

# 分子病理诊断时代脊柱脊髓肿瘤的诊断与治疗

管凤增 王兴文

**【摘要】** 随着《2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)》(以下简称“2021 版分类”)的公布,开启了中枢神经系统肿瘤病理组织学和分子整合诊断的新模式。本文以“2021 版分类”为基础,分别阐述脊髓星形细胞瘤、室管膜瘤、血管母细胞瘤、椎管内脊膜瘤和脊柱脊索肿瘤等临床常见脊柱脊髓肿瘤亚型的分子病理学诊断进展和治疗方式,以期实现其临床治疗与基础研究与时俱进。

**【关键词】** 肿瘤; 脊柱; 脊髓; 分子生物学; 病理学; 综述

## Diagnosis and treatment of spine and spinal cord tumors in the era of molecular pathological diagnosis

JIAN Feng-zeng, WANG Xing-wen

Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: WANG Xing-wen (Email: wang13701166672@163.com)

**【Abstract】** With the publication of the "2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)" (hereinafter referred to as the 2021 version of tumor classification), a new model of histological and molecular integrated diagnosis of central nervous system tumors pathology has been initiated. Based on the 2021 version of tumor classification, this review focuses on the progress of molecular pathological diagnosis and treatment of spinal cord astrocytoma, spinal ependymoma, spinal cord hemangioblastoma, spinal meningioma and spinal notochordal tumors, in order to realize the advancement of the clinical treatment and the basic research of spine and spinal cord tumors with the times.

**【Key words】** Neoplasms; Spine; Spinal cord; Molecular biology; Pathology; Review

This study was supported by Project of Beijing Municipal Commission of Science and Technology (No. Z191100006619048), and Beijing Natural Science Foundation Project-Key Project of Science and Technology Plan of Beijing Municipal Education Commission (No. KZ202010025043).

**Conflicts of interest:** none declared

2021 年,世界卫生组织公布《2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)》(以下简称“2021 版分类”),相比于既往发布的《世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类》基于肿瘤标本显微镜下组织学形态以及免疫组化标志物提供细胞分化和增殖信息,“2021 版分类”开启了中枢神经系统肿瘤病理的组织学和分子整合诊断(integrated diagnosis)的新模式,为诊断与治疗、临床科研和基础研究提供

了新的标准<sup>[1-2]</sup>。利用分子病理学检查方法,可以弥补既往单一依靠组织病理学诊断的不足,从而更精确地做出诊断和判断预后。脊柱脊髓肿瘤是神经外科治疗的重要疾病之一,但其发病率远低于颅内肿瘤,故针对脊柱脊髓肿瘤的分子和基因学研究相对滞后。笔者拟在“2021 版分类”基础上,对当前脊柱脊髓肿瘤分子病理学诊断研究进展、治疗方式进行概述,以为其外科治疗提供新的思路。

### 一、脊柱脊髓肿瘤分子病理学分型

脊柱脊髓肿瘤组织学可起源于神经胶质细胞和神经元、血管、神经、间叶组织和骨源性组织等。在“2021 版分类”公布的 12 大类肿瘤分类中,脊柱脊髓肿瘤以星形细胞瘤、室管膜瘤、血管母细胞瘤、椎管内脊膜瘤和脊柱脊索肿瘤等高发,有关这些肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.08.001

基金项目:北京市科技计划项目(项目编号:Z191100006619048);北京市自然科学基金-北京市教育委员会科技计划重点项目(项目编号:KZ202010025043)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科

通讯作者:王兴文,Email: wang13701166672@163.com

1. 脊髓星形细胞瘤 脊髓星形细胞瘤在成年髓内肿瘤中的发病率仅次于室管膜瘤,但以儿童发病率最高。在“2021 版分类”中,一些常见于儿童的弥漫性胶质瘤首次成为独立分类,包括儿童型弥漫性低级别胶质瘤 (pediatric - type diffuse low - grade gliomas) 和儿童型弥漫性高级别胶质瘤 (pediatric - type diffuse high - grade gliomas); 但这些儿童型肿瘤同样可以发生于成人,尤其是青年人群<sup>[1,3]</sup>。虽然,儿童型与成人型星形细胞瘤在组织学形态上颇为相近,但其分子表型却完全不同,且治疗方法及预后也存在明显差异。(1) 弥漫性中线胶质瘤, H3 K27 变异型 (diffuse midline glioma, H3 K27 - altered): 是一组主要发生于脊髓、脑干、丘脑等中线部位呈浸润性生长的弥漫性胶质瘤<sup>[1,2,4]</sup>。其发生机制与组蛋白 H3 基因突变有关。H3 作为参与真核细胞染色质结构的主要组蛋白之一,在 DNA 转录过程中起调节作用,当 H3 第 27 位赖氨酸被甲硫氨酸所替代或一些其他类似机制导致 H3 K27 位点的三甲基化修饰受到抑制时, H3 K27me3 蛋白表达缺失,导致星形细胞增殖、肿瘤发生。在“2021 版分类”中,弥漫性中线胶质瘤, H3 K27 变异型为 WHO 4 级,其中位生存期为 13 个月,预后不良。(2) 低级别胶质瘤: 在脊髓中多为毛细胞型星形细胞瘤 (pilocytic astrocytoma, WHO 1 级) 和弥漫性低级别胶质瘤 (WHO 2 级), *BRAF* 基因突变是此类脊髓肿瘤较为常见的分子改变。*BRAF* 基因定位于染色体 7q34, 若该基因发生突变,可激活丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 通路,促进肿瘤发生,并可控制肿瘤生长。“2021 版分类”中新增儿童型弥漫性低级别胶质瘤, MAPK 通路变异型 (diffuse low - grade glioma, MAPK pathway altered), 其特异性分子生物学标志物即为 *BRAF* V600E 突变。在多种低级别胶质瘤如多形性黄色瘤型星形细胞瘤 (pleomorphic xanthoastrocytoma)、神经节细胞胶质瘤 (ganglioglioma) 和儿童型弥漫性低级别胶质瘤中均可检测到 *BRAF* V600E 突变; 有 60% ~ 80% 的毛细胞型星形细胞瘤可见 *BRAF* 与 *KIAA1549* 基因融合现象<sup>[2,3]</sup>, 提示 *BRAF* 基因可以作为此类脊髓肿瘤的特异性分子生物学标志物。

2. 脊髓室管膜瘤 根据室管膜瘤的发生部位、组织病理学和分子学特征性改变共分为 3 类, 即幕上、幕下和脊髓室管膜瘤, 以反映其不同的生物学特征<sup>[1]</sup>。其中, 脊髓室管膜瘤以成人多见, 约占全部室管膜瘤的 10%<sup>[5]</sup>。一般认为, *NF2* 是脊髓室管膜

瘤的抑制基因, *NF2* 基因突变或缺失可以促进肿瘤发生<sup>[2,5]</sup>, 但是目前尚未发现有关该基因在颅内室管膜瘤发生突变或缺失的报道。“2021 版分类”新增脊髓室管膜瘤, *MYCN* 扩增型 (spinal ependymoma, *MYCN* - amplified) 的独立亚型, 与其他发生于脊髓的室管膜瘤如黏液乳头状室管膜瘤 (myxopapillary ependymoma) 不同, 脊髓室管膜瘤, *MYCN* 扩增型为 WHO 3 级, 组织学形态可见有丝分裂活性, 且 Ki-67 抗原标记指数呈高表达; 其临床表型呈侵袭性生物学行为, 疾病早期即可发生软脑膜播散或椎管内种植, 手术全切除率低<sup>[5]</sup>; 无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 明显低于其他亚型, 提示预后不良。

3. 脊髓血管母细胞瘤 有 20% ~ 40% 的脊髓血管母细胞瘤伴 von Hippel-Lindau 病 (VHL 病)<sup>[6]</sup>, 后者为一种遗传性疾病, 表现为全身各部位出现多个肿瘤或囊肿。定位于第 3 号染色体的 *VHL* 是脊髓血管母细胞瘤的抑制基因, 该基因编码的 E3 泛素连接酶 (ubiquitin ligase) 可抑制血管生长; 若 *VHL* 基因发生突变或缺失, 可使 E3 泛素连接酶表达下调, 进一步导致血管增生, 提示 *VHL* 基因参与脊髓血管母细胞瘤的发生<sup>[6]</sup>。

4. 椎管内脊膜瘤 与颅内脑膜瘤的生物学特性相似, 椎管内脊膜瘤大多为生长缓慢的 WHO 1 级肿瘤; 约 20% 患者可因 *TERT* 启动子突变和 (或) *CDKN2A/B* 纯合性缺失, 而存在肿瘤局部复发倾向和 (或) 局部侵袭性<sup>[7]</sup>。在“2021 版分类”中, 根据脑 (脊) 膜瘤的组织学特性和分子生物学标志物分为 15 种亚型, 并不再使用“间变性脑 (脊) 膜瘤 (anaplastic meningioma)”一词, 仅以 WHO 分级区分其恶性程度<sup>[1]</sup>。与大脑凸面脑膜瘤和颅底脑膜瘤相比, 椎管内脊膜瘤具有不同的分子生物学特征: 透明细胞型脊膜瘤常发生 *SMARCE1* 基因突变; 而 *BAP1* 基因突变常发生于横纹肌样型脊膜瘤和乳头状型脊膜瘤。

5. 脊柱脊索肿瘤 “2021 版分类”将脊柱脊索肿瘤分为良性脊索细胞肿瘤 (benign notochordal cell tumor)、普通脊索瘤 (conventional chordoma)、去分化脊索瘤 (dedifferentiated chordoma) 和低分化脊索瘤 (poorly differentiated chordoma) 共 4 类。低分化脊索瘤是“2021 版分类”中新出现的命名, 好发于儿童, 主要发生于颅底和颈椎, 生物学行为类似肉瘤, *SMARCB1* 基因缺失是其重要分子病理学特征, 目前全球仅报告 60 余例, 预后不良<sup>[7]</sup>。*Brachyury* 基

因作为脊索发生的转录因子,在98%的脊索肿瘤组织中呈高表达,具有较高诊断特异性<sup>[2]</sup>;而MAPK信号转导通路的激活可显著上调*Brachyury*基因的表达,在脊索肿瘤发生与发展过程中起重要作用。

## 二、脊柱脊髓肿瘤治疗原则

对于局限性毛细胞型星形细胞瘤或脊髓室管膜瘤等低级别髓内肿瘤,其肿瘤组织与脊髓之间存在明显界限,治疗原则应尽量在神经电生理监测下进行肿瘤全切除,术后定期随访即可,无需辅助放疗或化疗。而行部分切除的脊髓星形细胞瘤,如果分子病理学检测存在*BRAF*突变,可以考虑*BRAF*抑制剂与*MEK*抑制剂联合应用,诸如达拉非尼和曲美替尼<sup>[2-3]</sup>。

对于高级别脊髓胶质瘤,如弥漫性中线胶质瘤,H3 K27变异型,由于肿瘤组织与脊髓之间无明显的解剖分界,姑息手术(活检或部分切除)是目前唯一的外科治疗原则,在保证神经功能的前提下最大限度切除肿瘤,术后根据组织病理学亚型、基因突变类型等分子病理学检测结果,辅助放疗或化疗。一般而言,放疗是目前脊髓胶质瘤术后不可或缺的重要辅助治疗手段,而替莫唑胺化疗对颅内弥漫性胶质瘤的作用虽已经临床验证,但其对脊髓弥漫性胶质瘤的疗效尚存争议<sup>[4,8]</sup>,特别是弥漫性中线胶质瘤,H3 K27变异型,由于缺少*IDH*突变及*MGMT*启动子甲基化,故对放疗和替莫唑胺化疗均不敏感<sup>[3-4]</sup>。目前帕比司他和*ONC201*等抗肿瘤药物已进入II期临床试验,其治疗效果有待进一步证实<sup>[4]</sup>。肿瘤分子生物学检测有助于精准分类,并可为髓内胶质瘤的精准治疗提供靶点和研究方向。虽然,目前针对脊髓弥漫性胶质瘤分子靶点的靶向药物较少,但已有部分药物如*BRAF*抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(*mTOR*)抑制剂等进入临床试验阶段,在深入探讨肿瘤发生发展分子生物学机制的基础上,开展针对性的转化研究仍是突破胶质瘤治疗“瓶颈”的重要方向。

关于WHO 1~2级椎管内脊膜瘤,如果获得全切除,术后可以定期随访。但未能获得全切除的WHO 2或3级脊膜瘤,或分子病理学证实肿瘤存在*TERT*启动子突变或*CDKN2A/B*纯合性缺失,则建议补充术后放疗<sup>[7]</sup>。

针对脊柱原发性肿瘤的治疗,应遵循外科手术为主、放化疗为辅的综合治疗原则<sup>[9]</sup>。术前应结合肿瘤发生部位、大小、毗邻组织的解剖结构、累及范

围和组织病理学表现,并根据Enneking分期系统和脊柱脊髓肿瘤WBB(Weinstein-Boriani-Biagini)分期系统进行分期,然后制定手术方案并选择术式,包括病灶内刮除(*intralesional curettage*)、边缘性切除(*marginal resection*)或整块切除(*en-bloc resection*)。以脊索瘤为例,整块切除肿瘤灶可降低局部复发率;若选择病灶内刮除或分块切除(包括复发性病例),术后选择高能放射治疗如调强放疗或质子治疗可提高5年生存率。目前多个针对脊索瘤的靶向治疗药物,如伊马替尼、拉帕替尼和索拉非尼等均已进入II期临床试验阶段,但对肿瘤的局部控制率尚未达到预期效果,期待未来免疫治疗结合新的靶向药物可以为复发性脊索瘤的药物治疗提供新的方向<sup>[7]</sup>。

临床上,脊柱转移瘤较原发肿瘤更为常见,对于这一类肿瘤的诊断与治疗,需多学科协作制定个体化方案,通过穿刺或手术取得肿瘤标本,进行分子病理学检测获得分子病理学分型,对于制定个体化治疗方案至关重要。主要治疗方案包括分离手术(*seperation surgery*)、化疗、局部大剂量放疗或靶向治疗。

## 三、总结与展望

综上所述,目前脊柱脊髓肿瘤在分子病理学诊断、药物治疗和预后判断等方面业已取得显著进展,使得临床可以更全面、更深层次地了解其发生与发展过程。针对不同肿瘤独特的分子生物学特性,选择个体化治疗方案,真正实现精准化、个体化治疗。但该领域的发展也面临巨大挑战,同一病理学诊断的肿瘤,在不同年龄(成人与儿童)、不同部位(颅内和颅外)是否会对相同的治疗方式产生不同的反应?这些是否与肿瘤自身分子水平的突变有关?均给今后的临床研究和基础研究提出了新的问题,值得深入探讨<sup>[1-2]</sup>。而生物样本库的建立、多中心信息资源共享、针对不同分子分型肿瘤加强科研协作,也为今后的研究工作提出了方向<sup>[10]</sup>。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Liu X, Chen HY, Zou WJ, Li GL. Interpretation on the diagnostic molecular parameters in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:751-763. [刘幸, 陈慧媛, 邹婉婧, 李桂林. 2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)分子诊断指标解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21:751-763.]

[2] Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system[J]. *Cancer*, 2022, 128:47-58.

[3] Anghileri E, Broggi M, Mazzapicchi E, Farinotti M, Botturi A, Tramacere I, Marchetti M. Therapeutic approaches in adult primary spinal cord astrocytoma: a systematic review [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14:1292.

[4] Wierzbicki K, Ravi K, Franson A, Bruzek A, Cantor E, Harris M, Homan MJ, Marini BL, Kawakibi AR, Ravindran R, Teodoro R, Yadav VN, Koschmann C. Targeting and therapeutic monitoring of H3K27M - mutant glioma [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22:19.

[5] Saleh AH, Samuel N, Juraschka K, Saleh MH, Taylor MD, Fehlings MG. The biology of ependymomas and emerging novel therapies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22:208-222.

[6] Yoda RA, Cimino PJ. Neuropathologic features of central nervous system hemangioblastoma [J]. *J Pathol Transl Med*, 2022, 56:115-125.

[7] Pennington Z, Ehresman J, McCarthy EF, Ahmed AK, Pitman PD, Lubelski D, Goodwin CR, Sciubba DM. Chordoma of the sacrum and mobile spine: a narrative review[J]. *Spine J*, 2021, 21:500-517.

[8] Luo C, Wu S, Wu JS. Research progress of glioma surgery guided by molecular pathology[J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2021, 37:952-956.[罗宸, 吴帅, 吴劲松. 分子病理指导下的脑胶质瘤手术的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37:952-956.]

[9] Arvind V, Nevzati E, Ghaly M, Nasim M, Farshad M, Guggenberger R, Sciubba D, Spiessberger A. Primary extradural tumors of the spinal column: a comprehensive treatment guide for the spine surgeon based on the 5th Edition of the World Health Organization bone and soft - tissue tumor classification [J]. *J Craniovertebr Junction Spine*, 2021, 12:336-360.

[10] Zhou JJ, Wu JS, Chen XC. Establishment of glioma tissue bank and clinical research[J]. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2013, 21:238-240.[周佳菁, 吴劲松, 陈衍城. 胶质瘤组织库建立和临床研究探讨[J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21:238-240.]

(收稿日期:2022-08-09)  
(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- 北美症状性颈动脉内膜切除术试验  
North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白  
mammalian target of rapamycin(mTOR)
- 部分保留带 zone of partial preservation(ZPP)
- 长程运动诱发试验 Long Exercise Test(LET)
- 出血性梗死 hemorrhagic infarction(HI)
- 出血性转化 hemorrhagic transformation(HT)
- 穿支动脉粥样硬化病 branch atheromatous disease(BAD)
- 达峰值时间 time to peak(TTP)
- 大脑前动脉 anterior cerebral artery(ACA)
- 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
- 低钾性周期性麻痹 hypokalemic periodic paralysis(HypoPP)
- 第二代测序技术 next-generation sequencing(NGS)
- 电压传感器 voltage sensor domain(VSD)
- 电压门控性钙离子通道  
voltage-gated calcium channel(VGCC)
- 电压门控性钾离子通道  
voltage-gated potassium channel(VGKC)
- 电压门控性钠离子通道  
voltage-gated sodium channel(VGSC)
- 动脉输入函数 arterial input function(AIF)
- 独立成分分析 independent component analysis(ICA)
- 短时间反转恢复 short-tau inversion recovery(STIR)
- 短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
- 多巴胺转运体 dopamine transporter(DAT)
- 多导睡眠图 polysomnography(PSG)
- 多学科诊疗模式 multi-disciplinary team(MDT)
- 复合肌肉动作电位  
compound muscle action potential(CMAP)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 改良脑梗死溶栓血流分级  
modified Thrombolysis in Cerebral Infarction(mTICI)
- 改良 Gomori 三色 modified Gomori trichrome(MGT)
- 高分辨率磁共振成像  
high-resolution magnetic resonance imaging(HRMRI)
- 高血钾性周期性麻痹  
hyperkalemic periodic paralysis(HYPP)
- Oswestry 功能障碍指数 Oswestry Disability Index(ODI)
- 共济失调等级量表  
Scale for the Assessment and Rating of Ataxia(SARA)
- 国际运动障碍学会 Movement Disorder Society(MDS)
- 后纵韧带骨化  
ossification of posterior longitudinal ligament(OPLL)
- 琥珀酸脱氢酶 succinate dehydrogenase(SDH)
- 还原型辅酶 I 四氮唑还原酶  
reduced nicotinamide adenine dinucleotide-tetrazolium reductase(NADH-TR)
- 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸  
nicotinamide adenine dinucleotide-reduced(NADH)
- Chiari 畸形 Chiari malformation(CM)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
- 脊髓半切综合征 Brown-Séquard syndrome(BSS)
- 脊髓空洞症 syringomyelia(SM)