

影像基因组学指导精准切除脑胶质瘤

● 潘锋

脑胶质瘤是中枢神经系统内最常见的恶性肿瘤,其治疗一直是神经外科临床治疗的重点和难点。近日,首都医科大学附属北京天坛医院神经肿瘤外科四病区副主任王引言在接受采访时介绍,我国成人弥漫性脑胶质瘤的发病率为每年5/10万~8/10万。由于肿瘤生长的特性,脑胶质瘤与正常脑组织界限不清且大多位于脑功能区,因此手术风险较高,需要兼顾肿瘤切除及患者神经功能保护。近年来,随着影像基因组学等技术的进步和应用,更多患者获得了精准切除脑胶质瘤和保护脑功能的最佳综合治疗效果。

脑胶质瘤分四级

王引言表示,脑胶质瘤起源尚不十分明确,一般认为是神经胶质细胞或前体细胞突变形成的肿瘤在颅内生长,可推挤和破坏正常脑组织,引起相应的症状。不同细胞类型的成人弥漫性脑胶质瘤的发病率各不相同,其中以星形细胞瘤最多见。脑胶质瘤的发病年龄大多在21~50岁之间。目前脑胶质瘤的病因尚不明晰,可能与暴露于高剂量电离辐射、高外显率基因遗传突变、特定细菌或病毒感染等相关。

王引言介绍,世界卫生组织(WHO)按照肿瘤的恶性程度将脑胶

质瘤分为1~4级,其中1、2级为低级别脑胶质瘤,3、4级为高级别脑胶质瘤,级别越高恶性程度越高。根据细胞种类不同可将成人弥漫性脑胶质瘤分为星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤等多种类型,不同种类的脑胶质瘤所对应的治疗效果和预后也不同。

脑胶质瘤患者的症状主要有两个方面的表现,一是颅内压增高,如呕吐、头痛、视力减退、复视等;二是脑组织被肿瘤压迫和破坏所产生的局部症状,造成神经功能的缺失。恶性程度最高的胶质母细胞瘤的最大特点在于生长迅速、病程短,颅内压增高的症状相对明显,可出现头痛、呕吐、语言障碍、视盘水肿、精神改变、偏瘫等,严重者可出现意识障碍。脑胶质瘤的临床诊断主要依靠头部CT及MRI等影像学诊断。

王引言说,“分子生物学的发展极大地提升了学界对弥漫性脑胶质瘤的理解,国内外研究发现,IDH和1p19q是胶质瘤分子分型的关键遗传学指标。”2021年WHO发布了第五版中枢神经系统肿瘤分类指南(WHO CNS5),该指南在前一版基础上进一步加强了分子标志物在脑胶质瘤诊断中的价值。IDH突变和1p19q联合缺失是少突胶质细胞瘤的诊断依据。IDH野生型是原发性胶质母细胞瘤(WHO 4

级)的重要诊断依据,IDH突变的WHO 4级胶质瘤被重新定义为IDH突变型星形细胞瘤(WHO 4级)。

影像基因组学指导手术决策

王引言指出,肿瘤切除程度是近年来全球神经外科的热点之一。此前一直认为功能保护是唯一重要的方面,尤其对于低级别脑胶质瘤原则是“最大安全切除”,现在认为肿瘤的分子病理也是一个十分重要的方面。如果术前能够通过某些技术手段预测出肿瘤的分子病理,将对决策肿瘤切除有重要的指导意义。临床实践也发现,具有某种分子病理类型的脑胶质瘤患者,全切和次全切并没有显示出生存期的差异,在这种情况下手术首先要以保功能为主,然后才是切除肿瘤。但是有些分子突变类型的脑胶质瘤,全切、扩大切和部分切的生存差异很大,全切肿瘤的患者生存期明显延长,这时在切除肿瘤和保护功能的选择上就要向切除肿瘤倾斜。

“传统都是在术后才能获得患者肿瘤的遗传学信息,近年来,无创影像技术的发展帮助我们在整体上了解脑胶质瘤的状态。”王引言介绍,有研究发现,从术前磁共振T1和T2数据中可以提取一些量化特征,这些特征可以反映出肿瘤的一些生物学特征,与其分

子突变状态联系在一起。北京天坛医院团队2021年在《Cancer Letters》发表的一项研究发现,术前患者的分子分型对手术的切除程度有重要影响。术前先通过人工智能技术预判患者的分子病理,然后再规划个体化的切除方案,从而达到肿瘤切除程度和功能保护之间的最佳平衡。通过磁共振扫描获得胶质瘤分子病理信息的影像基因组学技术应运而生。

王引言介绍,影像基因组学的优势有两个。第一,分子病理要术后做检测才能获得,通常需要几个工作日,而影像则可以在术前无创获得,影像基因组学在时间点上具有巨大优势。第二,分子病理是取出肿瘤的一块组织去做检测,但取出的只是很少的一点肿瘤组织,而肿瘤的异质性很强,一个肿瘤内不同部位的基因组表达可能是不一样的,甚至存在明显的差异。影像的优势就是可以一次性整体提取肿瘤的三维全局形态特征,这是与分子病理不同尺度的信息。“通过大数据分析,我们团队目前可使研究获得的9种分子标志物的分子病理预诊断准确率达到80%~90%,随着数据的增加迭代,准确性还将不断提高。未来我们将通过与分子病理资料的比较,建立更精确的脑胶质瘤预测模型。”

创新制剂为慢性眼底病治疗带来新思路

本报讯 中国科学院过程工程研究所生化工程国家重点实验室与首都医科大学附属北京朝阳医院合作,利用自愈合大孔微球(Cap)装载不同细胞来源的外泌体(Exo),获得了一系列可在眼内缓释外泌体的创新剂型,为治疗慢性眼底病带来新思路。相关论文近日发表于《自然-生物医学工程》。

近年来,细胞疗法在眼科疾病治疗领域获得越来越多的关注,也在临床试验中显示出一定的疗效。然而,该创新疗法仍存在体内细胞存活率低、

病理环境下细胞表型不稳定、细胞产品保存条件苛刻等一系列难题。

已有研究表明,旁分泌是细胞发挥治疗作用的重要机制之一。因此,科研人员开始思考利用Exo等更为稳定的细胞分泌成分作为药效组分,对眼部相关疾病进行治疗,特别是临床上常见的玻璃体视网膜膜疾病。

研究人员首先基于独创的Cap负载Exo构建了ExoCap体系,可以在尺寸、内部结构、分泌行为等方面实现对功能性细胞的模拟;当在玻璃体腔内注射后,ExoCap可以在眼内向下沉降



图片来源:
摄图网

并滞留于玻璃体腔底部,避免了活细胞注射后悬浮于玻璃体腔而影响视线的问题。ExoCap还可进一步缓慢降解并持续释放其内部装载的活性外泌体,有利于长期发挥药效。

研究人员认为,鉴于该体系构建的通用性和灵活性,可以根据治疗需

求负载不同细胞来源的Exo。研究人员表示,该成果仍属于动物水平的临床前研究,实际临床疗效有待进一步研究,他们正在按照相关要求合作推进临床个体化治疗的研究。(甘晓)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41551-023-01112-3>