či senzitivní deficit). V případě lokalizace při bazi lební se meningeomy mohou projevovat poruchami zraku či endokrinními výpadky. Za povšimnutí stojí také popisovaná zvýšená aktivace koagulační kaskády u pacientů s meningeomem, což by mohlo znamenat vyšší riziko tromboembolických komplikací [3]. Meningeomy jsou však také často náhodným nálezem s asymptomatickým průběhem.

Rizikové faktory lze pro přehlednost rozdělit na endogenní a exogenní. Mezi endogenní řadíme ženské pohlaví (poměr šancí (odds ratio) 2–4 : 1), onemocnění neurofibromatózou 2. typu, Li-

-Fraumeniho syndrom, MEN1 syndrom, onemocnění von Hippel-Lindau či Cowdenovu chorobu. Za prokázané exogenní rizikové faktory lze považovat ionizující záření a hormonální léčbu, obojí v závislosti na dávce [4].

Aktuálně platná WHO klasifikace z roku 2021 rozděluje meningeomy do 3 gradů a 15 histopatologických podtypů (tab. 1) [5]. Podle této klasifikace jsou tumory označovány jako grade 1, 2 nebo 3 na základě histopatologických a nově také cytogenetických znaků. Z histopatologie je popisována zvýšená mitotická aktivita, invaze tumoru do mozkové tkáně, vysoký nukleo-cytoplazmatický poměr, makronuklearita, hypercelularita nebo spontánní nekroza v nádorových buňkách. Z cytogenetiky jmenujme např. změny KLF4/TRAFF7, SMARCE1, BAP 1, promotoru telomerázové reverzní transkriptázy (TERTp) nebo inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2A/B (CDKN2A/B). V naprosté většině (80–85 %) jsou meningeomy klasifikovány jako benigní G1 a lze u nich očekávat často indolentní průběh. Přesto je v literatuře popisováno až 10 % recidiv v 10letém období po radikální excizi [1] a až 15 % 5letých recidiv v případě, kdy je metodou první volby radioterapie [2]. Naproti tomu G3 meningeomy (maligní varianta), jejichž četnost se udává kolem 1,5 %, jsou spojeny s 80–100% jistotou 5leté recidivy a špatnou

prognózou. Atypické (G2) meningeomy se vyskytují s četností zhruba 15 % a vykazují nejvyšší variabilitu v míře 5leté recidivy, která je popisována zhruba v 50 % případů, což z nich dlouho činilo největší oříšky pro stanovení evidence-based managementu terapie [6].

Z doposud uvedeného lze vyvodit, že existují podmožiny klinicky agresivnějších G1 tumorů s větším potenciálem časné recidivy. Stejně tak ve skupině G2 mohou existovat podmožiny s příznivějším klinickým průběhem a relativně menším rizikem recidivy. Navzdory vědeckému pokroku v posledních letech i implementaci cytogenetických nálezů do nové WHO klasifikace zůstávají stávající algoritmy léčby v některých případech nedostatečné. V budoucnu by se měla stát cílem individualizovaná terapie pro každého pacienta založená na znalosti genetických i epigenetických prediktorů biologického chování nádoru (tab. 1).

Léčba

Základním léčebným přístupem v terapii meningeomů v případě přístupnosti tumoru a únosnosti pacienta k operaci je neurochirurgická exstirpace s cílem dosažení maximální možné radikality výkonu. K hodnocení radikality výkonu je užívána pětistupňová klasifikace dle Simpsona (tab. 2), pomocí které operátor udává radikalitu výkonu od makroskopicky kompletního odstranění tumoru vč. excize přilehlé dury a patologicky postižené kosti (Simpson 1) až po prostou dekompresi či biopsii (Simpson 5, tab. 2). Za radikální výkon lze považovat exstirpaci stupně 1–3 dle Simpsona. Subtotální resekce je považována za nezávislý prognostický faktor časné recidivy. Dalšími nezávislými prognostickými faktory pro dřívější recidivu jsou lokalizace tumoru v zadní jámě lebeční, jaderné atypie a zvýšený MIB-1 index [7].

U skupiny meningeomů, které vzhledem ke svému umístění v těsném kontaktu s cévními strukturami nejsou bezpečně přístupné radikálnímu chirurgickému odstranění, protože roste riziko morbidit a mortality spojené se snahou o maximální radikalitu výkonu, je volen spíše subradikální operační výkon. V takových případech je alternativou i stereotak-

Tab. 1. Rozdělení jednotlivých histologických typů dle gradingu, související cytogenetické změny, dle WHO klasifikace 2021.

WHO grade I Benigní	WHO grade II Atypický	WHO grade III Maligní
sekretorický – KLF4/TRAFF7	chordoidní – SMARCE1	papilární – BAP1
meningotelomatózní	světlobuněčný	rhomboidní – BAP1
psammomatózní	atypický	anaplastický
mikrocystický		
fibroblastický		
bohatý na lymfoplazmocyty		
angiomatózní		
metaplastický		
smíšený		

tické ozáření, které lze využít jak pro primární léčbu, tak pro ozáření operačních reziduí či recidiv. Stereotaktické ozáření lze jako primární modalitu léčby využít také v případě, kdy je pacient vzhledem ke svému celkovému zdravotnímu stavu neúnosný pro chirurgické řešení.

Při stereotaktickém ozáření je dosaženo dobré 5leté lokální kontroly, která se pohybuje kolem 85 % [2]. Srovnání účinnosti obou hlavních léčebných metod nebylo prospektivně hodnoceno, v retrospektivních souborech je zřetelně odlišná skladba pacientů a lokalizací tumorů.

Záření lze do tkáně doručit lineárními urychlovači nebo speciálními přístroji, jako jsou Cyber kníže nebo Gamma kníže. Požadovanou dávku záření lze aplikovat odlišnými způsoby, které lze rozdělit do dvou základních skupin, a to stereotaktická radiochirurgie a stereotaktická radioterapie (normo- a hypofrakcionovaná). V našem prostředí je toto rozdělení chápáno obvykle tak, že stereotaktická radiochirurgie představuje „single shot“ léčbu. Hypofrakcionovaná stereotaktická radioterapie poté znamená ozáření ve 2–5 frakcích, normofrakcionovaná radioterapie pak obvykle 30 frakcí do celkové dávky 54 Gy.

Podle metaanalýzy autorů ze Stanfordské univerzity jsou obě stereotaktické techniky bezpečnými metodami pro léčbu intrakraniálních meningeomů [8]. Stereotaktická radioterapie nicméně přináší lepší radiologickou kontrolu tumoru, větší smrštění tumoru (o 7 %) a nižší incidenci poléčebných symptomatických nežádoucích účinků, vč. edému mozku bezprostředně po léčbě; to vše při výrazném rozdílu středního objemu tumorů, který byl u stereotaktické radiochirurgie 2,84 cm³ ve srovnání s hypofrakcionovanou radioterapií (5,45 cm³) a normofrakcionovanou radioterapií (12,75 cm³).

V kontextu níže uvedeného je také zajímavé srovnání středních okrajových dávek radioterapie, které u stereotaktické radiochirurgie činily „pouze“ 15,2 Gy, načež u hypofrakcionované radioterapie to bylo 33,75 Gy a u normofrakcionované radioterapie až 53,5 Gy. V tomto případě by bylo lepší srovnávat spíše biologicky efektivní dávku (tab. 3), což však v případě radiochirurgických

Tab. 2. Klasifikace radikality výkonu dle Simpsona.

Simpson 1	Makroskopicky kompletní odstranění s excizí přilehlé tvrdé plény a patologicky změněné kosti. Zahrnuje i resekci splavů pokud jsou infiltrovány.
Simpson 2	Makroskopicky kompletní resekce a koagulace přilehlé dura mater
Simpson 3	Makroskopicky kompletní resekce tumoru bez resekce nebo koagulace přilehlé dura mater
Simpson 4	Parciální resekce tumoru
Simpson 5	Prostá dekomprese, resp. biopsie tumoru

Tab. 3. Srovnání biologické efektivní dávky při různých dávkovacích schématech radioterapie meningeomů.

Dávkové schéma	1× 15 Gy	5× 6,5 Gy	30× 1,8 Gy
Biologicky efektivní dávka	60	75	73

režimů není úplně korektní vzhledem k tomu, že platnost LQ modelu je experimentálně platná především v rozmezí 2–8 Gy (tab. 3).

Systémová léčba meningeomů je vzhledem k účinnosti výše zmíněných metod nevýznamná a efekt zkoušených léčiv je navíc velmi nízký. Pro úplnost za zmínku stojí IFN-alfa, agonisté somatostatinových receptorů (pasireotid) a inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (bevacizumab). Probíhají studie hodnotící efekt imunoterapie (pembrolizumab, nivolumab, avelumab) či její kombinace s radiochirurgií.

Léčebný algoritmus

V managementu léčby je nezbytná multidisciplinární spolupráce mezi neurochirurgy, radiačními onkology, radiology, patologi, genetiky a dalšími specialisty a individuální přístup ke každému pacientovi se zvažováním mnoha faktorů vč. preferencí pacienta samotného.

Radikálně exstirpované G1 meningeomy (Simpson 1–3) jsou po operaci standardně sledovány klinicky a radiologicky s eventuální reoperací nebo ozářením v případě recidivy. Léčbu tumorů po subtotální resekci lze doplnit radioterapií (obr. 1).

U radikálně exstirpovaných G2 tumorů je dle nejnovějších poznatků možno pa-

cienta po operaci sledovat a v případě recidivy zvážit reoperaci či adjuvantní radioterapii [9].

G3 tumory jsou indikovány k adjuvantní radioterapii vždy, je-li to možné [10].

V neposlední řadě nelze opomenout možnost konzervativního postupu v případech, kdy je nález meningeomu incidentálním a nepůsobí svému nositeli potíže. V takovém případě se doporučuje pravidelná observace pacienta (obr. 1).

Dávkování radioterapie a objem tumoru jako faktory ovlivňující progresi

Stanovení optimální léčebné dávky záření může být častým dilematem radiačních onkologů, zvláště pokud se meningeom či jeho reziduum nachází v parselární oblasti nebo v těsné blízkosti důležitých nervových struktur, především optického nervu. Nízké dávky mohou být příčinou špatné lokální kontroly tumoru. Naopak příliš vysoké dávky zvyšují riziko nežádoucích účinků, zejména radionekróz. Na našem oddělení ozařujeme meningeomy obvykle dávkovacími schématy 1× 14 Gy, 3× 7 Gy nebo 5× 6 Gy, dle velikosti a vztahu tumoru k optické dráze, resp. mozkovému kmeni.

Podle práce Cohena-Inbara et al [11] dosahují pacienti léčení stereotaktic-

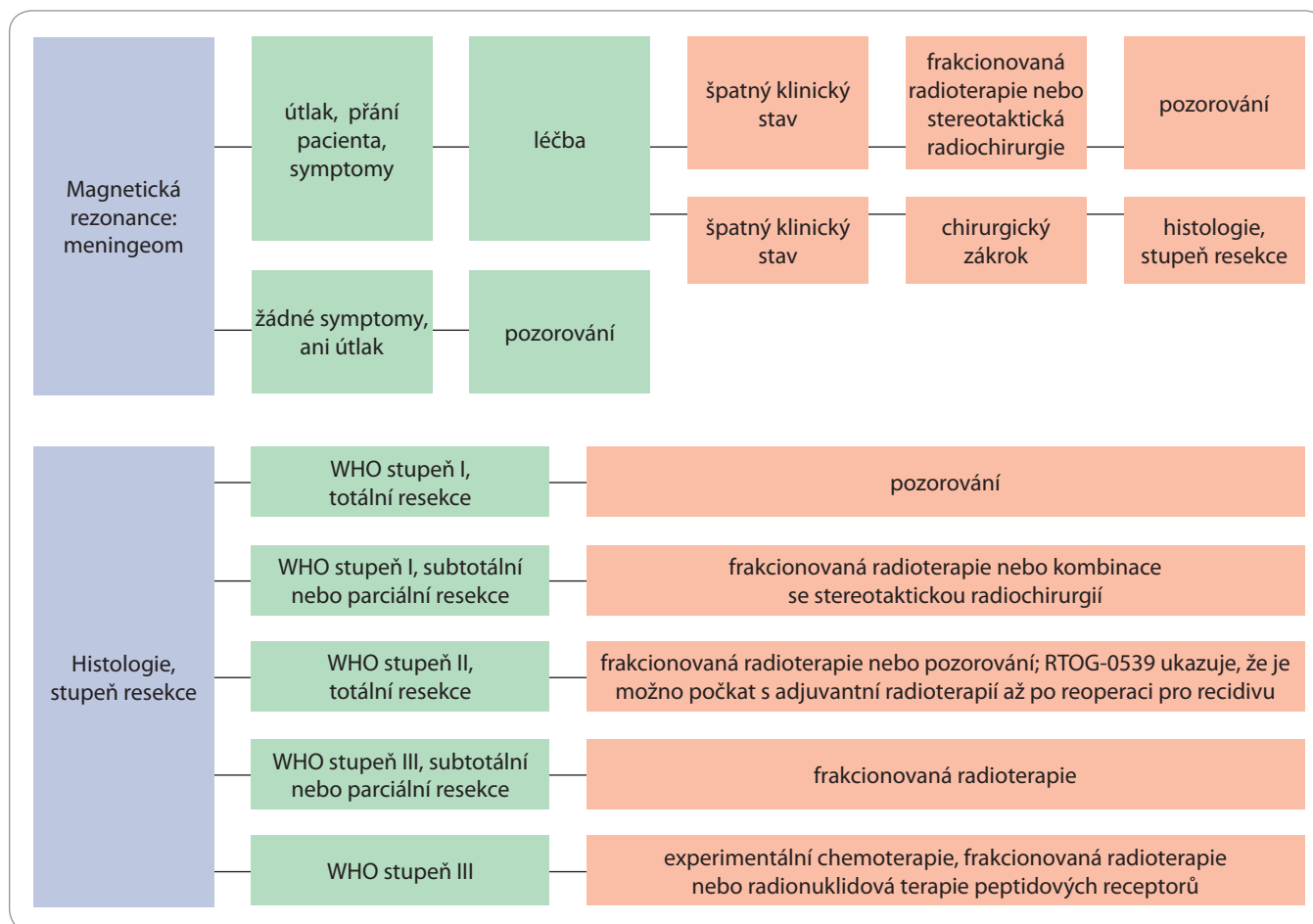


Schéma 1. Léčebný algoritmus meningeomů.
RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

kou radiochirurgií s okrajovými dávkami > 16 Gy výrazně lepší dlouhodobé lokální kontroly tumoru než pacienti léčení okrajovými dávkami < 16 Gy. Desetiletého intervalu bez progresu se dožilo v případě dávek > 16 Gy 95,7 % pacientů. Při dávkách < 16 Gy se jednalo pouze o 82,1 % pacientů.

Objem tumoru před samotným zahájením radioterapie je očekávatelným faktorem ovlivňujícím selhání léčby a časnou progresi. Podle práce autorů citovaných výše se riziko selhání radiochirurgie zvyšuje od objemu > 14 cm³. U větších meningeomů je nutné ozáření provést ve více frakcích, avšak se zachováním výše uvedených okrajových dávek.

Ki-67/MIB-1 prediktorem vyšší radiosenzitivity?

Jak již bylo naznačeno výše, stávající WHO klasifikace i přes implementaci nej-

častějších genetických aberací neumožňuje plnohodnotnou predikci odpovědi nádoru na radioterapii. Je tedy potřeba hledat nové cesty k zajištění individualizované terapie pro každého pacienta.

Expresí lidského proteinu Ki-67 je v organismu asociována výhradně s buněčným dělením, kdy je tento protein vystaven na povrchu chromozomů v průběhu mitózy. Naopak v interfázi buněčného cyklu je protein „uschován“ v blízkosti jádra, což z Ki-67, potažmo z monoklonální protilátky MIB-1 namířené právě proti tomuto proteinu činí výborný proliferanční marker. Udává se obvykle v procentech vyjadřujících mitotický index, tj. podíl dělících se buněk z celku. V literatuře lze dohledat jasnou souvislost právě mezi indexem Ki-67/MIB-1 a gradingem meningeomů. Střední hodnoty pro jednotlivé grady jsou 3, 8 a 17 %.

Z práce autorů Haddada et al dokonce vyplývá, že zvýšení indexu MIB-1 nad

4,5 % je nezávislým prognostickým faktorem pro dřívější recidivu onemocnění po radikální exstirpaci. Navíc pacienti s MIB-1 > 4,5 % po radikální exstirpaci mají podobné riziko recidivy jako pacienti, u kterých byla provedena pouze subtotální resekce, což by při pohledu na výše uvedený algoritmus léčby mohlo inklinovat k úvahám o kombinované léčbě těchto nálezů. Stanovení hranice na 4,5 % potvrzuje výše uvedenou hypotézu, že v G1 skupině meningeomů pravděpodobně existuje podmnožina tumorů s vyšším rizikem recidiv po operaci a horšího klinického průběhu [7].

Ki-67/MIB-1 index tedy vyjadřuje procento dělících se buněk nádoru. Se zvyšujícím se procentem roste riziko časně recidivy, což z tohoto indexu činí prognostický faktor. Pohledem radiačních onkologů by se však stejný index mohl stát také faktorem prediktivním, jelikož u tumorů s vyšším mitotickým indexem

Tab. 4. Rozdělení meningeomů podle methylačních skupin.

Methylační skupina	Benigní 1	Benigní 2	Benigní 3	Přechodná A	Přechodná B	Maligní
Mutace	<i>NF2</i>	<i>TRAF7, KLF4, SMO, AKT1</i>		<i>NF2</i>	<i>NF2, TERT</i>	<i>NF2, TERT</i>
Cytogenetika	22q delece	balancovaná	22q delece, získaná 5	22q delece, 1p delece	22q delece, 1p delece, CDKN2A delece	22q delece, 1p, 10 delece, CDKN2A delece
Dominující histologie	fibroblastický, přechodný, atypický	sekretorický, přechodný, meningiogliomatózní	angiomatózní, přechodný, atypický	fibroblastický, přechodný, atypický	atypický, anaplastický	anaplastický
Pohlaví pacienta	76 % ženy, 24 % muži	85 % ženy, 15 % muži	64 % ženy, 36 % muži	55 % ženy, 45 % muži	64 % ženy, 36 % muži	45 % ženy, 55 % muži
Dominující lokalizace tumoru	konvexitární	selární	konvexitární	konvexitární	konvexitární	konvexitární
Medián doby do progresu (měsíce)	nedosaženo	nedosaženo	nedosaženo	90	90	20

Ize očekávat také větší a rychlejší odpověď na radioterapii. Toho by se dalo využít pro vznik přesnějších algoritmů léčby i dávkovacích schémat eventuální radioterapie [7,12,13].

Na cestě k individualizované terapii se z onkologického hlediska jeví zajímavě také nové možnosti v zobrazování magnetické rezonance. „Amide proton transfer“ (APT) je technika umožňující zobrazení mobilních (pohyblivých) proteinů v živé tkáni. Studie ukázaly, že síla signálu spojená právě s APT (APT signal intensity – APTSI) koreluje s malignitou tumorů (např. glioblastomů). Zvýšená APTSI bývá spojována s pohybem cytosolických proteinů a peptidů u proliferujících nádorových buněk a podobného principu by mělo být možno využít také u meningeomů [14]. Možnost stanovení malignity tumoru s využitím magnetické rezonance by umožňovala zkvalitnění a zpřesnění managementu terapie bez zatížení pacienta invazivními zákroky. V obou těchto oblastech je však nepochybně zapotřebí dalšího výzkumu.

Genetická výbava meningeomů jako prognostický a prediktivní faktor

Poslední dekáda přinesla řadu nových poznatků ohledně genetických, epi-

genetických a molekulárních alterací meningeomů, které pomohly zpřesnit diagnostiku a umožnily lépe posoudit rizikovost horšího klinického průběhu individuálně u konkrétního pacienta.

Obecně a dle očekávání lze říci, že meningeomy vyšších gradů kumulují více chromozomálních aberací než G1. Mezi nejčastěji popisované chromozomální aberace patří ztráta krátkého raménka chromozomu 22. Z dalších lze zmínit např. ztráty 1q 14q nebo 10q. Posledně zmíněnou aberaci obvykle pozorujeme u G3 meningeomů, ale téměř vůbec se nevyskytuje u G2. Někteří autoři dokonce navrhuji stanovit ji jako „rozlišovací“ marker mezi G2 a G3.

U vyšších gradů meningeomů lze častěji dohledat také některé mutace spojené s horší prognózou. Za zmínku stojí např. ztráta *BRCA1* (breast cancer susceptibility gene 1) asociovaného proteinu 1 (BAP-1), mutace v *TERT*p, ztrátové mutace v *p53* nebo inhibitoru *CDKN2A/B*.

BRCA1 je tumor supresorový gen, jehož mutace, jak známo, predisponuje ke vzniku karcinomů prsu či ovaria. Intenzivní výzkum genu v posledních letech ukázal, že proteiny asociované s *BRCA* geny jsou zapojeny do řady buněčných procesů. Mimo jiné tyto pro-

teiny přispívají k reparaci DNA, regulaci transkripce v reakci na poškození DNA a také zodpovídají za chromozomální stabilitu a řídí homologní rekombinaci, tedy chrání před poškozením genomu. Při poškození genu vznikají nefunkční proteiny, což vede k deregulaci buněčného dělení [15].

Podobná situace nastává u ztrátové mutace v tumor supresorovém proteinu *p53*, který je úzce spjat s regulací buněčného růstu a apoptózy. Při ztrátové mutaci produkty genu ztrácejí své funkce, což vede k nadměrné buněčné proliferaci. Na stejném principu lze vysvětlit také mutaci inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2A/B, která se bez svého inhibitoru stává hyperfunkční, a výsledkem je opět zvýšená buněčná proliferace a rychlejší růst (progrese) tumoru [16,17].

Z hlediska radiační onkologie a predikce lepší odpovědi na léčbu se dále jako zajímavé jeví alterace v signální dráze *PI3K-AKT1-mTOR*. Zejména mutace v *AKT1* je v literatuře opakovaně spojována s vyšší mírou recidivy meningeomů a častější lokalizací při bazi lební. Také Krüppel-like factor 4 (*KLF4*), resp. inaktivační mutace prokázaná v tomto regulátoru buněčného dělení, vede k rychlejšímu růstu nádorů [18,10].

Všechny výše uvedené mutace ve svém důsledku mohou znamenat na jedné straně horší prognózu onemocnění a vyšší riziko časných relapsů po operaci, na druhé straně pak vyšší radiosenzitivitu. Tyto hypotézy je však nutno podrobit dalšímu klinickému výzkumu.

Dynamika a míra regrese meningeomů v závislosti na hormonální výbavě

Mezi velmi zajímavé aspekty meningeomů patří exprese hormonálních receptorů. Známé jsou somatostatinné receptory, které lze v případě diagnostických rozpaků využít pro potvrzení či vyvrácení diagnózy Octreo-Scanem. Exprese somatostatinných receptorů se dle dostupné literatury výrazně neliší mezi jednotlivými grady, což z nich činí zajímavý cíl pro vývoj nových léčiv. Na druhé straně díky tomuto faktu nelze o somatostatinných receptorech uvažovat v kontextu predikce odpovědi na radioterapii či brzké, nebo naopak pozdní relapsy po primární léčbě.

Z dalších hormonálních receptorů se vyskytují v 88 % progesteronové, ve 40 % estrogenové a ve 39 % androgenové receptory, což může částečně vysvětlovat vyšší incidenci meningeomů u žen. Zajímavé je, že estrogenové a androgenové receptory se vyskytují signifikantně častěji u nižších gradů (G1). Ještě zajímavěji se jeví zjištění, že estrogen-pozitivní tumory s sebou nesou vyšší proliferativní index než estrogen-negativní tumory, což by mohlo naznačovat lepší a rychlejší reakci na ozáření [6].

Globální DNA metylace a její vliv na časnou relapsu

Methylace DNA je epigenetický mechanismus zahrnující přenos metylové skupiny na pátém uhlíku cytosinu, čímž vzniká 5-metylcytosin. Tímto mechanismem je regulována exprese genů a byla prokázána nepřímá úměra mezi mírou methylace DNA a stupněm malignity nádoru. Jinými slovy – čím menší míra methylace u nádoru prokážeme, tím vyšší malignitu a horší průběh onemocnění lze očekávat.

V multicentrické studii z roku 2017 bylo analyzováno 479 meningeomů se stanovením jejich globální methylace DNA

a k tomu byly vyšetřeny další výše zmíněné genové i chromozomální aberace. Na základě míry methylace DNA se poté podařilo rozdělit meningeomy do 6 skupin (methylation class – MC) s rozdílným klinickým chováním: MC benigní 1–3, MC intermediate A B a MC maligní.

V kontextu metylačních skupin je velmi zajímavé zpětné rozložení meningeomů podle WHO gradingu, kde bychom v případě dostačující WHO klasifikace očekávali korelaci mezi gradem a metylačními skupinami. WHO grade 1 meningeomy byly zpětně rozloženy do MC benigních 1–3, což samo o sobě je zajímavé, protože to potvrzuje výše vyslovenou hypotézu o existenci podmnožin benigních meningeomů s klinicky agresivnějším chováním. WHO grade 3 meningeomy odpovídaly maligní skupině MC. WHO grade 2 meningeomy neodpovídaly metylačním skupinám a byly roztroušeny napříč všemi šesti skupinami. Nejdůležitějším výstupem z této analýzy je fakt, že jednotlivé MC jsou ve srovnání s WHO klasifikací schopny lépe predikovat klinický průběh onemocnění a riziko relapsu, což by mělo být cenným poznatkem jak pro plánování radioterapie, tak v budoucnu pro zpřesnění a úpravu algoritmů léčby [19] (tab. 4).

Závěr

Meningeomy tvoří zhruba jednu třetinu všech primárních intrakraniálních tumorů CNS. Jejich incidence roste s věkem, což s ohledem na demografický vývoj obyvatelstva ČR může v budoucnu znamenat další růst incidence. Vzhledem k tomu, že meningeomy jsou nejčastěji benigního charakteru a většina jich je radikálně řešitelná neurochirurgickou exstirpací nebo primární radioterapií s dobrou dlouhodobou lokální kontrolou, mohlo by se zdát, že tyto tumory stojí na pokraji zájmu radičních onkologů. Pravdou však je, že naše poznání a léčebné algoritmy rozhodně nejsou ve všech případech optimální, o čemž vypovídají výše popsané nedostatky i v samotné WHO klasifikaci.

Poslední dekáda přinesla řadu nových poznatků jednak v genetické, epigenetické a molekulární výbavě meningeomů, jednak také v radičních dávkovacích schématech či technickém

pokroku již při diagnostice magnetickou rezonancí. Všechno zde uvedené mělo za úkol stručně a přehledně shrnout tyto nové poznatky, podtrhnout potřebu prohlubování znalostí a nabídnout cesty dalšího výzkumu v této oblasti na cestě k individualizované terapii a vývoji optimalizovaných modelů pro jednotlivé pacienty tak, jak je tomu v jiných oblastech onkologie.

Jako nejzajímavější směry pro výzkum se v kontextu výše uvedeného jeví DNA metylační profily, které díky svojí prediktivní hodnotě a vyšší přesnosti mají potenciál obrátit v budoucnu WHO klasifikaci naruby. Limitací je aktuálně cena a doba potřebná k metylační analýze DNA. Z genetických aberací se jeví jako nejzajímavější alterace v signální dráze PI3K-AKT1-mTOR; z dalších pak využití Ki-67/MIB-1 indexu nebo hormonálních receptorové vybavy jednotlivých nádorů při hledání optimálních dávkovacích schémat. Pokroku v této oblasti však kromě dalšího výzkumu nelze dosáhnout bez multidisciplinární spolupráce neurochirurgů, radičních onkologů, patologů, genetiků a dalších odborníků.

Dedikace

Podpořeno MZ ČR – RVO – FNOs/2022.

Literatura

1. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T et al. An overview of meningiomas. *Future Oncol* 2018; 14(21): 2161–2177. doi: 10.2217/fon-2018-0006.
2. Caroline A, Matthieu P, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Rev Neurother* 2018; 18(3): 241–249. doi: 10.1080/14737175.2018.1429920.
3. Yerrabothala S, Gourley BL, Ford JC et al. Systemic coagulation is activated in patients with meningioma and glioblastoma. *J Neurooncol* 2021; 155(2): 173–180. doi: 10.1007/s11060-021-03865-w.
4. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99(3): 307–314. doi: 10.1007/s11060-010-0386-3.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
6. Huntton K, Toland AMS, Dahiya S. Meningioma: a review of clinicopathological and molecular aspects. *Front Oncol* 2020; 10: 579599. doi: 10.3389/fonc.2020.579599.
7. Haddad AF, Young JS, Kanungo I et al. WHO grade I meningioma recurrence: identifying high risk patients using histopathological features and the MIB-1 index. *Front Oncol* 2020; 10: 1522. doi: 10.3389/fonc.2020.01522.
8. Fatima N, Meola A, Pollom EL et al. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Focus* 2019; 46(6): E2. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1970.

9. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG oncology RTOG 0539. *J Neurosurg* 2018; 129(1): 35–47. doi: 10.3171/2016.11.JNS161170.
10. Cordova C, Kurz SC. Advances in molecular classification and therapeutic opportunities in meningiomas. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(8): 84. doi: 10.1007/s11912-020-00937-4.
11. Cohen-Inbar O, Tata A, Moosa S et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of parasellar meningiomas: long-term volumetric evaluation. *J Neurosurg* 2018; 128(2): 362–372. doi: 10.3171/2016.11.JNS161402.
12. Abry E, Thomassen IØ, Salvesen ØO et al. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study. *Pathol Res Pract* 2010; 206(12): 810–815. doi: 10.1016/j.prp.2010.09.002.
13. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182(3): 311–322. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
14. Nakajo M, Bohara M, Kamimura K et al. Correlation between amide proton transfer-related signal intensity and diffusion and perfusion magnetic resonance imaging parameters in high-grade glioma. *Sci Rep* 2021; 11(1): 11223. doi: 10.1038/s41598-021-90841-z.
15. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci* 2004; 95(11): 866–871. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x.
16. Kanapathipillai M. Treating p53 mutant aggregation-associated cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10(6): 154. doi: 10.3390/cancers10060154.
17. Sievers P, Hielscher T, Schrimpf D et al. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. *Acta Neuropathol* 2020; 140(3): 409–413. doi: 10.1007/s00401-020-02188-w.
18. Suppiah S, Nassiri F, Bi WL et al. International consortium on meningiomas, molecular and translational advances in meningiomas. *Neuro Oncol* 2019; 21 (Suppl 1): i4–i17. doi: 10.1093/neuonc/nyy178.
19. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 682–694. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 25. 10. a 22. 11. 2022 ve FN Motol naleznete na **www.linkos.cz**.