

IDH1 基因突变对胶质瘤诊断及预后意义

杨燕武 谢飞 汤俊佳 刘双 王翔 刘艳辉 毛庆

【摘要】 目的 通过对幕上胶质瘤细胞 *IDH1* 基因突变检测,研究 *IDH1* 基因突变对胶质瘤临床诊断及预后的意义。**方法** 提取 315 例幕上胶质瘤(WHO I 级 3 例、II 级 95 例、III 级 37 例、IV 级 180 例)患者手术切除标本 *IDH1* 基因 DNA,经聚合酶链反应扩增后直接测序,同时对患者年龄、性别、肿瘤生长部位、切除范围、Karnofsky 生活质量评分和生存时间等进行多因素分析,了解 *IDH1* 基因突变对患者预后的影响。**结果** 经对 315 例胶质瘤标本测序共发现 112 例发生 *IDH1* 基因突变,突变率约为 35.56%,均为 R132H 型突变。不同病理分级胶质瘤基因突变率分别为 WHO II 级 72.63%(69/95)、III 级 24.32%(9/37)、IV 级 18.89%(34/180),不同级别突变率比较差异具有统计学意义(均 $P=0.000$);WHO IV 级胶质瘤发生突变的患者中 18 例为原发性、16 例为继发性胶质母细胞瘤,突变率分别为 11.39%(18/158)和 72.73%(16/22),后者显著高于前者且差异有统计学意义($\chi^2=23.654, P=0.001$)。生存分析显示,*IDH1* 基因突变对患者预后具有显著影响。**结论** WHO II ~ IV 级胶质瘤均可发生 *IDH1* 基因突变,其中以 WHO II 级和 IV 级中的继发性胶质母细胞瘤基因突变率较高。*IDH1* 基因突变对患者生存时间有明显影响,发生 *IDH1* 突变者预后良好,提示 *IDH1* 基因突变对胶质瘤患者诊断及预后具有重要临床预测价值。

【关键词】 基因; 突变; 幕上肿瘤; 诊断; 神经胶质瘤; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.06.015

Diagnostic and prognostic value of *IDH1* mutation in gliomas

YANG Yan-wu, XIE Fei, TANG Jun-jia, LIU Shuang, WANG Xiang, LIU Yan-hui, MAO Qing

Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: MAO Qing (Email: qingmao2000@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Objective To discuss the significance of *IDH1* mutation for diagnosis and prognosis of gliomas through detecting of *IDH1* mutation in supratentorial glioma cells. **Methods** *IDH1* genes of postoperative pathological samples obtained from 315 patients with supratentorial gliomas (3 cases of WHO I, 95 cases of WHO II, 37 cases of WHO III and 180 cases of WHO IV) were collected for DNA extraction, on which PCR amplification and direct sequencing were done. At the same time, multiple-factor analysis was used on those patients' age, sex, tumor location, excision extension, Karnofsky Performance Status (KPS) and progression-free survival time or median survival time, to investigate the influence of *IDH1* mutation on the prognosis of patients. **Results** A total of 112 gene mutations among 315 cases (35.56%) were found and they were all R132H type of mutations. Mutation rates in WHO II, III and IV gliomas were 72.63% (69/95), 24.32% (9/37) and 18.89% (34/180) respectively, which were significantly different ($P=0.000$, for all). Among patients with *IDH1* mutations in WHO IV gliomas, there were 18 cases of primary glioblastoma and 16 cases of secondary glioblastoma, the mutation rates of which were 11.39% (18/158) and 72.73% (16/22), respectively. The latter was much higher than the former and the difference was statistically significant ($\chi^2=23.654, P=0.001$). Survival analysis revealed that *IDH1* mutation presented notable effect on the prognosis of patients with gliomas. **Conclusion** *IDH1* mutation can happen in WHO II, III and IV gliomas, and the mutation rates of WHO II gliomas and secondary glioblastomas of WHO IV are higher than others. The survival time of patients are remarkably influenced by *IDH1* mutation, and the prognosis of patient with *IDH1* mutation is good, which may suggest that *IDH1* mutation is an important diagnostic and prognostic biomarker in different grades of gliomas.

【Key words】 Genes; Mutation; Supratentorial neoplasms; Diagnosis; Glioma; Prognosis

Fund Project: Sichuan Provincial Science and Technology Support Project (No. 2012SZ0152)

基金项目:四川省科技支撑计划项目(项目编号:2012SZ0152)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经外科

通讯作者:毛庆(Email:qingmao2000@yahoo.com.cn)

胶质瘤是中枢神经系统最为常见的恶性肿瘤,手术后易复发且难以治愈,寻找胶质瘤特异性诊断和预后生物学标志物具有重要临床意义。异柠檬酸脱氢酶(IDH)是三羧酸循环中的关键限速酶,催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α -酮戊二酸(α -KG)及二氧化碳,可为细胞新陈代谢提供能量和生物合成前体物质^[1]。2008年,Parsons等^[2]通过对22例多形性胶质母细胞瘤(GBM)标本中的20661个蛋白编码基因进行全测序以分析与肿瘤发生相关的基因突变,结果发现约12%多形性胶质母细胞瘤患者IDH1基因活性位点即第132位精氨酸(R132)发生频繁突变。这种突变更常见于青年和神经上皮组织肿瘤中继发性胶质母细胞瘤(WHOⅣ级)患者,而且基因突变发生率与患者总体生存率呈正相关关系,提示IDH1基因突变与胶质瘤的发生发展及患者预后存在某种密切联系。而随后的大量实验研究证实IDH1基因突变在胶质瘤中具有普遍性^[3-6]。鉴于此,本研究以WHOⅠ~Ⅳ级胶质瘤IDH1基因作为研究样本,通过直接测序了解IDH1基因突变情况,并通过术后随访进行预后分析,探索IDH1基因突变与胶质瘤发生发展及其预后间的关系,以为胶质瘤诊断与治疗提供理论依据和可能的治疗靶点,并为今后的深入研究奠定基础。

材料与方法

一、研究材料

1. 标本来源 选择四川大学华西医院神经外科2008年12月-2010年12月实施手术治疗且术后病理诊断明确的幕上星形细胞肿瘤患者手术切除标本315例。所有患者术前均未接受药物化疗、放射治疗等其他干预性治疗,且排除合并其他全身性疾病及其他系统肿瘤。组织病理标本由我院临床经验丰富的神经外科医师于术中取材,然后经病理科医师以石蜡包埋并详细筛选、复核后明确诊断为胶质瘤,并按照世界卫生组织2007年中枢神经系统肿瘤分类分级标准对所有组织标本进行分级。每例标本制备8张5 μ m脑组织切片,置于1.50 ml EP管内待测。

2. 主要试剂与药品 甲醛固定石蜡包埋(FFPE)DNA试剂盒(含DNA冲洗缓冲液、洗脱缓冲液、OB蛋白酶等)购自广州飞扬生物工程有限公司。IDH1基因引物由深圳华大基因研究院合成。2 \times Taq Master Mix购自上海近岸科技有限公司。

DNA标志物购自上海跃腾生物技术有限公司。

二、研究方法

1. 基因组DNA提取及聚合酶链反应 按照试剂盒说明书操作步骤进行基因组DNA提取。根据参考文献[3]设计IDH1基因引物序列,由深圳华大基因研究院合成。IDH1基因第4外显子扩增引物IDH1正向引物(F引物)序列为5'-ACGGTCTTCAGAGAAGC-3';反向引物(R引物)序列为5'-GCTGTAGATACCAAAAGATAAGAAT-3',预扩增产物为202 bp,开启离心管前于室温条件下4000 \times g离心1 min。分别向IDH1正向引物和反向引物试管中加入52.74 μ l和32.17 μ l去离子水,分装于-20 $^{\circ}$ C储存。然后自IDH1正向引物和反向引物试管中各取10 μ l IDH1储存液,加入80 μ l去离子水配制成浓度为10 mol/L的引物使用液;分别取DNA模板4 μ l、IDH1引物使用液2 μ l、2 \times Taq Master Mix 25 μ l和去离子水19 μ l,配制成50 μ l聚合酶链反应(PCR)反应体系。PCR反应条件为94 $^{\circ}$ C预变性4 min;然后94 $^{\circ}$ C变性30 s,60 $^{\circ}$ C退火30 s,72 $^{\circ}$ C延伸30 s,最后72 $^{\circ}$ C再延伸10 min,共40个循环。取PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳检测,凝胶成像系统观察电泳条带信号变化。

2. IDH1基因序列测定 由上海美吉生物医药科技有限公司对IDH1基因直接测序,获得不同级别胶质瘤标本IDH1基因碱基序列,根据碱基信号峰图判断是否存在基因突变。

3. 统计分析方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据计算与分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,行 χ^2 检验;生存分析采用Kaplan-Meier(K-M)法,以Log-Rank法对IDH1基因突变型组与野生型组的生存差异进行比较;采用Cox回归模型进行多因素分析。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。由于本研究中低级别胶质瘤(WHOⅡ级)患者术后生存时间较长,中位生存时间资料收集困难,故仅对其无进展生存期(PFS)进行分析,高级别胶质瘤患者分析中位生存期(MST)。

结 果

一、一般资料

本研究共计纳入315例符合入组标准患者,其中包括毛细胞型星形细胞瘤3例(WHOⅠ级);弥漫性星形细胞瘤53例(WHOⅡ级)、少突胶质细胞瘤

表 1 不同级别胶质瘤患者临床特点的比较

Table 1. Comparison of the clinical characteristics among different grades of gliomas

WHO 分级	例数	性别 例(%)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	KPS 评分 ≥ 70 分 例(%)	肿瘤 例(%)	
		男	女			累及深层	全切除
Ⅱ级	95	51(53.68)	44(46.32)	40.72 \pm 11.78	83(87.37)	23(24.21)	89(93.68)
Ⅲ级	37	20(54.05)	17(45.95)	43.34 \pm 10.28	29(78.38)	17(45.95)	33(89.19)
Ⅳ级	180	107(59.44)	73(40.56)	60.50 \pm 13.42	164(91.11)	25(13.89)	147(81.67)

注: KPS, Karnofsky 生活质量

16 例(WHO Ⅱ级)、混合性少突-星形细胞瘤 26 例(WHO Ⅱ级), 共 95 例; 间变性星形细胞瘤 37 例(WHO Ⅲ级); 胶质母细胞瘤 180 例(WHO Ⅳ级, 原发性 158 例、继发性 22 例)。男性 180 例, 女性 135 例; 年龄 2~83 岁, 平均(45.90 \pm 12) 岁。其中, 累及深层脑组织者如岛叶、基底节共 65 例; Karnofsky 生活质量(KPS) 评分 < 70 分者 39 例、 ≥ 70 分者 276 例; 手术全切除者 269 例、次全切除者 46 例(表 1)。

本组 315 例患者均随访至 2012 年 3 月, 随访时间为 14~39 个月, 平均 22.50 个月(102 周)。其中, WHO Ⅱ级胶质瘤观察终点为肿瘤复发, 随访结束时无复发病例 70 例、复发病例 25 例, 95 例中共 11 例死亡, 病死率为 11.58%(11/95), 死亡原因为肿瘤复发或进展; WHO Ⅲ~Ⅳ级胶质瘤观察终点为肿瘤复发和死亡, 217 例患者中共有 189 例死亡、余 28 例生存, 病死率约为 87.10%[WHO Ⅲ级 83.78%(31/37)、WHO Ⅳ级 87.78%(158/180)]。

二、基因测序结果

PCR 扩增产物片段长度为 202 bp(图 1)。对本组所有胶质瘤手术切除的脑组织标本进行基因测序, 结果显示 *IDH1* 基因均呈杂合子突变, 突变位点位于 R132 位点(R132H)即第 132 位精氨酸发生突变, 密码突变为“胞嘧啶-鸟嘌呤-胸腺嘧啶(CGT)→胞嘧啶-腺嘌呤-胸腺嘧啶(CAT)”(图 2)。

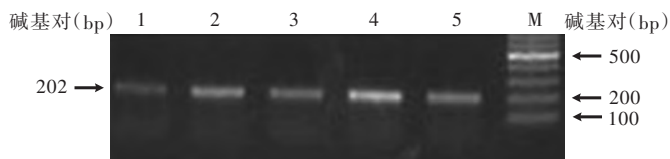
三、*IDH1* 基因突变与胶质瘤间的关系

1. *IDH1* 基因突变率与不同级别胶质瘤间的关系 *IDH1* 基因测序结果显示, 本组 315 例胶质瘤标本中 112 例发生 *IDH1* 基因突变, 突变率约 35.56%, 且均呈 R132H 型突变。3 例毛细胞型星形细胞瘤(WHO Ⅰ级)未发生突变; 95 例 WHO Ⅱ级胶质瘤(弥漫性星形细胞瘤 53 例、少突胶质细胞瘤 16 例、混合性少突-星形细胞瘤 26 例)患者中 69 例发生 *IDH1* 基因突变, 突变率为 72.63%(69/95); 37 例 WHO Ⅲ级间变性星形细胞瘤 9 例发生突变, 突变率为 24.32%

(9/37); 180 例 WHO Ⅳ级胶质母细胞瘤患者中 34 例发生突变, 突变率约为 18.89%(34/180)。不同级别胶质瘤突变率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 82.993$, $P = 0.000$)。WHO Ⅱ级胶质瘤中弥漫性星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和混合性少突-星形细胞瘤 *IDH1* 基因突变率分别为 73.58%(39/53)、68.75%(11/16)和 73.08%(19/26), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.145$, $P = 0.930$)。WHO Ⅳ级胶质瘤中共 158 例为原发性胶质母细胞瘤患者, 其中 18 例发生 *IDH1* 基因突变, 突变率约为 11.39%(18/158), 继发性胶质母细胞瘤 22 例, 16 例发生突变, 突变率为 72.73%(16/22); 继发性胶质母细胞瘤 *IDH1* 基因突变率高于原发性胶质母细胞瘤($\chi^2 = 23.654$, $P = 0.001$)。

2. *IDH1* 基因突变对胶质瘤患者预后的影响 本研究 WHO Ⅱ级胶质瘤 *IDH1* 突变型患者无进展生存期(95 周)高于野生型 *IDH1* 基因患者(64 周), 不同基因型患者间无进展生存期差异具有统计学意义($\chi^2 = 36.385$, $P = 0.000$)。WHO Ⅲ~Ⅳ级胶质瘤患者中 *IDH1* 突变型组患者中位生存时间为 14.25 个月(64 周), 明显长于野生型组 11.25 个月(50 周), 两组患者生存时间比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 39.268$, $P = 0.001$); 其中 WHO Ⅲ级患者中位生存时间为 51 周, *IDH1* 突变型组 64 周、野生型组 51 周, 两组生存时间比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 10.795$, $P = 0.001$); WHO Ⅳ级患者中位生存时间为 50 周, 突变型组 58 周、野生型组 48 周, 两组生存时间差异具有统计学意义($\chi^2 = 30.059$, $P = 0.001$)。提示 *IDH1* 基因突变是胶质瘤患者预后良好的重要因素之一。WHO Ⅳ级患者中 *IDH1* 突变型组患者(58 周)中位生存时间长于 WHO Ⅲ级野生型组(51 周), 且两组患者生存时间差异具有统计学意义($\chi^2 = 17.953$, $P = 0.001$; 图 3)。

3. *IDH1* 基因突变与其他临床特点之间的关系 *IDH1* 基因突变与幕上胶质细胞瘤患者年龄



1 ~ 5: 5 例 *IDH1* 基因突变标本 DNA 的 PCR 扩增产物 (PCR amplification products of five DNA samples with *IDH1* mutation)
M: Marker

图 1 随机选取 5 例 *IDH1* 基因突变标本 DNA, 经琼脂糖凝胶电泳显示其 PCR 扩增产物片段长度均为 202 bp

Figure 1 Five cases with *IDH1* mutations were selected randomly and observed by agarose gel electrophoresis, showing that the lengths of PCR products were all 202 bp

氨基酸位置	131	132	133
氨基酸	G	R→H	H
碱基	G G T	C G→A T	C A T G C T T A T

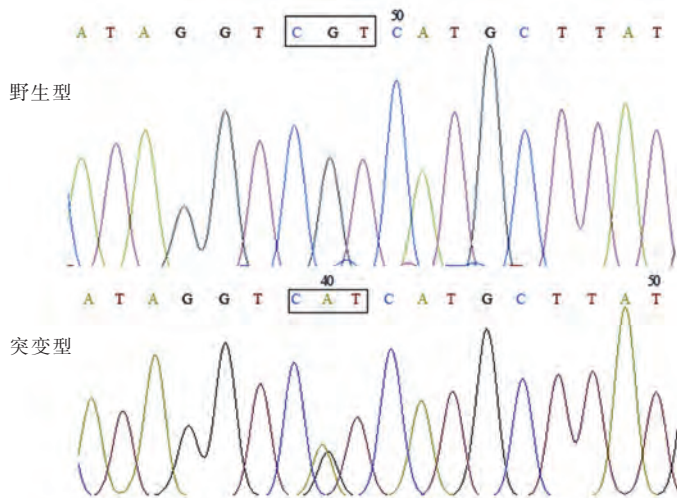


图 2 野生型 *IDH1* 基因和 R132H 突变型测序结果显示, 315 例胶质瘤手术切除标本中 112 例发生 *IDH1* 基因突变, 基因突变率约为 35.56%, 且均为 R132H 型点突变

Figure 2 The results of wild-type *IDH1* and R132H mutant sequencing. A total of 112 codon mutations among 315 cases (35.56%) were found and they were all R132H type of mutations

(45.90 ± 12.34 ; $t = 0.252$, $P = 0.801$) 和性别 ($\chi^2 = 0.257$, $P = 0.612$) 无关, WHO IV 级原发性多形性胶质母细胞瘤突变型组患者平均年龄 (39.17 ± 5.42) 岁, 野生型组 (47.66 ± 13.84) 岁, 两组发病年龄比较差异具有统计学意义 ($t = 2.571$, $P = 0.011$)。

四、多因素分析

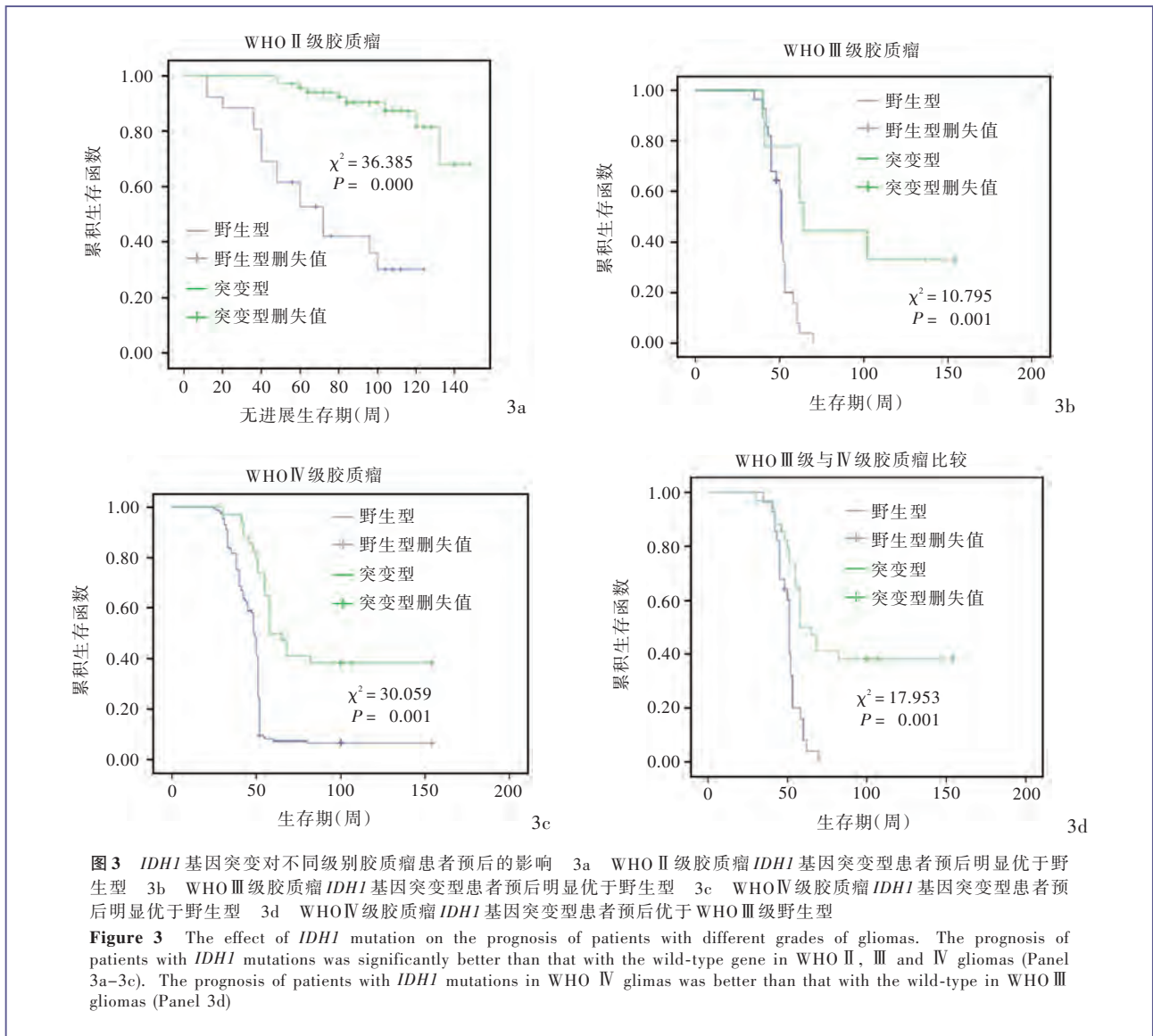
以本组患者随访结果作为应变量, *IDH1* 基因是否突变、WHO 分级、肿瘤是否累及脑深层重要解剖结构、手术切除程度、术前 KPS 评分、患者年龄分布范围及性别等为自变量, 分析以上因素对于胶质瘤患者预后的影响 (表 2)。经 Cox 回归分析显示,

IDH1 基因发生突变、肿瘤全切除和术前 KPS 评分 ≥ 70 分等项因素具有统计学意义, 患者预后相对较好 ($P < 0.05$); 而 WHO 分级、脑深层重要结构受累、年龄、性别等项因素对胶质瘤患者预后无影响 ($P > 0.05$, 表 3)。

讨 论

近年来, 随着胶质瘤相关分子水平遗传学研究的深入, 许多与胶质瘤相关的分子标志物已被证实在颅内肿瘤的发生机制中起重要作用, 且对胶质瘤的诊断及预后评价有着重要意义。

关于 *IDH1* 基因突变位点, 目前共报道 6 种类型 (R132H、R132C、R132S、R132G、R132L 和 R132V)^[7]。本研究结果显示, *IDH1* 基因突变呈杂合性突变, 均位于 R132 位点 (R132H), 密码突变为“CGT→CAT”, 可能与本组病例数较少, 同时其他 5 种基因突变类型相对罕见 (文献报道率低于 5%)^[7] 有关。目前尚未见文献报道证实一个标本中 *IDH1* 突变同时存在两种类型, 表明 *IDH1* 基因突变对胶质瘤有一定的特异性, 可引起单个氨基酸改变, 从而可能引起其功能的改变。本组病例中除毛细胞型星形细胞瘤 (WHO I 级) 未发生 *IDH1* 基因突变外, 其他各级别胶质瘤均存在 *IDH1* 基因突变, 提示 *IDH1* 基因在胶质瘤的发生机制中起着重要作用; 而 WHO IV 级星形细胞瘤患者中原发性突变率为 11.39%、继发性 72.73%, 与文献报道基本一致^[3,8], 充分说明高级别星形细胞瘤存在 *IDH1* 基因突变, 而且可能是胶质瘤向恶性进展和演变过程中较为重要的分子事件。Parsons 等^[2] 发现, 有一部分胶质母细胞瘤患者 *IDH1* 基因存在体细胞突变, 且常见于低级别胶质瘤发展而来的继发性胶质母细胞瘤, 因此认为 *IDH1* 基因突变不仅出现在肿瘤晚期, 而且在疾病早期即已存在。若能于疾病早期通过检测 *IDH1* 基因突变明确诊断, 有望提高胶质瘤治愈率, 防止其进一步向恶性转化。毛细胞型星形细胞瘤突变率极低, 本组 3 例毛细胞型星形细胞



瘤(WHO I级)患者均未发生IDH1基因突变,其发生机制可能与其他低级别胶质瘤不同^[9]。提示对于低级别星形细胞瘤,当组织病理学诊断不明确,无法区分弥漫性星形细胞瘤和毛细胞型星形细胞瘤时,可通过IDH1基因突变检测鉴别这两种临床特点和治疗原则完全不同的低级别胶质瘤。

IDH1基因突变检测对胶质瘤患者预后亦有一定指导意义。本组3例未发生突变的毛细胞型星形细胞瘤患者均预后良好,随访期间无复发。而95例WHO II级胶质瘤患者,突变型组患者(23.90个月)平均无进展生存期明显长于野生型组(16.10个月);而且Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示组间差异具有统计学意义。由此可见,WHO II级胶质瘤发生IDH1基因突变者预后明显优于野生型患者。

WHO III级胶质瘤患者中位生存时间为11.50个月(51周),IDH1突变型组中位生存时间为14.25个月(64周)、野生型组11.50个月(51周),两组相比生存时间差异具有统计学意义;WHO IV级胶质瘤患者中位生存时间为11.25个月(50周),IDH1突变型组中位生存时间为13个月(58周)、野生型组10.75个月(48周),两组生存时间差异具有统计学意义,IDH1基因突变提示患者预后良好。其机制推测可能与IDH1基因突变即可促进胶质瘤生长,又能够抑制胶质瘤细胞分化,起到抑癌基因的作用有关。因此,可以IDH1基因突变作为评价低级别和高级别胶质瘤患者预后的一项重要临床指标。大量研究已经证实,IDH1基因突变与胶质瘤患者预后密切相关,高级别胶质瘤突变型患者预后明显优于野生型患

表 2 变量定义及赋值

Table 2. Variables and their assignments

因素(变量名称)	赋值为 0	赋值为 1
IDH1 是否突变(X_1)	无	有
病理分级(X_2)	低级别 (WHO I ~ II 级)	高级别 (WHO III ~ IV 级)
是否累及深层结构(X_3)	无	有
切除范围(X_4)	全切除	次全切除
术前 KPS 评分(X_5)	≥ 70 分	< 70 分
年龄(X_6)	< 60 岁	≥ 60 岁
性别(X_7)	男性	女性
死亡(Y)	生存	死亡

注: KPS, Karnofsky 生活质量

表 3 胶质瘤患者生存期多因素 Cox 模型统计分析

Table 3. The multivariate Cox model statistical analysis of the survival time of patients with gliomas

变 量	<i>b</i>	<i>SE(b)</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>RR</i> 值	95%CI
IDH1 突变与否	-1.343	0.225	30.455	0.000	0.288	0.185 ~ 0.449
WHO 分级	0.163	0.199	0.671	0.414	1.177	0.797 ~ 1.740
脑深层结构受累	0.712	0.458	2.402	0.121	2.034	0.829 ~ 4.991
手术切除范围	0.997	0.488	4.002	0.045	2.656	1.020 ~ 6.915
KPS 评分	0.853	0.278	9.412	0.002	2.347	1.360 ~ 4.049
年龄	0.179	0.215	0.694	0.405	1.196	0.785 ~ 1.822
性别	0.022	0.156	0.019	0.891	1.022	0.752 ~ 1.388

注: KPS, Karnofsky 生活质量; 此组变量的自由度(df)均为 1

者^[6,10-11]。例如, Yan 等^[6]的研究结果显示, IDH1 基因突变和 IDH1 基因野生型胶质母细胞瘤患者的中位生存期分别为 31 和 15 个月($P=0.002$); 间变性星形细胞瘤突变型和野生型患者的中位生存期则分别为 65 个月和 20 个月($P<0.001$)。虽然对于低级别胶质瘤患者 IDH1 基因突变与预后关系的研究鲜有文献报道, 但同时也有研究显示, IDH1 基因突变是低级别胶质瘤患者预后良好的一项独立预后因素^[12-14], 与本研究结果相近。

此外, 本研究还发现, WHO IV 级胶质瘤 IDH1 基因突变型患者中位生存时间为 58 周、野生型患者为 51 周, 且差异有统计学意义。按照世界卫生组织 2007 年中枢神经系统肿瘤组织病理学分级标准和既往对胶质瘤患者预后的经验判断, WHO IV 级胶质母细胞瘤患者预后比 WHO III 级间变性星形细胞瘤患者差, 而当存在 IDH1 基因突变时, 胶质母细胞瘤患者预后却优于 WHO III 级野生型间变性星形细胞瘤患者。因此, 以传统的 WHO 分级标准判断高级别星形细胞瘤预后可能存在不足, 应考虑肿瘤组织内部的分子水平特点^[15], 我们认为肿瘤 IDH1 基因突变分析对高级别星形细胞瘤患者预后的判断比传统 WHO 分级更具说服力, IDH1 基因突变可以作为判断胶质瘤患者预后的指标之一; 胶质瘤组织病理学分类和分级标准应考虑 IDH1 基因突变, 以便临床分层治疗和判断预后。

本研究尚存许多不足之处。例如, 对低级别胶质瘤(WHO II 级)患者随访时间较短, 为 14 ~ 38 个月(平均 25.50 个月)。鉴于低级别胶质瘤患者生存时间相对较长, 我们仅对其无进展生存期进行分析, 对于总体生存时间与 IDH1 基因突变间的关系未

进行观察研究。因此, 对于低级别胶质瘤 IDH1 基因突变与患者总体生存时间的关系仍有待更长时间的追踪随访。本研究所采集的 WHO III 级样本例数相对较少, 可能会对结果产生一定偏倚, 但也可能是亚洲人种与欧美国家所特有的差异所致。本研究未观察胶质瘤的其他分子生物学特点, 如是否存在 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)甲基化、1p/19q 缺失、TP53 突变等。而目前研究显示, 以上多种分子生物学标志物异常改变对指导胶质瘤患者治疗方式和评价预后具有重要影响。

总之, 本项研究结果证实, 幕上胶质瘤细胞可发生 IDH1 基因突变, 与胶质瘤患者预后密切相关, IDH1 基因突变型患者生存时间长于野生型患者, IDH1 基因突变是胶质瘤患者预后良好的标志。IDH1 基因突变有可能在未来成为诊断和判断胶质瘤预后的重要指标, 且近年国内已开展 IDH1 基因检测。但目前尚无一种特异性的分子标志物可以单独鉴别胶质瘤亚型或判断预后, 联合多种分子标志物有助于克服这一缺陷。随着分子生物学研究的发展、检测方法灵敏度的提高, 分子检测技术更广泛地应用于胶质瘤的诊断与治疗中, 将大大提高预测肿瘤生物学行为的能力, 对合理的个体化治疗及评价患者预后具有重要理论意义和实用价值。

参 考 文 献

[1] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature, 2009, 462:739-744.
 [2] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science, 2008, 321: 1807-1812.
 [3] Balss J, Meyer J, Mueller W, et al. Analysis of the IDH1 codon

- 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*, 2008, 116:597-602.
- [4] Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol*, 2009, 174:1149-1153.
- [5] Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1 α . *Science*, 2009, 324:261-265.
- [6] Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutation in gliomas. *N Engl J Med*, 2009, 360:765-773.
- [7] Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*, 2009, 118:469-474.
- [8] Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol*, 2009, 11:341-347.
- [9] Jones DT, Kocialkowski S, Liu L, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res*, 2008, 68:8673-8677.
- [10] Sonoda Y, Kumabe T, Nakamura T, et al. Analysis of IDH1 and IDH2 mutations in Japanese glioma patients. *Cancer Sci*, 2009, 100:1996-1998.
- [11] Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized Phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*, 2009, 27:5874-5880.
- [12] Metellus P, Coulibaly B, Colin C, et al. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. *Acta Neuropathol*, 2010, 120:719-729.
- [13] Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol*, 2009, 27:4150-4154.
- [14] Dubbink HJ, Taal W, van Marion R, et al. IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. *Neurology*, 2009, 73:1792-1795.
- [15] Wang XF, Zhang S, Chen YP. Clinicopathological features of gliomatosis cerebri: a case report and review of literatures. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:242-248. [王行富, 张声, 陈余朋. 大脑胶质瘤的临床病理学特征: 病例报告及文献综述. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:242-248.] (收稿日期: 2012-11-02)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- 神经运动诱发电位 nerve motor evoked potential(NMEP)
- 生理功能 physical functioning(PF)
- 生理职能 role-physical(RP)
- 视觉诱发电位 visual evoked potential(VEP)
- 嗜铬素 A chromogranin A(CgA)
- 术中磁共振成像 intraoperative magnetic resonance imaging(iMRI)
- 数字减影血管造影术 digital subtraction angiography(DSA)
- 睡眠呼吸暂停综合征 sleep apnea hypopnea syndrome(SAHS)
- 死亡受体 death receptor(DR)
- 四个成串刺激 train of four(TOF)
- 糖链抗原 carbohydrate antigen(CA)
- 梯度回波序列 gradient-recalled echo(GRE)
- 体质量指数 body mass index(BMI)
- 36 条目简明健康调查表 Medical Outcomes 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)
- 听觉脑干反应 auditory brainstem response(ABR)
- 同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)
- 突触素 synaptophysin(Syn)
- 兔羧酸酯酶 rabbit carboxylesterase(rCE)
- 微血管减压术 microvascular decompression(MVD)
- 胃泌素释放肽前体 progastrin-releasing peptide(ProGRP)
- 无进展生存期 progression free survival(PFS)
- 细胞角蛋白 cytokeratin(CK)
- 细胞角蛋白 19 片段 cytokeratin 19 fragment(CYFRA 21-1)
- 下行神经源性诱发电位 descending neurogenic evoked potential(DNEP)
- 血氧水平依赖 blood oxygen level-dependent(BOLD)
- 血氧水平依赖的功能磁共振成像 blood oxygenation level-dependent functional MRI (BOLD-fMRI)
- 液体衰减反转恢复序列 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)
- 一般健康情况 general health(GH)
- 伊立替康 irinotecan(CPT-11)
- 7-乙基-10-羟基喜树碱 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin(SN-38)
- N-乙酰天冬氨酸 N-acetylaspartate(NAA)
- 乙型肝炎病毒 hepatitis B virus(HBV)
- 异柠檬酸脱氢酶 isocitrate dehydrogenase(IDH)
- 运动诱发电位 motor evoked potential(MEP)
- 正电子发射体层摄影术 position emission tomography(PET)
- 正中神经 medianus nerve(MN)
- 直接皮质电刺激 direct cortical electrical stimulation(DCES)
- Barthel 指数 Barthel Index(BI)
- 中位生存期 median survival time(MST)
- 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)
- 总生存 overall survival(OS)
- 组织多肽抗原 tissue polypeptide antigen(TPA)