

儿童胶质瘤与成人胶质瘤的研究进展

许鹏飞 杨吉安 杨 雪 袁凡恩 陈谦学

摘 要 中枢神经系统(central nervous system,CNS)肿瘤是除白血病外在儿童及青少年中发生率最高的肿瘤,具有治疗难度大、预后差和复发率高等特点。其中胶质瘤为主要类型。按照发病年龄,胶质瘤可分为儿童胶质瘤和成人胶质瘤。两者在组织学表现相似,其分级也是制定治疗方案的重要依据之一。但在诸多方面比较,差异有统计学意义,包括不同级别胶质瘤的发生率、发病部位及发病的分子机制等。随着高通量基因测序和基因表达谱分析的发展,成人胶质瘤和儿童胶质瘤之间不同的遗传特征展现出来。本文通过总结国内外文献报道中的相关内容,对儿童与成人胶质瘤之间的区别进行论述。

关键词 颅内胶质瘤 儿童 成人 遗传学 表观遗传学

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.002

儿童胶质瘤和成人胶质瘤在组织学上表现相似,但是对于儿童胶质瘤的治疗方案主要来源于成人胶质瘤,当前对于两种胶质瘤的治疗方案并无明显区别。随着对儿童胶质瘤的研究和认识不断深入,儿童胶质瘤和成人胶质瘤的区别和差异逐渐显现。这些区别和差异表现为发生率、解剖位置、进展模式和病理分子标记等多个方面^[1]。

胶质瘤是一类起源于中枢神经系统胶质细胞的肿瘤。目前胶质瘤的病因尚不清楚,有报告认为辐射、病毒、遗传因素等因素可能与胶质瘤发生有关。根据组织学病理学,胶质瘤被分为星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、少突-星形细胞瘤和脑室管膜瘤。根据恶性程度,世界卫生组织(World Health Organisation,WHO)将胶质瘤进一步细分为 I~IV 级。尽管诊断及治疗方法在过去十几年内飞速发展,但由于高级别胶质瘤(III~IV 级)侵袭性强、治疗难度大、预后差和复发率高等特点,预后仍不理想,中位生存期仅为 14 个月。虽然低级别胶质瘤(I~II 级)预后较高级别好,但仍可为患者带来诸如癫痫、认知障碍等神经系统症状。故如何攻克胶质瘤一直是全球医疗界期待解决的难题,而进一步研究该病的病因、发病机制以及新的治疗途径是当今有待于解决的课题。

一、儿童胶质瘤与成人胶质瘤发生率

在美国,中枢神经系统肿瘤是除白血病以外儿童和青少年中最为常见的肿瘤,而前列腺癌和乳腺癌则

是 20 岁以上成人中发生率最高的肿瘤,而脑肿瘤仅占 2%。随着影像学的发展,中枢神经系统肿瘤诊断率逐渐上升,就胶质瘤而言,儿童胶质瘤中毛细胞型星形细胞瘤最常见,与恶性胶质瘤和室管膜瘤等中枢系统肿瘤类似,其发生率随着年龄的增加略有下降。髓母细胞瘤等也常发生于儿童,高级别胶质瘤仅为儿童中枢神经系统肿瘤的 10%~15%。成人胶质瘤中以胶质母细胞瘤居多,占中枢系统恶性肿瘤的 45.6%,其发生率随着年龄的增长而增加,75~84 岁时最高^[1-3]。

二、儿童胶质瘤与成人胶质瘤的解剖位置

1. 解剖位置:儿童和成人胶质瘤在中枢神经系统的各个部位均有分布。小脑是儿童胶质瘤最为常见的发生部位,其次是脑干、视神经通路和下丘脑等,而这些都是成人胶质瘤罕见的发生部位^[1]。成人胶质瘤主要分布在各脑叶,以额叶居多,其次是间脑、顶叶等其他部位。

2. 预后:儿童胶质瘤患者的 5 年生存率明显高于成人胶质瘤患者。儿童毛细胞型星形胶质瘤和弥漫型星形胶质瘤患者的 5 年生存率分别为 97.1% 和 82.5%,成人患者的 5 年生存率则为 79.9% 和 28.5%。成人胶质母细胞瘤患者的 5 年生存率不到 5.0%,而儿童胶质母细胞瘤患者可达 20.8%^[1]。此外,在组织病理学方面,儿童低级别胶质瘤所呈现的病理表现与成人相似,但是儿童低级别胶质瘤较少发生从低级别胶质瘤恶性转化为高级别胶质瘤。

三、遗传学差异

近 20 年来,越来越多与胶质瘤相关的分子遗传特征被人们发现,人们逐渐意识到:胶质瘤中每个亚

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81572489)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经外科

通讯作者:陈谦学,博士生导师,电子信箱:chenqx666@163.com

型有不同的基因型,儿童颅内胶质瘤又因其发生机制与成人的不同而有其自身的特点。高通量基因测序和基因表达谱分析的发展使成人胶质瘤和儿童胶质瘤之间不同的遗传特征展现出来^[4]。

1. 低级别胶质瘤:根据统计分析显示,与成人患者不同,大多数儿童胶质瘤是低级别胶质瘤(LGG),而高级别胶质瘤(HGG)占儿童中所有原发性中枢神经系统肿瘤的约8%~12%,近年来,诸多研究显示促分裂原蛋白激酶(MAPK)信号通路改变是儿童低级别胶质瘤特别是毛细胞型星形细胞瘤的显著标志。毛细胞型星形细胞瘤中MAPK信号通路的活化涉及多种分子机制,其中BRAF激酶的持续性活化和基因融合最为常见。除此之外,BRAF激酶V600E突变以及染色体7q34的扩增也参与了MAPK通路的持续激活,其是小儿低级别胶质瘤(LGG)和其他几种癌症中常见的改变。成纤维生长因子受体1(FGFR1)酪氨酸激酶结构域的成倍增加介导FGFR1自磷酸化导致其下游MAPK/ERK和PI₃K信号通路活化^[5]。同时作为成纤维生长因子受体1(FGFR1)的配体,成纤维细胞生长因子2(FGF2)在儿童低级别胶质瘤中高表达,部分说明了FGF/FGFR信号通路在儿童低级别胶质瘤发生、发展中可能扮演的重要的角色。研究显示转录因子MYB在儿童低级别胶质瘤中高表达,然而其在中枢神经系统发育和脑部肿瘤发生中的作用尚不清楚^[5]。

成人低级别胶质瘤与儿童低级别胶质瘤表现出不同的分子特征。成人低级别胶质瘤中星形细胞瘤常出现异柠檬酸脱氢酶1/2(IDH1/2)突变和染色质调节因子ATRX突变。少突胶质细胞瘤则表现为IDH1/2突变和1p/19q共缺失及端粒酶反转录酶(TERT)启动子突变^[6,7]。研究显示染色体19q上的CIC是一个潜在的肿瘤抑制基因,而70%的1p/19q共缺失少突胶质细胞瘤出现CIC突变^[8]。

2. 高级别胶质瘤:高级别胶质瘤一般包括胶质母细胞瘤(GBM)、间变性星形细胞瘤(AA)、间变性少突胶质细胞瘤(AO)等。胶质瘤中经典肿瘤信号通路在儿童高级别胶质瘤和成人高级别胶质瘤中均有改变,包括RTK-Ras-PI₃K通路、p53通路和RB信号通路,然而两者之间存在诸多特异的差异,如经典肿瘤信号通路中在儿童高级别胶质瘤中相关分子基因突变的发生频率低于成人高级别胶质瘤^[9]。RTK-Ras-PI₃K信号通路在近90%的成人高级别胶质瘤中出现改变,约80%~90%的成人高级别胶质瘤中

存在视网膜母细胞瘤(RB)和p53信号通路的功能失调^[10]。受体酪氨酸激酶表皮生长因子受体(EGFR)是成人高级别胶质瘤中最常见的分子标志,接近50%的成人胶质母细胞瘤中出现EGFR基因扩增和(或)片段缺失^[11]。EGFRvIII是成人高级别胶质瘤中最常见的EGFR变异体,能够介导酪氨酸激酶的持续性活化^[10]。PI₃K信号通路调节因子PTEN是一个重要的肿瘤抑制因子,在约30%~45%成人高级别胶质瘤组织中检测到突变。MGMT高表达的成人高级别胶质瘤患者接受烷化剂替莫唑胺和放射治疗后具有更好的预后,但是MGMT状态与儿童高级别胶质瘤患者的预后无明显相关性^[12]。成人原发性胶质母细胞瘤中70%~80%和少突神经胶质瘤中超过70%存在TERT启动子突变,这一突变极少发生在儿童胶质母细胞瘤中(3%~11%)^[9]。

尽管儿童高级别胶质瘤中可以检测到EGFR基因扩增和EGFRvIII表达,诸多研究均表明儿童高级别胶质瘤中较少出现EGFR基因的改变^[13-15]。血小板源性生长因子受体 α (PDGFR α)基因扩增和(或)突变在包括弥漫型内在性脑桥胶质瘤(DIPG)和小儿非脑干高级别胶质瘤(pNBS-HGGs)在内的儿童高级别胶质瘤中最常见。47%的DIPG和pNBS-HGGs中可检测到由结构变异生成的融合基因,其中复发融合涉及神经营养蛋白受体基因NTRK1、NTRK2和NTRK3。DIPG中20%~22%出现ACVR1突变,该突变能够导致ACVR1信号通路活化并介导SMAD1/5/8蛋白磷酸化水平增加^[16]。大约25%的pNBS-HGGs可以检测到细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A(CDKN2A)纯合性缺失,近10%的儿童皮质高级别胶质瘤中可以检测出BRAF^{V600E}活化性点突变,而DIPG中极少见或几乎检测不到这些突变^[14,15]。Jha等发现活性氧(ROS)代谢相关基因在儿童胶质母细胞瘤中发生改变,其中NCF1和NOX4在肿瘤组织中高表达,ALOX12表达下调^[17]。ROS代谢调节异常为寻求儿童胶质母细胞瘤新的治疗方案提供了新的思路。

异柠檬酸脱氢酶1(IDH1)突变是成人间变性星形细胞瘤(AA)和间变性少突胶质细胞瘤(AO)中的一个标志性遗传突变。IDH1的突变产生大量的2-羟基戊二酸抑制组蛋白去甲基化酶、5-甲基胞嘧啶羟化酶的活氧,改变细胞的增殖状态,诱导胶质瘤的产生。但它们在儿童高级别胶质瘤中却很少出现。除此以外,细胞周期依赖性激酶抑制基因(CDKN2A/

B) 突变也很少出现在儿童高级别胶质瘤。

儿童高级别胶质瘤中染色体异常的发生率较成人高级别胶质瘤低,近 15% 的儿童高级别胶质瘤中没有出现任何染色体结构异常。儿童高级别胶质瘤中常出现的染色体异常包括 1 号染色体短臂拷贝数增加(20%),16 号染色体短臂缺失(18%)和 4 号染色体短臂缺失(15%),而较少出现 7 号染色体拷贝数增加和 10 号染色体缺失^[4, 9, 18]。研究显示少或无拷贝数异常的儿童高级别胶质瘤患者具有较好的预后^[14]。

四、表观遗传学差异

儿童胶质瘤不仅在基因表达差异和 DNA 拷贝数改变等方面区别于成人胶质瘤,近年来越来越多的研究显示儿童胶质瘤中存在诸多区别于成人胶质瘤的组蛋白和染色体重组基因突变等改变^[19, 20]。O6 - 甲基鸟嘌呤 - DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子的甲基化在大约 45% 成人胶质母细胞瘤(GBM)患者中发生,这是引起对烷化剂药物产生耐药性的原因之一,因此 MGMT 启动子超甲基化被认为是判断成人胶质母细胞瘤患者预后的标志^[21]。但是对于儿童胶质瘤,MGMT 启动子甲基化的意义尚存在争议,有研究显示替莫唑胺可能会诱导 DNA 错配修复基因(如 MSH6)的失活,而这种表型可能与后天的耐药产生有关。除此之外,研究显示部分成人胶质母细胞瘤中存在胶质瘤胞嘧啶 - 磷酸盐 - 鸟嘌呤岛甲基化现象(G - CIMP),这一现象与 IDH1 突变频率增高相关,这类肿瘤患者预后相对较好^[22]。后期的研究则没有在儿童胶质母细胞瘤中发现 G - CIMP 或 IDH1 突变^[17]。

大约 80% 的 DIPG 中存在特异的 H3F3A 和 HIST1H3B 基因的体细胞突变,这些突变导致组蛋白 H3.3 和 H3.1 中第 27 号赖氨酸被甲硫氨酸(K27M)所替代,而成人恶性胶质瘤极少出现这类突变^[23]。H3.3 和 H3.1K27M 突变胶质瘤在诊断年龄上也存在差异,H3.1 突变体相较于 H3.3 突变体在低龄儿童中更容易出现且有更好的预后。儿童高级别胶质瘤中组蛋白 H3.3 第 27 号赖氨酸被替代后导致全基因组低甲基化和抑制性组蛋白标识 H3K27 三甲基化(H3K27me3)水平降低,并进一步导致某些促癌基因的去抑制化^[24]。组蛋白 H3.3 第 34 号甘氨酸被精氨酸或缬氨酸(G34R/V)替代后可能促进胶质瘤的生成,其机制可能涉及降低邻近核小体 H3K36 三甲基化(H3K36me3)水平和上调促癌基因 MYCN 的表达

等^[24]。研究显示,H3K36 三甲基化转移酶 SETD2 在 15% 的儿童高级别胶质瘤中出现功能缺失突变,其突变被认为在胶质瘤的发生过程中起作用^[19]。

综上所述,笔者在对胶质瘤复杂的分子病理学理解方面继续取得进展的同时,也认识到儿童胶质瘤和成人胶质瘤在流行病学、分子病理标志等多方面表现出较大区别和差异,年龄作为两者之间的独立影响因素,是如何影响儿童与成人胶质瘤出现上述区别的值得进一步研究。另外,儿童与成人两组中不同年龄区段是否存在也存在区别也需要进一步研究。针对于儿童胶质瘤建立相应的疾病模型、筛选靶向药物和进行临床试验有助于提供更多的信息,有利于改善儿童胶质瘤患者的预后及选择损伤最小最有效的治疗形式。

参考文献

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007 - 2011 [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16 (Suppl 4): v1 - v63
- Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, *et al.* Alex's lemonade stand foundation infant and childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2007 - 2011 [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 16 (Suppl 10): x1 - x36
- Kieran MW, Walker D, Frappaz D, *et al.* Brain tumors: From childhood through adolescence into adulthood [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (32): 4783 - 4789
- Paugh BS, Qu C, Jones C, *et al.* Integrated molecular genetic profiling of pediatric high - grade gliomas reveals key differences with the adult disease [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (18): 3061 - 3068
- Zhang J, Wu G, Miller CP, *et al.* Whole - genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low - grade gliomas [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (6): 602 - 612
- Venneti S, Huse J T. The evolving molecular genetics of low - grade glioma [J]. *Adv Anat Pathol*, 2015, 22 (2): 94 - 101
- Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, *et al.* Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower - grade gliomas [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (26): 2481 - 2498
- Yip S, Butterfield YS, Morozova O, *et al.* Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers [J]. *J Pathol*, 2012, 226 (1): 7 - 16
- Sturm D, Bender S, Jones DT, *et al.* Paediatric and adult glioblastoma: Multiform (epi)genomic culprits emerge [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14 (2): 92 - 107
- Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, *et al.* The somatic genomic landscape of glioblastoma [J]. *Cell*, 2013, 155 (2): 462 - 477
- Parsons DW, Jones S, Zhang X, *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme [J]. *Science*, 2008, 321 (5897): 1807 - 1812

(下转第 11 页)

- cleavage and polyadenylation activates oncogenes in cancer cells[J]. Cell, 2009, 138(4): 673 – 684
 - 14 Jakubowska A, Rozkrut D, Antoniou A, *et al.* Association of PHB 1630 C > T and MTHFR 677 C > T polymorphisms with breast and ovarian cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: results from a multi-center study[J]. Bri J Cancer, 2012, 106(12): 2016 – 2024
 - 15 Zhang S, Chen H, Zhao X, *et al.* REV3L 3'UTR 460 T > C polymorphism in microRNA target sites contributes to lung cancer susceptibility[J]. Oncogene, 2013, 32(2): 242 – 250
 - 16 Chu H, Wang M, Jin H, *et al.* EGFR 3'UTR 774T > C polymorphism contributes to bladder cancer risk[J]. Mutagenesis, 2013, 28(1): 49 – 55
 - 17 Godshalk S E, Paranjape T, Nallur S, *et al.* A Variant in a MicroRNA complementary site in the 3'UTR of the KIT oncogene increases risk of acral melanoma[J]. Oncogene, 2011, 30(13): 1542 – 1550
 - 18 Zanetti KA, Haznadar M, Welsh JA, *et al.* 3'UTR and functional secretor haplotypes in mannose – binding lectin 2 are associated with increased colon cancer risk in African Americans[J]. Cancer Res, 2012, 72(6): 1467 – 1477
 - 19 Wynendaele J, Böhnke A, Leucci E, *et al.* An Illegitimate microRNA Target Site within the 3' UTR of MDM4 affects ovarian cancer progression and chemosensitivity[J]. Cancer Res, 2010, 70(23): 9641 – 9649
 - 20 Xia W, Wang Y, Yue W, *et al.* Association of thymidylate synthase gene 3' – untranslated region polymorphism with sensitivity of non – small cell lung cancer to pemetrexed treatment: TS gene polymorphism and pemetrexed sensitivity in NSCLC[J]. J Biomed Sci, 2013, 20(1): 1 – 8
 - 21 Xiong F, Wu C, Chang J, *et al.* Genetic Variation in an miRNA – 1827 Binding Site in MYCL1 Alters Susceptibility to Small – Cell Lung Cancer[J]. Cancer Research, 2011, 71(15): 5175 – 5181
 - 22 Liu Y, Cai H, Liu J, *et al.* A miR – 151 binding site polymorphism in the 3' – untranslated region of the cyclin E1 gene associated with nasopharyngeal carcinoma[J]. Biochem Biophy Res Commun, 2013, 432(4): 660 – 665
 - 23 Manjeshwar S, Branam DE, Lerner MR, *et al.* Tumor suppression by the prohibitin gene 3'untranslated region RNA in human breast cancer [J]. Cancer Res, 2003, 63(17): 5251 – 5256
 - 24 Wang Y, Sun DQ, Liu DG. Tumor suppression by RNA from C/EBPβ 3'UTR through the inhibition of protein kinase Cε activity[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16543;1 – 10
 - 25 Fan H, Villegas C, Huang A, *et al.* Suppression of malignancy by the 3' untranslated regions of ribonucleotide reductase R1 and R2 messenger RNAs[J]. Cancer Res, 1996, 56(19): 4366 – 4369
- (收稿日期:2018 – 04 – 08)
- (修回日期:2018 – 05 – 18)
-
- (上接第 7 页)
- 12 Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, *et al.* Temozolomide in the treatment of high – grade gliomas in children: A report from the Children's Oncology Group[J]. Neuro Oncol, 2011, 13(3): 317 – 323
 - 13 Li G, Mitra SS, Monje M, *et al.* Expression of epidermal growth factor variant III (EGFRvIII) in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas[J]. J Neurooncol, 2012, 108(3): 395 – 402
 - 14 Bax DA, Mackay A, Little SE, *et al.* A distinct spectrum of copy number aberrations in pediatric high – grade gliomas[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(13): 3368 – 3377
 - 15 Paugh B S, Broniscer A, Qu C, *et al.* Genome – wide analyses identify recurrent amplifications of receptor tyrosine kinases and cell – cycle regulatory genes in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(30): 3999 – 4006
 - 15 Buczkwicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, *et al.* Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations[J]. Nat Genet, 2014, 46(5): 451 – 456
 - 17 Jha P, Pia PI, Shukla S, *et al.* Genome – wide methylation profiling identifies an essential role of reactive oxygen species in pediatric glioblastoma multiforme and validates a methylome specific for H3 histone family 3A with absence of G – CIMP/isocitrate dehydrogenase 1 mutation[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(12): 1607 – 1617
 - 18 Jones C, Perryman L, Hargrave D. Paediatric and adult malignant glioma: close relatives or distant cousins? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(7): 400 – 413
 - 19 Fontebasso AM, Schwartzentruber J, Khuong – Quang DA, *et al.* Mutations in SETD2 and genes affecting histone H3K36 methylation target hemispheric high – grade gliomas[J]. Acta Neuropathol. 2013, 125(5): 659 – 669
 - 20 Khuong – Quang DA, Buczkwicz P, Rakopoulos P, *et al.* K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas[J]. Acta Neuropathol, 2012, 124(3): 439 – 447
 - 21 Weller M, Stupp R, Reifenberger G, *et al.* MGMT promoter methylation in malignant gliomas: Ready for personalized medicine? [J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(1): 39 – 51
 - 22 Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, *et al.* Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma[J]. Cancer Cell, 2010, 17(5): 510 – 522
 - 23 Waldmann T, Schneider R. Targeting histone modifications – – epigenetics in cancer[J]. Curr Opin Cell Biol, 2013, 25(2): 184 – 189
 - 24 Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, *et al.* Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma[J]. Nature, 2012, 482(7384): 226 – 231
- (收稿日期:2018 – 04 – 17)
- (修回日期:2018 – 05 – 22)