

# 中枢神经系统常见肿瘤分子病理学及靶向治疗

杨菲 朴月善 卢德宏

**【摘要】** 中枢神经系统肿瘤采用传统治疗方法难以治愈,由于传统化疗药物缺乏特异性,在抗肿瘤的同时,对正常组织和器官也产生毒性作用。因此,针对中枢神经系统肿瘤细胞内分子通路特异性靶向治疗成为近年研究的热点。本文拟从细胞内关键责任信号转导通路及基因突变位点的角度分别介绍髓母细胞瘤、少突胶质细胞肿瘤和胶质母细胞瘤分子生物学特征及其与肿瘤预后的关系,以及肿瘤靶向治疗现状及进展,为中枢神经系统肿瘤的个体化治疗提供一些新的信息。

**【关键词】** 中枢神经系统肿瘤; 信号传导; 综述

## Molecular pathology and targeted therapy of common tumors in central nervous system

YANG Fei, PIAO Yue-shan, LU De-hong

Department of Pathology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LU De-hong (Email: xwludehong@163.com)

**【Abstract】** It is difficult to cure central nervous system tumors using traditional method, due to chemotherapy drugs lack of specificity. They kill the tumor cells, and damage normal tissues and organs at the same time. The latest hotspot is targeted therapy on the specific molecules in the molecular pathway of central nervous system tumor cells. This review introduces the relationship between molecularly biological characteristics of medulloblastoma, oligodendrocytoma, glioblastoma and the prognosis in the view of critical intracellular pathway and genetic mutation. Furthermore, it reviews the current situation and progress of targeted therapy of tumors. As a consequence, it offers some new information for the individualized therapy of central nervous system tumors.

**【Key words】** Central nervous system neoplasms; Signal transduction; Review

This study was supported by Capital Medical Science Development Foundation (No. 2014-2-2013).

随着中枢神经系统肿瘤组织发生学、细胞生物学和分子生物学的不断深入,中枢神经系统肿瘤正由基于组织形态学分类转变为分子生物学分类,分子靶向治疗正逐步提上临床病理诊断的工作日程。靶向治疗效果不仅基于药物靶点,而且与细胞内分子通路密切相关。因此,对肿瘤进行分子生物学分类以指导治疗是目前一大挑战。本文分别对髓母细胞瘤、少突胶质细胞肿瘤和胶质母细胞瘤的分子生物学分类及目前靶向治疗现状加以综述。

### 一、髓母细胞瘤

髓母细胞瘤是小脑具有高度恶性和侵袭性的

胚胎性神经上皮组织肿瘤,类似于颅内其他部位的原始神经外胚层肿瘤。目前的治疗手段仅局限于外科手术切除,以及联合放射治疗和药物化疗,常造成患者认知损害。因此探索新的治疗方式对髓母细胞瘤患者,尤其对高危或复发患者尤为重要。

近年来,随着对髓母细胞瘤发病机制研究的不断深入,发现肿瘤发生与发展过程中其信号转导通路异常可能与预后和治疗反应有关。根据信号转导通路相关分子生物学标志,可将髓母细胞瘤分为不同分子亚型:WNT型、SHH型、组3型和组4型。(1)WNT型:好发于婴儿(<4岁)和成人(>16岁),表现为Wnt/Wingless信号转导通路的激活,该亚型按照现有治疗方式可以获得良好预后,近年对其靶向治疗的研究备受关注。(2)SHH型:特点是Sonic hedgehog(Shh)信号转导通路的激活<sup>[1]</sup>,对胚胎期和胎儿期细胞增殖、分化、存活具有重要意义,在出生

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.017

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(项目编号:2014-2-2013)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院病理科

通讯作者:卢德宏(Email:xwludehong@163.com)

后和成人期主要负责骨骺生长、干细胞存活或组织修复<sup>[2]</sup>, Shh 配体与跨膜受体(Ptch)结合, Shh/Smo 信号转导通路启动, 从而释放 Smo 蛋白, 后者启动下游信号: 通过抑制信号转导通路负向调节因子 SuFu, 释放胶质瘤相关癌基因(GLI)并转入核内介导 Shh 信号靶向基因的表达<sup>[3]</sup>, 其异常表达可导致细胞过度增殖并形成肿瘤。正常情况下, Shh 信号在小脑发育中具有促进小脑颗粒前体神经元增殖的作用, 异常活化则导致髓母细胞瘤形成<sup>[4]</sup>。此外, Shh 信号转导通路抑制剂对髓母细胞瘤治疗有效<sup>[5]</sup>, Vismodegib 是首个经美国食品与药品管理局(FDA)认证的 Shh 信号转导通路抑制剂, 与靶向 Shh 信号转导通路的其他因子如靶向 Smo 突变体 GLIS 等作为靶向药物用于 Shh 激活型髓母细胞瘤, 目前尚处临床试验阶段。在许多其他肿瘤类型中, Hh 信号转导通路与其他关键性分子信号通路存在重叠, 其中 RAS/RAF/MEK/ERK、PI3K/AKT/mTOR、表皮生长因子受体(EGFR)和 Notch 通路由于存在选择性抑制这些通路的因子, 且可与 vismodegib、sonidegib (LDE225)和 BMS-833923(与 Smo 靶向结合)相结合而受到广泛关注。大量临床前期研究结果显示, Shh 信号转导通路与每一通路均有交叉, 而且联合治疗可以提高动物模型的抗肿瘤疗效和生存率<sup>[6]</sup>。(3)组 3 型和组 4 型: 二者分子学机制尚未完全阐明, 且极少发生 Wnt 和 Shh 信号转导通路异常, 故对这两种类型的肿瘤尚需寻找其他靶向治疗手段, 这也是临床治疗面临的巨大挑战。有研究显示, 组蛋白乙酰转移酶(HAT)和组蛋白甲基转移酶(HMT)为特异性调节髓母细胞瘤的核心基因<sup>[7]</sup>, 近年对髓母细胞瘤基因突变测序结果提示, 组 3 型和组 4 型肿瘤组织中存在 HMT 基因突变<sup>[8]</sup>。与正常小脑组织相比, 髓母细胞瘤 KDM1A 表达水平升高, KDM1A 抑制剂可通过抑制肿瘤细胞复制、凋亡和转移而有效阻止肿瘤进展。目前, 通过 NCL-1 小分子抑制剂特异性抑制 KDM1A 进而抑制肿瘤血管形成、阻断抗凋亡蛋白或肿瘤相关受体酪氨酸激酶, 已成为治疗髓母细胞瘤颇有前途的方法<sup>[9]</sup>。

2011 年, Northcott 等<sup>[10]</sup>发现了 WNT 型、SHH 型、组 3 型和组 4 型的特异性蛋白质标志物, 分别为 DKKI(CTNBI)、SFRP1(GLI)、NPR3 和 KCNAI。由于其可直接用于免疫组织化学染色, 故对临床病理诊断可能具有重要意义, 进一步改善髓母细胞瘤患者的治疗现状。

## 二、少突胶质细胞肿瘤

尽管少突胶质细胞肿瘤有着极为明确的病理学诊断标准, 但其组织学诊断却常受到诊断者的主观影响。随着对少突胶质细胞肿瘤生物学特性了解的深入, 根据分子遗传学分析方法进行肿瘤治疗的理念获得广泛关注。

少突胶质细胞肿瘤的特点之一是经常出现 1p/19q 同时缺失。1994 年, Reifemberger 等<sup>[11]</sup>发现了这种遗传学突变且成为神经肿瘤学首例生物学标志物, 随后又有学者发现了 1p/19q 同时缺失的机制, 即 t(1; 19)(q10; p10)不平衡易位, 以及形成 1p/19q 衍生染色体, 此为少突胶质细胞肿瘤的独特改变; WHO II 级少突胶质细胞肿瘤和间变性少突胶质细胞瘤中 1p/19q 同时缺失的发生率分别为 50% 和 70%<sup>[12]</sup>。对 1p/19q 杂合性缺失的检测主要采用微卫星相关聚合酶链反应(PCR)和荧光原位杂交(FISH)技术, 然而这两种检测方法由于技术性复杂且耗费较高, 因此无法作为常规技术大规模开展。 $\alpha$ -internexin(INA)已经成为少突胶质细胞肿瘤 1p/19q 同时缺失的生物学标志物, 最近分子测序研究也将果蝇 Capicua 同源基因 CIC 突变和突变后的 CIC 蛋白与 1p/19q 同时缺失的少突胶质细胞瘤联系起来, 联合 CIC 和 INA 免疫组织化学染色可以作为 1p/19q 同时缺失的生物学标志<sup>[13]</sup>。

应用荧光原位杂交技术检测 1p/19q 同时缺失的过程中, 常会发现 1q 和 19p 多倍体现象, 这种现象对于短存活期 1p/19q 同时缺失的少突胶质细胞瘤患者而言, 是一种独立的预后因素。Ren 等<sup>[14]</sup>对 148 例少突胶质细胞瘤患者生存期进行秩和检验后指出, 多倍体和高级别肿瘤是患者无进展生存期(PFS)和总生存期缩短的两项独立因素, 回归分析进一步证实, 这两项因素是无进展生存期缩短的独立因素, 而多倍体是总生存期缩短的独立因素。因此, 对 1p/19q 同时缺失的少突胶质细胞瘤同时行 1q 和 19p 多倍体检测, 对预后评价和指导个体化治疗具有重要临床意义。

约 71% 的少突胶质细胞瘤存在 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)基因启动子甲基化, 欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC26951)研究, 以及德国 NOA4 试验表明, MGMT 启动子甲基化是少突胶质细胞瘤患者对 PCV 方案(甲基苄肼 + 长春新碱 + 司莫司汀)和替莫唑胺治疗敏感和疗效更佳标志。最近的一项研究提示, MGMT 启动子甲基化

是更广泛的基因组甲基化的一部分,而且提示预后良好<sup>[15]</sup>。该项研究还发现,间变性少突胶质细胞瘤患者根据 CpG 岛是否甲基化分为预后不同的两种分子亚型:CpG 岛甲基化亚型的生存期(5.62 年)远长于 CpG 岛未甲基化亚型(1.24 年, $P=0.000$ )<sup>[15]</sup>。

*IDH1/2* 频繁突变首先在胶质母细胞瘤中发现,其突变率较低(约 5%)。在低级别胶质瘤中,*IDH1/2* 突变率较高;在 WHO II 和 III 级少突胶质细胞肿瘤中达 69%~94%<sup>[16]</sup>。*IDH1/2* 突变可引起 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -KG)减少和 2-羟戊二酸(2-HG)增加。*IDH1/2* 突变和 2-HG 增加的细胞可引起明显的表观遗传学改变(DNA 和组蛋白甲基化及染色质重塑),从而影响基因表达,由此而对肿瘤的发生与发展产生重要作用<sup>[17]</sup>。有趣的是,磁共振波谱(MRS)分析技术可以检测到 2-HG。不久的将来,这种特征将用于 *IDH* 突变胶质瘤和少突胶质瘤的诊断。*IDH1/2* 突变对胶质瘤是一种提示良好预后的标志<sup>[18]</sup>。业已发现,所有存在 1p/19q 同时缺失的少突胶质细胞肿瘤患者均同时伴有 *IDH1/2* 突变,且预后良好;另一方面,一组胶质瘤患者表现为 *IDH1/2* 突变,但无 1p/19q 缺失,其预后不如同时发生 1p/19q 缺失的患者,但优于二者都不存在的患者<sup>[19]</sup>。

### 三、胶质母细胞瘤

胶质母细胞瘤是成人常见的颅内原发性恶性肿瘤,也是人类高致死性高度恶性肿瘤之一。胶质母细胞瘤细胞呈浸润性生长,故单纯依靠外科手术无法治愈。而且,胶质母细胞瘤对放射治疗或药物化疗都具有抵抗性,积极手术切除肿瘤和常规治疗,患者中位生存期亦仅为 12~15 个月,因此需寻找一种新的治疗方法。

大多数胶质母细胞瘤为原发性,极少数为低级别胶质瘤进展而来的继发性胶质母细胞瘤。两种病变类型有着不同的分子学机制:原发性表现为表皮生长因子受体(EGFR)和第 10 号染色体磷酸酶和张力蛋白同系物(PTEN)异常,继发性则为 *p53* 突变。Sturm 等<sup>[20]</sup>通过分子遗传学、表观遗传学和转录组综合分析,将 210 例胶质母细胞瘤患者共分为 6 个亚组:第 1 亚组为青年人好发,发生 *IDH* 和 *TP53* 突变、原神经基因表达,表现为胶质瘤 CpG 甲基化亚型(G-CIMP)表观遗传学模式;第 2 亚组发生于儿童,主要发生在中线结构,如脑干胶质母细胞瘤,特征性表现为 *H3F3AK27* 突变,少突胶质细胞转录因子 2(Olig-2)呈强阳性,预后不良;第 3 亚组主要发生

于青年人,呈 *TP53* 和 *H3F3A* 突变,CpG 岛低甲基化。其他 3 种亚型主要发生于成年人,其中经典型的特征性表现为 *EGFR* 扩增、周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A(*CDKN2A*)缺失;间质型相对较少的基因突变和基因拷贝数目的改变;原神经亚型表现为血小板源性生长因子受体 A(*PDGFRA*)扩增和 *CDKN2A* 缺失。

基因分型能否为胶质母细胞瘤患者提供更为有效的治疗方式?通过对胶质母细胞瘤 6 种分型进行分析表明,一些不十分常见的胶质母细胞瘤亚型(如 *IDH* 突变型和 *H3F3A* 突变 G34 亚型)总生存期更长,且不能从常规放射治疗或药物化疗中获益。

从遗传学观点来讲,胶质母细胞瘤是一种具有高度异质性的肿瘤,基于最新的基因组学研究进展,信号转导通路中的基因突变对胶质母细胞瘤的形成和进展起着重要作用<sup>[21]</sup>。以这些重复突变的基因为靶点进行靶向治疗是治疗胶质母细胞瘤的一种新方法。许多基因突变均发生在受体酪氨酸激酶(RTK)或其下游通路的成员,使其成为治疗胶质母细胞瘤的潜在靶点<sup>[22]</sup>。大多数生长因子受体均为跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶,其异常活化可导致下游信号级联反应,从而形成肿瘤且分泌血管生长因子,抑制这些信号转导通路及其下游信号传递是分子靶向治疗胶质母细胞瘤的目标。

分子靶向治疗广义上可以分为小分子抑制剂和单克隆抗体治疗。小分子抑制剂多为酪氨酸激酶抑制剂,通过选择性靶向于酪氨酸激酶抑制剂激活的细胞内结构域,从而阻断异常调控信号向下游转导;而单克隆抗体为大分子化合物,不能跨细胞膜,仅能靶向结合细胞表面蛋白及其胞外肽段<sup>[23]</sup>。临床试验中,靶向药物作为独立治疗方法可用于复发性胶质母细胞瘤或新诊断的胶质母细胞瘤,且需放射治疗和药物化疗联合应用。

表皮生长因子受体信号转导通路扩增是胶质母细胞瘤常见遗传学改变,超过 60%胶质母细胞瘤均过表达表皮生长因子受体,其中半数以上是 EGFRv III 型突变之结果,促肿瘤生长、血管生成并侵袭。许多小分子酪氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体均作用于阻断表皮生长因子受体信号<sup>[21]</sup>。吉非替尼和埃罗替尼为口服的小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,目前已用于临床和临床前期试验,与表皮生长因子受体内激酶结构域结合,从而抑制下游信号转导通路活性。临床前期动物实验

业已证实,吉非替尼和埃罗替尼具有抗增殖、抑制侵袭效果,并通过抑制表皮生长因子受体而延长生存期。然而,其临床试验并未达到预期治疗效果,无论作为复发性胶质母细胞瘤单一疗法还是新诊断的胶质母细胞瘤的放射治疗或药物化疗联合疗法,均未显示出任何临床获益<sup>[24]</sup>。

血小板源性生长因子受体过表达是胶质母细胞瘤另一种常见改变。血小板源性生长因子通过自分泌信号加速肿瘤生长,以旁分泌形式促进间质血管形成<sup>[25]</sup>。伊马替尼是一种集血小板源性生长因子受体和其他激酶于一体的小分子多激酶抑制剂,与表皮生长因子受体酪氨酸激酶相似,通过抑制血小板源性生长因子受体激酶结构域而阻断下游信号转导通路活性。同样,伊马替尼临床试验疗效微乎其微。

临床研究已证明,小分子酪氨酸激酶抑制剂对胶质母细胞瘤收效甚微<sup>[26]</sup>。这是由于肿瘤生长涉及多点突变和多条信号转导通路改变,而肿瘤异质性和缺乏主导的单一基因突变研究均表明,靶向于单受体或信号转导通路的治疗均不能获效<sup>[27-28]</sup>。为此,目前研制出更为有效的靶向治疗方法,诸如联合多种单一靶向药物或制备多种小分子酪氨酸激酶复合物。虽然这些方法可以提高抗肿瘤疗效,但同时也增加了系统性毒性作用的风险。

西妥昔单抗是一种鼠抗人单克隆抗体,与表达于正常细胞和多种癌细胞表面的表皮生长因子受体特异性结合并竞争性阻断其与其他配体如转化生长因子- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )结合。西妥昔单抗可导致表皮生长因子受体表达水平下调,对其结合的细胞产生抗体依赖性细胞毒性<sup>[29]</sup>。临床前期动物实验结果显示,西妥昔单抗具有抑制肿瘤细胞生长并延长动物模型存活期之作用,但在临床试验中并未能改善患者预后<sup>[30]</sup>。

分子遗传学突飞猛进的发展,为提高中枢神经系统肿瘤的诊断与治疗提供了新的契机。分子生物学与临床紧密结合为疾病的诊断提供了重要依据,而且已成为判断预后的关键参数。针对关键责任信号转导通路及基因位点的靶向治疗也将成为个体化治疗不可或缺的部分,使得肿瘤诊断与治疗迈上一个新的台阶。

#### 参 考 文 献

- [1] Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*, 2012, 123:465-472.
- [2] Teglund S, Toftgård R. Hedgehog beyond medulloblastoma and basal cell carcinoma. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805:181-208.
- [3] Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: functions and mechanisms. *Genes Dev*, 2008, 22:2454-2472.
- [4] Han YG, Kim HJ, Dlugosz AA, Ellison DW, Gilbertson RJ, Alvarez-Buylla A. Dual and opposing roles of primary cilia in medulloblastoma development. *Nat Med*, 2009, 15:1062-1065.
- [5] Jimeno A, Weiss GJ, Miller WH Jr, Gettinger S, Eigel BJ, Chang AL, Dunbar J, Devens S, Faia K, Skliris G, Kutok J, Lewis KD, Tibes R, Sharfman WH, Ross RW, Rudin CM. Phase I study of the Hedgehog pathway inhibitor IPI-926 in adult patients with solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2013, 19:2766-2774.
- [6] Brechbiel J, Miller-Moslin K, Adjei AA. Crosstalk between hedgehog and other signaling pathways as a basis for combination therapies in cancer. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40:750-759.
- [7] Parsons DW, Li M, Zhang X, Jones S, Leary RJ, Lin JC, Boca SM, Carter H, Samayoa J, Bettgeowda C, Gallia GL, Jallo GI, Binder ZA, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Gerhard DS, Fults DW, VandenBerg S, Berger MS, Marie SK, Shinjo SM, Clara C, Phillips PC, Minturn JE, Biegel JA, Judkins AR, Resnick AC, Storm PB, Curran T, He Y, Rasheed BA, Friedman HS, Keir ST, McLendon R, Northcott PA, Taylor MD, Burger PC, Riggins GJ, Karchin R, Parmigiani G, Bigner DD, Yan H, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science*, 2011, 331:435-439.
- [8] Jones DT, Jager N, Kool M, Zichner T, Hutter B, Sultan M, Cho YJ, Pugh TJ, Hovestadt V, Stutz AM, Rausch T, Warnatz HJ, Ryzhova M, Bender S, Sturm D, Pleier S, Cin H, Pfaff E, Sieber L, Wittmann A, Remke M, Witt H, Hutter S, Tzaridis T, Weischenfeldt J, Raeder B, Avci M, Amstislavskiy V, Zapatka M, Weber UD, Wang Q, Lasitschka B, Bartholomae CC, Schmidt M, von KC, Ast V, Lawerenz C, Eils J, Kabbe R, Benes V, van Sluis P, Koster J, Volckmann R, Shih D, Betts MJ, Russell RB, Coco S, Tonini GP, Schuller U, Hans V, Graf N, Kim YJ, Monoranu C, Roggendorf W, Unterberg A, Herold-Mende C, Milde T, Kulozik AE, von DA, Witt O, Maass E, Rossler J, Ebinger M, Schuhmann MU, Fruhwald MC, Hasselblatt M, Jabado N, Rutkowski S, von BAO, Williamson D, Clifford SC, McCabe MG, Collins VP, Wolf S, Wiemann S, Lehrach H, Brors B, Scheurlen W, Felsberg J, Reifenberger G, Northcott PA, Taylor MD, Meyerson M, Pomeroy SL, Yaspo ML, Korbel JO, Korshunov A, Eils R, Pfister SM, Lichter P. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature*, 2012, 488:100-105.
- [9] Huang X, Wang S, Lee CK, Yang X, Liu B. HDAC inhibitor SNDX-275 enhances efficacy of trastuzumab in erbB2-overexpressing breast cancer cells and exhibits potential to overcome trastuzumab resistance. *Cancer Lett*, 2011, 307:72-79.
- [10] Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, Bouffet E, Clifford SC, Hawkins CE, French P, Rutka JT, Pfister S, Taylor MD. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol*, 2011, 29:1408-1414.
- [11] Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol*, 1994, 145:1175-1190.

[1] Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ,

- [12] Minniti G, Arcella A, Scaringi C, Lanzetta G, Di SD, Scarpino S, Pace A, Giangaspero F, Osti MF, Enrici RM. Chemoradiation for anaplastic oligodendrogliomas: clinical outcomes and prognostic value of molecular markers. *J Neurooncol*, 2014, 116: 275-282.
- [13] Nagaishi M, Suzuki A, Nobusawa S, Yokoo H, Nakazato Y. Alpha-interneixin and altered CIC expression as a supportive diagnostic marker for oligodendroglial tumors with the 1p/19q co-deletion. *Brain Tumor Pathol*, 2013. [Epub ahead of print]
- [14] Ren X, Jiang H, Cui X, Cui Y, Ma J, Jiang Z, Sui D, Lin S. Copyloss of chromosome 1q and 19p predicts worse prognosis in 1p/19q codeleted oligodendroglial tumors: FISH analysis of 148 consecutive cases. *Neurol Oncol*, 2013, 15:1244-1250.
- [15] van den Bent MJ, Gravendeel LA, Gorlia T, Kros JM, Lapre L, Wesseling P, Teepen JL, Idbaih A, Sanson M, Smitt PA, French PJ. A hypermethylated phenotype is a better predictor of survival than MGMT methylation in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. *Clin Cancer Res*, 2011, 17:7148-7155.
- [16] Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13:345.
- [17] Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, Edwards CR, Khanin R, Figueroa ME, Melnick A, Wellen KE, O'Rourke DM, Berger SL, Chan TA, Levine RL, Mellinghoff IK, Thompson CB. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature*, 2012, 483:474-478.
- [18] Polivka J, Polivka J Jr, Rohan V, Pesta M, Repik T, Pitule P, Topolcan O. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations as prognostic biomarker in glioblastoma multiforme patients in West Bohemia. *Biomed Res Int*, 2014:ID735659.
- [19] Theeler BJ, Yung WK, Fuller GN, De Groot JF. Moving toward molecular classification of diffuse gliomas in adults. *Neurology*, 2012, 79:1917-1926.
- [20] Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, Pfaff E, Tonjes M, Sill M, Bender S, Kool M, Zapatka M, Becker N, Zucknick M, Hielscher T, Liu XY, Fontebasso AM, Ryzhova M, Albrecht S, Jacob K, Wolter M, Ebinger M, Schuhmann MU, van Meter T, Fruhwald MC, Hauch H, Pekrun A, Radlwimmer B, Niehues T, von KG, Durken M, Kulozik AE, Madden J, Donson A, Foreman NK, Drissi R, Fouladi M, Scheurlen W, von DA, Monoranu C, Roggendorf W, Herold - Mende C, Unterberg A, Kramm CM, Felsberg J, Hartmann C, Wiestler B, Wick W, Milde T, Witt O, Lindroth AM, Schwartzentruber J, Faury D, Fleming A, Zakrzewska M, Liberski PP, Zakrzewski K, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Morrissy S, Cavalli F, Taylor MD, van Sluis P, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, Mikkelsen T, Aldape K, Reifenberger G, Collins VP, Majewski J, Korshunov A, Lichter P, Plass C, Jabado N, Pfister SM. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell*, 2012, 22:425-437.
- [21] Bai RY, Staedtke V, Riggins GJ. Molecular targeting of glioblastoma: drug discovery and therapies. *Trends Mol Med*, 2011, 17:301-312.
- [22] Patel M, Vogelbaum MA, Barnett GH, Jalali R, Ahluwalia MS. Molecular targeted therapy in recurrent glioblastoma: current challenges and future directions. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21:1247-1266.
- [23] Dillman RO. Cancer immunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26:1-64.
- [24] Peereboom DM, Shepard DR, Ahluwalia MS, Brewer CJ, Agarwal N, Stevens GH, Suh JH, Toms SA, Vogelbaum MA, Weil RJ, Elson P, Barnett GH. Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 2010, 98:93-99.
- [25] Ostman A. PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15:275-286.
- [26] Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, Lu KV, Yoshimoto K, Huang JH, Chute DJ, Riggs BL, Horvath S, Liao LM, Cavenee WK, Rao PN, Beroukhi R, Peck TC, Lee JC, Sellers WR, Stokoe D, Prados M, Cloughesy TF, Sawyers CL, Mischel PS. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med*, 2005, 353:2012-2024.
- [27] Stommel JM, Kimmelman AC, Ying H, Nabioullin R, Ponugoti AH, Wiedemeyer R, Stegh AH, Bradner JE, Ligon KL, Brennan C, Chin L, DePinho RA. Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. *Science*, 2007, 318:287-290.
- [28] Patel M, Vogelbaum MA, Barnett GH, Jalali R, Ahluwalia MS. Molecular targeted therapy in recurrent glioblastoma: current challenges and future directions. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21:1247-1266.
- [29] Fukai J, Nishio K, Itakura T, Koizumi F. Antitumor activity of cetuximab against malignant glioma cells overexpressing EGFR deletion mutant variant III. *Cancer Sci*, 2008, 99:2062-2069.
- [30] Combs SE, Heeger S, Haselmann R, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Treatment of primary glioblastoma multiforme with cetuximab, radiotherapy and temozolomide (GERT): phase I / II trial: study protocol. *BMC Cancer*, 2006, 6:133.

(收稿日期:2014-10-10)

**下期内容预告** 本刊2015年第1和2期报道专题为脑血管病一级预防,重点内容包括:开展个体化脑血管病一级预防;脑卒中一级预防指南解读;常见缺血性卒中病理改变及发病机制;基因多态性与卒中相关性研究进展;阿司匹林在脑血管病一级预防中的争议与前景;代谢综合征与脑卒中;健康教育与脑血管病一级预防;社会心理因素在脑血管病一级预防中的作用;脑血管病危险因素及其预防与治疗;HAT、SEDAN评分及相关脑血管病危险因素预测急性缺血性卒中溶栓后出血转化临床研究;ABCD3-I评分在短暂性脑缺血发作预防与治疗中的应用;黄连素联合阿托伐他汀对急性缺血性卒中患者血清超敏C-反应蛋白和脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的影响;急性缺血性卒中患者血清甲状腺激素表达变化临床意义;miRNA-29a在神经细胞中的表达特性;颅骨数字减影在颅内动脉瘤血管内治疗术后随访中的应用;脑小血管病研究进展;心房颤动相关性缺血性卒中临床研究现状