

胶质瘤分子病理诊断中国专家共识 (2025 版)

中华医学会病理学分会脑神经病理学组

执笔人:罗韬(陆军军医大学第一附属医院病理科/病理学教研室 全军病理学研究所教育部肿瘤免疫病理学重点实验室,重庆 400038);王雷明(首都医科大学宣武医院病理科 北京市老年病医疗研究中心,北京 100053)

通信作者:卞修武(陆军军医大学第一附属医院病理科/病理学教研室 全军病理学研究所教育部肿瘤免疫病理学重点实验室,重庆 400038),Email:bianxiuwu@263.net;姚小红(陆军军医大学第一附属医院病理科/病理学教研室 全军病理学研究所教育部肿瘤免疫病理学重点实验室,重庆 400038),Email:yxh15@163.com;朴月善(首都医科大学宣武医院病理科 北京市老年病医疗研究中心,北京 100053),Email:yueshanpiao@126.com

【摘要】 胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤,WHO 第 5 版中枢神经系统肿瘤分类发布以来,分子检测已成为病理整合诊断不可或缺的组成内容。但目前胶质瘤分子病理指标和检测规范尚无统一认识。中华医学会病理学分会脑神经病理学组结合国内外研究进展及实践经验,就重要分子指标、诊断流程、技术优劣及检测路径进行阐述,讨论形成胶质瘤分子病理诊断的 13 条专家共识,为规范合理地开展胶质瘤分子检测提供参考,更加适合中国临床实践。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFF1201002);重庆市技术创新与应用发展专项(cstc2021jscx-cylhX0005);国家自然科学基金面上项目(82273082);首都卫生发展科研专项-重点攻关项目(2022-1-1031);北京市科技新星计划(Z201100006820149)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN855)

Chinese expert consensus for molecular pathological diagnosis of gliomas (2025 version)

Expert Group of Neuropathology of Chinese Society of Pathology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Bian Xiuwu [Institute of Pathology and Southwest Cancer Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University (Army Medical University), and Key Laboratory of Tumor Immunopathology, Ministry of Education of China, Chongqing 400038, China], Email: bianxiuwu@263.net; Yao Xiaohong [Institute of Pathology and Southwest Cancer Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University (Army Medical University), and Key Laboratory of Tumor Immunopathology, Ministry of Education of China, Chongqing 400038, China], Email: yxh15@163.com; Piao Yueshan (Department of Pathology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing Geriatric Medical Research Center, Beijing 100053, China), Email: yueshanpiao@126.com

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2021YFF1201002); Chongqing Technology Innovation and Application Development Project (cstc2021jscx-cylhX0005); National Natural Science Foundation of China (82273082); Capital Health Development Research Special Project (2022-1-1031); Beijing Nova Program (Z201100006820149)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20250212-00090

收稿日期 2025-02-12 本文编辑 常秀青

引用本文:中华医学会病理学分会脑神经病理学组.胶质瘤分子病理诊断中国专家共识(2025 版)[J].中华病理学杂志,2025,54(6):580-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20250212-00090.



Practice guideline registration: International Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN855)

胶质瘤是一组具有星形细胞、少突胶质细胞及室管膜细胞表型特征的神经上皮肿瘤总称。2021 年世界卫生组织(WHO)发布的第 5 版中枢神经系统(CNS)肿瘤分类^[1],将分子特征纳入胶质瘤病理诊断的必要指标,形成整合诊断,实现胶质瘤分型和分级,改变了仅基于组织病理学分类的传统诊断方法。应用分子标志物的整合诊断在提高胶质瘤病理诊断的客观性和可重复性、完善个体化治疗、促进临床试验和基础研究等方面发挥着重要的作用,但也给日常病理诊断带来挑战。相关分子指标涉及基因变异形式多样,不同检测方法结果存在差异,缺乏针对胶质瘤分子病理指标、技术局限性及检测路径的专家共识。因此,由具有丰富理论及实践经验的组织和分子神经病理学专家共同发起并制定本共识,旨在为胶质瘤精准病理诊断与治疗提供全面的指导和建议。

本共识所涵盖的胶质瘤为 WHO CNS 肿瘤分类第 5 版中的成人型弥漫性胶质瘤、儿童型弥漫性低级别胶质瘤、儿童型弥漫性高级别胶质瘤、局限性星形细胞胶质瘤、室管膜肿瘤 5 类共计 27 种肿瘤类型,并在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-registry.cn/>)注册(注册号:PREPARE-2024CN855)。本共识总结了 13 条意见要点,参考推荐等级评估、制订和评价(grade of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)方法,分为“强烈推荐”和“推荐”。其中专家组投“非常同意”的票数超过 2/3 的意见为“强烈推荐”,专家组投“非常同意”+“基本同意”的票数超过 2/3 的意见为“推荐”,否则不达成共识。

一、胶质瘤中具有诊断价值的基因和染色体改变

1. IDH1/2 基因突变: IDH (isocitrate dehydrogenase gene) 基因编码异柠檬酸脱氢酶,是三羧酸循环中起关键作用的酶家族之一。目前与胶质瘤相关的 IDH 基因有 IDH1 和 IDH2 两种亚型,主要见于 IDH 突变型星形细胞瘤和 IDH 突变伴 1p/19q 共缺失型少突胶质细胞瘤中。IDH1 和 IDH2 基因突变分别集中于编码 IDH1 蛋白第 132 位精氨酸残基(R132)的密码子(CGT)及编码 IDH2 蛋白第 172 位精氨酸残基(R172)的密码子(AGG)。

在胶质瘤中超过 90% 的 IDH1 基因突变为 IDH1 p.R132H,其他少见突变类型可表现为 p.R132C、p.R132S、p.R132L、p.R132G、p.R132V、p.R132P 等;胶质瘤中 IDH2 基因突变较少见(p.R172M、p.R172K、p.R172G),占 3%~5%^[2]。在幕下 IDH 突变的星形细胞瘤中则以 IDH1 p.R132C、p.R132G 及 p.R132H 突变为主^[3]。IDH1/2 基因突变状态检测不仅用于病理诊断、分型,还为临床预后评估及靶向治疗的研究提供帮助^[4]。

2. 染色体 1p/19q 共缺失: 1p/19q 共缺失是第 1 号染色体长臂(1q)和第 19 号染色体短臂(19p)之间发生不平衡易位形成融合染色体 1q/19p 的结果,导致一条第 1 号染色体短臂(1p)和一条第 19 号染色体长臂(19q)同时发生完全性缺失,而另一条第 1 号染色体和另一条第 19 号染色体正常,故荧光原位杂交(FISH)仅能检测到单拷贝 1p 和 19q,所以 1p/19q 共缺失是杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)。1p/19q 染色体臂的不完全或部分缺失不符合少突胶质细胞瘤的诊断标准,但可发生于 IDH 野生型胶质母细胞瘤病例^[5]。存在 1p/19q 共缺失和 IDH 突变的少突胶质细胞瘤生长速度较慢,并对丙卡巴腓+洛莫司汀+长春新碱(PCV)联合化疗和替莫唑胺化疗更加敏感,总生存期明显延长。

3. 端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)基因启动子突变: TERT 可通过催化端粒复制维持其有效长度以促进细胞增殖。TERT 基因启动子突变可持续激活 TERT 使肿瘤细胞获得无限增殖能力。胶质瘤中存在的 TERT 基因启动子突变,主要为 C228T 或 C250T 突变^[6]。其中, IDH 突变型胶质瘤,主要为少突胶质细胞瘤,常伴有 TERT 基因启动子突变,可辅助其诊断;而成人型 IDH 野生型弥漫性胶质瘤存在 TERT 基因启动子突变应整合诊断为 IDH 野生型胶质母细胞瘤(CNS WHO 4 级),且预后较差。

4. CDKN2A/2B 基因纯合性缺失: CDKN2A 和 CDKN2B 基因位于第 9 号染色体上,均为抑癌基因。CDKN2A 基因编码 p14^{ARF} 和 p16^{INK4a} 蛋白,与其相邻的 CDKN2B 基因编码 p15^{INK4b} 蛋白,三者均是重要的细胞周期素依赖激酶(CDK)抑制因子,它们均可通过抑制 CDK 活性阻止细胞周期 G₁ 的进程,从而抑制细胞增殖。CDKN2A/2B 基因的纯合性缺失

可导致细胞增殖失控乃至肿瘤发生。在有 IDH 突变,且组织学表现符合 2 或 3 级星形细胞瘤者,如同时存在 CDKN2A 和/或 CDKN2B 基因纯合性缺失,则要整合诊断为 CNS WHO 4 级的 IDH 突变型星形细胞瘤^[1]。此外,应注意 CDKN2A 未发生纯合性缺失是儿童型 MAPK 通路改变型弥漫性低级别胶质瘤的必要诊断标准之一。

5. 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因变异:EGFR 基因定位于染色体 7p12,编码一种跨膜酪氨酸激酶受体 EGFR。在 IDH 野生型胶质母细胞瘤中约 60% 的肿瘤可见 EGFR 基因扩增、突变、重排或剪接改变,其中最常见的是扩增。在 IDH 野生的成人型弥漫性胶质瘤中,即使组织形态表现为 CNS WHO 2~3 级,且无肾小球样血管增生和假栅栏样坏死,如出现 EGFR 基因扩增,则整合诊断为 IDH 野生型胶质母细胞瘤(CNS WHO 4 级)^[1]。20%~30% 的胶质母细胞瘤可伴发 EGFR 基因截短突变(其外显子 2~7 框内缺失形成的 EGFRv III 截短性重排),导致其编码缺少胞外结构域的 EGFRv III 截短蛋白,EGFRv III 胞内酪氨酸激酶结构域通过自发形成二聚体化和自磷酸化异常激活,持续活化下游信号转导,刺激肿瘤细胞增殖。此外,在弥漫性中线胶质瘤中可出现 EGFR 基因突变,多为编码胞内酪氨酸激酶结构域的第 20 号外显子框内插入/复制,少数为第 7 号外显子(编码胞外结构域部分)的错义突变,多见 p.A289T 或 p.A289V^[7]。

6. ATRX 基因变异:ATRX 基因为 X 染色体连锁的 α 地中海贫血/智力发育迟滞综合征(α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked)的致病基因。ATRX 蛋白是一种 ATP 依赖的解旋酶,具有参与 DNA 修复、转录调节、维持端粒稳定和染色质重塑等广泛的生物学功能。在第 5 版 WHO CNS 肿瘤分类中,ATRX 基因的状态亦是定义胶质瘤分子分型的关键标志之一。ATRX 基因的变异形式主要为失活变异,可能由 ATRX 基因的突变、缺失或融合等原因所引起,免疫组织化学染色显示肿瘤细胞不表达该核蛋白(内皮细胞核阳性可作为内对照)。在 IDH 突变的成人型弥漫性星形细胞瘤中,IDH1/2 基因突变与 ATRX 基因失活突变和 TP53 基因突变存在明显的相关性,而在少突胶质细胞瘤中,ATRX 基因为野生型。此外,ATRX 基因突变或蛋白表达缺失还常见于 H3 K27 变异型弥漫性中线胶质瘤、H3 G34 突变型弥漫性

大脑半球胶质瘤及具有毛细胞样特征的高级别星形细胞瘤中。

7. 全第 7 号染色体获得/全第 10 号染色体丢失:全第 7 号染色体获得伴全第 10 号染色体丢失(+7/-10)在 IDH 野生型胶质母细胞瘤中的发生率高达 80%。在 IDH 野生的成人型弥漫性胶质瘤,即使组织形态表现为 WHO 2~3 级,且无肾小球样血管增生和假栅栏样坏死,如出现+7/-10 则整合诊断为 IDH 野生型胶质母细胞瘤(CNS WHO 4 级),预后较差。

8. MYB 或 MYBL1 基因变异:MYB 是含 MYB/SANT 结构域的转录因子家族基因之一,在调控造血及其他祖细胞增殖和分化中发挥重要作用。MYBL1 基因的作用与 MYB 基因类似。MYB 或 MYBL1 基因的变异形式包括基因拷贝数变异和基因融合。可与 MYB 基因融合的伴侣基因有 QKI、ESR1、MMP16、MAML2、PCDHGA1 等,可与 MYBL1 基因融合的伴侣基因有 RAD51B、MAML2、ZFXH4、TOX 等^[8]。MYB 或 MYBL1 基因变异的胶质瘤包括 MYB 或 MYBL1 变异型弥漫性星形细胞瘤和血管中心型胶质瘤(MYB-QKI 融合常见)两种类型。

9. BRAF 基因变异:BRAF 基因编码一种丝/苏氨酸特异性激酶,是 RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK 通路重要的信号传递因子,介导细胞生长、增殖和分化。在胶质瘤中主要发生 BRAF 基因 V600E 错义突变和 BRAF 基因融合。BRAF p.V600E 突变是指 BRAF 蛋白第 600 位缬氨酸残基(V)被谷氨酸残基替换(E),可发生在儿童型低级别弥漫性胶质瘤、节细胞胶质瘤、青少年多形性低级别神经上皮肿瘤、毛细胞型星形细胞瘤、多形性黄色瘤型星形细胞瘤及上皮样型胶质母细胞瘤中。BRAF 基因融合为染色体 7q34 位点的串联重复引起 BRAF-KIAA1549 融合,该融合主要发生在毛细胞型星形细胞瘤中,也可见于弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤及少量儿童型弥漫性低级别胶质瘤和局限性星形细胞胶质瘤中。毛细胞型星形细胞瘤中另有一些少见的融合如 BRAF-RNF130、BRAF-CLCN6 等^[9]。

10. FGFR1/2/3 基因变异:在胶质源性肿瘤中,FGFR1 基因变异,包括 FGFR1 基因内部串联重复(ITD)及 FGFR1 基因热点突变,可发生在儿童型弥漫性低级别胶质瘤中的 MAPK 通路变异型弥漫性低级别胶质瘤中;毛细胞型星形细胞瘤中可出现 FGFR1-TACC1 基因融合或 FGFR1 基因突变^[1]。而在青少年多形性低级别神经上皮肿瘤中,主要为

FGFR2 或 FGFR3 基因融合,但需要注意的是 FGFR2-SHTN1 (KIAA1598)、FGFR2-INA 及 FGFR3-TACC3 的基因融合变异也可见于其他实体肿瘤中。

11.H3 K27 突变:H3 K27 变异型弥漫性中线胶质瘤(diffuse midline glioma, DMG)最常见的分子改变是 H3 p.K28M/I(K27M/I)突变。H3 K27 变异型 DMG 均出现组蛋白 3(H3)中第 28 位赖氨酸残基(K28)三甲基化(me3)障碍,表现为细胞核广泛缺失 K28 三甲基化的 H3(H3K28me3)。其中 H3.3、H3.2 或 H3.1 p.K28M(K27M)突变使其作为 me3 位点的 K28 被更换为非 me3 位点的甲硫氨酸残基(M),直接导致 H3K28me3 (H3K27me3)缺失。H3 p.K28M(K27M)突变蛋白还可与甲基转移酶 EZH2 相互作用,进而抑制 PRC2 活性,也可导致 H3K28me3 (H3K27me3)缺失^[10-11]。H3K28me3 (H3K27me3)缺失通过影响所在部位染色质核小体 DNA 空间构象,促进癌基因转录和/或阻止抑癌基因转录,从而导致 DMG 的发生、发展。个别 DMG 病例为 H3 p.K28I(K27I)突变, H3 p.K28I(K27I)突变是 K28 被异亮氨酸残基(I)取代,发挥与 K28M(K27M)类似的机制并引起 H3K28me3 (H3K27me3)缺失导致 DMG 的发生、发展。

12.H3 G34 突变:H3 G34 突变型弥漫性大脑半球胶质瘤(diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant, H3 G34 DHG)是一组发生在大脑半球的弥漫浸润性胶质瘤,伴有 H3.3(H3-3A,也称为 H3F3A 基因) p.G35(G34) R/V 突变。H3.3 p.G35(G34) R/V 突变即其第 35 位甘氨酸残基(G)被精氨酸残基(R)或缬氨酸残基(V)替代,由此引起 H3.3 与 SETD2 和 KDM2A 结合障碍,直接影响组蛋白 3(H3)第 37 位赖氨酸残基[H3 p.K37(K36)]的甲基化状态,并可阻止 H3 p.K37(K36)与人错配识别蛋白 MutS α 的相互作用,共同抑制 H3 中的 K37 三甲基化(me3),而 H3 p.K37(K36)me3 减少可通过上调原癌基因 MYCN 表达诱发 H3 G34 DHG^[12-13]。

13.受体酪氨酸激酶(RTK)家族基因融合:其中包括:NTRK1、NTRK2、NTRK3、ROS1、ALK、MET 等基因 DNA 拷贝数变化驱动的结构基因组变异,导致众多 5' 伴侣基因与以上 RTK 家族基因的 3' 端酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain, TKD)编码区形成融合基因,基因融合也可由小的片段缺失或扩增所致。它们导致活性激酶结构域的异常表

达,通过经典的 PI3K 和/或 MAPK 信号通路驱动肿瘤发生^[14]。在胶质源性肿瘤中,这些基因改变主要存在于婴儿大脑半球胶质瘤中,并且使用相应靶向药物治疗已取得了良好的治疗效果。

14.PRKCA 基因变异:PRKCA 基因定位于 17q24.2,编码丝氨酸和苏氨酸特异性蛋白激酶家族中蛋白激酶 C 的 α 催化亚单位(PKC α),参与多种细胞信号转导途径,并在细胞黏附、转化及增殖周期等多种生物学过程中发挥重要调控作用。脊索瘤样型胶质瘤中发生特征性的 PRKCA p.D463H 突变,该突变与蛋白翻译起始通路激活相关,可阻止 PRK α 蛋白正常定位于细胞膜上^[15]。乳头状胶质神经元肿瘤中则存在 PRKCA 基因融合,主要是 t(9:17)(q31:q24) 基因易位所产生的 SLC44A1-PRKCA 融合,另外少部分为 NOTCH1-PRKCA 融合^[16]。PRKCA 基因突变或融合可以激活 MAPK 信号通路,使磷酸化 ERK(p-ERK)表达升高,从而引起肿瘤的发生^[16]。

15.MN1 基因变异:MN1 变异型星形母细胞瘤是一种伴有 MN1 基因改变、界限清楚的局限性星形细胞胶质瘤。其分子改变是 MN1 基因发生结构重排,常见的融合伴侣基因为 BEND2 和 CXXC5^[17]。目前关于 MN1 融合基因驱动肿瘤发生的具体机制尚不清楚。

16.TP53 基因突变:TP53 为抑癌基因,编码 p53 蛋白。p53 蛋白能调节细胞周期和避免细胞发生癌变,并维持基因组的稳定性。TP53 基因突变常见于 IDH 突变型星形细胞瘤、H3 K27 变异型 DMG、H3 G34 突变型 DHG 中,部分 IDH 野生型胶质母细胞瘤也有 TP53 基因突变。TP53 基因突变与胶质瘤发生发展密切相关,但对胶质瘤的组内分级和预后评估作用尚不明确。TP53 基因突变导致蛋白降解障碍,因其异常蓄积表现为细胞核阳性。虽然野生型 p53 蛋白半衰期短不易在细胞核内蓄积,但当其与某些内外源异常蛋白结合时也可异常蓄积,并呈细胞核阳性。因此,通过 p53 蛋白阳性推断 TP53 基因突变状态仍要谨慎,其免疫组织化学结果必须结合详尽的临床信息进行分析^[18]。

17.ZFTA 基因融合:幕上室管膜瘤存在一组由第 11 号染色体碎裂后重排形成 ZFTA 基因融合的案例;其中最常见者为 ZFTA-RELA 基因融合诱发的 RELA 基因编码蛋白 p65(NF- κ B 的关键亚基)过表达,致使 NF- κ B 信号通路持续激活;其他 ZFTA 融合的伴侣基因包括 MAML2/3、NCOA1/2、MN1 及



CTNNA2等^[19],还可导致自发性的核易位、SWI/SNF等染色质修饰复合物募集、调控转录因子等,与肿瘤的发生发展有关^[20]。联合应用L1CAM和p65免疫组织化学染色对于ZFTA-RELA基因融合阳性室管膜瘤的诊断具有更好的效果,值得注意的是,L1CAM并不特异,诊断中需结合其他标准综合考虑。ZFTA-RELA基因融合阳性室管膜瘤中出现CDKN2A和/或CDKN2B纯合性缺失是预后不佳的独立预测因子。

18.YAP1基因融合:YAP1融合阳性的幕上室管膜瘤中,多数为YAP1基因与MAMLD1基因融合,其他少见融合伴侣基因包括FAM118B、MAML2等。YAP1基因编码YAP1蛋白,属于Hippo信号通路的核心成员,其通过核转位和结合特定的转录因子来调控细胞增殖、凋亡和干细胞自我更新等生物学过程。YAP1-MAMLD1基因融合通过招募核因子I(NFI)和转录增强关联域家族成员而发挥致癌驱动作用^[21]。

19.MGMT基因启动子甲基化:O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)是一种移除O⁶-甲基鸟嘌呤上甲基的DNA修复酶,其生理功能是防止DNA复制过程中误将O⁶-甲基鸟嘌呤复制为O⁶-甲基胸腺嘧啶所致的基因突变,故正常细胞的MGMT基因启动子处于活化状态(非甲基化)。如上所述,虽然MGMT基因启动子甲基化所致的MGMT蛋白表达缺失增加了肿瘤细胞的基因突变频率(促癌),但也显著增加了烷化剂(促进O⁶-鸟嘌呤甲基化)对肿瘤细胞DNA的损伤作用和治疗敏感性。MGMT基因启动子甲基化常见于IDH突变的胶质瘤中,在少突胶质细胞瘤中发生率为60%~80%。具有MGMT基因启动子甲基化的胶质瘤患者对放疗、PCV或替莫唑胺治疗敏感,生存期延长,故其为独立预后因素。

二、整合病理诊断流程图

成人型弥漫性胶质瘤、儿童型弥漫性胶质瘤、局限性星形细胞胶质瘤及室管膜肿瘤整合病理诊断的推荐流程分别如图1~4所示。

三、胶质瘤分子检测试剂的规范化管理

基于《体外诊断试剂分类规则》及《体外诊断试剂注册与备案管理办法》相关规定,分子检测技术所使用的试剂应按照体外诊断试剂(in vitro diagnostic reagent)在市级药品监督管理部门进行备案管理,或由国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)审查进行注册管理。目前国内免疫组织化学抗体、FISH探针及IDH1/TERT/BRAF基因突变检测试剂具备备案证或注册证,其余检测技术如二代测序、DNA甲基化谱尚无获证产品。按照《医疗器械监督管理条例》第五十三条规定,对国内尚无同品种产品上市的体外诊断试剂,符合条件的医疗机构根据本单位的临床需要,可以自行研制,在执业医师指导下在本单位内使用。临床应用前应确认其试剂产品性能及可能的局限性,建议由具有多年诊断经验的神经病理医师开具诊断相关检测申请,由具有多年临床治疗经验的神经外科/肿瘤科医师开具治疗相关检测申请(表1)。

共识1:按照国家医疗器械管理规定,分子检测项目应优先使用具有医疗器械注册证或进行备案的试剂。在国内尚无同品种产品上市的体外诊断试剂时,可以通过实验室自建项目(LDT)在本单位由医师指导下开展(推荐等级:强烈推荐)。

四、胶质瘤分子检测的常用技术

1. 免疫组织化学标记技术:免疫组织化学通过

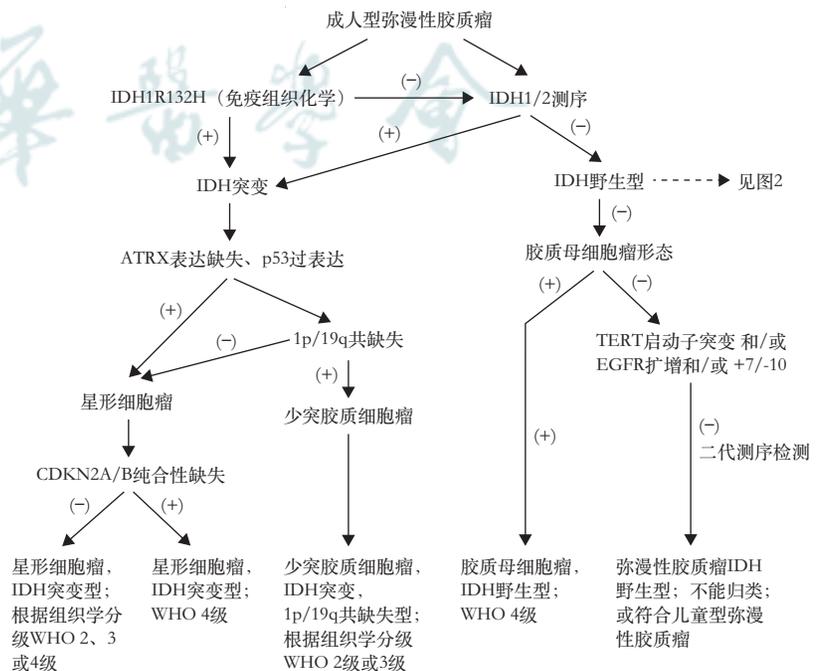


图1 成人型弥漫性胶质瘤整合病理诊断流程

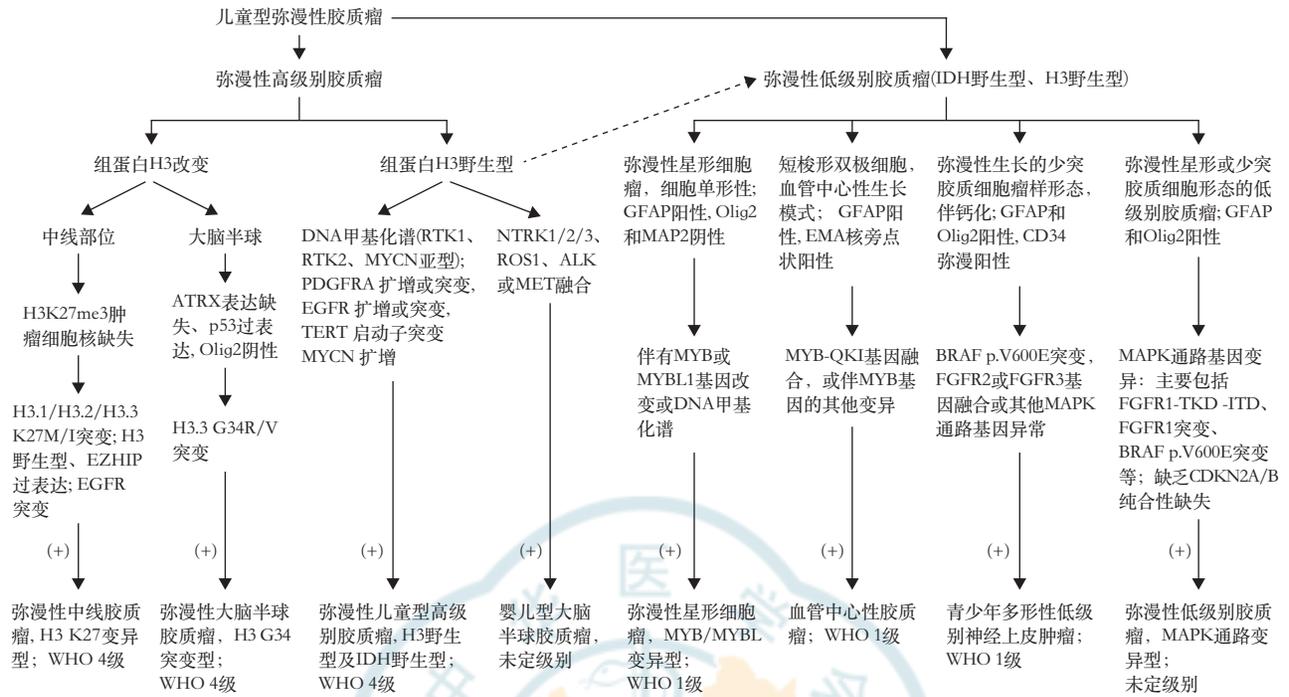


图2 儿童型弥漫性胶质瘤整合病理诊断流程

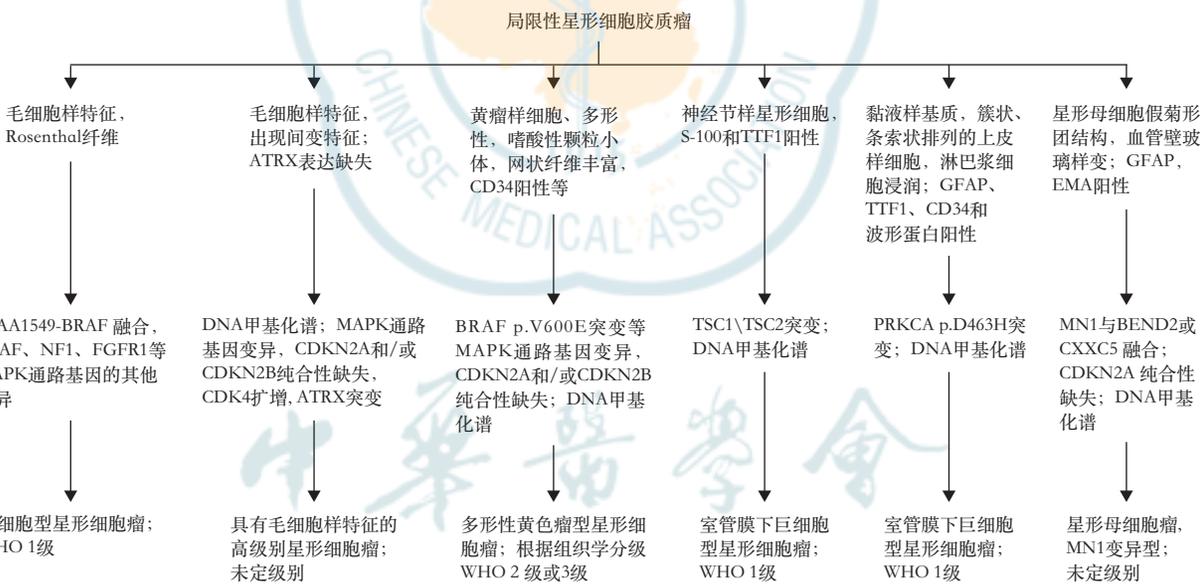


图3 局限性星形细胞胶质瘤整合病理诊断流程

GFAP、Olig2 等抗体组合,对于确定肿瘤起源具有重要意义;一些检测关键突变蛋白的抗体(如 IDH1 R132H、BRAF V600E、H3 K27M、H3 G34R、H3 G34V 等)对特定肿瘤类型的诊断具有关键提示作用。一些基因突变或融合可使其编码蛋白表达缺失(ATRX 阴性)、异常蓄积(p53 强阳性)、甲基化障碍(H3 K27me3 阴性)或过表达(p65 阳性),可作为分型诊断的重要或辅助标准之一^[22]。应注意设置阳性和阴性对照,可借助内皮细胞等作为内部

阳性对照。突变型抗体的阴性结果需要考虑到非经典突变的可能。当出现免疫组织化学指标不典型时(H3K27me3 瘤内异质性、GFAP/Olig2 表达缺失等),需要注意结合其他技术综合评估。

共识 2:特异性抗体组合可用于初筛,目前除组织学特征+IDH1 R132H 突变抗体检测阳性可直接诊断成人型 IDH1 突变型弥漫性胶质瘤外(同时有 ATRX 表达缺失诊断更可靠),其他特征性指标建议结合其他分子检测技术进行进一步复核(推荐

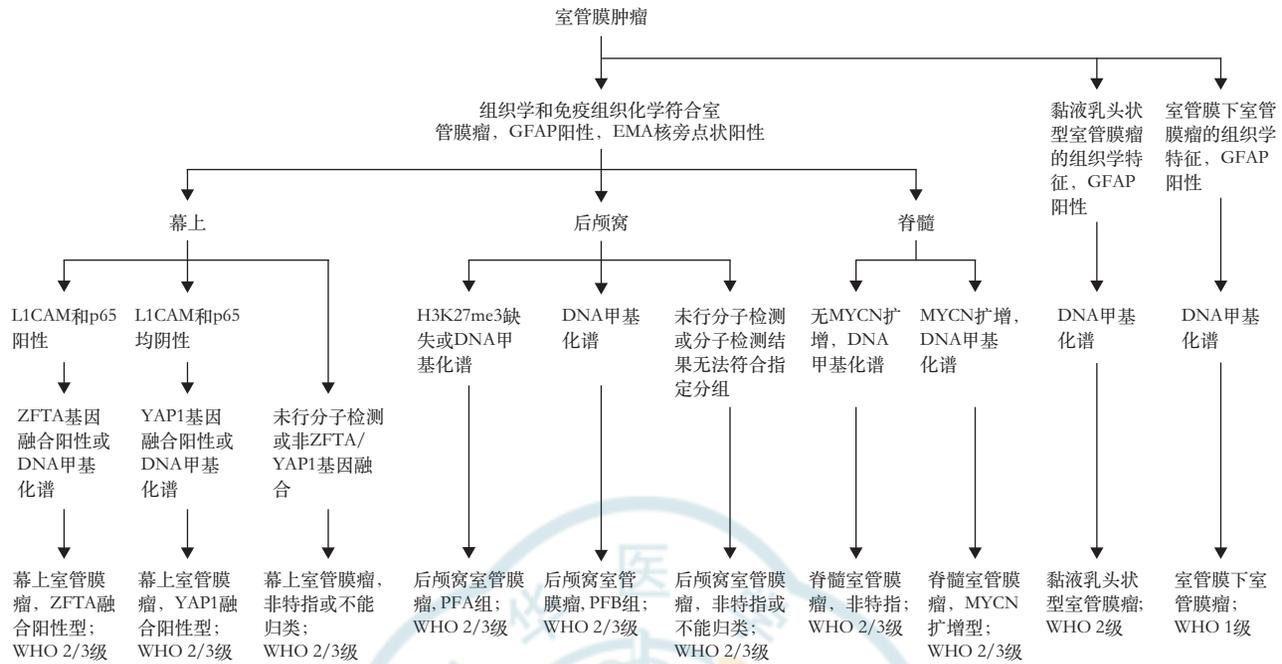


图4 室管膜肿瘤整合病理诊断流程

等级:强烈推荐)。

2. 荧光聚合酶链反应技术:在荧光聚合酶链反应 (fluorescent polymerase chain reaction, FPCR) 技术中,目前在胶质瘤应用比较广泛的主要是检测已知突变位点的扩增阻滞突变系统 PCR (amplification refractory mutation system PCR, ARMS-PCR) 和检测甲基化状态的定量甲基化特异性 PCR (quantitative methylation specific PCR)。其检测灵敏度好,适用于多数机构开展,可用于部分免疫组织化学结果的验证。但应注意 PCR 技术可能存在漏检罕见位点的可能,如 IDH1 的其他突变形式及 IDH2 突变,注意结合其他指标综合诊断。MGMT 基因启动子甲基化是应用替莫唑胺的伴随诊断标志物^[23],建议优先使用具有三类医疗器械注册证的检测试剂盒进行检测以指导临床决策。

共识 3:基于 PCR 技术的检测平台建议用于具有明确热点突变的基因 (IDH1/IDH2/TERT/BRAF) 和 MGMT 启动子甲基化状态的检测,优先使用获 NMPA 批准的试剂盒进行检测 (推荐等级:强烈推荐)。

3. FISH 技术: FISH 通过将荧光素标记的核酸探针与待测组织切片中核酸序列杂交,在荧光显微镜下进行相对定量及定位观察,可以用于基因扩增、缺失、断裂的判断,也可用于粗略评估染色体臂状态。虽然检测指标单一,但时效性较好,是分子病理最常用的技术之一。应注意,该技术为保证荧

光信号的可视性,荧光探针多为 300 kb 以上,当缺失基因较小时(如 CDKN2A 基因序列全长为 26 kb 左右),探针可能与待检测基因附近未缺失区域发生结合,从而导致该基因未发生缺失的假象^[24];当评估染色体臂变异时(如 1p/19q 共缺失),由于探针未能覆盖染色体臂全长,存在染色体部分缺失导致的全缺失假象^[25]。此外,对于染色体上邻近的基因融合(如 ZFTA-RELA 融合)可能存在肉眼难以判读的情况。虽然 BRAF 基因断裂探针的特征性信号可以提示 BRAF-KIAA1549 融合,但当组织学特征不明显时,应注意使用其他技术(如 RNA 二代测序)进行验证。

共识 4:基于 FISH 平台的染色体 1p/19q 共缺失、EGFR 基因扩增、CDKN2A/2B 基因纯合性缺失、BRAF 基因融合检测可用于辅助病理诊断和 WHO 级别的判断。但应注意荧光探针的局限性,与组织病理特征不符时应使用其他平台进行验证 (推荐等级:强烈推荐)。

4. Sanger 测序技术: Sanger 测序即一代测序,是一种经典的测序技术,利用标记的 ddNTP(双脱氧三磷酸核苷)中断 DNA 延长,通过毛细管电泳确定碱基序列。通过不同的引物,可以灵活检测感兴趣的核酸序列,并且确定具体突变序列。同时对于二代测序发现的致病性种系变异,基于 Sanger 测序的家系验证也是较为经济实惠的检测策略。目前 Sanger 测序平台已有获批三类医疗器械注册证的

表 1 胶质瘤常用的分子检测指标

胶质瘤分类	分子指标 ^a
成人型弥漫性胶质瘤	
星形细胞瘤, IDH 突变型	IDH1/2、ATRX、TP53 基因突变, 无染色体 1p/19q 共缺失, CDKN2A 和/或 CDKN2B 基因纯合性缺失, 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
少突胶质细胞瘤, IDH 突变伴 1p/19q 共缺失型	IDH1/2 基因突变, 染色体 1p/19q 共缺失, TERT 基因启动子突变, 无 ATRX 蛋白表达缺失, 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
胶质母细胞瘤, IDH 野生型	IDH 和 H3 为野生型, TERT 基因启动子突变, EGFR 基因扩增, 全第 7 号染色体获得和全第 10 号染色体丢失, 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
儿童型弥漫性低级别胶质瘤	
弥漫性星形细胞瘤, MYB 或 MYBL1 变异型	IDH 和 H3 为野生型, 结构变异所致的 MYB 或 MYBL1 基因融合 (主要伴侣基因为 PCDHGA1、MMP16 或 MAML2), 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
血管中心型胶质瘤	MYB 基因变异 (主要为 MYB-QKI 基因融合), 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
青少年多形性低级别神经上皮肿瘤	IDH 和 H3 为野生型, BRAF 基因 p.V600E 突变, FGFR2 或 FGFR3 基因融合等 MAPK 通路基因变异, 无染色体 1p/19q 共缺失
弥漫性低级别胶质瘤, MAPK 通路变异型	IDH 和 H3 为野生型, BRAF 基因 p.V600E 突变, FGFR1 基因异常 (TKD 串联重复、碱基突变或融合) 或其他 MAPK 通路基因变异, 无 CDKN2A 基因纯合性缺失, 无特征性 DNA 甲基化谱
儿童型弥漫性高级别胶质瘤	
弥漫性中线胶质瘤, H3 K27 变异型	H3.3、H3.1、H3.2 的 p.K28M/I(K27M/I) 突变, EZHIP 过表达, EGFR 基因变异, 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱, 肿瘤细胞核 H3 K28me3(H3 K27me3) 缺失
弥漫性大脑半球胶质瘤, H3 G34 突变型	H3.3 p.G35V/R(G34V/R) 突变, ATRX 表达缺失, p53 弥漫强阳性, MGMT 启动子甲基化, 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
弥漫性儿童型高级别胶质瘤, H3 野生型/IDH 野生型	IDH 和 H3 为野生型, 符合该肿瘤 RTK1 (有 PDGFRA 基因扩增)、RTK2 (有 EGFR 基因扩增、TERT 基因启动子突变) 或 MYCN (有 MYCN 基因扩增) 分子亚型的 DNA 甲基化谱
婴儿型大脑半球胶质瘤	ALK、NTRK1/2/3、ROS1、MET 基因融合 (均属 RTK 家族), 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
局限性星形细胞胶质瘤	
毛细胞型星形细胞瘤	KIAA1549-BRAF 基因融合, BRAF、NF1、FGFR1 等 MAPK 通路基因的其他变异
具有毛样特征的高级别星形细胞瘤	该肿瘤特有的 DNA 甲基化谱, MAPK 通路基因变异, CDKN2A 和/或 CDKN2B 基因纯合性缺失, CDK4 基因扩增, ATRX 基因突变
多形性黄色瘤型星形细胞瘤	BRAF 基因 p.V600E 突变或其他 MAPK 通路基因变异, CDKN2A 和/或 CDKN2B 基因纯合性缺失, 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
室管膜下巨细胞型星形细胞瘤	TSC1 或 TSC2 基因失活突变, 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
脊索瘤样型胶质瘤	PRKCA 基因 p.D463H 突变, 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
星形母细胞瘤, MN1 变异型	MN1-BEND2 或 MN1-CXXC5 基因融合, CDKN2A 基因纯合性缺失, 符合该肿瘤的 DNA 甲基化谱
室管膜肿瘤	
幕上室管膜瘤, 非特指或不能归类	未行分子检测或检测失败者为非特指, 未检测到 ZFTA 或 YAP1 基因融合和/或检测到其他基因异常者为不能归类
幕上室管膜瘤, ZFTA 融合阳性型	ZFTA 基因融合阳性, 符合该型室管膜瘤的 DNA 甲基化谱, CDKN2A 和/或 CDKN2B 基因纯合性缺失
幕上室管膜瘤, YAP1 融合阳性型	YAP1 基因融合阳性, 符合该型室管膜瘤的 DNA 甲基化谱
后颅窝室管膜瘤, 非特指或不能归类	未行分子检测或检测失败者为非特指, 分子检测结果无法符合 PFA 组和 PFB 组者为不能归类
后颅窝室管膜瘤, PFA 组	符合该型室管膜瘤的 DNA 甲基化谱, 染色体稳定, 90% 病例为 H3 K28me3(H3 K27me3) 核阴性 (EZHIP 过表达所致), 少数病例有 EZHIP 基因突变 (9%) 或 H3 p.K28M(K27M) 突变 (4%), 常见染色体 1q 获得
后颅窝室管膜瘤, PFB 组	符合该型室管膜瘤的 DNA 甲基化谱, 染色体不稳定和非整倍体, 保留 H3 K28me3(H3 K27me3) 阳性
脊髓室管膜瘤, 非特指	NF2 基因突变, 染色体 22q 缺失, 符合该型室管膜瘤的 DNA 甲基化谱, 无 MYCN 基因扩增
脊髓室管膜瘤, MYCN 扩增型	MYCN 基因扩增, 符合该型室管膜瘤的 DNA 甲基化谱
黏液乳头状室管膜瘤	符合该型室管膜瘤的 DNA 甲基化谱
室管膜下室管膜瘤	符合室管膜下室管膜瘤的 DNA 甲基化谱, TERT 基因启动子突变和/或第 6 号染色体缺失

注:^a各分子检测指标的详细内容以 2021 年中枢神经系统瘤 WHO 分类第 5 版的相应描述为准

IDH1/TERT 基因突变检测试剂盒, 但由于需要 Sanger 测序仪, 与 PCR 技术相比平台建设成本较

高。应注意肿瘤细胞比例较低时, 检出的突变峰较低, 可能导致结果判读时漏检。此外, 一个反应孔

只能检测一段 DNA 序列, 通量较低, 更适用于热点区域突变检测及结果复核。

共识 5: Sanger 测序技术可用于 IDH1/2、TERT、BRAF 等基因热点区域突变检测及免疫组织化学结果复核, 应注意肿瘤细胞比例较低导致的假阴性(推荐等级: 强烈推荐)。

5. 下一代测序技术: 通常称二代测序技术, 也称为高通量测序技术, 可以一次性检测多个样本的多种基因变异。基于 DNA 的二代测序常用于单核苷酸变异(SNV)及小片段插入/缺失(Indels)的检测, 也可以通过覆盖融合变异的断裂点区域, 从而实现融合变异的检测; 基因的拷贝数变异可以基于生物信息分析算法进行判断, 通过增加染色体骨架探针覆盖, 对染色体层面的变异(如染色体 1p/19q 共缺失、全第 7 号染色体获得、全第 10 号染色体缺失等)也可以进行较为准确地评估, 同时还可发现重要基因的双等位(biallelic)状态; 单肿瘤样本借助生物信息分析算法可以评估潜在的致病性/可能致病性种系变异。应注意, 由于融合变异的断裂点区域常位于内含子, 且 GC 含量较高, 基于 DNA 的二代测序无法确保完全覆盖, 存在漏检可能; 罕见的融合形式是否产生具有功能的融合转录本也需要进一步验证。基于 RNA 的二代测序是基因融合检测的重要技术, 多个指南认为在融合检测能力上, RNA 二代测序检测优于 DNA 二代测序检测^[26-27], 但也应考虑到 RNA 降解所导致的假阴性。因此, DNA+RNA 的二代测序联合检测可能是避免漏检的重要策略。目前国内各类二代测序检测项目较多, 泛实体瘤产品可能并不适用于中枢神经系统肿瘤, 使用前应明确是否包括可能存在的中枢神经系统肿瘤相关基因, 避免由于关键基因未纳入检测范围导致漏检, 从而影响最终病理诊断。

共识 6: 基于 DNA 二代测序技术可以检测胶质瘤相关驱动性基因变异、基因拷贝数变异及染色体状态; 基于 RNA 二代测序检测对于融合变异检出效能更高; DNA+RNA 联合检测需要至少覆盖 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中所涉及的体系/种系驱动性基因变异、融合、染色体及微卫星不稳定性状态(推荐等级: 强烈推荐)。

6. DNA 甲基化谱技术: 是通过 DNA 甲基化芯片检测待测样本中 90 万个以上的甲基化位点状态, 再使用随机森林或 t-SNE (t-distributed Stochastic Neighbor Embedding) 聚类等机器学习算法, 评估该样本与既往明确病理诊断样本在 DNA

甲基化谱上的相似性^[28]。在本共识所纳入的 27 种胶质瘤中, 除了青少年多形性低级别神经上皮肿瘤、具有 MAPK 通路变异的儿童型弥漫性低级别胶质瘤等少数肿瘤分类外, 多数肿瘤分类将 DNA 甲基化谱特征纳入必要或理想诊断标准。DNA 甲基化谱同时可以评估染色体和特定基因的拷贝数变异及 MGMT 基因启动子的甲基化状态, 对于特定融合变异(如 BRAF-KIAA1549、FGFR3-TACC3 等)具有一定提示作用。肿瘤细胞比例对 DNA 甲基化谱分类的准确性影响较大, 推荐肿瘤细胞比例需大于 70%(发生错误分类概率较低); 瘤组织中存在大量炎性细胞成分和低级别胶质瘤较易出现错误分类; 对于修正评分(随机森林法)小于 0.9 及与参考集未完全重叠(t-SNE)的病例应谨慎诊断^[29]。

共识 7: DNA 甲基化谱技术是大多数胶质瘤分类的必要或理想诊断标准, 可同时进行基因及染色体拷贝数变异评估, 应由熟悉 DNA 甲基化谱技术的病理医师结合组织学特征和/或分子信息对结果进行解释(推荐等级: 强烈推荐)。

五、胶质瘤分子检测推荐路径

应综合考虑技术开展情况、患者临床病理特征(年龄、肿瘤部位、组织学特征等)、收费价格等因素, 由神经病理医师、神经外科医师、肿瘤科医师、影像科医师等神经系统疾病多学科治疗(multi-disciplinary treatment, MDT)团队成员共同讨论决定相应医疗机构检测路径。在检测平台完备的机构推荐使用免疫组织化学套餐进行初筛, 对于有提示诊断方向的阳性指标, 或考虑成人型弥漫性胶质瘤患者, 进一步利用常规分子病理平台(PCR/FISH/Sanger 测序)进行复验; 对于初筛无提示诊断, 可以通过二代测序或者 DNA 甲基化谱技术进一步明确诊断。二代测序应优先应用于未将 DNA 甲基化谱纳入诊断标准的肿瘤(如青少年多形性低级别神经上皮肿瘤)及具有潜在靶向治疗机会的肿瘤(如婴儿型大脑半球胶质瘤); DNA 甲基化谱技术应优先用于将 DNA 甲基化谱特征纳入必要诊断标准的肿瘤分类; 对于依旧无法明确诊断的特殊疑难病例可使用另一种方法验证。

二代测序检测到的发生驱动性突变的变异等位基因频率(variant allelic frequency)是预测 DNA 甲基化谱分类准确性的重要依据^[30]。驱动性基因变异存在交叉的肿瘤, 如均发生 TERT 基因启动子突变的胶质瘤母细胞瘤和 IDH 野生型/H3 野生型儿童高级别胶质瘤, DNA 甲基化谱可以对其进行明

确区分。二代测序和 DNA 甲基化谱两者的联合检测可以相互佐证,并发现潜在的致病/可能致病种系变异,有助于提高精准诊断能力^[31]。有条件的单位可以考虑联合开展,并由高级职称病理医师结合组织学形态、免疫组织化学结果签发多组学整合诊断报告。

共识 8: 优先使用免疫组织化学指标进行初筛,再结合患者年龄、肿瘤部位、组织学形态、免疫组织化学指标,有诊断方向的优先使用常规分子病理平台进行复验,综合选用二代测序或 DNA 甲基化谱技术进一步明确,对于疑难病例有条件单位可进行二代测序+DNA 甲基化谱联合检测(推荐等级:强烈推荐)。

六、临床实践中的注意事项

1. 肿瘤细胞比例评估:肿瘤细胞比例评估是组织样本分子检测的关键,特别是对于需要准确评估染色体变异的二代测序和 DNA 甲基化谱检测,其要求更高。FISH 检测可以直接在荧光显微镜下观察肿瘤区域,因此对肿瘤细胞比例要求较低。二代测序和甲基化谱聚类分析推荐使用 2 年以内的石蜡/新鲜组织样本,避免使用强酸脱钙处理后的样本,检测前需由病理医师进行肿瘤细胞含量评估,形态不典型时需结合免疫组织化学结果综合判断。不同的检测方法对基因突变频率的灵敏度不同,故不同的检测方法要求的肿瘤细胞比例也有所不同。对于 PCR 及二代测序,推荐肿瘤细胞占比 $\geq 20\%$; Sanger 测序推荐肿瘤细胞占比 $\geq 30\%$;对于 DNA 甲基化谱检测,推荐肿瘤细胞占比 $\geq 70\%$ 。当肿瘤细胞比例不足时,应对肿瘤细胞进行富集,尽可能避免出血和坏死区域;若无法富集,应及时与患者和送检医师沟通是否继续检测,并在报告中注明相关情况以及检测局限性。

共识 9: 不同技术对于肿瘤细胞比例要求不同,进行分子检测前需由病理医师评估肿瘤细胞比例,对于存在检测失败风险的病例应及时与患者及送检医师沟通(推荐等级:强烈推荐)。

2. 核酸质控:核酸质量对检测结果的准确性至关重要,推荐优先应用 NMPA 批准或备案的核酸提取试剂盒对样本进行核酸提取。提取完成后需对核酸质量进行评估,包括核酸浓度、总量和纯度;对于进行二代测序和 DNA 甲基化谱检测的核酸样本,还需进行 DNA 片段大小或降解程度的评估。若提取的核酸不符合质控标准,应重新进行核酸提取并再次评估;若依旧不合格,应及时与患者和送

检医师沟通是否继续检测,并在报告中注明质控情况及检测结果的局限性。

3. 检测结论不一致时的处理原则:不同技术对于同一指标的结论可能存在不一致,这种不一致性多是由于技术的局限性导致,如突变型免疫组织化学指标无法检测罕见突变、PCR 技术检测突变位点不包括罕见位点、FISH 提示的染色体缺失/获得不能完全反映整个染色体的状态、基于 DNA 的基因融合二代测序检测存在的漏检等。在实际工作中,一些共突变的标志物可以作为参考,如考虑少突胶质细胞瘤(Sanger 测序检测到 IDH1 或 IDH2 基因突变,FISH 检测到 1p/19q 共缺失),但未检出 TERT 基因启动子突变时,应考虑 IDH 突变型星形细胞瘤中基因组不稳定所导致的 1p/19q 部分缺失(可进行二代测序或 DNA 甲基化谱验证)。分子检测阳性指标所提示的病理诊断类型与组织学特征存在不一致,且该诊断可能影响临床治疗决策时应谨慎,需考虑到检测技术局限性,避免盲目使用单一分子指标决定病理诊断,必要时对阳性指标使用其他技术进行进一步验证。

共识 10: 不同检测技术对于同一指标的结论可能存在不一致性,不一致病例建议使用第三种方法进行验证后方能诊断(推荐等级:强烈推荐)。

4. 检测报告:检测报告的可读性和涵盖内容可能直接影响病理诊断结果。检测报告应包括患者及样本信息、肿瘤细胞比例、检测结果、技术方法及方法局限性,由病理医师审核后签发,需强调的内容可以通过备注形式体现。二代测序检测报告应在技术方法处描述测序目标区域大小(panel size),同时报告下机数据量、Q30、平均测序深度、有效测序深度、测序均一性等核心质控数据。基因拷贝数变异及染色体变异对于胶质瘤整合诊断十分重要,但是目前尚无明确的判读阈值,不同方法学间也存在差异,二代测序和 DNA 甲基化谱报告中应体现相关指标的具体数值、阳性阈值及生物信息分析方法描述。DNA 甲基化谱聚类分析报告应给出所使用的聚类方法、参考集范围、相应甲基化谱的临床病理特征等内容。多组学检测可能对同一指标进行不同技术方法的检测,如基于 DNA 二代测序与 RNA 二代测序的 BRAF 基因融合检测、基于 DNA 甲基化谱与 DNA 二代测序的 1p/19q 共缺失检测,可能存在由于技术方法或者判读阈值引起的结果差异,病理医师应整合组学指标进行综合判断并形成统一结论。



共识 11: 二代测序及 DNA 甲基化谱报告应包含检测结果、基因拷贝数变异、染色体变异、检测范围及核心质控数据等内容,多组学整合报告应形成综合性的整合结论(推荐等级:强烈推荐)。

5. DNA 甲基化谱临床实践:按照《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》,数据分析需在国内完成,但国内尚缺乏标准统一的聚类算法及参考集,这就要求国内开展 DNA 甲基化谱检测需自行建立参考病例集及聚类分析算法,并按照国家医疗器械管理规定进行性能确认;单次 8 个样本的上样要求对于非脑肿瘤专科医院的报告时效性提出更高要求,而建立区域检测中心可能是解决方案之一。

共识 12: 鼓励建立中国人群中枢神经系统肿瘤 DNA 甲基化数据库和标准聚类算法,规范临床应用(推荐等级:强烈推荐)。

6. 种系变异:基于肿瘤单样本的 DNA 二代测序检测可以发现潜在的致病性/可能致病性的种系变异。一项儿童高级别肿瘤的回顾性研究发现近 10% 的患者存在致病性/可能致病性的种系变异^[31],对于有肿瘤家族史的患者可以通过一代测序技术或多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)在外周血白细胞样本中验证在肿瘤样本中发现的可疑种系突变,阳性病例应进一步接受遗传咨询及家系分析。

共识 13: 进行 DNA 二代测序检测时应加入白细胞对照,以发现致病性或可能致病性的种系变异(推荐等级:强烈推荐)。

七、展望

分子技术的迅猛发展,为胶质瘤的精准诊治提供了新的手段,也对神经病理医师提出了更高的要求,在掌握组织学形态及免疫组织化学特征时,也需要熟悉分子病理指标的意义及技术局限性。DNA 甲基化谱的临床应用为我们发现新的肿瘤分型提供了新技术^[32-33];单细胞组学、空间组学等技术的快速迭代,也为我们单细胞层面上认识肿瘤内部结构提供了海量信息^[34],其检测成本的不断下降,让我们看到未来临床应用的曙光;基于血管异质性等形态学特征的分子分型发展迅猛,展现出良好的临床应用前景^[35-36];人工智能的不断进步,不仅可以预测基于突变状态的胶质瘤分子分型^[37],还能通过预测甲基化谱状态从而实现整合病理诊断^[38]。同时,我们也应认识到胶质瘤分子检测还存

在一定的的问题,需要进一步探讨。比如已有文献提出仅有 TERT 启动子突变的胶质母细胞瘤患者预后较同时伴有 EGFR 扩增和/或第 7 号染色体获得/第 10 号染色体丢失的好^[39],单一分子指标改变是否可以作为胶质母细胞瘤诊断标准值得进一步研究;其次,能指导治疗决策的分子指标还不够多;再次,国内胶质瘤相关分子指标的室间质评工作开展尚需加强。期待未来有更多的技术能够进入临床应用、有更多的研究来回答相关临床问题,专家组将不断更新本共识,以适应高速发展的临床诊疗需求。

共识编写专家组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):北京市神经外科研究所(常青),复旦大学附属华山医院(汪寅、熊佶),福建医科大学附属第一医院(王行富),河北医科大学第二医院(李月红),华中科技大学同济医学院附属同济医院(柯昌庶),江苏省人民医院(潘敏鸿),陆军军医大学第一附属医院(卞修武、罗韬、平轶芳、姚小红),山东省立医院(姚志刚),四川大学华西医院(陈锐),首都医科大学三博脑科医院(齐雪岭),首都医科大学宣武医院(卢德宏、朴月善、滕梁红、王雷明),天津医科大学总医院(孙翠云、于士柱),中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)(吴海波),中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(吴煥文),中山大学孙逸仙纪念医院(李智)

共识投票专家组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):北京市神经外科研究所(常青),复旦大学基础医学院(刘颖),复旦大学附属华山医院(杜尊国、汪寅、熊佶),福建医科大学附属第一医院(王行富),哈尔滨医科大学附属第一医院(丛玉玮、戚基萍),海军军医大学第二附属医院(祝峙),河北医科大学第二医院(李月红),河南省人民医院(孔令非、赵瑞皎),华中科技大学同济医学院附属同济医院(柯昌庶),吉林大学第一医院(曲丽梅),江苏省人民医院(潘敏鸿),解放军东部战区总医院(吴楠),解放军总医院第一医学中心(晋薇、王辅林),空军军医大学西京医院(徐玉乔),陆军军医大学第一附属医院(卞修武、姚小红),南昌大学第一附属医院(徐姗),南方医科大学/南方医院(韩慧霞、赵亮),青岛大学附属医院(付伟伟),山东大学齐鲁医院(牟坤),山东省立医院(王舟),山西省人民医院(屈重霄),首都医科大学宣武医院(付永娟、卢德宏、朴月善、滕梁红),四川大学华西医院(龚静),天津医科大学肿瘤医院(李俊芝),天津医科大学总医院(孙翠云、王虔、于士柱),浙江大学医学院附属第二医院(许晶虹),郑州大学第一附属医院(张红燕),中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)(吴海波),中国医科大学附属第一医院(于涓瀚),中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(霍真),中南大学湘雅医院(胡忠良),中山大学附属第一医院(廖冰)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8):1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [2] Ammendola S, Broggi G, Barresi V. IDH-mutant diffuse gliomas: tips and tricks in the era of genomic tumor classification[J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(7):739-753. DOI: 10.14670/HH-18-582.
- [3] Banan R, Stichel D, Bleck A, et al. Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(4): 569-581. DOI: 10.1007/s00401-020-02194-y.
- [4] Miller JJ. Targeting IDH-mutant glioma[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(6): 1724-1732. DOI: 10.1007/s13311-022-01238-3.
- [5] Vogazianou AP, Chan R, Bäcklund LM, et al. Distinct patterns of 1p and 19q alterations identify subtypes of human gliomas that have different prognoses[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(7): 664-678. DOI: 10.1093/neuonc/nop075.
- [6] Aquilanti E, Kageler L, Wen PY, et al. Telomerase as a therapeutic target in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(12): 2004-2013. DOI: 10.1093/neuonc/noab203.
- [7] Sievers P, Sill M, Schrimpf D, et al. A subset of pediatric-type thalamic gliomas share a distinct DNA methylation profile, H3K27me3 loss and frequent alteration of EGFR[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(1): 34-43. DOI: 10.1093/neuonc/noaa251.
- [8] Wefers AK, Stichel D, Schrimpf D, et al. Isomorphic diffuse glioma is a morphologically and molecularly distinct tumour entity with recurrent gene fusions of MYBL1 or MYB and a benign disease course[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(1): 193-209. DOI: 10.1007/s00401-019-02078-w.
- [9] Ryall S, Arnoldo A, Krishnatry R, et al. Multiplex detection of pediatric low-grade glioma signature fusion transcripts and duplications using the NanoString nCounter system [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(7): 562-570. DOI: 10.1093/jnen/nlx042.
- [10] Stafford JM, Lee CH, Voigt P, et al. Multiple modes of PRC2 inhibition elicit global chromatin alterations in H3K27M pediatric glioma[J]. *Sci Adv*, 2018, 4(10): eaau5935. DOI: 10.1126/sciadv.aau5935.
- [11] Harutyunyan AS, Krug B, Chen H, et al. H3K27M induces defective chromatin spread of PRC2-mediated repressive H3K27me2/me3 and is essential for glioma tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1262. DOI: 10.1038/s41467-019-09140-x.
- [12] Bjerke L, Mackay A, Nandhabalan M, et al. Histone H3.3 mutations drive pediatric glioblastoma through upregulation of MYCN[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(5): 512-519. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0426.
- [13] Jain SU, Khazaei S, Marchione DM, et al. Histone H3.3 G34 mutations promote aberrant PRC2 activity and drive tumor progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(44):27354-27364. DOI: 10.1073/pnas.2006076117.
- [14] Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4343. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5.
- [15] Rosenberg S, Simeonova I, Bielle F, et al. A recurrent point mutation in PRKCA is a hallmark of chordoid gliomas[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2371. DOI: 10.1038/s41467-018-04622-w.
- [16] Hou Y, Pinheiro J, Sahn F, et al. Papillary glioneuronal tumor (PGNT) exhibits a characteristic methylation profile and fusions involving PRKCA[J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(5): 837-846. DOI: 10.1007/s00401-019-01969-2.
- [17] Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.015.
- [18] Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies[J]. *J Pathol*, 2020, 250(3): 336-345. DOI: 10.1002/path.5375.
- [19] Tauziède-Espariat A, Siegfried A, Nicaise Y, et al. 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(1): 135. DOI: 10.1186/s40478-021-01238-y.
- [20] Zheng T, Ghasemi DR, Okonechnikov K, et al. Cross-species genomics reveals oncogenic dependencies in ZFTA/C11orf95 fusion-positive supratentorial ependymomas[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(9):2230-2247. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0963.
- [21] Andreiuolo F, Varlet P, Tauziède-Espariat A, et al. Childhood supratentorial ependymomas with YAP1-MAML1 fusion: an entity with characteristic clinical, radiological, cytogenetic and histopathological features[J]. *Brain Pathol*, 2019, 29(2): 205-216. DOI: 10.1111/bpa.12659.
- [22] Meredith DM. Advances in diagnostic immunohistochemistry for primary tumors of the central nervous system[J]. *Adv Anat Pathol*, 2020, 27(3):206-219. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000225.
- [23] Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 170-186. DOI: 10.1038/s41571-020-00447-z.
- [24] Broggi G, Barresi V. Assessment of CDKN2A/B homozygous deletion in gliomas: to FISH or not to FISH? [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2023, 82(8):742-744. DOI: 10.1093/jnen/nlad045.
- [25] Ichimura K, Vogazianou AP, Liu L, et al. 1p36 is a preferential target of chromosome 1 deletions in astrocytic tumours and homozygously deleted in a subset of glioblastomas[J]. *Oncogene*, 2008, 27(14): 2097-2108. DOI: 10.1038/sj.onc.1210848.
- [26] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌专家委员会, 国家病理质控中心. 非小细胞肺癌融合基因检测临床实践中国专家共识(2023版)[J]. *中华病理学杂志*, 2023, 52(6): 565-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20221111-00946.
- [27] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会. 骨与软组织肿瘤二代测序中国专家共识(2021年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(20): 1027-1035. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20211365.



- [28] Capper D, Jones D, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours[J]. *Nature*, 2018, 555(7697): 469-474. DOI: 10.1038/nature26000.
- [29] Sahn F, Brandner S, Bertero L, et al. Molecular diagnostic tools for the World Health Organization (WHO) 2021 classification of gliomas, glioneuronal and neuronal tumors; an EANO guideline[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(10): 1731-1749. DOI: 10.1093/neuonc/noad100.
- [30] Jamshidi P, McCord M, Galbraith K, et al. Variant allelic frequency of driver mutations predicts success of genomic DNA methylation classification in central nervous system tumors[J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 145(3): 365-367. DOI: 10.1007/s00401-023-02542-8.
- [31] Sturm D, Capper D, Andreiulo F, et al. Multiomic neuropathology improves diagnostic accuracy in pediatric neuro-oncology[J]. *Nat Med*, 2023, 29(4): 917-926. DOI: 10.1038/s41591-023-02255-1.
- [32] Bogumil H, Sill M, Schrimpf D, et al. Glioneuronal tumor with ATRX alteration, kinase fusion and anaplastic features (GTAKA): a molecularly distinct brain tumor type with recurrent NTRK gene fusions[J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 145(5): 667-680. DOI: 10.1007/s00401-023-02558-0.
- [33] Sievers P, Bielle F, Göbel K, et al. Identification of a putative molecular subtype of adult-type diffuse astrocytoma with recurrent MAPK pathway alterations[J]. *Acta Neuropathol*, 2024, 148(1): 7. DOI: 10.1007/s00401-024-02766-2.
- [34] Greenwald AC, Darnell NG, Hoefflin R, et al. Integrative spatial analysis reveals a multi-layered organization of glioblastoma[J]. *Cell*, 2024, 187(10): 2485-2501.e26. DOI: 10.1016/j.cell.2024.03.029.
- [35] Wang W, Li T, Cheng Y, et al. Identification of hypoxic macrophages in glioblastoma with therapeutic potential for vasculature normalization[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(5): 815-832.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.03.013.
- [36] Zhang XN, Yang KD, Chen C, et al. Pericytes augment glioblastoma cell resistance to temozolomide through CCL5-CCR5 paracrine signaling[J]. *Cell Res*, 2021, 31(10): 1072-1087. DOI: 10.1038/s41422-021-00528-3.
- [37] Hollon T, Jiang C, Chowdury A, et al. Artificial-intelligence-based molecular classification of diffuse gliomas using rapid, label-free optical imaging[J]. *Nat Med*, 2023, 29(4): 828-832. DOI: 10.1038/s41591-023-02252-4.
- [38] Hoang DT, Shulman ED, Turakulov R, et al. Prediction of DNA methylation-based tumor types from histopathology in central nervous system tumors with deep learning[J]. *Nat Med*, 2024, 30(7): 1952-1961. DOI: 10.1038/s41591-024-02995-8.
- [39] Priesterbach-Ackley LP, Cordier F, de Witt Hamer P, et al. Diffuse, IDH-wildtype gliomas in adults with minimal histological change and isolated TERT promoter mutation: not simply CNS WHO grade 4[J]. *Acta Neuropathol*, 2024, 148(1): 12. DOI: 10.1007/s00401-024-02773-3.

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志指南共识类文章撰写与发表的推荐规范

制定和推广临床指南是当前规范医疗卫生服务的重要举措,为保证临床指南制定的科学、公正和权威,以及使临床指南适应于我国国情,从而更好地发挥指导作用,中华医学会杂志社对指南共识类文章的撰写与发表推荐规范如下。

一、指南共识类文章的撰写

指南共识类文章指具有学术权威性的指导类文章,包括指南、标准、共识、专家建议、草案等。拟在中华医学会系列杂志发表的指南共识类文章,需具备以下条件:(1)有明确的应用范围和目的;(2)制定方为该学科学术代表群体,权益相关各方均有合理参与;(3)有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定过程严谨规范,文字表述明确,

选题有代表性;(4)内容经过充分的专家论证与临床检验,应用性强;(5)制定者与出版者具有独立性,必要时明确告知读者利益冲突情况;(6)制定者提供内容和文字经过审核的终稿。

二、指南共识类文章的发表

1. 指南共识类文章宜在符合其报道范围和读者定位的相关学术期刊上发表。

2. 不同期刊可共同决定同时或联合发表某篇指南,版式可有所不同,但内容必须一致。

3. 指南类文章的二次发表应遵循《关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范》。

(中华医学会杂志社)