

世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列
World Health Organization Classification of Tumours



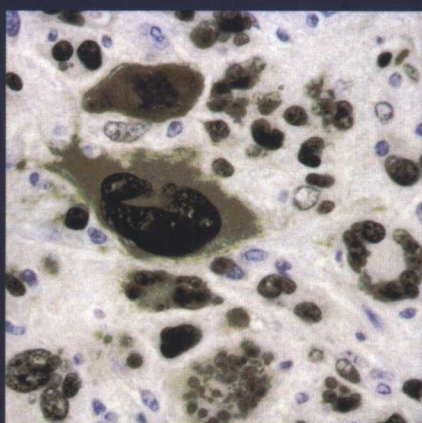
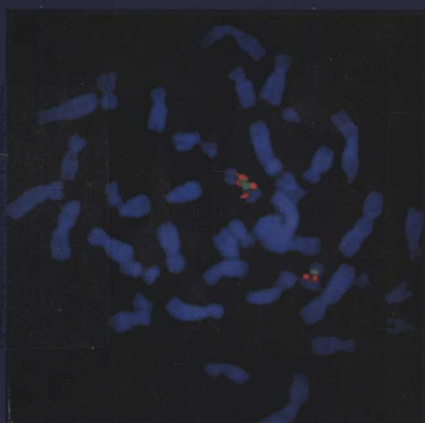
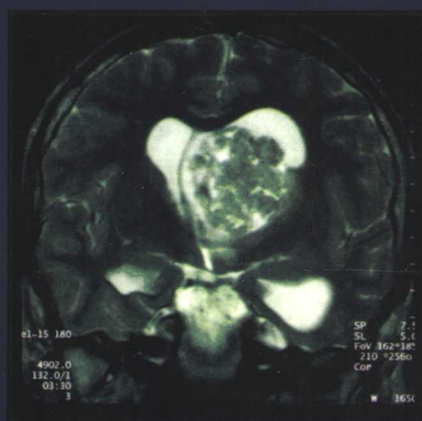
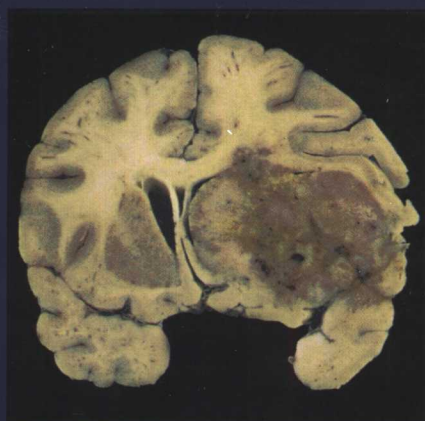
神经系统肿瘤病理学和遗传学

Pathology & Genetics

Tumours of the Nervous System

原著 Paul Kleihues Webster K. Cavenee

主译 李青 徐庆中



人民卫生出版社

世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列

World Health Organization Classification of Tumours



国际癌症研究机构 (IARC)

R730.264

KLX

神经系统肿瘤病理学和遗传学

Pathology & Genetics

Tumours of the Nervous System

原著 Paul Kleihues¹ Webster K. Cavenee²

主译 李青 (第四军医大学基础部病理学教研室)
徐庆中 (首都医科大学北京宣武医院病理科)

译者 王哲 (第四军医大学基础部病理学教研室)
宋建华 (第四军医大学基础部微生物学教研室)
马钰 (第四军医大学基础部病理学教研室)
李航 (第四军医大学基础部病理学教研室)
洪柳 (第四军医大学基础部病理学教研室)
赵明 (解放军总医院第一附属医院神经外科)

人民卫生出版社

Pathology & Genetics of Tumours of the Nervous System

©国际癌症研究机构, 2000 年

所有权利保留。世界卫生组织的出版物享受通用版权惯例第二版规定的版权保护。

本书使用的名称和资料不代表世界卫生组织秘书处对任何国家、地区、城市或区域的法定状态及其主权或边界的看法。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品,并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较,已为世界卫生组织所认可或推荐。除差讹和遗漏外,专利产品第一个字母均用大写字母,以示区别。

作者本人对本出版物中所表达的观点负责。

世界卫生组织不保证本书中的信息是绝对完整和正确的,也不对由于书中内容而造成的损害负责。

图书在版编目 (CIP) 数据

神经系统肿瘤病理学和遗传学/世界卫生组织编. 李青, 徐庆中主译.

北京: 人民卫生出版社, 2006. 6

(WHO 肿瘤分类系列)

ISBN 7-117-07529-5

I. 神... II. ①世...②李...③徐... III. ①神经组织肿瘤-病理学
②神经组织肿瘤-医学遗传学 IV. R730.264

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 033736 号

神经系统肿瘤病理学和遗传学

主 译: 李 青 徐庆中

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 22.75

字 数: 652 千字

版 次: 2006 年 6 月第 1 版 2006 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07529-5/R·7530

定 价: 163.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”图书
翻译专家委员会

名誉主任委员 刘彤华

名誉副主任委员 李维华 廖松林

主任委员 丁华野

副主任委员 李 青

委 员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈辉树	崔全才	高 岩	皋岚湘	何祖根
黄受方	黄啸原	江昌新	阚 秀	刘红刚
孟宇宏	沈丹华	孙耘田	谭郁彬	王鲁平
夏同礼	徐庆中	虞积耀	张建中	周小鸽
邹万忠				

编者的话

自 2000 年以来，设在法国里昂的国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IARC）陆续出版了 10 册“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”丛书。该丛书将每一类型肿瘤视为一种独立疾病，采用了形态学、免疫表型、遗传学特点、临床表现和影像学技术来定义一种独立疾病。该丛书除了重点介绍各系统肿瘤病理组织学分类/分型外，对免疫组织化学和分子遗传学问题有了更多的表述，而且更加强调病理诊断和临床的联系，为肿瘤工作者提供了人类肿瘤组织学和遗传学分型全新的准则，为监测治疗反应和临床结果的试验设计提供了不可缺少的指导。因此，病理科医师、肿瘤科医师与遗传学家应熟悉该系列图书。该分类虽然尽可能地将不同观点体现出来，但仍可能存在某些有争议的问题和不足，有待进一步的完善。

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”的中文版翻译得到了许多病理学专家的大力支持和帮助，在此特向他们表示衷心的感谢。由于翻译时间仓促，难免会存在一定的问题，希望读者提出宝贵意见。

目录

WHO 神经系统肿瘤组织学分类	1	胚胎发育不良性神经上皮肿瘤	118
第 1 章 星形细胞肿瘤	5	中枢神经细胞瘤	122
弥漫浸润型星形细胞瘤	6	小脑脂肪神经细胞瘤	127
弥漫型星形细胞瘤	19	副神经节瘤	129
间变型星形细胞瘤	25	第 7 章 松果体实质肿瘤	133
胶质母细胞瘤	28	松果体母细胞瘤	134
巨细胞胶质母细胞瘤	41	松果体细胞瘤	137
胶质肉瘤	44	中分化松果体实质瘤	140
毛细胞型星形细胞瘤	47	第 8 章 胚胎性肿瘤	143
多形性黄色星形细胞瘤	55	髓上皮瘤	144
第 2 章 少突胶质细胞肿瘤和混合型		室管膜母细胞瘤	147
胶质瘤	61	髓母细胞瘤	149
少突胶质细胞瘤	62	髓肌母细胞瘤	160
间变型少突胶质细胞瘤	69	黑色素髓母细胞瘤	162
少突星形细胞瘤	72	幕上原发性原始神经外胚层肿瘤	164
间变型少突胶质星形细胞瘤	75	非典型畸胎样/横纹肌样瘤	168
其他混合型胶质肿瘤	77	第 9 章 周围神经母细胞瘤	173
第 3 章 室管膜肿瘤	79	嗅神经母细胞瘤	174
室管膜瘤	80	肾上腺和交感神经系统神经母细胞瘤	178
间变型室管膜瘤	85	第 10 章 颅神经和外周神经肿瘤	189
黏液乳头型室管膜瘤	87	神经鞘瘤	190
室管膜下瘤	90	神经纤维瘤	194
第 4 章 脉络丛肿瘤	93	神经束膜瘤	196
脉络丛肿瘤	94	恶性外周神经鞘瘤	200
第 5 章 起源不定的神经上皮肿瘤	99	第 11 章 脑膜肿瘤	205
星形母细胞瘤	100	脑膜瘤	206
第三脑室脊索样胶质瘤	102	间叶性非脑膜上皮细胞肿瘤	217
大脑胶质瘤病	104	血管周细胞瘤	223
第 6 章 神经元和混合性神经元-胶质瘤	109	黑色素细胞病变	227
节细胞胶质瘤和节细胞瘤	110	第 12 章 造血系统肿瘤	231
婴儿促纤维增生型星形细胞瘤/节细胞		恶性淋巴瘤	232
胶质瘤	113	组织细胞肿瘤	239

神经系统肿瘤病理学和遗传学.....

第 13 章 生殖细胞肿瘤	245
中枢神经系统生殖细胞肿瘤	246

第 14 章 累及神经系统的家族性肿瘤	
综合征	255
神经纤维瘤病 1 型	256
神经纤维瘤病 2 型	260
von Hippel-Lindau 病和毛细血管性血管母	
细胞瘤	265
结节硬化复合症和室管膜下巨细胞星形	
细胞瘤	270
Li-Fraumeni 综合征和 <i>TP53</i> 胚系突变	275
Cowden 病和小脑发育不良性节细胞瘤/	
Lhermitte-Duclos 病	279
Turcot 综合征	283

家族性基底细胞癌综合征	285
-------------------	-----

第 15 章 鞍区肿瘤	287
颅咽管瘤	288
神经垂体颗粒细胞瘤	292

第 16 章 中枢神经系统转移性肿瘤	295
中枢神经系统转移性肿瘤	296

撰稿人	301
-----------	-----

图表来源	308
------------	-----

参考文献	311
------------	-----

索引	353
----------	-----

WHO 神经系统肿瘤组织学分类

神经上皮组织肿瘤		脉络丛乳头状瘤	9390/0
		脉络丛癌	9390/3
星形细胞肿瘤			
弥漫型星形细胞瘤	9400/3 ¹	起源不定的胶质肿瘤	
纤维型星形细胞瘤	9420/3	星形母细胞瘤	9430/3
原浆型星形细胞瘤	9410/3	大脑胶质瘤病	9381/3
肥胖细胞型星形细胞瘤	9411/3	第三脑室脊索样胶质瘤	9444/1
间变型星形细胞瘤	9401/3		
胶质母细胞瘤	9440/3	神经元和混合性神经元-胶质瘤	
巨细胞胶质母细胞瘤	9441/3	节细胞瘤	9492/0
胶质肉瘤	9442/3	小脑发育不良性节细胞瘤 (Lhermitte Duclos)	
毛细胞型星形细胞瘤	9421/1		9493/0
多形性黄色星形细胞瘤	9424/3	婴儿促纤维增生型星形细胞瘤/节细胞胶质瘤	
室管膜下巨细胞星形细胞瘤	9384/1		9412/1
		胚胎发育不良性神经上皮肿瘤	9413/0
少突胶质细胞肿瘤		节细胞胶质瘤	9505/1
少突胶质细胞瘤	9450/3	间变型节细胞胶质瘤	9505/3
间变型少突胶质细胞瘤	9451/3	中枢神经细胞瘤	9506/1
		小脑脂肪神经细胞瘤	9506/1
混合性胶质瘤		终丝副神经节瘤	8680/1
少突星形细胞瘤	9382/3		
间变型少突星形细胞瘤	9382/3 ²	神经母细胞肿瘤	
		嗅神经母细胞瘤	9522/3
室管膜肿瘤		嗅神经上皮瘤	9523/3
室管膜瘤	9391/3	肾上腺和交感神经系统神经母细胞瘤	9500/3
细胞型	9391/3		
乳头状	9393/3	松果体实质肿瘤	
透明细胞型	9391/3	松果体细胞瘤	9361/1
伸长细胞型	9391/3	松果体母细胞瘤	9362/3
间变型室管膜瘤	9392/3	中分化松果体实质瘤	9362/3
黏液乳头型室管膜瘤	9394/1		
室管膜下瘤	9383/1	胚胎性肿瘤	
		髓上皮瘤	9501/3
脉络丛肿瘤		室管膜母细胞瘤	9392/3
		髓母细胞瘤	9470/3
		促纤维增生型髓母细胞瘤	9471/3
		大细胞髓母细胞瘤	9474/3
		髓肌母细胞瘤	9472/3
		黑色素髓母细胞瘤	9470/3

¹ 肿瘤国际分类形态学编码 (ICD-O) 和医学系统术语 (SNOMED)。/0 为良性肿瘤, /1 为低度恶性或恶性潜能不变或交界恶性肿瘤, /2 为原位病变, /3 为恶性肿瘤。

² 为第 3 版的临时编码, 大部分符合下一版 ICD-O, 但有可能改变。

幕上原始神经外胚层肿瘤 (PNET)	9473/3	间变型脑膜瘤	9530/3
神经母细胞瘤	9500/3		
节细胞神经母细胞瘤	9490/3	间叶性非脑膜上皮细胞肿瘤	
非典型畸胎样/横纹肌样瘤	9508/3	脂肪瘤	8850/0
		血管脂肪瘤	8861/0
		冬眠瘤	8880/0
		脂肪肉瘤 (颅内)	8850/3
		孤立性纤维肿瘤	8815/0
		纤维肉瘤	8810/3
		恶性纤维组织细胞瘤	8830/3
		平滑肌瘤	8890/0
		平滑肌肉瘤	8890/3
		横纹肌瘤	8900/0
		横纹肌肉瘤	8900/3
		软骨瘤	9220/0
		软骨肉瘤	9220/3
		骨瘤	9180/0
		骨肉瘤	9180/3
		骨软骨瘤	9210/0
		血管瘤	9120/0
		上皮样血管内皮瘤	9133/1
		血管周细胞瘤	9150/1
		血管肉瘤	9120/3
		卡波西肉瘤	9140/3
		原发性黑色素病变	
		弥漫性黑色素细胞增多症	8728/0
		黑色素细胞瘤	8728/1
		恶性黑色素瘤	8720/3
		脑膜黑色素瘤病	8728/3
		组织起源不定的肿瘤	
		血管母细胞瘤	9161/1
		淋巴和造血系统肿瘤	
		恶性淋巴瘤	9590/3
		浆细胞瘤	9731/3
		粒细胞肉瘤	9930/3
		生殖细胞肿瘤	
		生殖细胞瘤	9064/3

外周神经肿瘤

神经鞘瘤

细胞性	9560/0
丛状	9560/0
黑色素性	9560/0
神经纤维瘤	9540/0
丛状	9550/0

神经束膜瘤

神经内神经束膜瘤	9571/0
软组织神经束膜瘤	9571/0

恶性外周神经鞘瘤 (MPNST)

上皮样	9540/3
MPNST伴间叶和/或上皮分化	9540/3
黑色素型	9540/3
黑色素砂砾体型	9540/3

脑膜肿瘤

脑膜皮细胞肿瘤

脑膜瘤

脑膜皮细胞型	9531/0
纤维 (纤维母细胞) 型	9532/0
过渡 (混合) 型	9537/0
砂砾体型	9533/0
血管瘤型	9534/0
微囊型	9530/0
分泌型	9530/0
富于淋巴浆细胞型	9530/0
化生型	9530/0
透明细胞型	9538/1
脊索样	9538/1
非典型	9539/1
乳头状	9538/3
横纹肌样	9538/3

胚胎性癌	9070/3
卵黄囊瘤	9071/3
绒毛膜癌	9100/3
畸胎瘤	9080/1
成熟型	9080/0
未成熟型	9080/3
畸胎瘤恶变	9084/3
混合性生殖细胞瘤	9085/3

鞍区肿瘤

颅咽管瘤	9350/1
造釉细胞型	9351/1
乳头状	9352/1
颗粒细胞瘤	9582/0

转移性肿瘤

第 1 章

星形细胞肿瘤 (astrocytic tumours)

星形细胞肿瘤包括一大类肿瘤，这些肿瘤的发病年龄、性别，在中枢神经系统的发生部位、生长潜能、侵及范围、形态特点、预后和临床过程都有所不同。越来越多的证据表明，这些不同是由于肿瘤转化过程中基因序列发生了变化。下面的临床病理命名可供参考。

弥漫浸润型星形细胞瘤 (diffusely infiltrating astrocytomas)

该组星形细胞肿瘤可分为下列临床病理类型：

弥漫型星形细胞瘤 (WHO II 级)；

间变型星形细胞瘤 (WHO III 级)；

胶质母细胞瘤 (WHO IV 级)，和变异型。

毛细胞型星形细胞瘤 (pilocytic astrocytoma)

该肿瘤好发于儿童，比弥漫型星形细胞瘤边界清楚，并且发病部位、形态改变、基因变化和临床生物学行为也不同于弥漫型星形细胞瘤。

多形性黄色星形细胞瘤 (pleomorphic xanthoastrocytoma)

这是一个罕见的肿瘤，好发于中线部位，尽管其生长缓慢，边界清楚，但也可恶变，而且预后不良。

婴儿发育不良性大脑星形细胞瘤 (desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy)

该肿瘤常含有神经元成分，将在神经元和混合型神经元—胶质肿瘤中讨论 (见第 6 章)

室管膜下巨细胞星形细胞瘤 (subependymal giant cell astrocytoma)

这是一种良性、边界清楚的肿瘤，与结节硬化病伴发，由于其与星形细胞的组织发生关系不明，将在家族性脑肿瘤中讨论 (见第 14 章)。

弥漫浸润型星形细胞瘤

(diffusely infiltrating astrocytomas) (图 1.1~1.8)

定义

弥漫浸润型星形细胞瘤具有以下特点：(1) 可发生在中枢神经系统的任何部位，特别是大脑半球；(2) 好发于成年人；(3) 组织学特点和生物学行为变化很大；(4) 向周围和远处脑组织弥漫浸润与组织学分级一般没有什么关系；(5) 具有肿瘤恶性程度不断增加的倾向，直到发展成胶质母细胞瘤为止。

同义词和历史注释

星形细胞瘤一词最早由 Virchow 在 19 世纪提出¹⁵⁵⁴，Bailey 和 Cushing 在 1926 年确定了组织病理学分类⁵⁸。Zülch^{1684,1686}、Russell 和 Rubinstein^{1305,1306} 对星形细胞瘤名词的组织学演变给予了详细的说明。

发病率

弥漫浸润型星形细胞瘤是颅内最常见的肿瘤，占原发性脑肿瘤的 60%，发病率有地域性不同的特点，每年新发病人数约为 5~7 人/10 万。

分级与存活率

神经症状与胶质瘤在中枢神经系统内的部位相关，病史的长短、无复发的存活时间长短与肿

瘤的生物学行为密切相关。胶质瘤的间变特点包括：核异型性（染色体粗糙，核多形性和多核）、核分裂活跃、细胞密度增高、血管内皮细胞增生和坏死。为了实用方便，这些组织病理学改变分成不同的级别。作为常规，分级基于病变显示间变最重的区域，因为这些细胞群有可能决定疾病的过程。以前根据 Kernohan⁷⁶³ 和 Ringertz¹²⁶⁰ 的标准对星形细胞瘤进行组织学分级，现在大部分人接受 WHO 分级标准^{779,780}。St. Anne/Mayo 分级系统只根据 4 个标准（核异型、分裂象、血管增生和/或坏死），能提供弥漫浸润型星形细胞瘤的复发和对预后判断两方面的信息^{304,772}。这两种分类比较见表 1.1。病人生存时间还取决于临床情况，包括年龄^{175,1318,1434}和身体状态（Karnofsky 记分标准）¹⁴³⁴、肿瘤的部位和治疗，如手术范围^{33,89,1062}、放疗^{33,873}和化疗⁸⁸¹情况。除这些因素外，一般弥漫型星形细胞瘤 WHO II 级病人生存率>5 年，间变型星形细胞瘤 WHO III 级 2~5 年，大部分胶质母细胞瘤 WHO IV 级病人存活率<1 年^{183,304,772}。

星形细胞肿瘤的病因

流行病学研究显示胶质瘤发生的危险性与多种原因有关，除了 X 线放射治疗以外，目前还没有发现哪一种特定的接触或环境因素能明确引起胶质瘤的发生⁸⁵⁹。为了治疗儿童的急性白血病 (ALL)，对中枢神经系统进行预防性放疗可增加低级别弥漫型星形细胞瘤、间变型星形细胞瘤、胶

表 1.1 星形细胞瘤 WHO 和 St. Anne/Mayo 分级系统的比较

WHO 分级	WHO 名称	St. Anne/Mayo	
		名 称	组织学标准
I 级	毛细细胞型星形细胞瘤		
II 级	弥漫型星形细胞瘤	星形细胞瘤 2 级	1 个标准，常为核的不典型性
III 级	间变型星形细胞瘤	星形细胞瘤 3 级	2 个标准，核异型+分裂象
IV 级	多形性胶质母细胞瘤	星形细胞瘤 4 级	3 个标准，核异型+分裂象+内皮细胞增生/或坏死

质母细胞瘤^{167,209,362,1319,1570,2431}以及少数胶质肉瘤⁷³³的发生。有研究表明,2.5%¹⁰⁶³ ALL 儿童发生中枢神经系统肿瘤,危险性高达22倍。危险性最高的是5岁左右¹⁰⁶³就诊的ALL的儿童。平均4.8岁的病儿,经过2440cGy标准治疗量,在7.6±2.3年后仍有可能发生脑肿瘤¹⁶⁷。

垂体腺瘤放疗后发生胶质瘤¹⁵³,危险性提高16倍¹⁵¹⁹。同样,颅咽管瘤⁷⁷⁸、松果体实质细胞瘤⁶⁰¹、生殖细胞瘤⁷⁷⁸放疗后和恶性胶质瘤近距离放疗¹³⁵⁹后可继发原发性神经上皮肿瘤。甚至头癣的低剂量放疗都可以发生胶质瘤¹⁴³⁵。

大量证据表明人类肿瘤包括脑肿瘤⁹²含SV40大T抗原DNA序列²⁵³⁶。大约50%星形细胞瘤^{2532,2231}含SV40大T抗原,并显示病人在1955~1963年间用了含SV40大T抗原脊髓灰质炎病毒疫苗所致。目前还不清楚是否SV40大T抗原在

脑肿瘤的发生中起作用。一些研究表明SV40大T抗原可能是伴发感染,因为颅内肿瘤的微环境适合潜在感染的SV40病毒增殖。

人类星形细胞瘤TP53突变型的特点是高GC>AT突变,<50%的突变位于CpG位点(见Li-Fraumeni综合征,第14章),这提示5-甲基胞嘧啶的去氨基作用是内源性过程而不是外源性基因毒性致癌因子²⁵²²。

遗传易感性

家族性星形细胞瘤并不少见。已知相关的遗传性肿瘤综合征包括:Li-Fraumeni综合征、Turcot综合征、结节性硬化、神经纤维瘤病(NF1)和多发性内生性软骨瘤病综合征(Maffucci/Ollier病)^{2469,2527,2523}(见第14章)。

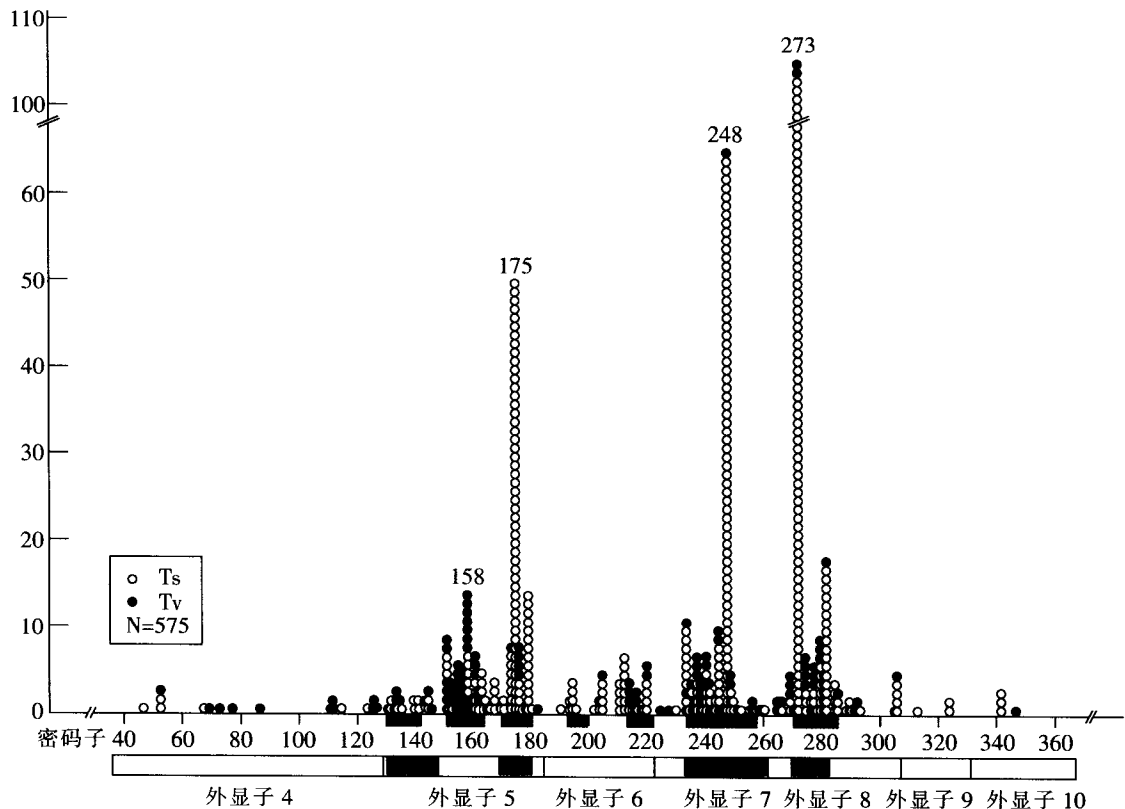


图 1.1 WHO I~IV级星形细胞瘤人类TP53基因突变的分布。显示TP53基因全部393个密码子位于4~10外显子的40~360密码子。纵轴代表在特定密码子中突变出现的数量。移码突变由圆圈表示,易位突变由圆点表示。TP53基因中在CpG岛位点中出现的7个已知突变热点是175、196、213、245、248、273和282。水平条框代表TP53基因外显子4~10,蓝色区域代表高保守区。横轴下的绿色条代表TP53基因中已知的7个突变热点区:密码子130~142、151~164、171~181、193~200、213~223、234~258和276~286。该数据代表了文献中的575个突变。

分子遗传学和细胞遗传学

人类肿瘤的形成是一个复杂的过程，涉及一些基因遗传改变的积累，在正常情况下这些基因负责调节细胞增殖、分化和死亡等有关机体发育的生理过程。神经系统肿瘤与其他部位肿瘤相似，有两种靶基因在这个过程中失调。比较主要的是负责细胞生长的致癌基因激活，致癌基因一般通过基因剂量增加（即基因扩增）或激活性的突变来活化。肿瘤抑制基因的蛋白产物抑制细胞生长，通过结构改变或失活性突变导致其活性的改变。

TP53/MDM2/p21 途径

TP53 TP53 基因位于染色体 17p13.1，编码 53kDa 的蛋白，TP53 蛋白在细胞周期、细胞对 DNA 损伤的反应、细胞死亡、细胞分化和新血管生成等生理过程中起作用¹³⁸。其基因产物中有几个区域介导这些生理过程，其中最重要的可能是负责与 DNA 结合的分子中间部分，与 DNA 结合的能力可以使 TP53 蛋白能够对其他基因的转录进行正负调节。TP53 基因编码这些蛋白基序的区域经常成为突变的靶位点。这些突变可以引起突变蛋白某些活性的下降⁶⁰⁹，而在一些病例中出现功能丧失或获得新功能的特性（见图 1.1）。

有报道在胶质母细胞瘤细胞系中表达外源性野生型 TP53 可以抑制细胞的生长^{995,1537}，这个发现表明 TP53 参与了胶质瘤的发生。而且，失去功能性 TP53 的小鼠皮层星形细胞变得永生化并很快获得了转化的表型。只有一个功能性 TP53 拷贝的小鼠皮层星形细胞与野生型星形细胞相似但有永生化的迹象，只有在失去了 TP53 功能性拷贝的情况下才发生转化^{137,1652}。这些失去功能性 TP53 的细胞变成明显的非整倍体¹⁶⁵²，与报道的缺失 TP53 可造成基因组不稳定的结果相吻合，有 TP53 突变的星形细胞瘤也经常出现非整倍体¹⁵³⁸。有意思的是，通过同源重组去除 TP53 基因的小鼠并不发生脑肿瘤，这是由于小鼠早期死于白血病或淋巴瘤？或是提示 TP53 突变只是一个易感性的因素而不足以在早期引起脑肿瘤？这个问题仍然有待解决。在多种胶质瘤中发现 TP53 肿瘤抑制基因的缺失和突变，并且在一些星形细胞瘤中早期就出现 TP53 的变化^{437,1417,1535,1559}。在大约

1/3 的所有三个级别成人星形细胞瘤中可以发现 17p 的缺失或 TP53 的突变，表明 TP53 的失活在 II 级肿瘤的形成中非常重要。而且，高级别星形细胞瘤可以从一些低级别肿瘤中的细胞亚群通过克隆进展而来，这两种细胞可以具有相同 TP53 突变¹⁴¹⁷。这也被 Li-Fraumeni 综合征的病人进一步证实，该综合征由某些类型 TP53 突变的胚系转移引起，病人在早年易罹患脑肿瘤⁹⁹⁰。野生型 TP53 活性缺失的后果就是基因组不稳定性增加⁵⁴⁶，这明显加速肿瘤的进展^{853,950}。因此，TP53 在低级别肿瘤的形成和进展为继发性胶质母细胞瘤的过程中起作用。相反，TP53 突变在原发性胶质母细胞瘤中很少见（约 10%）¹⁵⁸⁶。同时也观察到在年轻的星形细胞瘤患者中不仅 TP53 突变和 17p 缺失比较多见¹²³³，而且存活时间要比没有突变的患者长¹⁵⁶⁷，这也支持了上述观点。因此，胶质母细胞瘤的发生是通过以下两种途径：一种需要 TP53 的失活，而另一种不需要（图 1.33）。

MDM2 MDM2 基因（有时也称为 HDM2 基因）位于染色体 12q14.3-q15，编码预测分子量为 54kDa 的蛋白。该蛋白有 1 个核定位信号、公认的金属离子螯合结构域和一个酸性区域，这些都是转录因子的标志¹⁰²⁵。MDM2 基因编码蛋白至少有 5 种形式可以结合蛋白质启动子起始结合位点、剪切位点和翻译起始位点，5 种形式中有 2 种可以与 TP53 相互作用^{527,1104}。MDM2 蛋白可以与野生型和突变型 TP53 蛋白结合，抑制 TP53 蛋白通过启动子序列激活转录的能力^{1025,1102}。反过来，MDM2 基因的转录可以由野生型 TP53 来诱导^{64,1672}。在正常细胞中，TP53 蛋白的活性和 MDM2 蛋白的表达通过自身调节反馈环来调节¹¹⁷¹。另外，MDM2 可以促进 TP53 的降解^{554,827}。MDM2 的扩增和过表达是细胞生长失去 TP53 控制的另一种机制，在无 TP53 突变的胶质母细胞瘤中有 10% 出现 MDM2 过表达¹²³⁹，也就是原发性胶质母细胞瘤¹¹³。通过免疫组化发现超过 50% 的原发性胶质母细胞瘤由 MDM2 过表达，但阳性细胞的比例变化很大¹¹³。

p21 (WAF1/CIP1) 染色体 6p 上的 CDKN1A 基因编码 21kDa 的蛋白，它的启动子中包含 TP53 蛋白识别序列；事实上，p21 的转录受细胞内野生型 TP53 水平的调节³⁶⁹，突变型 TP53 不能调节其活性。p21 蛋白与一些 CDK/cyclin 复合物

结合并抑制其活性, 包括 G_1 期 cyclins 与 CDK2 的复合物, 这些复合物与 TP53 介导的 G_1/S 期阻滞关系密切⁵⁴⁰。p21 过表达足以引起细胞生长阻滞, 这表明它是控制细胞周期进展的重要成分⁵⁴⁰。药物治疗和 X 线照射可以引起 DNA 损伤, 进而出现 TP53 介导的 G_1 期阻滞, 同时也诱导了 p21 的表达³⁶⁸; 缺乏 TP53 的细胞不能诱导 DNA 损伤后的 p21 表达反应¹⁰⁰¹。在大部分各种级别的胶质瘤中有 p21 的表达增强⁷¹⁸, 但大量的研究却没有发现 *CDKN1A* 基因有突变^{718, 797, 2525}。

p27/kip1 p27/kip1 通过抑制 cyclin-cdk 复合物来影响 G_1-S 细胞周期的调节, 影响的复合物包括 cyclin D-CDK4、cyclin E-CDK2 和 cyclin A-CDK2。p27 在细胞内的丰度调节主要通过翻译后泛素蛋白酶降解来完成^{2535, 2533}。p27/kip1 的表达在恶性胶质瘤和许多种癌中降低。免疫组化研究发现 p27/kip1 在 WHO II 级的星形细胞瘤中呈弥漫强表达 (平均 LI, 44%), 但在间变型星形细胞瘤 (LI, 6%) 和胶质母细胞瘤 (LI, 2%) 中表达减少。p27 表达的缺失与组织学特征没有明显关系²⁵³⁴。

p16/p15/CDK4/CDK6/RB 途径

p16/p15 从低级别星形细胞瘤到间变型的转变常伴随着染色体 9p、13q 的等位缺失和 12q 的扩增, 后者发生频率较低。有几篇综述^{440, 916, 1566}都认为这几种变化都与一个关键的细胞周期调节复合物有关¹⁶⁹²。

编码 p15 和 p16 蛋白的基因 *CDKN2A* 和 *CDKN2B* 都位于染色体 9p21, 这个位点在高级别星形细胞瘤和 2/3 胶质瘤细胞系中常有部分或纯合性缺失^{676, 1103}。这些基因的蛋白产物是细胞周期素依赖性激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) (尤其是 CDK4 和 CDK6) 的抑制剂, 可以抑制 CDK-cyclin D 复合物对 RB 蛋白的磷酸化能力¹³⁸⁸。这个活性对于细胞周期 G_1/S 期进展是必需的, p16 和 p15 活性的缺失可以引起细胞生长失控。现在已经有直接的证据表明, *CDKN2A* 和 *CDKN2B* 肿瘤抑制基因是这些染色体结构改变的靶基因。例如, 在缺乏 *CDKN2A* 的胶质母细胞瘤细胞系中转染和表达该基因可以引起生长抑制, 而在没有该基因突变的胶质母细胞瘤细胞中表达 *CDKN2A* 却没有作用³⁹。尽管在原发性星形细胞瘤的突变分析中很少发现有涉及 9p 的等位缺失

突变¹⁵²⁵, 但有些病例还是失去了 p16 的生长抑制效应和生化特性^{39, 1365}。而且, 经同源重组使 *CDKN2A* 基因打断的小鼠中有自发的肿瘤, 在早期无胶质瘤, 但对致癌剂敏感¹³⁸⁹。原发性肿瘤的遗传分析中 p15 和 p16 纯合缺失有很高的发生率^{696, 1080, 1366}, 另外除缺失和突变外还有几种机制可以引起 p15 和 p16 功能抑制。一部分恶性胶质瘤有完整的 *CDKN2A* 基因却不表达其蛋白¹⁰⁸⁰, 在 *CDKN2A* 基因 5' 区的 CpG 岛有高度甲基化从而改变了染色质结构, 使该基因不转录²⁸¹。这种失活机制在胶质瘤的 *CDKN2B* 基因中也可见到⁵⁷⁵。

CDK4 和 CDK6 编码 33kDa CDK4 蛋白的基因位于染色体 12q13-14, 编码 38kDa CDK6 蛋白的基因位于染色体 7q21-22。两种蛋白都有激酶催化活性, 都可以与 cyclin D 家族成员结合形成复合物, 而且活性都可以被 p15 和 p16 抑制。两种 CDK 的过表达都可能与 p15 和 p16 突变的作用相似, 而且可能作为 p15 和 p16 的抑制剂拮抗其作用。

在 15% 的高级别胶质瘤中有 *CDK4* 基因扩增^{1080, 1241}, 在 *CDKN2A* 和 *CDKN2B* 没有异常的肿瘤中尤甚。另外, 在没有 *CDKN2A/CDKN2B* 突变或 *CDK4* 扩增的一些病例中有 *CDK6* 的扩增, 表明这两个基因之间有互补作用²⁸²。

RB CDK4/CDK6-cyclin D 复合物激酶活性最后作用的靶分子是 107kDa 的视网膜母细胞瘤基因 (RB) 蛋白。RB 蛋白的磷酸化可以使 E2F 转录因子从二者的复合物中释放, 然后激活细胞增殖所必需的基因¹³⁸⁸。*RB1* 基因位于染色体 13q14, 这个位点在 1/3 的高级别星形细胞肿瘤中有异常^{572, 674}。

RB1 基因的突变与 *CDK4/CDK6* 扩增和 *CDKN2A/CDKN2B* 突变有相同的功能效应, 在星形细胞肿瘤中这些变化几乎是相对独立存在的, 在相当一部分间变型星形细胞瘤和几乎所有胶质母细胞瘤中出现了这条途径中某一成分的异常 (见图 1.2)^{644, 1525, 1693}。

由于在星形细胞肿瘤中出现 *p16/CDK4/RB/E2F* 途径异常的频率很高, 这条途径可以作为基因治疗的候选途径。用腺病毒介导 *p16* 基因转移到 p16 阴性的胶质瘤细胞中可以引起细胞周期阻滞于 G_1 期, 在体外可以抑制瘤细胞的侵袭活性¹⁷⁸⁵。p16 表达不诱导细胞凋亡, 可以引起对多种药物的抗性^{1790, 1792}。相反腺病毒介导外源性 E2F-1 转入胶质瘤细胞引

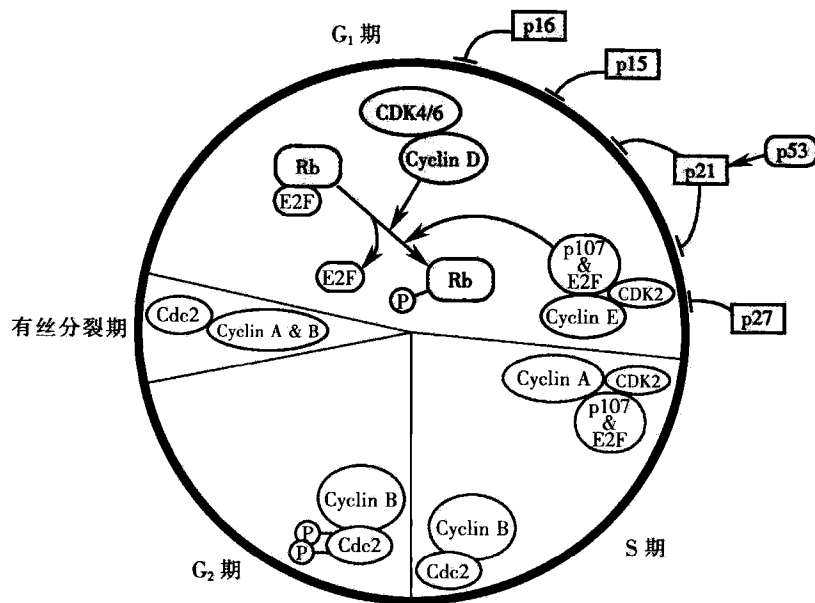


图 1.2 在胶质瘤中细胞周期的 G₁ 期是发生突变的中心靶点。将有序地通过有丝分裂周期所需要的蛋白在它们各自起作用的部分标出，圆圈中的蛋白表示它们是细胞周期关卡的促进蛋白或调节蛋白，方框中的蛋白表示抑制蛋白，带阴影的部分表示在胶质瘤中表达有改变或有突变。

起大量凋亡，这不依赖 TP53、p16 或 RB^{1789,1791}，表明应用这条途径中的特异靶分子来进行基因治疗可能会调节细胞对化疗的反应。

p14^{ARF} 人和小鼠 *CDKN2A* 位点还包含一个开放读框并编码一个不相关的蛋白，人 p14^{ARF}^{1787,1800,1811} 和小鼠 p19^{ARF}¹⁸⁰⁹ 突变。在胶质瘤细胞中外源性表达 ARF 蛋白可以抑制细胞生长，不依赖 RB 途径¹⁷⁸⁴。在各种细胞中可引起 G₁ 和 G₂ 期阻滞，依赖 TP53¹⁷⁹⁷ 但不依赖 p16。无 ARF 的小鼠表达功能型 p16，可以在幼年期发生肿瘤，其表型类似 *CDKN2A/ARF* 异常的小鼠^{1797,1389}。这个结果提示 ARF 的功能可能是肿瘤抑制基因。而且，在 ARF 缺失的小鼠中可以出现自发胶质瘤，这在 p53 缺失的小鼠中不会见到¹⁷⁹⁵。尽管在人类肿瘤中发现的多种 p16 点突变可能改变 ARF 的活性，但没有一个可以证明对 ARF 的肿瘤抑制活性有灭活作用^{1784,1808}，提示 ARF 的改变可能是纯合缺失而不是点突变。最近的研究发现 ARF 可以在致瘤或高度增生的情况下作为关卡来调节 TP53 的活性，但在 DNA 损伤的情况下不能调节^{1810,1812}。在原代小鼠纤维母细胞中过表达 Myc、E1A 或 E2F1 可以上调 ARF 的表达并以 TP53 依赖的方式引起凋亡，这个现象在 ARF 和 TP53 缺失的细胞中没有发现^{1786,1815}。ARF 可以直接结合 MDM2 并抑制 MDM2 介导的 TP53 降解和反式激活抑制^{1796,1806,1812,1814}。相反，在

人肿瘤细胞系中 ARF 表达受 TP53 的负性调节并与 TP53 的功能呈负相关。所以由单个 *CDKN2A/ARF* 位点编码的两个基因 p16 和 ARF 分别调节 RB 和 TP53 途径，两种基因都是细胞周期和凋亡控制的必要成分。

表皮生长因子受体

有大部分高级别星形细胞瘤出现受体型酪氨酸激酶表皮细胞生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）的基因扩增^{119,896,1636}。EGFR 是跨膜受体，与细胞外配体 EGF 和转化生长因子 α（Transforming growth factor, TGF-α）结合并传递信号到细胞内。EGFR 与肿瘤相关的 3 个证据是：①它与急性转化的鸟类成红细胞增多症病毒中的 *v-erbB* 癌基因同源¹⁵²⁹；②当异位表达于细胞内时，可以形成一个转化自分泌环，所以转化是配体依赖性的³³³；③它在几种肿瘤中有扩增，基因组中拷贝数的增加与细胞表面的受体数量增加直接相关。

编码 EGFR 的基因位于 7 号染色体，扩增的基因成倍出现在染色体中。野生型 EGFR 蛋白分子量 170kDa，由 4 个主要的结构域组成：与配体结合的细胞外结构域；跨膜锚定结构域；酪氨酸激酶催化结构域和碳末端，碳末端包含 5 个酪氨酸可以作为激酶的底物，还有一个负责配体激活胞吞的基序。EGFR 扩增在星形细胞肿瘤中是