

# 儿童脑肿瘤病理学研究进展

王立峰 王瑞芬 管雯斌 闫玉

**【摘要】** 儿童脑肿瘤发病率一直高居儿童实体肿瘤的首位,与成人脑肿瘤相比,具有独特的临床病理学特征和分子发生机制。儿童脑肿瘤的正确诊断与分型对肿瘤的个体化治疗和提高患儿生存率具有重要意义。随着研究的不断深入,对儿童常见脑肿瘤如毛细胞型星形细胞瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤等有了一些新的认识,本文对其病理学研究进展进行简要综述。

**【关键词】** 脑肿瘤; 病理学; 儿童; 综述

## Pathological advances in pediatric brain tumors

WANG Li-feng, WANG Rui-fen, GUAN Wen-bin, YAN Yu

Department of Pathology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: WANG Li-feng (Email: wlf6009@163.com)

**【Abstract】** Pediatric brain tumors are the most common solid tumors in children. Compared with brain tumors in adults, pediatric brain tumors have characteristic clinicopathological features and molecular mechanisms. The accurate diagnosis and classification of brain tumors in children is important for patients to have an individualized therapy and to improve the survival rate. With the further study of pediatric brain tumors, there are some new viewpoints on pilocytic astrocytoma (PA), ependymoma, medulloblastoma (MB), atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT), etc. In this article, an overview about pathological advances in the common pediatric brain tumors will be shown.

**【Key words】** Brain neoplasms; Pathology; Child; Review

儿童脑肿瘤发病率一直居儿童实体肿瘤首位,具有独特的临床病理学特点和分子发生机制,并非成人脑肿瘤的微缩版。2007年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类已对儿童常见脑肿瘤,如毛细胞型星形细胞瘤、室管膜瘤(ependymoma)、髓母细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤(AT/RT)等进行了详细描述<sup>[1]</sup>。近年来,由于对儿童脑肿瘤的研究逐渐增多,出现了一些新的进展<sup>[2]</sup>,因此有必要对其进行进一步认识。

### 一、低级别脑肿瘤的病理学特点

低级别脑肿瘤是指WHO I和II级肿瘤,是儿童中枢神经系统肿瘤中最为常见的类型,如毛细胞型星形细胞瘤、毛黏液样型星形细胞瘤(PMA)、多形性黄色星形细胞瘤(PXA)、室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA)、室管膜下瘤(subependymoma)、室管

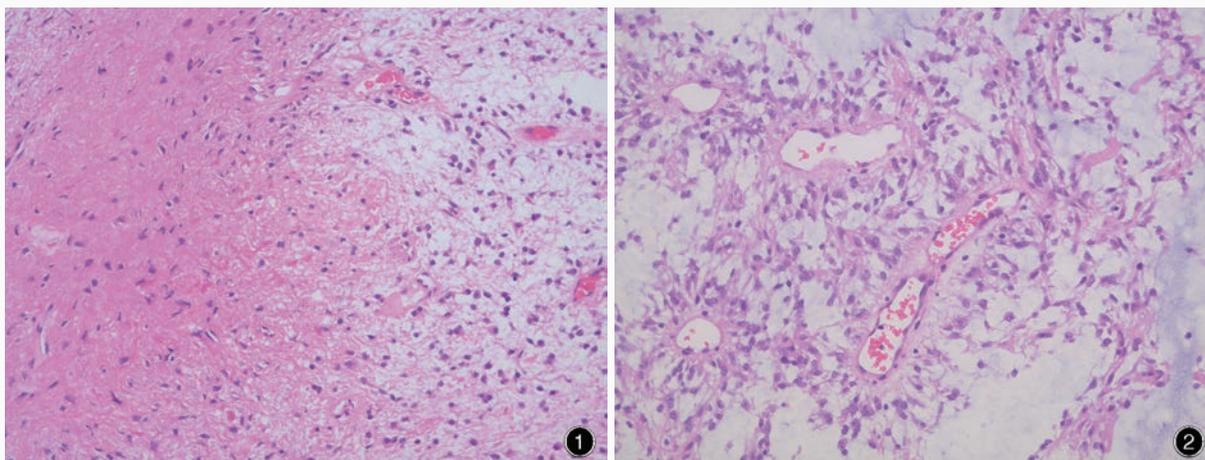
膜瘤、弥漫型星形细胞瘤等。这些肿瘤在组织学形态和临床表现上均有相似之处,有时难以作出正确诊断。

1. 毛细胞型星形细胞瘤(WHO I级) 最常发生于小脑,其次是大脑、中线深部结构、视觉通路、脑干、脊髓。2012年美国脑肿瘤登记数据库(CBTRUS)显示,毛细胞型星形细胞瘤在0~4岁年龄组位于胚胎性肿瘤后居第二位,在5~14岁年龄组是最常见类型,在15~19岁年龄组位于垂体瘤后居第二位<sup>[3]</sup>。组织病理学上以双相型生长方式为特点,即肿瘤组织由紧密排列伴Rosenthal纤维的双极细胞致密区以及伴微囊性变和嗜酸性小体的多极细胞疏松区组成(图1)。部分可出现类似高级别肿瘤的组织学形态,如微血管增生,血管内皮甚至呈肾小球样增生;染色质浓染,胞核多形性;核分裂象较活跃,Ki-67抗原标记指数甚至高达30%;肿瘤组织可见梗死性坏死;由于生长缓慢呈现惰性过程而出现肿瘤细胞核增大、畸形等退行性变。上述组织病理学改变以及影像学或术中发现脑膜浸润和

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.10.002

作者单位:200092 上海交通大学医学院附属新华医院病理科

通讯作者:王立峰 (Email:wlf6009@163.com)



**图 1** 毛细胞型星形细胞瘤组织学形态显示,肿瘤组织呈双相型生长,细胞致密区伴 Rosenthal 纤维,疏松区伴微囊性变 HE 染色  $\times 200$  **图 2** 毛黏液样型星形细胞瘤组织学形态显示,广泛黏液变性背景下可见单一形态的双极肿瘤细胞以血管为中心形成假“菊形团”样结构,缺乏 Rosenthal 纤维和嗜酸性小体 HE 染色  $\times 200$

**Figure 1** Pilocytic astrocytoma exhibits a biphasic pattern with varying proportions of compacted bipolar cells with Rosenthal fibers and loose-textured multipolar cells with microcysts. HE staining  $\times 200$  **Figure 2** Pilomyxoid astrocytoma typically shows a monomorphic population of bipolar cells in an extensively myxoid background and a predominantly angiocentric cell arrangement. Rosenthal fibers and eosinophilic granular bodies are absent. HE staining  $\times 200$

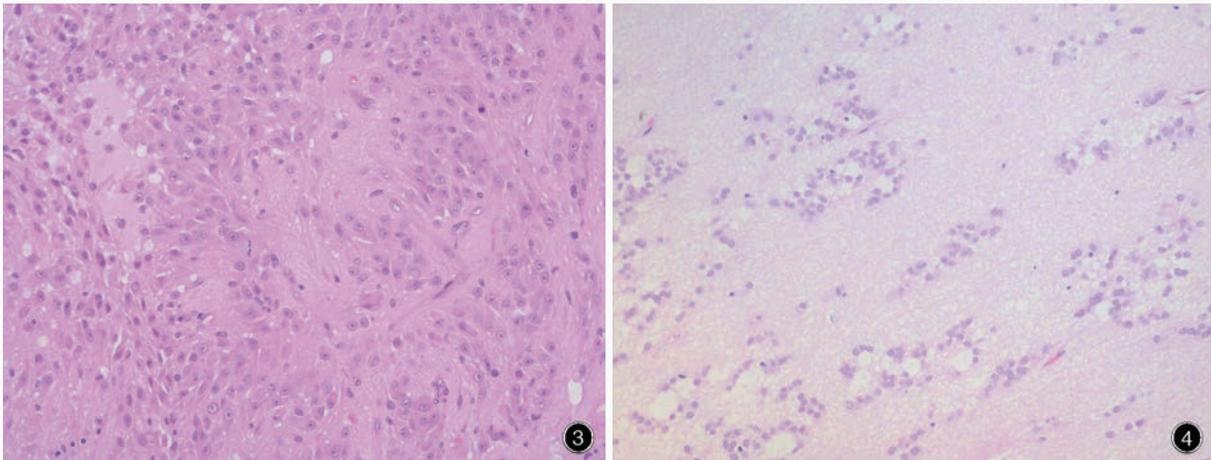
沿脑膜播散等均非提高肿瘤分级的标记,因此诊断时需尤为注意。此外,毛细胞型星形细胞瘤还存在另一种组织学形态,尤其发生在小脑,部分区域肿瘤细胞可呈“蜂窝”状,类似少突胶质细胞瘤改变,可能预示毛细胞型星形细胞瘤具有侵袭性的生物学行为<sup>[4-5]</sup>。晚近有文献报道一种含有血管中心性排列特征的毛细胞型星形细胞瘤<sup>[6]</sup>,应与毛黏液样型星形细胞瘤相鉴别。总之,毛细胞型星形细胞瘤对放射治疗敏感,预后较好<sup>[7]</sup>,5 年生存率为 96%,而弥漫型星形细胞瘤生存率仅为 48%,但发生于成人的毛细胞型星形细胞瘤侵袭性更强<sup>[8]</sup>。

**2. 毛黏液样型星形细胞瘤 (WHO II 级)** 好发于婴儿,常见发生部位为下丘脑、视交叉、第三脑室附近等中线结构。组织病理学呈现单一形态的双极细胞在广泛黏液变性背景下以血管为中心形成假“菊形团”样结构,缺乏 Rosenthal 纤维和嗜酸性小体(图 2)。2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类认为其是毛细胞型星形细胞瘤变异型,生物学行为更具侵袭性,是一种独立的疾病实体,属 WHO II 级。但新近有文献描述一种介于毛细胞型星形细胞瘤和毛黏液样型星形细胞瘤之间的过渡型肿瘤特点,即毛黏液样型星形细胞瘤在经过一段时间后可以成熟为经典的毛细胞型星形细胞瘤,然而毛黏液样型星形细胞瘤是否为独立的疾病实体尚待进一步研究<sup>[9]</sup>。

**3. 多形性黄色星形细胞瘤 (WHO II 级)** 好发于青少年和青年的大脑皮质表面,与软脑膜关系密切<sup>[10]</sup>。组织学形态呈现以含嗜酸性颗粒小体的梭形、多形性胶质细胞为主要成分,伴淋巴细胞浸润,肿瘤组织含丰富网状纤维;免疫组织化学染色 CD34 阳性。由于肿瘤细胞丰富且不典型,易误诊为胶质母细胞瘤,但多形性黄色星形细胞瘤多发生于大脑皮质浅部和软脑膜,含脂质化的黄色星形细胞可资鉴别。

**4. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤 (WHO I 级)** 主要发生于侧脑室壁,是一种与周围组织分界清楚、生长缓慢的良性肿瘤,常伴有结节硬化复合症 (TSC)。肿瘤细胞兼有星形细胞和神经元特征,故有学者省略“星形细胞”,直接称为“室管膜下巨细胞瘤”<sup>[10]</sup>。组织学形态显示,肿瘤组织呈特征性器官样结构,即呈模糊的血管周围假“菊形团”样排列。肿瘤细胞呈梭形、上皮样,较肥胖细胞型星形细胞瘤体积大,胞质嗜酸性,胞核空泡状、核仁明显,形态类似神经元;免疫组织化学染色和超微结构观察显示,肿瘤细胞具有向神经胶质和神经元分化的趋势<sup>[11-13]</sup>。肿瘤组织核分裂象不等,血管增生和坏死少见(图 3)。有些学者认为将其归类于混合性胶质神经元肿瘤更为合适<sup>[3]</sup>。

**5. 室管膜下瘤 (WHO I 级)** 是一种附着于脑室壁呈缓慢生长的良性肿瘤。幕上和幕下均可发



**图 3** 室管膜下巨细胞星形细胞瘤组织学形态显示,肿瘤细胞呈上皮样,体积较大,胞质嗜酸性,胞核空泡状、核仁明显,形态类似神经元 HE 染色  $\times 200$  **图 4** 室管膜下瘤组织学形态显示,肿瘤组织呈清晰的结节状或分叶状结构,胞核呈簇状排列,细胞异型性不明显,核分裂象和坏死不常见,常伴微囊性变 HE 染色  $\times 200$

**Figure 3** Subependymal giant cell astrocytoma is mainly composed of large epithelioid cells with a ganglionic appearance and eosinophilic cytoplasm. The nuclei display a vesicular chromatin pattern with distinct nucleoli. HE staining  $\times 200$  **Figure 4** Subependymoma shows nodular or lobular architecture with clustered bland nuclei, inconspicuous atypia and microcystic degeneration. Mitoses and necrosis are rare or absent. HE staining  $\times 200$

生,幕上常发生于尾状核表面突向侧脑室,幕下常附着于脑桥、延髓的脑室表面(包括部分侧脑室和第四脑室)。组织学形态显示,肿瘤组织与周围脑组织分界清楚,呈清晰的结节状或分叶状排列,胞核呈簇状排列,细胞异型性不明显,核分裂象和坏死不常见(图 4)。肿瘤发生于脑室的部位不同,病变形态亦有细微差别,发生于侧脑室者,神经纤维丰富,易发生微囊性变,胞核较小,周围可见空晕,形态类似少突胶质细胞瘤或中枢神经细胞瘤;发生于第四脑室、脊髓或远离脑室系统的脑实质者,常伴钙化,突出特征是在丰富的纤细无核纤维和毛细血管背景下可见胞核呈簇状排列,其中发生于第四脑室者与发生于幕上接近室间孔者相比,微囊性变少见。发生于第四脑室的室管膜下瘤,肿瘤细胞核呈卵圆形、大小一致,形态类似室管膜细胞。

**6. 室管膜瘤(WHO II 级)** 好发于儿童和青年,位于脑室或脊髓中央导水管管壁,由肿瘤性室管膜细胞组成,也可发生于与室管膜及其残留物密切相关的贯穿神经轴的部位,异位室管膜瘤罕见,多发生于骶前和骶后盆腔软组织。组织学形态显示,肿瘤组织通常呈现血管周围假“菊形团”样结构,并在血管周围形成无核区,突起附着于血管壁;而“菊形团”样结构极少见。向室管膜细胞分化的肿瘤细胞的免疫组织化学染色上皮膜抗原(EMA)呈核旁点状阳性,呈“菊形团”样结构的肿瘤细胞则表现为腔

缘阳性。

**7. 弥漫型星形细胞瘤(WHO II 级)** 主要发生于青年和中年大脑半球以及儿童丘脑,偶也可见于小脑和脊髓。儿童弥漫型星形细胞瘤的组织学形态与成人相似,表现为肿瘤细胞密度增加,约为正常组织的 2~3 倍,位于大脑白质内;肿瘤细胞呈弥漫性浸润,与周围脑组织界限不清,胞核增大,呈“雪茄”样或不规则状,染色质深染;肿瘤组织常伴微囊性变,几乎无法找到不典型的核分裂象、血管内皮增生和坏死。由于肿瘤呈弥漫浸润性生长,难以手术全切除,因此与低级别的毛细胞型星形细胞瘤相比,预后较差<sup>[14]</sup>。儿童弥漫型星形细胞瘤与成人的分子发生机制有所不同,成人可进展为高级别胶质瘤。

## 二、高级别脑肿瘤的病理学特点

高级别脑肿瘤是指 WHO III 和 IV 级肿瘤,包括间变型星形细胞瘤、间变型室管膜瘤、胶质母细胞瘤、脉络丛癌和胚胎性肿瘤等。2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类将胚胎性肿瘤分为三大类,即髓母细胞瘤、中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤(PNET)和非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤。2012 年 CBTRVS 显示,胚胎性肿瘤发病率在 0~4 岁年龄组居首位<sup>[3]</sup>;来自亚洲的流行病学调查研究显示,在中枢神经系统肿瘤 0~4 岁组中,胚胎性肿瘤居首位<sup>[15]</sup>。迄今为止,国内尚未见确切的发病率相关报道,但胚胎性

肿瘤仍是常见的儿童高级别脑肿瘤且有时难以明确分类。

1. 髓母细胞瘤(WHOⅣ级) 是发生于儿童小脑的恶性侵袭性小细胞胚胎性肿瘤,肿瘤细胞主要向神经元分化,可经脑脊液播散。组织学形态显示,肿瘤组织由高密度的未分化细胞构成,胞核圆形、卵圆形或“雪茄”样,核质比高,染色质浓染,胞质不明显;肿瘤细胞呈 Homer-Wright“菊形团”样或“栅栏”样排列。除经典型外,还有促纤维增生/结节型、伴有广泛结节的、间变型(图5)和大细胞共4种亚型。组织学类型与新近发表的髓母细胞瘤的分子分型有一定对应关系,预后也有所不同。

2. 中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤(WHOⅣ级) 常发生于儿童和青少年大脑半球、脑干或脊髓,是由未分化或分化较差的神经上皮细胞构成,向神经胶质、神经元、室管膜和间叶分化的一组异质性肿瘤。中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤与周围神经系统原始神经外胚层肿瘤不同,大多数缺乏 EWS-Fli-1 融合蛋白,免疫组织化学染色 CD99 阴性。组织学形态显示,肿瘤组织由小圆细胞构成,胞核圆形,核质比高。有神经元分化特点的肿瘤细胞胞核呈卵圆形、空泡状、有核仁,肿瘤细胞呈 Homer-Wright“菊形团”样、平行“流水”状、“列兵”样排列(图6)。此外,2007年 WHO 描述一种特殊类型的中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤,可以发生于脑干、大脑和小脑,称为富含神经毡和真“菊形团”的胚胎性肿瘤(ETANTR),其组织学形态特点为由神经母细胞瘤成分和室管膜母细胞瘤成分构成,即由肿瘤细胞丰富、宽带状肿瘤细胞的神经毡(神经母细胞瘤样)以及在纤维背景下裂隙状或卵圆腔的“菊形团”(室管膜母细胞瘤样)样结构构成(图7),预后极差,已陆续见诸文献报道<sup>[16-17]</sup>。发生于中枢神经系统的成人原发性脑肿瘤(包括高级别)较少转移至颅外,儿童则不同,如原始神经外胚层肿瘤可转移至骨骼、肝脏和颈部淋巴结等器官,故只要年龄允许,需行全神经轴放射治疗且须与小细胞胶质母细胞瘤区分,因为二者的放射治疗有所不同。

3. 非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤(WHOⅣ级) 常发生于3岁以下低龄儿童大脑半球、脑桥小脑角(CPA)和脑干,是一种发生于中枢神经系统的高度恶性肿瘤,由原始神经外胚层细胞构成,可向上皮组织、间叶组织、神经元、神经胶质分化,横纹肌样细胞是肿瘤特征性标记。几乎所有肿瘤均有

*SMARCB1 (INI1/hSNF5/BAF47)* 基因失活。组织学形态表现为肿瘤细胞呈片状分布,被纤维血管分割,可呈巢状、条索状排列,可伴黏液变性。特征性的横纹肌样细胞(图8)胞核大而圆、核仁突出,胞质嗜酸性,但值得注意的是,并非所有非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤均可见这种特征性细胞,尤其是在活检组织中。组织学形态表现多样,呈上皮巢团状、条索状、假腺样、梭形细胞肉瘤样、脊索样、乳头状,以及血管周围假“菊形团”样结构排列,有时与中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤难以鉴别,免疫组织化学染色显示整合酶相互作用分子1(INI1)呈阴性是明确诊断的有力证据,但发生 *SMARCB1* 胚系突变的患儿,明确诊断仍须行父母体细胞或生殖细胞基因检测。

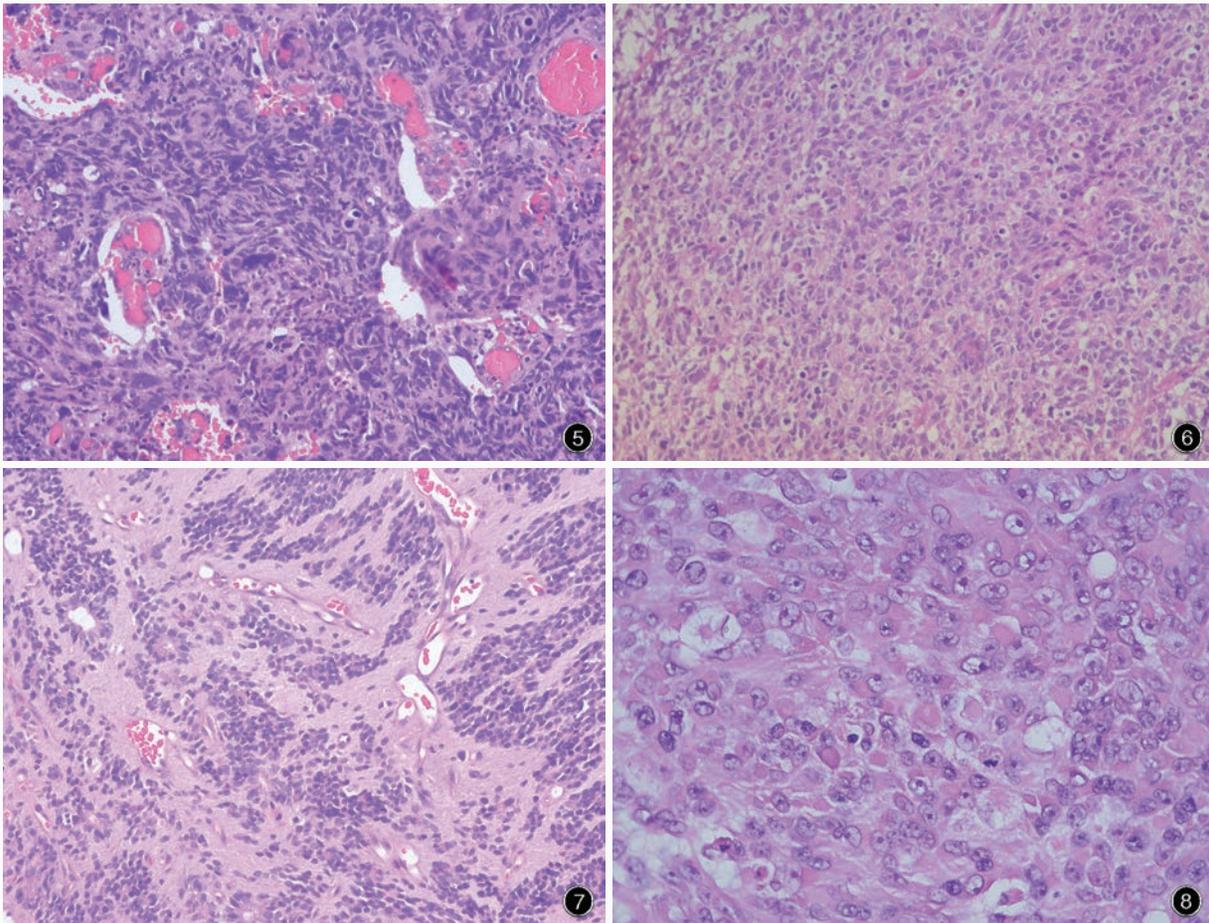
### 三、免疫组织化学染色在儿童脑肿瘤中的应用

儿童脑肿瘤较常应用的免疫组织化学染色抗体有胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、少突胶质细胞转录因子2(Olig-2)、神经元核抗原(NeuN)、突触素(Syn)、神经微丝蛋白(NF)、广谱细胞角蛋白(PCK,也称 AE1/AE3)、EMA、波形蛋白(Vim)、INI1,以及 Ki-67 抗原。其中,GFAP 和 Olig-2 用来标记神经胶质细胞,GFAP 是星形胶质细胞标志物、Olig-2 是少突胶质细胞和星形胶质细胞标志物;NeuN、Syn 和 NF 用来标记神经元,NF 还可用来标记神经元轴突、Syn 也可标记神经毡;PCK 和 EMA 用来标记上皮分化,室管膜细胞 EMA 呈阳性;Vim 用来标记间叶分化,分化较差的神经胶质细胞来源肿瘤如胶质母细胞瘤,GFAP 呈阴性而 Vim 呈阳性;INI1 是非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤的特征性标志物,90% 以上患者不表达 INI1,而其他小细胞胚胎性肿瘤表达 INI1。Ki-67 抗原用来标记肿瘤细胞的增殖指数,是非常有价值的标志物,通常情况下,低级别脑肿瘤 Ki-67 抗原标记指数较低、高级别脑肿瘤 Ki-67 抗原标记指数较高。

### 四、儿童脑肿瘤在细胞和分子遗传学上的特点

儿童脑肿瘤尽管在组织学形态与成人有相似之处,但其发生机制和生物学行为仍与成人有差异。近年研究显示,某些特殊的肿瘤有其特定的分子遗传学改变。

1. 低级别脑肿瘤 大多数成人低级别胶质瘤(星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、少突星形细胞瘤)可以检测到异柠檬酸脱氢酶1和2(*IDH1*和*IDH2*)基因突变,无论高级别还是低级别儿童中枢神经系



**图 5** 间变型髓母细胞瘤组织学形态显示,肿瘤细胞异型性明显,核分裂活跃,可见病理性核分裂象 HE 染色  $\times 200$  **图 6** 中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤组织学形态显示,肿瘤组织由小圆细胞构成,胞核圆形,核质比高,呈 Homer-Wright“菊形团”样排列 HE 染色  $\times 200$  **图 7** 富含神经毡和真“菊形团”的胚胎性肿瘤组织学形态显示,大量神经毡背景下可见呈宽带状排列的肿瘤细胞(神经母细胞瘤样区域)和纤维背景下可见肿瘤细胞形成有卵圆腔的“菊形团”样结构(室管膜母细胞瘤样区域) HE 染色  $\times 200$  **图 8** 非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤组织学形态显示,特征性横纹肌样细胞,胞核空泡状、核仁突出,胞质嗜酸性 HE 染色  $\times 400$

**Figure 5** Anaplastic medulloblastoma is characterized by marked nuclear pleomorphism and active mitoses. HE staining  $\times 200$  **Figure 6** Central nervous system primitive neuroectodermal tumor (PNET) is composed of small round cells with round regular nuclei and high nucleus/cytoplasm ratios. Homer-Wright rosettes are often presented. HE staining  $\times 200$  **Figure 7** Embryonal tumor with abundant neurophil and true rosettes (ETANTR) is characterized by focal high cellularity, broad bands of neoplastic neuropil (resembling neuroblastoma), and true rosettes with slit-like or oval lumens that often arise in the fibrillar areas (resembling ependymoblastoma). HE staining  $\times 200$  **Figure 8** Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) reveals characterized rhabdoid cells with vesicular chromatin, prominent nucleoli and eosinophilic cytoplasm. HE staining  $\times 400$

统胶质瘤,均较少检出 *IDH1* 和 *IDH2* 基因突变,但也有文献报道 14 岁以上者可检出 *IDH1* 和 *IDH2* 基因突变<sup>[18-20]</sup>。约 84% 少突胶质细胞瘤和 94% 间变型少突胶质细胞瘤存在 *IDH1* 基因突变<sup>[21]</sup>。此外,少突胶质细胞瘤不同于弥漫型星形细胞瘤,有其独特的分子遗传学特征,即 1 号染色体短臂(1p)和 19 号染色体长臂(19q)杂合性缺失,这种遗传学特征往往预示药物化疗较为敏感,预后较好。儿童脑肿瘤常与一些综合征密切相关,如低级别脑肿瘤中的毛细胞型星形细胞瘤与神经纤维瘤病 I 型相关,室管膜

下巨细胞星形细胞瘤与结节硬化复合症相关。很长一段时间内对儿童脑肿瘤的分子机制了解得并不多,自 2008 年以来陆续有文献报道,毛细胞型星形细胞瘤最常见的基因变化是位于 7q34 的 *KIAA1549:BRAF* 基因复制或融合,而 *BRAF* 基因点突变较为少见<sup>[22-26]</sup>,因此,可以通过荧光原位杂交(FISH)或聚合酶链反应(PCR)来鉴别毛细胞型星形细胞瘤与低级别弥漫型星形细胞瘤。

2. 高级别脑肿瘤 在脑肿瘤 0~4 岁组中胚胎性肿瘤最为多见,属 WHO IV 级。迄今为止,胚胎性

肿瘤中仅髓母细胞瘤的分子分型达成共识。(1)髓母细胞瘤:基于新近普遍认同的假想模型(model),即具有相似转录组的肿瘤可能具有相似的生物学行为和分子分型特征,这种基于转录组不同而产生的肿瘤分类,可以作为抗肿瘤治疗的基础<sup>[27-30]</sup>。2010年美国波士顿髓母细胞瘤分子分型会议达成共识,即根据转录组不同将髓母细胞瘤分为4个主要转录亚组(transcriptional subgroups),分别为Wnt, Shh, Group 3和Group 4,因此产生不同水平的分层结构代表转录亚组中的亚型,如 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 等,代表每个亚组中的1个亚型。Meta分析显示,Wnt、Shh、Group 3、Group 4亚组的受累人群、组织学形态、DNA倍体异常和预后均有所不同<sup>[31]</sup>。Wnt和Shh是根据肿瘤发生过程中起作用的信号转导通路命名的,Group 3和Group 4的生物学行为尚未明确。有学者认为,这种分子分型不仅有助于靶向药物的使用(Shh抑制剂),还能提供年龄、转移分期、切除程度、WHO分类组织学亚型等更多信息<sup>[32]</sup>。此4个亚组的特征简述如下<sup>[33]</sup>:①Wnt型。转录特征(signature)、6号染色体单体、CTNNA1基因突变、免疫组织化学染色 $\beta$ -连接素( $\beta$ -catenin)和Wnt抑制因子DKK1阳性是诊断Wnt型髓母细胞瘤的“金标准”。绝大多数经典型髓母细胞瘤分子分型属Wnt型,大细胞和间变型髓母细胞瘤罕见Wnt信号转导通路激活。所有年龄段均可发生,婴幼儿少见,预后较好。②Shh型。根据Sonic Hedgehog信号转导通路命名,是多种肿瘤的驱动基因。Shh型髓母细胞瘤的明确诊断很大程度上依赖其转录特征,以及免疫组织化学染色分泌型卷曲相关蛋白1(SFRP1)或Grb2相关结合蛋白1(GAB1)阳性。多发生于0~3岁婴幼儿和16岁以上人群,发生于3~16岁者少见。绝大多数促纤维增生/结节型髓母细胞瘤分子分型为Shh型,但50%以上Shh型髓母细胞瘤并非促纤维增生/结节型髓母细胞瘤。预后与Group 4型相似,介于Wnt型(预后较好)和Group 3型(预后较差)之间,小分子靶向药物效果良好。③Group 3型。目前关于Group 3型和Group 4型尚无明确定义,诊断Group 3型髓母细胞瘤的“金标准”仍是其转录特征,免疫组织化学染色显示利钠肽C受体(NPR-C)阳性可能是其标记,且常存在MYC基因扩增,故有学者建议称之为MYC型。绝大多数肿瘤的组织学形态为经典型,也有部分为大细胞(通常为转移瘤)。好发于婴幼儿和儿童,成人罕见,男性发

生率高于女性,发生MYC基因扩增者(Group 3 $\alpha$ 型)复发率高、生存期短,而无MYC基因扩增者(Group 3 $\beta$ 型)预后与Group 4型相似。④Group 4型。约占髓母细胞瘤的30%以上,遗传学表现为X染色体缺失,钾通道蛋白1抗体(KCNA1)为其特征性标志物。女性好发,预后与Shh型相似。髓母细胞瘤是儿童常见脑肿瘤,文献报道,成人和儿童髓母细胞瘤存在不同的分子发生机制和生物学行为<sup>[27,29,34-35]</sup>,Group 3型极罕见于成人,而成人约占Shh型髓母细胞瘤的2/3<sup>[35]</sup>。进一步证实成人和儿童髓母细胞瘤的各亚组、细胞和分子遗传学及转录组的不同,尚待大数据、详细的资料积累。(2)非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤:是一种高度恶性的中枢神经系统肿瘤,好发于5岁以下儿童。组织学形态与中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤有相似之处,但非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤在分子遗传学上具有独特特征,即位于22q11的SMARCB1基因突变导致INI1蛋白缺失,免疫组织化学染色INI1阴性为常规诊断方法。值得注意的是,肾脏或肾外横纹肌样瘤也同样存在SMARCB1基因突变。INI1定位于22q11.23,是酵母交换型转换/蔗糖不发酵复合物(SWI/SNF)染色质重塑复合物的核心成员之一。在分子生物学领域,SWI/SNF是同时存在于真核和原核生物的一种核小体重塑复合物,是一群涉及重塑DNA包装方式的蛋白质。SWI/SNF由多种蛋白构成,这些蛋白质通常为SWI和SNF(如SWI1, SWI2/SNF2, SWI3, SWI5, SWI6)基因产物和多肽。SWI/SNF基因受DNA刺激后呈现ATP酶活性,在ATP催化下可以破坏重构核小体的组蛋白与DNA之间交互作用的稳定性,促进核小体DNA构象改变,使转录因子易于接近,从而进行基因调控,在细胞分化和增殖调控方面发挥重要作用,SMARCB1基因突变可导致INI1蛋白缺失。INI1广泛表达于正常胞核中,但其表达特异性缺失最初发现于恶性横纹肌样瘤(MRT)。由于SMARCB1基因仅编码ATP依赖的SWI/SNF类染色质重塑复合物中的一种蛋白质,故不存在INI1蛋白缺失的非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤患者可能存在其他成员的基因突变。新近有文献报道,位于19p13.2的SMARCA4(BRG-1)基因无义突变可导致染色质重塑复合物变化,而位于22q11的SMARCB1基因保留,即INI1阳性,而BRG-1蛋白缺失。BRG-1蛋白缺失是INI1表达阳性的非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤的标记<sup>[36]</sup>,但INI1阳性的非典型畸胎样/横

纹肌样肿瘤则十分罕见。INI1 有其表达特点,即与细胞形态学无联系,呈现“全或无”表达方式,无局灶性缺失表现。除肾脏或肾外横纹肌样瘤外,还应注意上皮样肉瘤、家族性神经鞘瘤病(familial schwannomatosis)、上皮样恶性神经鞘膜瘤、少突胶质细胞瘤、筛状神经上皮肿瘤(CRINET)、软组织肌上皮瘤、骨外黏液软骨肉瘤等不表达 INI1。部分胚胎性肿瘤的组织学形态无特征性表现,免疫组织化学未提示明确的分化方向,明确分型较为困难。根据 2014 年国际神经系统肿瘤分类和分级国际会议(International Society of Neuropathology - Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading) 共识意见,作出分层诊断,第一层,完整诊断(不能明确分型时描述组织学形态特征);第二层,组织学特征;第三层,WHO 分级;第四层,分子遗传学信息<sup>[37]</sup>。有利于把目前尚未明确分类的肿瘤独立出来,当研究数据充分时再确定其是否为独立的疾病实体。

综上所述,儿童脑肿瘤在组织学形态、免疫表型以及细胞和分子遗传学方面均有不同于成人脑肿瘤的特点。关于儿童脑肿瘤在免疫组织化学检测和基因检测方面也已取得相当大的进展,目前仍有一些问题尚未解决,如对胚胎性肿瘤的分型有待进一步认识、基于聚合酶链反应(PCR)基础上的髓母细胞瘤的分子分型尚待进一步完善等,应积累大样本、大数据以进行更深入的研究,如何将越来越多的分子遗传学信息转化为可以用来诊断和判断预后的生物学标志物,最终找到有效的靶向治疗方案,才是我们研究的最终目的。

#### 参 考 文 献

- [1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press, 2007: 14-149.
- [2] Wang YJ, Piao YS, Lu DH. Progress of molecular pathology in pediatric brain tumor. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2011, 40: 206-208. [王雅杰, 朴月善, 卢德宏. 儿童常见脑肿瘤的分子病理学研究进展. *中华病理学杂志*, 2011, 40:206-208.]
- [3] Rodriguez FJ, Lim KS, Bowers D, Eberhart GC. Pathological and molecular advances in pediatric low - grade astrocytoma. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8:361-379.
- [4] Takei H, Yogeswaren ST, Wong KK, Mehta V, Chintagumpala M, Dauser RC, Lau CC, Adesina AM. Expression of oligodendroglial differentiation markers in pilocytic astrocytomas identifies two clinical subsets and shows a significant correlation with proliferation index and progression free survival. *J Neurooncol*, 2008, 86:183-190.
- [5] Tibbetts KM, Emmett RJ, Gao F, Perry A, Gutmann DH, Leonard JR. Histopathologic predictors of pilocytic astrocytoma event-free survival. *Acta Neuropathol*, 2009, 117:657-665.
- [6] Cheng HX, Wang Y. Pilocytic astrocytoma with angiocentric arrangement: a case report and literature review. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:342-348. [程海霞, 汪寅. 含有血管中心性排列特征的毛细细胞型星形细胞瘤:病例报告并文献复习. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:342-348.]
- [7] Zhang YQ, Xue CQ. Advances in the treatment of pediatric central nervous system tumors. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:521-523. [张玉琪, 薛超强. 儿童中枢神经系统肿瘤的治疗进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10: 521-523.]
- [8] Stüer C, Vilz B, Majores M, Becker A, Schramm J, Simon M. Frequent recurrence and progression in pilocytic astrocytoma in adults. *Cancer*, 2007, 110:2799-2808.
- [9] Johnson MW, Eberhart CG, Perry A, Tihan T, Cohen KJ, Rosenblum MK, Rai - Bahrami S, Goldthwaite P, Burger PC. Spectrum of pilomyxoid astrocytomas: intermediate pilomyxoid tumors. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34:1783-1791.
- [10] Peter CB, Bernd WS. Tumors of the central nervous system: AFIP atlas of tumor pathology, series 4, fascicle 7. Washington DC: American Registry of Pathology Press, 2007: 106-114.
- [11] Buccoliero AM, Franchi A, Castiglione F, Gheri CF, Mussa F, Giordano F, Genitori L, Taddei GL. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA): is it an astrocytoma? Morphological, immunohistochemical and ultrastructural study. *Neuropathology*, 2009, 29:25-30.
- [12] Jozwiak J, Jozwiak S, Skopinski P. Immunohistochemical and microscopic studies on giant cells in tuberous sclerosis. *Histol Histopathol*, 2005, 20:1321-1326.
- [13] Sharma MC, Ralte AM, Arora R, Santosh V, Shankar SK, Sarkar C. Subependymal giant cell astrocytoma: a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis. *Pathol Oncol Res*, 2004, 10:219-224.
- [14] Fisher PG, Tihan T, Goldthwaite PT, Wharam MD, Carson BS, Weingart JD, Repka MX, Cohen KJ, Burger PC. Outcome analysis of childhood low - grade astrocytomas. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51:245-250.
- [15] Katchy KC, Alexander S, Al - Nashmi NM, Al - Ramadan A. Epidemiology of primary brain tumors in childhood and adolescence in Kuwait. *Springerplus*, 2013, 2:58.
- [16] Wang Y, Chu SG, Xiong J, Cheng HX, Chen H, Yao XH. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR) with a focal amplification at chromosome 19q13.42 locus: further evidence of two new instances in China. *Neuropathology*, 2011, 31:639-647.
- [17] Wang RF, Guan WB, Wu XR, Zhang WZ, Jiang B, Ma J, Wang LF. Central nervous system primitive neuroectodermal tumors with the features of ependyoblastoma and neuroblastoma: a clinical pathology study of 4 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2014, 43:403-407. [王瑞芬, 管雯斌, 吴湘如, 张文竹, 江波, 马杰, 王立峰. 以室管膜母细胞瘤和神经母细胞瘤成分为主的 CNS 原始神经外胚层肿瘤临床病理分析. *中华病理学杂志*, 2014, 43:403-407.]
- [18] Buccoliero AM, Castiglione F, Degl'Innocenti DR, Gheri CF, Genitori L, Taddei GL. IDH1 mutation in pediatric gliomas: has it a diagnostic and prognostic value? *Fetal Pediatr Pathol*, 2012, 31:278-282.
- [19] Pollack IF, Hamilton RL, Sobol RW, Nikiforova MN, Lyon - Weiler MA, LaFramboise WA, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Holmes EJ, Zhou T, Jakacki RI. IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: a report from the Children's Oncology Group. *Childs Nerv Syst*, 2011, 27:

87-94.

[20] Paugh BS, Qu C, Jones C, Liu Z, Adamowicz-Brice M, Zhang J, Bax DA, Coyle B, Barrow J, Hargrave D, Lowe J, Gajjar A, Zhao W, Broniscer A, Ellison DW, Grundy RG, Baker SJ. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high - grade gliomas reveals key differences with the adult disease. *J Clin Oncol*, 2010, 28:3061-3068.

[21] Yan H, Parsons DW, Jin GL, McLendon R, Rasheed BA, Yuan WS, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, 2009, 360:765-773.

[22] Forsshew T, Tatevoslan RG, Lawson AR, Ma J, Neale G, Ogunkolade BW, Jones TA, Aarum J, Dalton J, Bailey S, Chaplin T, Carter RL, Gajjar A, Broniscer A, Young BD, Ellison DW, Sheer D. Activation of the ERK/MAPK pathway: a signature genetic defect in posterior fossa pilocytic astrocytomas. *J Pathol*, 2009, 218:172-181.

[23] Korshunov A, Meyer J, Capper D, Christians A, Remke M, Witt H, Pfister S, von Deimling A, Hartmann C. Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. *Acta Neuropathol*, 2009, 118:401-405.

[24] Horbinski C, Hamilton RL, Nikiforov Y, Pollack IF. Associated molecular alterations, including BRAF, with biology and outcome in pilocytic astrocytomas. *Acta Neuropathol*, 2010, 119: 641-649.

[25] Tian Y, Rich BE, Vena N, Craig JM, Macconail LE, Rajaram V, Goldman S, Taha H, Mahmoud M, Ozek M, Sav A, Longtine JA, Lindeman NI, Garraway LA, Ligon AH, Stiles CD, Santagata S, Chan JA, Kieran MW, Ligon KL. Detection of KIAA1549-BRAF fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded pediatric low-grade gliomas. *J Mol Diagn*, 2011, 13: 669-677.

[26] Lin A, Rodriguez FJ, Karajannis MA, Williams SC, Legault G, Zagzag D, Burger PC, Allen JC, Eberhart CG, Bar EE. BRAF alterations in primary glial and glioneuronal neoplasms of the central nervous system with identification of 2 novel KIAA1549: BRAF fusion variants. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71:66-72.

[27] Al - Halabi H, Nantel A, Kleker A, Guiot MC, Albrecht S, Hauser P, Garami M, Bognar L, Kavan P, Gerges N, Shirinian M, Roberge D, Muanza T, Jabado N. Preponderance of sonic hedgehog pathway activation characterizes adult medulloblastoma. *Acta Neuropathol*, 2011, 121:229-239.

[28] Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H, Berhoukim R, Amani V, Goumnerova L, Eberhart CG, Lau CC, Olson JM, Gilbertson RJ, Gajjar A, Delattre O, Kool M, Ligon K, Meyerson M, Mesirov JP, Pomeroy SL. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol*, 2011, 29:1424-1430.

[29] 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.

[30] Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, Angelo M, McLaughlin ME, Kim JY, Goumnerova LC, Black PM, Lau C, Allen JC, Zagzag D, Olson JM, Curran T, Wetmore C, Biegel JA, Poggio T, Mukherjee S, Rifkin R, Califano A, Stolovitzky G, Louis DN, Mesirov JP, Lander ES, Golub TR. Prediction of central nervous system embryonal tumor outcome based on gene expression. *Nature*, 2002, 415:436-442.

[31] Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DJ, Schianstein M,

Northcott PA, Cho YJ, Schouten-van Meeteren N, van Vuurden D, Clifford SC, Pietsch T, von Bueren AO, Rutkowski S, McCabe M, Collins VP, Backlund ML, Haberler C, Bourdeaut F, Delattre O, Doz F, Ellison DW, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Taylor MD, Lichter P, Pfister SM. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta - analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol*, 2012, 123:473-484.

[32] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007, 114:97-109.

[33] 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, 123:464-472.

[34] Remke M, Hielscher T, Korshunov A, Northcott PA, Bender S, Kool M, Westermann F, Benner A, Clin H, Ryzhova M, Sturm D, Witt H, Haag D, Toedt G, Wittmann A, Schottler A, von Bueren AO, Rutkowski S, Scheurlen W, Kulozik AE, Taylor MD, Lichter P, Pfister SM. FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3852-3861.

[35] Remke M, Hielscher T, Northcott PA, Witt H, Ryzhova M, Wittmann A, Benner A, von Deimling A, Scheurlen W, Perry A, Croul S, Kulozik AE, Lichter P, Taylor MD, Pfister SM, Korshunov A. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J Clin Oncol*, 2011, 29:2717-2723.

[36] Hasselblatt M, Gesk S, Oyen F, Rossi S, Viscardi E, Giangaspero F, Giannini C, Judkins AR, Frühwald MC, Obser T, Schneppenheim R, Siebert R, Paulus W. Nonsense mutation and inactivation of SMARCA4 (BRG1) in an atypical teratoid/ rhabdoid tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35:933-935.

[37] Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella - Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P; International Society of Neuropathology - Haarlem. International Society of Neuropathology - Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol*, 2014, 24:429-435.

(收稿日期:2015-08-18)

### 本期广告目次

欧来宁(石药集团欧意药业有限公司) .....	封二
苏肽生[舒泰神(北京)生物制药股份有限公司] .....	前插1
必存(先声药业) .....	前插2
凯那(北京泰德制药股份有限公司) .....	封三
泰嘉(深圳信立泰药业股份有限公司) .....	封四