

(上接 B6 版)

分子影像成脑胶质瘤诊疗至关重要一环

▲首都医科医科大学附属北京天坛医院神经外科国际部综二病区 王磊

分子生物标志物 可指导脑胶质瘤手术方案

脑胶质瘤是成人中最常见的颅内原发性恶性肿瘤。分子遗传学在胶质瘤的诊断、治疗与预后评估中起着重要作用。

笔者团队近期的一项

回顾性研究分析了分子生物标志物在胶质瘤手术中的指导意义。根据分子生物标记物的状态和表达情况，建议实施适宜的手术方案：

☆ 非功能区的 IDH 野生型低级别星形细胞瘤，建议行超全切除；
☆ 位于功能区，伴有 IDH 突变和 1p/19q 共缺失的少突胶质细胞瘤（WHO II 级和 III 级），不必苛求肿瘤完全切除；
☆ IDH 野生型间变性星形细胞瘤和胶质母细胞瘤，建议仅行增强组织切除；
☆ 其他亚型弥漫性胶质瘤，建议行完全切除。考虑到脑功能和脑网络的可塑性，对位于功能区且伴有 IDH 突变和非 1p/19q 共缺失的低级别胶质瘤仍然推荐行完全切除。这类患者尤为适于行唤醒麻醉下脑胶质瘤切除手术，通过实时监测患者的脑功能状态，达到以轻度、非重要脑功能损伤为代价实现肿瘤完全切除的目标。此外，对于生长速度较快的胶质瘤，可提前行手术治疗进行干预。

分子影像助力脑胶质瘤无创评估和个体精准化治疗

由于具有不同遗传学背景的胶质瘤在影像上具有不同的表现，分子影像学分析可以无创地揭示脑胶质瘤分子标记物状态与表达情况。

笔者团队深入探索了脑胶质瘤术前影像，结合影像组学技术和人工智能，在术前无创性的对脑胶质瘤分子病理特点、相关癫痫风险以及肿瘤生长速度等信息进行了评估，并达到了很高的预测性能。这在一定程度上解决了术前通过分子生物标记物指导脑胶质瘤手术的技术难题，进一步推动了弥漫性脑胶质瘤个体化精准治疗的发展进步。

预测胶质瘤级别

胶质瘤的分级与其治疗方案和预后息息相关，

仅靠医生的双眼进行影像学阅片，往往不能精准的判断肿瘤级别，分子影像技术最早就应用于对胶质瘤的 WHO 级别的判别。

预测胶质瘤分子标志物

2016 年版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中将传统的组织学和新分子生物学功能结合，增强了弥散性胶质瘤分型与预后一致性。本团队通过结合脑胶质瘤的影像组学特征和机器学习算法，术前无创性的对脑胶质瘤 IDH、ATRX、p53、EGFR、Ki-67、VEGF 等 6 种重要的分子标志物进行了预测，验证组中的准确率在 70.2%~99.3%。该研究能帮助神经外科医师评估肿瘤分子遗传学背景，从而协助神经外科医师制定手

术方案及个体化综合治疗方案。

胶质瘤相关癫痫风险预测

胶质瘤相关癫痫在低级别胶质瘤中更常见，笔者团队通过术前磁共振影像数据，利用影像组学技术进行发掘，发现了 17 个与术后癫痫发作相关的放射学特征。基于这些放射学特征建立的模型，帮助我们通过术前影像数据来预测患者术后癫痫发生的风险，进而协助制定癫痫管理方案。

肿瘤生长速度评估

脑胶质瘤分子标志物状态还对肿瘤的生物行为有着重要影响，肿瘤的生长速度往往与其侵袭能力与患者预后密切相关。通过术前影像学手段，我



王磊教授

们发现，具备不同分子病理特点的胶质瘤具有不同的生长速度，且生长速度较快的肿瘤预后较差。因此，通过术前对患者的影像学进行多次追踪，可以定量评估肿瘤的生长速度，从而提示进行手术干预的时机。

在以上 4 条基础上，通过胶质瘤分子影像技术，可对胶质瘤在术前进行全方位评估，协助神经外科医生早期评估患者预后，制定个体化的胶质瘤治疗策略，包括手术策略、癫痫管理、放化疗及综合治疗方案等，从而让更多的胶质瘤患者获益。

较低级别 IDH1 野生型胶质瘤再分类

▲首都医科医科大学附属北京天坛医院神经外科国际部综二病区 唐钊



唐钊教授

WHO 2016 版分类标准将恶性胶质瘤分为 II~IV 级，通常 II~III 级胶质瘤为较低级别胶质

瘤。笔者团队首次将基因型纳入胶质瘤诊断中，将异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 作为胶质瘤分子分型的核心依据。IDH1 突变是低级别胶质瘤的基因特征；大部分 IV 级胶质瘤为 IDH1 野生型，恶性程度明显高于 IDH1 突变型。但在实际临床工作中笔者团队发现，较低级别胶质瘤中仍有部分为 IDH1 野

生型，目前对这一部分患者应该采取何种术后治疗方式仍有较大争议。

笔者团队前期纳入来自中国脑胶质瘤基因组图谱 (CGGA) 和 GSE 16011 共 290 例较低级别的胶质瘤患者。发现利用 CEP68 mRNA 的表达量可以将较低级别的 IDH1 野生型胶质瘤进行再分类，具体结果如下。

低级别、IDH1 突变型胶质瘤 CEP68 mRNA 表达量高

CEP68 基因作为 NF-κB 通路的重要调控基因，在多种恶性肿瘤中均有相关报道，但在胶质瘤中的作用仍不明确。

笔者团队前期依托来自 CGGA 的 181 例较低级别胶质瘤患者分析发现，CEP68 mRNA 表达量与胶

质瘤的恶性程度呈反比，具体表现为在 2 级胶质瘤患者中 CEP68 mRNA 表达量明显高于 3 级患者 (P=0.0295)，同时，IDH1 野生型患者肿瘤中 CEP68 mRNA 表达量明显低于 IDH1 突变型 (P=0.0014)。

为证明以上结果，笔

者团队同时纳入 109 例来自 GSE 16011 的较低级别胶质瘤患者，在级别方面，III 级胶质瘤患者 CEP68 mRNA 表达量略低于 II 级胶质瘤，虽然结果没有统计学意义 (P=0.1291)；GSE 16011 的 IDH1 突变患者具有与 CGGA 相同趋势 (P=0.0035)。

CEP68 mRNA 的表达量与预后呈正比

预后一直是临床比较关注的问题，通过 Kaplan-Meier 曲线分析发现，在 CGGA 中，CEP68 mRNA 的表达量与预后呈正比 (P < 0.0001)，

并且在 GSE 16011 的 109 例患者中可以得到同样的结果 (P < 0.0001)。

为了进一步证明 CEP68 是可以独立影响较低级别胶质瘤患者预后

的因素，我们利用多因素 Cox 分析发现，CEP68 是独立于年龄、IDH1 状态和治疗方式之外的可以独立决定较低级别胶质瘤预后的因素。

用 CEP68 mRNA 表达量对 IDH1 野生型较低级别胶质瘤再分类

利用 CEP68 mRNA 表达量，可将 IDH1 野生型较低级别胶质瘤进行再分类，以预后为标准，CEP68 高表达 IDH1 野生型较低级别胶质瘤的预后与 IDH1 突变较低级别胶质瘤相似，而 CEP68 低表达的 IDH1 野生型较低级别胶质瘤患者预后与恶性程度较高的 IV 级胶质瘤相似。在来自 GSE 16011 的 109 例较低级别胶

质瘤患者中得到相似结果。肿瘤恶性程度不同采取不同放化疗方案，其中肿瘤级别、IDH1 状态和 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶启动子甲基化状态是影响放化疗方案的重要因素。但一些特殊群体，如低于 IDH1 野生型较低级别胶质瘤患者采取何种治疗存在争议。

研究以 CEP68 mRNA

表达量，将 IDH1 野生型较低级别胶质瘤精准再分类，分为预后较好与 II 级胶质瘤相似的群体，和预后较差与 IV 级胶质瘤相似的群体。对于与 II 级胶质瘤相似群体采取相对缓和的治疗方式。而与 IV 级胶质瘤恶性程度相似的群体，虽然肿瘤级别为 II~III 级，仍应按 IV 级胶质瘤对待，采用强度较大的治疗方案。



天坛医院神经外科综二病区以治疗神经系统肿瘤和脑血管病为主，每年完成 500 余例手术、多项临床与基础科研任务以及培养研究生带教工作。在于书卿主任、王磊副主任带领下，唐钊主任医师、陈思源副主任医师及一批有能力、有技术的团队骨干，积极开展基于胶质瘤分子影像学基础上的胶质瘤综合治疗，手术+放疗+化疗+靶向+基因+免疫+电场等治疗。目前，病房承担着国家级、省部级、市级等多项临床科研课题，获得国家级和省部级等多项奖励。