

基于脑星形细胞瘤分子分型的 MRI 研究新进展

苏昭凤 综述 李勇刚 审校

【摘要】 胶质瘤是常见的中枢神经系统原发性肿瘤,侵袭性强,预后差。胶质瘤不同的分子表型与预后及对治疗的反应等密切相关。磁共振多模态成像能在体评估肿瘤在组织、细胞及分子水平的功能及代谢变化,在肿瘤分子分型研究中发挥重要作用。本文旨在综述星形细胞肿瘤常见分子分型及其生物学行为的差异,以及磁共振成像在星形细胞瘤分子分型研究中的进展,为临床开展脑星形细胞肿瘤的精准治疗及早期预后评估提供参考依据。

【关键词】 星形细胞瘤; 磁共振成像; 分子分型; 精准治疗

【中图分类号】 R445.2; R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)12-1231-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.12.028

星形细胞瘤是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,以往诊断主要依靠组织病理学,但是后续观察发现,组织病理学相同的肿瘤预后亦有显著差异,如胶质母细胞瘤大部分预后差,一部分预后较好,但这些病变的显微镜下表现并无明显差异。脑干 II 级星形细胞瘤儿童预后差,成人预后较好。通过遗传学和表观遗传学等的分析发现,星形细胞瘤不同分子表型与其预后显著相关,基于分子分型的星形细胞瘤精准诊断及治疗也开始应用于临床,笔者对脑星形细胞瘤的常见分子分型及 MRI 在其诊断中的研究进展做一综述。

星形细胞瘤的分子表型及其生物学行为

肿瘤的发生是多基因多阶段的过程,现就星形细胞瘤涉及的基因改变综述如下。

异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH): 突变主要发生在低级别胶质瘤和继发性胶质母细胞瘤,最大程度切除 IDH 突变的间变性星形细胞瘤和胶质母细胞瘤的体积能延长患者的生存期,预后更好^[1-2]。与胶质瘤发生发展相关的主要为 IDH1/2, IDH 突变后将 α -酮戊二酸转变成 2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG)。选择性抑制 IDH 突变酶的药物能显著降低 2-HG 水平,逆转 IDH 突变细胞中已改变的甲基化状态^[1]。

端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT): 突变主要发生在胶质母细胞瘤,有研究证实 IDH1/2-TERT 联合突变者预后最好,而单独发生 TERT 突变者预后最差^[3]。

上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)扩增主要与血管生成有关,可致间变性星形细胞瘤患者生存期缩短^[4],常见的分子靶向药物通过竞争性抑制内源性配体与 EGFR 结合,导致 EGFR 介导的下游信号转导通路和细胞学效应受阻,从而抑制一系列肿瘤性改变,常见的有尼妥珠单抗、拉帕替尼和吉非替尼等^[5]。

c-MYC 基因激活能降低具有明确侵袭性影像特征(室管膜和深部脑白质受侵、跨越中线的增强)的胶质母细胞瘤患者的生存期^[6],促进肿瘤细胞代谢改变,最常见的是被称为 Warburg 效应的有氧糖酵解,其为肿瘤细胞的生长和增殖提供能量与底

物^[6]。基于此,标准治疗方案联合磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)抑制剂或其葡萄糖代谢通路中的其它靶向分子可能产生协同效应^[1]。

002554 星形细胞瘤中鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)基因改变包括两种类型, BRAF V600E 突变和 BRAF 基因融合。BRAF V600E 突变常发生于多形性黄色星形细胞瘤,患者生存期较长^[7],处于 III 期临床试验阶段的分子靶向药物 dabrafenib 疗效较好^[8]。BRAF 基因融合在毛细胞性星形细胞瘤中多见^[9]。

O6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)是由 MGMT 基因编码的 DNA 修复蛋白,能保护正常组织免受烷基化的影响,而这也是肿瘤耐受烷基化药物的主要原因之一,抑制 MGMT 表达或通过假性底物灭活 MGMT 活性能提高患者的预后^[10]。MGMT 甲基化可作为经典型胶质母细胞瘤的治疗反应标志物,此型患者对放疗联合治疗的效果较好^[11]。

1p 和 19q 染色体上分别有远端上游结合蛋白(far upstream element binding protein, FUBP)和 CIC 基因,这两个基因缺失主要与少突胶质细胞瘤的发生相关^[1],实验证明 1p/19q 联合缺失型少突胶质细胞瘤对甲基苯胍-环己亚硝脲-长春新碱(procabazine-lomustine-vincristine, PCV)化疗方案反应较好。

CpG 岛指真核生物转录起始区域一段富含鸟嘌呤-胞嘧啶(GC)的序列,正常组织中 CpG 岛是非甲基化的, DNA 甲基化能关闭某些基因的活性而去甲基化则诱导基因重新活化和表达,胶质瘤 CpG 岛甲基化表型(glioma CpG island methylator phenotype, G-CIMP)赋予神经元前型胶质母细胞瘤显著的生存优势^[12]。

星形细胞瘤的分子分型

1. 低级别胶质瘤的主要分类

Danie 等^[13]依据 IDH 突变、1p19q 联合缺失、TP53 突变将 WHO II/III 级胶质瘤分为三类: IDH 突变-联合 1p19q 缺失、IDH 突变-无联合缺失和 IDH 野生型,而 IDH 突变-联合 1p19q 缺失与少突胶质细胞瘤相关性最强, IDH 突变者多定位于额叶, IDH 野生型者年龄较大、多有家族性癌症史。

Heather 等^[14]将 WHO II 级胶质瘤分为四类: IDH 突变-

作者单位: 215006 苏州, 苏州大学附属第一医院放射科

作者简介: 苏昭凤(1991-), 女, 山东泰安人, 硕士研究生, 主要从事影像学研究工作。

1p19q 联合缺失; IDH 突变-无联合缺失-ATRX 缺失; IDH 突变-无联合缺失-ATRX 野生型; IDH 野生型, 其中 IDH 突变-1p19q 联合缺失预后最好。

Benedikt 等^[15]将间变性胶质瘤分两型: IDH 突变和野生型, 突变型又可细分为 CIMP 阳性-1p19q 联合缺失, 主要见于少突胶质细胞瘤, 可见 TERT 突变和 MGMT 甲基化, 预后最好; CIMP 阳性-无联合缺失, 主要见于星型细胞瘤, 可见 α 地中海贫血/智力迟缓综合征 X 染色体相关基因(X-linked alpha thalassaemia mental retardation, ATRX)突变、MGMT 甲基化; IDH 野生型-CIMP 阴性, 其分子标志物改变与胶质母细胞瘤相似, 预后最差。

Marcel 等^[16]在基于生长模式分型的基础上, 倾向于将大脑神经胶质瘤病主要分为两型: I 型没有固体肿块, 在特征上与弥漫性星形细胞瘤有明确区别, 可能有脊髓浸润和 BRAF V600E 突变; II 型有 IDH1 和 p53 突变, 有固体肿块, 与弥漫性星形细胞瘤特征相似。

2. 胶质母细胞瘤的分类

目前对胶质母细胞瘤的分类意见较为一致, 主要分为神经元前型、神经元型、经典型和间质型四种亚型。经典型中 19 和 20 号染色体增殖广泛, 神经元前型常见 CDK4 和 SOX2(Y 染色体上的性别决定区盒 2) 增殖, non-G-CIMP+ 神经元前型有 PDGFRA 增殖, G-CIMP+ 亚型中 ATRX 突变、MYC 增殖丰富, 神经元前型的神经发生过程及基因表达与正常脑组织相似, 其预后较好; 间质型常见 NF1 基因失活, 且肿瘤复发时倾向于表现此型, 其预后差^[12,17]。

基于分子分型的脑星形细胞肿瘤 MRI 研究进展

1. 不同分子分型的星形细胞瘤常规 MRI 表现

常规 MRI 显示, IDH 突变的间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤主要位于单脑叶, 如额叶、颞叶或小脑, 较少定位于中脑或者脑干等高手术风险区, 且多以单边模式生长, MRI 上肿瘤边界清晰, 信号均匀, 强化不明显; IDH 突变联合 1p/19q 缺失的间变性少突胶质细胞瘤/间变性少突星形细胞瘤则不浸润颞叶, 且有较好的生物学行为^[18-20], 而 TERT 突变的 WHO II、III 级胶质瘤多位于额叶, 中线部位者 TERT 突变率低^[21]; p53 突变者肿瘤边界不清晰。

无 IDH 突变的低级别胶质瘤患者, 肿瘤多位于额颞岛叶区域, 肿瘤体积较大(>6cm), MRI 上呈浸润性生长, 且都为 TP53 阴性、无 1p19q 联合缺失^[22]。

胶质母细胞瘤增强可见肿瘤中心强化, 边缘不强化, MRI 定位的活组织检查发现, 强化区主要是神经元前型、经典型和间质型, 周边非强化区主要是神经元型^[23]。非强化区多为肿瘤细胞和正常神经细胞混杂, 全切困难, 但这些遗留部分往往引起复发, 根据神经元型中的分子改变实施术后靶向治疗, 既可以避免药物滥用引起的组织损伤, 且可以有效控制肿瘤发展, 只是未见到与神经元型相关的分子改变。与之前主要分析确切的基因突变、激活突变及其与不同集群的联系不同, 有研究者使用基于基因组模型的数据集成路径识别算法(pathway recognition algorithm using data integration on genomic models, PARADIGM)法检查胶质母细胞瘤的整体信号通路激活, 主要关注 DNA 拷贝数改变和基因表达, 然后根据 MRI 表现确

定了胶质母细胞瘤三个亚型: 不规则形、球形和边缘强化, 且发现这三种亚型具有不同的生存模式、上下游调节基因和分子通路^[21]。

2. 磁共振灌注成像在星形细胞瘤分子分型中的应用

动脉自旋标记灌注成像和动态磁敏感灌注增强图像显示胶质瘤血流量增加, 间接证实 EGFR 扩增促进肿瘤血管增生^[24-25]。

间质型胶质母细胞瘤 VEGF 表达水平增高, 肿瘤对比增强容积、 T_2 /FLAIR 高信号与增强的容积比是此亚型的标记, 且比率明显较小^[26]。

3. MRS 在星形细胞瘤分子分型中的应用

2-HG 为 IDH 基因突变产生的异常代谢物, 在 MRS 上于 2.25ppm 附近有较高的信号峰^[27], 其波谱图像与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(Glutamic acid, Glu)、谷氨酰胺(Glutamine, Gln)信号峰有重合, 有研究者发现通过 2D 1 H-MRS 能将其区分开^[28], 但使用短回波 1 H-MRS 扫描时, 需要考虑到 GABA、Glu 信号峰的干扰^[29]。2-HG 水平与肿瘤细胞数目相关, MRS 能非侵入性、定量评估细胞减灭术后肿瘤细胞数目及肿瘤复发情况^[30]。

除 2-HG 峰升高外还可见胆碱(choline, Cho)峰抬高、谷胱甘肽(glutathione, r-glutamyl cysteinyl + glycine, GSH)水平降低, 与非进展肿瘤相比, 低级别胶质瘤恶变为高级别胶质瘤时 Cho 峰升高, 其浓度与细胞密度相关, 所以, IDH1 突变时 Cho 峰升高可能反映了 IDH1 突变介导的细胞增殖^[31]。

有研究者指出, 将胶质瘤某些代谢物的比值作为量化指标所标示的肿瘤范围, 手术病理证实比增强检查确定的肿瘤范围大、准确性高, 因此有望以此为标志确定肿瘤切除范围, 从而减少肿瘤复发。

前景与展望

目前胶质瘤的分子分型渐趋成熟, 尽管不同的分子分型其 MRI 表现具有一定差异, 但仍存在较大比例的交叉和重叠, 缺乏特征性的 MRI 征象。因此, 实现星形细胞瘤的精准诊断仍面临巨大挑战。各种新的 MRI 方法, 包括 T_1 -mapping、扩散峰度成像、体素内不相干运动成像(intravoxel incoherent motion imaging, IVIM)等在颅脑领域中的应用, 将有助于星形细胞瘤不同分子表型的诊断进展, 而分子探针、靶向对比剂的潜在价值研究有待开展并深入探索。

参考文献:

- [1] 柯超, 陈忠平. 低级别胶质瘤的分子遗传学: 基因组改变指导诊断和治疗第十一届 Frye-Halloran 脑肿瘤研讨会报告(摘译)[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2013, 11(1): 69-73.
- [2] Beiko J, Suki D, Hess KR, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(1): 81-91.
- [3] Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, et al. Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas[J]. Oncotarget, 2014, 5(6): 1515-1525.
- [4] Liu L, Becklund LM, Nilsson BR, et al. Clinical significance of EGFR amplification and the aberrant EGFRvIII transcript in con-

- ventionally treated astrocytic gliomas[J]. *J Molecul Med*, 2005, 83(11):917-926.
- [5] 邓朋, 江晓春. 脑胶质瘤分子靶向药物联合治疗的研究进展[J]. *科技信息*, 2013, (8):158-160.
- [6] Colen RR, Vangel M, Wang J, et al. Imaging genomic mapping of an invasive MRI phenotype predicts patient outcome and metabolic dysfunction; a TCGA glioma phenotype research group project[J]. *BMC Med Genom*, 2014, 7:30. DOI:10.1186/1755-8794-7-30.
- [7] Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma; natural history and long-term follow-up[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(5):575-586.
- [8] Raabe E, Kieran MW, Cohen KJ. New strategies in pediatric gliomas; molecular advances in pediatric low-grade gliomas as a model[J]. *Clin Canc Res*, 2013, 19(17):4553-4558.
- [9] Gierke M, Sperveslage J, Schwab D, et al. Analysis of IDH1-R132 mutation, BRAF V600 mutation and KIAA1549-BRAF fusion transcript status in central nervous system tumors supports pediatric tumor classification[J]. *J Canc Res Clin Oncol*, 2016, 142(1):89-100.
- [10] 仇志坤, 冯冰虹, 陈忠平. MGMT 在神经胶质瘤中表达的研究进展[J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2010, 8(1):44-50.
- [11] Minniti G, Scaringi C, Arcella A, et al. IDH1 mutation and MGMT methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy[J]. *J Neuro Oncol*, 2014, 118(2):377-383.
- [12] Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma[J]. *Cell*, 2013, 155(2):462-477.
- [13] Brat DJ, Verhaak R, Aldape KD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas[J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(26):2481-2498.
- [14] Leeper HE, Caron AA, Decker PA, et al. IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas[J]. *Oncot*, 2015, 6(30):30295-30305.
- [15] Wiestler B, Capper D, Sill M, et al. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(4):561-571.
- [16] Seiz M, Tuettnerberg J, Meyer J, et al. Detection of IDH1 mutations in gliomatosis cerebri, but only in tumors with additional solid component; evidence for molecular subtypes[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(2):261-267.
- [17] Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis[J]. *Canc Cell*, 2006, 9(3):157-173.
- [18] Sonoda Y, Shibahara I, Kawaguchi T, et al. Association between molecular alterations and tumor location and MRI characteristics in anaplastic gliomas[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2015, 32(2):99-104.
- [19] Gozè C, Bezzina C, Gozè E, et al. 1P19Q loss but not IDH1 mutations influences WHO grade II gliomas spontaneous growth[J]. *J Neuro Oncol*, 2012, 108(1):69-75.
- [20] Qi S, Yu L, Li H, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(6):1895-1902.
- [21] Brower V. MRI study identifies three subtypes of glioblastoma [J/OL]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):e484. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00314-9.
- [22] Metellus P, Coulibaly B, Colin C, et al. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(6):719-729.
- [23] Gill BJ, Pisapia DJ, Malone HR, et al. MRI-localized biopsies reveal subtype-specific differences in molecular and cellular composition at the margins of glioblastoma[J]. *Proc Nation Acad Sci*, 2014, 111(34):12550-12555.
- [24] Yoo RE, Choi SH, Cho HR, et al. Tumor blood flow from arterial spin labeling perfusion MRI: a key parameter in distinguishing high-grade gliomas from primary cerebral lymphomas, and in predicting genetic biomarkers in high-grade gliomas[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 38(4):852-860.
- [25] Gupta A, Young R, Shah A, et al. Pretreatment dynamic susceptibility contrast MRI perfusion in glioblastoma: prediction of EGFR gene amplification[J]. *Clin Neuroradiol*, 2015, 25(2):143-150.
- [26] Naeini KM, Pope WB, Cloughesy TF, et al. Identifying the mesenchymal molecular subtype of glioblastoma using quantitative volumetric analysis of anatomic magnetic resonance images[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(5):626-634.
- [27] Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas[J]. *Nature medicine*, 2012, 18(4):624-629.
- [28] Kalinina J, Carroll A, Wang L, et al. Detection of "oncometabolite" 2-hydroxyglutarate by magnetic resonance analysis as a biomarker of IDH1/2 mutations in glioma[J]. *J Mol Med*, 2012, 90(10):1161-1171.
- [29] Bertolino N, Marchionni C, Ghielmetti F, et al. Accuracy of 2-hydroxyglutarate quantification by short-echo proton-MRS at 3T: a phantom study[J]. *Phys Med*, 2014, 30(6):702-707.
- [30] Macarena I, Young RJ, Rubel J, et al. Integration of 2-hydroxyglutarate-proton magnetic resonance spectroscopy into clinical practice for disease monitoring in isocitrate dehydrogenase-mutant glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(2):283-290.
- [31] Pope WB, Prins RM, Thomas MA, et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy[J]. *J Neuro Oncol*, 2012, 107(1):197-205.

(收稿日期:2016-03-30 修回日期:2016-06-15)