

# 脑胶质瘤 WHO 中枢神经系统肿瘤分类(第五版)分析:附 60 例报告

加潇坤 彭冲奇 赵振宇 王蔚 白红民

**【摘要】** 目的 参照 2021 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类(第五版,以下简称新版肿瘤分类),报告胶质瘤的组织学形态、免疫表型和分子诊断并进行分型分类。方法 纳入 2019 年 7 月至 2021 年 7 月中国人民解放军南部战区总医院收治的经基因检测确诊的 60 例胶质瘤患者,均行 HE 染色、免疫组化染色和基因检测,行组织病理学诊断和分子诊断,参照新版肿瘤分类进行分型分类。结果 共 60 例胶质瘤根据新版肿瘤分类分为毛细胞型星形细胞瘤(1 例,1.67%);神经节细胞胶质瘤(1 例,1.67%);星形细胞瘤, IDH 突变型(15 例,25%);少突胶质细胞瘤, IDH 突变伴 1p/19q 共缺失型(11 例,18.33%);多形性黄色瘤型星形细胞瘤(1 例,1.67%);胶质母细胞瘤, IDH 野生型(21 例,35%);弥漫性中线胶质瘤, H3 K27 变异型(3 例,5%);胶质瘤, NEC(7 例,11.67%)。7 例胶质瘤, NEC 患者的组织病理学诊断分别为弥漫性星形细胞瘤(2 例)、间变性星形细胞瘤(1 例)、少突胶质细胞瘤(2 例)、间变性少突胶质细胞瘤(1 例)和神经节细胞胶质瘤(1 例);分子诊断,仅 1 例为 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化、1 例 BRAF V600E 突变。21 例胶质母细胞瘤, IDH 野生型患者的组织病理学诊断分别为胶质母细胞瘤(15 例)、少突胶质细胞瘤(1 例)、间变性少突胶质细胞瘤(2 例)、弥漫性星形细胞瘤(2 例)和间变性星形细胞瘤(1 例);分子诊断,15 例(71.43%) TERT 启动子突变、7 例(33.33%) EGFR 扩增、5 例(23.81%) MGMT 启动子甲基化、1 例(4.76%) 第 7 号染色体扩增。15 例星形细胞瘤, IDH 突变型, CNS WHO 2~4 级患者的组织病理学诊断为胶质母细胞瘤(3 例)、少突胶质细胞瘤(2 例)、间变性少突胶质细胞瘤(1 例)、弥漫性星形细胞瘤(8 例)和间变性星形细胞瘤(1 例);分子诊断,11 例 MGMT 启动子甲基化,2 例细胞周期蛋白依赖性激酶抑制基因 2A/B(CDKN2A/B)纯合性缺失。结论 本文是新版肿瘤分类发布以来首次单中心胶质瘤病理诊断报告,提示新版肿瘤分类可更精准地对胶质瘤进行分类,但 NEC 比例仍较高,且即使分类准确的胶质瘤仍存在不同的基因变异,胶质瘤的分子特征有待进一步探索。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 世界卫生组织; 指南; 中枢神经系统肿瘤

## Analysis of the WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) in glioma: 60 cases report

JIA Xiao-kun<sup>1</sup>, PENG Chong-qi<sup>1</sup>, ZHAO Zhen-yu<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>2</sup>, BAI Hong-min<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, General Hospital of Southern Theatre Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

Corresponding author: BAI Hong-min (Email: baihmfmumu@163.com)

**【Abstract】** **Objective** Histological morphology, immunophenotype and molecular diagnosis of gliomas were reported and classified according to fifth edition of the 2021 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Central Nervous System (WHO CNS5). **Methods** Total 60 glioma patients with a clear diagnosis through genetic testing were collected in General Hospital of Southern Theatre Command of Chinese PLA from July 2019 to July 2021. All of them were diagnosed based on histopathology and molecular alterations by HE staining, immunohistochemical staining, and genetic screening and were classified according to the WHO CNS5. **Results** A total of 60 gliomas, according to

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.12.014

基金项目:中国人民解放军南部战区总医院科技计划项目(项目编号:2021NZA007)

作者单位:510010 广州,中国人民解放军南部战区总医院神经外科(加潇坤、彭冲奇、赵振宇、白红民),  
病理科(王蔚)

通讯作者:白红民,Email:baihmfmumu@163.com

WHO CNS5, were classified into one with pilocytic astrocytoma (1.67%), one with ganglioglioma (1.67%), 15 with astrocytomas, *IDH*-mutant (25%), 11 with oligodendrogliomas, *IDH*-mutant and 1p/19q co-deleted (18.33%), one with pleomorphic xanthoastrocytoma (1.67%), 21 with glioblastomas, *IDH*-wildtype (35%), 3 with diffuse midline glioma, H3 K27-altered (5%) and 7 with glioma, NEC (11.67%). The 7 patients with glioma, NEC were respectively diagnosed based on histopathology as anaplastic astrocytoma in one case, oligodendrogliomas in 2 cases, diffuse astrocytomas in 2 cases, ganglioglioma in one case, and anaplastic oligodendroglioma in one case, with only one case with methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*) promoter methylation and one case with *BRAF* V600E mutation by genetic screening. The 21 patients with glioblastoma, *IDH*-wildtype were respectively diagnosed based on histopathology as glioblastoma in 15 cases, oligodendroglioma in one case, anaplastic oligodendroglioma in 2 cases, diffuse astrocytoma in 2 cases and anaplastic astrocytoma in one case, while *TERT* promoter mutation in 15 cases (71.43%), *EGFR* amplification in 7 cases (33.33%), *MGMT* promoter methylation in 5 patients (23.81%) and amplification of chromosome 7 in one case (4.76%). The 15 patients with astrocytoma, *IDH*-mutant, CNS WHO grade 2-4 were diagnosed based on histopathology as glioblastoma in 3 cases, oligodendroglioma in 2 cases, anaplastic oligodendroglioma in one case, diffuse astrocytoma in 8 cases and anaplastic astrocytoma in one case, with *MGMT* promoter methylation in 11 cases, homozygous deletion of cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B (*CDKN2A/B*) in 2 cases. **Conclusions** This article is the first pathological diagnosis report of single-center glioma since the publication of WHO CNS5, suggesting the WHO CNS5 could more accurately classify gliomas. However, the proportion of glioma, NEC diagnosed is still relatively high. Even well-classified gliomas have many differences in genetic signature. The molecular features of gliomas still require further deeply exploration.

**【Key words】** Glioma; World Health Organization; Guidelines; Central nervous system neoplasms

This study was supported by Science and Technology Project of General Hospital of Southern Theatre Command of Chinese PLA (No. 2021NZA007).

**Conflicts of interest:** none declared

脑胶质瘤是最常见的原发性颅内恶性肿瘤,约占原发性中枢神经系统恶性肿瘤的80%,包括星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和胶质母细胞瘤等<sup>[1]</sup>,具有较强的侵袭性,难以手术完整切除,通常需辅以术后放化疗进行综合治疗。由于胶质瘤组织学分型和分子分型不同,其对放化疗的敏感性也不同,因此需对胶质瘤进行精准分型分类以制定最佳治疗方案。2021年,世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类(第五版,以下简称新版肿瘤分类)<sup>[2]</sup>发布,在2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版的基础上,结合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)的建议,进一步扩大分子诊断的影响,最终形成新版肿瘤分类,但仍不能忽视组织学形态和免疫组化染色等传统的组织病理学诊断方法<sup>[3]</sup>;亦有经必要检查但结果仍不符合新版肿瘤分类标准的类型,称为“NEC”,仅做描述性诊断,由此可见,新版肿瘤分类无法对现有所有肿瘤进行分类。本研究以近3年中国人民解放军南部战区总医院收治的60例经基因检测确诊的胶质瘤患者为研究对象,进行组织学形态、免疫表型和分子诊断,参照新版肿瘤分类进行

分型分类。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 纳入与排除标准 (1)手术切除并经基因检测确诊的胶质瘤。(2)参照新版肿瘤分类进行分类分级诊断。(3)排除无法耐受开颅手术或不同意行基因检测的患者。

2. 一般资料 选择2019年7月至2021年7月在我院神经外科行胶质瘤切除术并经基因检测确诊的胶质瘤患者共60例,男性33例,女性27例;年龄5~71岁,中位年龄43.50岁。

### 二、研究方法

1. 试剂与仪器 (1)主要试剂:HE染色试剂盒购自广州维格斯生物科技有限公司,免疫组化检测试剂盒[包括胶质纤维酸性蛋白(GFAP,1:180)、异柠檬酸脱氢酶1(IDH1,1:150)、H3K27M(1:150)、P53(1:150)购自加拿大abm公司,表皮生长因子受体(EGFR,1:150)、O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT,1:150)、X连锁 $\alpha$ 地中海贫血伴精神发育迟滞综合征蛋白(ATRX,1:150)、同源性磷酸酶-张力

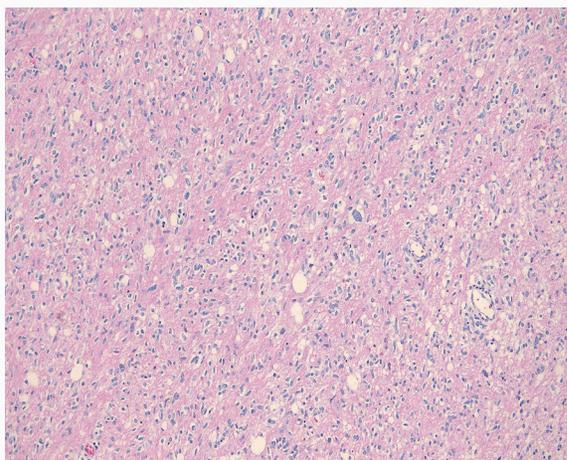


图1 胶质瘤, NEC的组织学形态, 胶质细胞来源的肿瘤细胞呈密集排列, 细胞异型性明显, 局部间变, 核分裂象活跃, 可见微血管增生、内皮细胞肥大 HE染色  $\times 200$

Figure 1 Histological morphology finding of glioma, NEC showed the glial tumor cells were densely packed, with obvious cell atypia, local metastasis, active mitosis, microvascular hyperplasia and endothelial hypertrophy. HE staining  $\times 200$

蛋白(PTEN, 1:150)购自丹麦 DAKO 公司], AllPrep DNA/RNA Mini 试剂盒购自德国 Qiagen 公司, KAPA Hyper 试剂盒为美国 KAPA Biosystems 公司产品。(2)主要仪器:光学显微镜(BX43)购自日本 Olympus 公司, Illumina Hiseq X10 平台为美国 Illumina 公司产品。

2. 组织病理学诊断 (1)组织学形态:将手术切除的肿瘤组织制成厚度  $3\ \mu\text{m}$  的切片, HE 染色观察肿瘤组织学形态。(2)免疫组化染色:采用 EnVision 二步法检测 MGMT、EGFR、ATRX、PTEN、P53、GFAP 的表达, 胞膜、胞质或胞核呈棕黄色或棕褐色为阳性细胞。

3. 分子诊断 采集患者外周血 10 ml 并提取白细胞全基因组 DNA, 并切取肿瘤组织  $1\ \text{cm} \times 1\ \text{cm} \times 3\ \text{cm}$  (肿瘤含量大于 10%)。采用 AllPrep DNA/RNA Mini 试剂盒(Qiagen 80204)提取外周血和肿瘤标本白细胞 gDNA, KAPA Hyper 试剂盒构建 gDNA 文库。基于平铺方式对基因检测覆盖的脑胶质瘤 6 项检测 (*IDH1/2*、*TERT*、*BRAF*、*MGMT* 甲基化、*1p/19q* 杂合性缺失)以及 825 基因检测(包括具有分子诊断意义的 68 基因在内的 830 个基因突变位点、825 基因中拷贝数变异的 88 种基因和 148 种遗传易感基因)构成的目标区域基因组进行碱基互补配对的探针设计(覆盖全部外显子区域), 在构建的 gDNA 文库中采用美国 Agilent 公司生产的捕获探针对目标区域行

富集, 将肿瘤标本上样 Illumina Hiseq X10 测序仪高通量测序, 测序策略为目标测序两端各 150 bp (PairEnd150), 测序深度正常白细胞为  $100 \times$  (对照)、外周血标本为  $10\ 000 \times$ 、肿瘤标本为  $500 \times$ 。通过 BWA 软件 (<https://sourceforge.net/projects/bio-bwa/>) 将 FASTQ 格式的测序数据比对至人类基因组 hg19, 采用 GATK 软件 (<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us>) 和 Picard 软件 (<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us>) 过滤掉重复的测序读段 (reads), 进行局部重比对以及测序碱基质量值的校正; Mutect 软件(美国 Broad 研究所)检测体细胞单核苷酸变异 (SNV); Strelka2 软件(美国 Illumina 公司)检测短片段的插入和缺失 (Indel)。所有检出的 SNV 和 Indel 均经 IGV 软件(美国 Broad 研究所)确认, 以获得最终的 SNV 和 Indel 突变列表; 采用 VEP 软件(欧洲生物信息研究所)对 SNV 和 Indel 突变进行注释; Crest 软件(美国圣裘德研究院)进行结构变异 (SV) 检测; Control Free-C 软件(法国居里研究所生物信息学实验室)进行拷贝数变异检测。

## 结 果

根据新版肿瘤分类, 本组 60 例胶质瘤分别为毛细胞型星形细胞瘤 (WHO 1 级) 1 例 (1.67%); 神经节细胞胶质瘤 (WHO 1 级) 1 例 (1.67%); 星形细胞瘤, *IDH* 突变型 15 例 (25%), 包括 WHO 2 级 10 例、WHO 3 级 1 例、WHO 4 级 4 例; 少突胶质细胞瘤, *IDH* 突变伴 *1p/19q* 共缺失型 11 例 (18.33%), 包括 WHO 2 级 7 例、WHO 3 级 4 例; 多形性黄色瘤型星形细胞瘤 (WHO 3 级) 1 例 (1.67%); 胶质母细胞瘤, *IDH* 野生型 (WHO 4 级) 21 例 (35%); 弥漫性中线胶质瘤, H3 K27 变异型 (WHO 4 级) 3 例 (5%); 胶质瘤, NEC 为 7 例 (11.67%), 包括 WHO 2 级 5 例、WHO 3 级 2 例。

7 例胶质瘤, NEC 患者的首发症状分别为神经功能障碍 (5 例)、继发性癫痫发作 (1 例) 和颅内高压症状 (1 例); 除 1 例为原发性脊髓胶质瘤外, 余 6 例均侵袭多部位, 包括额颞顶枕叶、基底节、胼胝体、丘脑、脑室、小脑和脑干等。组织学形态, 均可见异型性明显的神经胶质细胞, 细胞密度增加, 无坏死, 2 例组织病理学诊断为弥漫性星形细胞瘤、1 例间变性星形细胞瘤、2 例少突胶质细胞瘤、1 例间变性少突胶质细胞瘤 (图 1)、1 例神经节细胞胶质瘤。其中 1 例患者免疫组化染色, 肿瘤细胞胞质和胞核

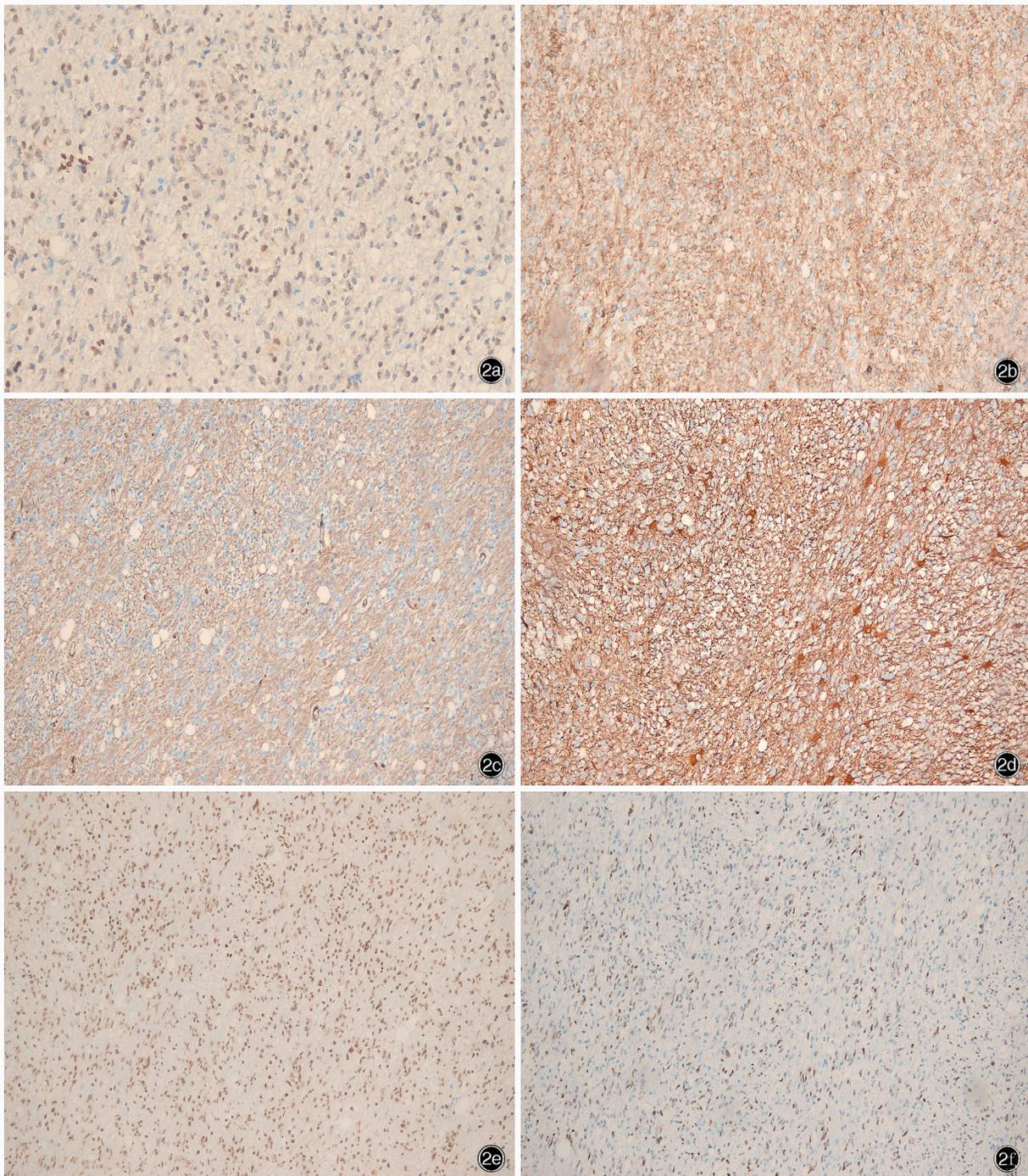
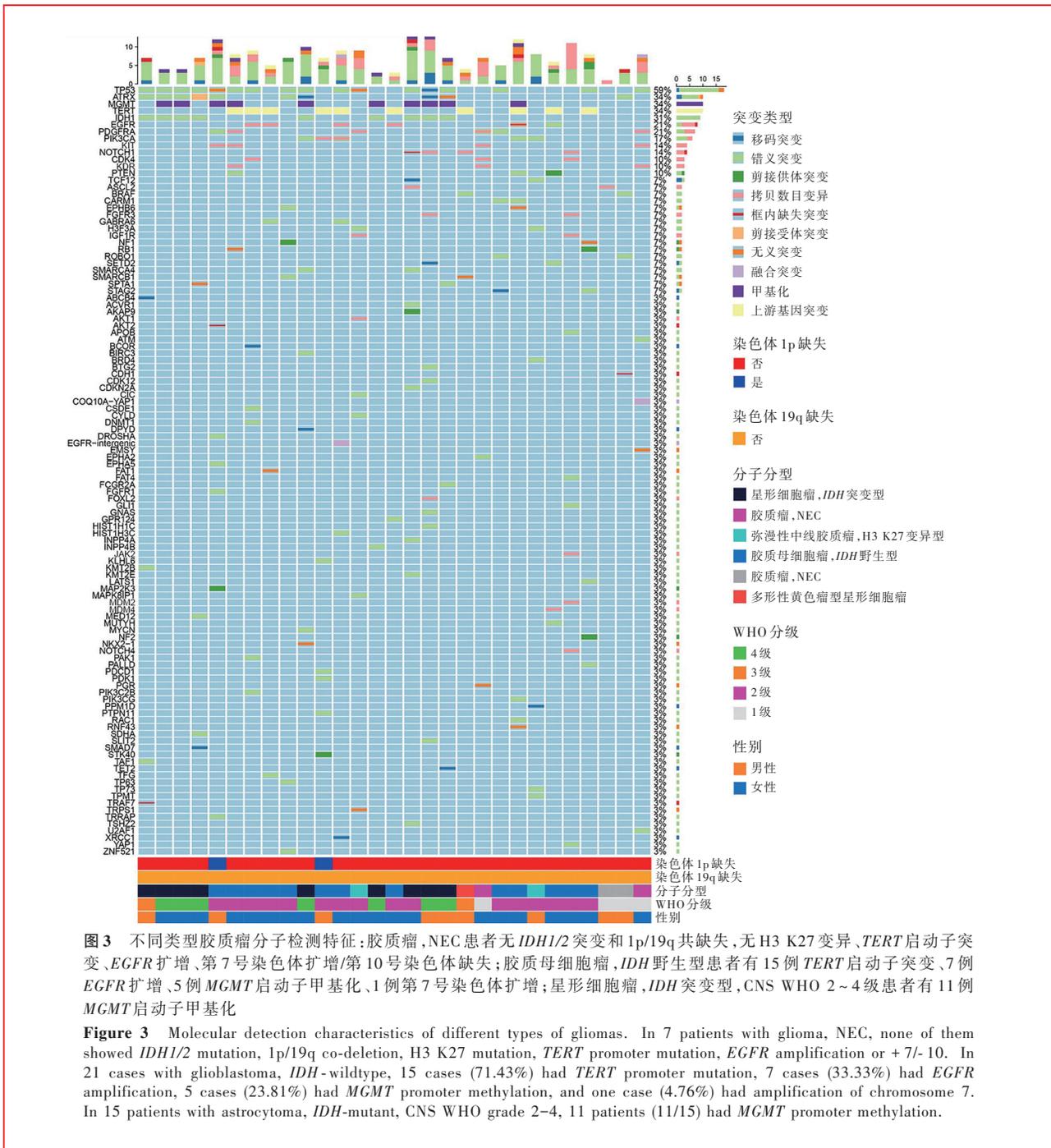


图2 胶质瘤, NEC的免疫组化染色所见 EnVision二步法 2a 肿瘤细胞胞质和胞核表达MGMT ×200 2b 肿瘤细胞胞膜或胞质表达EGFR ×200 2c 肿瘤细胞胞质表达PTEN ×200 2d 肿瘤细胞胞质表达GFAP ×200 2e 肿瘤细胞胞核表达 ATRX ×100 2f 肿瘤细胞胞核表达P53 ×100

**Figure 2** Immunohistochemistry staining findings of glioma, NEC EnVision The expressions of MGMT of both cytoplasm and karyon were positive (Panel 2a). ×200 The expressions of EGFR of cytomembrane and cytoplasm were positive (Panel 2b). ×200 The expressions of PTEN of cytoplasm were positive (Panel 2c). ×200 The expressions of GFAP of cytoplasm were positive (Panel 2d). ×200 The expressions of ATRX of karyon were positive (Panel 2e). ×100 The expressions of P53 of karyon were positive (Panel 2f). ×100

MGMT呈阳性,胞质或胞膜EGFR呈阳性,胞质PTEN和GFAP呈阳性,胞核ATRX和P53呈阳性(图

2)。分子诊断,均无异柠檬酸脱氢酶1/2(*IDH1/2*)突变和1p/19q共缺失,无H3 K27变异、端粒酶逆转录



酶(*TERT*)启动子突变、*EGFR*扩增、第7号染色体扩增/第10号染色体缺失(+7/-10, 4例未行第7/10号染色体检测), 仅1例*MGMT*启动子甲基化(1例因切除的肿瘤组织太少未行*MGMT*启动子检测)、1例*BRAF V600E*突变(图3)。

本组分别有 15 例组织病理学分类为胶质母细胞瘤、1 例少突胶质细胞瘤、2 例间变性少突胶质细胞瘤、2 例弥漫性星形细胞瘤和 1 例间变性星形细胞瘤患者经基因检测分子诊断为胶质母细胞瘤, *IDH*

野生型, 其中, 15 例(71.43%)*TERT*启动子突变, 7 例(33.33%)*EGFR*扩增, 5 例(23.81%)*MGMT*启动子甲基化, 1 例(4.76%)第7号染色体扩增(图3)。

本组分别有 3 例组织病理学分类为胶质母细胞瘤、2 例少突胶质细胞瘤、1 例间变性少突胶质细胞瘤、8 例弥漫性星形细胞瘤和 1 例间变性星形细胞瘤患者经基因检测分子诊断为星形细胞瘤, *IDH*突变型, CNS WHO 2~4 级, 其中, 11 例*MGMT*启动子甲基化(图3), 2 例细胞周期蛋白依赖性激酶抑制基因

2A/B(*CDKN2A/B*)纯合性缺失。

本组有 18 例组织病理学诊断为胶质母细胞瘤的患者,经基因检测 14 例分子诊断亦为胶质母细胞瘤,*IDH*野生型,余 4 例分子诊断分别为星形细胞瘤,*IDH*突变型(3 例)和少突胶质细胞瘤,*IDH*突变伴 1p/19q 共缺失型(1 例)。

## 讨 论

临床工作中,针对胶质瘤的术后治疗应同时参考肿瘤的组织病理学诊断和分子分型,错误诊断或分型可能导致过度治疗或治疗不足<sup>[4]</sup>。国内纳入医保范围的药物通常在规定的适应证范围内才能予以报销,而组织病理学诊断和分子分型则直接影响肿瘤能否纳入医保范围,例如,替莫唑胺在医保项目中的适应证为间变性星形细胞瘤或多形性胶质母细胞瘤,若组织病理学诊断为星形细胞瘤(WHO II 级)则无法享受医保报销,但若进一步行基因检测,根据新版肿瘤分类分子诊断为间变性星形细胞瘤或多形性胶质母细胞瘤则可纳入医保范围。因此,为取得更好的治疗效果,改善预后,减轻后续治疗的经济压力,研究者对不同类型胶质瘤的组织病理学和分子病理学特点进行研究,以期进行更细致的肿瘤分类。

新版肿瘤分类根据组织学形态和分子特征<sup>[5]</sup>,同时采用多种新型诊断技术,如 DNA 甲基化谱分析、HE 染色、免疫组化染色、荧光原位杂交(FISH)、超微结构观察、分子遗传学等<sup>[6]</sup>,增加多种肿瘤类型及其相关亚型。2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版将成人常见的弥漫性胶质瘤分为 16 种类型<sup>[7]</sup>,而新版肿瘤分类仅分为 3 种类型,即星形细胞瘤,*IDH*突变型;少突胶质细胞瘤,*IDH*突变伴 1p/19q 共缺失型;胶质母细胞瘤,*IDH*野生型。并将 *IDH* 突变不伴 1p/19q 共缺失的弥漫性星形胶质瘤归为星形细胞瘤,*IDH* 突变型,CNS WHO 2 级、3 级、4 级,其中,*CDKN2B* 纯合性缺失者诊断为星形细胞瘤,*IDH* 突变型,CNS WHO 4 级<sup>[8]</sup>;将弥漫性星形细胞瘤,*IDH* 野生型组织学形态可见微血管增生或坏死,以及组织病理学诊断为 WHO II 级或 III 级的有特定分子特征如 *TERT* 启动子突变、*EGRF* 扩增、第 7 号染色体扩增/第 10 号染色体缺失者诊断为胶质母细胞瘤,*IDH* 野生型,CNS WHO 4 级<sup>[9]</sup>。

本组有 21 例胶质母细胞瘤,*IDH* 野生型,组织病理学诊断分别为胶质母细胞瘤(15 例)、少突胶质

细胞瘤(1 例)、间变性少突胶质细胞瘤(2 例)、弥漫性星形细胞瘤(2 例)和间变性星形细胞瘤(1 例),经基因检测分子诊断为胶质母细胞瘤,*IDH* 野生型;有 18 例组织病理学诊断为胶质母细胞瘤患者经基因检测,14 例分子诊断为胶质母细胞瘤,*IDH* 野生型,余 4 例分别为星形细胞瘤,*IDH* 突变型(3 例)和少突胶质细胞瘤,*IDH* 突变伴 1p/19q 共缺失型(1 例)。表明分子诊断在新版肿瘤分类中的重要性,以及根据基因检测结果进行分子诊断对制定治疗方案和预后具有新的指导意义<sup>[10]</sup>。

新版肿瘤分类仍存在一定局限性。首先,即使诊断准确,也可因染色体或基因变异的差异而导致治疗方案(靶向药物治疗、放疗等)和预后不同,如胶质母细胞瘤,*IDH* 野生型患者是否存在 *MGMT* 启动子甲基化、*TERT* 启动子突变、*EGFR* 扩增均影响患者对烷化剂的敏感性或靶向药物的疗效<sup>[11]</sup>;同时还存在诸多有治疗参考价值的基因变异,如 *TP53* 突变等<sup>[12]</sup>。弥漫性星形细胞瘤若同时存在 *IDH* 突变和 1p/19q 共缺失,则诊断为少突胶质细胞瘤,*IDH* 突变伴 1p/19q 共缺失型,CNS WHO 2 级或 3 级<sup>[13]</sup>;然而即使诊断为少突胶质细胞瘤,由于 *MGMT* 启动子甲基化状态不同,其从替莫唑胺等亚硝胺类药物中的获益也存在一定差异<sup>[14]</sup>,因此能否根据 *MGMT* 启动子甲基化状态进一步详细分类值得探讨。再次,新版肿瘤分类对部分脊髓胶质瘤的分类仍存在缺陷<sup>[15-16]</sup>。解放军南部战区总医院神经外科对 2 例颈髓胶质瘤患者进行基因检测,均诊断为胶质瘤,NEC,虽然样本量很小,但提示脊髓胶质瘤与颅内胶质瘤的基因变异差异值得思考。

患者接受必要的基因检测并获得可靠结果,但其基因型在新版肿瘤分类中不具有诊断意义,即可诊断为 NEC。由于个体差异,胶质瘤的病理诊断具有主观性,基因检测或分子诊断存在误差,或者现有特征性分子诊断标志物无法涵盖所有胶质瘤类型,故诊断为 NEC,其组织学形态、免疫表型和分子特征不符合新版肿瘤分类标准,表明此类肿瘤并非标准的肿瘤类型<sup>[17]</sup>。组织学形态包含少突胶质细胞和星形细胞的肿瘤易诊断为 NEC,本研究 7 例胶质瘤,NEC 患者中 2 例组织学形态具有少突胶质细胞特征、5 例具有星形细胞特征,此类患者的病变通常累及多部位;其中 5 例以神经功能障碍为首发症状,间接表明此类肿瘤对脑组织的侵袭性和破坏性更强。本研究胶质瘤,NEC 患者(7 例)较既往研究

更普遍。先分层诊断为胶质瘤,再将某些特定类型诊断为 NEC,通过强调分子诊断的意义更客观地定义肿瘤类型<sup>[18]</sup>。NEC 诊断的应用意味着新版肿瘤分类无法对所有胶质瘤类型进行分类,但仍有一些特征性基因变异可以为制定治疗方案和预测预后提供指导意义,如 *MGMT* 启动子甲基化、*ATRX* 突变和 *BRAF* 突变等,据此可以更细致地将 NEC 中部分胶质瘤重新分类。动物实验显示,存在第 7 号染色体扩增/第 10 号染色体缺失的动物存活期与胶质母细胞瘤相似<sup>[9]</sup>,提示该变异并不是一项可以提供特征性诊断参考的分子变异,故本研究有 4 例患者未行第 7/10 号染色体检测,有可能影响胶质瘤的分型分类。

近期有学者通过结合 DNA 染色体拷贝数变异、DNA 体细胞点突变测序、DNA 甲基化和 mRNA 测序,深入研究脑膜瘤分子、蛋白和遗传物质,并汇总出 4 种新的分子分型<sup>[19]</sup>;也有学者通过研究脑膜瘤分子变异和 DNA 甲基化水平与患者生存期的相关性,重新定义预后亚群<sup>[20]</sup>。上述研究均通过对脑膜瘤进行更精细的分子分型,从而为脑膜瘤的临床治疗提供更多的指导意见。因此,在胶质瘤研究中,也可以通过结合 *MGMT* 甲基化状态和基因变异表达的蛋白成分进行更精细的分类,以为胶质瘤患者提供更优化的治疗方案。

本文是新版肿瘤分类发布以来首次单中心胶质瘤病理诊断报告,提示新版肿瘤分类可以更精准地对胶质瘤进行分类,但 NEC 比例仍较高,且即使分类准确的胶质瘤仍存在着不同的基因变异。新版肿瘤分类在各领域专家的努力下得以发布,反映了对中枢神经系统肿瘤的不断探索和解释;然而,所有分类并非完美,其与既往版本一样,是一项持续进行的工作,仅代表研究过程中的阶段性成果。在这一过程中,随着诊断技术的不断进步,更多的分子遗传学特征将被发现,通过循序渐进的方式,谨慎纳入这些新知识,过时的肿瘤类型终将淘汰、新的肿瘤分类终将被大众接受<sup>[21]</sup>。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(Suppl 5):v1-100.
- [2] WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System[M]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2021.
- [3] 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 Tumours of the Central Nervous System: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1231-1251.
- [4] van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120: 297-304.
- [5] Andreiulo F, Mazeraud A, Chrétien F, Pietsch T. A global view on the availability of methods and information in the neuropathological diagnostics of CNS tumors: results of an international survey among neuropathological units [J]. *Brain Pathol*, 2016, 26:551-554.
- [6] Aldape K, Nejad R, Louis DN, Zadeh G. Integrating molecular markers into the World Health Organization classification of CNS tumors: a survey of the neuro-oncology community [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:336-344.
- [7] Yu SP, Ming HL, Ren BC, Lin Y, Zhang C, Li T, Yang XJ. Summary of each WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System prior to the fifth edition [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:725-745.[于圣平, 明浩朗, 任炳成, 林雨, 张辰, 李涛, 杨学军. 世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类第一版至第四版修订版提要[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21:725-745.]
- [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] 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.
- [10] Yang Z, Ling F, Ruan S, Hu J, Tang M, Sun X, Long W. Clinical and prognostic implications of 1p/19q, *IDH*, *BRAF*, *MGMT* promoter, and *TERT* promoter alterations, and expression of Ki-67 and p53 in human glioma [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:8755-8765.
- [11] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:997-1003.
- [12] Peraud A, Watanabe K, Plate KH, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. p53 mutations versus EGF receptor expression in giant cell glioblastomas [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997, 56: 1236-1241.
- [13] Vogazianou AP, Chan R, Bäcklund LM, Pearson DM, Liu L, Langford CF, Gregory SG, Collins VP, Ichimura K. Distinct patterns of 1p and 19q alterations identify subtypes of human gliomas that have different prognoses [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12:664-678.
- [14] Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, Hottinger AF, Lassman

- A, Morton J, Ney D, Nghiemphu PL, Olar A, Olson J, Perry J, Portnow J, Schiff D, Shannon A, Shih HA, Stroud R, van den Bent M, Ziu M, Blakeley J. Therapy for diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors in adults: ASCO-SNO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40:403-426.
- [15] Park SH, Won JK, Kim CH, Phi JH, Kim SK, Choi SH, Chung CK. Pathological classification of the intramedullary spinal cord tumors according to 2021 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors, a single-institute experience [J]. *Neurospine*, 2022, 19:780-791.
- [16] Jian FZ, Wang XW. Diagnosis and treatment of spine and spinal cord tumors in the era of molecular pathological diagnosis [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2022, 22:651-654. [管凤增, 王兴文. 分子病理诊断时代脊柱脊髓肿瘤的诊疗 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22:651-654.]
- [17] 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.
- [18] Hainfellner J, Louis DN, Perry A, Wesseling P. Letter in response to David N. Louis et al, International Society of Neuropathology - Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading, *Brain Pathology*, doi: 10.1111/bpa.12171 [J]. *Brain Pathol*, 2014, 24:671-672.
- [19] Nassiri F, Liu J, Patil V, Mamatjan Y, Wang JZ, Hugh-White R, Macklin AM, Khan S, Singh O, Karimi S, Corona RI, Liu LY, Chen CY, Chakravarthy A, Wei Q, Mehani B, Suppiah S, Gao A, Workewych AM, Tabatabai G, Boutros PC, Bader GD, de Carvalho DD, Kislinger T, Aldape K, Zadeh G. A clinically applicable integrative molecular classification of meningiomas [J]. *Nature*, 2021, 597:119-125.
- [20] Berghoff AS, Hielscher T, Ricken G, Furtner J, Schimpf D, Widhalm G, Rajky U, Marosi C, Hainfellner JA, von Deimling A, Sahn F, Preusser M. Prognostic impact of genetic alterations and methylation classes in meningioma [J]. *Brain Pathol*, 2022, 32:e12970.
- [21] Yang XJ, Jiang T, Chen ZP, Yu SZ. The evolution of WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System from 1979 to 2021 [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:710-724. [杨学军, 江涛, 陈忠平, 于士柱. 世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类的演变: 1979-2021 年 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:710-724.]

(收稿日期: 2022-12-14)

(本文编辑: 彭一帆)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件作者署名、关键词选取、基金项目著录和摘要撰写的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的作者署名、关键词选取、基金项目著录和摘要撰写的具体要求如下:

1. 作者署名 作者应是参与文稿专题研究工作的主要人员,应对全文内容负责,并能根据编辑部的修改意见进行核修,是论文的法定主权人和责任者。作者署名的次序应按参加者对论文的贡献大小排序。排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改。对仅参与提供资金或收集资料者不能列为作者;仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。集体署名的文章,必须明确该文的主要负责人(执笔者)。作者中若有外籍作者,应征得本人同意,并有证明信。对协助工作或提供资料、材料者,可放在文后致谢,但亦应事先征得被感谢人的同意。作者单位名称(应写全称)及邮政编码脚注于文章首页左下方,同时应注明通讯作者姓名及其 Email 地址。

2. 关键词选取 论著类稿件均应标引 3~5 个关键词。关键词请尽量选取美国国立医学图书馆编辑的最新版 *Index Medicus* 中医学主题词表 (*MeSH*) 内所列的词。若最新版 *MeSH* 中尚无相应的词,可根据树状结构表选取最直接的上位主题词,必要时可采用习用的自由词排列于最后。关键词中的缩写词应按 *MeSH* 还原为全称。

3. 基金项目著录 论文所涉及的课题如为国家或部、省级等基金项目或属攻关项目,应脚注于文首页左下方,并在圆括号内注明其项目编号,如:“基金项目:xxxx(项目编号:xxxx)”。基金项目名称应按照国家有关部门规定的正式名称书写,多项基金项目应以“;”隔开并逐条列出。并附基金项目证明复印件。由厂商赞助的课题应在资金来源处注明。

4. 摘要撰写 论著类稿件须附中、英文摘要。摘要的内容必须包括研究背景 (Background) 或目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 及结论 (Conclusions) 共四部分。一般采用第三人称撰写,不用“本文”、“作者”等主语,不列图、表,不引用文献,不加评论和解释。摘要应客观、如实地反映文章原文,不得添加原文中所没有的内容。中文摘要以不超过 800 字为宜,英文摘要应与中文摘要相对应。英文摘要中应提供正式对外交流的英文单位名称。其他各类稿件均应附简要的中英文摘要,摘要内容要客观全面地反映文章的中心内容,中英文摘要内容要一致。