

脑胶质瘤临床诊断与治疗:积于跬步 蓄势超越

杨学军 江涛

【摘要】 脑胶质瘤是临床最为常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,是一种致死性强且预后差的肿瘤。近年来,与脑胶质瘤相关的基础研究、临床诊断与治疗及各种临床试验层出不穷。本文主要对 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第五版可能出现的部分变化进行解读;总结我国脑胶质瘤诊断与治疗指南或规范制定过程中的里程碑事件及存在不足;阐述新型临床试验体系——全球脑胶质瘤母细胞瘤适应性临床创新试验体系(GBM AGILE)对我国精准医疗战略及以科技创新为驱动的医药产业的发展的积极作用。

【关键词】 神经胶质瘤; 整合诊断(非 MeSH 词); 指南; 综述

Clinical diagnosis and treatment of glioma: accumulate small step, ready to surpass

YANG Xue-jun¹, JIANG Tao²

¹Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

²Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: YANG Xue-jun (Email: ydenny@126.com)

【Abstract】 Glioma is the most common primary central nervous system malignancy, which is a fatal and poorly prognostic tumor. Recent years, basic research, clinical diagnosis and treatment as well as various clinical trials related to glioma have been emerged. This article mainly explains the possible changes in the fifth edition of WHO Central Nervous System Tumor Classification and summarizes both the achievements and shortcomings in the development of the glioma diagnosis and treatment standard in China and also elaborates that the Glioblastoma Multiforme Adaptive Global Innovative Learning Environment (GBM AGILE), a new clinical trial system, plays a positive role in the development of the China's precision medical strategy and the pharmaceutical industry driven by scientific and technological innovation.

【Key words】 Glioma; Integrated diagnosis (not in MeSH); Guidelines; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81872063), the National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFC0115603), and the Clinical Medical Research Project of Tianjin Medical University (No. 2018kyle001).

Conflicts of interest: none declared

中枢神经系统肿瘤的诊断与治疗是神经外科领域的皇冠,尤以脑胶质瘤相关知识体系最为庞大且更新最快,也最是需要基础研究成果的推动。因此,多学科诊疗模式(MDT)的必要性在脑胶质瘤的临床实践中得到了最好的诠释。从事脑胶质瘤临床诊断与治疗相关专业人员,包括神经外科、放射

科、肿瘤化疗科、神经影像科、神经病理科、康复医学科等,如果仅从教科书或现有专业书籍中获得脑胶质瘤的流行病学、病因学、分子遗传学、病理学、影像诊断、外科处理、辅助治疗等方面的知识,无疑会落伍,甚至会在相关专业研讨会上不知他人所云。目前,脑胶质瘤的基础研究、临床诊断与治疗以及治疗试验纷纭众多,本文拟梳理脑胶质瘤病理学与分子病理学、诊断与治疗指南和(或)规范、临床试验体系等关键问题。

一、脑胶质瘤的整合诊断

自 1846 年 Virchow 提出“胶质瘤”的概念至今,对胶质瘤的认识已有 170 余年历史^[1-2]。1926 年, Bailey 和 Cushing^[1]依据 Cohnheim 的胚胎残留学说

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81872063);国家重点研发计划项目(项目编号:2018YFC0115603);天津医科大学临床医学研究项目(项目编号:2018kyle001)

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经外科(杨学军); 100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(江涛)

通讯作者:杨学军,Email:ydenny@126.com

尝试对神经上皮肿瘤进行分类。1949 年, Kernohan 和 Mabon^[3]首次提出了脑胶质瘤的病理分级(I~IV 级)。1979 年, Zülch 教授主持出版了第一版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类, 至 2007 年共出版 4 版^[2]。在对胶质瘤病理学认识的漫长历史进程中, 组织学形态一直作为肿瘤分类的基础, 但也显示出诊断重复性差和预后预测不精确的缺点^[4-5]。2016 年, WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版首次在组织学诊断基础上附加分子病理学特征, 尝试对星形细胞和少突胶质细胞起源肿瘤进行整合诊断^[6]。IDH 突变、1p/19q 共缺失、TP53 突变、ATRX 突变、TERT 启动子突变、H3 K27M 突变等关键分子信息作为组织学诊断基础上附加的分子病理学特征逐步为临床医师所熟悉。

为了便于在 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第五版制定之前可以进行充分讨论, 中枢神经系统肿瘤分子信息与分类实践联盟-非 WHO 官方组织 (cIMPACT-NOW) 应需成立, 迄今对弥漫性胶质瘤的整合诊断模式共进行了 4 次重要更新, 为 2020 年预计发布的 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第五版进行铺垫^[7]。2019 年 10 月, 该项工作的重要参与者 Brat 教授到访天津医科大学总医院进行学术交流, 笔者结合自身的临床经验和理解, 对 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第五版可能出现的部分变化进行解读。

1. 弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型 诊断时需满足 4 项条件: 肿瘤呈弥漫性生长、位于中线部位、呈现胶质瘤的组织学改变、存在 H3 K27M 突变。对于不完全符合上述 4 项条件的患者, 即使存在 H3 K27M 突变, 也不能归于这一类型^[8]。位于中线部位的局限性肿瘤(如毛细胞型星形细胞瘤、室管膜瘤)或位于非中线部位的胶质瘤(例如节细胞胶质瘤), 即使具备 H3 K27M 突变的分子病理学特征, 也不能诊断为这一类型。弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型属 WHO IV 级, 但是组织学形态表现为显著的不均一性, 而且影像学也可能无高级别肿瘤的典型强化征象。

2. IDH 突变型弥漫性胶质瘤 若免疫组织化学染色显示胞核 ATRX 表达缺失和(或)TP53 呈广泛强阳性, 则无需 1p/19q 染色体检测即可诊断为弥漫性星形细胞瘤, IDH 突变型(WHO II 级)或间变性星形细胞瘤, IDH 突变型(WHO III 级)^[8]。表明共同具备 IDH 突变、ATRX 突变、TP53 突变等分子病理学特

征即可充分诊断 IDH 突变型较低级别弥漫性星形细胞瘤。

3. 弥漫性星形细胞瘤, IDH 野生型, 具有胶质母细胞瘤的分子特征, WHO IV 级 临床实践中存在影像学和组织学均诊断为较低级别弥漫性星形细胞瘤(WHO II 级或 III 级), 但肿瘤生物学行为和临床结局却相当于胶质母细胞瘤的情况。目前认为, 此类肿瘤具备以下分子病理学特征: IDH 野生型、EGFR 扩增和(或)第 7 号染色体获得和第 10 号染色体缺失(+7/-10)和(或)TERT 启动子突变, 推荐诊断为: 弥漫性星形细胞瘤 IDH 野生型, 具有胶质母细胞瘤分子特征(WHO IV 级)^[9]。该诊断提示临床医师应重视此类患者的治疗和预后。

4. IDH 野生型/H3 野生型儿童弥漫性胶质瘤 根据分子病理学特征可以分为弥漫性胶质瘤伴 MYB 改变(MYB alteration); 弥漫性胶质瘤伴 MYBL1 改变(MYBL1 alteration); 弥漫性胶质瘤伴 FGFR1 TKD 重复(FGFR1 TKD - duplicated); 弥漫性胶质瘤伴 FGFR1 突变(FGFR1 - mutant); 弥漫性胶质瘤伴 BRAF V600E 突变(BRAF V600E-mutant); 弥漫性胶质瘤伴 MAPK 信号通路其他分子改变(other MAPK pathway alteration)。诊断上述肿瘤分型需排除 CDKN2A/B 纯合性缺失, 并结合组织学特征^[10]。临床需强调的是, 儿童弥漫性胶质瘤并非成人的“缩小版”, 不能直接套用成人的治疗方案。上述肿瘤分型各具不同的临床特征, 为针对儿童弥漫性胶质瘤制定精准的治疗方案提供了线索。

5. 少突胶质细胞瘤和间变性少突胶质细胞瘤 诊断时应具备 IDH 突变和 1p/19q 共缺失这两项分子病理学特征^[5]。2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版保留了“少突-星形细胞瘤”的诊断, 这是由于确实存在共同具有星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤组织学特征的肿瘤, 这种组织学形态甚至可以在同一张组织切片上呈现。现已证实, 即使组织学表现为混合性胶质瘤特征, 但分子病理学特征并不混合^[5], 因此, 从分子诊断角度, 少突-星形细胞瘤这种混合性胶质瘤是不存在的。

6. 低级别胶质瘤的高危因素预测 对于弥漫性星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤, 临床常面临一个问题: 预测在相对短的时间内复发和进展为高级别肿瘤的高危因素是什么? 为此, 美国国立综合癌症网(NCCN)指南曾归纳出八点意见: (1) 星形细胞瘤。(2) 年龄 ≥ 40 岁。(3) KPS 评分 < 70 分。(4) 肿瘤直径

≥ 6 cm。(5)肿瘤越过中线。(6)术前存在神经功能障碍。(7)1p/19q 无共缺失。(8)IDH1/2 无突变。近年来,简化为年龄 ≥ 40 岁、肿瘤次全切除这两项重要因素,有时还需考虑肿瘤大小、神经功能障碍、IDH 突变。然而,即使是 IDH 突变型低级别胶质瘤在出现恶性转化危险方面仍有不同,但一直缺乏可靠的分子生物学标志物。研究显示,对于 IDH 突变型星形细胞瘤(WHO II 级或 III 级),具备 CDKN2A/B 杂合性缺失、CDK4 扩增和第 14 号染色体缺失等分子病理学特征的患者生存期明显缩短(23.3 个月对 94.5 个月, $P < 0.001$),提示上述因素为预后不良的高危因素^[11]。

二、脑胶质瘤临床诊断与治疗指南和(或)规范

脑胶质瘤临床诊断与治疗指南制定的活跃期始于胶质母细胞瘤 Stupp 方案为临床所接受并实施。自 2005 年以来,全球多个国家或地区(包括美国、英国、澳大利亚、加拿大、中国等 10 多个国家或地区)首次颁布了脑胶质瘤诊断与治疗指南,这些指南的制定主要依托活跃的学术组织或专注胶质瘤领域的专家群体。在指南的制定过程中贡献较大的学术组织主要包括欧洲神经肿瘤学协会(EANO)、欧洲临床肿瘤学会(ESMO)、NCCN、美国神经外科联盟(AANS)/神经外科医师大会(CNS)等,指南系列颁布且更新较快。其中,NCCN 指南中关于中枢神经系统肿瘤的诊断与治疗部分,每年更新 2~3 次,获得全球临床医师的普遍认可和遵循。

2009 年的《中国中枢神经系统恶性胶质瘤诊断和治疗共识(简化版)》^[12]是我国首个脑胶质瘤诊断与治疗共识,在复旦大学附属华山医院周良辅院士的领导下,主要依托中华医学会神经外科学分会神经肿瘤学组。该共识基于 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版中胶质瘤分级分类标准,首次在胶质母细胞瘤的治疗中强烈推荐放射治疗联合替莫唑胺同步化疗以及替莫唑胺序贯化疗方案。2011 年,依然在周良辅院士的领导下,该共识启动更新,增强循证医学证据,更名为《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012)》^[13]。该指南主要增加了毛细胞型星形细胞瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)、节细胞瘤和节细胞胶质瘤等疾病。由于髓母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤(PNET)从组织学分类角度并不属于胶质瘤,但是作为高级别神经上皮肿瘤,其诊断与治疗亟待规范,故也包括在更新的指南中。最新版的《中国中枢神

经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》^[14]发表于 2016 年,在手术处理中,更新了功能定位和神经功能保护技术,在分子诊断方面呼应了整合诊断的分子学标志物,制定了更为清晰的多学科诊疗模式,并强调“以患者为中心”的诊断与治疗理念。

面对脑胶质瘤是人类难治性肿瘤这一现实,越来越多的医学专业开始关注并参与到脑胶质瘤的诊断与治疗中来,在临床交流中相长共进。脑胶质瘤手术在多模态影像学技术的应用、皮质及皮质下功能定位、术中唤醒等方面对神经外科医师提出了更高的专业要求;放射治疗方面,不仅在专科医院出现神经肿瘤放疗科医师,而且在综合性医院也出现了专业方向明确的从事放射治疗的医师;有些医院甚至还配备了专业的神经肿瘤化疗医师;康复医学参与脑胶质瘤患者的神经功能康复。在脑胶质瘤诊断与治疗成为较活跃的临床医学领域这一背景下,催生出由不同专业学术团体和(或)专家群体制定的具有专业特色的脑胶质瘤诊断与治疗指南或共识:中国脑胶质瘤协作组(CGCG)编写的《唤醒状态下切除脑功能区胶质瘤手术技术指南》2014 版和 2018 版^[15-16]、《成人幕上低级别胶质瘤的手术治疗指南》^[17]、《中国脑胶质瘤分子诊疗指南》^[18]、“CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas”^[19]、中华医学会儿外科学分会神经肿瘤学组编写的《脑干胶质瘤综合诊疗中国专家共识》^[20]、中华医学会放射肿瘤治疗学分会编写的《胶质瘤放疗中国专家共识(2017)》^[21]、中国医师协会脑胶质瘤专业委员会编写的《中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识》^[22]、《胶质瘤多学科诊治(MDT)中国专家共识》^[23]。最新的指南是中国医师协会脑胶质瘤专业委员会和中国抗癫痫协会共同制定的“Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy”^[24]。如果说上述指南或共识仅是针对脑胶质瘤诊断与治疗的专业建议,并非法规意义上的质量标准及医疗规范,而国家卫生健康委员会主持制定并颁布的《脑胶质瘤诊疗规范(2018 年版)》^[25]则是以国家行政命令形式要求各地各级卫生健康委员会遵照执行的。作为 2018 年 12 月在国家卫生健康委员会官方网站公布的 18 项肿瘤诊断与治疗规范之一,该项规范主要涉及星形细胞、少突胶质细胞和室管膜细胞来源的高、低级别胶质瘤的诊断与治疗,分为概述、影像学

诊断、神经病理学与分子病理学诊断、治疗、多学科诊疗模式共五部分内容,该规范必将对提高我国脑胶质瘤的诊断与治疗能力和规范化程度、配合抗肿瘤药物供应保障,以及调整相关政策、保障医疗质量与安全、推进诊断与治疗新技术的应用发挥重要的作用。

归纳起来,我国脑胶质瘤诊断与治疗指南或规范制定过程中的里程碑事件包括:(1)周良辅院士主导的《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》的发布及3版更新。(2)以首都医科大学附属北京天坛医院江涛教授为首的中国脑胶质瘤协作组首次在英文期刊发表的“CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas”,将中国指南推向世界。(3)国家卫生健康委员会首次将《脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)》纳入国家肿瘤诊断与治疗规范系列。(4)中国医师协会脑胶质瘤专业委员会和中国抗癫痫协会合作制定的“Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of diffuse glioma-related epilepsy”,成为全球首个胶质瘤相关癫痫的诊断与治疗指南。尽管成绩卓著,但是必须冷静地看到我们在指南或规范制定中存在的不足和下一步努力方向,诸如,指南所采纳的来自我国的循证医学研究存在证据级别偏低、数量偏少的问题;具有原创意义的临床研究较少;疗效评价标准基本是舶来标准,有“为指南而指南”的苗头或指导性不强。

三、临床试验创新体系

恶性脑胶质瘤特别是胶质母细胞瘤,在未来相当长的时间内仍需标准治疗方案,即手术最大程度切除、放射治疗联合替莫唑胺同步化疗、替莫唑胺序贯化疗和(或)肿瘤治疗电场(TTF)。这是由于继贝伐单抗之后,迄今尚无通过新诊断的或复发的胶质母细胞瘤Ⅲ期临床试验的新型靶向药物、免疫检查点抑制剂或其他抗肿瘤免疫疗法。究其原因,主要是缺乏良好的动物模型、血-脑屏障的阻碍、缺乏简单直接的治疗靶点、参与的信号转导通路过多、空间和时间的异质性、肿瘤干细胞抵抗、复杂的肿瘤微环境(TME)等。

目前,胶质母细胞瘤的临床试验均为标准临床试验,试验组仅接受1种治疗干预,试验方案一旦实施不再修改,试验结果的得出一般需2~7年。与其他系统或器官恶性肿瘤相比,恶性脑胶质瘤特别是胶质母细胞瘤发病率较低,肿瘤组织学形态和分子

病理学特征具有不均一性,极其缺乏新型治疗方法,而现有的临床试验效能较低,因此亟待创新性临床试验体系的支撑。2015年,“全球脑胶质母细胞瘤适应性临床创新试验体系(GBM AGILE)”的设想被提出,150余人参与其中,主要包括临床医师、科研人员、生物统计学家、影像学家、病理学家、政府和企业领导者、患者利益倡导者等,美国癌症研究基金会(NCFR)主席巴素娟女士和受到各国国家癌症研究基金会资助的科学家是重要推动力量。2019年6月,在多年合作的基础上,全球适应性研究联盟(GCAR)正式发起GBM AGILE。

GBM AGILE是针对胶质母细胞瘤进行的无缝推理设计的Ⅱ期/Ⅲ期临床试验体系,是一个双阶段、多臂试验平台,评价治疗方法对患者生存的影响,并在评价完成后脱离试验^[26]。在试验的筛选阶段(第一阶段),首先基于临床亚型与分子亚型采用适应性随机化分组,评价多种治疗方法(包括联合治疗)以确定每个有希望的治疗方法的适应证;然后这些有希望的治疗方法被筛选进入验证阶段(第二阶段),在小队列患者中进行固定随机对照试验,以确定其疗效和适应证。GBM AGILE加速了参与者接受先进治疗方法的进程,而广泛定义的合格标准也能从更多患者中获得信息。无缝推理设计意味着高效的治疗方法在试验过程中能够进展迅速、快速注册、监管审查并进行常规临床护理。不符合验证阶段(第二阶段)标准的有希望的治疗方法在退出试验时,可以通过试验获得的大量数据重新完善生物学标志物的假设,并在试验外再作出其去留的决定^[26]。

GBM AGILE与标准的临床试验具有很大不同。除外共同点:具有共同的创新点,如可增加和减少实验臂、在生物学标志物确定的亚组中进行适应性随机化、在同一试验方案中处理多个假设;GBM AGILE的独特创新之处在于,可由筛选阶段(第一阶段)无缝过渡到验证阶段(第二阶段),以支持注册。作为同时具有广度和创新性的人群来源的试验设计,GBM AGILE将创建一个识别胶质母细胞瘤的有效治疗方法和生物学标志物学习环境,对新诊断的和复发的胶质母细胞瘤患者的临床表现和分子病理学特征进行汇总并纳入统计模型中,有助于整合原本不相关的知识,从而得出何种治疗方案对哪一类患者有效,由此可将成功的试验结果应用于下一例患者。如此可以减少药物研发时间并

大幅度降低成本,即使是没有进入验证阶段(第二阶段)的试验,也可能产生有价值的的数据以完善生物学标志物的假设,并为 GBM AGILE 以外的试验提供更好的决策。而且对新诊断的和复发的胶质母细胞瘤患者全覆盖、持续存在的试验平台结构,可以确保更多患者的参与。GBM AGILE 让临床医师有更多的机会认识这种致死性肿瘤的发生机制并提供更好的治疗选择,试验平台所孕育的合作与创新环境为其他罕见病的新型治疗方法的开发树立了典范^[26]。

2019-2020 年度,GBM AGILE 将首先在美国和澳大利亚启动,随后将在中国以及其他国家开展,以便能够快速招募到大量的胶质母细胞瘤患者。GBM AGILE 的中国合作单位包括首都医科大学附属北京天坛医院、解放军总医院、北京协和医院、复旦大学附属华山医院、四川大学华西医院、天津医科大学总医院、陆军军医大学唐都医院、中山大学肿瘤防治中心。GBM AGILE 合作平台对于我国精准医疗战略的发展是十分有利的契机,进而提高我国在国际新药临床研发标准制定方面的话语权,进一步强化以科技创新驱动的医药产业的发展。

恶性脑胶质瘤的基础研究,无论是脑功能层面,还是肿瘤发生发展和生物学行为方面,均应以提高我们对恶性脑胶质瘤的认识、推动诊断与治疗的进步为目的。我国有许多临床和基础科学工作者正在积极从事这方面的研究工作,但客观而论,高水平及突破性成果不多。我们真诚地倡导我国脑胶质瘤研究能够以真实价值的原创性成果和医学转化为导向,在基础研究和临床诊断与治疗两个层面积于跬步、蓄势超越,使我国的脑胶质瘤事业屹立于世界巅峰。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bailey P, Cushing H. A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis [M]. Philadelphia: London and Montreal, 1926.
- [2] Zhao JZ, Zhou DB. Neurosurgery [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 191-194. [赵继宗, 周定标. 神经外科科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 191-194.]
- [3] Kernohan JW, Mabon RF. A simplified classification of the gliomas [J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1949, 24:71-75.
- [4] van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective [J]. Acta Neuropathol, 2010, 120:297-304.
- [5] Cancer Genome Atlas Research Network; Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, Rheinbay E, Miller CR, Vitucci M, Morozova O, Robertson AG, Nushmehr H, Laird PW, Cherniack AD, Akbani R, Huse JT, Ciriello G, Poisson LM, Barnholtz-Sloan JS, Berger MS, Brennan C, Colen RR, Colman H, Flanders AE, Giannini C, Grifford M, Iavarone A, Jain R, Joseph I, Kim J, Kasaian K, Mikkelsen T, Murray BA, O'Neill BP, Pachter L, Parsons DW, Sougnez C, Sulman EP, Vandenberg SR, Van Meir EG, von Deimling A, Zhang H, Crain D, Lau K, Mallery D, Morris S, Paulauskis J, Penny R, Shelton T, Sherman M, Yena P, Black A, Bowen J, Dicostanzo K, Gastier - Foster J, Leraas KM, Lichtenberg TM, Pierson CR, Ramirez NC, Taylor C, Weaver S, Wise L, Zmuda E, Davidsen T, Demchok JA, Eley G, Ferguson ML, Hutter CM, Mills Shaw KR, Ozenberger BA, Sheth M, Sofia HJ, Tarnuzzer R, Wang Z, Yang L, Zenklusen JC, Ayala B, Baboud J, Chudamani S, Jensen MA, Liu J, Pihl T, Raman R, Wan Y, Wu Y, Ally A, Auman JT, Balasundaram M, Balu S, Baylin SB, Beroukhi R, Bootwalla MS, Bowlby R, Bristow CA, Brooks D, Butterfield Y, Carlsen R, Carter S, Chin L, Chu A, Chuah E, Cibulskis K, Clarke A, Coetzee SG, Dhalla N, Fennell T, Fisher S, Gabriel S, Getz G, Gibbs R, Guin R, Hadjipanayis A, Hayes DN, Hinoue T, Hoadley K, Holt RA, Hoyle AP, Jefferys SR, Jones S, Jones CD, Kucherlapati R, Lai PH, Lander E, Lee S, Lichtenstein L, Ma Y, Maglinte DT, Mahadeshwar HS, Marra MA, Mayo M, Meng S, Meyerson ML, Mieczkowski PA, Moore RA, Mose LE, Mungall AJ, Pantazi A, Parfenov M, Park PJ, Parker JS, Perou CM, Protopopov A, Ren X, Roach J, Sabetod TS, Schein J, Schumacher SE, Seidman JG, Seth S, Shen H, Simons JV, Sipahimalani P, Soloway MG, Song X, Sun H, Tabak B, Tam A, Tan D, Tang J, Thiessen N, Triche T Jr, Van Den Berg DJ, Veluvolu U, Waring S, Weisenberger DJ, Wilkerson MD, Wong T, Wu J, Xi L, Xu AW, Yang L, Zack TI, Zhang J, Aksoy BA, Arachchi H, Benz C, Bernard B, Carlin D, Cho J, DiCara D, Frazer S, Fuller GN, Gao J, Gehlenborg N, Haussler D, Heiman DI, Iype L, Jacobsen A, Ju Z, Katzman S, Kim H, Knijnenburg T, Kreisberg RB, Lawrence MS, Lee W, Leinonen K, Lin P, Ling S, Liu W, Liu Y, Liu Y, Lu Y, Mills G, Ng S, Noble MS, Paull E, Rao A, Reynolds S, Saksena G, Sanborn Z, Sander C, Schultz N, Senbabaoglu Y, Shen R, Shmulevich I, Sinha R, Stuart J, Sumer SO, Sun Y, Tasman N, Taylor BS, Voet D, Weinhold N, Weinstein JN, Yang D, Yoshihara K, Zheng S, Zhang W, Zou L, Abel T, Sadeghi S, Cohen ML, Eschbacher J, Hattab EM, Raghunathan A, Schniederjan MJ, Aziz D, Barnett G, Barrett W, Bigner DD, Boice L, Brewer C, Calatuzzolo C, Campos B, Carlotti CG Jr, Chan TA, Cuppini L, Curley E, Cuzzubbo S, Devine K, DiMeco F, Duell R, Elder JB, Fehrenbach A, Finocchiaro G, Friedman W, Fulop J, Gardner J, Hermes B, Herold-Mende C, Jungk C, Kendler A, Lehman NL, Lipp E, Liu O, Mandt R, McGraw M, McLendon R, McPherson C, Neder L, Nguyen P, Noss A, Nunziata R, Ostrom QT, Palmer C, Perin A, Pollo B, Potapov A, Potapova O, Rathmell WK, Rotin D, Scarpace L, Schilero C, Senecal K, Shimmel K, Shurkhay V, Sifri S, Singh R, Sloan AE, Smolenski K, Staugaitis SM, Steele R, Thorne L, Tirapelli DP, Unterberg A, Vallurupalli M, Wang Y, Warnick R, Williams F, Wolinsky Y, Bell S, Rosenberg M, Stewart C, Huang F, Grimsby JL, Radenbaugh AJ, Zhang J. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas [J]. N Engl J Med, 2015, 372:2481-2498.
- [6] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131:803-820.
- [7] Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, von Deimling A, Wesseling P. cIMPACT-NOW: a practical summary

- of diagnostic points from Round 1 updates[J]. *Brain Pathol*, 2019, 29:469-472.
- [8] Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, Batchelor TT, Cairncross JG, van den Bent M, Wick W, Wesseling P. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135:639-642.
- [9] Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Reifenberger G, Stupp R, von Deimling A, Weller M. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV"[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136:805-810.
- [10] Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, Louis DN. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF V600E mutation [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137:683-687.
- [11] Cimino PJ, Zager M, McFerrin L, Wirsching HG, Bolouri H, Hentschel B4, von Deimling A, Jones D, Reifenberger G, Weller M, Holland EC. Multidimensional scaling of diffuse gliomas: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype discovery[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5:39.
- [12] Oncology Group, Neurosurgery Branch, Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of glioblastoma of central nervous system in China (simplified version)[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89:3028-3030.[中华医学会神经外科分会肿瘤专业组. 中国中枢神经系统恶性胶质瘤诊断和治疗共识(简化版)[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89:3028-3030.]
- [13] Writing Group of "Chinese guidelines for diagnosis and treatment of central nervous system glioma". Chinese guidelines for diagnosis and treatment of central nervous system glioma (2012)[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:2418-2449.[《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012)[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93:2418-2449.]
- [14] Writing Group of Chinese guidelines for diagnosis and treatment of central nervous system glioma. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of central nervous system glioma (2015)[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 93:485-509.[《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 93:485-509.]
- [15] Chinese Glioma Cooperative Group. Surgical guidelines for excision of brain functional areas of glioma in the wake state (2014)[J]. *Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2014, 20:479-485.[中国脑胶质瘤协作组. 唤醒状态下切除脑功能区胶质瘤手术技术指南(2014版)[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 20:479-485.]
- [16] Chinese Glioma Cooperative Group. Surgical guidelines for excision of brain functional areas of glioma in the wake state (2018)[J]. *Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2018, 23:383-388.[中国脑胶质瘤协作组, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 唤醒状态下切除脑功能区胶质瘤手术技术指南(2018版)[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2018, 23:383-388.]
- [17] Chinese Glioma Cooperative Group (CGCG). Guidelines for surgical treatment of low-grade supratentorial gliomas in adults [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2016, 32:652-658.[中国脑胶质瘤协作组(CGCG). 成人幕上低级别胶质瘤的手术治疗指南[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32:652-658.]
- [18] Chinese Glioma Cooperative Group, Chinese Glioma Genome Atlas. Chinese guidelines for molecular diagnosis and treatment of brain glioma[J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2014, 30:435-444.[中国脑胶质瘤协作组, 中国脑胶质瘤基因组图谱计划. 中国脑胶质瘤分子诊疗指南[J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30:435-444.]
- [19] Jiang T, Mao Y, Ma W, Mao Q, You Y, Yang X, Jiang C, Kang C, Li X, Chen L, Qiu X, Wang W, Li W, Yao Y, Li S, Li S, Wu A, Sai K, Bai H, Li G, Chen B, Yao K, Wei X, Liu X, Zhang Z, Dai Y, Lv S, Wang L, Lin Z, Dong J, Xu G, Ma X, Cai J, Zhang W, Wang H, Chen L, Zhang C, Yang P, Yan W, Liu Z, Hu H, Chen J, Liu Y, Yang Y, Wang Z, Wang Z, Wang Y, You G, Han L, Bao Z, Liu Y, Wang Y, Fan X, Liu S, Liu X, Wang Y, Wang Q; Chinese Glioma Cooperative Group (CGCG). CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. *Cancer Lett*, 2016, 375:263-273.
- [20] Oncology Group, Neurosurgery Branch, Chinese Medical Association; Chinese Expert Consensus Writing Committee on Comprehensive Diagnosis and Treatment of Brain Stem Glioma. Consensus of Chinese experts on comprehensive diagnosis and treatment of brain stem glioma[J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2017, 33:217-229.[中华医学会神经外科学分会肿瘤学组, 脑干胶质瘤综合诊疗中国专家共识编写委员会. 脑干胶质瘤综合诊疗中国专家共识[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33:217-229.]
- [21] Radiation Oncology Branch, Chinese Medical Association. Consensus of Chinese experts on glioma radiotherapy (2017)[J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2018, 27:123-131.[中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 胶质瘤放疗中国专家共识(2017)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27:123-131.]
- [22] Brain Glioma Committee, Chinese Medical Doctor Association; Neuro-Tumor Branch of Shanghai Anti-Cancer Association. Consensus of experts on immune and targeted therapy of glioma of central nervous system in China [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98:324-331.[中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 上海市抗癌协会神经肿瘤分会. 中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98:324-331.]
- [23] Brain Glioma Committee, Chinese Medical Doctor Association. Consensus of Chinese experts on multidisciplinary diagnosis and treatment (MDT) of glioma [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2018, 34:113-118.[中国医师协会神经外科医师分会脑胶质瘤专业委员会. 胶质瘤多学科诊治(MDT)中国专家共识[J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 34:113-118.]
- [24] Liang S, Fan X, Zhao M, Shan X, Li W, Ding P, You G, Hong Z, Yang X, Luan G, Ma W, Yang H, You Y, Yang T, Li L, Liao W, Wang L, Wu X, Yu X, Zhang J, Mao Q, Wang Y, Li W, Wang X, Jiang C, Liu X, Qi S, Liu X, Qu Y, Xu J, Wang W, Song Z, Wu J, Liu Z, Chen L, Lin Y, Zhou J, Liu X, Zhang W, Li S, Jiang T. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy[J]. *Cancer Med*, 2019, 8:4527-4535.
- [25] National Health Commission Medical Administration. Diagnosis and treatment of brain glioma (2018)[J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2019, 35:217-239.[国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35:217-239.]
- [26] Alexander BM, Ba S, Berger MS, Berry DA, Cavenee WK, Chang SM, Cloughesy TF, Jiang T, Khasraw M, Li W, Mittman R, Poste GH, Wen PY, WKA Y, Barker AD. Adaptive global innovative learning environment for glioblastoma: GBM AGILE [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24:737-743.

(收稿日期:2019-11-22)