

## 脑肿瘤靶向毒素治疗的现状和展望

黄军<sup>1</sup>, Yan Michael Li<sup>2</sup>, Walter A Hall<sup>2</sup>.

1 中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

2 纽约州立大学上州医学院神经外科, 美国 纽约 13210

**摘要:** 靶向毒素, 亦称为免疫毒素或细胞毒素, 是一种肿瘤细胞表面特异性抗原或受体相结合的细胞分子。如与 EGFR、IL-13 受体等相结合的细胞分子, 其毒素成份可杀死肿瘤细胞。目前研究的毒素多为以白喉毒素、假单胞杆菌外毒素等为母基合成的毒素。双重特异性靶向毒素能同时靶向肿瘤细胞和/或其新生血管上的两个过表达受体的毒素, 如 DTAT13 靶向 uPAR 和 IL-13 受体, DTATEGF 靶向 EGFR 和 uPAR, 其较单一靶向毒素具有更高的特异性和更强的毒性, 同时免疫源性亦大为降低。寻找特异性的肿瘤细胞表面标志物、降低毒素的免疫源性及研究实体肿瘤毒素的投递方式是靶向毒素治疗脑肿瘤的研究方向。

**关键词:** 脑肿瘤; 靶向毒素; 细胞毒素; 免疫毒素; 免疫治疗

1906 年, Paul 提出使用“魔法子弹”精确打击肿瘤细胞, 即利用组织特异性载体携带毒素组成的“魔法子弹”攻击肿瘤组织<sup>[1]</sup>。靶向毒素, 亦称为免疫毒素或细胞毒素, 是一种与肿瘤细胞或肿瘤血管内皮细胞表面的特异性抗原或受体, 如表皮生长因子受体、转铁蛋白受体、白细胞介素-13 或白细胞介素-4 受体等, 相结合的细胞分子, 其毒素成份可杀死肿瘤细胞<sup>[2]</sup>。治疗恶性肿瘤的抗体从鼠源性抗体、嵌合抗体逐步演进到人源化抗体<sup>[2]</sup>。几乎所有应用于临床实验的细胞毒素, 其分子的毒素部份均改良自细菌或植物毒素, 而其细胞识别部分即靶向部分为抗体或载体所取代<sup>[2]</sup>。

恶性脑肿瘤如胶质母细胞瘤 (Glioblastoma Multiforme, GBM) 是高致死性肿瘤, 目前即使联合应用手术、放疗和化疗等治疗方法, GBM 确诊后的平均存活期仅为 14 个月左右<sup>[3,4]</sup>。实验表明靶向毒素对 GBM 细胞系具有极强的细胞毒性; 荷瘤动物接受靶向毒素治疗, 均可延长其生命或使肿瘤消退<sup>[2,5]</sup>。至目前为止的临床试验中靶向毒素并未出现显著的神经毒性, 相关检查显示良好的疗效<sup>[2,6]</sup>。

### 1 毒素

研究中最常应用的毒素有白喉毒素、假单胞杆菌外毒素、蓖麻毒素等<sup>[2,6]</sup>。它们均来源于细菌或

植物, 经过数百年的自然选择, 少量的毒素即可产生剧大的毒性作用。白喉毒素 (Diphtheria toxin, DT) 和假单胞杆菌外毒素 A (Pseudomonas aeruginosa exotoxin A, PE) 两者虽然结构和来源不同, 但一旦与细胞表面特异性抗原或受体结合, 均可通过细胞内吞或包涵体转运至细胞内发挥其抑制蛋白质合成的作用<sup>[7,8]</sup>。单个毒素分子可以杀死一个肿瘤细胞, 而目前的化疗药物则需要  $10^5$  个分子方能达到此目的<sup>[2,8]</sup>。

大多数毒素均是具有多个功能主体的多肽: 细胞识别链, 与目标受体结合; 转位链, 使毒素转移至胞质中; 灭活主体, 灭活细胞的一些重要的活动过程而导致细胞的死亡<sup>[2,7,8]</sup>。合成靶向毒素时其识别主体为一个新的识别分子所取代。

#### 1.1 白喉毒素<sup>[9]</sup>

白喉毒素是一种由棒状白喉杆菌产生的分子量为 62Kda 的肽类外毒素。完整的 DT 分子无毒性, 当 DT 进入机体后, 在胰蛋白酶的作用下, 降解为 A 和 B 两个片段。B 片段上的受体结合区与敏感的宿主细胞上的受体结合, 在一定条件下 B 片段嵌入膜内, 形成阳离子通道, 将 A 片段转位至胞浆, 与游离的核糖体结合, 影响细胞蛋白合成, 从而导致细胞死亡。DT 分子由 3 个区域组成, 即位

于 N 端的催化区 (C 区); 位于中部的跨膜区 (T 区); 位于 C 末端的受体结合区 (R 区)。DT 分子的上述 3 个区, 相互独立折叠, 在构建 DT 相关的嵌合毒素时, 删除 R 区, 在保留 C 区和 T 区基础上, 拼接上有特异性识别作用的抗体或其它分子从而构建出对敏感肿瘤细胞有特异性杀伤作用的嵌合毒素。

## 1.2 假单胞杆菌外毒素 A<sup>[10]</sup>

假单胞杆菌外毒素 A 分子量为 66Kda, 有 3 个功能区 (I-III): I 区在 N 末端, 与敏感细胞的识别有关; II 区是中央区, 为转位功能区; III 区为其酶活性区, 位于 C 末端。PE 与低密度脂蛋白受体相关蛋白结合, 也叫  $\alpha_2$  巨球蛋白受体或 CD91, 在网格蛋白的调整下进入细胞内, 蛋白水解酶的作用使其从 C 末端放出一个 37Kda 片段。该片段使糖基化延长因子-2 (elongation factor-2, EF-2) 失活, 阻止蛋白质的合成导致细胞死亡。基因工程技术切除其 Ia 区, 将保留其转位功能和 EF-2 的抑制能力。使用基因工程技术将 PE 的 C 末端上的氨基酸 258-364 与氨基酸 381-608 相连接将产生毒性更强的 PE38KDEL。

## 2 毒素治疗脑肿瘤的试验研究

早在 1970 年人们已在一系列的血液系统癌症的研究中认识到免疫毒素的抗癌能力, 但直到 1987 年才有免疫毒素治疗脑肿瘤的研究报道<sup>[2,11]</sup>。第一代免疫毒素是针对肿瘤细胞表面某一抗原分子的单抗制备出的免疫毒素。由于稳定性差、免疫源性强、渗透性差等缺点, 导致毒素在体内的治疗作用远非体外实验那样疗效显著。第二代毒素是应用基因工程重组技术将毒素的编码基因与肿瘤细胞表面特异性分子的配体基因进行克隆重组, 然后在细菌中高效表达出的嵌合毒素, 体外实验结果令人兴奋, 临床实验正方兴未艾<sup>[10-12]</sup>。

### 2.1 假单胞杆菌外毒素类的靶向毒素

2.1.1 IL4-PE 白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4) 是一种多效性的细胞活素, 主要由 T2 型 T 淋巴细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞产生。人类恶性胶质瘤标本中均检测到高亲和性的 IL-4 受体过表达倾向<sup>[12,13]</sup>。重组融合蛋白 IL-4 (38-37)-PE38KDEL, cpIL4-PE 或 Nbi-3001, 本文简称之为 IL4-PE, 由 IL-4 配体基因与 PE 重组而成<sup>[13]</sup>。体外实验证实 IL4-PE 对人类胶质瘤细胞具有较高的

特异性毒性, 对造血细胞及神经细胞的毒性较小。IL4-PE 直接注入裸鼠移植 GBM 肿瘤之中, 可使 GBM 肿瘤部分或完全消失<sup>[13]</sup>。实验报道 31 例胶质细胞瘤 III-IV 级、KPS 评分  $\geq 60$  分的患者接受 IL4-PE 治疗, 总体的中位生存期为 8.2 月, 而 GBM 患者的中位生存期为 5.8 月, 6 个月的生存率分别为 52% 和 48%。患者的血液检测显示 IL4-PE 无明显血液系统毒性改变, 39% 的病例出现中枢神经系统毒性, 且主要与剂量和/或非特异性的毒性有关<sup>[13]</sup>。

2.1.2 IL13-PE 白细胞介素-13 (Interleukin-13, IL-13), 结构上与 IL-4 相似, 由活化的 T2 型淋巴细胞和肥大细胞分泌, 是一种多效性的调节炎症和免疫反应的淋巴激活因子。实体性肿瘤包括 GBM、肾细胞瘤、前列腺癌、卵巢癌, 等均有 IL-13 受体过表达<sup>[14]</sup>。重组融合的细胞毒素 IL13-PE38QQR 或 CB (Cintredekin Besudotox, CB), 简称之为 IL13-PE, 是由 IL-13 和 PE 的变异型复合而成。IL13-PE 的临床实验结果表明 IL13-PE 对胶质瘤细胞有特异性的毒性, 能使 GBM 肿瘤大部分消失, 对正常脑细胞的毒性较小<sup>[14,15]</sup>; 所选病例为幕上复发的、进展较快的 WHO 分级 III-IV 级的胶质瘤患者; 患者对采用 CED, 即增强扩散的投放方式 (Convection Enhanced Delivery, CED) 输注的 IL13-PE 有很好的耐受性, 且 CED 法导管放置的好坏直接关系到药物的扩散; 超过 5 年的随访发现, 整体 GBM 的中位生存期是 42.7 周, 而导管放置好的则为 55.6 周。Kunwar 等进行了多中心合作的 IL13-PE 与卡氮芥胶囊剂 (Gliadel Wafer, GW) 治疗复发的 GBM 患者疗效的随机研究<sup>[16]</sup>, 患者随机接受 IL13-PE 或 GW。在 IL13-PE 组, 药物通过 CED 法注入浸润性病灶或任何残留的、实质性的病灶之中。GW (内含卡莫司汀) 则在肿瘤切除后置入瘤床。296 位患者纳入研究, 中位生存期 IL13-PE 组为 36.4 周, GW 组为 35.3 周; 除 IL13-PE 组的肺栓塞发生率 8% 较 GW 组 1% 高外, 其它的副反应两组均无差别, 结果显示两组之间疗效差异无显著性。

2.1.3 TP-38 免疫毒素 TP38 是假单胞杆菌外毒素 PE-38 与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的配体转化生长因子  $\alpha$  重组而成的嵌合蛋白, 分子量为 43.5Kda。EGFR 是已知的人表皮生长因子受体酪氨酸激酶家族中的四

个受体之一, EGFR 在大部分的 GBM 细胞表面有过量表达, 且这种过量表达与肿瘤较差的预后相关<sup>[17]</sup>。20 例 KPS 评分  $\geq 60$ , 脑恶性肿瘤患者接受 TP-38 治疗, 总的中位生存期为 28.0 周, 影像学上有残留病灶者中位生存期为 20.1 周, 无残留病灶者中位生存期为 33.0 周, 15 例有残留病灶的患者 2 例影像上病灶变小, 其中一例 GBM 患者肿瘤基本消失, 治疗后生活 116 周<sup>[18]</sup>。

2.1.4 EGFATFKDEL 7mut Oh 等<sup>[19]</sup> 新近合成一种能同时靶向 GBM 细胞和其新生血管的双重靶向特异性免疫毒素, 称为 EGFATFKDEL 7mut, 动物实验表明这种同时靶向 GBM 细胞上 EGF 受体和肿瘤新生血管上的 uPA 受体的以 PE 毒素为母基的合成毒素较单一的靶向毒素抗肿瘤作用强, 同时降低了毒素的免疫源性。

## 2.2 白喉毒素类的靶向毒素

2.2.1 Tf-CRM107 转铁蛋白受体 (Transferrin receptor, TfR) 是一种调节细胞内铁转运的跨膜糖蛋白。与静止细胞相比恶性肿瘤细胞上过表达的转铁蛋白受体可作为免疫毒素的靶子<sup>[20]</sup>。DT 与人类转铁蛋白通过硫脂键结合成 Tf-CRM107。15 例常规治疗效果差的恶性脑肿瘤患者采用 Tf-CRM107 治疗, 9 例患者治疗后肿瘤体积减少  $\geq 50\%$ , 其中一例治疗后 23 个月内未发现肿瘤残留, 两例治疗 10 个月后病灶区域活检未发现肿瘤细胞<sup>[20]</sup>。另一个研究中, 44 例复发的 GBM 和间变性星形细胞瘤患者在 4 ~ 10 周内接受两次 Tf-CRM107 治疗, 结果显示: 5 例患者实质性增强的肿瘤完全消失, 7 例患者的肿瘤实质性增强减少  $\geq 50\%$ , 中位生存期为 37 周, 13 例超过 12 个月, 一例存活 3.1 年<sup>[20]</sup>。

2.2.2 DTAT、DTAT13 和 DTATEGF 丝氨酸蛋白酶尿激酶原型血浆酶原激活剂 (serine protease urokinase-type plasminogen activator, uPA) 和它的受体 (uPAR) 在胶质瘤细胞的侵袭生长和肿瘤新生血管的形成过程中的作用吸引了众多人的关注<sup>[21]</sup>。重组的融合蛋白 DTAT 以 GBM 细胞和新生肿瘤血管上过表达的 uPAR 为靶体, 体内或体外研究均表明 DTAT 对 GBM 细胞系有高度选择性即特异的毒性, 能导致肿瘤细胞和肿瘤组织的死亡和消失, 而对机体重要器官的毒副作用较小<sup>[21,22]</sup>。DTAT13 是合成的一种能同时靶向 GBM 细胞表面 uPAR 和 IL-13 受体的双重特异性免疫毒素, 研究结果显示与

DTAT 和 DTIL13 相比 DTAT13 具有更高的特异性和更强的毒性<sup>[22]</sup>。笔者所在的研究组正在进行 DTATEGF, 一种同时靶向 EGFR 和 uPAR 的双重特异性免疫毒素的体内、体外研究。

2.2.3 DTIL13 和 DTEGF13 DTIL13 是一种特异性针对肿瘤细胞上过表达的 IL13 受体的 DT 毒素为母基的合成毒素。动物实验表明 DTIL13 有较强的抗 GBM 肿瘤毒性, 但较大剂量时可产生与受体相关的肝脏毒性反应<sup>[22]</sup>。DTEGF13 是一种同时靶向 EGFR 和 IL-13 受体的双重特异性免疫毒素, 体外、体内研究表明其抗 GBM 细胞毒性作用不仅较单一的 DTEGF 或 DTIL13 强, 且较两者联合作用强, 其原因仍不清楚<sup>[23]</sup>。

## 2.3 其它毒素

蓖麻毒素是研究得较为深入的植物毒素, 早期的临床试验利用与蓖麻毒素结合的针对转铁蛋白受体的单克隆抗体治疗癌性脑膜病, 8 例患者中有 4 例显示脑脊液中肿瘤细胞数显著减少, 1 例患者的临床状态好转, 但无长期生存病例<sup>[24]</sup>。

## 3 靶向毒素治疗脑肿瘤的问题与展望

免疫毒素对治疗血液系统的恶性肿瘤有肯定的临床结果, 而对实体性肿瘤包括 GBM 的治疗效果仍不理想<sup>[2,25]</sup>。一般认为实体性肿瘤细胞如 GBM 较血液和骨髓中的肿瘤细胞难与毒素接触是产生治疗差异的可能原因之一。目前, 靶向毒素治疗脑肿瘤时应考虑下列几个主要的问题。

首先, 毒素的特异性是进行导向治疗的前提, 它取决于所用载体如抗体或细胞分子的特异性。靶向毒素治疗中目标抗原和受体的选择至关重要, 应该是在肿瘤细胞上过表达, 而正常细胞上无表达或极低表达的肿瘤特异性标志物<sup>[2,25]</sup>。特别是当实体性肿瘤作为靶向对象, 如果抗体存在于重要的器官如肾、肝或神经细胞上时免疫毒素可能损害这些正常细胞。今后, 除了继续寻找肿瘤特异性标志物的研究外, 仍应充分利用肿瘤细胞表面一些分子与正常细胞相比在数量上有巨大差异的特性, 探寻肿瘤的靶向毒素治疗途径。其次, 毒素是一种外源性的抗原, 具有免疫源性, 血液系统癌症患者因免疫系统受损, 可接受多次毒素治疗且不产生抗体; 而实体性肿瘤患者因免疫系统基本正常可能产生针对毒素本身的抗体影响疗效<sup>[2,25]</sup>。已有多种方法可降低靶向毒素的免疫源性, 包括对毒素有免疫源性的部位进行定位突变或基因删除及全人抗体

技术的应用等,相信随基因工程技术的进步这个问题可得到解决<sup>[26]</sup>。但是,如何在降低其免疫源性的同时保持或增强毒素的毒力也是今后的一个重要研究方向。再次,毒素如何进入实体肿瘤组织?毒素进入中枢神经系统受血脑屏障的影响,此外,实体肿瘤细胞间紧密的细胞连接、细胞间的高张力状态及表面抗原的束缚均是阻碍毒素扩散的因素<sup>[2,25]</sup>。在CED给药方式中旁观正常细胞的死亡影响靶向毒素的剂量和释放速率,同时药物的血管泄漏症加重其非特异性细胞毒性作用<sup>[2]</sup>。毒素的投递方式,如动脉内、脑室内给药或目前较常用的CED方式,仍将是今后的研究方向之一。

综上所述,尽管靶向毒素治疗脑肿瘤尚存在一些问题,但已显示出潜在的临床应用前景。随着蛋白质、基因工程技术及颅内药物投递方式的深入研究,靶向毒素将可能成为继手术、放疗和化疗之外治疗颅内恶性肿瘤的有效手段。

#### 参 考 文 献

[1] Gensini GF, Conti AA, Lippi D, et al. The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *J Infect*, 2007, 54(4): 221-224.

[2] Pastan I, Hassan R, Fitzgerald DJ, et al. Immunotoxin therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(7): 559-565.

[3] Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, et al. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(3): 166-193.

[4] Kreisl TN. Chemotherapy for malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol*, 2009, 19(3): 150-154.

[5] Bidros DS, Vogelbaum MA. Novel drug delivery strategies in neuro-oncology. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(3): 539-546.

[6] Sampson JH, Akabani G, Archer GE, et al. Intracerebral infusion of an EGFR-targeted toxin in recurrent malignant brain tumors. *Neuro Oncol*, 2008, 10(3): 320-329.

[7] Backer JM, Krivoshein AV, Hamby CV, et al. Chaperone-targeting cytotoxin and endoplasmic reticulum stress-inducing drug synergize to kill cancer cells. *Neoplasia*, 2009, 11(11): 1165-1173.

[8] Paton AW, Beddoe T, Thorpe CM, et al. AB5 subtilase cytotoxin inactivates the endoplasmic reticulum chaperone BiP. *Nature*, 2006, 443(7111): 548-552.

[9] Zovickian J, Johnson VG, Youle RJ. Potent and specific killing of human malignant brain tumor cells by an anti-transferrin receptor antibody-ricin immunotoxin. *J Neurosurg*,

1987, 66(6): 850-861.

[10] Nicholls PJ, Youle RJ. The structure of *Pseudomonas* exotoxin A as a guide to rational design. *Targeted Diagn Ther*, 1992, 7(3): 439-446.

[11] Kreitman RJ, Pastan I. Immunotoxins in the treatment of hematologic malignancies. *Curr Drug Targets*, 2006, 7(10): 1301-1311.

[12] Joshi BH, Leland P, Asher A, et al. In situ expression of interleukin-4 (IL-4) receptors in human brain tumors and cytotoxicity of a recombinant IL-4 cytotoxin in primary glioblastoma cell cultures. *Cancer Res*, 2001, 61(22): 8058-8061.

[13] Weber F, Asher A, Bucholz R, et al. Safety, tolerability, and tumor response of IL-4-*Pseudomonas* exotoxin (NBI-3001) in patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol*, 2003, 64(1-2): 125-137.

[14] Vogelbaum M A, Sampson JH, Kunwar S, et al. Convection-enhanced delivery of cintredekin besudotox (interleukin-13-PE38 QQR) followed by radiation therapy with and without temozolomide in newly diagnosed malignant gliomas: phase I study of final safety results. *Neurosurgery*, 2007, 61(5): 1031-1038.

[15] Kunwar S, Prados, Chang SM, et al. Direct intracerebral delivery of cintredekin besudotox (IL13-PE38 QQR) in recurrent malignant glioma: A report by the Cintredekin Besudotox Intraparenchymal Study Group. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7): 837-844.

[16] Kunwar S, Chang S, Westphal M, et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38 QQR vs. Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*, 2010, 12(8): 871-881.

[17] Heimberger AB, Hlatky R, Suki D, et al. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma multiforme patients. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4): 1462-1466.

[18] Sampson JH, Akabani G, Archer GE, et al. Progress report of a Phase I study of the intracerebral microinfusion of a recombinant chimeric protein composed of transforming growth factor (TGF)-alpha and a mutated form of the *Pseudomonas* exotoxin termed PE-38 (TP-38) for the treatment of malignant brain tumors. *J Neurooncol*, 2003, 65(1): 27-35.

[19] Oh S, Tsai AK, Ohlfest JR, et al. Evaluation of a bispecific biological drug designed to simultaneously target glioblastoma and its neovasculature in the brain, laboratory investigation. *J Neurosurg*, 2011, 114(6): 1662-1671.

[20] Weaver M, Laske DW. Transferrin receptor ligand-targeted toxin conjugate (Tf-CRM107) for therapy of malignant gliomas. *J Neurooncol*, 2003, 65(1): 3-13.

[21] Rustamzadeh E, Hall WA, Todhunter DA, et al. Intracranial

therapy of glioblastoma with the fusion protein DTAT in immunodeficient mice. *Int J Cancer*, 2007, 120 (2): 411-419.

- [22] Rustamzadeh E, Vallera DA, Todhunter DA, et al. Immunotoxin pharmacokinetics: a comparison of the anti-glioblastoma bi-specific fusion protein (DTAT13) to DTAT and DTL13. *J Neurooncol*, 2006, 77(3): 257-266.
- [23] Oh S, Ohlfest JR, Todhunter DA, et al. Intracranial elimination of human glioblastoma brain tumors in nude rats using the bispecific ligand-directed toxin, DTEGF13 and convection enhanced delivery. *J Neurooncol*, 2009, 95(3): 331-

342.

- [24] Laske DW, Muraszko KM, Oldfield EH, et al. Intraventricular immunotoxin therapy for leptomeningeal neoplasia. *Neurosurgery*, 1997, 41(5): 1039-1051.
- [25] Holzman DC. Whatever happened to immunotoxins? Research, and hope, are still alive. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(9): 624-625.
- [26] Hansen JK, Weldon JE, Xiang L, et al. A recombinant immunotoxin targeting CD22 with low immunogenicity, low non-specific toxicity, and high antitumor activity in mice. *J Immunother*, 2010, 33(3):297-304.

## 髓母细胞瘤分子生物学研究

王小平 综述 刘丕楠 审校

首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京 100050

**摘要:**髓母细胞瘤(Medulloblastoma, MB)是发生于小脑的恶性侵袭性胚胎性肿瘤,好发于儿童,极易通过脑脊液(cerebro-spinal fluid, CSF)途径传播。近年来,人们对髓母细胞瘤进行了大量的研究,并发现了和其发生相关的常见的遗传学改变。同时,还发现了多种信号通路和髓母细胞瘤的发生、发展密切相关。信号通路的引入给髓母细胞瘤的个体化生物治疗提供了新的思路。本文综述了髓母细胞瘤常见的遗传学改变及其相关的信号通路和生物治疗。

**关键词:**髓母细胞瘤;遗传学;基因;信号通路;生物治疗

### 1 概述

髓母细胞瘤是发生于小脑的恶性侵袭性胚胎性肿瘤,好发于儿童,极易通过CSF途径传播。在小于15岁的小孩中,发生率为0.5/100000<sup>[1]</sup>。在成人中,髓母细胞瘤的发生率比较低,并多见于21~40岁年龄组<sup>[2]</sup>。

在组织学上,髓母细胞瘤典型的形态特点为成群、核染色质丰富并缺乏胞质的肿瘤细胞,有时还可见假菊形团及假栅栏状结构,常伴有明显的核多形性,WHO分级为IV级。2007年WHO最新病理分型将MB分为五个亚型:分别为经典型、促纤维增生型、伴大量结节形成型、间变型和大细胞型。目前,髓母细胞瘤的治疗方案包括手术、放疗以及化疗等,这些综合的治疗方法大大改善了患者的预后,其5年生存率从1970年的20%上升到目前的70%<sup>[3]</sup>。但是,部分肿瘤切除困难,对放、化疗不

敏感,而且容易早期转移播散,为了进一步提高患者的生存率,大量的研究已进入分子遗传学水平。

### 2 遗传学变化

髓母细胞瘤最常见的遗传学异常出现在17q的等臂染色体,大约可见于50%的肿瘤中<sup>[4]</sup>。随着比较基因组杂交(comparative genetic hybridization, CGH)技术的开展应用,更多的髓母细胞瘤遗传学改变被发现。复习目前相关文献显示,17p的丢失和17q的获得仍是最常见的,在其他非随机改变中,最常见的是8p、10q、16q、11号染色体丢失以及14q、7q、1q、4q、12q的获得<sup>[5-7]</sup>。

#### 2.1 常见的基因获得

应用分子遗传学技术证实,17p的丢失、17q的获得以及17q等臂染色体的形成是髓母细胞瘤最突出的遗传学改变。有研究者报道,髓母细胞瘤17q的获得也并不是全是由于17q等臂染色体的形

收稿日期:2011-06-24;修护日期:2011-07-22

作者简介:王小平,男(1988-),硕士在读,研究方向:颅脑肿瘤的临床治疗和基础研究。

通讯作者:刘丕楠,男(1967-),博士,主任医师、教授,研究方向:颅脑肿瘤 邮箱:pinanliu@yahoo.com.cn