

胶质瘤分子病理检测的临床应用价值

邱天明 程海霞 黄若凡 吴帅 盛晓芳 陈宏 秦智勇 吴劲松

【摘要】 目的 探讨分子病理检测在胶质瘤诊断中的临床价值。方法与结果 分别采用组织病理学,以及全外显子组测序、MGMT 启动子甲基化和 TERT 启动子区突变等分子病理检测方法,同时参照 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版对 3 例手术切除胶质瘤患者进行整合诊断。结果显示,例 1 为胶质瘤切除术后 31 年复发伴瘤卒中,整合诊断为间变性少突胶质细胞瘤, IDH 突变型, 1p/19q 共缺失, 总生存期逾 32 年, 目前仍生存; 例 2 于 6 个月内行两次胶质瘤切除术, 整合诊断为胶质母细胞瘤, IDH 野生型, 总生存期仅 6 个月; 例 3 整合诊断为胶质母细胞瘤, IDH 野生型, 术后辅助放射治疗和替莫唑胺同步化疗, 2 个月后 MRI 提示肿瘤复发迹象, 以多靶点酪氨酸蛋白激酶抑制剂安罗替尼治疗, 2 个月后 MRI 显示病灶明显缩小, 病情逐渐缓解。结论 分子病理检测有助于临床医师对胶质瘤患者的术后整合诊断、预测预后、筛选敏感药物。

【关键词】 神经胶质瘤; 病理学, 分子; 整合诊断(非 MeSH 词)

Clinical value of molecular pathology in glioma

QIU Tian-ming¹, CHENG Hai-xia², HUANG Ruo-fan¹, WU Shuai¹, SHENG Xiao-fang³, CHEN Hong², QIN Zhi-yong¹, WU Jin-song¹

¹Department of Neurosurgery, ²Department of Pathology, ³Department of Radiotherapy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: WU Jin-song (Email: wjsongc@126.com)

【Abstract】 **Objective** To summarize the clinical value of molecular pathology in glioma. **Methods and Results** The clinical course and molecular pathology results of 3 glioma patients were compared. All 3 patients underwent integrated diagnosis according to the WHO 2016 diagnostic criteria. Molecular pathology included whole exome sequencing (WES) and detection of MGMT promoter methylation and TERT promoter mutation. Case 1 had the first surgery 32 years ago, diagnosed with left frontal glioma, only radiotherapy after surgery. The tumor was found recurrent 31 years later. Molecular pathology after reoperation suggested IDH mutation, 1p/19q combined deletion, TERT promoter region mutation, MGMT promoter methylation positive, integration diagnosed as anaplastic oligodendroglioma. The patient had overall survival over 32 years, and was still alive. Case 2 underwent two surgeries within 6 months, molecular pathology suggested IDH wild type, 1p/19q without combined deletion, TERT promoter region mutation, MGMT promoter non-methylation, integration diagnosed as glioblastoma. The overall survival was 6 months. Case 3 was suffered from left temporal giant glioma. Molecular pathology after total tumor removal revealed IDH wild type, 1p/19q without combined deletion, and non-mutation in the TERT promoter region, and MGMT promoter non-methylation. The integration diagnosis was glioblastoma. This patient underwent concurrent chemoradiotherapy after surgery. MRI showed signs of recurrence after 2 months. According to the results of WES, this patient had FGFR3 amplification, and Anrotinib the multi-target tyrosinase inhibitor was used, which was gradually relieved after 2 months. **Conclusions** The molecular pathology of glioma patients can help clinicians to integrate diagnosis, predict the prognosis, and help neurosurgeons to screen drugs.

【Key words】 Glioma; Pathology, molecular; Integrated diagnosis (not in MeSH)

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.010

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院神经外科(邱天明、黄若凡、吴帅、秦智勇、吴劲松), 病理科(程海霞、陈宏), 放疗科(盛晓芳)

通讯作者: 吴劲松, Email: wjsongc@126.com

不同类型的胶质瘤由于分子亚型不同,其分子生物学特征亦有所不同,导致患者预后各异。在 2016 年公布的世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版^[1]中,分子生物学标志物作为胶质瘤的重要诊断依据。随着胶质瘤基础与临床研究的不断进展,以及各种新药和治疗技术的问世,基于胶质瘤患者个体水平的分子病理检测、评价和应用即显得尤为重要,成为胶质瘤精准诊断与治疗的发展方向^[2]。目前,全外显子组测序(WES)在疾病遗传分析和潜在致病基因检测等方面已取得共识并在临床广泛应用^[3-5]。复旦大学附属华山医院神经外科采用全外显子组测序联合部分重要启动子区检测结果,同时结合患者临床病史、组织病理学和分子病理学等信息,参考最新文献,对胶质瘤的生物学信息进行分析与解读,并进行药物或潜在敏感性药物的筛选。本文共报告 3 例不同类型胶质瘤患者的分子病理检测结果,包括全外显子组测序、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化和端粒酶逆转录酶(TERT)启动子区突变,以探讨分子病理检测在胶质瘤整合诊断、预后和制定治疗方案方面的应用价值。

临床资料

例 1 女性患者,64 岁。主因左侧额叶胶质瘤切除术后 31 年突发头痛伴意识障碍,于 2018 年 4 月 3 日入院。患者 31 年前因左侧额叶胶质瘤在外院行肿瘤切除术,病理诊断为星形细胞瘤;术后辅助放射治疗(具体剂量不详),随访期间仅提示肿瘤残留但病情稳定无进展(图 1a~1c),直至此次发病。入院后头部 CT 和 MRI 显示左侧额叶肿瘤伴瘤卒中(图 1d),遂于 2018 年 4 月 11 日行左侧额叶肿瘤切除术。术中为保护神经功能,次全切除肿瘤,少量残留邻近基底节的肿瘤(图 1e),切除的肿瘤组织行病理学检查。组织学形态观察,肿瘤细胞密度较高,呈弥漫性片状分布,胞核呈卵圆形、大小不等,异型性明显,胞质稀少,似有核周空晕,核分裂象可见,伴血管内皮增生;免疫组织化学染色,少突胶质细胞转录因子-2(Olig-2)呈阳性;网状纤维染色呈阴性;但有少部分区域肿瘤细胞呈短梭形束状排列,胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和 Olig-2 呈弱阳性,网状纤维丰富,考虑为肿瘤累及脑膜的增生性反应;上皮膜抗原(EMA)、孕激素受体(PR)、SSTR2a、细胞角蛋白(CK)、结蛋白(Des)呈阴性,Ki-67 抗原标记指

数为 50%。病理诊断:间变性少突胶质细胞瘤(WHO III 级)。分子病理检测,IDH 突变型,1p/19q 共缺失,TERT 启动子区突变,MGMT 启动子甲基化阳性(66.25%)。最终整合诊断为间变性少突胶质细胞瘤,IDH 突变型,1p/19q 共缺失,WHO III 级。依据分子病理提示的 IDH 突变型、1p/19q 共缺失、TERT 启动子区突变,该肿瘤归为三阳性肿瘤(triple positive tumors)^[6],肿瘤突变负荷(TMB)为 97。术后辅助质子调强放射治疗(2 Gy/次、共 30 次,总剂量 60 Gy)和替莫唑胺化疗(连续口服 5 天、间隔 23 天,每 28 天为一疗程)。患者共住院 20 天,出院后随访至术后 3 个月,病情稳定(图 1f)。例 1 患者肿瘤关键驱动基因参见表 1。

例 2 男性患者,49 岁。主诉头痛 1 月余,于 2018 年 5 月 7 日入院。患者 1 个月前无明显诱因出现间断性头部胀痛,无明显加重和缓解因素。入院后头部 MRI 显示左侧颞叶巨大占位性病变(图 2a),于 2018 年 5 月 11 日在 MRI 引导下左侧颞叶肿瘤切除术,手术全切除肿瘤(图 2b),行组织病理学检查。组织学形态观察,呈卵圆核的肿瘤细胞弥漫性或围绕血管密集分布,细胞突起丰富,核分裂象可见,伴血管内皮增生和片状出血、坏死;免疫组织化学染色,GFAP、Olig-2、P53、ATRX、H3K27me3 呈阳性,IDH1、神经元核抗原(NeuN)、H3K27M、CD20 和 CD2 呈阴性,Ki-67 抗原标记指数约为 30%。病理诊断:胶质母细胞瘤(WHO IV 级)。原发灶分子病理检测,IDH 野生型,1p/19q 无共缺失,TERT 启动子区突变,MGMT 启动子甲基化阴性,肿瘤突变负荷为 100。术后辅助替莫唑胺化疗(具体剂量不详),术后 2 个月复查 MRI 显示左侧额叶巨大占位性病变,考虑肿瘤复发(图 2c),于 2018 年 7 月 20 日再次行肿瘤切除术,手术次全切除肿瘤,基底节少量残留(图 2d)。术后病理学检查,免疫组织化学染色 GFAP、Olig-2、P53、ATRX、H3K27me3 呈阳性,IDH1、NeuN、H3K27M、CD34 呈阴性,Ki-67 抗原标记指数约为 10%。病理诊断:胶质母细胞瘤(WHO IV 级)。复发灶分子病理检测,IDH 野生型,1p/19q 无共缺失,TERT 启动子区突变,MGMT 启动子甲基化阴性,肿瘤突变负荷为 144。结合原发灶和复发灶的病理诊断和分子病理诊断结果,最终整合诊断为胶质母细胞瘤,IDH 野生型,WHO IV 级。根据分子病理检测结果,归为单 TERT 突变型肿瘤(TERT mutant tumors)^[6],由于肿瘤位于大脑半球、存在 EGFR 基因

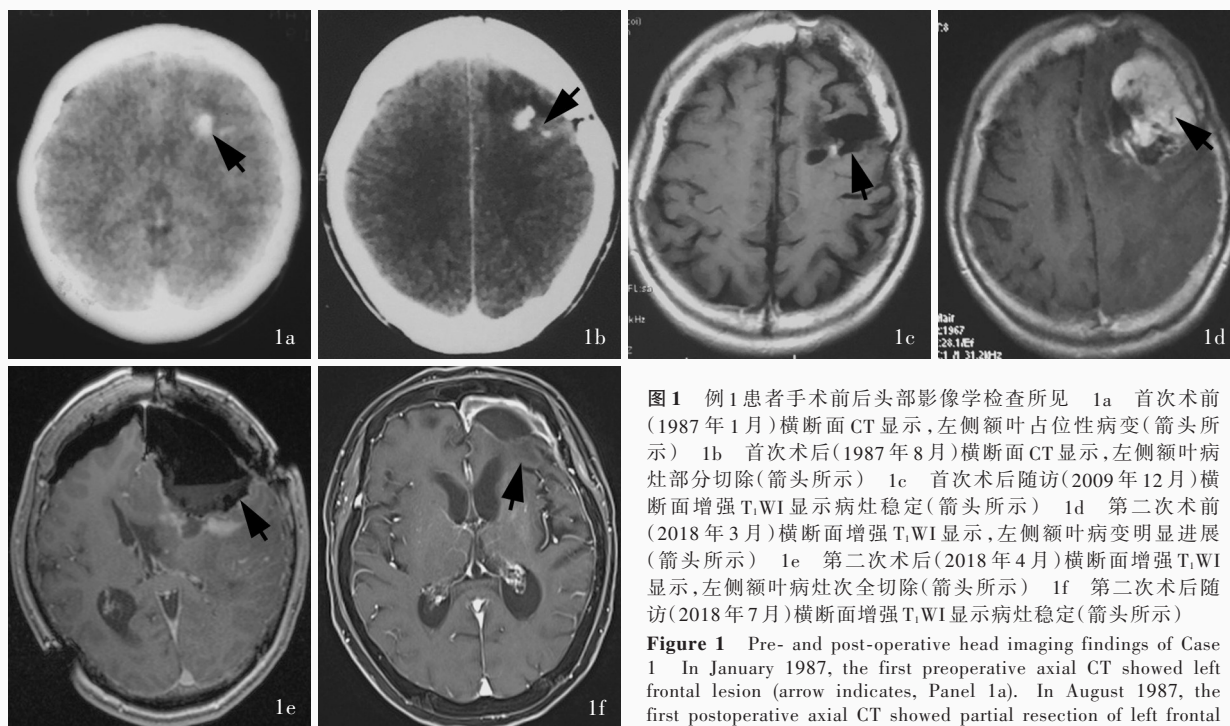


图 1 例 1 患者手术前后头部影像学检查所见 1a 首次术前 (1987 年 1 月) 横断面 CT 显示, 左侧额叶占位性病变 (箭头所示) 1b 首次术后 (1987 年 8 月) 横断面 CT 显示, 左侧额叶病灶部分切除 (箭头所示) 1c 首次术后随访 (2009 年 12 月) 横断面增强 T₁WI 显示病灶稳定 (箭头所示) 1d 第二次术前 (2018 年 3 月) 横断面增强 T₁WI 显示, 左侧额叶病变明显进展 (箭头所示) 1e 第二次术后 (2018 年 4 月) 横断面增强 T₁WI 显示, 左侧额叶病灶次全切除 (箭头所示) 1f 第二次术后随访 (2018 年 7 月) 横断面增强 T₁WI 显示病灶稳定 (箭头所示)

Figure 1 Pre- and post-operative head imaging findings of Case 1 In January 1987, the first preoperative axial CT showed left frontal lesion (arrow indicates, Panel 1a). In August 1987, the first postoperative axial CT showed partial resection of left frontal tumor (arrow indicates, Panel 1b). In December 2009, follow-up axial enhanced T₁WI indicated the lesion was stable (arrow indicates, Panel 1c). In March 2018, axial enhanced T₁WI indicated significant progression of left frontal lesion (arrow indicates, Panel 1d). In April 2018, the second surgery was performed and axial enhanced T₁WI showed subtotal resection of the tumor was achieved (arrow indicates, Panel 1e). In July 2018, axial enhanced T₁WI indicated the tumor was stable (arrow indicates, Panel 1f).

after surgery found that axial enhanced T₁WI indicated the lesion was stable (arrow indicates, Panel 1c). In March 2018, axial enhanced T₁WI indicated significant progression of left frontal lesion (arrow indicates, Panel 1d). In April 2018, the second surgery was performed and axial enhanced T₁WI showed subtotal resection of the tumor was achieved (arrow indicates, Panel 1e). In July 2018, axial enhanced T₁WI indicated the tumor was stable (arrow indicates, Panel 1f).

表 1 例 1 患者肿瘤关键驱动基因

Table 1. Tumor key driver gene of Case 1

突变基因	信号转导通路/ 分子机制	突变位点/ 变异状态	频率/ 拷贝数	匹配上市药物	匹配临床试验	其他临床提示
<i>PIK3CA</i>	PI3K/AKT/mTOR	扩增	3.43	Copanlisib Everolimus Temsirolimus	有	无
<i>PIK3CA</i>	PI3K/AKT/mTOR	p.E545G	43.55%	Copanlisib Everolimus Temsirolimus	有	无
<i>IDH1</i>	IDH1/2	p.R132H	25.71%	无	有	无
<i>TP53</i>	P53	p.H179R	29.63%	无	有	无
<i>ETV1</i>	转录因子	p.P138S	26.32%	无	无	属肿瘤驱动基因, 但突变位点功能未知
<i>NOTCH1</i>	NOTCH 信号转导通路	p.A1720T	29.35%	无	无	属肿瘤驱动基因, 但突变位点功能未知
<i>STAG2</i>	连蛋白复合体	p.N34K	30.00%	无	无	属肿瘤驱动基因, 但突变位点功能未知
<i>TERT</i>	端粒稳定性	c.1-124C>T	37.55%	无	无	属肿瘤驱动基因, 突变为活化突变, 目前尚无可用的临床路径

PI3K, phosphatidylinositol 3-kinases, 磷脂酰肌醇 3-激酶; AKT, serine/threonine kinase, 丝氨酸/苏氨酸激酶; mTOR, mammalian target of rapamycin, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; IDH1/2, isocitrate dehydrogenase 1/2, 异柠檬酸脱氢酶 1/2

扩增、*TERT* 启动子区突变、第 7 号染色体获得, 属于受体酪氨酸激酶 II 型 (RTK II, 经典型) [7]。第二次手术出院后即辅助调强适形放射治疗 (2 Gy/次, 共 27 次, 总剂量 54 Gy) 和替莫唑胺同步化疗 (具体剂量不详), 并于外院尝试肿瘤治疗电场 (TTF) 和免疫治疗 (具体方案与剂量不详)。患者首次住院 21 天、第二次住院 13 天, 出院后随访至第二次术后 4 个

月, 因发生肿瘤脊髓转移而死亡。例 2 患者肿瘤原发灶和复发灶关键驱动基因参见表 2, 3。

例 3 男性患者, 22 岁。主因视物模糊 3 个月, 于 2018 年 6 月 11 日入院。患者 3 个月前无明显诱因逐渐出现视物模糊, 无视力下降、复视、各向眼动异常, 无明显病情加重或缓解因素。入院后头部 MRI 显示左侧颞后部巨大占位性病变 (图 3a), 于

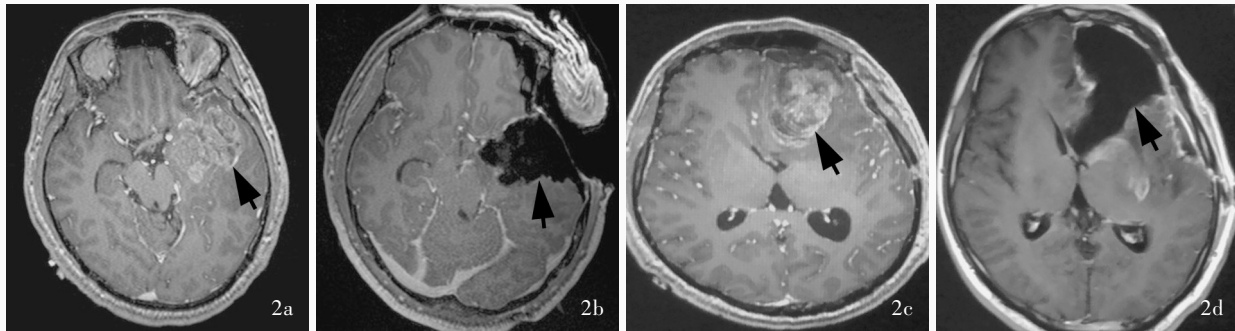


图 2 例 2 患者手术前后头部 MRI 检查所见 2a 首次术前(2018 年 5 月 4 日)横断面增强 T₁WI 显示左侧颞叶肿瘤(箭头所示) 2b 首次术后(2018 年 5 月 11 日)横断面增强 T₁WI 显示肿瘤全切除(箭头所示) 2c 第二次术前(2018 年 7 月 10 日)横断面增强 T₁WI 显示左侧额叶复发肿瘤(箭头所示) 2d 第二次术后(2018 年 7 月 20 日)横断面增强 T₁WI 显示左侧额叶复发肿瘤次全切除(箭头所示)

Figure 2 Pre- and post-operative head imaging findings of Case 2 The first preoperative axial enhanced T₁WI on May 4, 2018 suggested left temporal lobe tumor (arrow indicates, Panel 2a). The first postoperative axial enhanced T₁WI on May 11, 2018 indicated total resection of tumor (arrow indicates, Panel 2b). The second preoperative axial enhanced T₁WI on July 10, 2018 suggested left frontal lobe recurrent tumor (arrow indicates, Panel 2c). The second postoperative axial enhanced T₁WI on July 20, 2018 indicated subtotal resection of left frontal lobe of recurrent tumor (arrow indicates, Panel 2d).

表 2 例 2 患者肿瘤原发灶关键驱动基因

Table 2. Primary tumor key driver gene of Case 2

突变基因	信号转导通路/ 分子机制	突变位点/ 变异状态	频率/拷贝数	匹配上市药物	匹配临床试验	其他临床提示
CCND2	细胞周期	扩增	5.63	Abemaciclib Palbociclib Ribociclib	有	无
CDK4	细胞周期	扩增	6.02	Abemaciclib Palbociclib Ribociclib	有	无
EGFR	ErbB 家族	扩增	6.02	Cetuximab Necitumumab Nimotuzumab Panitumumab	有	EGFR 扩增可能与免疫治疗后肿瘤超进展有关
TP53	P53	p.S241F	91.18%	无	有	无
ATR	DNA 修复	p.R1647H	8.33%	无	无	属肿瘤驱动基因,但突变位点功能未知
SOX2	转录因子	扩增	3.13	无	无	与肿瘤干细胞特征有关
TERT	端粒稳定性	c.1-124C>T	46.79%	无	无	属肿瘤驱动基因,突变为活化突变,目前尚无可用的临床路径

表 3 例 2 患者肿瘤复发灶关键驱动基因

Table 3. Recurrence of tumor key driver gene of Case 2

突变基因	信号转导通路/ 分子机制	突变位点/ 变异状态	频率/拷贝数	匹配上市药物	匹配临床试验	其他临床提示
CDK4	细胞周期	扩增	8.55	Abemaciclib Palbociclib Ribociclib	有	无
EGFR	ErbB 家族	扩增	8.55	Cetuximab Necitumumab Nimotuzumab Panitumumab	有	肺癌、头颈部鳞癌、胶质母细胞瘤和食管癌等肿瘤中 EGFR 扩增可能与免疫治疗后肿瘤超进展有关
肿瘤突变 负荷	新抗原形成	高	无	Atezolizumab Avelumab Durvalumab Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab	无	无
TP53	P53	p.S241F	67.59%	无	有	无
SOX2	转录因子	扩增	3.19	无	有	无

2018 年 6 月 12 日在全身麻醉下行左侧颞后部肿瘤切除术,手术全切除肿瘤并行病理学检查。组织学

形态观察,多形性肿瘤细胞密集分布,胞质突起丰富,核分裂象易见,伴血管内皮增生和假“栅栏”样

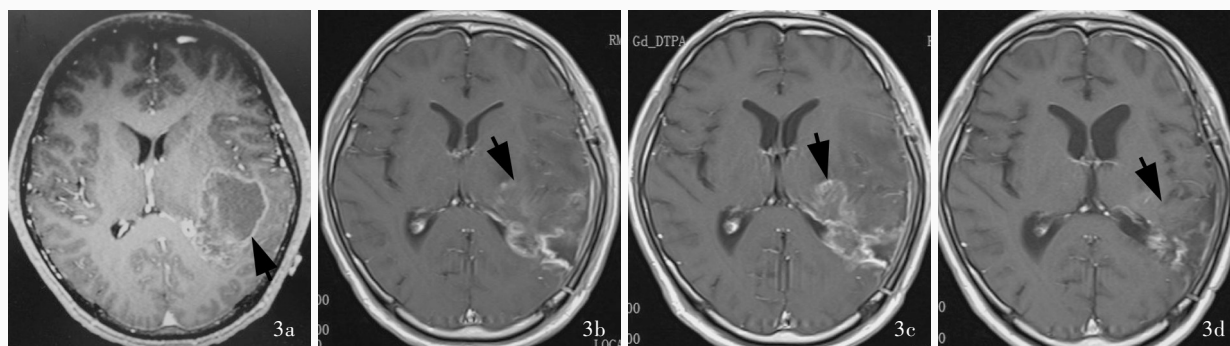


图 3 例 3 患者手术前后头部 MRI 检查所见 3a 术前横断面增强 T₁WI (2018 年 5 月 7 日) 显示左侧颞叶深部肿瘤 (箭头所示) 3b 术后辅助放射治疗后 1 个月 (2018 年 8 月 8 日) 横断面增强 T₁WI 扫描显示肿瘤次全切除 (箭头所示) 3c 放射治疗后 2 个月 (2018 年 9 月 8 日) 横断面增强 T₁WI 提示病灶进展 (箭头所示) 3d 安罗替尼化疗 3 个疗程后 (2018 年 11 月 21 日) 横断面增强 T₁WI 提示病灶明显缩小 (箭头所示)

Figure 3 Pre- and post-operative head imaging findings of Case 3 On May 7, 2018, preoperative axial enhanced T₁WI indicated a deep-sited tumor in left temporal lobe (arrow indicates, Panel 3a). On August 8, 2018, one month after postoperative radiotherapy, axial enhanced T₁WI suggested subtotal resection of tumor (arrow indicates, Panel 3b). On September 8, 2018, 2 months after radiotherapy, axial enhanced T₁WI revealed progression of the lesion (arrow indicates, Panel 3c). On November 21, 2018, after 3 courses of treatment with Anlotinib, axial enhanced T₁WI indicated significant remission of the lesion (arrow indicates, Panel 3d).

表 4 例 3 患者肿瘤关键驱动基因

Table 4. Tumor key driver gene of Case 3

突变基因	信号转导通路/ 分子机制	突变位点/ 变异状态	频率/拷贝数	匹配上市药物	匹配临床试验	其他临床提示
<i>FGFR3</i>	FGFR	扩增	3.20	Anlotinib Lenvatinib Nintedanib Pazopanib Ponatinib	有	无
<i>H3F3A</i>	组蛋白修饰	p.K28M (H3K27M)	31.25%	Belinostat Panobinostat Romidepsin Vorinostat	有	该基因突变与胶质瘤患者预后不良有关
<i>PIK3CA</i>	PI3K/AKT/mTOR	p.E545K	53.06%	Copanlisib Everolimus Temsirolimus	有	无
<i>TP53</i>	P53	p.R306	78.02%	无	有	无
<i>ATM</i>	DNA 修复	p.K92T	41.67%	无	无	属肿瘤驱动基因,但突变位点功能未知
<i>SOX2</i>	转录因子	扩增	3.54	无	无	与肿瘤干细胞特征有关

FGFR, fibroblast growth factor receptor, 纤维母细胞生长因子受体; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinases, 磷脂酰肌醇 3-激酶; AKT, serine/threonine kinase, 丝氨酸/苏氨酸激酶; mTOR, mammalian target of rapamycin, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; IDH1/2, isocitrate dehydrogenase 1/2, 异柠檬酸脱氢酶 1/2

坏死;免疫组织化学染色,GFAP、Olig-2、H3K27M 呈阳性, P53、NeuN、H3K27me3、CD34、IDH1、ATRX 呈阴性, Ki-67 抗原标记指数约 30%。病理诊断:胶质母细胞瘤 (WHO IV 级)。分子病理检测, *IDH* 野生型, 1p/19q 无共缺失, *TERT* 启动子区无突变, *MGMT* 启动子甲基化阴性 (9.52%)。虽然患者同时存在 *H3K27M* 和 *ATRX* 基因突变, 但是由于病灶位于大脑半球, 最终整合诊断为胶质母细胞瘤, *IDH* 野生型, WHO IV 级。根据分子病理检测结果, 归为三阴性肿瘤 (triple negative tumors)^[6], 不属于任何胶质母细胞瘤分型^[2], 同时检测到 *H3K27M* 基因突变, 该基因突变提示胶质瘤的恶性程度较高并且预后不良, 肿

瘤突变负荷为 65。术后即辅助调强适形放射治疗 (2 Gy/次、共 30 次, 总剂量 60 Gy) 联合替莫唑胺同步化疗 (120 mg/d, d1 ~ 42), 放射治疗结束后 30 天采取 Stupp 化疗方案 (替莫唑胺 260 mg/d, d1 ~ 5)。患者共住院 16 天, 药物化疗后 30 天复查 MRI 显示肿瘤进展 (图 3b, 3c), 遂予以多靶点酪氨酸蛋白激酶抑制剂安罗替尼 12 mg/d (d1) 联合替莫唑胺 100 mg/d (d1 ~ 14) 治疗, 每 3 周为一疗程, 连续治疗 3 个疗程后复查 MRI, 增强 T₁WI 和 FLAIR 成像所显示的强化灶、高信号灶均明显缩小 (图 3d)。目前患者病情稳定, 维持原治疗方案, 仍在随访中。例 3 患者肿瘤关键驱动基因参见表 4。

讨 论

近年来,随着分子生物学技术的飞速发展,对胶质瘤的诊断逐步精准化。分子病理检测基于第二代测序技术,能够高通量检测并分析肿瘤组织中的驱动基因突变和治疗靶点,有助于临床医师更精准地进行个体化诊断与治疗,该项检测技术在胶质瘤领域的应用越来越广泛^[4]。

胶质瘤的组织病理学诊断一直占据重要位置,在 2016 年公布的 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版中将分子病理检测作为整合诊断的重要依据,使其优势更为突出:(1)由于肿瘤异质性,手术取材不全或穿刺标本取量不足均可能使所获取的组织标本不具备肿瘤组织的生物学特性。对于这些组织病理学显示恶性程度不高的标本,可能在分子水平能够体现其恶性肿瘤的分子生物学特征,此时有必要考虑施行分子病理检测,以免延误治疗。另有部分患者尽管组织病理学未见少突胶质细胞瘤成分,但存在 *IDH* 突变、1p/19q 共缺失,同样高度提示少突胶质细胞瘤的诊断。本组 3 例患者均为高级别胶质瘤,例 1 为三阳性胶质瘤,例 2 为单 *TERT* 突变型胶质瘤,例 3 为三阴性胶质瘤。(2)组织病理学检测可能由于免疫组织化学染色的不准确性或病理科医师判断的主观性,影响诊断的可靠性,而分子病理检测方法则是基于第二代测序技术,结果更加稳定、可靠。(3)对于组织病理学无法明确肿瘤性质而归为非特指(NOS)的病例,可通过分子病理检测进一步明确诊断^[8]。需指出的是,尽管分子病理检测较组织病理学观察更为客观、准确和意义广泛,但组织病理学仍是肿瘤切除术后不可或缺的检查方法,例如,三阴性胶质瘤的组织病理学特性亦可呈 WHO II ~ IV 级,因此,对胶质瘤进行整合诊断时,组织病理学和分子病理检测需相辅相成,缺一不可。

在整合诊断的基础上,肿瘤分子生物学特性有助于判断预后^[9-10]。本组 3 例患者虽均为高级别胶质瘤,但病程差异较大,例 1 为复发胶质瘤伴瘤卒中,手术次全切除后仍少量残留,但病情一直稳定,回顾病程超过 30 年,进展极为缓慢;例 2 为单 *TERT* 突变型胶质瘤,属于预后最差的亚型^[11],首次术后 2 个月即迅速复发,再次次全切除后迅速发生脊髓转移而死亡,可见其分子生物学特性呈高度恶性,即使经放射治疗、药物化疗、肿瘤电场治疗等方法

联合应用,但患者总生存期(OS)仅为 6 个月;例 3 为三阴性胶质母细胞瘤伴 *H3 K27M* 突变,手术全切除后辅助放射治疗和药物化疗,但病情仍迅速进展,应用靶向药物后症状有所控制,但 FLAIR 成像仍显示肿瘤进展。本组 3 例患者的病情演变过程较好地诠释了分子病理检测对预后的重要判断价值。

分子病理检测通过高通量检测并分析胶质瘤驱动基因突变或治疗靶点,给患者带来生存获益。通过临床生物学信息分析和自身血液标本对照,获得肿瘤特有的基因突变信息,包括免疫治疗信息,如微卫星不稳定性(MSI)、基因错配修复(MMR)、肿瘤突变负荷、免疫耐药等,最终确定突变类型如点突变、插入、缺失、拷贝数变异和染色体层面变异,对指导临床治疗具有重要参考价值^[12]。例如,例 1 患者出现肿瘤复发,由于存在 *PIK3CA* 基因扩增同时突变,可考虑予磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制剂 Copanlisib 或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂依维莫司、替西罗莫司等;例 2 由于 *MGMT* 启动子甲基化呈阴性,对替莫唑胺临床获益较小,但存在表皮生长因子受体(*EGFR*)和细胞周期蛋白依赖性激酶 4(*CDK4*)基因扩增,早期应用 EGFR 单抗类药物或 CDK4/6 抑制剂,患者可能获益;例 3 由于存在纤维母细胞生长因子受体 3(*FGFR3*)扩增,肿瘤复发时予多靶点酪氨酸蛋白激酶抑制剂安罗替尼显示出一定疗效,MRI 增强扫描显示强化灶明显缩小,若后期再度出现肿瘤进展,由于 *PIK3CA* 和 *H3F3A* 基因均为活化突变,提示患者可能对 PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂敏感。因例 3 患者存在 *TP53* 基因失活突变等免疫治疗效果的正向指标,提示免疫治疗有可能使其获益^[13],亦可考虑予细胞程序性死亡蛋白 1(PD1)抗体 Nivolumab、Pembrolizumab 等生物制剂治疗^[14-15]。由于目前用于胶质瘤治疗的新药临床试验越来越多,对于标准治疗效果欠佳的胶质瘤患者也被推荐进入药物临床试验,这些患者的入组和对敏感药物的筛选均依赖分子病理检测结果。值得一提的是,基于分子病理检测后进行的靶向药物治疗或免疫治疗效果评价,以及 MRI 信号判断均是今后值得研究的课题。

本文通过对 3 例典型胶质瘤病例分子病理检测结果的回顾分析,详细阐述了该项技术的临床应用价值,通过生物学信息分析,结合临床病理学进行整合诊断;通过基于最新的循证医学证据进行预后

判断,临床医师需要不断更新最前沿的分子病理学研究^[8,16-18],在临床和基础科学的大背景中,深思熟虑地整合多学科进行紧密合作,才能有助于个体化治疗方案的制定^[19-20]。然而,分子病理检测的前提需对标本、检测方法和数据等进行严格质控^[21],这样才能使胶质瘤患者的临床获益最大化。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Arevalo OJ, Valenzuela R, Esquenazi Y, Rao M, Tran B, Zhu J, Bhattacharjee M, Fonseca P, Doyle N, Riascos RF. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a practical approach for gliomas. Part 1: basic tumor genetics [J]. *Neurographics*, 2017, 7:334-343.
- [3] Ülgen E, Can Ö, Bilguvar K, Oktay Y, Akyerli CB, Danyeli AE, Yakicier MC, Sezerman OU, Pamir MN, Özduvan K. Whole exome sequencing - based analysis to identify DNA damage repair deficiency as a major contributor to gliomagenesis in adult diffuse gliomas [J]. *J Neurosurg*, 2019, 5:1-12.
- [4] Shin H, Sa JK, Bae JS, Koo H, Jin S, Cho HJ, Choi SW, Kyoung JM, Kim JY, Seo YJ, Joung JG, Kim NK, Son DS, Chung J, Lee T, Kong DS, Choi JW, Seol HJ, Lee JI, Suh YL, Park WY, Nam DH. Clinical targeted next - generation sequencing panels for detection of somatic variants in gliomas [J]. *Cancer Res Treat*, 2019. [Epub ahead of print]
- [5] Xu G, Zheng H, Li JY. Next - generation whole exome sequencing of glioblastoma with a primitive neuronal component [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2019, 36:129-134.
- [6] Foote MB, Papadopoulos N, Diaz LA Jr. Genetic classification of gliomas: refining histopathology [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28:9-11.
- [7] Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas-implications for classification and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 434-452.
- [8] Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, Capper D, Figarella-Branger D, Lopes MB, Wick W, van den Bent M. cIMPACT-NOW update 1: not otherwise specified (NOS) and not elsewhere classified (NEC) [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135:481-484.
- [9] Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15:405-417.
- [10] Chan AK, Mao Y, Ng HK. TP53 and histone H3.3 mutations in triple-negative lower-grade gliomas [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375:2206-2208.
- [11] Eckel - Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, Pekmezci M, Rice T, Kosel ML, Smirnov IV, Sarkar G, Caron AA, Kollmeyer TM, Praska CE, Chada AR, Halder C, Hansen HM, McCoy LS, Bracci PM, Marshall R, Zheng S, Reis GF, Pico AR, O'Neill BP, Buckner JC, Giannini C, Huse JT, Perry A, Tihan T, Berger MS, Chang SM, Prados MD, Wiemels J, Wiencke JK, Wrensch MR, Jenkins RB. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:2499-2508.
- [12] Yeane GA, Brat DJ. What every neuropathologist needs to know: update on cIMPACT - NOW [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2019, 78:294-296.
- [13] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377:2500-2501.
- [14] Turajlic S, Litchfield K, Xu H, Rosenthal R, McGranahan N, Reading JL, Wong YNS, Rowan A, Kanu N, Al Bakir M, Chambers T, Salgado R, Savas P, Loi S, Birkbak NJ, Sansregret L, Gore M, Larkin J, Quezada SA, Swanton C. Insertion- and -deletion - derived tumour - specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan - cancer analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18:1009-1021.
- [15] Chen RQ, Liu F, Qiu XY, Chen XQ. The prognostic and therapeutic value of PD - L1 in glioma [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9:1503.
- [16] Ellison DW, Hawkins C, Jones DT, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, Louis DN. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by *MYB*, *MYBL1*, or *FGFR1* alterations or *BRAP*^{v600E} mutation [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137:683-687.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Sanai N. How to build a neurosurgical oncology practice specializing in gliomas [J]. *Neurosurg Clin North Am*, 2019, 30: 129-136.
- [20] Touat M, Idbaih A, Sanson M, Ligon KL. Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28:1457-1472.
- [21] Gates ED, Yang J, Fukumura K, Lin JS, Weinberg JS, Prabhu SS, Long L, Fuentes D, Sulman EP, Huse JT, Schellingerhout D. Spatial distance correlates with genetic distance in diffuse glioma [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:676.

(收稿日期:2019-10-30)