

谈胶质瘤整合诊断实践与热点问题

李海南 李智

【摘要】 自 2016 世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版推行整合诊断模式以来,囿于经济条件和技术水平的差异,胶质瘤的病理诊断仍存在各种困惑和挑战。通过结合自身临床体会,以及对中枢神经系统肿瘤分子信息与分类实践联盟(cIMPACT-NOW)更新 1~4 的理解,浅谈弥漫性星形细胞和少突胶质细胞起源肿瘤、H3 突变型胶质瘤、IDH 野生型/H3 野生型星形细胞肿瘤及儿童胶质瘤的整合诊断实践和热点问题。

【关键词】 神经胶质瘤; 病理学,分子; 整合诊断(非 MeSH 词); 综述

Application and practice of integrated diagnosis of glioma

LI Hai-nan¹, LI Zhi²

¹Department of Pathology, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510510, Guangdong, China

²Department of Pathology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: LI Zhi (Email: lizhi@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 Since the publication of the 2016 WHO of Tumors of the Central Nervous System (hereinafter referred to as 2016 WHO), many pathologists face challenges and confusion in "integrated diagnosis" practices of 2016 WHO due to financial or technical problems. In this review, the authors combines their practice experiences and their understanding of "cIMPACT-NOW update 1-4", and they discuss the hot issues of "integrated diagnosis", including: how to diagnose astrocytoma and oligodendroglioma, how to diagnose glioma with H3 gene mutation, How to diagnose IDH wild-type/H3 wild-type glioma and how to diagnose pediatric glioma. It is hopeful for helping Chinese neuropathologists to have a better understanding of glioma diagnostic terminology.

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

This study was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. 2017A030313779) and Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (No. A2019315).

Conflicts of interest: none declared

2016 年,在世界卫生组织(WHO)公布的中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版(以下简称 2016 版 WHO 分类)中,首次引入以分子遗传学标志为依据的分子分型,打破百余年来完全基于组织形态学分类分型的传统^[1],建立了以组织学分型和分子分型相结合的诊断模式,将神经肿瘤的病理诊断带入“整合诊断(integrated diagnosis)”时代^[2]。整合诊断因其更精准的预后评价优势而受到临床诊断与治

疗的青睐,但推行 3 年来,限于经济和技术因素,许多病理诊断中心尚无实施各种相关分子检测的完善条件,即便完善相关分子检测,也仍有部分病例诊断未能完全归入 2016 版 WHO 分类,临床实践遭遇困惑和挑战。上述问题引发了神经病理学界的热烈讨论,鉴于此,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)多次针对 2016 版 WHO 分类的热点问题提出完善意见。本文拟围绕 cIMPACT-NOW 更新内容,并结合自身临床体会,对部分热点话题进行阐述,以期对临床诊断有所助益。

一、弥漫性星形细胞瘤与少突胶质细胞瘤整合诊断实践与热点

2016 版 WHO 分类的重大变化是对弥漫性星形细胞和少突胶质细胞起源肿瘤引入 IDH 基因信息进

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.12.003

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(项目编号:2017A030313779);广东省医学科学技术研究基金资助项目(项目编号:A2019315)

作者单位:510510 广州,广东三九脑科医院病理科(李海南); 510080 广州,广东省人民医院病理科(李智)

通讯作者:李智,Email:lizhi@mail.sysu.edu.cn

行分类和分子分型,前者可以分为 *IDH* 突变型和 *IDH* 野生型 II ~ IV 级星形细胞起源肿瘤,*IDH* 突变并 1p/19q 共缺失是诊断 II 级和 III 级少突胶质细胞起源肿瘤的必要条件。这种分类分型方法与经典的组织学分类分型相比,能够为临床提供更精确的参考信息。2016 版 WHO 分类提出,对于弥漫性星形细胞和少突胶质细胞起源肿瘤的诊断,检测 *IDH* 基因和 1p/19q 染色体是必须的。以下 3 种情况建议采用组织学分类加“非特指(NOS)”作为后缀修饰:(1)未行 *IDH* 基因和 1p/19q 染色体检测。(2)行 *IDH* 基因和 1p/19q 染色体检测,但检测失败。(3)行 *IDH* 基因和 1p/19q 染色体检测并获得可靠的检测结果,但该结果未能归入 2016 版 WHO 分类特定分型中。

然而,囿于经济条件和技术水平的差异,许多病理诊断中心难以适应这种诊断标准,并在临床实践中遇到诸多诊断困惑。为了解答临床病理工作者在实践中的困惑,cIMPACT-NOW 更新 1 和 2^[3-4] 补充以下意见:(1)弥漫性星形细胞和少突胶质细胞起源肿瘤的“NOS”后缀仅用于“未行必要的分子检测或必要的分子检测失败”这两种情况。(2)在“行 *IDH* 基因和 1p/19q 染色体检测并获得可靠检测结果,但该结果未能归入 2016 版 WHO 分类特定分型”中,建议采用“未定类(NEC)”作为后缀修饰。(3)肯定部分情况可以通过免疫组织化学检测获得可靠的分子分型,无需行分子检测,如①免疫组织化学染色 *IDH1* R132H 突变蛋白呈阳性代表 *IDH* 突变型,无需行 *IDH1/2* 检测。②组织学表现为经典的星形细胞瘤,免疫组织化学检测 *IDH1* R132H 突变蛋白呈阳性且 *ATRX* 表达缺失伴 *p53* 过表达,无需行少突胶质细胞起源肿瘤的 1p/19q 染色体检测即可诊断为弥漫性星形细胞瘤(WHO II 级)或间变性星形细胞瘤(WHO III 级),*IDH* 突变型。③年龄 ≥ 55 岁的胶质母细胞瘤患者,若免疫组织化学染色 *IDH1* R132H 突变蛋白呈阴性,则诊断为 *IDH* 野生型胶质母细胞瘤。*IDH* R132H 突变占 *IDH* 基因突变的 90% ~ 95%^[5-6],故免疫组织化学染色 *IDH1* R132H 突变蛋白呈阴性不能完全代表 *IDH* 野生型,年龄 < 55 岁的胶质母细胞瘤患者仍需进一步行 *IDH1/2* 基因检测以明确诊断。值得注意的是,约有 91% 存在 *IDH2* 基因突变的弥漫性胶质瘤伴 1p/19q 共缺失^[7],属于少突胶质细胞瘤或间变性少突胶质细胞瘤,且多为间变性少突胶质细胞瘤。笔者的临床经验是,对于组织学呈典型少突胶质细胞瘤区域的患者,若

免疫组织化学染色 *IDH1* R132H 突变蛋白表达阴性,无论是否年龄 ≥ 54 岁、组织学级别、其他免疫组织化学标志物表达情况,均建议进一步行 *IDH* 基因和 1p/19q 染色体检测,以排除少突胶质细胞起源肿瘤。

二、*H3* 基因突变型胶质瘤的整合诊断实践与困惑

2016 版 WHO 分类将“弥漫性中线胶质瘤,*H3* K27M 突变型”作为独立的肿瘤类型,只要是伴 *H3* K27M 突变的弥漫性胶质瘤,无论组织学分级均归为 WHO IV 级,这给传统病理诊断带来极大挑战,如毛细胞型星形细胞瘤、节细胞胶质瘤或室管膜瘤等非浸润性神经上皮肿瘤亦可伴 *H3* K27M 突变,但此类肿瘤的预后目前尚不完全清楚。鉴于此,cIMPACT-NOW 更新 2^[6] 对“弥漫性中线胶质瘤,*H3* K27M 突变型”的定义进行解释并提出严格的诊断条件:(1)弥漫性(即浸润性)。(2)中线部位(如丘脑、脑干、脊髓等)。(3)*H3* K27M 突变的胶质瘤。同时指出,*H3* K27M 突变发生于呈局限性生长的神经上皮肿瘤(如毛细胞型星形细胞瘤、节细胞胶质瘤)时,预后有待进一步观察和评价。

迄今对于“弥漫性中线胶质瘤,*H3* K27M 突变”的定义和组织学分级仍存较大争议。尽管 Hochart 等^[8] 报告伴 *H3* K27M 突变的毛细胞型星形细胞瘤患者可长期生存,但根据李智团队既往研究^[9],以及 Kleinschmidt-Demasters 等^[10] 和 Pratt 等^[11] 均发现“纯的”毛细胞型星形细胞瘤或节细胞胶质瘤伴 *H3* K27M 突变临床并非罕见,且认为对于 WHO I 级的局限性神经上皮肿瘤,*H3* K27M 突变是预后较差的预测因子。上述研究结果给临床诊断带来一定困扰。Rodriguez 等^[12] 发现,伴间变特征的毛细胞型星形细胞瘤患者预后较差与 *ATRX* 缺失有关,而与 *H3* K27M 突变无明显关联性。von Bueren 等^[13] 也发现,对于儿童脑干内生性弥漫性胶质瘤患者,无论组织学分级如何,均预后不良,与 *H3* K27M 突变无关联性。根据上述研究结果推测,*H3* K27M 突变是胶质瘤患者预后不良的预测因子,但并非独立因子,其对肿瘤预后的精准判定尚待进一步研究。笔者的临床经验是,应结合影像学、组织学、免疫组织化学、基因检测结果综合判断,对于中线部位弥漫性胶质瘤(WHO II ~ IV 级)伴 *H3* K27M 突变即诊断为弥漫性中线胶质瘤,*H3* K27M 突变型,WHO IV 级;而对于中线部位局限性神经上皮肿瘤伴 *H3* K27M 突

变的诊断需持保守谨慎态度,若影像学提示病灶明显强化伴瘤周水肿等类似高级别胶质瘤的表现,尤其是同时伴 *ATRX* 缺失和 *p53* 突变,倾向诊断高级别病变,至少应提示肿瘤有迅速进展的可能,建议密切随访。

H3 基因突变的胶质瘤主要包括 *H3* K27M 突变和 *H3.3* G34R/V 突变,均好发于儿童或青年,其中, *H3* K27M 突变发生于 *H3F3A* (*H3.3*) 基因或 *HIST1H3B/C* (*H3.1*) 基因,病变几乎均发生在中线部位。值得注意的是, *H3.1* K27M 突变病变均发生在脑桥, *H3.3* K27M 突变病变主要发生在脑干、丘脑、脊髓等中线部位^[14]; *H3.3* G34R/V 突变是发生在儿童大脑半球的高级别胶质瘤,具有独特的临床病理学特征,几乎所有的儿童型高级别胶质瘤伴 *H3.3* G34 突变患者均存在 *TP53* 突变和 *ATRX* 缺失^[15],后者不仅与 *H3* K27M 突变和 *H3.3* G34R/V 突变相关,也与替代性端粒延长相关。Korshunov 等^[16]的研究亦证实上述分子事件在致病性基因中的重要作用。研究显示,存在 *H3.3* G34R/V 突变的胶质瘤 *Olig1/2* 基因座处于高甲基化状态,故 *Olig1/2* 表达量较低^[15-16]。对于 *H3* G34 突变的弥漫性胶质瘤,无论其组织学分级,均呈现高级别胶质瘤的侵袭性生物学行为,但较 *IDH* 野生型胶质母细胞瘤的总生存期略长^[17]。

三、*IDH* 野生型/*H3* K27M 野生型星形细胞肿瘤的整合诊断实践

2016 版 WHO 分类的整合诊断包括组织学分型、分子分型和 WHO 分级三要素。在该分类中,弥漫性星形细胞肿瘤分为 *IDH* 突变型、*IDH* 野生型和 *H3* K27M 突变型(弥漫中线胶质瘤),但临床实践中有部分 *IDH* 野生型、*H3* 野生型弥漫性星形细胞瘤或间变性星形细胞瘤具有与胶质母细胞瘤相似的生物学行为,与其 WHO 分级不符,不利于临床对此类患者的分层管理。cIMPACT-NOW 更新 3^[18] 回顾总结大量研究后指出,具备以下分子特征之一的 *IDH* 野生型弥漫性星形细胞瘤或间变性星形细胞瘤,其生物学行为与胶质母细胞瘤相似:(1)*EGFR* 扩增。(2)第 7 号染色体整体获得并第 10 号染色体整体缺失(+7/-10)。(3)*TERT* 启动子区突变(表 1^[18])。为了更完整地反映肿瘤的组织学特征、分子分型,更好地指导临床对患者的分层管理,建议将此类肿瘤整合诊断为弥漫性星形细胞胶质瘤, *IDH* 野生型,伴胶质母细胞瘤分子病理学特征, WHO IV 级。临床治

表 1 *IDH* 野生型弥漫性星形细胞胶质瘤分层诊断及综合分级^[18]

Table 1. Layered diagnosis and integrated grade for diffuse astrocytic glioma, *IDH*-wild type^[18]

整合诊断	弥漫性星形细胞胶质瘤, <i>IDH</i> 野生型, 伴胶质母细胞瘤分子特征, WHO IV 级
组织学分型	弥漫性星形细胞瘤或间变性星形细胞瘤
分子分型	<i>IDH</i> : 野生型 (<i>IDH1/2</i> , Sanger 测序或 NGS 法) <i>EGFR</i> : 高拷贝数扩增 (FISH 法) 7/10 染色体: 第 7 号染色体整体获得并第 10 号染色体整体缺失 (FISH 或 NGS 法) <i>TERT</i> 启动子区: 突变 (PCR 或 NGS 法)
WHO 分型	整合组织学形态和分子特征归为 WHO IV 级
NGS, next-generation sequencing, 第二代测序技术; FISH, fluorescence in situ hybridization, 荧光原位杂交; PCR, polymerase chain reaction, 聚合酶链反应	

疗方面应予以与胶质母细胞瘤相同的放射治疗联合同步化疗方案。

上述提示肿瘤预后不良的分子特征均基于组织学和相关分子检测为 *IDH* 野生型弥漫性星形细胞瘤或间变性星形细胞瘤, 应注意以下几点:(1)*EGFR* 基因高拷贝数扩增是预测胶质瘤侵袭性强的特异性指标, 罕见于其他生物学行为惰性的胶质瘤^[19]; 此外, *EGFR* 基因低拷贝数扩增不等同于 *EGFR* 基因扩增, *EGFR* 免疫组织化学检测不能充分并特异性地反映 *EGFR* 基因扩增, 因此不能用于指导临床诊断与治疗^[20]。(2)第 7 号染色体整体获得并第 10 号染色体缺失(+7/-10)亦是胶质瘤侵袭性强的指标, 但需排除多形性黄色星形细胞瘤, 后者也可见+7/-10 染色体变异^[19]。(3)*TERT* 启动子区突变常见于 *IDH* 野生型胶质母细胞瘤及具有明显侵袭性行为的 *IDH* 野生型弥漫性星形细胞瘤和间变性星形细胞瘤, 可以作为预后较差的独立预测因子^[21]。但应该强调的是, 大部分少突胶质细胞瘤伴 *TERT* 启动子区突变, 亦有部分其他 *IDH* 野生型神经上皮肿瘤也伴 *TERT* 启动子区突变, 例如多形性黄色星形细胞瘤、室管膜瘤和伴毛细胞特征的间变性胶质瘤等^[19]。因此, *TERT* 启动子区突变作为高侵袭性胶质瘤的预测因子, 须基于组织学诊断为弥漫性星形细胞瘤或间变性星形细胞瘤且相关分子检测证实 *IDH* 野生型和无 1p/19q 共缺失的基础之上。

四、儿童型胶质瘤的整合诊断实践

在 2016 版 WHO 分类公布前, 儿童与成人胶质瘤的组织学诊断原则是一致的, 但在临床实践中二者在生物学行为和预后等存在较大差异, 与二者截

然不同的分子遗传学变异有关:儿童低级别胶质瘤主要与 *MYB* 和 *BRAF* 等丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路相关基因突变有关;儿童高级别胶质瘤主要与 *H3* 基因突变有关,而与 *IDH* 基因、*p53* 基因和 *ATRX* 基因突变等成人常见的分子遗传学变异无关。*IDH* 基因预测肿瘤侵袭性行为并不适用于大多数儿童弥漫性胶质瘤,*IDH* 野生型儿童低级别胶质瘤通常呈现良性、缓慢生长^[22],极少出现恶性转化,预后明显优于成年胶质瘤患者^[23]。此种情况下,WHO II 级或低级别胶质瘤的诊断术语并不能体现肿瘤的异质性,不利于临床对这两类完全不同的肿瘤分类管理。鉴于此,cIMPACT-NOW 更新 4^[24] 建议,通过以下基因改变对 *IDH* 野生型和 *H3* 野生型儿童弥漫性胶质瘤进行分层,从而更好地指导临床管理:(1)弥漫性胶质瘤,伴 *MYB* 基因改变。(2)弥漫性胶质瘤,伴 *MYBL1* 基因改变。(3)弥漫性胶质瘤,伴 *FGFR1 TKD* 重复扩增。(4)弥漫性胶质瘤,伴 *FRFR1* 基因改变。(5)弥漫性胶质瘤,伴 *BRAF V600E* 突变(需排除 *CDKN2A/B* 基因纯合性缺失)。(6)弥漫性胶质瘤,伴其他确切异常激活 MAPK 信号转导通路的基因改变。上述分子遗传学改变主要发生于儿童胶质瘤,偶见于成人胶质瘤,大部分患者伴有癫痫发作。此类肿瘤虽然组织学特征为 WHO II 级,*IDH* 野生型/*H3* 野生型,但均呈现较惰性的生物学行为,尤其是伴 *MYB* 或 *MYBL1* 基因变异的患者,生物学行为类似 WHO I 级。cIMPACT-NOW 建议,在出现更多数据前,暂缓对此类肿瘤进行恶性级别定级,采用“待定(TBD)”后缀修饰。同时建议采纳 2014 年 ISN-Haarlem 指南整合诊断的报告格式:(1)基于组织所有信息特征的整合诊断。(2)组织学分类。(3)WHO 分级。(4)分子特征。如 1 例伴 *MYB* 基因变异的儿童弥漫性胶质瘤的诊断格式:(1)整合诊断为弥漫性胶质瘤。(2)组织学分类,弥漫性胶质瘤。(3)WHO 分级,TBD。(4)分子遗传学信息,*IDH* 野生型,*H3* 野生型,*MYB-PCDHFA1* 基因融合。儿童胶质瘤与成人胶质瘤目前尚无明确的鉴别标准,年龄和分子特征等均是诊断依据。cIMPACT-NOW 认为,对于儿童低级别弥漫性胶质瘤在未进行上述分子检测的情况下,可诊断为弥漫性星形细胞瘤,NOS 或少突胶质细胞瘤,NOS。

五、小结

将组织学特征与分子遗传学特征相结合的综合诊断对临床诊断与治疗及预后评价有指导意义,

无疑较单纯组织学诊断具有更明显的优势。临床实践中遇到组织学分型与分子分型相冲突时应如何处理?组织学分型与分子分型重叠时如何对肿瘤进行分型和描述?cIMPACT-NOW 进行了大量工作并予以系列回答,为临床实践中处理相关问题的方式作出指引。这也对临床神经病理工作提出了更高的要求,因此,病理工作者应熟悉相关诊断术语,根据自身实际情况有层次、分步骤地逐步开展相关分子检测,准确描述胶质瘤的临床病理学特征和遗传学信息,从而为临床诊断与治疗以及预后评价提供精准信息。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Louis DN. WHO classification and grading of tumors of the central nervous system[M]//Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of the tumors of the central nervous system. Lyon: IARC, 2016: 12-13.
- [2] 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 Neuropathologica, 2016, 131:803-820.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, Ide T, Narita Y, Nishikawa R, Ueki K, Saito N. Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients[J]. Cancer Sci, 2012, 103:587-592.
- [6] Arita H, Narita Y, Fukushima S, Tateishi K, Matsushita Y, Yoshida A, Ohno M, Collins VP, Kawahara N, Shibui S, Ichimura K. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss[J]. Acta Neuropathol, 2013, 126:267-276.
- [7] Appay R, Tabouret E, Macagno N, Touat M, Carpentier C, Colin C, Ducray F, Idbaih A, Mokhtari K, Uro-Coste E, Dehais C, Figarella - Branger D; POLA Network. IDH2 mutations are commonly associated with 1p/19q codeletion in diffuse adult gliomas[J]. Neuro Oncol, 2018, 20:716-718.
- [8] Hochart A, Escande F, Rocourt N, Grill J, Koubi-Pick V, Beaujot J, Meignan S, Vinchon M, Maurage CA, Leblond P. Long survival in a child with a mutated K27M-H3.3 pilocytic astrocytoma[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2015, 2:439-443.
- [9] Li HN, Shan CG, Fan CZ, Cheng LN, Wu SG, Liu MT, Jiang GY, Li Z. Clinicopathological characteristics and prognosis of diffuse midline gliomas with histone H3K27M mutation: an analysis of 30 cases[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2019, 48:192-198. [李海南, 山常国, 范冲竹, 成丽娜, 伍世刚, 刘敏婷, 蒋光愉, 李智.

- H3K27M 突变型弥漫性中线胶质瘤 30 例临床病理学特征和预后分析[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48:192-198.]
- [10] Kleinschmidt-Demasters BK, Mulcahy Levy JM. H3 K27M-mutant gliomas in adults vs. children share similar histological features and adverse prognosis[J]. *Clin Neuropathol*, 2018, 37:53-63.
- [11] Pratt D, Natarajan SK, Banda A, Gliannini C, Vats P, Koschmann C, Mody R, Chinnaiyan A, Venneti S. Circumscribed/non-diffuse histology confers a better prognosis in H3K27M-mutant gliomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135:299-301.
- [12] Rodriguez FJ, Brosnan - Cashman JA, Allen SJ, Vizcaino MA, Giannini C, Camelo-Piragua S, Webb M, Matsushita M, Wadhvani N, Tabbarah A, Hamideh D, Jiang L, Chen L, Arvanitis LD, Alnajjar HH, Barber JR, Rodriguez-Velasco A, Orr B, Heaphy CM. Alternative lengthening of telomeres, ATRX loss and h3-k27m mutations in histologically defined pilocytic astrocytoma with anaplasia[J]. *Brain Pathol*, 2019, 29:126-140.
- [13] von Bueren AO, Karremann M, Gielen GH, Benesch M, Fouladi M, van Vuurden DG, van Zanten SEMV, Hoffman LM, Kramm CM. A suggestion to introduce the diagnosis of "diffuse midline glioma of the pons, H3 K27 wildtype (WHO grade IV)" [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136:171-173.
- [14] Castel D, Philippe C, Kergrohen T, Sill M, Merlevede J, Barret E, Puget S, Sainte-Rose C, Kramm CM, Jones C, Varlet P, Pfister SM, Grill J, Jones DTW, Debily MA. Transcriptomic and epigenetic profiling of 'diffuse midline gliomas, H3 K27M - mutant' discriminate two subgroups based on the type of histone H3 mutated and not supratentorial or infratentorial location[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6:117.
- [15] Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, Jones DT, Pfaff E, Jacob K, Sturm D, Fontebasso AM, Quang DA, Tönjes M, Hovestadt V, Albrecht S, Kool M, Nantel A, Konermann C, Lindroth A, Jäger N, Rausch T, Ryzhova M, Korbel JO, Hielscher T, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Ebinger M, Schuhmann MU, Scheurlen W, Pekrun A, Frühwald MC, Roggendorf W, Kramm C, Dürken M, Atkinson J, Lepage P, Montpetit A, Zakrzewska M, Zakrzewski K, Liberski PP, Dong Z, Siegel P, Kulozik AE, Zapotka M, Guha A, Malkin D, Felsberg J, Reifenberger G, von Deimling A, Ichimura K, Collins VP, Witt H, Milde T, Witt O, Zhang C, Castelo-Branco P, Lichter P, Faury D, Tabori U, Plass C, Majewski J, Pfister SM, Jabado N. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma[J]. *Nature*, 2012, 482:226-231.
- [16] Korshunov A, Capper D, Reuss D, Schrimpf D, Ryzhova M, Hovestadt V, Sturm D, Meyer J, Jones C, Zheludkova O, Kumirova E, Golanov A, Kool M, Schüller U, Mittelbronn M, Hasselblatt M, Schittenhelm J, Reifenberger G, Herold-Mende C, Lichter P, von Deimling A, Pfister SM, Jones DT. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:137-146.
- [17] Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, Meyer J, Schrimpf D, Kool M, Northcott PA, Zheludkova O, Milde T, Witt O, Kulozik AE, Reifenberger G, Jabado N, Perry A, Lichter P, von Deimling A, Pfister SM, Jones DT. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers[J]. *Acta Neuropathologica*, 2015, 129:669-678.
- [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, 138:805-810.
- [19] Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, Reifenberger G, Weller M, Hänggi D, Wick W, Herold-Mende C, Westphal M, Brandner S, Pfister SM, Capper D, Sahn F, von Deimling A. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136:793-803.
- [20] Minju L, Young KS, Yeon-Lim S. Genetic alterations of epidermal growth factor receptor in glioblastoma: the usefulness of immunohistochemistry[J]. *Appl Immunohist Molec Morphol*, 2019, 27:589-598.
- [21] Wijnenga MMJ, Dubbink HJ, French PJ, Synhaeve NE, Dinjens WNM, Atmodimedjo PN, Kros JM, Dirven CMF, Vincent AJPE, van den Bent MJ. Molecular and clinical heterogeneity of adult diffuse low-grade IDH wild-type gliomas: assessment of TERT promoter mutation and chromosome 7 and 10 copy number status allows superior prognostic stratification [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134:957-959.
- [22] Smits A, Jakola AS. Clinical presentation, natural history, and prognosis of diffuse low-grade gliomas[J]. *Neurosurg Clin NAM*, 2019, 30:35-42.
- [23] Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, Santiago T, Gupta K, Dalton JD, Tang B, Hauptfear K, PUNCHIHEWA C, Easton J, Mulder H, Boggs K, Shao Y, Rusch M, Becksfors J, Gupta P, Wang S, Lee RP, Brat D, Peter Collins V, Dahiya S, George D, Konomos W, Kurian KM, McFadden K, Serafini LN, Nickols H, Perry A, Shurtleff S, Gajjar A, Boop FA, Klimo PD Jr, Mardis ER, Wilson RK, Baker SJ, Zhang J, Wu G, Downing JR, Tatevossian RG, Ellison DW. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:833-845.
- [24] 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.

(收稿日期: 2019-12-10)