

· 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)室管膜肿瘤分类解读

潘灏 杨学军 李志勇 黄广龙 漆松涛

【摘要】 2021 年,世界卫生组织(WHO)发布第五版中枢神经系统肿瘤分类(简称新版肿瘤分类),与 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版相比,对室管膜肿瘤进行诸多更新,按解剖部位分类、增加数个新的分子亚型、调整黏液乳头状型室管膜瘤分级、删除室管膜瘤分类等。本文结合近年相关文献,对新版肿瘤分类的更新进行解读,以期加深对室管膜肿瘤的认识,更好地指导临床。

【关键词】 室管膜瘤; 指南; 世界卫生组织; 病理学,分子; 综述

Interpretation on ependymal tumors in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)PAN Hao¹, YANG Xue-jun², LI Zhi-yong³, HUANG Guang-long³, QI Song-tao³¹Department of Neurosurgery, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu, China²Department of Neurosurgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing 102218, China³Department of Neurosurgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

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

【Abstract】 In 2021, the WHO released the Classification Tumors of the Central Nervous System (fifth edition). Compared with the revised version of the fourth edition of the WHO Classification of Tumor of the Central Nervous System in 2016, classification of ependymal tumors has many adjustments. Ependymal tumors are classified according to anatomical sites. Several new molecular subtypes are added. Myxopapillary ependymoma is adjusted to WHO grade 2 instead of grade 1. Definition of the ependymoma is deleted. Combined with the relevant literature in recent years, we interpret the updates in this new edition tumors classification about ependymal tumors in order to deepen the understanding of ependymal tumors and standardize the clinical practice.

【Key words】 Ependymoma; Guidelines; World Health Organization; Pathology, molecular; Review

Conflicts of interest: none declared

室管膜肿瘤的诊断分类随临床研究的进展不断更新。2007 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统(CNS)肿瘤分类(第四版)中,室管膜肿瘤分为室管膜下室管膜瘤(WHO I 级)、黏液乳头状型室管膜瘤(WHO I 级)、室管膜瘤(包括细胞型、乳头状型、

透明细胞型和伸长细胞型,均为 WHO II 级)和间变性室管膜瘤(WHO III 级)。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)中,将室管膜肿瘤分为室管膜下室管膜瘤(WHO I 级)、黏液乳头状型室管膜瘤(WHO I 级)、室管膜瘤(包括 3 种组织学亚型,即乳头状型、透明细胞型和伸长细胞型,均为 WHO II 级)、间变性室管膜瘤(WHO III 级)及室管膜瘤,RELA 融合阳性型(WHO II ~ III 级)。第四版修订版强调,儿童发生的黏液乳头状型室管膜瘤虽属 WHO I 级,但侵袭性较强,且无法全切除的患儿预后较差。同时,由于细胞型室

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.09.011

作者单位:210002 南京大学医学院附属金陵医院 东部战区总医院神经外科(潘灏);102218 清华大学附属北京清华长庚医院神经外科(杨学军);510515 广州,南方医科大学南方医院神经外科(李志勇,黄广龙,漆松涛)

通讯作者:杨学军,Email:ydenny@126.com

表 1 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)室管膜肿瘤分类

Table 1. Classification of ependymal tumors in 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)

英文名称	中文名称	CNS WHO 分级
Ependymal tumors	室管膜肿瘤	
Supratentorial ependymoma	幕上室管膜瘤	2~3 级
Supratentorial ependymoma, <i>ZFTA</i> fusion-positive	幕上室管膜瘤, <i>ZFTA</i> 融合阳性型	2~3 级
Supratentorial ependymoma, <i>YAPI</i> fusion-positive	幕上室管膜瘤, <i>YAPI</i> 融合阳性型	2~3 级
Posterior fossa ependymoma	后颅窝室管膜瘤	2~3 级
Posterior fossa ependymoma, group PFA	后颅窝室管膜瘤, PFA 组	2~3 级
Posterior fossa ependymoma, group PFB	后颅窝室管膜瘤, PFB 组	2~3 级
Spinal ependymoma	脊髓室管膜瘤	2~3 级
Spinal ependymoma, <i>MYCN</i> -amplified	脊髓室管膜瘤, <i>MYCN</i> 扩增型	2~3 级
Myxopapillary ependymoma	黏液乳头状室管膜瘤	2 级
Subependymoma	室管膜下室管膜瘤	1 级

CNS, central nervous system, 中枢神经系统

管膜瘤与室管膜瘤在组织学形态上存在重叠,故第四版修订版取消该亚型,并引入一种基因表型——**室管膜瘤, *RELA* 融合阳性型**。这一分类尚存许多不合理之处,例如室管膜瘤的组织学亚型为组织学分型,但对治疗方案制定和预后判断的指导意义较低;黏液乳头状型室管膜瘤的临床进程更接近 WHO II 级肿瘤,而非 WHO I 级。随着分子病理学的进展,中枢神经系统肿瘤分类分子信息与实践联盟分类-非 WHO 官方组织(cIMPACT-NOW)陆续推出多次更新,其中更新 7 详细描述近年室管膜肿瘤病理学分类的相关进展,并对室管膜肿瘤分类给出建议。在 cIMPACT-NOW 更新 7 的基础上,2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类(第五版,以下简称新版肿瘤分类)将室管膜肿瘤分类进行调整,基本接纳 cIMPACT-NOW 更新 7 的内容,主要变化为以 *ZFTA* 融合阳性型代替原来的 *C11orf95* 融合阳性型,详细分类参见表 1。

一、新版肿瘤分类室管膜肿瘤分类主要更新内容

新版肿瘤分类与第四版修订版相比,室管膜肿瘤分类变化主要集中于以下几方面:(1)按照肿瘤解剖部位分类,可分为幕上、后颅窝和脊髓共 3 个部位,便于临床分类的实施。(2)每一部位分类下包含数种典型基因分型,如**幕上室管膜瘤, *ZFTA* 融合阳性型和 *YAPI* 融合阳性型**;后颅窝室管膜瘤, **PFA 组和 PFB 组**;脊髓室管膜瘤, ***MYCN* 扩增型**。(3)目前尚缺乏基于分子特征的 WHO 分级所需的有意义的

临床试验数据,因此对目前的基因分型均未直接进行 WHO 分级,可根据各种类型的组织学特征定义 CNS WHO 2 级或 3 级。(4)将第四版修订版中的 *RELA* 融合阳性型调整为 *ZFTA* 融合阳性型。目前已发现多种 *ZFTA* 基因与其他基因的融合,故 *ZFTA* 融合阳性型较 *RELA* 融合阳性型更具代表性。(5)对于不符合上述分子改变的各部位室管膜肿瘤,按照部位分类后,加后缀 NOS 或 NEC。若分子病理学检测发现不同于前述的分子变异,可使用后缀 NEC;如果未行分子病理学检测或检测失败,可使用后缀 NOS。(6)黏液乳头状型室管膜瘤的 CNS WHO 分级由 1 级改为 2 级。(7)黏液乳头状型室管膜瘤和室管膜下室管膜瘤仍根据组织学形态定义,目前尚未发现具有代表特征的相关分子亚型。(8)遵从肿瘤分级的进展,不再使用“间变”这一类修饰词,故取消间变性室管膜瘤的诊断。(9)鉴于室管膜瘤及其几个亚型的诊断均依赖组织学形态,对临床预后判断无提示意义,取消室管膜瘤及其几个亚型的诊断。

二、新版肿瘤分类室管膜肿瘤新亚型解读

1. **幕上室管膜瘤, *ZFTA* 融合阳性型** 新版肿瘤分类将 2020 年发布的 cIMPACT-NOW 更新 7^[1]中的 *C11orf95* 融合阳性型修改为 *ZFTA* 融合阳性型,这是命名的调整。*ZFTA* 是既往 *C11orf95* 的新名称。*ZFTA-RELA* 融合是幕上室管膜瘤最常见的融合类型。Pajtler 等^[2]发现, *ZFTA-RELA* 融合阳性型在幕上室管膜瘤中约占 72.13% (88/122), 男女比例约 1.84 : 1 (57 例对 31 例), 年龄为 0 ~ 69 岁、中位年龄

为 8 岁, CNS WHO 3 级占 77.27% (68/88)、2 级占 22.73% (20/88), 5 年无进展生存率为 29%, 5 年总生存率为 75%, 较 *YAPI* 融合阳性型预后差。后续报道也发现, *ZFTA-RELA* 融合阳性型好发于男性, 儿童和青少年多见, 其中儿童占比 81.48% (22/27)、成人仅 18.52% (5/27)^[3]。肿瘤主要位于额叶、顶叶和颞叶皮质, 少见脑室内肿瘤。影像学可见不均匀的 T_1WI 低信号、 T_2WI 高信号、DWI 高信号, 肿瘤多见囊性结构, 增强扫描实体部分呈不均匀散在强化, 瘤内可见出血信号; CT 可见钙化。大多数为 CNS WHO 3 级, 少部分为 CNS WHO 2 级。组织学形态, 肿瘤细胞密度增大、坏死, 可见分支状血管结构, 透明胞质。免疫组化染色, L1 细胞黏附分子 (L1CAM) 于胞膜、细胞间质呈弥漫性阳性, P65/RELA 于胞核呈强阳性, 血管周围胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 阳性, 上皮膜抗原 (EMA) 灶性阳性, 少突胶质细胞转录因子 2 (Olig-2) 弱阳性, 异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 和神经元核抗原 (NeuN) 呈阴性, Ki-67 抗原标记指数 $\geq 10\%$ ^[4-7]。L1CAM 联合 P65/RELA 免疫组化染色对 *ZFTA-RELA* 融合的判断准确性较高, Gessi 等^[7]对 42 例幕上室管膜瘤行 L1CAM 和 P65/RELA 免疫组化染色, 发现 *ZFTA-RELA* 融合阳性型占 40.48% (17/42); 诊断 *ZFTA-RELA* 融合阳性型时, 单纯 L1CAM 阳性的灵敏度为 94.12% (16/17)、特异度 76% (19/25), 单纯 P65/RELA 阳性的灵敏度为 100% (17/17)、特异度 92% (23/25), L1CAM 和 P65/RELA 染色结果一致的灵敏度达 100% (13/13)、特异度达 94.44% (17/18), 提示可以将 L1CAM 联合 P65/RELA 免疫组化染色作为 *ZFTA-RELA* 融合阳性型的初筛。尽管多项研究显示, *ZFTA-RELA* 融合阳性型患者预后不良^[2-3]。但是 Wang 等^[8]回顾 30 例幕上室管膜瘤患者, 术后平均随访 (33.0 \pm 20.2) 个月, 9 例 (30%) 肿瘤进展或复发, 4 例 (13.33%) 死亡, 其中 10 例行 *ZFTA-RELA* 融合检测, 发现 *ZFTA-RELA* 融合阳性型占 9/10, 但未发现 *ZFTA-RELA* 融合与预后不良的关联性。研究显示, WHO 分级和手术全切除是预后影响因素, 手术全切除可以显著延长 *ZFTA-RELA* 融合阳性型患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。Lillard 等^[9]回顾 73 例儿童幕上室管膜瘤, 其中 *ZFTA-RELA* 融合 (34 例)、*ZFTA* 重排 (8 例) 和非 *ZFTA* 改变 (9 例) 患儿的中位无进展生存期分别为 8.1、3.3 和 2.7 年 ($P = 0.013$), 总生存期为 9.4、6.3 和 7.2 年 ($P = 0.207$), 表明 *ZFTA-RELA* 融合患儿具有更

长的无进展生存期, 而总生存期无显著差异; 本组肿瘤全切除率达 79.45% (58/73), 部分切除的残留肿瘤均 $< 1 \text{ cm}^3$ 。Figarella-Branger 等^[4]报告 20 例幕上室管膜瘤, 其中 *ZFTA-RELA* 融合阳性型占 95% (19/20), 肿瘤全切除率达 90% (18/20) 且预后较好, 中位随访时间 8.4 年 (0.5 ~ 22.2 年), 5 和 10 年无进展生存率分别为 67.5% 和 57.9%, 5 和 10 年总生存率均为 72.2%。这些文献结果提示对于 *ZFTA-RELA* 融合阳性型, 肿瘤全切除可能抵消 *ZFTA-RELA* 融合带来的不良预后影响。除 *ZFTA-RELA* 融合外, 其他 *ZFTA* 融合类型陆续见诸报道, 这也是新版肿瘤分类废弃 *RELA* 融合阳性型而修改为 *ZFTA* 融合阳性型的原因。非 *ZFTA-RELA* 融合包括 *ZFTA-MAML2* 融合、*ZFTA-NCOA1/2* 融合和 *ZFTA-MN1* 融合。Tauziède-Espariat 等^[10]报道 13 例幕上室管膜瘤, 非 *ZFTA-RELA* 融合型患儿, 男女比例为 1.60 : 1 (8 例对 5 例), 发病年龄 9 个月至 41 岁、平均 6.7 岁; 影像学显示位于大脑半球的边界清晰的肿物, 其内可见较多囊性成分, 囊性部分 FLAIR 呈高信号, 实体部分增强扫描呈不均匀强化, 肿瘤周围水肿多见; 组织学呈现多形性黄色瘤型星形细胞瘤样、星形母细胞瘤样、室管膜瘤样和肉瘤样形态, 多见钙化、坏死和微血管增生; 免疫组化染色, L1CAM 呈阳性; 均予手术治疗, 2 例未能实现肿瘤全切除而死亡, 11 例辅以术后放疗, 6 例复发; 平均无进展生存期为 24.4 个月、中位无进展生存期为 9.2 个月, 平均总生存期为 39.3 个月、中位总生存期未达到。有文献报道, *ZFTA-RELA* 融合阳性型的平均无进展生存期为 70.4 个月、中位无进展生存期为 27.6 个月, 平均总生存期为 113.5 个月、中位总生存期未达到, *YAPI* 融合阳性型的平均无进展生存期为 36.3 个月、中位无进展生存期未达到, 平均和中位总生存期均未达到, 与之相比, 非 *ZFTA-RELA* 融合型的无进展生存期和总生存期均显著缩短, 提示预后不良^[10-12]。

2. 幕上室管膜瘤, *YAPI* 融合阳性型 *YAPI* 融合阳性型发生率较低, 目前报道的主要融合类型为 *YAPI-MAML1* 融合。好发于女性, 年龄 0 ~ 51 岁、平均 8.2 ~ 16.8 个月, 绝大多数发生于幕上脑室内或脑室旁 (仅 1 例见于后颅窝)。影像学多见囊性结构, 实性部分呈多结节状, 并可见出血信号改变, 大部分呈等 T_1 和 T_2 信号, 增强扫描呈不均匀强化, 多见钙化和微血管内皮细胞增生, 肿瘤周围可见水肿。组织学形态, 肿瘤细胞呈中等或高密度, 可见

围血管假“菊形团”结构,胞核较小,多呈多边形,胞核染色质结构相对致密且均匀,胞质嗜酸性,边界模糊。通常为 CNS WHO 2 级或 3 级,其中 CNS WHO 2 级有丝分裂活性为 0~1/高倍视野,Ki-67 抗原标记指数 < 5%;CNS WHO 3 级有丝分裂活性为 10~61/高倍视野,Ki-67 抗原标记指数 > 10%。CNS WHO 2 级肿瘤还常见广泛坏死。肿瘤与周围脑组织界限清晰,周围多见反应性神经胶质增生,亦常见周围脑组织内肿瘤局灶性浸润。免疫组化染色,Claudin-1 呈阳性,血管周围肿瘤细胞 GFAP 阳性,Olig-2 阳性少见且局限于散在的肿瘤细胞,EMA 呈胞质内灶性或环状的广泛强阳性,P65/RELA 和 L1CAM 阴性。Claudin-1 在 *YAPI-MAMLD1* 融合阳性型中多呈广泛阳性,曾被认为是 *YAPI* 融合阳性型的替代检测指标^[2],但后续发现其他室管膜瘤亚型也常见 Claudin-1 阳性^[13],因此 Claudin-1 阳性在 *YAPI-MAMLD1* 融合阳性型中的诊断意义仍有待商榷。目前以手术治疗为主,部分患者术后辅以放疗。应注意的是,少数残留肿瘤长期随访可保持稳定,复发后行二次手术或放疗等,亦可取得较好疗效。*YAPI* 融合阳性型患者预后较好,有文献报道其 5 年无进展生存率为 66%,5 年总生存率为 100%^[2]。Andrieuolo 等^[13]报告 15 例儿童 *YAPI-MAMLD1* 融合型幕上室管膜瘤患者(中位年龄 8.2 个月),术后随访 0.6~15.0 年、平均 6.4 年,除 1 例死于术后并发症,其余 14 例均存活。除 *YAPI-MAMLD1* 融合外,亦有 *YAPI-FAM118B* 融合的个案报道,目前尚不清楚其临床特征^[2,14]。动物实验和体外研究显示,*YAPI* 融合对肿瘤恶性转化至关重要,沉默 *FAM118B* 可抑制 HeLa 细胞增殖,而去除或抑制 *YAPI* 融合所需的 TEAD 结合域可在体外抑制 *YAPI* 融合型细胞增殖,提示 *YAPI* 融合有可能成为后续治疗靶点^[15-17]。

3. 后颅窝室管膜瘤, PFA 组和 PFB 组 2011 年, Witt 等^[18]通过基因表达谱分析 CNS WHO 2~3 级室管膜瘤发现,后颅窝起源的室管膜瘤分为两种亚型,即 PFA 组和 PFB 组,其中, PFA 组(52 例)好发于低龄儿童(平均 2.5 岁),主要发生于小脑偏外侧,肿瘤细胞呈侵袭性生长,预后相对较差,5 年无进展生存率和总生存率分别为 47% 和 69%; PFB 组(33 例)好发于儿童和青年(平均 20 岁),主要发生于中线部位,肿瘤细胞少见侵袭性生长,预后相对较好,5 年无进展生存率和总生存率分别为 79% 和 95%。从预后影响因素看,对于 PFA 组,4 岁年龄分层对预后

无明显影响,手术全切除可以改善无进展生存期和总生存期,术后辅以放疗可以改善无进展生存期但对总生存期无明显影响;对于 PFB 组,18 岁年龄分层、手术全切除和术后辅以放疗均对预后无明显影响。基因集富集分析(gene set enrichment analysis)显示, PFB 组多涉及纤毛发生/微管装配和线粒体/氧化代谢信号网络变化, PFA 组可见许多肿瘤相关信号网络变化,主要包括血管生成[缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、细胞迁移信号转导通路]、血小板源性生长因子(PDGF)信号转导通路、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号转导通路、表皮生长因子受体(EGFR)信号转导通路、转化生长因子- β (TGF- β)信号转导通路、整合素信号转导通路、细胞外基质(ECM)装配、肾素-血管紧张素系统(RAS)/小 GTP 酶信号转导通路、受体酪氨酸激酶(RTK)信号转导通路。后续陆续证实**后颅窝室管膜瘤, PFA 组和 PFB 组**的存在,且两种类型患者年龄和预后存在差异^[2,19-20]。Ramaswamy 和 Taylor^[21]回顾 820 例后颅窝室管膜瘤患者,同样发现 PFA 组(678 例)预后显著差于 PFB 组(142 例)。他们还发现, PFA 组肿瘤全切除患者预后优于次全切除,肿瘤全切除的女性患者 5 年无进展生存率为 65.2% (95%CI: 0.581~0.732),显著优于男性的 45.5% (95%CI: 0.393~0.527),但在次全切除患者中这种性别差异不明显,术后辅以放疗可以改善全切除患者预后,但对次全切除患者预后的改善作用有限。手术全切除同样可以显著改善 PFB 组患者的预后,肿瘤全切除的 10 年无进展生存率为 74% (95%CI: 0.550~0.859)、10 年总生存率为 96.1% (95%CI: 0.753~0.994),次全切除的 10 年无进展生存率为 50% (95%CI: 0.271~0.692)、10 年总生存率为 66.7% (95%CI: 0.308~0.870)。值得注意的是,术后未接受放疗的 PFB 组患者 10 年无进展生存率为 45.1% (95%CI: 0.216~0.661)、10 年总生存率则高达 82.3% (95%CI: 0.519~0.943),表明对于 PFB 组患者,单纯手术全切除即可能达到较好的预后。Mack 等^[22]发现, PFA 组 CpG 岛甲基化水平更高,并有多数基因受 CpG 岛超甲基化影响致转录抑制,这一现象可能与多梳抑制复合物 2(PRC2)有关。PRC2 复合体包含组蛋白甲基化酶 EZH2,可促使 H3 K27 三甲基化,从而导致转录抑制,其中 EZH2 抑制可能与 EZHIP 相关,后者既往称为 CXorf67,具有与 H3 K27M 相似的结构域。Pajtler 等^[23]的研究显示,

EZH2 在 PFA 组高表达,与 EZHIP 启动子低甲基化水平相关,H3 野生型 PFA 组的 EZHIP 启动子低甲基化更显著。体外研究显示,EZH2 与 PRC2 复合体相结合,可以降低 H3 K27 三甲基化水平。由此可见,PFA 组与 PFB 组 H3 K27 三甲基化靶基因的表达变化存在差异,因此推测,PRC2 复合体过度活跃可导致抑癌基因沉默,进而使 CpG 岛超甲基化参与 PFA 组病理生理学过程。Panwalkar 等^[24]对 112 例儿童后颅窝室管膜瘤患者行 DNA 甲基化谱分析和 H3 K27me3 免疫组化染色,通过 DNA 甲基化谱分析确认 PFA 和 PFB 分组,并采用免疫组化进行验证,结果显示,PFA 组(72 例)均不表达 H3 K27me3,而 PFB 组有 97.50% (39/40) 表达 H3 K27me3, H3 K27me3 区分 PFA 组与 PFB 组的灵敏度高达 99%、特异度为 100%,表明通过免疫组化染色区分两种亚型是可行的。进一步的病理学研究将 H3 K27me3 阳性阈值设定为 >80%^[25-26]。

4. 脊髓室管膜瘤,MYCN 扩增型 MYCN 扩增型是一组具有独特 DNA 甲基化谱的发生于脊髓的室管膜瘤,预后极差,因此新版肿瘤分类将其单独列出。与其他发生于脊髓的室管膜瘤(如脊髓黏液乳头状型室管膜瘤或室管膜瘤)不同,具有独特的 DNA 甲基化谱,拷贝数变异(CNV)分析显示其具有较高水平的 MYCN 扩增,荧光原位杂交(FISH)亦可见 MYCN 扩增。截至 2020 年共报道 27 例 MYCN 扩增型病例^[27],好发于青少年和年轻成人,平均发病年龄为 32.0~35.5 岁,低于脊髓室管膜瘤,性别分布无明显差异;影像学可见肿瘤多位于髓外硬膜下,易出现多囊性和软脊膜播散,部分可见远隔转移;大多数为 CNS WHO 3 级,少数发病时为 CNS WHO 2 级。组织学形态均可见室管膜分化和围血管假“菊形团”结构,多见微血管增生,有丝分裂活性和 Ki-67 抗原标记指数较高。免疫组化染色可见室管膜瘤典型的血管周围肿瘤细胞 GFAP 阳性和点状 EMA 阳性。肿瘤细胞均广泛表达 MYCN,且这种 MYCN 高表达并未见于非 MYCN 扩增的室管膜瘤,提示 MYCN 免疫组化染色可用于脊髓室管膜瘤的分型诊断。MYCN 扩增型表现为侵袭性生物学行为,包括早期转移、复发后快速进展、中枢神经系统中播散转移,且常规治疗效果欠佳。通常发病时多已发生软脊膜播散,故手术全切除率很低,多采用手术治疗并术后辅以放化疗和靶向治疗的综合方案,但治疗效果仍欠佳。有文献报道,MYCN 扩增型

的中位无进展生存期为 17 个月,中位总生存期为 87 个月,与脊髓室管膜瘤或黏液乳头状型室管膜瘤相比,预后更差^[28];与预后不良的后颅窝室管膜瘤,PFA 组和幕上室管膜瘤,ZFTA 融合阳性型相比,无进展生存期有所缩短,而总生存期无明显差异^[27-30]。

5. 黏液乳头状型室管膜瘤 黏液乳头状型室管膜瘤是一类常见于脊髓圆锥、马尾、终丝的室管膜瘤,可发生于任何年龄段,但儿童黏液乳头状型室管膜瘤被认为更具侵袭性^[31]。随着临床研究的进展,即使手术全切除,黏液乳头状型室管膜瘤仍有出现原位复发和远隔转移的风险,且更易发生于儿童、仅次全切除和术后未辅以放疗的患者。Abdallah^[32]回顾 163 例黏液乳头状型室管膜瘤患者,21 例就诊时即为多发病灶,绝大多数接受手术切除,部分术后辅以放疗,但仍有 47 例发生原位复发,49 例出现转移灶(部分患者同时出现原位复发和转移)。因此,新版肿瘤分类将黏液乳头状型室管膜瘤调整为 CNS WHO 2 级。发生于脊髓的黏液乳头状型室管膜瘤常可见多个染色体的非整倍性或超二倍性,但迄今并未发现与其发生发展或复发相关的基因,因此明确诊断仍依靠组织学诊断。

三、全基因组 DNA 甲基化谱分析及 1q 获得

1. 全基因组 DNA 甲基化谱分析 根据 cIMPACT-NOW 更新 7^[1]推荐,神经上皮组织肿瘤诊断中需鉴别诊断室管膜肿瘤时,应考虑将全基因组 DNA 甲基化谱分析作为一线检测方法。全基因组 DNA 甲基化谱分析可使用甲醛固定石蜡包埋的标本,也可使用组织活检获得的小样本,从而显著提高临床应用的可行性。此外,根据全基因组 DNA 甲基化谱分析可将中枢神经系统肿瘤进行有效分型。Pajitler 等^[2]即通过全基因组 DNA 甲基化谱分析,将室管膜肿瘤分为 9 种亚型,从而奠定目前的室管膜肿瘤分型基础。同时,全基因组 DNA 甲基化谱分析还有利于神经上皮组织肿瘤的鉴别诊断。Neumann 等^[33]对 45 例室管膜瘤患者行全基因组 DNA 甲基化谱分析,发现 40% (18/45) 不符合室管膜瘤特征,进一步分析发现其分别为低级别胶质瘤(3 例)、脉络丛肿瘤(2 例)、中枢神经系统高级别神经上皮肿瘤伴 *MNI* 变异(CNS high-grade neuroepithelial tumor with *MNI* alteration, 2 例)、神经细胞瘤(1 例)、松果体区乳头状肿瘤(2 例)以及不符合颅内肿瘤甲基化谱的未知肿瘤(8 例)。表明单纯根据经典的组织学形态进行室管膜肿瘤分型已不能满足临床精准诊

断的要求,基于全基因组 DNA 甲基化谱分析的表现遗传学特征必将有利于提高诊断的准确性。

2. 1q 获得 1q 获得在后颅窝室管膜瘤, PFA 组比例较高, 占 15%~20%, 被认为是 PFA 组预后不良的标志物^[23,34-37]; 1q 获得在 PFB 组约占 12%, 但与预后无明显关联^[38]。Pajtler 等^[23]采用全基因组 DNA 甲基化谱分析将后颅窝室管膜瘤, PFA 组进一步分为 2 个亚组 (PFA-1、PFA-2) 和 9 种亚型 (PFA-1a、PFA-1b、PFA-1c、PFA-1d、PFA-1e、PFA-1f、PFA-2a、PFA-2b、PFA-2c), 发现 1q 获得在各亚型之间差异较大, 从 PFA-2c 的零至 PFA-1c 的 73.3%。1q 获得所占比例较高 (>10%) 的亚型依次为 PFA-1c、PFA-1d、PFA-2a, 且均预后不良, 然而 1q 获得并非这 3 种亚型预后不良的预测因素。此外, PFA-1e 中 1q 获得仅占 4.8%, 但预后极差。故 cIMPACT-NOW 更新 7^[1] 不建议将 1q 获得作为肿瘤分类的标志物, 而将其与其他分子信息一并列入整合诊断中。Baroni 等^[39]对 663 例后颅窝室管膜瘤, PFA 组患者行全基因组 DNA 甲基化谱分析发现, 6q 缺失也是其重要的预后不良预测因素; 综合评估结果发现, 无 1q 获得和 6q 缺失 (452 例) 的 PFA 组后颅窝室管膜瘤患者的 5 年无进展生存率为 50% (95%CI: 45%~55%), 仅 1q 获得 (95 例) 为 32% (95%CI: 24%~44%), 仅 6q 缺失 (32 例) 为 7.3% (95%CI: 2%~27%), 同时存在 1q 获得和 6q 缺失 (19 例) 为零, 表明 1q 获得与 6q 缺失整合预测后颅窝室管膜瘤, PFA 组预后更准确。

综上所述, 新版肿瘤分类对室管膜肿瘤进行诸多更新, 相较于第四版修订版, 对临床治疗的制定、预后判断具有更好的指导意义。随着对室管膜肿瘤基因变异认识的逐步深入, 还可能出现更多的分子诊断标志物, 这些改变又将推进肿瘤分类的进展, 并进一步指导临床。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, Hawkins C, Merchant TE, Pajtler K, Venneti S, Louis DN. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors[J]. Brain Pathol, 2020, 30: 863-866.
- [2] Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, Wani K, Tatevossian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fuhs D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups [J]. Cancer Cell, 2015, 27:728-743.
- [3] Malgouler PB, Nambirajan A, Pathak P, Faruq M, Rajeshwari M, Singh M, Suri V, Sarkar C, Sharma MC. C11orf95-RELA fusions and upregulated NF-KB signalling characterise a subset of aggressive supratentorial ependymomas that express L1CAM and nestin[J]. J Neurooncol, 2018, 138:29-39.
- [4] Figarella-Branger D, Lechapt-Zalcman E, Tabouret E, Jünger S, de Paula AM, Bouvier C, Colin C, Jouvett A, Forest F, Andreiulo F, Quintin-Roue I, Machet MC, Heitzmann A, Milin S, Sevestre H, Godfraind C, Labrousse F, Metellus P, Scavarda D, Pietsch T. Supratentorial clear cell ependymomas with branching capillaries demonstrate characteristic clinicopathological features and pathological activation of nuclear factor-kappaB signaling[J]. Neuro Oncol, 2016, 18:919-927.
- [5] Wang Q, Cheng J, Zhang S, Li Q, Hui X, Ju Y. Supratentorial pediatric cortical ependymomas: a comprehensive retrospective study[J]. Neurosurg Rev, 2021, 44:1543-1551.
- [6] Nowak J, Jünger ST, Huflage H, Seidel C, Hohm A, Vandergift LA, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Warmuth-Metz M. MRI phenotype of RELA - fused pediatric supratentorial ependymoma[J]. Clin Neuroradiol, 2019, 29:595-604.
- [7] Gessi M, Giagnacovo M, Modena P, Elefante G, Gianni F, Buttarelli FR, Arcella A, Donofrio V, Diomedei Camassei F, Nozza P, Morra I, Massimino M, Pollo B, Giangaspero F, Antonelli M. Role of immunohistochemistry in the identification of supratentorial C11orf95-RELA fused ependymoma in routine neuropathology[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43:56-63.
- [8] Wang Q, Cheng J, Li J, Zhang S, Liu W, Ju Y, Hui X. The survival and prognostic factors of supratentorial cortical ependymomas: a retrospective cohort study and literature-based analysis[J]. Front Oncol, 2020, 10:1585.
- [9] Lillard JC, Venable GT, Khan NR, Tatevossian RG, Dalton J, Vaughn BN, Klimo P. Pediatric supratentorial ependymoma: surgical, clinical, and molecular analysis [J]. Neurosurgery, 2019, 85:41-49.
- [10] Tauziède - Espariat A, Siegfried A, Nicaise Y, Kergrohen T, Sievers P, Vasiljevic A, Roux A, Dezamis E, Benevello C, Machet MC, Michalak S, Puisieux C, Llamas - Gutierrez F, Leblond P, Bourdeaut F, Grill J, Dufour C, Guerrini-Rousseau L, Abbou S, Dangouloff-Ros V, Boddaert N, Saffroy R, Hasty L, Wahler E, Pagès M, Andreiulo F, Lechapt E, Chrétien F, Blauwblomme T, Beccaria K, Pallud J, Puget S, Uro - Coste E, Varlet P. Supratentorial non-RELA, ZFTA-fused ependymomas: a comprehensive phenotype genotype correlation highlighting the number of zinc fingers in ZFTA-NCOA1/2 fusions[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9:135.
- [11] Zschemack V, Jünger ST, Mynarek M, Rutkowski S, Garre ML, Ebinger M, Neu M, Faber J, Erdlenbruch B, Claviez A, Biela S, Brozou T, Frühwald MC, Dörner E, Dreschmann V, Stock A, Solymosi L, Hench J, Frank S, Vokuhl C, Waha A, Andreiulo F, Pietsch T. Supratentorial ependymoma in childhood: more than just RELA or YAP[J]. Acta Neuropathol, 2021, 141:455-466.
- [12] Łastowska M, Matyja E, Sobocińska A, Wojtaś B, Niemira M, Szałkowska A, Krętowski A, Karkucińska - Więckowska A, Kaleta M, Ejmont M, Tarasińska M, Perek - Polnik M,

- Dembowska-Bagińska B, Pronicki M, Grajkowska W, Trubicka J. Transcriptional profiling of paediatric ependymomas identifies prognostically significant groups [J]. *J Pathol Clin Res*, 2021. [Epub ahead of print]
- [13] Andreiuolo F, Varlet P, Tauziède-Espariat A, Jünger ST, Dörner E, Dreschmann V, Kuchelmeister K, Waha A, Haberler C, Slave I, Corbacioglu S, Riemenschneider MJ, Leipold A, Rüdiger T, Körholz D, Acker T, Russo A, Faber J, Sommer C, Armbrust S, Rose M, Erdlenbruch B, Hans VH, Bernbeck B, Schneider D, Lorenzen J, Ebinger M, Handgretinger R, Neumann M, van Buijen M, Prinz M, Roganovic J, Jakovcovic A, Park SH, Grill J, Puget S, Messing-Jünger M, Reinhard H, Bergmann M, Hattingen E, Pietsch T. Childhood supratentorial ependymomas with YAP1 - MAML1 fusion: an entity with characteristic clinical, radiological, cytogenetic and histopathological features [J]. *Brain Pathol*, 2019, 29:205-216.
- [14] Wang J, Wang L, Fu L, Li QC, Qiu XS, Wang EH, Yu JH. Supratentorial ependymoma with YAP1: FAM118B fusion: a case report [J]. *Neuropathology*, 2021, 41:133-138.
- [15] Pajtler KW, Wei Y, Okonechnikov K, Silva PBG, Vouri M, Zhang L, Brabetz S, Sieber L, Gulle M, Mauer mann M, Wedig T, Mack N, Imamura Kawasawa Y, Sharma T, Zuckermann M, Andreiuolo F, Holland E, Maass K, Körkel - Qu H, Liu HK, Sahm F, Capper D, Bunt J, Richards LJ, Jones DTW, Korshunov A, Chavez L, Lichter P, Hoshino M, Pfister SM, Kool M, Li W, Kawachi D. YAP1 subgroup supratentorial ependymoma requires TEAD and nuclear factor I - mediated transcriptional programmes for tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10:3914.
- [16] Li Y, Fong KW, Tang M, Han X, Gong Z, Ma W, Hebert M, Songyang Z, Chen J. Fam118B, a newly identified component of Cajal bodies, is required for Cajal body formation, snRNP biogenesis and cell viability [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127:2029-2039.
- [17] Szulzewsky F, Arora S, Hoellerbauer P, King C, Nathan E, Chan M, Cimino PJ, Ozawa T, Kawachi D, Pajtler KW, Gilbertson RJ, Paddison PJ, Vasioukhin V, Gujral TS, Holland EC. Comparison of tumor-associated YAP1 fusions identifies a recurrent set of functions critical for oncogenesis [J]. *Genes Dev*, 2020, 34:1051-1064.
- [18] Witt H, Mack SC, Ryzhova M, Bender S, Sill M, Isserlin R, Benner A, Hielscher T, Milde T, Remke M, Jones DT, Northcott PA, Garzia L, Bertrand KC, Wittmann A, Yao Y, Roberts SS, Massimi L, Van Meter T, Weiss WA, Gupta N, Grajkowska W, Lach B, Cho YJ, von Deimling A, Kulozik AE, Witt O, Bader GD, Hawkins CE, Tabori U, Guha A, Rutka JT, Lichter P, Korshunov A, Taylor MD, Pfister SM. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma [J]. *Cancer Cell*, 2011, 20:143-157.
- [19] Zapotocky M, Beera K, Adamski J, Laperierre N, Guger S, Janzen L, Lassaletta A, Figueiredo Nobre L, Bartels U, Tabori U, Hawkins C, Urbach S, Tsang DS, Dirks PB, Taylor MD, Bouffet E, Mabbott DJ, Ramaswamy V. Survival and functional outcomes of molecularly defined childhood posterior fossa ependymoma: cure at a cost [J]. *Cancer*, 2019, 125:1867-1876.
- [20] Ramaswamy V, Taylor MD. Treatment implications of posterior fossa ependymoma subgroups [J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35:93.
- [21] Ramaswamy V, Hielscher T, Mack SC, Lassaletta A, Lin T, Pajtler KW, Jones DT, Luu B, Cavalli FM, Aldape K, Remke M, Mynarek M, Rutkowski S, Gururangan S, McLendon RE, Lipp ES, Dunham C, Hukin J, Eisenstat DD, Fulton D, van Landeghem FK, Santi M, van Veenen ML, Van Meir EG, Osuka S, Fan X, Muraszko KM, Tirapelli DP, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Carlotti CG, Lee JY, Rao AA, Giannini C, Faria CC, Nunes S, Mora J, Hamilton RL, Hauser P, Jabado N, Petrecca K, Jung S, Massimi L, Zollo M, Cinalli G, Bognár L, Klekner A, Hortobágyi T, Leary S, Ermoian RP, Olson JM, Leonard JR, Gardner C, Grajkowska WA, Chambless LB, Cain J, Eberhart CG, Ahsan S, Massimino M, Giangaspero F, Buttarelli FR, Packer RJ, Emery L, Yong WH, Soto H, Liao LM, Everson R, Grossbach A, Shalaby T, Grotzer M, Karajannis MA, Zagzag D, Wheeler H, von Hoff K, Alonso MM, Tuñon T, Schüller U, Zitterbart K, Sterba J, Chan JA, Guzman M, Elbabaa SK, Colman H, Dhall G, Fisher PG, Fouladi M, Gajjar A, Goldman S, Hwang E, Kool M, Ladha H, Vera - Bolanos E, Wani K, Lieberman F, Mikkelsen T, Omuro AM, Pollack IF, Prados M, Robins HI, Soffiatti R, Wu J, Metellus P, Tabori U, Bartels U, Bouffet E, Hawkins CE, Rutka JT, Dirks P, Pfister SM, Merchant TE, Gilbert MR, Armstrong TS, Korshunov A, Ellison DW, Taylor MD. Therapeutic impact of cytoreductive surgery and irradiation of posterior fossa ependymoma in the molecular era: a retrospective multicohort analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34:2468-2477.
- [22] Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stütz AM, Wang X, Gallo M, Garzia L, Zayne K, Zhang X, Ramaswamy V, Jäger N, Jones DT, Sill M, Pugh TJ, Ryzhova M, Wani KM, Shih DJ, Head R, Remke M, Bailey SD, Zichner T, Faria CC, Barszczyk M, Stark S, Seker-Cin H, Hutter S, Johann P, Bender S, Hovestadt V, Tzaridis T, Dubuc AM, Northcott PA, Peacock J, Bertrand KC, Agnihotri S, Cavalli FM, Clarke I, Nethery - Brox K, Creasy CL, Verma SK, Koster J, Wu X, Yao Y, Milde T, Sin-Chan P, Zuccaro J, Lau L, Pereira S, Castelo-Branco P, Hirst M, Marra MA, Roberts SS, Fults D, Massimi L, Cho YJ, Van Meter T, Grajkowska W, Lach B, Kulozik AE, von Deimling A, Witt O, Scherer SW, Fan X, Muraszko KM, Kool M, Pomeroy SL, Gupta N, Phillips J, Huang A, Tabori U, Hawkins C, Malkin D, Kongkham PN, Weiss WA, Jabado N, Rutka JT, Bouffet E, Korbel JO, Lupien M, Aldape KD, Bader GD, Eils R, Lichter P, Dirks PB, Pfister SM, Korshunov A, Taylor MD. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy [J]. *Nature*, 2014, 506:445-450.
- [23] Pajtler KW, Wen J, Sill M, Lin T, Orisme W, Tang B, Hübner JM, Ramaswamy V, Jia S, Dalton JD, Hauptfear K, Rogers HA, Punchihewa C, Lee R, Easton J, Wu G, Ritzmann TA, Chapman R, Chavez L, Boop FA, Klimo P, Sabin ND, Ogg R, Mack SC, Freibaum BD, Kim HJ, Witt H, Jones DTW, Vo B, Gajjar A, Pounds S, Onar-Thomas A, Roussel MF, Zhang J, Taylor JP, Merchant TE, Grundy R, Tatevossian RG, Taylor MD, Pfister SM, Korshunov A, Kool M, Ellison DW. Molecular heterogeneity and CXorf67 alterations in posterior fossa group A (PFA) ependymomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136:211-226.
- [24] Panwalkar P, Clark J, Ramaswamy V, Hawes D, Yang F, Dunham C, Yip S, Hukin J, Sun Y, Schipper MJ, Chavez L, Margol A, Pekmezci M, Chung C, Banda A, Bayliss JM, Curry SJ, Santi M, Rodriguez FJ, Snuderl M, Karajannis MA, Saratsis AM, Horbinski CM, Carret AS, Wilson B, Johnston D, Lafay-Cousin L, Zelcer S, Eisenstat D, Silva M, Scheinemann K, Jabado N, McNeely PD, Kool M, Pfister SM, Taylor MD, Hawkins C, Korshunov A, Judkins AR, Venneti S. Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group - a childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134:705-714.
- [25] Fukuoka K, Kanemura Y, Shofuda T, Fukushima S, Yamashita S, Narushima D, Kato M, Honda - Kitahara M, Ichikawa H, Kohno T, Sasaki A, Hirato J, Hirose T, Komori T, Satomi K,

- Yoshida A, Yamasaki K, Nakano Y, Takada A, Nakamura T, Takami H, Matsushita Y, Suzuki T, Nakamura H, Makino K, Sonoda Y, Saito R, Tominaga T, Matsusaka Y, Kobayashi K, Nagane M, Furuta T, Nakada M, Narita Y, Hirose Y, Ohba S, Wada A, Shimizu K, Kurozumi K, Date I, Fukai J, Miyairi Y, Kagawa N, Kawamura A, Yoshida M, Nishida N, Wataya T, Yamaoka M, Tsuyuguchi N, Uda T, Takahashi M, Nakano Y, Akai T, Izumoto S, Nonaka M, Yoshifuji K, Kodama Y, Mano M, Ozawa T, Ramaswamy V, Taylor MD, Ushijima T, Shibui S, Yamasaki M, Arai H, Sakamoto H, Nishikawa R, Ichimura K. Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95 - RELA fusion - negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6:134.
- [26] de Sousa GR, Lira RCP, de Almeida Magalhães T, da Silva KR, Nagano LFP, Saggioro FP, Baroni M, Marie SKN, Oba-Shinjo SM, Brandelise S, de Paula Queiroz RG, Brassesco MS, Scrideli CA, Tone LG, Valera ET. A coordinated approach for the assessment of molecular subgroups in pediatric ependymomas using low-cost methods[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99:1101-1113.
- [27] Raffeld M, Abdullaev Z, Pack SD, Xi L, Nagaraj S, Briceno N, Vera E, Pittaluga S, Lopes Abath Neto O, Quezado M, Aldape K, Armstrong TS, Gilbert MR. High level MYCN amplification and distinct methylation signature define an aggressive subtype of spinal cord ependymoma [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8:101.
- [28] Ghasemi DR, Sill M, Okonechnikov K, Korshunov A, Yip S, Schutz PW, Scheie D, Kruse A, Harter PN, Kastelan M, Wagner M, Hartmann C, Benzell J, Maass KK, Khasraw M, Sträter R, Thomas C, Paulus W, Kratz CP, Witt H, Kawachi D, Herold-Mende C, Sahm F, Brandner S, Kool M, Jones DTW, von Deimling A, Pfister SM, Reuss DE, Pajtler KW. MYCN amplification drives an aggressive form of spinal ependymoma [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138:1075-1089.
- [29] Swanson AA, Raghunathan A, Jenkins RB, Messing-Jünger M, Pietsch T, Clarke MJ, Kaufmann TJ, Giannini C. Spinal Cord. Ependymomas with MYCN amplification show aggressive clinical behavior[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2019, 78:791-797.
- [30] Scheil S, Brüderlein S, Eicker M, Herms J, Herold-Mende C, Steiner HH, Barth TF, Möller P. Low frequency of chromosomal imbalances in anaplastic ependymomas as detected by comparative genomic hybridization [J]. *Brain Pathol*, 2001, 11: 133-143.
- [31] Fassett DR, Pingree J, Kestle JR. The high incidence of tumor dissemination in myxopapillary ependymoma in pediatric patients. Report of five cases and review of the literature [J]. *J Neurosurg*, 2005, 102:59-64.
- [32] Abdallah A. Spinal seeding metastasis of myxopapillary ependymoma: report of three pediatric patients and a brief literature review [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2020, 55:127-140.
- [33] Neumann JE, Spohn M, Obrecht D, Mynarek M, Thomas C, Hasselblatt M, Dorostkar MM, Wefers AK, Frank S, Monoranu CM, Koch A, Witt H, Kool M, Pajtler KW, Rutkowski S, Glatzel M, Schüller U. Molecular characterization of histopathological ependymoma variants [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139:305-318.
- [34] Jünger ST, Mynarek M, Wohlers I, Dörner E, Mühlen AZ, Velez-Char N, von Hoff K, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Kortmann RD, Timmermann B, Rahmann S, Klein-Hitpass L, von Bueren AO, Pietsch T. Improved risk-stratification for posterior fossa ependymoma of childhood considering clinical, histological and genetic features: a retrospective analysis of the HIT ependymoma trial cohort [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7:181.
- [35] Merchant TE, Bendel AE, Sabin ND, Burger PC, Shaw DW, Chang E, Wu S, Zhou T, Eisenstat DD, Foreman NK, Fuller CE, Anderson ET, Hukin J, Lau CC, Pollack IF, Laningham FH, Lustig RH, Armstrong FD, Handler MH, Williams-Hughes C, Kessel S, Kocak M, Ellison DW, Ramaswamy V. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37:974-983.
- [36] Araki A, Chocholous M, Gojo J, Dorfer C, Czech T, Heinzl H, Dieckmann K, Ambros IM, Ambros PF, Slave I, Haberler C. Chromosome 1q gain and tenascin-C expression are candidate markers to define different risk groups in pediatric posterior fossa ependymoma [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4:88.
- [37] Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Benner A, Remke M, Ryzhova M, Milde T, Bender S, Wittmann A, Schöttler A, Kulozik AE, Witt O, von Deimling A, Lichter P, Pfister S. Molecular staging of intracranial ependymoma in children and adults [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:3182-3190.
- [38] Cavalli FMG, Hübner JM, Sharma T, Luu B, Sill M, Zapotocky M, Mack SC, Witt H, Lin T, Shih DJH, Ho B, Santi M, Emery L, Hukin J, Dunham C, McLendon RE, Lipp ES, Gururangan S, Grossbach A, French P, Kros JM, van Veelen MC, Rao AAN, Giannini C, Leary S, Jung S, Faria CC, Mora J, Schüller U, Alonso MM, Chan JA, Klekner A, Chambless LB, Hwang EI, Massimino M, Eberhart CG, Karajannis MA, Lu B, Liau LM, Zollo M, Ferrucci V, Carlotti C, Tirapelli DPC, Tabori U, Bouffet E, Ryzhova M, Ellison DW, Merchant TE, Gilbert MR, Armstrong TS, Korshunov A, Pfister SM, Taylor MD, Aldape K, Pajtler KW, Kool M, Ramaswamy V. Heterogeneity within the PF-EPN-B ependymoma subgroup [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136:227-237.
- [39] Baroni LV, Sundaresan L, Heled A, Coltin H, Pajtler KW, Lin T, Merchant TE, McLendon R, Faria C, Buntine M, White CL, Pfister SM, Gilbert MR, Armstrong TS, Bouffet E, Kumar S, Taylor MD, Aldape KD, Ellison DW, Gottardo NG, Kool M, Korshunov A, Hansford JR, Ramaswamy V. Ultra high-risk PFA ependymoma is characterized by loss of chromosome 6q [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1360-1370.

(收稿日期:2021-08-30)

(本文编辑:彭一帆)