

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

神经系统肿瘤

(2 0 0 0)

6.739.4

诊断病理学杂志社
2005年3月

目 录

第1章 星形细胞肿瘤..... (1)	第6章 神经元和混合性神经元-胶质瘤 (57)
弥漫浸润型星形细胞瘤..... (1)	节细胞胶质瘤和节细胞瘤..... (57)
弥漫型星形细胞瘤..... (11)	婴儿促纤维增生型星形细胞瘤/节细
间变型星形细胞瘤..... (14)	胞胶质瘤..... (59)
胶质母细胞瘤..... (15)	胚胎发育不良性神经上皮肿瘤..... (62)
巨细胞胶质母细胞瘤..... (21)	中枢神经细胞瘤..... (64)
胶质肉瘤..... (22)	小脑脂肪神经细胞瘤..... (66)
毛细胞型星形细胞瘤..... (24)	副神经节瘤..... (67)
多形性黄色星形细胞瘤..... (29)	
第2章 少突胶质细胞肿瘤和混合型胶质瘤..... (31)	第7章 松果体主质细胞肿瘤..... (70)
少突胶质细胞瘤..... (31)	松果体母细胞瘤..... (70)
间变型少突胶质细胞瘤..... (36)	松果体细胞瘤..... (72)
少突星形细胞瘤..... (37)	中分化松果体实质细胞肿瘤..... (73)
间变型少突星形细胞瘤..... (40)	
其他混合型胶质肿瘤..... (41)	第8章 胚胎性肿瘤..... (74)
第3章 室管膜肿瘤..... (42)	髓上皮瘤..... (74)
室管膜瘤..... (42)	室管膜母细胞瘤..... (76)
间变型室管膜瘤..... (45)	髓母细胞瘤..... (77)
黏液乳头型室管膜瘤..... (46)	髓肌母细胞瘤..... (83)
室管膜下瘤..... (47)	黑色素髓母细胞瘤..... (84)
第4章 脉络丛肿瘤..... (49)	幕上原始神经外胚层肿瘤..... (85)
第5章 起源不定的神经上皮肿瘤..... (52)	非典型畸胎样/横纹肌样瘤..... (87)
星形母细胞瘤..... (52)	第9章 周围神经母细胞瘤..... (90)
第三脑室脊索样胶质瘤..... (53)	嗅神经母细胞瘤..... (90)
大脑胶质瘤病..... (55)	肾上腺和交感神经系统神经母细胞瘤..... (92)
	第10章 颅神经和外周神经肿瘤..... (100)
	神经鞘瘤..... (100)
	神经纤维瘤..... (102)

神经束膜瘤·····	(103)	神经纤维瘤病 2 型·····	(137)
恶性外周神经鞘肿瘤·····	(104)	vonHippel-Lindau 病和毛细血	
		管性血管母细胞瘤·····	(139)
第 11 章 脑膜肿瘤 ·····	(107)	结节硬化复合症和室管膜下巨细胞星形	
脑膜瘤·····	(107)	细胞瘤·····	(142)
间叶性,非脑膜上皮细胞肿瘤 ·····	(112)	Li-Fraumeni 综合征和 TP53 胚系突变	
血管周细胞瘤·····	(115)	·····	(145)
黑色素细胞病变·····	(117)	Cowden 病和小脑发育不良性节细胞瘤/	
		Lhermitte-Duclos 病 ·····	(148)
第 12 章 造血系统肿瘤 ·····	(120)	Turcot 综合征 ·····	(149)
恶性淋巴瘤·····	(120)	家族性基底细胞癌综合征·····	(151)
组织细胞肿瘤·····	(124)		
第 13 章 生殖细胞肿瘤 ·····	(128)	第 15 章 鞍区肿瘤 ·····	(153)
		颅咽管瘤·····	(153)
第 14 章 累及神经系统的家族性肿瘤综合征		神经垂体颗粒细胞肿瘤·····	(155)
·····	(134)		
神经纤维瘤病 1 型·····	(134)	第 16 章 中枢神经系统转移性肿瘤 ···	(157)

组织学分类/分型目录

神经上皮组织肿瘤

星形细胞肿瘤

- 弥漫型星形细胞瘤 9400 /3¹
- 纤维型星形细胞瘤 9420 /3
- 原浆型星形细胞瘤 9410 /3
- 肥胖细胞型星形细胞瘤 9411 /3
- 间变型星形细胞瘤 9401 /3
- 胶质母细胞瘤 9440 /3
- 巨细胞胶质母细胞瘤 9441 /3
- 胶质肉瘤 9442 /3
- 毛细胞型星形细胞瘤 9421 /1
- 多形性黄色星形细胞瘤 9424 /3
- 室管膜下巨细胞星形细胞瘤 9384 /1

少突胶质细胞肿瘤

- 少突胶质细胞瘤 9450 /3
- 间变型少突胶质细胞瘤 9451 /3

混合性胶质瘤

- 少突星形细胞瘤 9382 /3
- 间变型少突星形细胞瘤 9382 /3²

室管膜肿瘤

- 室管膜瘤 9391 /3
- 细胞型 9391 /3
- 乳头状 9393 /3
- 透明细胞型 9391 /3
- 伸长细胞型 9391 /3
- 间变型室管膜瘤 9392 /3
- 黏液乳头型室管膜瘤 9394 /1
- 室管膜下瘤 9383 /1

脉络丛肿瘤

- 脉络丛乳头状瘤 9390 /0
- 脉络丛癌 9390 /3

起源不定的胶质肿瘤

- 星形母细胞瘤 9430 /3
- 大脑胶质瘤病 9381 /3
- 第三脑室脊索样胶质瘤 9444 /1

神经元和混合性神经元—胶质瘤

- 节细胞瘤 9492 /0
- 小脑发育不良性节细胞瘤(Lhermitte-Duclos) 9493 /0
- 婴儿促纤维增生型星形细胞瘤/节细胞胶质瘤 9412 /1
- 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 9413 /0
- 节细胞胶质瘤 9505 /1
- 间变型节细胞胶质瘤 9505 /3
- 中枢神经细胞瘤 9506 /1
- 小脑脂肪神经细胞瘤 9506 /1
- 终丝副神经节瘤 8680 /1

神经母细胞肿瘤

- 嗅神经母细胞瘤 9522 /3
- 嗅神经上皮瘤 9523 /3
- 肾上腺和交感神经系统神经母细胞瘤 9500 /3

松果体实质细胞肿瘤

- 松果体细胞瘤 9361 /1
- 松果体母细胞瘤 9362 /3
- 中分化松果体实质细胞肿瘤 9362 /3

胚胎性肿瘤

- 髓上皮瘤 9501 /3
- 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

幕上原始神经外胚层肿瘤(PNET)	
.....	9473 /3
神经母细胞瘤.....	9500 /3
节细胞神经母细胞瘤.....	9490 /3
非典型畸胎样/横纹肌样瘤	9508 /3

外周神经肿瘤

神经鞘瘤.....	9560 /0
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.....	9571/0
神经内神经束膜瘤.....	9571/0
软组织神经束膜瘤.....	9571/0
恶性外周神经鞘肿瘤(MPNST)	9540/3
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.....	9530 /0
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
脊索瘤样.....	9538/1
非典型.....	9539/1
乳头状.....	9538/3
横纹肌样.....	9538/3
间变型脑膜瘤.....	9530 /3

间叶性,非脑膜上皮细胞肿瘤

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

组织学不定的肿瘤

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
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
颗粒细胞肿瘤.....	9582 /0

转移性肿瘤

1. 肿瘤国际分类形态学编码(ICD-0)和系统医学术语(SNOMED)。_{/0} 为良性肿瘤,_{/1} 为低度恶性或恶性潜能不定或交界恶性肿瘤,_{/2} 为原位病变,_/ 肿瘤。

2. 斜字为第3版的临时编码,大部分符合下一版 ICD-0,但有可能改变。

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讨论。

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(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(第14章)。

1. 弥漫浸润型星形细胞瘤(diffusely infiltrating astrocytomas)(图1.6~1.8)

1.1 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。

1.2 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, Bailey 和 Cushing 在 1926 年确定了组织病理学分类。Zülch、Russell 和 Rubinstein 对星形细胞瘤名词的组织学演变给予了详细的说明。

1.3 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。

1.4 分级与存活率

神经系统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,核多型性和多核)、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 Kernohan 和

Ringertz 的标准对星形细胞瘤进行组织学分级,现在大多数人接受 WHO 分级标准。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。这两种分类比较见表 1.1。患者生存时间还取决于临床情况,包括年龄和身体状况(Karnofsky 记分标准)、肿瘤的部位和治疗,如手术范围、放疗和化疗情况。除这些因素外,一般弥漫型星形细胞瘤 WHO II 级患者生存率>5 年,间变型星形细胞瘤 WHO III 级为 2~5 年,大部分胶质母细胞瘤 WHO IV 级患者存活率<1 年。

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/坏死

1.5 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。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、胶质母细胞瘤以及少数胶质肉瘤的发生。有研究表明,2.5% ALL 儿童发生中枢神经系统肿瘤的危险性为正常儿童的 22 倍。危险性最高的是 5 岁左右就诊的 ALL 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。

大量证据表明,人类肿瘤包括脑肿瘤含 SV40 大 T 抗原 DNA 序列。大约 95% 星形细胞瘤含 SV40 大 T 抗原,并显示在 1955-1963 年间患者由于使用含 SV40 大 T 抗原脊髓灰质炎

病毒疫苗致病。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(第 14 章,Li-Fraumeni 综合征),这提示 5-甲基胞嘧啶的去氨基是内源性而不是外源性基因毒性致癌因子的作用。

1.6 遗传学

1.6.1 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 综合征)(第 14 章)。

1.6.2 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,涉及到一些基因遗

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(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。

1.6.2.1 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。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 结合的分子的中间部分,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,而在一些病例中出现功能丧失或获得新功能的特性(图 1.1)。

有报道称,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,这个发现表明 TP53 参与了胶质瘤的发生。而且,失去功能性 TP53 的小鼠皮质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 拷贝的小鼠皮质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。这些失去功能性 TP53 的细胞变成明显的非整倍体,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。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。在大约 1/3 的所有 3 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。这也被 Li-Fraumeni 综合征患者进一步证实,该综合征由某些类型 TP53 突变的胚系转移引起,患者在早年易罹患脑肿瘤。野生型 TP53 活性缺失的后果就是基因组不稳定性增加,这明显加速了肿瘤的进展。因此,TP53 在低级别肿瘤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%)。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,而且存活时间要比没有突变的患者长,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,编码预测分子质量为 54kDa 的蛋白。该蛋白有一个核定位信号、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,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。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。反过来,MDM2 基因的转录可以由野生型 TP53 来诱导。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。另外,MDM2 可以促进 TP53 的降解。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,也就是原发性胶质母细胞瘤。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。

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,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 G1 期 cyclins 与 CDK2 的复合物,这些复合物与 TP53 介导的 G1/S 期阻滞关系密切。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。药物治疗和 X 线照射可以引起 DNA 损伤,进而出现 TP53 介导的 G1 期阻滞,同时也诱导了 p21 的表达;缺乏 TP53 的细胞不能诱导 DNA 损伤后的 p21 表达反应。在大部分各种级别的胶质瘤中有 p21 的表达增强,但大量的研究却没有发现 CDKN1A 基因有突变。

p27/kip1 p27/kip1 通过抑制 cyclin-cdk 复合物来影响 G1~S 细胞周期的调节,影响的复合物包括 cyclinD-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。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无明显关系。

1.6.2.2 P16/P15/CDK4/CDK6/RB 途径

P16/P16 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。

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。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。这个活性对于细胞周期 G1/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。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,但有些病例还是失去了 p16 的生长抑制效应和生化特性。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。在原发性肿瘤的遗传分析中 p15 和 16 纯合缺失有很高的发生率,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,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。这种失活机制在胶质瘤的 CDKN2B 中也可见到。

CDK4/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 cyclinD 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/p16 突变的作用相似,而且可能作为 p15/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,在 CDKN2A 和 CDKN2B 无异常的肿瘤中尤甚。另外,在没有 CDKN2A/CDKN2B 和 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。

RB CDK4/CDK6-cyclinD 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(retinoblastoma, RB)。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。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。

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(图 1.2)。

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 G1 期,在体外可以抑制瘤细胞的侵袭活性。p16 表达不诱导细胞凋亡,可以引起对多种药物的抗性。相反腺病毒介导外源性 E2F 转入胶质瘤细胞引起大量凋亡,这不依赖 TP53、p16 和 RB,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。

p14ARF 人和小鼠 CDKN2A 位点还包含 1 个开放读框并编码 1 个不相关的蛋白,人 p14ARF 和小鼠 p19ARF。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。在各种细胞中可引起 G1 和 G2 期阻滞,依赖 p53 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。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。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,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 可以在致癌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。在原代小鼠纤维母细胞中过表达 Myc、E1A 和 E2F 可以上调 ARF 的表达并以 p53 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。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。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。

1.6.2.3 表皮生长因子受体 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。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;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;③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是直接相关的。

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 分子质量 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 C 端。C 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最常见的,在 1/3 的胶质母细胞瘤和一部分间变型星形细胞瘤中有扩增。而且,在胶质瘤中还有表达 EGFR 配体的证据,EGF 和 TGF- α 的表达提示这些肿瘤细胞可能有自分泌生长刺激环。

EGFR 驱动的有丝分裂包含 4 个部分:配体驱动的受体单体二聚体化、酪氨酸激酶激活、受体酪氨酸磷酸化、通过耦联或衔接蛋白传递信号。如:Shc 和 Grb2 传递信号到磷脂酶 C γ 、Ras-MAPK 或 STAT 途径,最后,受体-配体内化并被溶酶体降解而信号消减。

在有受体基因扩增的胶质母细胞瘤中,有一半出现基因重排。最常见的重排引起一种 EGFR 突变,称为 EGFRvIII、 δ EGFR 或 de2-7EGFR(指突变的 EGFR)。这种突变是由于基

因组的缺失而导致 EGFR mRNA 外显子 2-7 精确地丢失,从而使蛋白失去了细胞外配体结合结构域。将突变的受体蛋白在脑肿瘤细胞中表达后,细胞在体内的成瘤性明显增强。这些突变的受体表达于细胞表面,并一直处于自身磷酸化状态,但表达水平明显低于配体结合激活的野生型 EGFR。与野生型 EGFR 不同,组成型激活的突变受体并不下调,这提示突变蛋白构象的改变没有暴露内吞、溶酶体降解和信号消减所需要的基序。结果,突变的受体蛋白与未耦联的野生型 EGFR 一样有很低的内化水平。突变分析显示,由突变 EGFR 引起的成瘤性增强依赖于内在的酪氨酸激酶活性并通过 C 端介导,与野生型 EGFR 的方式相似。但是,与野生型受体相比,任何单个主要的酪氨酸磷酸化位点的突变都可以消除成瘤性增强的效应,而且最新研究结果明显提示突变的受体蛋白不能形成二聚体。

在胶质瘤细胞中突变的 EGFR 组成型通过 Shc-Grb2-Ras 传导信号,或在 NIH3T3 细胞中通过 PI-3 激酶和 JNK 途径传递信号,并通过促进细胞增殖和抑制凋亡来增强致瘤性。在胶质瘤细胞中过表达突变的 EGFR 可以引起细胞对化疗药(如顺铂)的耐药性,这主要是通过调节 Bcl-XL 的表达从而抑制药物治疗引起的细胞凋亡实现的。另外,EGFR 自分泌信号环可以使胶质瘤细胞在体外出现分散和迁移现象,表达突变 EGFR 的胶质瘤细胞植入小鼠脑中后比对照细胞浸润性增强。

有几种针对突变 EGFR 受体的治疗方法正在研究中,已经应用选择性的酪氨酸激酶抑制剂来试图逆转突变 EGFR 介导的凋亡抑制。抑制剂 tyrophostin AG1478 能有效抑制突变 EGFR 的自身磷酸化,下调 Bcl-XL 的表达,并可以增强顺铂对表达突变 EGFR 的胶质母细胞瘤细胞的细胞毒作用。缺乏激酶活性的 erbB2 截短体可以与野生型和突变型 EGFR 形成二聚体,并作为主要的负性作用受体来抑制其激酶活性和生长促进能力。已经有人制成针对突变 EGFR 截短表位的单克隆抗体,由于抗

体识别突变 EGFR 后可以一起发生内化,所以该抗体可能用于免疫毒素传递。另外,应用包含突变 EGFR 融合区的多肽作为疫苗免疫小鼠,可以诱导小鼠对表达突变 EGFR 的瘤细胞的抗肿瘤活性。EGFR 的扩增和过表达出现在 1/3 的胶质母细胞瘤病例中。最近的研究表明这是原发性胶质母细胞瘤的标志(图 1.33),超过 60% 的病例有 EGFR 表达上调。这与 TP53 相反,TP53 常见于继发性胶质母细胞瘤并参与弥漫型和间变型星形细胞瘤的进展;所以 TP53 失活和 EGFR 扩增一般不同时出现。所有 EGFR 扩增的胶质母细胞瘤都同时伴有 10 号染色体的缺失。然而,EGFR 扩增在胶质母细胞瘤中出现的频率与 PTEN/MMAC1 基因纯合缺失或突变相似,PTEN/MMAC1 基因位于染色体 10q23,有 20% 原发性胶质母细胞瘤同时具有 EGFR 扩增和 PTEN 突变。相反,EGFR 扩增与 CDKN2A 缺失相关。最近应用转基因和基因敲除小鼠的研究提供的证据表明这些遗传改变对胶质母细胞瘤的发生有重要作用。在同时有 RB 途径、CDK4 和 CDKN2A 的基因突变时,小鼠脑中表达双突变形式并缺失 C 端调节结构域的 EGFR 可以引起高发的胶质瘤样病变。在这个模型中,TP53 的改变与 EGFR 突变并不协同致瘤。这些结果提示在肿瘤形成过程中,有 EGFR 改变的细胞需要与其他细胞周期失调相关的基因突变协同作用,如 RB 途径的突变,而 EGFR 改变和 TP53 失活是胶质瘤发生的两种独立途径。

1.6.2.4 血小板衍生长因子和受体 在星形细胞瘤中有许多生长因子及其受体过表达,其中包括血小板衍生的生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)、纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factors,FGFs)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)。PDGF 活性来源于 3 个分子:二硫键连接的阴离子结合肝素的 A 链二聚体,B 链二聚体和 A、B 链异源二聚体,每个蛋白分子质量都是 30kDa。编码 A 链的基因位于染色体 7p22,编码 B 链的基因位于染色体 22q12.3 -

13.1. PDGF 与细胞表面的受体型酪氨酸激酶结合,受体包括两种形式:PDGFR- α 和 PDGFR- β ,分别位于染色体 4q11-12 和 5q33-35。这些受体的二聚体化由配体结合后诱导形成,PDGF-AB 和 PDGF-BB 诱导 PDGFR- $\alpha\alpha$ 、 $\alpha\beta$ 、 $\beta\beta$ 二聚体形成,而 PDGF-AA 只诱导 PDGFR- $\alpha\alpha$ 二聚体的形成。结合以后引起的有丝分裂信号转导途径与前述的 EGFR 介导的信号传导非常相似。也就是受体磷酸化后与衔接分子如 Shc、Grb2 和 Sos 结合,然后将信号传到 Ras-Raf 或磷脂酶 C- γ 途径,之后受体-配体复合物被内化、降解并信号消减。

PDGF 受体和配体在各种级别的星形细胞瘤中表达率相近,提示 PDGF 受体和配体过表达对星形细胞瘤发生的起始阶段是很重要的。肿瘤经常同时发生 PDGF 配体和受体过表达,提示有自分泌环的建立。很少有星形细胞瘤出现 PDGF- α 受体基因扩增,在大部分病例中,PDGF 过表达的转录机制还没有搞清楚。染色体 17p 中 TP53 位点的缺失与 PDGF- α 受体过表达有密切关系。这可能暗示了 TP53 的致瘤效应需要 PDGF- α 受体过表达的存在。有报道称,缺乏功能性 TP53 的小鼠星形细胞只有在特殊的生长因子存在的情况下才能发生转化,这也支持了 TP53 和 PDGF- α 受体间有相互依赖性。

1.6.2.5 Deleted in colorectal cancer (DCC) 表达 位于染色体 18q21 的 DCC 基因编码 1447 个氨基酸的跨膜蛋白属于细胞表面受体。DCC 在神经系统高表达,基因产物是 netrin-1 受体的组分。netrins 在中枢神经系统发育、轴突导向和细胞迁移过程中有重要作用。免疫组化研究发现,在低级别星形细胞瘤(7%)向胶质母细胞瘤(47%)进展时 DCC 缺失的病例增多,提示这是星形细胞瘤进展中的晚期事件。原发性胶质母细胞瘤中发生 DCC 表达缺失的频率较低,表明 DCC 的失活主要发生在继发性胶质母细胞瘤的遗传改变中。DCC 在肿瘤细胞中可以诱导凋亡和 G2/M 细胞周期阻滞,但小鼠胚系缺失 DCC 却不引起肿瘤发病率增高。

1.6.2.6 PTEN PTEN 基因 (phosphatase and tensin homology, PTEN) 也称为 MMAC1 (mutated in multiple advanced cancers) 和 TEP1 (TGF- β -regulated and epithelial cell-enriched phosphatase),由两个小组同时确认为候选的肿瘤抑制基因,位于染色体 10q23.3。它在 30%~44% 高级别胶质瘤中发生突变,尤其可以见于原发性胶质母细胞瘤和许多种神经系统以外的肿瘤,包括前列腺癌、子宫内膜癌、肾癌、小细胞癌、黑色素瘤和脑膜瘤。有发生肿瘤倾向的几种常染色体显性遗传疾病中 PTEN 有胚系突变,如 Cowden 病、Bannayan-Zonana 综合征和青少年息肉病综合征。这些综合征都有错构瘤,这是一种良性肿瘤,组织结构非常不规则,其间散在正常分化的细胞(第 14 章)。

PTEN 编码的蛋白包含一个与蛋白酪氨酸磷酸酶高度同源的中央结构域,和一个与 tensin 和 auxilin 同源的 C 端结构域,这两种蛋白是胞质蛋白,分别与肌动蛋白微丝局部黏附和网格蛋白(clathrin)包被囊泡的去包被密切相关。已经证实 PTEN 有蛋白磷酸酶的活性和 3 磷脂酰肌醇磷酸酶活性。前者对于直接通过局部黏附激酶(focal adhesion kinase, FAK)的去磷酸化来调节细胞迁移和浸润非常重要。后者直接对抗磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3-K)的作用,PtdIns-3,4,5-P3 是一种激活 AKT/PKB 丝/苏氨酸激酶所需的脂类第二信使,随后可以激活许多与细胞增殖和存活相关的下游分子。PTEN 功能缺失的肿瘤细胞和 PTEN 缺陷的小鼠细胞都有细胞内 PtdIns-3,4,5-P3 水平的升高,从而出现 AKT/PKB 的激活增强。在内源性 PTEN 有突变的胶质瘤细胞中引入野生型 PTEN 可以在体内和体外引起细胞生长受抑,但对于本来包含内源性野生型 PTEN 的细胞却没有这种作用。这种生长抑制是由于胶质母细胞瘤细胞 G1 期阻断引起的,然而细胞对脱落凋亡(anoikis)的敏感性也可以检测到。尽管有些缺乏生长抑制活性的 PTEN 突变体不一定缺失 3' 磷酸肌醇磷酸酶活性,有些保留了拮抗蛋白底物的活性,表明 PTEN 的脂质磷酸

酶活性对于胶质瘤生长控制是必需的。

1.6.2.7 10号染色体 胶质母细胞瘤中缺乏10号染色体的拷贝是常见的改变,在大部分病例中可以见到,但在低级别星形细胞肿瘤中却不常见。很明显,PTEN在胶质瘤进展中是一个肿瘤抑制基因,包含PTEN的染色体区域的LOH的发生率(75%~95%的胶质母细胞瘤)和该基因突变的发生率(30%~44%)之间有所不同。染色体10q上的其他基因如DMBT1和MXI1是否参与了胶质瘤的发生仍需进一步研究证实。

1.6.2.8 19q染色体 在40%的高级别星形细胞瘤中发生染色体19q的等位缺失。似乎其中有肿瘤抑制基因受累,仍需进一步研究。缺失部位的作图已经精确到19q13.3区中DI9S412和STD位点之间。

1.6.2.9 22号染色体 在各种级别的胶质瘤中有20%~30%出现22q的杂合性缺失(LOH),表明这里可能存在肿瘤抑制基因并在胶质瘤发生的早期起作用,神经纤维瘤病2(NF2)基因位于这个区带,但是在各种级别的星形细胞瘤NF2序列分析中没有发现突变。其他细胞遗传学和LOH分析也指出22q的缺失是在端粒到NF2区域。所以NF2仍然有可能参与胶质瘤发病,但需要进一步研究。

1.6.3 相关的遗传学改变 越来越多的证据表明,低级别星形细胞瘤向间变型和胶质母细胞瘤的进展与逐渐累积的获得性多发遗传改变有关,其遗传改变顺序见图1.33。在弥漫型WHO II级星形细胞瘤中,TP53突变和PDGFR过表达是主要的变化。间变型星形细胞瘤可能会另外加上染色体19q的杂合性缺失(LOH),进展为胶质母细胞瘤时与染色体10q的LOH明显相关。也有少部分病例出现PDGFRA扩增。

1.7 星形细胞的衍化

弥漫型星形细胞瘤WHO II级患者复发后第二次手术标本常表现为组织学恶性程度的提高,出现核的不典型性,染色质和核分裂象都增

多(间变型星形细胞瘤),甚至出现微血管的增生和/或坏死,即胶质母细胞瘤的改变。星形细胞瘤本身就有获得间变性病变的能力,但在临床和病理学上很难预料,只有在这些病变明了时才能确定。有些星形细胞瘤第一次手术后10多年级别没有变化,有些却在1~2年内迅速恶变,平均年限是4~5年。从间变型星形细胞瘤到胶质母细胞瘤的恶变更快,大约在2年内发生。

1.8 组织病理学

在活检标本中有低~高级别病变,但间变常是弥漫的。少数情况下,组织学变化也会很突然。一个边界清楚、常呈圆形的间变瘤细胞灶,常伴有高核分裂率,缺乏GFAP表达。在胶质母细胞瘤中还可见到原始腺样结构(图1.4)。这些病灶反映了肿瘤性星形细胞有了新的基因变化,如LOH染色体10q,从而产生了新的肿瘤克隆。

1.9 星形细胞瘤浸润的机制

恶性星形细胞瘤一般是沿着白质神经纤维束的解剖结构在脑中播散,细胞也可以在脑脊液中播散或沿着血管、硬膜下向周围组织浸润。间质细胞参与了后两种途径,间质细胞可以生成基底膜含细胞外基质(ECM)层黏连蛋白、IV型胶原、纤维结合素和玻基结合素等。在星形细胞瘤中,增强细胞迁移能力的ECM底物生成增加,这有利于浸润,同时分泌的蛋白酶又形成了星形细胞瘤向周围组织浸润的环境。星形细胞瘤细胞的移动还需利用基质中的配体,这又与各种受体的变化相关,如ECM和同类的一些受体(整合素和DCC)、透明质酸受体(CD44、RHAMM和BEHAB)以及与发育相关的基质蛋白SPARC。星形细胞瘤分泌的可溶性因子可以刺激瘤细胞增生和迁移。在星形细胞瘤活检标本中已经证实有PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF α 、PDGF β 、TGF α 、EGFR和bFGF的生成。不同的基质、生长因子受体和促进星形细胞瘤浸润的基因突变和表达变化等因素之间

有广泛的相互作用,结果使细胞间黏附力下降、蛋白溶解异常。在星形细胞瘤细胞浸润脑实质的边缘区可见到细胞黏合素的沉积,这是一种能激活细胞迁移的基质蛋白,其他一些基质蛋白也有相同的功能。星形细胞瘤在ECM中的迁移行为依赖配体的密度和不同整合素分子的变化。当星形细胞瘤细胞的迁移活性由适当底物激活后,其增殖率就下降。处于对比度增强边缘的浸润性瘤细胞,可以逃避手术切除和外源性照射治疗,增殖活性的减弱和黏附分子的变化使这些细胞对细胞毒性治疗反应比较差。

1.10 血管生成的机制

胶质瘤的发生和进展伴随着血管系统的形成。低级别胶质瘤的血管结构与正常脑组织相似,恶性胶质瘤却有明显的微血管(指平滑肌/血管周细胞和血管内皮细胞)增生并且有些区域的血管密度明显比低级别胶质瘤和正常脑组织的密度高。胶质母细胞瘤是人体肿瘤中血管最丰富的肿瘤之一,除坏死外,微血管增生(以前称血管内皮增生)的出现是胶质母细胞瘤的组织病理学标志。1935年Scherer注意到微血管增生和坏死的关系,他提出在胶质瘤中有“成血管”的过程,并提出胶质瘤细胞可能从周围组织获得供血血管。

胶质母细胞瘤中微血管增生很可能依赖两种病理生理机制:①血管生成,通过肿瘤周围正常脑组织中的毛细血管出芽而形成;②通过平滑肌细胞/血管周细胞增生和聚集进行血管重塑。血管生成由一系列内皮细胞受体型酪氨酸激酶调节,如VEGF受体1、VEGF受体2、Tie-1、Tie-2、PDGF受体 β 、c-met和整合素 $\alpha v\beta 3$ 。这些受体在静止的内皮细胞中不表达(如正常人脑),但是在增殖的肿瘤血管中表达上调,而且与肿瘤进展相关。这些受体的配体通常也在肿瘤细胞表达,支持了肿瘤血管生成的旁分泌(胶质瘤细胞—内皮细胞)调节机制。目前的证据表明血管内皮生长因子(VEGF)是胶质瘤诱导的血管生成中最重要的调节剂,它可以与VEGF受体1和VEGF受体2结合。VEGF是

一个分泌二聚体糖蛋白,它在体内特异地作用于血管内皮细胞并诱导血管生成和引起血管通透性增加。在胶质瘤进展中,VEGF在肿瘤细胞中表达上调并且在胶质母细胞瘤中高表达,在假栅栏状坏死周围的细胞中非常丰富。由于VEGF是缺氧诱导的,所以在胶质瘤中主要启动血管生成的因素似乎是细胞缺氧。由于VEGF有两种功能,它在恶性胶质瘤中可以引起血管生成(微血管增生)和血管通透性(肿瘤周围水肿)增加。这个观点得到地塞米松作用的支持,地塞米松是治疗肿瘤周围水肿的药物,可以引起VEGF的下调。

血管重塑,也就是平滑肌细胞/周细胞增生和聚集,受一系列不同的受体和配体调节,包括Tie-2、PDGF受体 β 和TGF- β 。Tie-2受体在胶质瘤进展时的内皮细胞中特异地上调。它的竞争性配体angiopoietin-1在胶质瘤细胞中强表达,而它的拮抗配体angiopoietin-2在胶质瘤的新生血管中特地上调。在血管内皮细胞中angiopoietin-2抑制Tie-2的功能可能对于在体内胶质瘤血管生成是必要的,可能是通过松解血管周支持细胞和内皮细胞之间的紧密接触使血管生成诱导剂(如VEGF)能很容易地起作用而达到目的。

1.11 凋亡和耐药性的机制

当前胶质瘤生物学的概念中有一种假说:调节凋亡易感性信号途径的异常与胶质瘤的发生和恶性进展有关,也可能是耐受辅助化疗的原因。凋亡是指细胞自行发生的一种死亡。有几种分子在凋亡易感性的调节中起重要作用。Bcl-2家族包含抗凋亡(Bcl-2和Bcl-XL)和促凋亡(Bax)的成员,现在认为这些蛋白在线粒体完整性的水平上通过抑制细胞色素c的释放和caspase的激活来调节细胞死亡的控制(图1.8)。caspase是蛋白酶家族,它是细胞凋亡的主要机制。肿瘤坏死因子(TNF)家族的受体是CD95(Fas/APO-1),CD95和配体CD95L是体内细胞凋亡的信号转导分子,是著名的死亡受体和死亡配体。在哺乳动物细胞中TP53是

关键的细胞凋亡启动分子,它可以增强 CD95 和 Bax 的表达而抑制 Bcl-2 的表达,使凋亡刺激易感性增强。胶质瘤中死亡受体和配体表达的作用仍有很大争论。CD95L 在肿瘤细胞膜表达,而 CD95 的表达仅限于肿瘤坏死区周围的细胞。很明显有些细胞共表达 CD95 和 CD95L 但没有发生自杀和他杀,表明在这些细胞中存在抗凋亡的保护性蛋白,如 Bcl-2 家族成员或最近发现的凋亡抑制剂(inhibitor of apoptosis, IAP)蛋白。在胶质瘤中 TP53 调节 CD95 表达的作用也有争议。在人类胶质瘤中检测到与凋亡易感性有关的信号转导途径有多发性遗传改变,这也为耐药表型的机制研究找到几个候选基因。尽管 Bcl-2 家族蛋白在脑肿瘤中的表达研究很广泛,但没有发现其在脑肿瘤的发生和进展中有明确的生物学功能。有一种评估凋亡调节基因在胶质瘤中意义的方法,就是检测它们在体内的表达情况并将表达谱与临床参数如总体存活率和对化疗的反应联系起来。和以前 TP53 表达与临床预后的关系研究相似,这些研究表明,Bcl-2 家族对多形性胶质母细胞瘤的预后没有明显的预测意义。特异基因产物在放,化疗抗性中的作用也可以通过原代培养或长期培养的胶质瘤细胞系来研究。野生型 TP53 缺失与化疗抗性增强相关。而且,用腺病毒重新导入野生型 TP53 使细胞又恢复了凋亡活性。相反,在胶质瘤细胞中外源性表达温度敏感型 TP53 却引起化疗抗性增强。在多种胶质瘤细胞系研究中发现,TP53 的状态不能预测对药物诱导的凋亡敏感性。在后面的研究中,不仅 TP53, p16、CDK4、MDM2 和 Bcl-2 家族蛋白都没有预测药物敏感性的价值。最近出现了非胶质瘤细胞中 CD95 和 CD95L 系统与放射和药物诱导凋亡的关系研究。推测细胞毒药物可以促进 CD95L 和 CD95 的表达,通过 TP53 依赖型和非依赖性途径,来启动自杀或他杀的凋亡。CD95 和 CD95L 结合的作用可能不是胶质瘤细胞中药物诱导凋亡的机制,因为外源性表达病毒 caspase 抑制剂 crm-A 可以阻断细胞毒细胞因子 CD95L、APO2L 和 TNF- α 诱

导的凋亡,但不影响放射线和药物诱导的细胞死亡;而且,中和 CD95L 的抗体不能调节药物诱导的凋亡,筛选出来的抵抗 CD95L 作用的细胞并没有获得对化疗药的交叉抗性;相反,在胶质瘤细胞对药物治疗的反应中死亡受体的下游效应剂 caspase 却以 CD95 配体依赖性方式激活。caspase 家族中 3 和 8 可以介导人胶质瘤细胞的药物细胞毒性。重要的是,caspase 依赖的凋亡途径介导药物作用后 1~3 天时的急性细胞毒性细胞死亡,但所需的药物浓度在体内是不可能达到的;相反,经过细胞在药物处理后形成克隆的能力研究发现,细胞死亡的模式可能是当前人胶质瘤体内放化疗的主要效应,似乎有死亡受体和 caspase 非依赖途径参与。因此人们推测,不能激活自杀/他杀的死亡受体/配体的结合或不能达到激活 caspase 途径的药物浓度是人恶性胶质瘤抵抗化疗的主要原因。与这个推测相一致的是,直接激活这个自杀性瀑布效应可以消除人胶质母细胞瘤细胞对凋亡的抗性,包括 CD95/TRAIL-R 死亡受体水平的激活、衔接蛋白信号水平 FADD 的激活或下游 caspase 水平的激活。

胶质瘤的耐药与 DNA 修复有关,O6-烷基鸟嘌呤-DNA 烷基转移酶(AGT)可以有效地去除肿瘤 DNA 中的 O6-烷基鸟嘌呤。这些加合物可以在亚硝基脲处理后产生,包括交联化合物 1,3-2(2-氯乙基)-1-亚硝基脲(BCNU)、1-(2-氯乙基)-3-环己基-1-亚硝基脲(CCNU)和 3-(4-氨基-2-甲基-5-噻唑)甲基-1-(2-氯乙基)-1-亚硝基脲(ACNU)。这些药物的疗效在体内或体外可以通过加入 O6-苯甲基鸟嘌呤消耗 AGT 而增强。通过加入烷基化剂消耗 AGT 可以恢复肿瘤细胞对氯乙基亚硝基脲的药物敏感性,烷基化剂如达卡巴嗪和替莫唑胺本身就用于化疗中。在人类肿瘤中哪些药物可以通过 AGT 消耗来消除抗性还需要进一步研究。

1.12 放射敏感性

尽管普遍认为胶质细胞来源的肿瘤对放疗有相对抗性,放疗仍是脑肿瘤最重要的辅助治

疗。虽然人们认为对放疗的抗性与肿瘤细胞缺氧、肿瘤细胞对亚致死性或潜在致死性 DNA 损伤的修复能力和间断放疗之间肿瘤细胞的再次生长成群有关,但放疗抵抗的分子机制还不清楚。放射诱导 DNA 损伤后的细胞死亡是通过凋亡或所谓有丝分裂死亡实现的,所谓有丝分裂死亡是指细胞即使活着也不能再继续分裂。大部分细胞 DNA 损伤后的凋亡是通过 TP53 介导的,但是在星形细胞肿瘤来源的细胞系中无论是否有功能型 TP53 都不发生广泛的 TP53 介导的凋亡。对凋亡的抗性可能是这些肿瘤类型抵抗治疗的重要原因。髓母细胞瘤在 DNA 损伤后出现广泛的 TP53 介导的凋亡,它对放射线比星形细胞肿瘤更敏感。

1.13 组织起源

中枢神经系统发育的研究表明,中枢神经系统存在多种前体细胞群,每一种都能产生不同类型的细胞。大部分研究来自于鼠,人类细胞类似的研究只限于婴儿。

研究中枢神经系统最好的前体细胞是双向潜能少突细胞 2 型星形细胞前体(O-2A)。至少存在有两种不同的 O-2A 前体细胞群,在成年动物,它们的生长周期、迁移率和自我更新能力有所不同。目前认为 O-2A 细胞系是胶质母细胞瘤来源的一个亚系。

比 O-2A 更原始的三向分化潜能细胞胶质限定前体细胞(GRP)已从大鼠脊髓分离出来。GRP 细胞的生存需要、对分裂原的反应和它们的分化潜能与 O-2A 不同,这种前体细胞可以分化成少突胶质细胞和两种不同类型的星形细胞。在中枢神经系统发育过程中,GRP 细胞出现在第一个细胞谱系限定阶段,同时也出现了神经限定前体细胞(NRP),NRP 可以分化成不同类型的神经元,但不能形成任何类型的胶质细胞。现在还不知道这些前体细胞是否能从其他成年动物中分离出来。

全能神经上皮细胞(NEP)干细胞系能产生大脑和脊髓所有主要类型的细胞,但它的发育潜能还不清楚。NEP 可从正在中枢神经系统

发育中所有部位分离出来,也可以从成年中枢神经系统的几个不同区域分离出来。至少有两种不同类型的 NEP,一种对上皮生长因子起反应,上皮生长因子对它起到分裂原的作用,另一种类型的 NEP 对成纤维细胞生长因子起反应。

除了 NRP 以外,所有的中枢神经系统前体细胞都能分化成星形细胞,也许其他的前体细胞也能产生星形细胞。就目前所发现的中枢神经系统前体细胞生物学行为提示我们可能还远没有确定所有与中枢神经系统发育有关的细胞种系类型。

1.14 组织学分型

1.14.1 弥漫型星形细胞瘤(diffuse astrocytoma)(图 1.9~1.16)

1.14.1.1 定义 弥漫型星形细胞瘤以细胞高分化为特点,它生长缓慢,弥漫侵及周围脑组织,好发于年轻人并具有恶变成间变型星形细胞瘤的潜能,最终发展成胶质母细胞瘤。

1.14.1.2 级别 弥漫型星形细胞瘤相当于 WHO II 级。

1.14.1.3 同义词和历史注释 弥漫型星形细胞瘤指低级别的(WHO II 级)成人弥漫型星形细胞瘤。在前版 WHO 分类中,用“星形细胞瘤”一词。有些作者喜欢用“分化好的星形细胞瘤”或“纤维型星形细胞瘤”,但后一名词更常用于低级别弥漫型星形细胞瘤的组织学亚型中。弥漫型星形细胞瘤必需严格与毛细胞型星形细胞瘤分开,毛细胞型星形细胞瘤边界较清,其发病年龄、部位和生物学行为与弥漫型星形细胞瘤不同。

1.14.1.4 发病率 弥漫型星形细胞瘤占有星形细胞肿瘤的 10%~15%,每年新增病例 1.4 人/100 万。流行病学数据显示北欧和北美国家在过去的 30 年发病率有增加趋势。

1.14.1.5 年龄和性别 弥漫型星形细胞瘤的年龄分布见表 1.9,高峰年龄是 30~40 岁年轻人(占有病例的 25%)。大约 10% 的患者 <20 岁,60% 介于 20~45 岁之间,约 30% >45 岁,平均年龄 34 岁。男性发病率较高(男与女