



脊髓星形细胞瘤研究进展*

庞波^{1,2)} 王永志^{1,2)} 柴睿超^{1,2)**}

(1) 首都医科大学, 北京市神经外科研究所分子神经病理室, 北京 100070; (2) 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070)

摘要 脊髓星形细胞瘤是一种罕见的中枢神经系统恶性肿瘤, 在流行病学、肿瘤临床学表型、分子遗传标记、治疗及研究方面有着独特特征。虽然随着手术技术的进步以及分子病理的发展, 脑胶质瘤的研究和治疗取得较大进展, 但脊髓星形细胞瘤的研究和治疗却发展缓慢。其原因一方面在于临床样本较少, 难以开展研究, 另一方面因其分子遗传独特性, 对脑胶质瘤一线化疗药替莫唑胺敏感性差。因而亟需理清脊髓星形细胞瘤的研究现状, 为改善其临床疗效梳理潜在方向。基于此, 本文综述脊髓星形细胞瘤的临床特征、病理分型、分子遗传特征和当前治疗方法等方面的研究进展, 在描绘脊髓星形细胞瘤的临床治疗现状和研究进展的基础上, 提出了未来研究和治疗潜在方向。

关键词 脊髓星形细胞瘤, 临床病理特征, 动物细胞实验模型

中图分类号 R651, R739.4

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0418

1 脊髓星形细胞瘤临床特征及病理分型

脊髓星形细胞瘤为髓内原发性肿瘤, 约占髓内肿瘤的1/3, 占中枢神经系统肿瘤的2%~4%, 发病率低于0.1/10万人/年; 平均发病年龄为35岁, 男性略高于女性^[1-4]。脊髓星形细胞瘤的临床表现在很大程度上取决于肿瘤的发生位置和生长情况^[5], 颈段和胸段多见, 腰段较少, 患者多以弥漫性非特异性轴性疼痛为始发症状, 包括背痛、神经根痛和中枢痛等。其他常见的发病症状是缓慢进展的运动或感觉缺陷, 膀胱或胃肠功能障碍发生的频率较低, 通常在症状发展的晚期出现^[6-7]。较低级别肿瘤经手术切除可长期生存, 但高级别脊髓星形细胞瘤预后极差, 平均生存期约20.2个月^[8]。根据现有临床队列研究, 对于较低级别肿瘤, 手术切除程度是最显著的预后因素, 完全切除可获得较好局部控制^[9-10]。高级别脊髓星形细胞瘤局部浸润严重, 手术无法完全切除, 对于这些肿瘤, 积极的手术切除可能并不能使患者生存获益^[11]。此外, 根据世界卫生组织(WHO)(CNS2016)分型, 本团队构建的包含外周血炎症指标的预后预测模型还发现, Ki-67<10%和切除范围≥90%与WHO II/III级脊髓星形细胞瘤患者更好的预后独立相关, 而中性粒细

胞与淋巴细胞比率(NLR)≤3.65和麦考密克评分(MMS)≤3分与WHO IV级肿瘤患者的生存期有独立相关性^[10]。

2007年WHO根据组织学病理特征将星形细胞瘤分为4个等级: I级多为毛细胞星形细胞瘤, 或毛黏样星形细胞瘤, 肿瘤边界清楚, 无侵袭性, 多见于儿童和青少年, 预后最佳, 10年生存率高达96%; II级为星形细胞瘤, 多呈弥漫性生长, 容易侵犯周围组织; III级为间变性星形细胞瘤, 恶性度较高, 肿瘤进展较快; IV级为胶质母细胞瘤, 恶性度最高, 预后最差^[12]。2016年WHO分类将分子病理信息加入到胶质瘤的病理分型中。H3F3A或HISTIH3B/C中H3 K27M突变的弥漫性中线胶质瘤被认为是一种新的实体, 即H3 K27M突变弥漫性中线胶质瘤, 不管其他组织学特征如何, 这个新实体被归类为IV级胶质瘤, 包括丘脑、脑桥和脊髓等部位肿瘤^[13]。2021年WHO中枢神经系统肿瘤分类根据IDH、MYB/MYBL1、H3K27、H3G34等

* 北京市科技新星计划(Z201100006820118)和国家自然科学基金(8217100897)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 15652964403, E-mail: chairuichao_glia@163.com

收稿日期: 2022-08-31, 接受日期: 2022-10-11

分子指标变异类型, 将星形细胞瘤分为: 成人型弥漫性胶质瘤 (星形细胞瘤, IDH 突变型; 胶质母细胞瘤, IDH 野生型)、儿童型弥漫性低级别胶质瘤 (弥漫性星形细胞瘤, MYB/MYBL1 变异型; 弥漫性低级别胶质瘤, MAPK 通路变异型)、儿童型弥漫性高级别胶质瘤 (弥漫性中线胶质瘤, H3 K27 变异型; 弥漫性半球胶质瘤, H3G4 突变型; 弥漫性儿童高级别胶质瘤, H3 野生和 IDH 野生型)^[14]。但上述的分类主要依据脑肿瘤的研究进展, 除携带 H3 K27M 突变的脊髓星形细胞瘤可明确诊断为儿童型弥漫性高级别胶质瘤 (弥漫性中线胶质瘤, H3 K27 变异型外), 其余脊髓星形细胞瘤的诊断还有待进一步研究明确。根据目前有限的证据显示, 脊髓胶质瘤有着独特的分子病理特征, 脊髓星形细

胞瘤 IDH 突变型几乎没有报道^[4, 15], 且 H3 K27M 突变发生率远低于弥漫内生性脑干胶质瘤 (脊髓星形细胞瘤 42.1% vs. 弥漫内生性脑干胶质瘤 80%)^[16-17]。

综上所述、与弥漫脑胶质瘤相比, 脊髓星形细胞瘤因其发生部位不同, 有着独特的临床病理特征, 且在分子遗传表型方面有较大差异 (表 1)。脊髓星形细胞瘤在疾病诊断治疗方面也不同于弥漫脑胶质瘤, 仍需进一步探究。此外, 从 WHO 神经系统肿瘤分类的更新中不难看出, 分子遗传学的发展正在改变人们对肿瘤的认识, 分子病理在指导肿瘤诊断、治疗以及基础实验研究中发挥着越来越重要的作用, 分子病理研究可能是进一步理解脊髓胶质瘤的有效突破口。

Table 1 Summary of differences between spinal cord astrocytoma and diffuse glioma
表1 脊髓星形细胞瘤与弥漫脑胶质瘤差异性总结

特征	脊髓星形细胞瘤	弥漫性脑胶质瘤
基本信息		
发病率	属罕见病, 0.1/10万人/年	最常见的颅内恶性肿瘤, 5~8/10万人/年
年龄	儿童及青年多见, 中位发病年龄约35岁	30~40岁青壮年多见, 高级别多为老年患者
性别	男性略高于女性	男性高于女性, 约2~3:1
病因	病因不明	与电离辐射相关, 其他病因不明确
症状	弥漫性非特异性轴性疼痛及运动或感觉障碍	颅内压增高、神经功能及认知功能障碍和癫痫发作
预后	较低级别术后可长期生存, 且手术切除程度与预后相关, 高级别预后差, 平均生存期约20.2个月	低级别术后可长期生存, 手术切除程度与预后相关, 高级别预后差, 其中胶质母细胞瘤中位生存期仅14个月
诊断		
影像学诊断	术前诊断主要依赖于核磁共振成像 (MRI), MRI显示星形细胞瘤不均匀增强, 通常有不对称性, T1加权像通常呈低或等信号, T2加权像通常为高信号	依靠MRI平扫加增强为主, CT为辅, MRI表现为长T1、长T2信号影, 信号可以不均匀, 周边水肿轻重不一。因肿瘤对血脑屏障的破坏程度不同, 增强扫描征象不一
组织学诊断	组织学分类包括毛细胞星形细胞瘤, 星形细胞瘤, 间变星形细胞瘤, 和胶质母细胞瘤	组织学分类包含星形细胞瘤, 少突胶质细胞瘤, 少突星形细胞瘤, 间变星形/少突星形细胞瘤, 间变少突胶质瘤和胶质母细胞瘤
分子标志物	H3K27M、ACVR1、PPM1D、PDGFRA和NF1等	IDH1/2、1p19q、MGMT、EGFR、ATRX、TERT、TP53和CDKN2A/B等
治疗		
基础治疗	无标准指南, 推荐手术及术后放疗	根据临床指南选择手术及放化疗方案
靶向治疗	HDAC抑制剂、EZH2抑制剂, VEGF抑制剂和BRAF抑制剂等均在临床试验阶段	已发现诸多治疗靶点, EGFR、VEGF、MET等靶向治疗取得初步进展
免疫治疗	抗GD2 CAR-T细胞免疫疗法在临床试验中有效	多靶点CAR-T、PD-1抑制剂、新抗原肽疫苗、细胞因子等多种免疫疗法已进入临床试验
研究进展	缺乏动物及细胞实验模型, 基础及临床治疗研究缓慢	实验模型多样, 基础研究和临床试验广泛开展

2 脊髓星形细胞瘤的诊断与治疗

脊髓星形细胞瘤的术前诊断主要依赖于核磁共振, 磁共振成像 (MRI) 显示星形细胞瘤不均匀增强, 通常有不对称性, 轻微偏离中心位置, T1 加

权像通常呈低或等信号, T2 加权像通常为高信号^[18]。然而, 仅凭MRI很难将星形细胞瘤和一些非典型表现髓内肿瘤以及脊髓炎性疾病区分开来, 组织活检仍然是诊断金标准^[19]。近年来, 液体活检技术的发展为肿瘤检测提供了新的思路, 脑脊液

ctDNA检测可用于脊髓星形细胞瘤术前检测及术后检测,未来可能广泛应用于临床^[20-21]。

目前脊髓星形细胞瘤没有专门治疗指南,临床上以手术治疗为主导。根据国家综合癌症网络(NCCN)指南,高级别胶质瘤术后需辅以标准化放疗与化疗,然而,脊髓星形细胞瘤放化疗效果并不确切,根据一项临床病例分析,无论是低级别还是高级别脊髓星形细胞瘤,替莫唑胺化疗和放疗对总生存期(OS)均无显著影响^[8]。因此,脑胶质瘤的治疗可能并不适合脊髓胶质瘤,制定一系列规范的脊髓胶质瘤治疗方案以及开展更有效的治疗方法才可能使脊髓胶质瘤患者获得有效治疗。

3 脊髓星形细胞瘤的治疗进展

3.1 分子靶向药物

靶向药物是针对肿瘤特异性分子和基因开发的,它能够结合肿瘤细胞或组织特有的异常靶点,阻断某一特定通路,从而杀灭肿瘤细胞或阻止其生长。相比传统细胞毒性化疗药,具有特异性强、敏感性高、毒副作用小等优点^[22]。分子靶向药的应用在多种肿瘤治疗中取得重大进展。雌激素受体(ER)靶向药和人表皮生长因子受体2(HER2)靶向药是ER阳性和HER2阳性乳腺癌的主要治疗手段^[23];酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的出现改变了慢性粒细胞白血病的治疗,成为其一线治疗方案^[24];表皮生长因子受体(EGFR)靶向药已广泛应用于非小细胞肺癌^[25];血管内皮生长因子(VEGF)靶向药在晚期结直肠癌治疗中效果显著^[26]。

靶向药物在脊髓星形细胞瘤治疗的研究也有报道。Noorani等^[27]通过条件突变小鼠EGFR基因启动脑和脊髓胶质瘤的发生,并在体内外实验中证实EGFR靶向药对EGFR扩增脑脊髓胶质瘤的抑制作用。Chamberlain等^[28]通过一个6名患者的回顾性研究队列发现,在手术切除、放疗和替莫唑胺治疗后仍表现出持续进展的脊髓胶质瘤中,贝伐珠单抗(VEGF靶向药)的使用具有姑息性影响。Balasubramanian等^[29]发现,BRAF和MEK酪氨酸激酶抑制剂在一例BRAF V600E突变的低级别脊髓星形细胞瘤患者的治疗中有较好反应。对于伴有H3 K27M突变的脊髓星形细胞瘤,去甲基化酶抑制剂成为一种治疗可能,HDAC及EZH2抑制剂在脑干胶质瘤异种移植模型中有良好的效果^[30-32]。

分子靶向药在广泛应用中也很快暴露出来一些问题。一方面,由于肿瘤异质性的存在,靶向药物

往往需多药联用,或与传统药物联用,增加患者药物代谢负担;另一方面,多种靶向药在治疗过程中很快产生肿瘤耐药反应,甚至发生恶性进展。

3.2 免疫治疗

正常情况下,人体免疫系统可及时识别并清除肿瘤细胞维持机体健康,但肿瘤在发生过程中可以通过多种途径使人体免疫系统受到抑制,从而在抗肿瘤免疫应答的各阶段得以幸存,甚至促进肿瘤的发生^[32-33]。肿瘤免疫治疗的重点在于激活免疫系统,促进自体免疫细胞对肿瘤的清除作用,恢复机体正常的免疫应答。随着对免疫逃逸机制的深入了解,各种免疫疗法应用于肿瘤治疗研究,包括细胞因子疗法、免疫检查点抑制剂、细胞免疫疗法、肿瘤新抗原疫苗等。

虽然免疫疗法已广泛应用于中枢神经系统肿瘤,但由于生长环境及分子遗传学的不同,脊髓胶质瘤的免疫疗法很少报道,但是嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)免疫疗法在弥漫中线胶质瘤(DMG)的成功为脊髓星形细胞瘤的免疫治疗提供了临床基础。2018年美国斯坦福大学Mount等^[34]首次报道了伴H3 K27M突变弥漫中线胶质瘤的抗GD2 CAR-T细胞免疫疗法。该团队发现,在患者来源的H3 K27M突变的胶质瘤细胞培养物表现出均匀的、高表达的二醛基胶质苷GD2。抗GD2 CAR-T细胞在体外表现出强大的抗原依赖性细胞因子生成和对DMG细胞的杀伤,在5个独立的患者衍生的H3 K27M DMG原位异种移植模型中(包括1例脊髓弥漫中线胶质瘤),全身给予GD2靶向的CAR-T细胞可以有效清除移植的肿瘤。2022年该团队在《自然》(*Nature*)杂志报道了抗GD2 CAR-T细胞的I期临床试验效果,经CAR-T细胞免疫治疗4名患者中有3名表现出临床和影像学的改善,其中包括1例脊髓星形细胞瘤^[35]。

除了CAR-T细胞治疗外,治疗性疫苗的使用在免疫治疗文献中也引起了相当大的关注。Ochs等^[36]发现,H3组蛋白K27M突变体的多肽疫苗能够在一个主要组织相容性复合体(MHC)人类化的小鼠模型中诱导有效的、突变特异性的、细胞毒性T细胞介导的免疫反应,为H3 K27M新抗原疫苗临床试验的开展提供了实验基础。

虽然免疫疗法在胶质瘤的治疗中已表现出巨大潜力,但多数治疗靶点主要发生在颅内,由于肿瘤微环境的不同,可能并不适用于脊髓星形细胞瘤。当前关于伴H3 K27M突变弥漫中线胶质瘤的免疫

治疗研究主要在弥漫脑干胶质瘤开展, 应用于脊髓胶质瘤还需考虑可行性、有效性、安全性等众多问题。

3.3 基于干细胞的基因导向酶前药疗法

使用基因工程神经干细胞 (NSCs) 治疗星形细胞瘤是胶质瘤治疗的另一种可行方法^[37]。神经干细胞的肿瘤趋向性使其成为一种局部传递抗癌基因和药物的强大载体^[38]。Ropper等^[39]根据神经干细胞治疗颅内胶质瘤的经验, 运用基因工程技术将hNSCs设计成只表达胞嘧啶脱氨酶基因和胸苷激酶双基因, 将良性的5-氟胞嘧啶和更昔洛韦分别转化为瘤细胞5-氟尿嘧啶和更昔洛韦-3磷酸。在大鼠脊髓胶质瘤模型进行工程化干细胞治疗, 明显延长脊髓星形细胞瘤大鼠生存期, 自主神经功能明显改善, 肿瘤生长速度降低。

4 脊髓星形细胞瘤研究面临的挑战

虽然多种治疗手段已应用于胶质瘤的临床治疗, 但新兴疗法应用于脊髓星形细胞瘤还面临诸多困难。脊髓星形细胞瘤发生于椎管内髓内, 此处解剖结构脆弱, 高级别肿瘤沿脊髓浸润性生长。以目前的手术技术, 在使患者不出现神经功能损伤的情况下肿瘤很难达到全切除, 术后的放化疗以及其他综合治疗是至关重要的。

实验模型的缺乏严重制约了脊髓胶质瘤的研究进展, 目前脊髓星形细胞瘤治疗实验多依赖于颅内肿瘤模型, 然而由于肿瘤分子遗传背景以及肿瘤微环境的不同, 颅内肿瘤模型并不能反映脊髓星形细

胞瘤的治疗效果。Hsu等^[40]通过直接将胶质瘤或胶质母细胞瘤多形性神经球细胞注射到大鼠中下段脊髓水平, 可再生髓内生长的胶质瘤。Ropper等^[39]改进上述方法, 将G55或U87人星形细胞瘤细胞注射于C6大鼠髓内, 并在实验中检测了肿瘤生长及脊髓损伤造成的大鼠自主神经功能障碍。该实验方法模拟了髓内肿瘤生长方式, 再现了星形细胞瘤脊髓浸润的过程, 但实验模型中注射肿瘤细胞均来源于脑胶质瘤, 无法模拟具有脊髓星形细胞瘤分子遗传学特征的肿瘤对治疗的敏感性。Noorani等^[29]通过基因工程小鼠条件突变EGFR使小鼠发生脊髓胶质瘤。该方法使小鼠自发成瘤, 为靶向治疗提供了良好的实验模型, 但是经该基因工程改造的小鼠仍与人来源脊髓星形细胞瘤的分子遗传学改变有较大区别, 该模型不能客观反映脊髓星形细胞瘤对药物的响应。Mount等^[34]将患者来源脊髓星形细胞瘤细胞SU-pSCG1原位注射于NSG小鼠脊髓髓质作为治疗模型, 该模型在免疫缺陷鼠上较好模拟了人脊髓星形细胞瘤的生长。然而该操作十分困难, 无论是患者来源脊髓星形细胞瘤细胞获取, 还是肿瘤细胞原位注射, 都需专业操作, 且失败率较高, 推广研究较难。综合考量肿瘤学动物和细胞实验模型, 脊髓星形细胞瘤因较低的发病率和较难获得病理样本, 患者来源原代细胞PDCs (patient-derived tumor cells) 以及小鼠PDX (patient-derived tumor tissue xenografts) 模型都较难构建成功 (表2)。

Table 2 Experimental animal and cell models of spinal cord astrocytoma

表2 脊髓星形细胞瘤动物细胞实验模型

实验模型	模型应用	优点	不足
细胞模型			
商品化细胞系	U87、U251、LN229等胶质瘤细胞系	细胞传代稳定, 增殖速度较快, 能够迅速开展体外实验研究	胶质瘤商品化细胞系均为脑胶质瘤来源, 与脊髓星形细胞瘤分子表型不同
原代肿瘤细胞PDCs	患者来源肿瘤组织, 经体外分离原代培养为稳定传代肿瘤细胞株	PDCs已广泛应用于胶质瘤研究, 在满足实验需求的同时能够更好模拟患者来源肿瘤特征	PDCs培养困难, 成功率低, 构建脊髓胶质瘤PDCs需要一定数量的新鲜患者肿瘤样本, 较难实现
动物模型			
小鼠PDX模型	患者来源肿瘤组织异种移植于小鼠	成瘤后可一定程度保留肿瘤异质性, 并可传代用于体内实验研究	异种移植成功率较低, 且不能无限传代
小鼠细胞系异种移植 (CDX) 模型	肿瘤细胞注射于小鼠皮下或脊髓原位	成瘤性好, 能够较好开展更多实验研究	对人源肿瘤组织的生长模拟不及PDX组织

续表2

实验模型	模型应用	优点	不足
小鼠皮下/原位	皮下成瘤: 肿瘤细胞或组织种植于小鼠皮下使发生肿瘤 原位成瘤: 肿瘤细胞种植于小鼠脊髓, 使其髓内成瘤	皮下成瘤: 操作简单, 成瘤率高, 且方便用于实验研究 原位成瘤: 能够更好模拟肿瘤在脊髓的生长环境并监测肿瘤发生发展特征	皮下成瘤: 不能呈现肿瘤发生部位局部环境对肿瘤的影响 原位成瘤: 操作难度大, 肿瘤检测依赖于活体成像和MRI等技术
其他模型			
类器官模型	肿瘤组织机械分离培养于特定生长环境, 在一定时间内可维持瘤内部活性	携带肿瘤微环境及异质性的体外3D培养模型, 能够较好模拟肿瘤在体内的增殖及表现状态	需获取大量新鲜肿瘤组织, 培育成功率低, 不能多次传代
患者来源肿瘤器官(PDOs)	通过基因编辑或干细胞编辑等技术, 使正常小鼠脊髓原位自发产生肿瘤	能够更好呈现肿瘤发生发展过程, 并揭示肿瘤起源与发育特征	操作难度大, 无固定成瘤方式或体系, 暂不能作为动物实验模型广泛开展

此外, 新药及新疗法应用于脊髓星形细胞瘤的安全性需要更全面的考量, 脊髓做作为人体重要解剖结构, 一旦发生意外患者生存质量将显著降低。血-脑脊液屏障的存在也阻碍了很多药物的递送, 对药物研发构成困难。

5 小 结

综上, 脊髓星形细胞瘤是一种髓内罕见恶性肿瘤, 因其发病率低, 长期以来未能引起国内外学者关注, 然而, 其高致残率及致死率给患者及家庭带来极大负担, 脊髓星形细胞瘤患者的有效治疗是亟需解决的临床问题。近年来, 随着分子病理的发展, 脊髓星形细胞瘤的研究也取得一些成果, 但由于脊髓星形细胞瘤临床病理样本的缺乏, 现阶段得出的结论都局限于少数病例研究, 无法进行大样本验证, 结论尚不可靠。未来脊髓星形细胞瘤的研究中, 实验模型的建立尤为重要, 合理的细胞模型及动物模型可提供更全面的临床前证据, 极大推进临床转化治疗进程。同时, 分子靶向治疗、免疫治疗、干细胞基因治疗以及电场治疗等多种治疗手段也应在脊髓星形细胞瘤积极开展, 希望之后的新技术、新疗法能尽快应用于脊髓星形细胞瘤, 实现脊髓星形细胞瘤有效治疗, 使患者获益。

参 考 文 献

- [1] Milano MT, Johnson MD, Sul J, *et al.* Primary spinal cord glioma: a surveillance, epidemiology, and end results database study. *J Neuro Oncol*, 2010, **98**(1): 83-92
- [2] Schellinger K A, Propp J M, Villano J L, *et al.* Descriptive epidemiology of primary spinal cord tumors. *J Neuro Oncol*, 2008, **87**(2): 173-179
- [3] Minehan K J, Brown P D, Scheithauer B W, *et al.* Prognosis and treatment of spinal cord astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, **73**(3): 727-733
- [4] Abd-El-Barr M M, Huang K T, Moses Z B, *et al.* Recent advances in intradural spinal tumors. *Neuro Oncol*, 2018, **20**(6): 729-742
- [5] Teng Y D, Abd-El-Barr M, Wang L, *et al.* Spinal cord astrocytomas: progresses in experimental and clinical investigations for developing recovery neurobiology-based novel therapies. *Exp Neurol*, 2019, **311**: 135-147
- [6] Yi S, Choi S, Shin D A, *et al.* Impact of H3.3 K27M mutation on prognosis and survival of grade IV spinal cord glioma on the basis of new 2016 world health organization classification of the central nervous system. *Neurosurgery*, 2019, **84**(5): 1072-1081
- [7] Epstein F J, Farmer J P, Freed D. Adult intramedullary astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg*, 1992, **77**(3): 355-359
- [8] Zhang Y W, Chai R C, Cao R, *et al.* Clinicopathological characteristics and survival of spinal cord astrocytomas. *Cancer Med*, 2020, **9**(19): 6996-7006
- [9] Klekamp J. Treatment of intramedullary tumors: analysis of surgical morbidity and long-term results. *J Neurosurg Spine*, 2013, **19**(1): 12-26
- [10] Pang B, Chai R C, Zhang Y W, *et al.* A comprehensive model including preoperative peripheral blood inflammatory markers for prediction of the prognosis of diffuse spinal cord astrocytoma following surgery. *Eur Spine J*, 2021, **30**(10): 2857-2866
- [11] Chamberlain M C, Tredway T L. Adult primary intradural spinal cord tumors: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, **11**(3): 320-328
- [12] Louis D N, Ohgaki H, Wiestler O D, *et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007, **114**(2): 97-109
- [13] Louis D N, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016, **131**(6): 803-820
- [14] Moudgil-Joshi J, Kaliaperumal C. Letter regarding Louis *et al*: the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*, 2021, **23**(12): 2120-2121
- [15] Nagaishi M, Nobusawa S, Yokoo H, *et al.* Genetic mutations in

- high grade gliomas of the adult spinal cord. *Brain Tumor Pathol*, 2016, **33**(4): 267-269
- [16] Chai R C, Zhang Y W, Liu Y Q, *et al*. The molecular characteristics of spinal cord gliomas with or without H3 K27M mutation. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, **8**(1): 40
- [17] Hu J, Liu T, Han B, *et al*. Immunotherapy: a potential approach for high-grade spinal cord astrocytomas. *Front Immunol*, 2020, **11**: 582828
- [18] Tobin M K, Geraghty J R, Engelhard H H, *et al*. Intramedullary spinal cord tumors: a review of current and future treatment strategies. *Neurosurgical Focus*, 2015, **39**(2): E14
- [19] Li J, Liu S, Qin Y, *et al*. High-order radiomics features based on T2 FLAIR MRI predict multiple glioma immunohistochemical features: a more precise and personalized gliomas management. *PLoS One*, 2020, **15**(1): e0227703
- [20] Cantor E, Wierzbicki K, Tarapore R S, *et al*. Serial H3K27M cell-free tumor DNA (cf-tDNA) tracking predicts ONC201 treatment response and progression in diffuse midline glioma. *Neuro Oncol*, 2022, **24**(8): 1366-1374
- [21] Miller A M, Szalontay L, Bouvier N, *et al*. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for clinical molecular diagnostics in pediatric, adolescent and young adult (AYA) brain tumor patients. *Neuro Oncol*. 2022, **24**(10): 1763-1772
- [22] Belum V R, Marulanda K, Ensslin C, *et al*. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Ann Oncol*, 2015, **26**(12): 2496-2502
- [23] Rugo H S, Diéras V, Gelmon K A, *et al*. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*, 2018, **29**(4): 888-894
- [24] Giannoudis A, Davies A, Lucas C M, *et al*. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implications for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2008, **112**(8): 3348-3354
- [25] Hastings K, Yu H A, Wei W, *et al*. EGFR mutation subtypes and response to immune checkpoint blockade treatment in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2019, **30**(8): 1311-1320
- [26] Li J, Qin S, Xu R H, *et al*. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial. *JAMA*, 2018, **319**(24): 2486-2496
- [27] Noorani I, De La Rosa J, Choi Y H, *et al*. PiggyBac mutagenesis and exome sequencing identify genetic driver landscapes and potential therapeutic targets of EGFR-mutant gliomas. *Genome Biol*, 2020, **21**(1): 181
- [28] Chamberlain M C, Johnston S K. Recurrent spinal cord glioblastoma: salvage therapy with bevacizumab. *J Neurooncol*, 2011, **102**(3): 427-432
- [29] Balasubramanian A, Gunjur A, Gan H K, *et al*. Response to combined BRAF/MEK inhibition in adult BRAF V600E mutant spinal pilocytic astrocytoma. *J Clin Neurosci*, 2020, **79**: 269-271
- [30] Lin G L, Wilson K M, Ceribelli M, *et al*. Therapeutic strategies for diffuse midline glioma from high-throughput combination drug screening. *Sci Transl Med*, 2019, **11**: 519
- [31] Brien G L, Bressan R B, Monger C, *et al*. Simultaneous disruption of PRC2 and enhancer function underlies histone H3.3-K27M oncogenic activity in human hindbrain neural stem cells. *Nat Genet*, 2021, **53**(8): 1221-1232
- [32] Ehteda A, Simon S, Franshaw L, *et al*. Dual targeting of the epigenome *via* FACT complex and histone deacetylase is a potent treatment strategy for DIPG. *Cell Rep*, 2021, **35**(2): 108994
- [33] Chang C H, Qiu J, O'sullivan D, *et al*. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell*, 2015, **162**(6): 1229-1241
- [34] Mount C W, Majzner R G, Sundaresh S, *et al*. Potent antitumor efficacy of anti-GD2 CAR T cells in H3-K27M diffuse midline gliomas. *Nat Med*, 2018, **24**(5): 572-579
- [35] Majzner R G, Ramakrishna S, Yeom K W, *et al*. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature*, 2022, **603**(7903): 934-941
- [36] Ochs K, Ott M, Bunse T, *et al*. K27M-mutant histone-3 as a novel target for glioma immunotherapy. *Oncoimmunology*, 2017, **6**(7): e1328340
- [37] Llorens-Bobadilla E, Martin-Villalba A. Adult NSC diversity and plasticity: the role of the niche. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, **42**: 68-74
- [38] Aboody K S, Brown A, Rainov N G, *et al*. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(23): 12846-12851
- [39] Ropper A E, Zeng X, Haragopal H, *et al*. Targeted treatment of experimental spinal cord glioma with dual gene-engineered human neural stem cells. *Neurosurgery*, 2016, **79**(3): 481-491
- [40] Hsu W, Siu I M, Pradilla G, *et al*. Animal model of intramedullary spinal cord glioma using human glioblastoma multiforme neurospheres. *J Neurosurg Spine*, 2012, **16**(3): 315-319

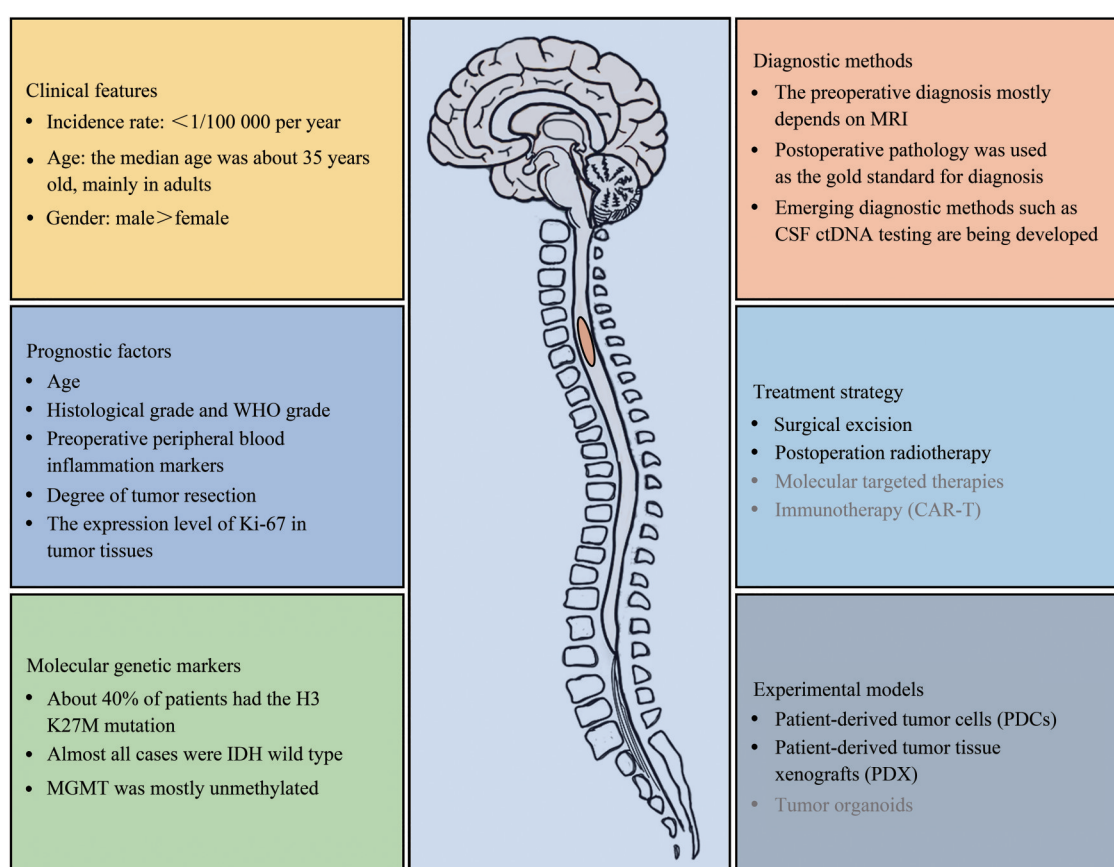
Research Progress on Astrocytoma of Spinal Cord*

PANG Bo^{1,2)}, WANG Yong-Zhi^{1,2)}, CHAI Rui-Chao^{1,2)**}

⁽¹⁾Department of Molecular Neuropathology, Beijing Neurosurgical Institute, Capital Medical University, Beijing 100070, China;

⁽²⁾Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Graphical abstract



Abstract Spinal cord astrocytoma is a rare malignant tumor of the central nervous system, with unique characteristics in epidemiology, clinical tumor phenotype, molecular genetic markers, and therapeutic research. With the development of surgical techniques and molecular pathology, significant progress has been made in the research and treatment of brain glioma. However, there are only limited advances in the research and treatment of spinal cord astrocytoma. The potential cautions include: (1) it is difficult to carry out research because of the

* This work was supported by grants from Beijing Science and Technology Nova Program (Z201100006820118) and The National Natural Science Foundation of China (8217100897).

** Corresponding author.

Tel: 86-15652964403, E-mail: chairuichao_glia@163.com

Received: August 31, 2022 Accepted: October 11, 2022

small number of clinical samples; (2) the resistance of the spinal cord to temozolomide, the first-line chemotherapy drug for brain glioma. Therefore, it is urgent to clarify the research status and potential direction of spinal cord astrocytoma to provide clues for improving its clinical efficacy. Here, we comprehensively reviewed the clinical features, pathological classification, molecular characteristics, current treatments, and ongoing studies of spinal cord astrocytoma. In conclusion, the incidence of spinal astrocytoma is less than 1/10 of brain diffuse gliomas. Although spinal cord astrocytoma has younger age than brain hemisphere diffuse glioma, it mainly occurs in adults which is unlike diffuse brain stem gliomas. According to histological phenotype, spinal cord astrocytomas are divided into astrocytoma and glioblastoma. Almost all patients are IDH wild-type, and a high proportion of patients carry the H3 K27M mutation (about 40%). For WHO grade 2/3 patients, maximal surgical resection was associated with a better prognosis, but for WHO grade 4 patients, the prognosis was associated with histological grade, preoperative spinal cord function, and NLR (peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio). Currently, there is no effective treatment for spinal cord astrocytoma other than radiotherapy. Studies on molecular targeted therapy and immunotherapy have brought new hope for spinal cord glioma, but the lack of effective experiment models has limited their progression. Studies in large clinical cohorts, the development of cell and animal experiment models, and the usage of novel study approaches (such as single-cell technology) should be performed as soon as possible on the spinal cord astrocytoma to improve its precision diagnosis and therapy.

Key words spinal cord astrocytoma, clinicopathological features, animal and cell model

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0418