

# 关于 2016 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类修订版新增肿瘤的临床实践体会

王玮 朴月善 王雷明 卢德宏

**【摘要】** 中枢神经系统肿瘤是神经外科常见疾病。随着分子遗传学的发展,2016 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版引入分子分型,根据组织学形态和分子遗传学特征进行修订,其中胶质瘤根据是否存在 *IDH* 基因突变和 1p/19q 共缺失重新分类;室管膜瘤根据是否存在 *RELA* 基因融合定义新的肿瘤实体;中枢神经系统胚胎性肿瘤尤其是髓母细胞瘤增加分子分型诊断。结合肿瘤分子遗传学特点,有利于临床更好地认识肿瘤的发生与发展,并促进治疗水平的提高,但也应意识到,组织学形态仍是病理学诊断的基石。

**【关键词】** 中枢神经系统肿瘤; 世界卫生组织; 免疫组织化学; 遗传学; 分子生物学; 病理学; 综述

## The 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: the experience of new classifications

WANG Wei, PIAO Yue-shan, WANG Lei-ming, LU De-hong

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

Corresponding author: LU De-hong (Email: ludehong05@sina.com)

**【Abstract】** Central nervous system tumors are common tumors encountered by neurosurgeons. With the development of molecular genetics, molecular genetic characteristics are applied to the 2016 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Central Nervous System and tumor classification was updated combined the histological and molecular genetic characteristics of tumors. According to isocitrate dehydrogenase (*IDH*) gene mutation and 1p/19q codeletion, new classifications of gliomas are defined. *RELA* fusion-positive ependymoma is defined according to *RELA* gene fusion. Embryonal tumors, especially medulloblastoma increased the diagnosis of molecular typing. Combining the characteristics of tumor molecular genetics is helpful for clinicians to understand the development and progression, and improve the treatment of tumors, but we still can not ignore the basic role of histology.

**【Key words】** Central nervous system neoplasms; World Health Organization; Immunohistochemistry; Genetics; Molecular biology; Pathology; Review

中枢神经系统肿瘤分类多基于组织发生学<sup>[1-2]</sup>,根据肿瘤细胞同型性和异型性推断其起源和分化程度,可以将肿瘤组织形态学特点展现得清晰而系统化,但不足之处在于,未能精确阐述肿瘤分子遗传学本质,不利于临床个体化治疗和预后评价。2016 年,世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类突破传统分类方法,根据组织形态学与分子遗传

学相结合的原则,对 2007 年第 4 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类进行修订<sup>[3]</sup>,增加或删除某些肿瘤实体和亚型,并对部分肿瘤引入分子分型。本文拟就上述改变,结合临床实践体会,进行简要论述。

一、2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类修订版的主要变化

肿瘤分类包含 3 个层次,即临床病理学实体(entities)、亚型(variants)和组织学形态(patterns),其中,临床病理学实体应包括明确的临床病理学和分子遗传学特征;亚型属于某一临床病理学实体的一部分;组织学形态通常仅具有形态学特征,不具

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.05.002

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:ludehong05@sina.com)

有明确的临床病理学特征。2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类修订版(以下简称 2016 年修订版)共分为 18 大类,定义 124 种临床病理学实体,56 种亚型,并特殊描述 12 种组织学形态。

分子遗传学特征的引入是 2016 年修订版的最大变化,主要体现在,根据分子遗传学特征对弥漫性胶质瘤、髓母细胞瘤及其他中枢神经系统胚胎性肿瘤进行重新分类,并引入根据分子遗传学定义的肿瘤实体;对室管膜瘤引入 1 种根据分子遗传学定义的肿瘤实体;对组织学形态相似的儿童胶质瘤重新定义,并引入 1 种根据分子遗传学定义的肿瘤实体<sup>[4]</sup>。新定义的肿瘤实体包括胶质母细胞瘤异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型、胶质母细胞瘤 IDH 突变型、弥漫性中线胶质瘤 H3-K27M 突变型、间变性多形性黄色瘤型星形细胞瘤(aPXA)、室管膜瘤 RELA 融合基因阳性型、弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤、髓母细胞瘤 WNT 激活型、髓母细胞瘤 SHH 激活型、伴多层菊形团的胚胎性肿瘤 C19MC 变异型(ETMR);新定义的肿瘤亚型包括上皮样型胶质母细胞瘤;新描述的肿瘤组织学形态包括伴原始神经元成分的胶质母细胞瘤、多结节囊泡状神经节细胞肿瘤。与之相对应的,某些肿瘤实体和亚型由于不具有明确的临床病理学特征,在 2016 年修订版中予以删除,如大脑胶质瘤病、原浆型和纤维型星形细胞瘤、富于细胞型室管膜瘤、原始神经外胚层肿瘤(PNET)。此外,2016 年修订版的变化还包括,增加脑实质浸润作为不典型脑膜瘤的诊断标准;将孤立性纤维性肿瘤和血管外皮瘤(HPC)整合为 1 种肿瘤实体,并调整其分级系统;在神经鞘膜肿瘤中加入混合性神经鞘膜肿瘤作为新的肿瘤实体,并将黑色素型神经鞘膜肿瘤作为独立的肿瘤实体;将中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)和造血系统肿瘤分为两种独立大类。

二、2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类修订版新定义的肿瘤实体和亚型

### 1. 弥漫性星形细胞瘤和少突胶质细胞肿瘤

2016 年修订版中胶质瘤分类的主要变化是,将 IDH 基因突变相关星形细胞肿瘤和少突胶质细胞肿瘤归为一类,并引入分子分型<sup>[3,5]</sup>,其中,弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、胶质母细胞瘤根据是否存在 IDH 基因突变分为 IDH 野生型和 IDH 突变型。定义少突胶质细胞瘤和间变性少突胶质细胞瘤须同时满足 IDH 基因突变和 1p/19q 共缺失。不具备分子检测条件或分子检测信息不完善时,上述肿

瘤实体仍可沿用原有的组织学分型,但应说明此病理诊断不具有特定含义,即定义为非特指(NOS)。目前对少突星形细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤是否存在双重分子遗传学特征尚存疑问,故二者暂定义为非特指。由于具有明确的临床病理学和分子遗传学特征,上皮样型胶质母细胞瘤和弥漫性中线胶质瘤 H3-K27M 突变型分别作为肿瘤亚型和实体引入弥漫性星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤,伴原始神经元成分的胶质母细胞瘤作为新的组织学形态取代原有的伴原始神经外胚层肿瘤成分的胶质母细胞瘤。(1)上皮样型胶质母细胞瘤:是一种好发于青少年和儿童的高级别弥漫性星形细胞瘤。大脑皮质和间脑特别是颞叶和额叶是最常见的病变部位;影像学常表现为实性肿物,可伴出血或囊性变,易沿软脑膜播散是其重要特征。作为胶质母细胞瘤的一种组织学亚型,上皮样型胶质母细胞瘤组织学形态表现为核分裂象常见、微血管增生和坏死等,但较经典胶质母细胞瘤,特征性表现为上皮样细胞弥漫浸润性生长,即肿瘤细胞具有胞膜清晰、胞质丰富且嗜酸性、胞核偏位和细胞间神经毡样结构稀少等特点(图 1a),常见坏死方式并非我们熟知的“栅栏”样坏死,而是以条带状坏死为主。免疫组织化学染色,肿瘤细胞广泛表达波形蛋白(Vim),散在表达或不表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP);上皮源性标志物细胞角蛋白(CK)和上皮膜抗原(EMA)呈弥漫性或局灶性阳性(图 1b);肌源性标志物结蛋白(Des)、肌红蛋白(myoglobin)和平滑肌肌动蛋白(SMA)呈阴性。分子遗传学属胶质母细胞瘤 IDH 野生型,目前研究证实,约 50% 的上皮样型胶质母细胞瘤存在 BRAF V600E 突变<sup>[6-8]</sup>。鉴别诊断方面,由于多形性黄色瘤型星形细胞瘤伴上皮样分化或坏死与上皮样型胶质母细胞瘤具有相似的组织学形态,且 > 50% 的多形性黄色瘤型星形细胞瘤存在 BRAF V600E 突变,故二者的鉴别诊断成为难点,多形性黄色瘤型星形细胞瘤具有典型多形性肿瘤细胞和黄瘤样细胞、Rosenthal 纤维和嗜酸性颗粒小体、血管周围“套袖”样淋巴细胞浸润,可资鉴别;多形性黄色瘤型星形细胞瘤弥漫性表达 GFAP 和 CD34,而上皮样型胶质母细胞瘤仅少量表达,二者 Ki-67 抗原标记指数亦存在明显差异<sup>[9]</sup>。因此有学者推测,多形性黄色瘤型星形细胞瘤和上皮样型胶质母细胞瘤在组织学发生上可能存在关联,目前也确有上皮样型胶质母细胞瘤继发多形性黄

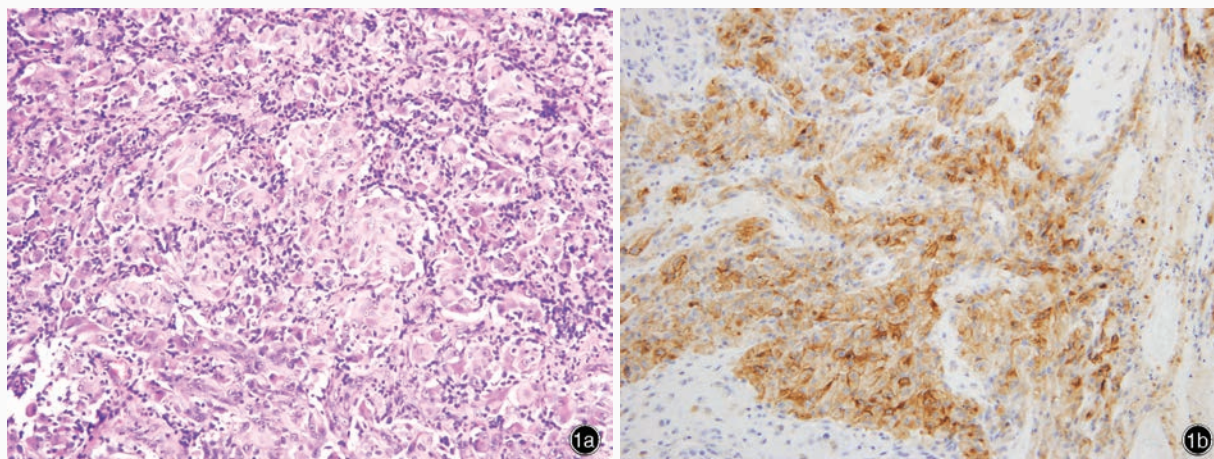
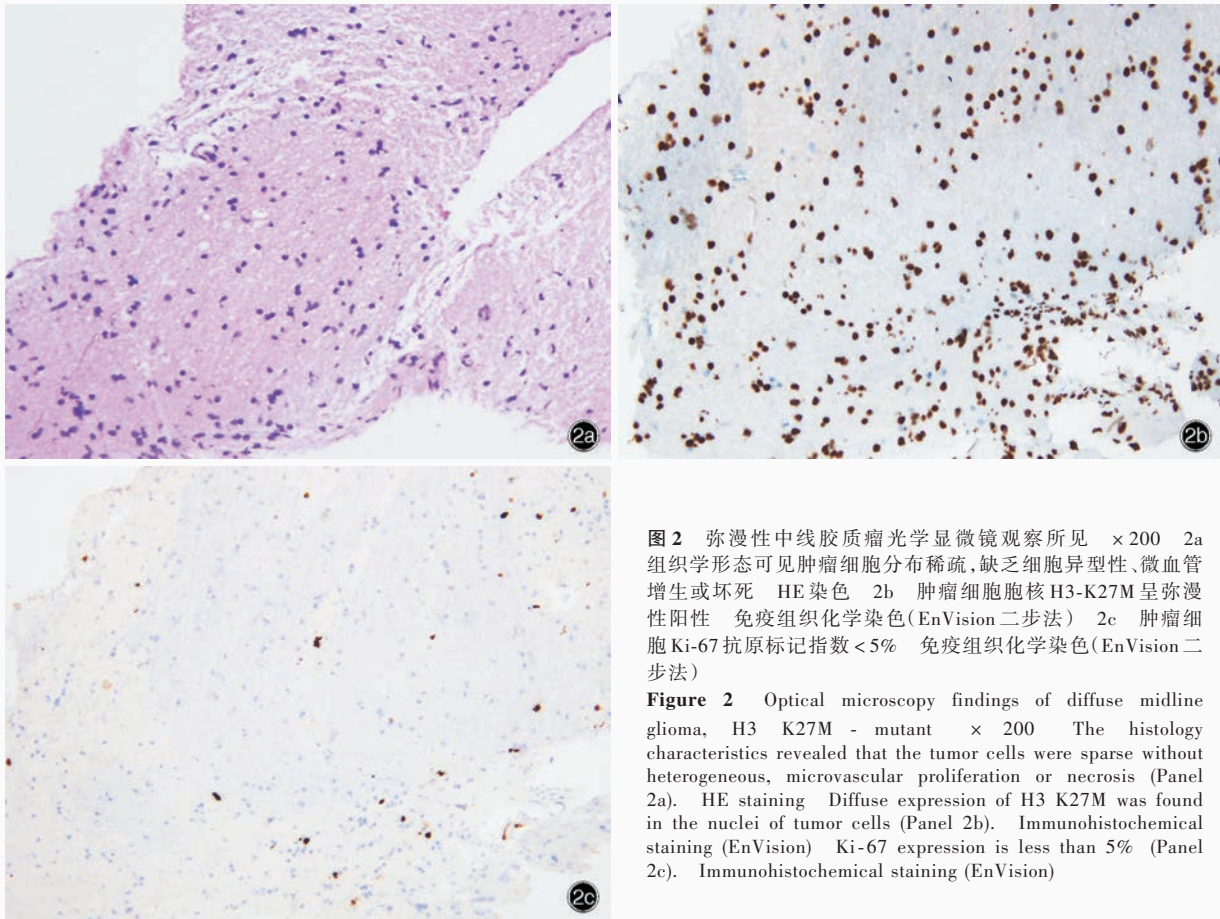


图 1 上皮样型胶质母细胞瘤光学显微镜观察所见 ×200 1a 组织学形态可见上皮样细胞弥漫浸润性生长,肿瘤细胞胞膜清晰、胞质丰富且呈嗜酸性、胞核偏位 HE 染色 1b 肿瘤细胞胞膜弥漫性表达 EMA 免疫组织化学染色(EnVision 二步法)

**Figure 1** Optical microscopy findings of epithelioid glioblastoma ×200 The histology characteristics presented diffuse infiltrating growth of epithelioid cells with clear membrane, abundant eosinophil cytoplasm and nucleus deviation (Panel 1a). HE staining Diffuse expression of EMA was found in the membrane of tumor cells (Panel 1b). Immunohistochemical staining (EnVision)

瘤型星形细胞瘤的报道<sup>[10]</sup>,但二者之间确切关系尚待深入研究。(2)伴原始神经元成分的胶质母细胞瘤:既往文献中,伴原始神经外胚层肿瘤成分的胶质母细胞瘤常作为胶质母细胞瘤的特殊组织学形态被提及,由于其原始神经外胚层肿瘤成分通常呈现神经元分化,故 2016 年修订版将其更名为伴原始神经元成分的胶质母细胞瘤<sup>[4]</sup>。其临床和影像学特点与经典胶质母细胞瘤无明显差异,关键特征是组织学形态,即任意级别的弥漫性星形细胞瘤背景中可见界限清晰的原始细胞结节,原始细胞排列密集,核质比较高,核分裂象常见,形成 Homer-Wright “菊形团”样结构。免疫组织化学染色,原始细胞弥漫性表达突触素(Syn),几乎不表达 GFAP,证实其神经元分化。应注意与中枢神经系统胚胎性肿瘤相鉴别。分子遗传学方面,有研究显示,>40%的患者在原始神经元成分中存在 MYC 或 MYCN 基因扩增,近 50%的患者在不同肿瘤成分中均存在第 10 号染色体长臂缺失<sup>[11]</sup>;亦有研究显示,伴原始神经元成分的胶质母细胞瘤 IDH1 基因突变率为 15%~25%<sup>[12-13]</sup>,是否影响预后尚待进一步研究。(3)弥漫性中线胶质瘤 H3-K27M 突变型:是一种好发于儿童的高级别胶质瘤,病变部位主要是脑干、丘脑和脊髓,偶见于小脑;发生于脑桥者既往称为弥漫性内生型脑桥胶质瘤,约 40% 患者发生软脑膜播散。单中心研究显示,弥漫性中线胶质瘤 H3-K27M 突变型预后较差,2 年生存率 <10%,病变部位和肿瘤分级

对预后无明显影响,这一结论尚待多中心大数据的证实。我们研究团队发现,亦有发生于成人或非中线部位的弥漫性中线胶质瘤 H3-K27M 突变型(未发表),尚待在今后的临床实践中积累诊断经验。组织学形态差异明显是弥漫性中线胶质瘤 H3-K27M 突变型的重要特征,约 10% 的患者缺乏病理性核分裂象、微血管增生和坏死等,仅相当于 WHO II 级的弥漫性星形细胞瘤(图 2a);多数患者表现为肿瘤细胞多形性,伴微血管增生和灶状坏死,属 WHO III 或 IV 级。免疫组织化学染色,肿瘤细胞表达少突胶质细胞转录因子 2(Olig-2),GFAP 表达欠稳定,微管相关蛋白-2(MAP-2)和 Syn 亦可呈阳性。相关研究显示,弥漫性中线胶质瘤存在编码组蛋白 H3 的 H3F3A 或 HIST1H3B/C 基因突变,其中 K27M 突变为主要类型<sup>[14-15]</sup>。采用高通量 DNA 测序可检测到 H3-K27M 基因突变,免疫组织化学检测 H3-K27M 亦具有较高的敏感性和特异性<sup>[16]</sup>。通常,弥漫性中线胶质瘤 H3-K27M 突变型肿瘤细胞胞核 H3-K27M 呈弥漫性强阳性(图 2b, 2c),但我们研究团队近期诊断的病例中存在虽经 DNA 测序证实 H3-K27M 基因突变,但免疫组织化学检测 H3-K27M 呈弱阳性的病例,提示应慎重判读免疫组织化学检测结果,必要时行 DNA 测序。此外,H3-K27M 基因突变可以影响 TP53 信号转导通路,导致 tp53 基因突变(50%)或 PPM1D 基因突变(15%)<sup>[17]</sup>,偶可导致 ATRX 基因失活(15%),因此,免疫组织化学检测 P53 过表达或 ATRX 表达缺



**图 2** 弥漫性中线胶质瘤光学显微镜观察所见  $\times 200$  2a 组织学形态可见肿瘤细胞分布稀疏, 缺乏细胞异型性、微血管增生或坏死 HE 染色 2b 肿瘤细胞核 H3-K27M 呈弥漫性阳性 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) 2c 肿瘤细胞 Ki-67 抗原标记指数  $< 5\%$  免疫组织化学染色(EnVision 二步法)

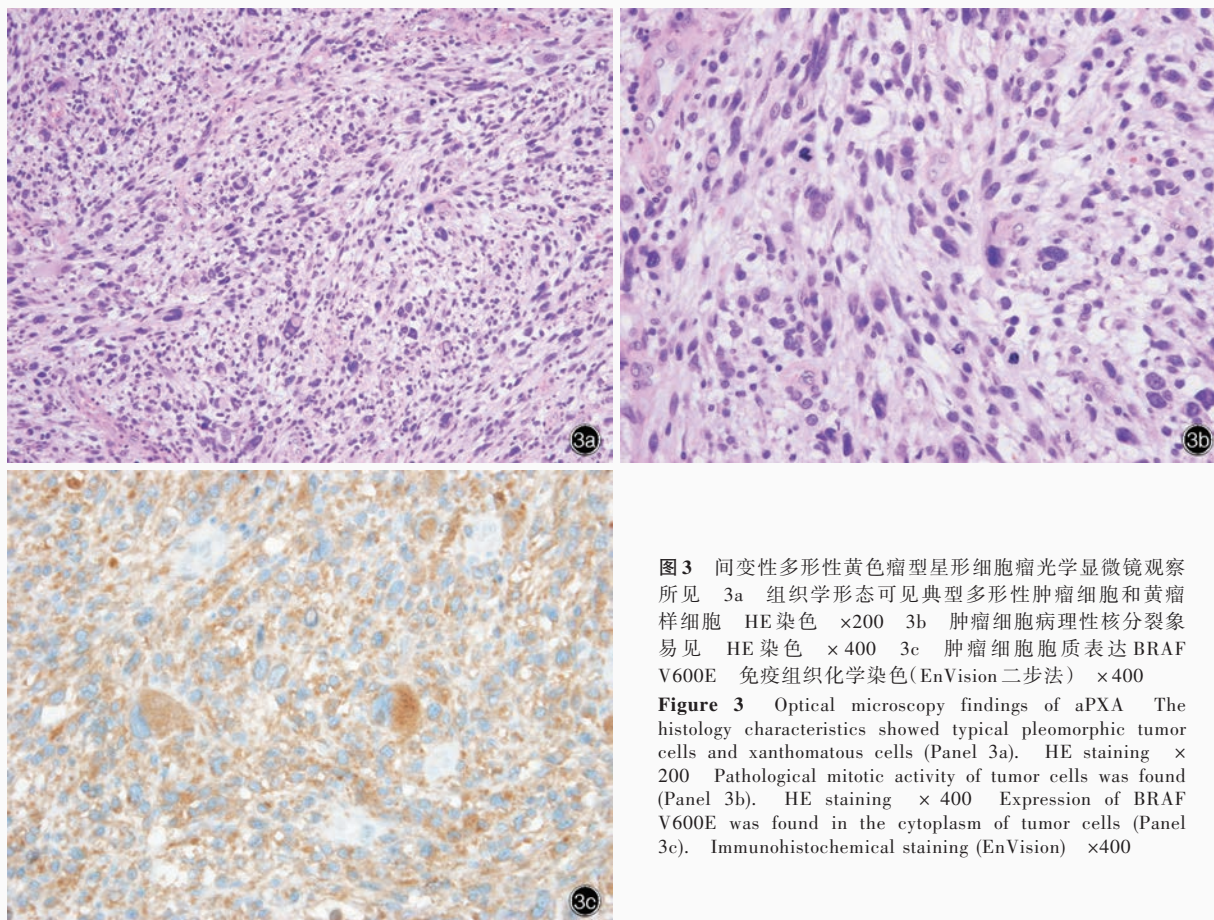
**Figure 2** Optical microscopy findings of diffuse midline glioma, H3 K27M - mutant  $\times 200$  The histology characteristics revealed that the tumor cells were sparse without heterogeneous, microvascular proliferation or necrosis (Panel 2a). HE staining Diffuse expression of H3 K27M was found in the nuclei of tumor cells (Panel 2b). Immunohistochemical staining (EnVision) Ki-67 expression is less than 5% (Panel 2c). Immunohistochemical staining (EnVision)

失有助于诊断弥漫性中线胶质瘤 H3-K27M 突变型。晚近研究显示, 基因检测脑脊液 H3-K27M 基因突变是可行且简便的诊断方法<sup>[18]</sup>, 为弥漫性中线胶质瘤的诊断、靶向治疗和预后评价提供新的策略。

**2. 其他星形细胞肿瘤** 由于与 IDH 基因突变无关联性, 2016 年修订版将毛细胞型星形细胞瘤、毛细胞黏液样型星形细胞瘤、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤和多形性黄色瘤型星形细胞瘤单独归为一类, 即其他星形细胞肿瘤, 并新定义间变性多形性黄色瘤型星形细胞瘤取代原有的具有间变特征的多形性黄色瘤型星形细胞瘤。间变性多形性黄色瘤型星形细胞瘤好发于幕上, 尤其颞叶是最好发部位, 由于病变通常累及大脑皮质较为表浅的区域, 癫痫发作是最常见的临床症状。组织学形态可见典型多形性肿瘤细胞和黄瘤样细胞(图 3a), 嗜酸性颗粒小体和血管周围“套袖”样淋巴细胞浸润亦较为常见。区别于多形性黄色瘤型星形细胞瘤的特征性表现是, 核分裂象  $\geq 5/10$  个高倍视野(图 3b), 坏

死常发生于核分裂活性较高区域, 微血管增生罕见, 可发生于坏死区域周围; 部分可见肿瘤细胞上皮样或横纹肌样分化。研究显示, 伴高核分裂活性和(或)坏死的多形性黄色瘤型星形细胞瘤患者总生存期显著缩短<sup>[19]</sup>, 表明间变性多形性黄色瘤型星形细胞瘤预后欠佳。分子遗传学方面, 业已证实间变性多形性黄色瘤型星形细胞瘤患者存在 BRAF V600E 突变(图 3c), 其突变率约为 50%, 略低于多形性黄色瘤型星形细胞瘤患者<sup>[19-20]</sup>。研究显示, 存在 BRAF V600E 突变的多形性黄色瘤型星形细胞瘤患者无进展生存期(PFS)有延长趋势<sup>[21]</sup>, 而间变性多形性黄色瘤型星形细胞瘤患者预后与该基因突变之间的关系尚待进一步研究。

**3. 室管膜瘤** 2016 年修订版关于室管膜瘤的改变主要包括两方面, 由于富于细胞型室管膜瘤与典型室管膜瘤的临床病理学特征存在广泛重叠, 故被删除; 定义具有明确分子遗传学特征的室管膜瘤 RELA 融合基因阳性型为新的肿瘤实体<sup>[4]</sup>。室管膜



**图3** 间变性多形性黄色瘤型星形细胞瘤光学显微镜观察所见 3a 组织学形态可见典型多形性肿瘤细胞和黄瘤样细胞 HE染色 ×200 3b 肿瘤细胞病理性核分裂象易见 HE染色 ×400 3c 肿瘤细胞胞质表达 BRAF V600E 免疫组织化学染色(EnVision二步法) ×400

**Figure 3** Optical microscopy findings of aPXA The histology characteristics showed typical pleomorphic tumor cells and xanthomatous cells (Panel 3a). HE staining × 200 Pathological mitotic activity of tumor cells was found (Panel 3b). HE staining × 400 Expression of BRAF V600E was found in the cytoplasm of tumor cells (Panel 3c). Immunohistochemical staining (EnVision) ×400

瘤 *RELA* 融合基因阳性型好发于儿童,约占儿童幕上室管膜瘤的 70%,亦可发生于成人,目前尚无发生于颅后窝或脊髓的报道。组织学形态与典型室管膜瘤相同,以血管周围假“菊形团”样结构和室管膜“菊形团”样结构为特征,即肿瘤细胞放射状排列于血管周围或包绕形成中空腔隙(图 4a)。相较于其他亚型室管膜瘤,幕上室管膜瘤更易出现分枝状毛细血管和透明细胞样变。免疫组织化学染色,室管膜瘤 *RELA* 融合基因阳性型广泛表达 *GFAP*, *EMA* 和 *D2-40* 呈特征性核旁点灶状阳性和弥漫性颗粒状阳性。高通量 DNA 测序证实,*RELA* 基因与 *C11orf95* 基因融合后持续激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号转导通路,使 *L1CAM* 蛋白和 *CCDN1* 蛋白表达上调,从而发生室管膜瘤 *RELA* 融合基因阳性型<sup>[22-23]</sup>。临床实践中我们通过 *L1CAM* 蛋白和 *CCDN1* 蛋白免疫组织化学染色以初步判定是否存在 *C11orf95-RELA* 融合基因。根据我们的临床经验,在已证实的室管膜瘤 *RELA* 融合基因阳性型患者中,*L1CAM* 蛋白较恒定

地弥漫性强阳性表达于肿瘤细胞胞膜(图 4b), *CCDN1* 蛋白弥漫性表达于肿瘤细胞胞核(图 4c),但二者在其他类型肿瘤中亦呈阳性,因此我们建议,当难以明确诊断时,应行荧光原位杂交(FISH)或逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)以明确是否存在 *RELA* 基因融合<sup>[24-26]</sup>。

4. 神经元及混合性神经元-胶质肿瘤 2016 年修订版关于神经元及混合性神经元-胶质肿瘤的变化不大,仅新定义一种肿瘤实体——弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤(DLGNT),好发于儿童和青少年,常见病变部位是脊髓和软脑膜,发生于颅内者可见颅后窝或环绕脑干的软脑膜增厚,发生于脊髓者易出现肿瘤结节。MRI 特征性表现为弥漫性软脑膜和(或)软脊膜强化征象。由于病例数较少和随访程度有限,尚未对其进行 WHO 分级。弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤的特征性组织学形态是,少突胶质细胞样肿瘤细胞沿软脑膜和(或)软脊膜弥漫浸润性生长,肿瘤细胞沿 Virchow-Robin 间隙(VRS)播

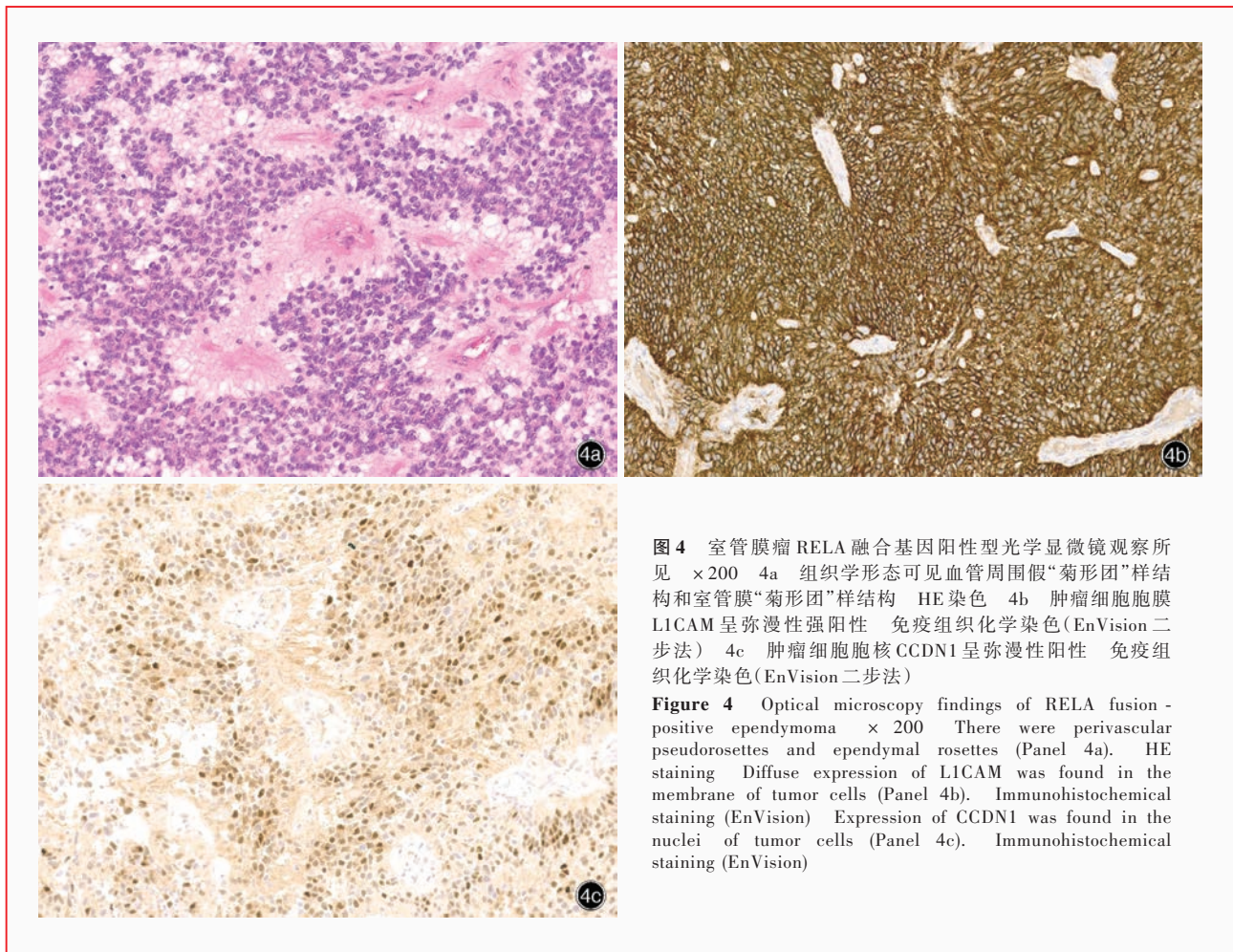


图4 室管膜瘤RELA融合基因阳性型光学显微镜观察所见 ×200 4a 组织学形态可见血管周围假“菊形团”样结构和室管膜“菊形团”样结构 HE染色 4b 肿瘤细胞胞膜LICAM呈弥漫性强阳性 免疫组织化学染色(EnVision二步法) 4c 肿瘤细胞胞核CCDN1呈弥漫性阳性 免疫组织化学染色(EnVision二步法)

**Figure 4** Optical microscopy findings of RELA fusion-positive ependymoma × 200 There were perivascular pseudorosettes and ependymal rosettes (Panel 4a). HE staining Diffuse expression of LICAM was found in the membrane of tumor cells (Panel 4b). Immunohistochemical staining (EnVision) Expression of CCDN1 was found in the nuclei of tumor cells (Panel 4c). Immunohistochemical staining (EnVision)

散,亦可沿软脊膜播散至神经根。通常肿瘤细胞大小较一致,可见核周空晕,同时伴神经毡样结构、神经节样细胞、嗜酸性颗粒小体或Rosenthal纤维;出现间变特征时,可见肿瘤细胞异型性明显、核分裂象 $\geq 4/10$ 个高倍视野、灶状坏死和肾小球样血管内皮细胞增生<sup>[27]</sup>。免疫组织化学染色,肿瘤细胞弥漫性表达Olig-2和S-100蛋白(S-100),约70%散在表达Syn,GFAP阳性率 $< 50\%$ ,Ki-67抗原标记指数较低,仅在发生间变特征时有所增加<sup>[27]</sup>。分子遗传学属IDH野生型。FISH法显示,约75%的弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤患者存在KIAA1549-BRAF基因融合,59%患者存在1p单独缺失,18%患者存在1p/19q共缺失;尚未发现BRAF基因突变<sup>[28]</sup>。有学者认为,由于存在BRAF-KIAA1549基因融合,弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤应与毛细胞型星形细胞瘤相鉴别,但我们研究团队认为,二者从组织学形态到免疫表型均无明确重叠,鉴别诊断意义不大。值得注意的是,对于组织学形态和分子遗传学特征均符

合弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤,而肿瘤细胞并非弥漫性分布于软脑膜和(或)软脊膜的病例,仍可沿用“具有少突胶质细胞样细胞的胶质神经元肿瘤”这一诊断名称。

5. 中枢神经系统胚胎性肿瘤 2016年修订版关于中枢神经系统胚胎性肿瘤的变化较大,仅次于胶质瘤。这一变化涵盖从组织学形态到分子遗传学的诸多方面,使临床实践面临巨大挑战,特别是髓母细胞瘤的分子分型,迄今免疫组织化学检测方法仍不稳定,故在此不进行详述,可以参考《2016世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类第4版修订版胚胎性肿瘤部分介绍》<sup>[29]</sup>。除髓母细胞瘤外,胚胎性肿瘤还定义一种新的肿瘤实体——伴多层菊形团的胚胎性肿瘤C19MC变异型,既往WHO中枢神经系统肿瘤分类中的富含神经毡和真菊形团的胚胎性肿瘤、室管膜母细胞瘤和髓上皮瘤,只要出现染色体19q13.42 C19MC基因扩增或融合,均归为此类。好发于儿童,特别是2岁以下婴幼儿,由于易沿

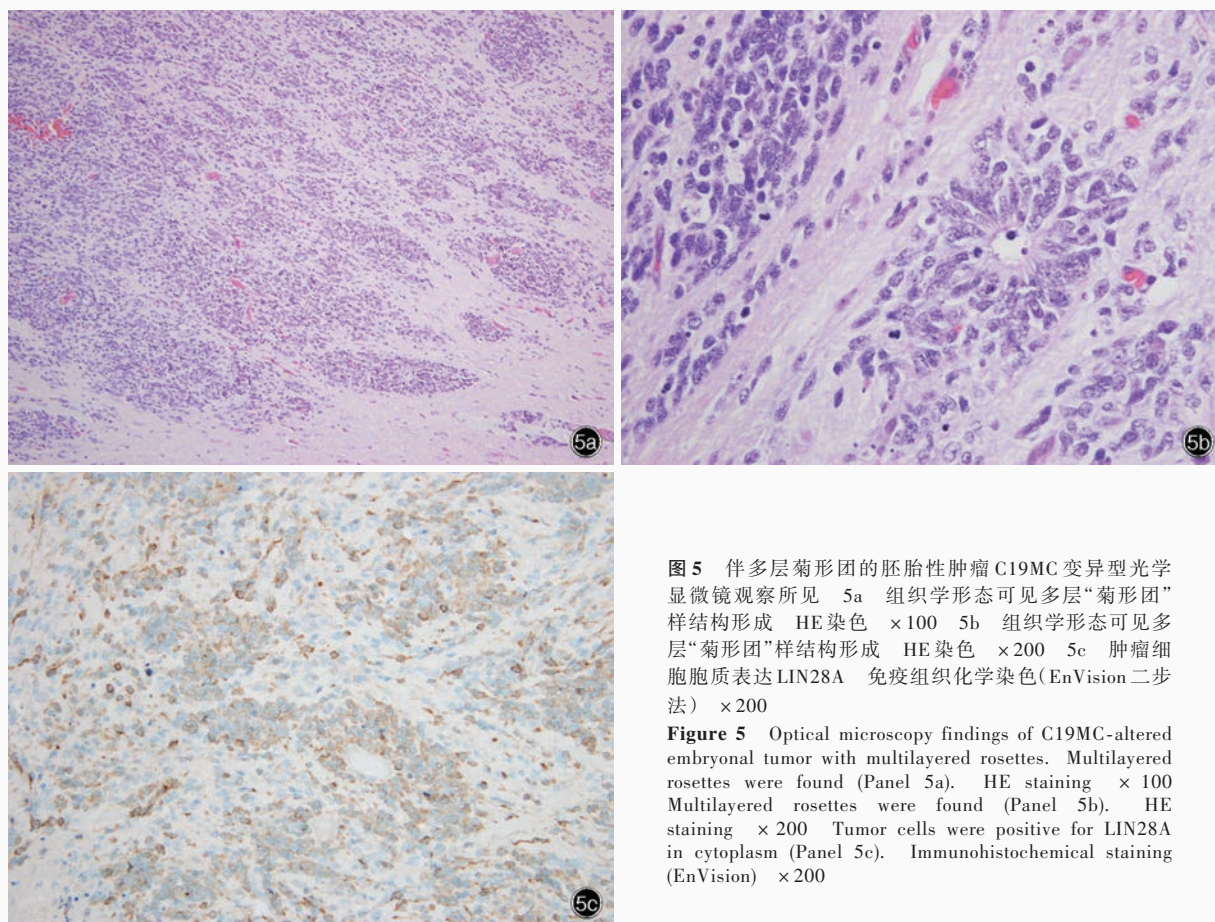


图 5 伴多层菊形团的胚胎性肿瘤 C19MC 变异型光学显微镜观察所见 5a 组织学形态可见多层“菊形团”样结构形成 HE 染色  $\times 100$  5b 组织学形态可见多层“菊形团”样结构形成 HE 染色  $\times 200$  5c 肿瘤细胞胞质表达 LIN28A 免疫组织化学染色(EnVision 二步法)  $\times 200$

**Figure 5** Optical microscopy findings of C19MC-altered embryonal tumor with multilayered rosettes. Multilayered rosettes were found (Panel 5a). HE staining  $\times 100$  Multilayered rosettes were found (Panel 5b). HE staining  $\times 200$  Tumor cells were positive for LIN28A in cytoplasm (Panel 5c). Immunohistochemical staining (EnVision)  $\times 200$

软脑膜播散,甚至侵犯颅外软组织或发生远隔转移,预后极差<sup>[29]</sup>。特征性组织学形态是多层“菊形团”样结构(图 5a,5b),肿瘤细胞包绕形成圆形或裂隙状腔隙,腔隙内可见嗜酸性碎片。*C19MC* 基因扩增或融合可以激活 LIN28/let-7/磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路,并导致 LIN28 蛋白过表达,因此,免疫组织化学检测 LIN28A 是较有效的诊断方法(图 5c)<sup>[24,30]</sup>。

### 三、展望

2016 年修订版首次将分子分型大规模引入中枢神经系统肿瘤分类,突破以往传统分类方法,旨在揭示肿瘤本质,无疑对肿瘤的精准治疗和预后评价起到巨大推动作用。然而我们也应该清醒地意识到,无论分子病理学如何发展,组织学形态仍是病理学诊断的基石,唯有将组织学诊断与分子分型相结合,方能对疾病有客观而全面的把握。2016 年修订版同时也为我们提供交流和学习的契机,相信通过不断的临床实践,对中枢神经系统肿瘤的认识

和理解必将达到新的高度。

### 参 考 文 献

- [1] Kleihues P, Cavenee WK. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the nervous system[S]. Lyon: IARC Press, 2000.
- [2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Organization classification of tumours of the central nervous system[S]. Lyon: IARC Press, 2007.
- [3] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Organization classification of tumours of the central nervous system[S]. Lyon: IARC Press, 2016.
- [4] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131:803-820.
- [5] Brain Neuropathology Study Group, Chinese Society of Pathology, Chinese Medical Association. A summary of 2016 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system and partial introduction of gliomas[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2016, 45:745-747.[中华医学会病理学分会脑神经病理学组. 2016WHO 中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版概述及胶质瘤部分介绍[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45:745-747.]

- [6] Kleinschmidt - DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37:685-698.
- [7] Broniszer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P, Dalton J, Lee R, Gajjar A, Ellison DW. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40:327-336.
- [8] Behling F, Barrantes - Freer A, Skardelly M, Nieser M, Christians A, Stockhammer F, Rohde V, Tatagiba M, Hartmann C, Stadelmann C, Schittenhelm J. Frequency of BRAF V600E mutations in 969 central nervous system neoplasms [J]. *Diagn Pathol*, 2016, 11:55.
- [9] Alexandrescu S, Korshunov A, Lai SH, Dabiri S, Patil S, Li R, Shih CS, Bonnin JM, Baker JA, Du E, Scharnhorst DW, Samuel D, Ellison DW, Perry A. Epithelioid glioblastoma and anaplastic epithelioid pleomorphic xanthoastrocytomas: same entity or first cousins[J]? *Brain Pathol*, 2016, 26:215-223.
- [10] Tanaka S, Nakada M, Nobusawa S, Suzuki SO, Sabit H, Miyashita K, Hayashi Y. Epithelioid glioblastoma arising from pleomorphic xanthoastrocytoma with the BRAF V600E mutation [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2014, 31:172-176.
- [11] Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, Raghavan R, Qian J, Cochran EJ, Huse JT, Holland EC, Burger PC, Rosenblum MK. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor - like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases [J]. *Brain Pathol*, 2009, 19:81-90.
- [12] Song X, Andrew Allen R, Terence Dunn S, Fung KM, Farmer P, Gandhi S, Ranjan T, Demopoulos A, Symons M, Schulder M, Li JY. Glioblastoma with PNET-like components has a higher frequency of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and likely a better prognosis than primary glioblastoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4:651-660.
- [13] Joseph NM, Phillips J, Dahiya S, Felicella MM, Tihan T, Brat DJ, Perry A. Diagnostic implications of IDH1 - R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26:315-326.
- [14] Aihara K, Mukasa A, Gotoh K, Saito K, Nagae G, Tsuji S, Tatsuno K, Yamamoto S, Takayanagi S, Narita Y, Shibui S, Aburatani H, Saito N. H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16: 140-146.
- [15] Reyes-Botero G, Giry M, Mokhtari K, Labussiere M, Idbaih A, Delattre JY, Laigle-Donadey F, Sanson M. Molecular analysis of diffuse intrinsic brainstem gliomas in adult [J]. *J Neurooncol*, 2014, 116:405-411.
- [16] Bechet D, Gielen GG, Korshunov A, Pfister SM, Rouso C, Faury D, Fiset PO, Benlimane N, Lewis PW, Lu C, Allis CD, Kieran MW, Ligon KL, Pietsch T, Ellezam B, Albrecht S, Jabado N. Specific detection of methionine 27 mutation in histone 3 variants (H3K27M) in fixed tissue from high - grade astrocytomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128:733-741.
- [17] Nikbakht H, Panditharatna E, Mikael LG, Li R, Gayden T, Osmond M, Ho CY, Kambhampati M, Hwang EI, Faury D, Siu A, Papillon - Cavanagh S, Bechet D, Ligon KL, Ellezam B, Ingram WJ, Stinson C, Moore AS, Warren KE, Karamchandani J, Packer RJ, Jabado N, Majewski J, Nazarian J. Spatial and temporal homogeneity of driver mutations in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11185.
- [18] Huang TY, Piunti A, Lulla RR, Qi J, Horbinski CM, Tomita T, David James C, Shilatfard A, Saratsis AM. Detection of Histone H3 mutations in cerebrospinal fluid - derived tumor DNA from children with diffuse midline glioma [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5:28.
- [19] Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, Caron AA, Jenkins SM, Spears GM, Aranguren DL, Lachance DH, Giannini C. Pleomorphic xanthoastrocytoma: natural history and long - term follow-up[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25:575-586.
- [20] Schmidt Y, Kleinschmidt - DeMasters BK, Aisner DL, Lillehei KO, Damek D. Anaplastic PXA in adult: case series with clinicopathologic and molecular features [J]. *J Neurooncol*, 2013, 111:59-69.
- [21] Tabouret E, Bequet C, Denicolai E, Barrie M, Nanni I, Metellus P, Dufour H, Chinot O, Figarella - Branger D. BRAF mutation and anaplasia may be predictive factors of progression - free survival in adult pleomorphic xanthoastrocytoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41:1685-1690.
- [22] Pietsch T, Wohlers I, Goschik T, Dreschmann V, Denkhaus D, Dorner E, Rahmann S, Klein - Hitpass L. Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95 - RELA fusions leading to pathological activation of the NF -  $\kappa$  B signaling pathway[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127:609-611.
- [23] Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, Weinlich R, Dalton JD, Li Y, Lee R, Tatevossian RG, Phoenix TN, Thiruvankatam R, White E, Tang B, Orisme W, Gupta K, Rusch M, Chen X, Li Y, Nagahawhatte P, Hedlund E, Finkelstein D, Wu G, Shurtleff S, Easton J, Boggs K, Yergeau D, Vadodaria B, Mulder HL, Becksford J, Gupta P, Huether R, Ma J, Song G, Gajjar A, Merchant T, Boop F, Smith AA, Ding L, Lu C, Ochoa K, Zhao D, Fulton RS, Fulton LL, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR, Green DR, Zhang J, Ellison DW, Gilbertson RJ. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- $\kappa$ B signaling in ependymoma[J]. *Nature*, 2014, 506:451-455.
- [24] Brain Neuropathology Study Group, Chinese Society of Pathology, Chinese Medical Association. A summary of related molecular biomarkers and examination methods of 2016 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2017, 46:452-458.[中华医学会病理学分会脑神经病理学组. 2016 世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类中相关分子标志物及其检测方法概述[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46:452-458.]
- [25] Cachia D, Wani K, Penas - Prado M, Olar A, McCutcheon IE, Benjamin RS, Armstrong TS, Gilbert MR, Aldape KD. C11orf95-RELA fusion present in a primary supratentorial ependymoma and recurrent sarcoma[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2015, 32:105-111.
- [26] Wang XF. Histologic spectrum and molecular subgroups of ependymal tumors[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2017, 17:708-716.[王行富. 室管膜肿瘤组织分化谱系及分子分型进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17:708-716.]
- [27] Rodriguez FJ, Perry A, Rosenblum MK, Krawitz S, Cohen KJ, Lin D, Mosier S, Lin MT, Eberhart CG, Burger PC. Disseminated oligodendroglial - like leptomeningeal tumor of childhood: a distinctive clinicopathologic entity [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124:627-641.
- [28] Rodriguez FJ, Schniederjan MJ, Nicolaidis T, Tihan T, Burger PC, Perry A. High rate of concurrent BRAF - KIAA1549 gene fusion and 1p deletion in disseminated oligodendroglia-like leptomeningeal neoplasms (DOLN)[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129:609-610.
- [29] Brain Neuropathology Study Group, Chinese Society of Pathology, Chinese Medical Association. A summary of 2016 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system and partial introduction of embryonal tumours[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2017, 46:449-452.



[中华医学会病理学分会脑神经病理学组. 2016 世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订胚胎性肿瘤部分介绍 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46:449-452.]

[30] Spence T, Perotti C, Sin-Chan P, Picard D, Wu W, Singh A, Anderson C, Blough MD, Gregory Cairncross J, Lafay-Cousin L,

Strother D, Hawkins C, Narendran A, Huang A, Chan JA. A novel C19MC amplified cell line links Lin28/let-7 to mTOR signaling in embryonal tumor with multilayered rosettes [J]. Neuro Oncol, 2014, 16:62-71.

(收稿日期: 2018-04-23)

## · 临床医学图像 ·

### 巨大占位型颅内夹层动脉瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.05.015

#### Giant space-occupying intracranial dissecting aneurysm

HAN Tong

Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: mrbold@163.com)

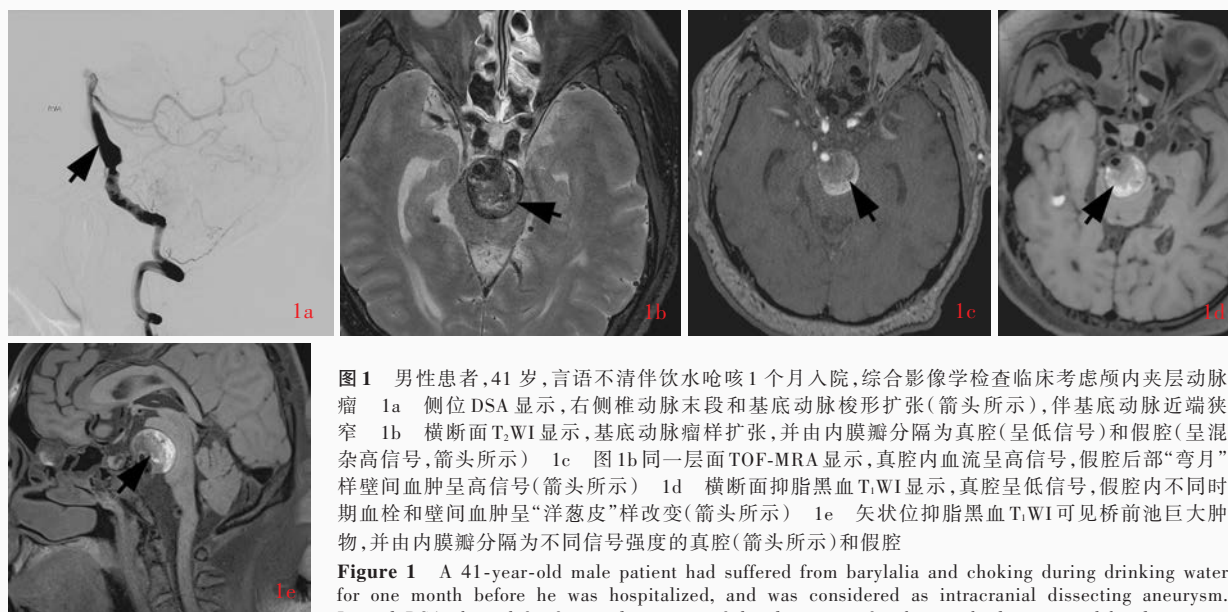


图 1 男性患者, 41 岁, 言语不清伴饮水呛咳 1 个月入院, 综合影像学检查临床考虑颅内夹层动脉瘤 1a 侧位 DSA 显示, 右侧椎动脉末段和基底动脉梭形扩张 (箭头所示), 伴基底动脉近端狭窄 1b 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示, 基底动脉瘤样扩张, 并由内膜瓣分隔为真腔 (呈低信号) 和假腔 (呈混杂高信号, 箭头所示) 1c 图 1b 同一层面 TOF-MRA 显示, 真腔内血流呈高信号, 假腔后部“弯月”样壁间血肿呈高信号 (箭头所示) 1d 横断面抑脂黑血 T<sub>1</sub>WI 显示, 真腔呈低信号, 假腔内不同时期血栓和壁间血肿呈“洋葱皮”样改变 (箭头所示) 1e 矢状位抑脂黑血 T<sub>1</sub>WI 可见桥前池巨大肿物, 并由内膜瓣分隔为不同信号强度的真腔 (箭头所示) 和假腔

**Figure 1** A 41-year-old male patient had suffered from baryllalia and choking during drinking water for one month before he was hospitalized, and was considered as intracranial dissecting aneurysm. Lateral DSA showed fusiform enlargement of distal portion of right vertebral artery and basilar artery, as well as slight stenosis at proximal basilar artery (arrow indicates, Panel 1a). Axial T<sub>2</sub>WI revealed basilar artery ectasia which contained true lumen (low signal) and false lumen (heterogeneous high signal) separated by intimal flap (arrow indicates, Panel 1b). TOF-MRA at the same slice as Panel 1b showed hyperintense true lumen and "crescent" hyperintense intramural hematoma located in the rear of false lumen (arrow indicates, Panel 1c). Axial fat suppression T<sub>1</sub>WI black blood sequence showed hypointense true lumen and "onionskin" appearance composed of thrombosis of different stages and intramural hematoma in false lumen (arrow indicates, Panel 1d). Sagittal fat suppression T<sub>1</sub>WI black blood sequence revealed giant mass in prepontine cistern, and true and false lumens with different intensities divided by intimal flap (arrow indicates, Panel 1e).

颅内动脉夹层外壁向外突起形成瘤样扩张, 称为颅内夹层动脉瘤。临床表现为头痛、缺血性或出血性症状, 体积较大者压迫邻近脑组织或脑神经而引起相应症状。影像学须同时关注管腔和管壁两方面变化, MRI 是重要诊断手段, 其他常用方法还包括 DSA、CTA 和 MRA 等。DSA 可以动态观察颅内夹层动脉瘤的血流方式和管腔构型, 典型征象包括“串珠征”, 即动脉瘤腔不规则或梭形扩张伴或不伴瘤腔近端和 (或) 远端狭窄; “双腔征”, 即不规则狭窄和 (或) 迂曲扩张的管腔 (图 1a), 静脉期可见假腔内对比剂滞留。其局限性是, 颅内夹层动脉瘤伴壁间血肿形成或瘤腔内部分血栓形成时无法显示病变全貌; 管径正常时易漏诊; 管腔狭窄或闭塞时不易与动脉粥样硬化、动脉炎等相鉴别。MRI 特别是高分辨力血管壁成像可以同时提供管腔和管壁信息, 弥补 DSA、CTA 和 MRA 不足, 不仅能够直接显示内膜瓣、真腔和 (或) 假腔、壁间血肿和假腔内机化血栓 (图 1b ~ 1e), 还能够根据动脉外壁不规则“囊袋”样扩张而明确诊断。延长扩张型和巨大占位型颅内夹层动脉瘤好发于椎-基底动脉, 前者病变沿长轴累及基底动脉全长, 管腔扩张迂曲, 管壁内膜下多发夹层样改变, 假腔内广泛血栓形成; 后者壁间血肿巨大, 不同时期血肿层次混杂, 呈“洋葱皮”样改变, 占位效应明显, 邻近脑组织明显受压变形 (图 1d, 1e), 管腔可狭窄、扩张 (图 1a) 或正常。

(天津市环湖医院神经放射科韩彤供稿)