

脑膜瘤分子分型与DNA甲基化分层对神经外科诊疗决策的影响

范凌志^{1*}, 刘冉², 赵光勇¹, 李劼^{2#}

¹山东中医药大学第一临床医学院, 山东 滨州

²山东中医药大学附属医院神经外科, 山东 滨州

收稿日期: 2026年7月8日; 录用日期: 2026年8月2日; 发布日期: 2026年8月13日

摘要

脑膜瘤在组织学形态、复发风险及治疗反应方面具有显著异质性, 传统世界卫生组织(WHO)分级和Simpson切除分级虽仍是临床决策基础, 但难以充分解释同级别肿瘤之间差异悬殊的生物学行为。2021年WHO中枢神经系统肿瘤分类首次将TERT启动子致癌性变异和CDKN2A/B纯合缺失纳入脑膜瘤3级判定, 随后DNA甲基化分型、拷贝数变异及多组学整合模型进一步提高了复发预测的精度。近年的多中心研究显示, 分子分型不仅可修正传统病理分级, 还可能识别组织学低级别但分子高危的患者、区分完全切除后仍需强化随访或辅助放疗的亚群, 并预测不同分子组对放疗的反应。与此同时, 分子结果对手术策略的意义并非简单追求更激进切除: 安全范围内的全切仍普遍改善局部控制, 而硬膜附着处处理可能优于单纯肉眼全切; 在关键神经血管结构受累时, 分子风险更适合用于评估残留病灶的后续代价及辅助治疗需要, 而不能作为舍弃功能进行过度切除的依据。本文围绕WHO分级演进、主要DNA甲基化分类体系、分子信息对切除范围、术后放疗、影像随访及复发再治疗决策的影响进行综述, 并讨论检测流程、肿瘤内异质性、平台一致性、成本与证据外推等限制。现有证据支持将DNA甲基化分层作为组织病理学、影像学和切除程度之外的重要补充, 但其常规应用仍需标准化报告、区域验证及分子分层前瞻性试验。

关键词

脑膜瘤, 分子分型, DNA甲基化, 神经外科, 复发风险, 放射治疗, 精准医学

Impact of Molecular Classification and DNA Methylation Stratification of Meningioma on Neurosurgical Decision-Making

Lingzhi Fan^{1*}, Ran Liu², Guangyong Zhao¹, Meng Li^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 范凌志, 刘冉, 赵光勇, 李劼. 脑膜瘤分子分型与 DNA 甲基化分层对神经外科诊疗决策的影响[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 876-885. DOI: 10.12677/acm.2026.1682861

¹First School of Clinical Medicine, Shandong Medical and Pharmaceutical University, Binzhou Shandong²Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Shandong Medical University, Binzhou Shandong

Received: July 8, 2026; accepted: August 2, 2026; published: August 13, 2026

Abstract

Meningiomas show substantial heterogeneity in morphology, recurrence risk, and treatment response. Although World Health Organization (WHO) grade and extent of resection remain the foundation of clinical management, they do not fully account for the divergent behavior of tumors within the same histological category. The 2021 WHO classification incorporated oncogenic TERT promoter variants and homozygous CDKN2A/B deletion as molecular criteria for CNS WHO grade 3. DNA methylation classes, copy-number alterations, and integrated multi-omic models subsequently improved risk prediction beyond histology alone. Recent multicenter studies indicate that molecular profiling may identify histologically low-grade but biologically high-risk tumors, refine selection for postoperative radiotherapy, and guide surveillance after gross-total resection. Molecular data also provide a more nuanced interpretation of surgical extent: safe gross-total resection remains associated with improved local control, whereas aggressive dural excision does not necessarily outperform coagulation when functional risk is substantial. Thus, molecular risk should clarify the consequence of residual disease and the need for adjuvant therapy rather than justify unsafe radicality. This review summarizes current methylation-based and integrated classification systems and examines their impact on diagnosis, surgical strategy, radiotherapy, surveillance, and management of recurrent disease. Practical limitations—including intratumoral heterogeneity, tissue quality, platform calibration, classifier confidence, cost, and the lack of molecularly stratified prospective trials—are also discussed. DNA methylation stratification is an important adjunct to histopathology, imaging, and resection status, but standardized reporting and prospective validation are required before universal implementation.

Keywords

Meningioma, Molecular Classification, DNA Methylation, Neurosurgery, Recurrence Risk, Radiotherapy, Precision Medicine

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

脑膜瘤是成人最常见的原发性颅内肿瘤之一，其临床过程可从多年稳定的惰性病变延伸至反复复发、恶性进展和治疗抵抗。传统诊疗框架主要依赖影像学、生长速度、WHO 组织学分级、切除程度及患者功能状态。EANO 指南仍将有症状或持续生长脑膜瘤的安全最大切除作为主要治疗，并根据病理级别、残留病灶和复发状态决定观察、立体定向放射外科或分次放疗[1][2]。然而，同为 WHO 1 级的肿瘤可在全切后早期复发，部分 WHO 2 级肿瘤则可长期稳定；形态学判断还受到取材范围、脑侵犯识别和观察者差异影响。上述不一致推动脑膜瘤分类从“形态 - 级别”模式向“形态 - 基因 - 表观遗传 - 临床”整合模式转变。

DNA 甲基化谱能够在全基因组尺度反映细胞起源、染色质状态及肿瘤演化轨迹，同时可从甲基化芯

片数据推断大范围拷贝数变异，因而兼具诊断分群和预后评估价值。自 2017 年 Sahm 等提出甲基化分类以来，多种风险预测模型和整合分类体系相继建立，并在多中心前瞻性队列中得到验证[3]-[8]。尤其是 2024~2025 年的研究开始直接评估分子组与切除程度、硬膜边缘处理及放疗反应之间的交互作用，使分子分型由病理学工具逐步转化为神经外科决策工具[9]-[11]。

本文采用叙述性综述方法，重点纳入 WHO/cIMPACT-NOW 分类文件、国际指南、多中心原始研究和前瞻性验证研究。文章不试图比较所有分类器的算法细节，而是聚焦一个临床问题：获得分子和 DNA 甲基化结果后，神经外科医生应如何改变对诊断、手术范围、辅助放疗、随访频率及复发处理的判断。

2. 脑膜瘤分级从组织形态向分子整合演进

2.1. 传统 WHO 分级与 Simpson 分级的价值及局限

WHO 分级将细胞密度、核异型、核分裂象、坏死、脑侵犯及特定组织学亚型纳入评价，是目前病理报告和治疗路径的共同语言；Simpson 分级则从肿瘤主体、硬膜附着和受累骨质的处理程度描述切除范围。两者均与复发风险相关，但其预测并不充分。组织学异质性可导致有限标本低估高级别区域，脑侵犯的判读依赖肿瘤-脑界面取材，Simpson 分级又具有术者主观性并受肿瘤部位限制。在海绵窦、矢状窦、颅底孔道等区域，追求传统意义的 Simpson 1 级可能造成不可接受的神经血管损伤，因此现代外科更强调安全最大切除、术后影像残留量和功能结局的平衡[2] [9]。

2.2. WHO CNS5 与 cIMPACT-NOW Update 8

2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类(CNS5)首次规定：无论组织学表现如何，存在 TERT 启动子致癌性变异或 CDKN2A/B 纯合缺失的脑膜瘤均应归为 CNS WHO 3 级[1]。这一变化表明分子事件可直接覆盖传统形态学级别。TERT 启动子突变与显著缩短的进展时间相关，CDKN2A/B 纯合缺失则提示快速复发和恶性生物学行为[12] [13]。2025 年正式发表的 cIMPACT-NOW update 8 进一步规范脑侵犯判读和分子检测场景，并建议对具有 WHO 1 级形态、但同时存在 1p 缺失与 22q 缺失和/或 NF2 致癌性变异的病例考虑赋予 2 级，反映拷贝数改变已开始进入可操作的分级框架[14]。见图 1。

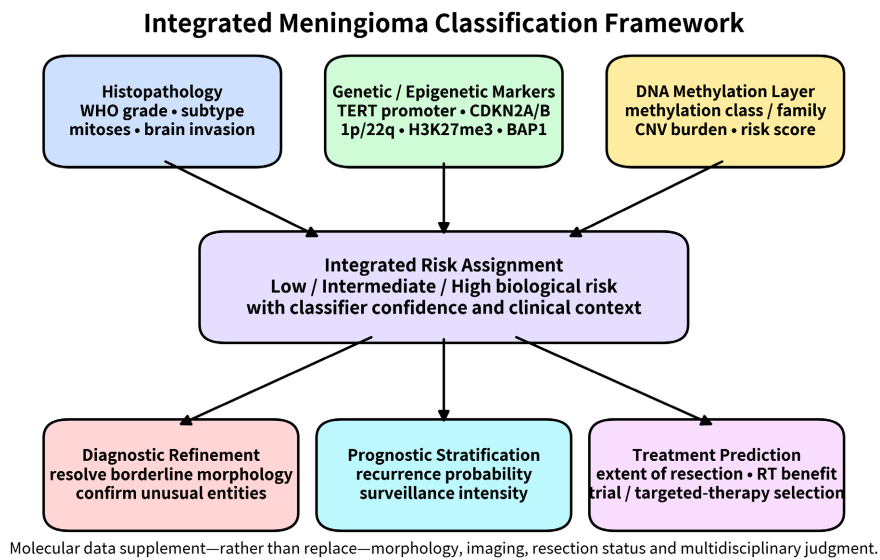


Figure 1. Integrated classification framework combining histopathology, molecular markers, and DNA methylation stratification in meningioma
图 1. 脑膜瘤组织形态、分子标志物与 DNA 甲基化分层的整合分类框架

对临床而言, WHO CNS5 中的分子标准主要承担“升级”功能,可直接改变术后随访和辅助治疗讨论。但 TERT 启动子突变与 CDKN2A/B 纯合缺失仅覆盖少数高危病例,并不能解决大多数 WHO 1~2 级肿瘤的风险异质性。因此,需要甲基化分型和整合模型对连续风险进行更精细的刻画。

3. DNA 甲基化分型与整合风险模型

3.1. 甲基化分类的基本逻辑

DNA 甲基化分类并非检测单个基因,而是将数十万 CpG 位点的甲基化状态与参考队列比较,利用无监督聚类或监督分类器识别稳定的表观遗传亚群。同一数据还可推断 1p、6q、10、14q、18q、22q 等染色体臂的拷贝数变化。甲基化谱通常比单个驱动突变更能反映肿瘤整体生物学,并可在组织学边界病例、复发标本或罕见亚型中提供诊断支持[3]-[6]。

3.2. 主要分类体系及其共性

Sahm 等在 2017 年建立六类甲基化分类,将脑膜瘤划分为良性、间级和恶性相关亚类,其复发预测优于当时 WHO 分级[3]。Olar 等同期通过全局表观遗传分析识别与无复发生存相关的甲基化亚群[4]。Nassiri 等随后将 DNA 甲基化风险、WHO 级别和切除程度整合为复发风险列线图,强调分子风险应与外科信息联合解读[5]。

2021 年出现两条具有代表性的整合路径。Maas 等将甲基化家族、拷贝数变异和组织形态合并为三层分子-形态学评分,在回顾性和前瞻性队列中均提高了复发预测准确度[6]。Nassiri 等则整合甲基化、体细胞拷贝数、点突变和转录组,提出免疫型、NF2 野生型、高代谢型和增殖型四个共识分子组;其结局从免疫型到增殖型逐步恶化[7]。Choudhury 等进一步从生物学角度归纳 Merlin 完整、免疫富集和高有丝分裂等 DNA 甲基化组,并揭示不同组的细胞周期、代谢、免疫微环境和潜在治疗脆弱性[8]。尽管命名和算法不完全一致,各体系具有明显共性:低风险组拷贝数改变较少,高风险组常出现 1p、10、14、18 和 22q 等多条染色体臂缺失,并富集细胞周期和增殖程序。

3.3. 从分型到个体化风险概率

分类标签有利于理解肿瘤生物学,但临床更需要可量化的复发概率。2025 年多中心前瞻性研究纳入 1347 例脑膜瘤,其中 469 例为连续前瞻性病例,并外部验证 100 例 WHO 2 级病例。下一代甲基化风险预测器在早期复发预测方面显著优于 WHO 2021 分级,且可在 WHO 1 级和 2 级内部进一步区分风险;将甲基化风险、WHO 级别和切除程度合并后,可形成面向个体的复发列线图[10]。同年,基于 1698 例多组学队列建立的甲基化单平台分类器,可仅凭原始甲基化数据重现四个共识分子组,降低了多组学检测的实施门槛[11]。

值得强调的是,分类器输出应包括匹配分数、风险概率、适用平台和质量控制结果。低置信度或无法分类的病例不能被强行归入某一亚型,应结合 HE 形态、免疫组化、拷贝数结果和临床背景进行复核。

4. 分子分型对神经外科诊疗决策的影响

4.1. 对诊断与病理复核的影响

分子分型最直接的价值是处理“形态-行为不一致”。对于 WHO 1 级但核分裂活跃、复发过早、影像侵袭性强或存在多条染色体臂缺失的病例,甲基化高风险结果可提示常规组织学低估;相反,部分 WHO 2 级肿瘤可落入较低风险分子组,说明单一脑侵犯或边界性核分裂计数并不必然代表高度侵袭的长期行为[6] [10]。在横纹肌样、透明细胞型、儿童或年轻患者、多发性脑膜瘤以及既往放疗相关肿瘤中,还应

结合 BAP1、SMARCE1、NF2 等改变评估遗传易感性和实体诊断。

因此，建议在以下场景优先考虑高级分子检测：组织学与临床行为明显不一致；WHO 2 级且术后放疗存在争议；完全切除的 WHO 1 级却出现高危形态或早期复发；复发次数多、级别进展或治疗抵抗；以及需要鉴别脑膜瘤与形态相似肿瘤。

4.2. 对切除范围和硬膜处理的影响

分子分型并未推翻“安全最大切除”的原则。2024 年基于 2824 例病例的研究显示，全切除与所有分子组更长的无进展生存相关，并在增殖型脑膜瘤中带来总体生存获益；但高代谢型和增殖型即使全切，局部控制仍不如低风险组持久[9]。这意味着分子高危不是放弃全切的理由，反而提示在功能允许时应尽量减少残留；同时也说明单靠手术难以抵消高度侵袭的生物学，需要更早规划辅助治疗和监测。

对于硬膜边缘处理，同一研究发现 Simpson 1/2 级较 Simpson 3 级具有更好的无进展生存，但完整切除硬膜(Simpson 1 级)并未显著优于电凝硬膜附着(Simpson 2 级) [9]。这一结果对颅底和静脉窦旁肿瘤具有重要实践意义：在硬膜广泛切除可能增加脑脊液漏、神经损伤或重建复杂度时，充分电凝附着处可能在肿瘤控制与安全性之间取得更合理平衡。分子结果应当用于评估“残留的代价”，而不是将高风险标签转化为不顾功能的激进切除。

4.3. 对术后放疗决策的影响

WHO 3 级、复发性高级别或明显残留的高风险脑膜瘤通常考虑术后放疗；而完全切除的 WHO 2 级是否常规放疗仍存在争议[2] [15]。甲基化风险预测器可在这一灰区提供增量信息：2025 年前瞻性验证表明，辅助放疗的获益主要集中于甲基化高风险病例，提示完全切除但分子高危的 WHO 1~2 级患者可能需要更积极的放疗讨论，而分子低风险的部分 WHO 2 级患者或可避免过度治疗[10]。

分子分类还可能具有预测性而不仅是预后性。2024 年研究在回顾性队列和 RTOG-0539 样本中观察到，免疫型、NF2 野生型及高代谢型可从辅助放疗获得不同程度的无进展生存改善，而增殖型表现出相对放疗抵抗；研究进一步构建了专门预测分次放疗后 3 年无进展生存的甲基化模型，其性能优于 WHO 级别[9]。这提示未来的放疗选择可能从“按级别照射”转向“按复发风险与放疗敏感性双重分层”。但目前该结论主要来自倾向评分匹配和非随机比较，尚不能替代前瞻性随机证据，尤其不能据此单独否定高危患者的标准放疗。

4.4. 对影像随访强度的影响

现行随访多按 WHO 级别和切除程度制定，但分子分型可识别传统低风险路径中的漏网者。甲基化高风险可见于完全切除的 WHO 1 级和 2 级肿瘤，这些患者即便术后影像无残留，也可能需要缩短 MRI 间隔、延长随访年限，并关注切除腔、硬膜尾和远隔多发病灶[10]。相反，对于完全切除、分子低风险且影像稳定的患者，可在长期稳定后适当延长检查间隔，减少医疗负担。

在实际报告中，建议将分子风险转化为可执行建议，例如：术后 3~6 个月建立基线；高风险前 2~3 年每 6 个月复查，此后根据稳定性调整；低风险可参照常規 WHO 路径。具体间隔仍应结合肿瘤部位、残留体积、患者年龄和放疗史，不能仅由分类器决定。

4.5. 对复发、再手术与临床试验选择的影响

复发脑膜瘤可能出现克隆演化、级别进展和空间异质性。再次手术不仅具有减压和局部控制作用，也是重新取材、更新分子信息的机会。若复发速度加快、原有低风险肿瘤转为高风险甲基化谱，或新出现 TERT 启动子突变、CDKN2A/B 缺失及广泛拷贝数改变，应提高对恶性进展和治疗抵抗的警惕[12] [13]。

在多次复发或标准放疗失败后，分子组可能帮助选择临床试验，例如针对细胞周期、PI3K-AKT-mTOR、Hedgehog、FAK 或免疫微环境的研究，但目前尚无分子标志物驱动的系统治疗成为普遍标准[16]。

5. 关键分子标志物和分子组的临床解释

单基因事件、拷贝数改变和甲基化类别处于不同层级。单基因标志物适合确认特定实体或识别极高风险事件，甲基化类别更适合描述整体生物学，整合模型则把分子风险与 WHO 级别和切除程度组合为临床概率。三者不应互相替代。

6. 临床实施流程与质量控制

脑膜瘤可存在空间异质性，尤其在大型、复发或级别进展肿瘤中，不同区域的拷贝数和甲基化特征可能并不一致。仅取中心坏死区或单一低增殖区域，可能低估高危克隆。建议在手术中结合增强显著、质地异常、脑侵犯界面和既往复发灶进行代表性多区域取材；对于再次手术，不应默认沿用首次分子结果。若组织量允许，可将最具侵袭性形态的区域优先用于甲基化和测序。

甲基化芯片可使用新鲜冷冻或福尔马林固定石蜡包埋组织，但 DNA 降解、肿瘤纯度不足和坏死会降低分类稳定性。不同 Illumina 芯片代际、探针集合和预处理流程也会影响模型兼容性。下一代风险预测器减少了特征数量并兼容较新的 EPIC 平台，但实验室仍需建立肿瘤含量阈值、批次校正、阳性/阴性对照和不可分类规则[10]。报告中应同时给出甲基化类别、匹配分数、CNV 概况、模型版本和局限性，避免只输出一个“高危/低危”标签。

最具临床价值的报告应回答三个问题：该结果是否支持脑膜瘤实体诊断；其复发风险相对 WHO 级别发生了何种改变；这种改变是否足以影响放疗和随访。建议由神经病理、神经外科、放疗科和影像科共同解读，特别是存在形态 - 分子不一致时。例如，WHO 1 级、Simpson 2 级、分子高危病例不能简单等同于 WHO 3 级，但应进入强化随访和辅助放疗讨论；WHO 2 级、全切、分子低风险病例也不能机械降级，而应在患者偏好和放疗毒性之间进行个体化权衡。

7. 临床应用的现实壁垒与分层实施策略

DNA 甲基化检测的可靠性首先取决于前分析质量。实验室应在切片上标记代表性肿瘤区域，记录肿瘤细胞含量、坏死、出血及正常脑膜或炎性细胞混入情况，并优先选择形态学更具侵袭性的区域进行提取。对大型、复发或级别进展的肿瘤，建议多区域取材或至少保留备份蜡块，以降低高危亚克隆漏检。检测前应建立 DNA 总量、纯度、完整性和亚硫酸氢盐转化质量的最低阈值；每批次设置阳性、阴性和重复对照，并监测探针检出率、性别一致性、样本身份及拷贝数曲线噪声。当标本肿瘤含量不足、DNA 降解严重或分类器得分偏低时，应明确报告“结果受限”或“不可分类”，而不能强行赋予分子类别[14][17]-[19]。

甲基化结果并非单纯由芯片产生，而是高度依赖预处理、归一化、批次校正、探针过滤、分类器版本及风险模型阈值。不同平台代际和不同算法之间的输出不能直接互换。临床实验室应锁定经验证的软件环境和参考数据版本，保存原始 IDAT 文件、质控指标和分析日志，并对软件升级实施再验证。报告应注明芯片平台、分类器及版本、校准/匹配分数、风险模型版本、CNV 推断方法和失败判定阈值。对于外送检测，还需保证病理编号、芯片 Sentrix 编号和临床样本身份可追溯，避免样本错配[17]-[20]。

规范化报告应区分三类信息：可直接改变 WHO 分级的分子标准、用于风险修正的甲基化/CNV 结果，以及尚处研究阶段的放疗敏感性或靶向治疗提示。建议采用“组织学诊断 - WHO CNS5 分子标准 - 甲基化类别和置信度 - CNV 概况 - 综合风险 - 临床解释 - 局限性”的固定结构，并明确分子结果是否与

形态学一致。低置信度、形态 - 分子冲突或可能影响放疗决策的病例，应在神经病理、神经外科、放疗科和分子实验室共同参与的 MDT 中复核，必要时使用 TERT、CDKN2A/B、1p/22q 等正交方法验证。报告不宜将概率性风险描述为确定性复发，也不应仅凭研究性模型作出不可逆治疗决定[14] [17] [20]。

除检测价格外，真实成本还包括病理复核、DNA 提取、芯片批量运行、生物信息维护、结果验证、MDT 解读和数据长期存储。小样本中心若等待凑批，周转时间可能延长，进而错过术后放疗决策窗口。医院在引入检测前应明确检测对象、预计年样本量、外送与自建实验室的成本边界，以及失败重测和模型升级的责任。同时，甲基化原始数据具有长期再分析价值，应建立授权访问、去标识化、跨院传输、备份和版本化再分析制度。当前甲基化检测仍主要集中于高水平中心，其常规推广受到经费和专业人员配置限制[17] [20]。

在资源有限的医院，可先确保高质量形态学、Ki-67 等必要免疫组化和 WHO CNS5 核心分子标准检测：对高级别形态、早期复发或行为异常病例，优先检测 TERT 启动子变异和 CDKN2A/B 纯合缺失，并根据条件补充 1p/22q、BAP1、H3K27me3 等。具备常规分子病理能力的区域中心，可建立靶向测序或 PCR/FISH/MLPA 联合 CNV 评估，并将 WHO 2 级、复发、形态 - 行为不一致及辅助放疗存在争议的病例外送甲基化分析。高水平中心可开展全甲基化谱、经验证的复发/放疗反应模型和标准化生物信息流程，并承担区域质控、疑难病例会诊及本地人群模型校准。全甲基化谱目前不宜被视为所有典型 WHO 1 级脑膜瘤的强制项目，而应优先用于能够实质改变随访、放疗或临床试验选择的患者[14] [20]。

8. 研究异质性、证据边界与当前争议

现有研究使用不同的甲基化类别、分子组、连续风险分数和整合模型。各系统虽在低 - 高风险谱系上存在对应关系，但训练队列、探针平台、算法阈值和类别命名不同，不能把一个体系的治疗阈值直接套用于另一个体系。未来研究应同时报告 WHO 2021 级别、切除程度、甲基化分类器名称和版本，并进行跨体系映射。

分子研究常混合初发与复发病例、颅底与非颅底部位、不同年代 WHO 标准以及接受不同剂量和技术放疗的患者。残留肿瘤比例、随访时长和复发定义也不统一。特别是将颅底肿瘤和凸面脑膜瘤笼统分析，可能混淆“生物学高危”与“因解剖限制导致的次全切”效应。2024 年关于手术和放疗反应的研究使用倾向评分匹配并纳入前瞻性 RTOG-0539 样本，提升了证据质量，但仍不是按分子组随机分配治疗[9]。

能够预测复发并不意味着能够预测放疗获益。甲基化高风险患者可能因为本身恶性而在任何治疗下结局较差；只有当标志物与治疗存在可重复的交互作用时，才可称为预测性标志物。增殖型相对放疗抵抗和甲基化 RT 模型是重要进展，但仍需在统一放疗方案和分子分层的前瞻性试验中验证。

甲基化检测的成本、周转时间和专业生物信息支持限制了基层推广。对多数典型 WHO 1 级、完整切除且无高危特征的病例，全面甲基化检测的边际收益可能有限。更现实的策略是建立分层检测路径：所有病例完成规范组织学与必要免疫组化；对 WHO 2~3 级、复发、形态 - 行为不一致或治疗决策存在实质争议者优先进行甲基化检测。同时，报告应避免将概率性结果表述为确定性预言，并在患者沟通中说明模型来源、置信区间和尚未证实的治疗效应。

9. 建议的临床应用框架

结合当前证据，可将脑膜瘤分子检测嵌入术后多学科流程。第一步，确认 WHO 2021 组织学级别、脑侵犯、核分裂计数和切除程度；第二步，筛查 TERT 启动子变异和 CDKN2A/B 纯合缺失等可直接改变分级的事件；第三步，在 WHO 2 级、复发或临床 - 病理不一致病例中进行甲基化分层和 CNV 评估；第

四步，将结果与患者年龄、肿瘤部位、残留体积、既往放疗和功能状态共同纳入决策。

对分子低风险且安全全切的病例，倾向于观察和标准随访；对传统级别与分子风险不一致者，建议进入 MDT 个体化讨论；对分子高风险、残留或复发病例，应强化放疗、临床试验和短间隔影像监测。任何情况下，分子高危均不应被解释为必须舍弃重要神经血管结构以追求 Simpson 1 级切除。

在资源有限的中心，可采用“分级标志物优先、甲基化检测聚焦争议病例”的方案。对于拟开展常规检测的机构，建议建立标准化的病理 - 分子联合报告模板，并持续收集本中心结局数据，以校准国外模型在中国人群、不同手术技术和放疗策略中的适用性。见图 2。

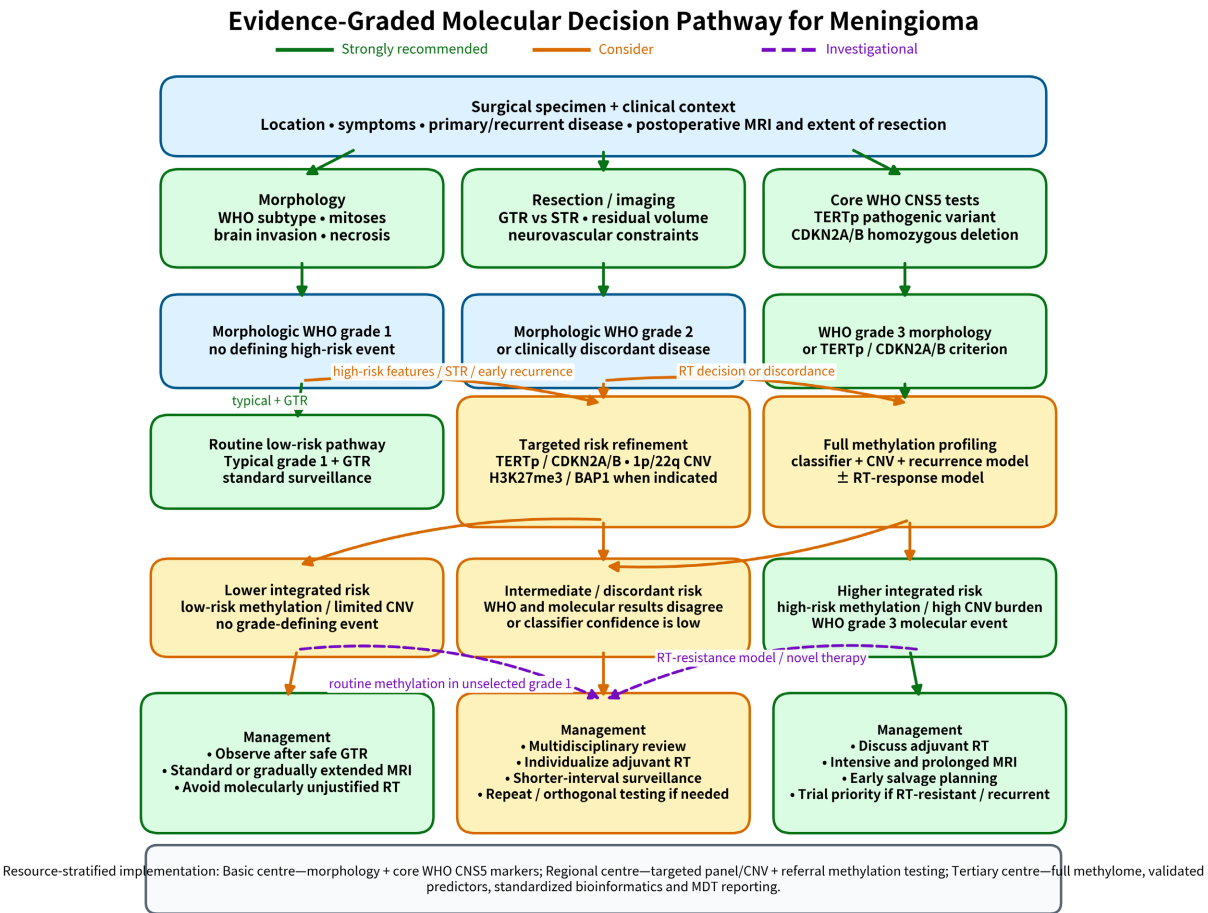


Figure 2. Evidence-graded clinical decision pathway integrating morphology, WHO CNS5 molecular criteria, and DNA methylation stratification

图 2. 基于形态学、WHO CNS5 分子标准与 DNA 甲基化分层的证据分级临床决策流程

10. 总结与展望

脑膜瘤分子分型和 DNA 甲基化分层正在改变以 WHO 级别和 Simpson 分级为中心的传统风险评估模式。TERT 启动子变异、CDKN2A/B 纯合缺失及新的 1p/22q 相关建议已进入或接近正式分级框架；甲基化类别、拷贝数变异和整合风险预测器则在 WHO 1~2 级内部提供更精细的复发概率。最新证据表明，安全全切仍是所有分子组局部控制的基础，硬膜附着处理具有附加价值，但过度硬膜切除未显示优于充分电凝；分子高危更应推动术后放疗、密切随访和临床试验，而非推动不安全的外科激进化。

未来需要开展以分子风险和放疗敏感性为分层因素的前瞻性试验，统一复发定义和分类器报告规范，

并解决肿瘤内异质性、平台兼容、周转时间及成本问题。在此之前，DNA 甲基化分层最合理的定位是：作为组织病理、影像、切除程度和临床判断的增量工具，优先用于传统指标无法给出明确答案的病例。

致 谢

感谢山东省医药卫生科技发展计划(202304040679)对本文写作的资助。感谢李勖教授、刘冉医师、赵光勇医师在选题设计、文章构思和写作修改过程中给予的指导与帮助。感谢相关资料、文献、图片及研究思路原作者提供的重要学术支持，对文中引用或参考的研究成果谨致谢意。对于给予转载、改编或引用授权的相关单位、作者和平台，一并表示诚挚感谢。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划(202304040679)。

参考文献

- [1] Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., *et al.* (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology*, **23**, 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- [2] Goldbrunner, R., Stavrinou, P., Jenkinson, M.D., Sahm, F., Mawrin, C., Weber, D.C., *et al.* (2021) EANO Guideline on the Diagnosis and Management of Meningiomas. *Neuro-Oncology*, **23**, 1821-1834. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab150>
- [3] Sahm, F., Schrimpf, D., Stichel, D., Jones, D.T.W., Hielscher, T., Schefzyk, S., *et al.* (2017) DNA Methylation-Based Classification and Grading System for Meningioma: A Multicentre, Retrospective Analysis. *The Lancet Oncology*, **18**, 682-694. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30155-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30155-9)
- [4] Olar, A., Wani, K.M., Wilson, C.D., Zadeh, G., DeMonte, F., Jones, D.T.W., *et al.* (2017) Global Epigenetic Profiling Identifies Methylation Subgroups Associated with Recurrence-Free Survival in Meningioma. *Acta Neuropathologica*, **133**, 431-444. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1678-x>
- [5] Nassiri, F., Mamatjan, Y., Suppiah, S., Badhiwala, J.H., Mansouri, S., Karimi, S., *et al.* (2019) DNA Methylation Profiling to Predict Recurrence Risk in Meningioma: Development and Validation of a Nomogram to Optimize Clinical Management. *Neuro-Oncology*, **21**, 901-910. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz061>
- [6] Maas, S.L.N., Stichel, D., Hielscher, T., Sievers, P., Berghoff, A.S., Schrimpf, D., *et al.* (2021) Integrated Molecular-Morphologic Meningioma Classification: A Multicenter Retrospective Analysis, Retrospectively and Prospectively Validated. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3839-3852. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00784>
- [7] Nassiri, F., Liu, J., Patil, V., Mamatjan, Y., Wang, J.Z., Hugh-White, R., *et al.* (2021) A Clinically Applicable Integrative Molecular Classification of Meningiomas. *Nature*, **597**, 119-125. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03850-3>
- [8] Choudhury, A., Magill, S.T., Eaton, C.D., Prager, B.C., Chen, W.C., Cady, M.A., *et al.* (2022) Meningioma DNA Methylation Groups Identify Biological Drivers and Therapeutic Vulnerabilities. *Nature Genetics*, **54**, 649-659. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01061-8>
- [9] Wang, J.Z., Patil, V., Landry, A.P., Gui, C., Ajisebutu, A., Liu, J., *et al.* (2024) Molecular Classification to Refine Surgical and Radiotherapeutic Decision-Making in Meningioma. *Nature Medicine*, **30**, 3173-3183. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03167-4>
- [10] Landry, A.P., Wang, J.Z., Patil, V., Gui, C., Mamatjan, Y., Patel, Z., *et al.* (2024) Validation and Next-Generation Update of a DNA Methylation-Based Recurrence Predictor for Meningioma: A Multicenter Prospective Study. *Neuro-Oncology*, **27**, 1004-1016. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae236>
- [11] Landry, A.P., Wang, J.Z., Liu, J., Patil, V., Gui, C., Patel, Z., *et al.* (2025) Development and Validation of a Molecular Classifier of Meningiomas. *Neuro-Oncology*, **27**, 1258-1269. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae242>
- [12] Sahm, F., Schrimpf, D., Olar, A., Koelsche, C., Reuss, D., Bissel, J., *et al.* (2016) TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *Journal of the National Cancer Institute*, **108**, djv377. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv377>
- [13] Sievers, P., Hielscher, T., Schrimpf, D., Stichel, D., Reuss, D.E., Berghoff, A.S., *et al.* (2020) CDKN2A/B Homozygous Deletion Is Associated with Early Recurrence in Meningiomas. *Acta Neuropathologica*, **140**, 409-413. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02188-w>
- [14] Sahm, F., Aldape, K.D., Brastianos, P.K., Brat, D.J., Dahiya, S., von Deimling, A., *et al.* (2025) cIMPACT-NOW Update

-
- 8: Clarifications on Molecular Risk Parameters and Recommendations for WHO Grading of Meningiomas. *Neuro-Oncology*, **27**, 319-330. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae170>
- [15] Rogers, L., Zhang, P., Vogelbaum, M.A., Perry, A., Ashby, L.S., Modi, J.M., *et al.* (2018) Intermediate-Risk Meningioma: Initial Outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *Journal of Neurosurgery*, **129**, 35-47. <https://doi.org/10.3171/2016.11.jns161170>
- [16] Wang, J.Z., Landry, A.P., Raleigh, D.R., Sahm, F., Walsh, K.M., Goldbrunner, R., *et al.* (2024) Meningioma: International Consortium on Meningiomas Consensus Review on Scientific Advances and Treatment Paradigms for Clinicians, Researchers, and Patients. *Neuro-Oncology*, **26**, 1742-1780. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae082>
- [17] Ruiz, F., Rispoli, R., Jaunmuktane, Z., Merve, A., D'Antona, L., Dutt, M., *et al.* (2025) Testing Meningiomas with Methylation Arrays: Insights and Recommendations from a Large Single-Centre Study. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **51**, e70018. <https://doi.org/10.1111/nan.70018>
- [18] Duckett, D., Santana-Santos, L., McCord, M., Smith, V., Lopes, M.B.S., Youngblood, M.W., *et al.* (2025) Development, Validation, and Utility of a Clinically Applicable Methylation Classifier for Recurrence Risk Prediction in Meningiomas. *Acta Neuropathologica Communications*, **13**, Article No. 259. <https://doi.org/10.1186/s40478-025-02184-9>
- [19] Collord, G., Tarpey, P., Kurbatova, N., Martincorena, I., Moran, S., Castro, M., *et al.* (2018) An Integrated Genomic Analysis of Anaplastic Meningioma Identifies Prognostic Molecular Signatures. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 13537. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31659-0>
- [20] Landry, A.P., Wang, J.Z., Patil, V., Ajisebutu, A., Gui, C., Yefet, L.S., *et al.* (2026) A Framework for Using DNA Methylation-Based Modelling for the Clinical Management of Cranial Meningioma. *Neuro-Oncology*, **28**, 430-439. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaf237>