

## · 2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类(第五版)解读 ·

2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类  
(第五版)成人型弥漫性胶质瘤分类解读

王樑 潘亚文 屈延 巩丽

**【摘要】** 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版,简称新版肿瘤分类)首次将弥漫性胶质瘤分为成人型和儿童型两大类,其中成人型分为 3 种类型,即**星形细胞瘤, IDH 突变型; 少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型; 胶质母细胞瘤, IDH 野生型**。为进一步准确理解和应用新版肿瘤分类,本文就成人型弥漫性胶质瘤诊断分类进行解读。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 胶质母细胞瘤; 指南; 世界卫生组织; 成年人; 综述

**Interpretation on adult - type diffuse gliomas in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)**WANG Liang<sup>1</sup>, PAN Ya-wen<sup>2</sup>, QU Yan<sup>1</sup>, GONG Li<sup>3</sup><sup>1</sup>Department of Neurosurgery, <sup>3</sup>Department of Pathology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710038, Shaanxi, China<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: WANG Liang (Email: doctorwangliang@163.com)

**【Abstract】** Recently, the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) was published. It is the first time to divide diffuse gliomas into adult and pediatric types. Adult-type diffuse gliomas include three types: **astrocytoma, IDH-mutant; oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted; glioblastoma, IDH-wildtype**. Now, we review classification and diagnosis of adult-type diffuse gliomas for further accurate understanding and application of new edition tumors classification.

**【Key words】** Glioma; Glioblastoma; Guidelines; World Health Organization; Adult; Review

**Conflicts of interest:** none declared

2021 年 6 月底,世界卫生组织(WHO)发布中枢神经系统(CNS)肿瘤分类(第五版,以下简称新版肿瘤分类)<sup>[1]</sup>,对 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版(以下简称第四版修订版)<sup>[2]</sup>以及既往第一版至第四版肿瘤分类<sup>[3-6]</sup>进行更新及修改。为进一步准确理解和应用新版肿瘤分类,推动我国肿瘤病理诊断的规范化,笔者拟就新版肿瘤分类中成人型弥漫性胶质瘤的分类及诊断进行简要解析。

新版肿瘤分类根据临床和分子病理学特征,首次将主要发生于成人和儿童的弥漫性胶质瘤分为成人型和儿童型弥漫性胶质瘤两大类<sup>[1]</sup>。应特别注

意“主要”一词,这是由于儿童型弥漫性胶质瘤亦有可能发生于成人,尤其是青年,而成人型弥漫性胶质瘤较少发生于儿童。长期以来,神经病理学家一直在考虑这一分组的必要性和可行性,随着弥漫性胶质瘤分子特征和差异逐渐明晰,为将弥漫性胶质瘤分为临床预后和生物学行为均不相同的成人型和儿童型提供充分的证据和条件。

## 一、弥漫性胶质瘤分类的历史沿革

弥漫性胶质瘤的分类主要依据肿瘤细胞形态学特征<sup>[3-6]</sup>。具有星形胶质细胞分化微观特征的肿瘤称为星形细胞瘤,具有少突胶质细胞特征的肿瘤称为少突胶质细胞瘤,如果肿瘤细胞同时呈现星形胶质细胞和少突胶质细胞分化则归为混合型胶质瘤(少突星形胶质细胞瘤)。确定主要分类后,肿瘤组织病理学表型如有丝分裂活性、组织学间变性、微血管增生和坏死等则用于确定肿瘤分级。第

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.09.008

作者单位: 710038 西安,空军军医大学唐都医院神经外科(王樑、屈延),病理科(巩丽); 730030 兰州大学第二医院神经外科(潘亚文)

通讯作者: 王樑, Email: doctorwangliang@163.com

一至四版肿瘤分类均将肿瘤细胞来源作为分类的主要原则<sup>[3-6]</sup>,但是根据肿瘤细胞和组织学形态特征进行分类,不可避免地造成因病理医师主观认识造成的诊断差异,且不同种类的分级标准各异,给临床治疗方案的选择带来很大困扰。第四版修订版在组织学形态诊断的基础上,联合分子表型进行分类,且分子表型在证据级别上优于组织学形态。第四版修订版首次将弥漫性胶质瘤与局限性生长的胶质瘤进行区别分组<sup>[2]</sup>。尽管毛细胞型星形细胞瘤或多形性黄色瘤型星形细胞瘤等局限性生长的胶质瘤与弥漫性星形细胞瘤的组织学来源更为相似,但其分子特征却与弥漫性胶质瘤不尽相同。因此,将来源于星形胶质细胞和少突胶质细胞的所有弥漫性浸润性胶质瘤均集中分为一组<sup>[2]</sup>,其原因不仅是此类肿瘤具有更相近的生长模式和生物学行为,更重要的是存在 *IDH1* 或 *IDH2* 等共同驱动基因突变。新版肿瘤分类延续此分类原则<sup>[1]</sup>,整合诊断一方面从肿瘤起源和启动基因角度提供基于形态学表型和基因型表型的动态分类,另一方面从临床诊疗和预后角度将具有相似生物学标志物的肿瘤分组,从而对生物学行为和基因特征相似的实体予以相似的靶向药物等新疗法。第四版修订版将常见的成人型弥漫性胶质瘤分为 15 个实体<sup>[2]</sup>,分类较多的主要原因是将不同级别的同类肿瘤分为不同的实体,如将间变性星形细胞瘤和星形细胞瘤作为不同的实体,同时增加 NOS 实体,即将未能明确分子分型的实体纳入 NOS。新版肿瘤分类在普遍应用 NOS 和 NEC 的基础上,结合分子信息以及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)更新 1 所述<sup>[7]</sup>,进一步规范二者的应用范畴<sup>[1]</sup>;NOS 表示无法建立组织学形态联合分子水平的整合诊断,提示尚未行分子检测或因技术原因导致的分子检测失败;NEC 表示已成功进行必要的诊断性检查,但是鉴于临床、组织学、免疫组化和(或)遗传特征不匹配,无法做出整合诊断。新版肿瘤分类再次明确分子诊断的地位和价值,将既往肿瘤分类中定义不清的实体例如少突星形胶质细胞瘤、IDH 野生型星形细胞瘤等根据其分子表型分别归入不同类型<sup>[1]</sup>。同时,新版肿瘤分类在不同类型中包含多个等级,但是并不要求每个等级均有不同名称;且各种类型并未列出亚型(例如胶质肉瘤和巨细胞胶质母细胞瘤)<sup>[1]</sup>。结合上述分类原则,新版肿瘤分类将成人型弥漫性胶质瘤分为 3 种类

型,即**星形细胞瘤, IDH 突变型**; **少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型**; **胶质母细胞瘤, IDH 野生型**。

## 二、星形细胞瘤, IDH 突变型

第四版修订版首次明确弥漫性胶质瘤 IDH 突变状态在诊断分类中的重要性<sup>[2]</sup>,为成人型弥漫性胶质瘤的整合诊断分类提供了重要依据。IDH 是弥漫性胶质瘤的重要驱动基因, *IDH1* 突变多发生于密码子 132, *IDH2* 突变多发生于密码子 172, 其中 *IDH R132H* 突变约占所有 IDH 突变的 90%。现有的免疫组化染色均是针对 *IDH R132H* 突变的检测,因此当免疫组化染色呈阴性时,需要进一步行 *IDH1* 和 *IDH2* 测序方可明确 IDH 突变状态<sup>[2]</sup>。第四版修订版将伴 IDH 突变的弥漫性星形细胞瘤分为 3 种类型,并对应相应的 WHO 分级,即**弥漫性星形细胞瘤, IDH 突变型**(WHO II 级); **间变性星形细胞瘤, IDH 突变型**(WHO III 级); **胶质母细胞瘤, IDH 突变型**(WHO IV 级)。IDH 突变型和 IDH 野生型弥漫性星形细胞瘤具有不同的临床和基因特征, IDH 野生型侵袭性更强, 预后更差; IDH 突变型多伴 *ATRX* 和 *P53* 突变<sup>[2]</sup>。此外, 肿瘤中出现的部分分子改变与预后相关<sup>[8]</sup>, 主要包括 *CDKN2A/B* 纯合性缺失、*CDK4* 扩增、*RBI* 突变或纯合性缺失、*PIK3CA* 或 *PIK3R1* 突变、*PDGFRA* 扩增、*MYCN* 扩增、全基因组 DNA 低甲基化水平、基因组不稳定性和第 14 号染色体缺失等。既往研究显示, 预后不良的 IDH 突变型弥漫性星形细胞瘤多存在 *CDKN2A/B* 纯合性缺失和 *CDK4* 扩增, 部分伴全基因组 DNA 低甲基化水平<sup>[9]</sup>。随后证实, *CDKN2A/B* 纯合性缺失是 WHO II ~ III 级 IDH 突变型弥漫性星形细胞瘤预后不良的生物学标志物, 与患者较短的生存期直接相关<sup>[10-11]</sup>。不同 WHO 分级的 IDH 突变型弥漫性星形细胞瘤发生 *CDKN2A/B* 纯合性缺失的概率不同, WHO II 级为 0 ~ 12%, WHO III 级为 6% ~ 20%, WHO IV 级为 16% ~ 34%<sup>[12-13]</sup>。最近有关 IDH 突变型弥漫性星形细胞瘤(WHO II ~ IV 级)预后相关影响因素的研究也证实, *CDKN2A/B* 纯合性缺失与预后不良密切相关, 尤其是伴 *CDKN2A/B* 纯合性缺失的 WHO III 级肿瘤, 其预后与 WHO IV 级肿瘤相似<sup>[14]</sup>。因此, 新版肿瘤分类将 *CDKN2A/B* 纯合性缺失纳入此类肿瘤的分级诊断依据<sup>[1]</sup>。但是由于 *CDK4* 扩增、*RBI* 突变或纯合性缺失等分子变异或基因型改变的特征对预后的影响程度尚未形成一致性意见<sup>[8]</sup>, 新版肿瘤分类并未将

表 1 星形细胞瘤, IDH 突变型的 WHO 分级标准

Table 1. WHO grading criteria for astrocytoma, IDH-mutant

肿瘤类型	WHO 分级标准
星形细胞瘤, IDH 突变型, CNS WHO 2 级	弥漫性、浸润性星形细胞胶质瘤, 具有 IDH1 或 IDH2 突变, 分化良好, 缺乏间变的组织学形态特征。缺乏或仅有低度的有丝分裂活性, 无微血管增生、坏死或 CDKN2A/B 纯合性缺失
星形细胞瘤, IDH 突变型, CNS WHO 3 级	弥漫性、浸润性星形细胞胶质瘤, 具有 IDH1 或 IDH2 突变, 局灶性或散在的间变的组织学形态特征, 有明显的有丝分裂活性, 无血管增生、坏死或 CDKN2A/B 纯合性缺失
星形细胞瘤, IDH 突变型, CNS WHO 4 级	弥漫性、浸润性星形细胞胶质瘤, 具有 IDH1 或 IDH2 突变, 有微血管增生、坏死或 CDKN2A/B 纯合性缺失, 或者同时出现上述多种情况

IDH, isocitrate dehydrogenase, 异柠檬酸脱氢酶; CNS, central nervous system, 中枢神经系统

其纳入肿瘤分类的分级诊断依据。

结合新的分类标准、WHO 分级标准和相关恶性表型的分子生物学标志物特征, 新版肿瘤分类将**星形细胞瘤, IDH 突变型**单独列为一种类型<sup>[1]</sup>, 并根据组织学形态和分子特征分为 3 个级别, 即 CNS WHO 2~4 级。其中, CNS WHO 2 级的**星形细胞瘤, IDH 突变型**主要与第四版修订版中**弥漫性星形细胞瘤, IDH 突变型**相一致, 组织学形态分化良好, 缺乏或仅有低度的有丝分裂活性, 无微血管增生或坏死等间变特征; CNS WHO 3 级的**星形细胞瘤, IDH 突变型**主要与第四版修订版中**间变性星形细胞瘤, IDH 突变型**相一致, 但新版肿瘤分类不再使用“间变”命名肿瘤类型, 表现为局灶性或散在的间变性组织学形态, 有明显的有丝分裂活性, 但缺乏微血管增生或坏死等特征; CNS WHO 4 级的**星形细胞瘤, IDH 突变型**主要与第四版修订版中**胶质母细胞瘤, IDH 突变型**相一致, 组织学形态表现为分化差, 有明显的有丝分裂活性, 且有微血管增生和坏死等特征; 此外, 无论组织学形态表现为何, 一旦出现 CDKN2A/B 纯合性缺失的分子改变, 即可诊断为**弥漫性星形细胞瘤, IDH 突变型, CNS WHO 4 级**(表 1)。应注意新版肿瘤分类不再将 CNS WHO 4 级的有 IDH 突变的星形细胞瘤定义为胶质母细胞瘤, 而是将其定义为**星形细胞瘤, IDH 突变型, CNS WHO 4 级**<sup>[1-2, 8]</sup>。此类肿瘤多数有低级别胶质瘤病史, 与继发性胶质母细胞瘤相一致, 尽管在组织学形态上与 IDH 野生型胶质母细胞瘤相一致, 不仅有明显的核分裂象, 还有显著的微血管增生和坏死特征, 但其预后明显优于 IDH 野生型胶质母细胞瘤。新版肿瘤分类虽将其定义为 CNS WHO 4 级肿瘤, 但考虑其与 IDH 野生型胶质母细胞瘤具有不同的驱动基因和分子特征, 因此不再将其纳入胶质母细胞瘤的范畴。

### 三、少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型

少突胶质细胞瘤是一类预后较好的胶质瘤, 肿瘤呈弥漫性生长, 常见钙化, 胞质透明且呈特异性“煎蛋”样表现; 高级别少突胶质细胞瘤核分裂象易见, 可见血管增生或坏死。有研究显示, 来源于少突胶质细胞的胶质瘤常伴 IDH 突变和 1p/19q 共缺失<sup>[15-16]</sup>, 及同时伴 *CIC*、*FUBP1*、*Notch1* 和 *TERT* 启动子突变<sup>[17-18]</sup>, 而 *CIC* 和 *FUBP1* 作为少突胶质细胞瘤的抑癌基因, 恰好分别定位于染色体 1p 和 19q<sup>[18]</sup>。第四版修订版将少突胶质细胞瘤明确为同时有 IDH 突变和染色体 1p/19q 共缺失的弥漫性胶质瘤<sup>[2]</sup>。新版肿瘤分类沿袭该定义, 无论组织学形态是否表现为少突胶质细胞瘤特征, 弥漫性胶质瘤如果同时存在 IDH 突变和 1p/19q 共缺失, 即可定义为**少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型**<sup>[1]</sup>。根据其组织学形态特征, 将少突胶质细胞瘤分为两个级别: CNS WHO 2 级肿瘤具有良好的分化, 预后良好; CNS WHO 3 级肿瘤具有间变特征。特别指出的是, 此类肿瘤的最高分级是 CNS WHO 3 级, 且即使 CNS WHO 3 级的少突胶质细胞瘤出现微血管增生、坏死、核异型性增加等类似 CNS WHO 4 级肿瘤的组织学形态, 也仅将其列为 CNS WHO 3 级(表 2)。

在既往肿瘤分类中, 将同时存在少突胶质细胞瘤和星形细胞瘤两种成分, 且两种成分比例相当的弥漫性胶质瘤定义为混合型胶质瘤(少突星形胶质细胞瘤)<sup>[3-6]</sup>。然而单纯依靠组织学形态特征辨别少突胶质细胞和星形细胞来源存在很大的主观性, 特别是区分少突胶质细胞和星形细胞比例时尤为困难。此外, 星形细胞瘤一旦出现血管增生或坏死等表现, 即判定为 WHO IV 级的胶质母细胞瘤, 但是少突胶质细胞瘤出现此种表现, 仅判定为 WHO III 级的间变性少突胶质细胞瘤, 因此, 肿瘤组织中出现少

表 2 少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型的 WHO 分级标准

Table 2. WHO grading criteria for oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted

肿瘤类型	WHO 分级标准
少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型, CNS WHO 2 级	弥漫性、浸润性生长, 具有 IDH1 或 IDH2 突变和 1p/19q 共缺失, 常伴 CIC 或 FUBP1 突变, 胞质呈“煎蛋”样, 有“铁丝网”样血管网, 核分裂象可见
少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型, CNS WHO 3 级	弥漫性、浸润性生长, 具有 IDH1 或 IDH2 突变和 1p/19q 共缺失, 常伴 CIC 或 FUBP1 突变, 胞质呈“煎蛋”样, 有“铁丝网”样血管网, 有显著的有丝分裂活性, 可伴血管增生或坏死

IDH, isocitrate dehydrogenase, 异柠檬酸脱氢酶; CNS, central nervous system, 中枢神经系统

突胶质细胞和星形胶质细胞混杂成分, 同时组织学形态表现为血管增生和坏死等时, 分类诊断和分级诊断十分困难。第四版修订版将星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤的分类标准由传统的组织学形态特征代以 IDH 突变状态和 1p/19q 共缺失状态<sup>[2]</sup>。新版肿瘤分类延续这一命名原则, 取消少突星形胶质细胞瘤这一类型, 将所有组织学形态表现为少突星形胶质细胞瘤的弥漫性胶质瘤均通过分子特征进行分类: 一旦出现 IDH 突变联合 1p/19q 共缺失, 无论其组织学形态如何, 均定义为**少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型**; 未出现 1p/19q 共缺失的 IDH 突变型弥漫性胶质瘤, 无论其组织学形态如何, 均定义为**星形细胞瘤, IDH 突变型**<sup>[1-2]</sup>。如果未能有明确的证据进行准确分类, 则根据新版肿瘤分类命名原则定义为 NOS 或 NEC<sup>[1,7]</sup>。

#### 四、胶质母细胞瘤, IDH 野生型

胶质母细胞瘤是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤。1979 年, WHO 中枢神经系统肿瘤分类将胶质母细胞瘤与髓母细胞瘤等一并列入低分化和胚胎来源肿瘤<sup>[3]</sup>。但从临床进展看, 约 10% 的胶质母细胞瘤从低级别或间变性星形细胞瘤转变而来, 即为继发性胶质母细胞瘤, 其余均为直接形成, 即原发性胶质母细胞瘤。研究显示, 有 1/3 的胶质母细胞瘤存在 P53 突变, 与低级别星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤中 P53 突变率十分相似<sup>[4]</sup>, 表明 P53 突变是胶质瘤恶性进程中早期发生的基因变异。结合 P53 突变和 17q 缺失、19q 缺失等多种分子表型在低级别星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤和胶质母细胞瘤的延续变化, 并考虑到胶质母细胞瘤的起源和分子特征, 第二版及其之后的中枢神经系统肿瘤分类将胶质母细胞瘤列入星形细胞瘤中<sup>[4-6]</sup>。

第四版修订版将胶质母细胞瘤分为 IDH 野生型和 IDH 突变型胶质母细胞瘤两种类型<sup>[2]</sup>。IDH 野生型的发病年龄通常 > 55 岁、中位发病年龄 62 岁, 初诊时即表现为胶质母细胞瘤特征, 与原发性胶质

母细胞瘤相一致, 病史较短(平均 4 个月), 预后较差[中位总生存期(OS) < 15 个月]; IDH 突变型常伴较低级别星形细胞瘤病史, 好发于中青年, 中位发病年龄 44 岁, 与继发性胶质母细胞瘤相一致, 病史较长(平均 15 个月), 预后较好(中位总生存期 > 24 个月)<sup>[2]</sup>。尽管二者均具有胶质母细胞瘤的组织学形态, 主要表现为较差的细胞分化, 较高的细胞密度, 有明显的核异型性和活跃的有丝分裂活性以及明显的微血管增生和(或)坏死。但与 IDH 野生型相比, IDH 突变型较少出现 EGFR 扩增(罕见对 35%)、PTEN 突变(罕见对 24%)、TERT 启动子突变(26% 对 72%)等分子表型变化, 更多伴 ATRX 突变(71% 对罕见)、P53 突变(81% 对 27%)等分子表型变化<sup>[2]</sup>, 二者具有不同的分子背景。鉴于 IDH 突变型与 IDH 野生型胶质母细胞瘤具有不同的驱动基因、分子特征以及临床预后, 新版肿瘤分类将 IDH 突变型胶质母细胞瘤纳入为**星形细胞瘤, IDH 突变型, CNS WHO 4 级**<sup>[1]</sup>, 而不再定义为胶质母细胞瘤。

IDH 野生型弥漫性星形细胞瘤根据其组织学形态分为不同级别。部分具有特定的分子表型的成人 IDH 野生型较低级别的弥漫性星形细胞瘤(WHO II ~ III 级), 尽管组织学形态未见血管增生或坏死等表现, 但临床有较高的侵袭性, 生存期等于或略长于 IDH 野生型胶质母细胞瘤<sup>[8]</sup>。这些分子特征包括第 10 号染色体(全染色体、10p 或 10q)缺失, 第 7 号染色体(全染色体、7p 或 7q)获得, TERT 启动子突变, CDKN2A/B 纯合性缺失, 以及大规模、基于微阵列的 DNA 甲基化分析等<sup>[8,19]</sup>。因此, cIMPACT-NOW 更新 3 推荐, WHO II ~ III 级的 IDH 野生型弥漫性星形细胞瘤如果具有 EGFR 扩增、第 7 号染色体获得伴第 10 号染色体缺失、TERT 启动子突变任一分子表型者, 具有与 IDH 野生型胶质母细胞瘤一致的生物学行为, 其生存期较其他 WHO II ~ III 级弥漫性胶质瘤显著缩短, 与 IDH 野生型胶质母细胞瘤类似, 可称为具有分子特征的胶质母细胞瘤<sup>[8]</sup>。基于

表3 胶质母细胞瘤, IDH野生型的WHO分级标准

Table 3. WHO grading criteria for glioblastoma, IDH-wildtype

肿瘤类型	WHO分级标准
胶质母细胞瘤, IDH野生型	弥漫性、浸润性生长, IDH野生, 细胞密度高, 核分裂象常见, 伴血管增生或坏死、 <i>TERT</i> 启动子突变、 <i>EGFR</i> 扩增、第7号染色体伴第10号染色体拷贝数变化等任一表型, 或者多种表型联合出现

IDH, isocitrate dehydrogenase, 异柠檬酸脱氢酶

cIMPACT-NOW更新3, 新版肿瘤分类将此类成人型弥漫性星形细胞瘤纳入**胶质母细胞瘤, IDH野生型, CNS WHO 4级**<sup>[1]</sup>。故**胶质母细胞瘤, IDH野生型**的范畴包括同时具有发生于成人、弥漫性生长、星形细胞肿瘤特征, 并具有血管增生或坏死、*TERT*启动子突变、*EGFR*扩增、第7号染色体伴第10号染色体拷贝数变化之任一分子特征(表3)。但是如果此类肿瘤发生于年龄较小的患者, 应考虑为儿童型弥漫性胶质瘤或其他类型胶质瘤。

**胶质母细胞瘤, IDH野生型**多具有共性的核心信号转导通路, 包括RB、P53、端粒酶逆转录酶(*TERT*)和受体酪氨酸激酶(*RTK*)/肾素-血管紧张素系统(*RAS*)/磷脂酰肌醇3-激酶(*PI3K*)通路等<sup>[20-21]</sup>, 但仍不应将其定义为均一的肿瘤类型。根据**胶质母细胞瘤, IDH野生型**的基因表达谱、DNA甲基化谱、转录谱等分子特征将胶质母细胞瘤分为3种亚型, 每一种亚型均富集特定的分子特征。前神经元型基因表达/*RTK I* /*LGm6* DNA甲基化组, 分子改变为*CDK4*和*PDGFRA*扩增, 最常见于年龄较小的成人; 经典型基因表达/*RTK II* DNA甲基化组, 分子改变为高频率*EGFR*扩增和*CDKN2A/B*纯合性缺失; 间充质/间充质样亚型, 表现为*NFI*缺失和肿瘤相关巨噬细胞浸润增加。绝大多数胶质母细胞瘤均表现为这3种分子亚型, 但多种分子表型常相互共存, 且均与*TERT*启动子突变有关<sup>[9, 22]</sup>。目前, 胶质母细胞瘤的分子分型主要是根据其分子特征, 可为基础研究提供框架, 但临床意义尚不清晰。此外, 胶质母细胞瘤进展过程中, 主要分子亚型还可发生相互转换, 限制现有分子亚型对临床治疗的指导价值<sup>[23]</sup>。

胶质母细胞瘤经常规治疗(外科手术并术后辅以放化疗)后, 其分子表型可发生变化。约10%的胶质母细胞瘤经替莫唑胺化疗后DNA突变显著增加<sup>[24]</sup>, DNA“超突变”现象可能与DNA错配修复(MMR)的基因缺陷以及烷化剂治疗相关<sup>[25]</sup>。研究显示, 肿瘤复发后仅约80%的基因突变和拷贝数变化保持不变<sup>[24, 26]</sup>, 复发肿瘤通常保留原发肿瘤中

*PIK3CA*突变、*TERT*启动子突变和*EGFR*扩增等分子特征, 但是常丢失*PDGFRA*扩增、*EGFR*突变和*EGFRv III*重排等分子特征, 同时复发时还出现*P53*、*EGFR*和*PTEN*突变等现象<sup>[23]</sup>。应注意的是, 如果根据原发肿瘤的基因型分析复发肿瘤, 二者之间的这些分子改变可能影响复发肿瘤临床试验的设计。此外, 肿瘤微环境和非肿瘤细胞类型对胶质母细胞瘤的基因表达和转录类别也有很大的影响。缺氧、免疫细胞浸润以及血管生成类型和程度均可能对胶质母细胞瘤的转录谱造成影响<sup>[27]</sup>。**胶质母细胞瘤, IDH野生型**的驱动基因、核心信号转导通路、分子表型、亚型等尚待进一步研究, 明确不同的分子生物学标志物, 有望为靶向治疗和免疫治疗提供指引和帮助。

#### 五、IDH野生型弥漫性星形细胞瘤

第四版修订版将IDH野生型弥漫性星形细胞瘤分为3种实体, 分别为**弥漫性星形细胞瘤, IDH野生型**; **间变性星形细胞瘤, IDH野生型**; **胶质母细胞瘤, IDH野生型**<sup>[2]</sup>。新版肿瘤分类的**胶质母细胞瘤, IDH野生型**包含既往**胶质母细胞瘤, IDH野生型**的范畴。此外, WHO II~III级的弥漫性星形细胞瘤, 如果伴*EGFR*扩增、第7号染色体获得伴第10号染色体缺失、*TERT*启动子突变任一分子表型, 也将其纳入**胶质母细胞瘤, IDH野生型**的范畴<sup>[1, 19]</sup>, 但此类肿瘤仅占IDH野生型较低级别弥漫性星形细胞瘤的1%<sup>[9]</sup>, 其余IDH野生型弥漫性星形细胞瘤的临床特征和分子特征均不尽一致。第四版修订版已将其位于中线区域, 伴H3 K27M突变的弥漫性胶质瘤定义为**弥漫性中线胶质瘤, WHO IV级**<sup>[2]</sup>, 并在cIMPACT-NOW更新2中明确其诊断要素<sup>[28]</sup>。研究显示, 伴H3 G34突变的弥漫性胶质瘤也具有高级别胶质瘤的生物学行为, 预后与**胶质母细胞瘤, IDH野生型**相当<sup>[29]</sup>。伴H3 K27和H3 G34突变的弥漫性胶质瘤主要发生于儿童和青少年, 同时IDH为野生型。新版肿瘤分类将此类IDH野生型弥漫性胶质瘤列入儿童型弥漫性胶质瘤的范畴<sup>[1]</sup>。新版肿瘤

分类中成人型弥漫性胶质瘤仅包含**胶质母细胞瘤, IDH 野生型, CNS WHO 4 级**, 其余 IDH 野生型弥漫性胶质瘤根据不同的分子特征分别归属于不同的肿瘤类型<sup>[1]</sup>。若未能有明确证据进行准确分类, 则根据新版肿瘤分类命名原则定义为 NOS 或 NEC<sup>[7]</sup>。

#### 六、总结与展望

新版肿瘤分类首次将弥漫性胶质瘤分为成人型和儿童型两大类, 这一诊断分类并非依据肿瘤发病年龄, 而是主要根据分子特征及其在不同年龄段的分布等临床特征。因此, 成人型和儿童型弥漫性胶质瘤并非仅发生于成人和儿童, 成人型弥漫性胶质瘤是成人胶质瘤的主要类型, 很少发生于儿童; 儿童型弥漫性胶质瘤主要发生在儿童, 亦可发生于成人, 尤其是青年<sup>[1]</sup>。

新版肿瘤分类是分子诊断与临床病理学诊断深度整合的进一步实践, 不仅在肿瘤分类中重视分子特征的价值, 在肿瘤分级中也引入分子特征以辅助分级。新版肿瘤分类尤其注重分子分型的决定性作用, 但组织学形态仍是诊断弥漫性胶质瘤的首要条件, 不能单纯依赖分子改变。同时, 新版肿瘤分类仍存在一定争议, 如组织学形态为较低级别, IDH 野生型伴 *TERT* 启动子突变的弥漫性星形细胞瘤, 新版肿瘤分类将其统一划分为胶质母细胞瘤的范畴, 但不同组织学形态级别仍存在不同预后<sup>[30]</sup>, 将此类肿瘤全部纳入胶质母细胞瘤的范畴仍存争议, 尚待深入研究。

新版肿瘤分类进一步丰富分子诊断的方式, 对蛋白组学、基因组学、转录组学、信号转导等全方面进行评估。还有很多新的分子诊断方法可能在辅助分类和分型中发挥作用, 如单细胞测序技术、液体活检技术等。单细胞转录组学研究显示, 胶质母细胞瘤是 3 种分子亚型的混合物, 而非仅存单一类别的细胞<sup>[31]</sup>, 证实了既往多次基因表达谱的研究结果。单细胞 DNA 谱还证实了既往的荧光原位杂交 (FISH) 研究结果, 表明胶质母细胞瘤是含有多个亚克隆的混合体<sup>[32-33]</sup>, 每个亚克隆均表现为不同受体酪氨酸激酶如 *EGFR*、*PDGFRA* 和 *MET* 扩增<sup>[32-35]</sup>。对胶质母细胞瘤样本的单细胞分析显示 4 种细胞形态, 分别为神经祖细胞样 (NPC 样)、少突胶质细胞祖细胞样 (OPC 样)、星形胶质细胞样 (AC 样) 和间充质样 (MES 样)<sup>[36]</sup>。虽然单一肿瘤样本包含上述多种或全部 4 种细胞形态, 但每种细胞形态的相对频率不同, 这与 *CDK4*、*PDGFRA*、*EGFR* 和 *NF1* 变异有

关, 且各种细胞形态之间可相互转变。胶质母细胞瘤的可塑性还受肿瘤微环境和遗传因素的影响<sup>[36]</sup>。液体活检技术也是新型诊断技术, 通过对脑脊液中循环肿瘤 DNA (ctDNA) 测序, 发现约 50% 的胶质瘤患者可获得胶质瘤基因组的部分特征性表现, 并可在某些情况下避免肿瘤组织再次活检<sup>[37]</sup>。随着液体活检技术的进步, 未来血浆 ctDNA 测序也可能是可行的。上述新型的检测技术为进一步揭示胶质瘤异质性和肿瘤发生演变过程提供很好的帮助。

新版肿瘤分类将分子特征相同、预后相近的病理类型重新划分为新的分类, 为今后临床研究选择更为均一的受试者提供充分的条件。整合诊断原则早已开始应用于临床研究, 已发布中期结果的欧洲癌症研究和治疗组织 (EORTC) - 26053 - 22054 (CATNON) 研究所纳入的研究对象为 IDH 突变不伴 1p/19q 共缺失的间变性星形细胞瘤, 此类肿瘤恰好属于**星形细胞瘤, IDH 突变型, CNS WHO 3 级**的范畴<sup>[38]</sup>。正在进行的 EORTC-26081-22086 (CODEL) 研究, 研究对象为 1p/19q 共缺失的高级别和低级别少突胶质细胞瘤, 此类肿瘤恰好是**少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型**的范畴<sup>[39]</sup>。随着对胶质瘤发生发展的进一步深入研究, 新技术新方法的逐步应用, 还可出现更多新的预测预后的生物学标志物, 均有可能成为胶质瘤分子分型的参考, 从而为今后的靶向治疗和免疫治疗提供更多的思路。我们也期待更多的基于新版肿瘤分类的临床研究开展, 为临床实践提供精准指导。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1231-1251.
- [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 Neuropathol*, 2016, 131:803-820.
- [3] Zülch KJ. Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors[J]. *Neuroradiology*, 1980, 19:59-66.
- [4] Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours[J]. *Brain Pathol*, 1993, 3:255-268.
- [5] Gonzales M. The 2000 World Health Organization classification of tumours of the nervous system[J]. *J Clin Neurosci*, 2001, 8:1-3.
- [6] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO

- classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114:97-109.
- [7] 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.
- [8] Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, Holland EC, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters B, Komori T, Kros JM, Louis DN, McLean C, Perry A, Reifenberger G, Sarkar C, Stupp R, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M. cIMPACT - NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139:603-608.
- [9] Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, Salama SR, Murray BA, Morozova O, Newton Y, Radenbaugh A, Pagnotta SM, Anjum S, Wang J, Manyam G, Zoppoli P, Ling S, Rao AA, Grifford M, Cherniack AD, Zhang H, Poisson L, Carloti CG Jr, Tirapelli DP, Rao A, Mikkelsen T, Lau CC, Yung WK, Rabadan R, Huse J, Brat DJ, Lehman NL, Barnholtz-Sloan JS, Zheng S, Hess K, Rao G, Meyerson M, Beroukhi R, Cooper L, Akbani R, Wrensch M, Haussler D, Aldape KD, Laird PW, Gutmann DH, Noushmehr H, Iavarone A, Verhaak RG; TCGA Research Network. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma[J]. *Cell*, 2016, 164:550-563.
- [10] Cimino PJ, Holland EC. Targeted copy number analysis outperforms histologic grading in predicting patient survival for WHO grades II/III IDH-mutant astrocytomas[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21:819-821.
- [11] Reis GF, Pekmezci M, Hansen HM, Rice T, Marshall RE, Molinaro AM, Phillips JJ, Vogel H, Wiencke JK, Wrensch MR, Walsh KM, Perry A. CDKN2A loss is associated with shortened overall survival in lower - grade (World Health Organization Grades II - III) astrocytomas[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74:442-452.
- [12] Appay R, Dehais C, Maurage CA, Alentorn A, Carpentier C, Colin C, Ducray F, Escande F, Idbaih A, Kamoun A, Marie Y, Mokhtari K, Tabouret E, Trabelsi N, Uro-Coste E, Delattre JY, Figarella - Branger D; POLA Network. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21:1519-1528.
- [13] Yang RR, Shi ZF, Zhang ZY, Chan AK, Aibaidula A, Wang WW, Kwan JSH, Poon WS, Chen H, Li WC, Chung NY, Punchedi G, Chu WC, Chan IS, Liu XZ, Mao Y, Li KK, Ng HK. IDH mutant lower grade (WHO Grades II/III) astrocytomas can be stratified for risk by CDKN2A, CDK4 and PDGFRA copy number alterations[J]. *Brain Pathol*, 2020, 30:541-553.
- [14] Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahn F, Koelsche C, Wefers A, Reinhardt A, Huang K, Sievers P, Shimizu H, Nanjo H, Kobayashi Y, Miyake Y, Suzuki T, Adachi JI, Mishima K, Sasaki A, Nishikawa R, Beverunge-Hudler M, Ryzhova M, Absalyamova O, Golanov A, Sinn P, Platten M, Jungk C, Winkler F, Wick A, Hänggi D, Unterberg A, Pfister SM, Jones DTW, van den Bent M, Hegi M, French P, Baumert BG, Stupp R, Gorlia T, Weller M, Capper D, Korshunov A, Herold-Mende C, Wick W, Louis DN, von Deimling A. Novel, improved grading system(s) for IDH - mutant astrocytic gliomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136:153-166.
- [15] Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, Flynn H, Passe S, Felten S, Brown PD, Shaw EG, Buckner JC. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma[J]. *Cancer Res*, 2006, 66:9852-9861.
- [16] Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, Murphy KM. Identification of der (1;19) (q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65:988-994.
- [17] Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas[J]. *Nat Genet*, 2015, 47:458-468.
- [18] Bettgowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, Rodriguez FJ, Cahill DP, McLendon R, Riggins G, Velculescu VE, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Vogelstein B, Bigner D, Yan H, Papadopoulos N, Kinzler KW. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma[J]. *Science*, 2011, 333:1453-1455.
- [19] Fujimoto K, Arita H, Satomi K, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Miyakita Y, Umehara T, Kobayashi K, Tamura K, Tanaka S, Higuchi F, Okita Y, Kanemura Y, Fukai J, Sakamoto D, Uda T, Machida R, Kuchiba A, Maehara T, Nagane M, Nishikawa R, Suzuki H, Shibuya M, Komori T, Narita Y, Ichimura K. TERT promoter mutation status is necessary and sufficient to diagnose IDH - wildtype diffuse astrocytic glioma with molecular features of glioblastoma[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 142:323-338.
- [20] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways[J]. *Nature*, 2008, 455:1061-1068.
- [21] Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettgowda C, Agrawal N, Diaz LA Jr, Friedman AH, Friedman H, Gallia GL, Giovannella BC, Grollman AP, He TC, He Y, Hruban RH, Jallo GI, Mandahl N, Meeker AK, Mertens F, Netto GJ, Rasheed BA, Riggins GJ, Rosenquist TA, Schiffman M, Shih IeM, Theodorescu D, Torbenson MS, Velculescu VE, Wang TL, Wentzensen N, Wood LD, Zhang M, McLendon RE, Bigner DD, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N, Yan H. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:6021-6026.
- [22] Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, Zheng S, Chakravarty D, Sanborn JZ, Berman SH, Beroukhi R, Bernard B, Wu CJ, Genovese G, Shmulevich I, Barnholtz-Sloan J, Zou L, Vegesna R, Shukla SA, Ciriello G, Yung WK, Zhang W, Sougnez C, Mikkelsen T, Aldape K, Bigner DD, Van Meir EG, Prados M, Sloan A, Black KL, Eschbacher J, Finocchiaro G, Friedman W, Andrews DW, Guha A, Iacocca M, O'Neill BP, Foltz G, Myers J, Weisenberger DJ, Penny R, Kucherlapati R, Perou CM, Hayes DN, Gibbs R, Marra M, Mills GB, Lander E, Spellman P, Wilson R, Sander C, Weinstein J, Meyerson M, Gabriel S, Laird PW, Haussler D, Getz G, Chin L; TCGA Research Network. The somatic genomic landscape of glioblastoma[J]. *Cell*, 2013, 155:462-477.
- [23] Vargas López AJ. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro - Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:502-503.
- [24] Draaisma K, Chatziplis A, Taphoorn M, Kerkhof M, Weyerbrock A, Sanson M, Hoeben A, Lukacova S, Lombardi G, Leenstra S, Hanse M, Fleischeuer R, Watts C, McAbee J, Angelopoulos N,

- Gorlia T, Golinopoulos V, Kros JM, Verhaak RGW, Bours V, van den Bent MJ, McDermott U, Robe PA, French PJ. Molecular evolution of *IDH* wild-type glioblastomas treated with standard of care affects survival and design of precision medicine trials: a report from the EORTC 1542 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38:81-99.
- [25] Johnson BE, Mazar T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJM, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma[J]. *Science*, 2014, 343:189-193.
- [26] Barthel FP, Johnson KC, Varn FS, Moskalik AD, Tanner G, Kocakavuk E, Anderson KJ, Abiola O, Aldape K, Alfaro KD, Alpar D, Amin SB, Ashley DM, Bandopadhyay P, Barnholtz-Sloan JS, Beroukhi R, Bock C, Brastianos PK, Brat DJ, Brodbelt AR, Bruns AF, Bulsara KR, Chakrabarty A, Chakravarti A, Chuang JH, Claus EB, Cochran EJ, Connelly J, Costello JF, Finocchiaro G, Fletcher MN, French PJ, Gan HK, Gilbert MR, Gould PV, Grimmer MR, Iavarone A, Ismail A, Jenkinson MD, Khasraw M, Kim H, Kouwenhoven MCM, LaViolette PS, Li M, Lichter P, Ligon KL, Lowman AK, Malta TM, Mazar T, McDonald KL, Molinaro AM, Nam DH, Nayyar N, Ng HK, Ngan CY, Niclou SP, Niers JM, Noushmehr H, Noorbakhsh J, Ormond DR, Park CK, Poisson LM, Rabadan R, Radlwimmer B, Rao G, Reifemberger G, Sa JK, Schuster M, Shaw BL, Short SC, Smitt PAS, Sloan AE, Smits M, Suzuki H, Tabatabai G, Van Meir EG, Watts C, Weller M, Wesseling P, Westerman BA, Widhalm G, Woehrer A, Yung WKA, Zadeh G, Huse JT, De Groot JF, Stead LF, Verhaak RGW; GLASS Consortium. Longitudinal molecular trajectories of diffuse glioma in adults[J]. *Nature*, 2019, 576:112-120.
- [27] Wang Q, Hu B, Hu X, Kim H, Squatrito M, Scarpace L, deCarvalho AC, Lyu S, Li P, Li Y, Barthel F, Cho HJ, Lin YH, Satani N, Martinez-Ledesma E, Zheng S, Chang E, Sauv e CG, Olar A, Lan ZD, Finocchiaro G, Phillips JJ, Berger MS, Gabrusiewicz KR, Wang G, Eskilsson E, Hu J, Mikkelsen T, DePinho RA, Muller F, Heimberger AB, Sulman EP, Nam DH, Verhaak RGW. Tumor evolution of glioma - intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32:42-56.
- [28] 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.
- [29] 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, Sch uller 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.
- [30] Giannini C, Giangaspero F. TERT promoter mutation: is it enough to call a WHO grade II astrocytoma IDH wild-type glioblastoma[J]? *Neuro Oncol*, 2021, 23:865-866.
- [31] Patel AP, Tirosch I, Trombetta JJ, Shalek AK, Gillespie SM, Wakimoto H, Cahill DP, Nahed BV, Curry WT, Martuza RL, Louis DN, Rozenblatt-Rosen O, Suv t ML, Regev A, Bernstein BE. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma[J]. *Science*, 2014, 344:1396-1401.
- [32] Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SG, Touloumis A, Collins VP, Marioni JC, Curtis C, Watts C, Tavar e S. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:4009-4014.
- [33] Francis JM, Zhang CZ, Maire CL, Jung J, Manzo VE, Adalsteinsson VA, Homer H, Haidar S, Blumenstiel B, Pedamallu CS, Ligon AH, Love JC, Meyerson M, Ligon KL. EGFR variant heterogeneity in glioblastoma resolved through single-nucleus sequencing[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4:956-971.
- [34] Snuderl M, Fazlollahi L, Le LP, Nitta M, Zhelyazkova BH, Davidson CJ, Akhavanfard S, Cahill DP, Aldape KD, Betensky RA, Louis DN, Iafra AJ. Mosaic amplification of multiple receptor tyrosine kinase genes in glioblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20:810-817.
- [35] Szerlip NJ, Pedraza A, Chakravarty D, Azim M, McGuire J, Fang Y, Ozawa T, Holland EC, Huse JT, Jhanwar S, Leversha MA, Mikkelsen T, Brennan CW. Intratumoral heterogeneity of receptor tyrosine kinases EGFR and PDGFRA amplification in glioblastoma defines subpopulations with distinct growth factor response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109:3041-3046.
- [36] Nefel C, Laffy J, Filbin MG, Hara T, Shore ME, Rahme GJ, Richman AR, Silverbush D, Shaw ML, Hebert CM, Dewitt J, Gritsch S, Perez EM, Gonzalez Castro LN, Lan X, Druck N, Rodman C, Dionne D, Kaplan A, Bertalan MS, Small J, Pelton K, Becker S, Bonal D, Nguyen QD, Servis RL, Fung JM, Mylvaganam R, Mayr L, Gojo J, Haberler C, Geyerregger R, Czech T, Slavc I, Nahed BV, Curry WT, Carter BS, Wakimoto H, Brastianos PK, Batchelor TT, Stemmer-Rachamimov A, Martinez-Lage M, Frosch MP, Stamenkovic I, Riggi N, Rheinbay E, Monje M, Rozenblatt-Rosen O, Cahill DP, Patel AP, Hunter T, Verma IM, Ligon KL, Louis DN, Regev A, Bernstein BE, Tirosch I, Suv t ML. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma[J]. *Cell*, 2019, 178:835-849.
- [37] Miller AM, Shah RH, Pentsova EI, Pourmaleki M, Briggs S, Distefano N, Zheng Y, Skakodub A, Mehta SA, Campos C, Hsieh WY, Selcuklu SD, Ling L, Meng F, Jing X, Samoila A, Bale TA, Tsui DWY, Grommes C, Viale A, Souweidane MM, Tabar V, Brennan CW, Reiner AS, Rosenblum M, Panageas KS, DeAngelis LM, Young RJ, Berger MF, Mellinghoff IK. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid[J]. *Nature*, 2019, 565:654-658.
- [38] van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Baurain JF, Mason WP, Wheeler H, Chinot OL, Gill S, Griffin M, Rogers L, Taal W, Rud r R, Weller M, McBain C, Reijneveld J, Enting RH, Caparrotti F, Lesimple T, Clenton S, Gijtenbeek A, Lim E, Herrlinger U, Hau P, Dhermain F, de Heer I, Aldape K, Jenkins RB, Dubbink HJ, Kros JM, Wesseling P, Nuyens S, Golinopoulos V, Gorlia T, French P, Baumert BG. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22:813-823.
- [39] Drappatz J, Lieberman F. Chemotherapy of oligodendrogliomas [J]. *Prog Neurol Surg*, 2018, 31:152-161.

(收稿日期: 2021-09-06)

(本文编辑: 袁云)