

· 脑胶质瘤分子病理研究专题 ·

BRAF V600E 突变的儿童型弥漫性低级别胶质瘤的临床病理**特征分析**

崔云 刘朝霞 熊志霞 陈慧媛

100070 北京市神经外科研究所神经病理室

通信作者: 陈慧媛, Email: chenhuiyuan2013@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.05.002

【摘要】目的 探讨 *BRAF V600E* 突变的儿童型弥漫性低级别胶质瘤(DLGG)的临床病理学特征。**方法** 选取2021年12月—2023年6月于首都医科大学附属北京天坛医院神经外科接受手术治疗,且术后病理学整合诊断为 *BRAF V600E* 突变的15例儿童型DLGG患者为研究对象。根据WHO第5版神经系统肿瘤分类进行诊断。分析患者的一般资料,行苏木精-伊红及免疫组织化学染色、二代测序方法分析肿瘤的组织病理学及分子病理学特征。**结果** 15例患者中,2例患者≤6岁,9例为7~14岁,4例≥15岁;女性6例,男性9例;5例肿瘤在小脑幕上,10例在小脑幕下;4例无临床症状,6例临床症状为头痛、恶心,3例临床症状为癫痫发作,2例存在视觉或听觉异常。二代测序结果显示,15例患者肿瘤均携带 *BRAF V600E* 突变,并排除了 *IDH* 基因及组蛋白H3的基因突变。二代测序结合免疫组织化学染色方法排除了 *CDKN2A/2B* 的纯合性缺失。形态学分析显示,13例肿瘤呈弥漫性星形细胞肿瘤的形态学特点,2例肿瘤镜下呈少突星形细胞瘤形态。**结论** *BRAF V600E* 突变的儿童型DLGG较为罕见,主要累及儿童及年轻人,常需与颅内其他类型胶质瘤相鉴别。在临床工作中,需将镜下形态学特征与患者临床表现、分子病理学特征结合综合考虑诊断。

【关键词】 胶质瘤; 儿童型弥漫性低级别胶质瘤; 病理学; 免疫组织化学; *BRAF V600E* 突变

Clinicopathological features of pediatric-type diffuse low-grade glioma with *BRAF V600E* mutation

Cui Yun, Liu Zhaoxia, Xiong Zhixia, Chen Huiyuan

Neuropathology Room, Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China

Corresponding author: Chen Huiyuan, Email: chenhuiyuan2013@126.com

【Abstract】Objective To explore the clinicopathological features of pediatric-type diffuse low-grade glioma (DLGG) with *BRAF V600E* mutation. **Methods** From December 2021 to June 2023, 15 patients with pediatric-type DLGG who underwent surgery at the Department of Neurosurgery of Beijing Tiantan Hospital affiliated with Capital Medical University and were diagnosed with *BRAF V600E* mutation through postoperative pathology were selected as the study subject. Diagnosis was based on the WHO 5th edition classification of tumors of the central nervous system. The general information of the patient was analyzed, and the histopathological and molecular pathological features of the tumor were explored using hematoxylin and eosin (HE) and immunohistochemical staining, as well as next-generation sequencing. **Results** Among the 15 patients, 2 were ≤6 years old, 9 were 7 to 14 years old, and 4 were ≥15 years old. Six were females and 9 were males. Five cases of tumors were located above the cerebellar tentorium, and 10 cases were located below the cerebellar tentorium. Four cases had no clinical symptoms, 6 cases had clinical symptoms of headache and nausea, 3 cases had epileptic seizures, and 2 cases had visual and auditory abnormalities. The next-generation sequencing results showed that all 15 patients had *BRAF V600E* mutations in their tumors, and gene mutations in the *IDH* gene and histone H3 were excluded. The combination of next-generation sequencing and immunohistochemical staining ruled out homozygous deletion of *CDKN2A/2B*. Morphological analysis showed that 13 cases of tumors exhibited the morphological features of diffuse astrocytoma, while 2 cases showed oligodendrocyte astrocytoma morphology. **Conclusions** *BRAF V600E* mutation in pediatric-type DLGG is relatively rare, mainly affecting children and young adults, and often needs to be distinguished from other types of intracranial gliomas. In clinical practice, it is necessary to combine microscopic morphological features with patient clinical manifestations and molecular pathological features for comprehensive diagnosis.

【Key words】 Glioma; Pediatric-type diffuse low-grade glioma; Pathology; Immunohistochemistry; *BRAF V600E* mutation

在第5版WHO中枢神经系统分类中,弥漫性低级别胶质瘤(diffuse low-grade glioma, DLGG)除了最常见的成人型胶质瘤,即异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, *IDH*)基因突变的星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤外,新增了一类儿童型DLGG^[1-2]。儿童型DLGG主要见于儿童、青少年及少数的年轻人,肿瘤大部分呈现低级别星形细胞肿瘤或少突胶质细胞瘤的形态学特点,但不伴有*IDH*、*P53*及 α 地中海贫血伴智力低下综合征X连锁(α thalassemia retardation syndrome X-linked, *ATRX*)基因突变,或染色体1p/19q联合型缺失等特点;其常见的分子改变有*BRAF V600E*突变、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, *FGFR*)基因的变异以及*MYB*或*MYBL1*基因的重排。该类肿瘤的生物行为相对惰性,很少发生恶性进展^[3]。其中发生*BRAF V600E*突变和*FGFR*变异的DLGG被WHO中枢神经系统肿瘤分类定义为儿童型DLGG,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路变异型。然而由于儿童型DLGG相对罕见,我国缺少系统的病例报告,其分子病理学特征、组织病理学特征及患者的流行病学特征尚待总结。本研究收集了15例*BRAF V600E*突变的儿童型DLGG,对DLGG的流行病学特点及肿瘤的分子病理学、组织病理学特点进行总结分析,以探讨我国*BRAF V600E*突变的儿童型DLGG的特点。

一、对象与方法

1. 研究对象:选取2021年12月—2023年6月于首都医科大学附属北京天坛医院神经外科接受手术治疗的15例儿童型DLGG患者为研究对象。纳入标准:(1)符合第5版WHO中枢神经系统肿瘤分类中儿童型DLGG伴MAPK通路变异(*BRAF V600E*突变亚型)诊断^[1];(2)术前未接受过放射治疗及化疗。排除标准:(1)接受活检手术,或标本量不足以进行分子病理检测;(2)合并其他肿瘤。本研究已获得首都医科大学附属北京天坛医院医学伦理委员会审核批准(伦理审查编号:KY2022-218-02)。

2. 收集一般资料:包括患者的年龄、性别、肿瘤部位、临床症状、MRI影像资料,并对患者的治疗情况及生存状态进行电话随访。

3. 肿瘤诊断标准:根据第5版WHO中枢神经系统肿瘤分类^[1],本研究中*BRAF V600E*突变的儿童型DLGG的诊断须同时符合以下标准。(1)弥漫性生长的胶质瘤,未见或罕见核分裂象,无血管增生和坏死;(2)*IDH*和组蛋白H3均为野生型;(3)检出

*BRAF V600E*突变;(4)除外*CDKN2A/2B*纯合性缺失。

4. 苏木精-伊红(HE)及免疫组织化学染色:所有标本经常规4%多聚甲醛固定,经脱水、石蜡包埋后,制备4 μ m厚的切片,进行HE及免疫组织化学染色。(1)免疫组织化学染色采用的抗体:胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、少突胶质细胞转录因子2(oligodendrocyte transcription factor 2, Olig2)、Ki-67、*P53*、*CD34*为购自北京中杉金桥生物技术有限公司的工作液,ATRX抗体购自瑞典Atlas Antibodies公司(1:500),*IDH1* R132H突变型抗体购自德国Dianova公司(1:100),*BRAF V600E*突变型抗体为购自瑞士罗氏公司的工作液,甲硫腺苷磷酸化酶(methylthioadenosine phosphorylase, MTAP)抗体购自我国Abnova公司(1:400)。使用免疫组化自动染色仪(BOND-III, Leica Biosystems Newcastle Ltd, 英国)进行免疫组织化学检测,显色试剂盒为Bond Polymer Refine Detection Kit(DS9800, Leica Biosystems Newcastle公司, 英国)。(2)免疫组织化学染色结果的判定标准:每张切片选5个高倍视野,计数每个视野的核阳性细胞数与总细胞数,并计算阳性细胞百分比。MTAP染色的阳性部位定位于细胞质,呈棕黄色。肿瘤细胞的胞浆染色缺失>80%定为MTAP表达缺失,肿瘤间质中的血管内皮细胞作为内对照。

5. 肿瘤组织的靶向测序方法:使用核酸提取试剂盒(Qiagen All Prep DNA/RNA FFPE Kit, 德国Qiagen公司)提取石蜡固定的肿瘤标本的DNA及RNA,并使用Nanodrop微量分光光度计(ThermoFisher Scientific, 美国)测定核酸浓度和纯度后,采用二代测序法检测包含*BRAF*在内的一系列基因的突变、拷贝数变化情况,采用焦磷酸测序的方法对O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子区甲基化的状态进行检测。二代测序结果与人类参考基因组hg38比对,采用CNVkit进行拷贝数变异(copy number variations, CNVs)分析,SnPEff软件注释突变位点。

6. 统计学方法:采用Excel软件进行数据收集与整理,计数资料用频数表示。

二、结果

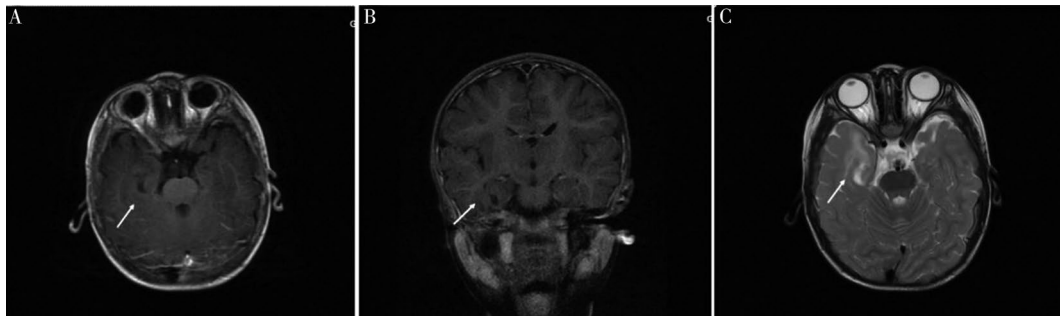
1. 患者的流行病学特征、影像学特征及随访结果:15例患者年龄1~35岁,中位年龄10岁; ≤ 6 岁2例,7~14岁9例, ≥ 15 岁4例;女性6例,男性9例;5例肿瘤在小脑幕上,10例在小脑幕下;4例无临床症状,6例临床症状为头痛、恶心,3例临床症状为癫

病发作, 2例存在视觉或听觉异常; 1例患者部分切除肿瘤, 5例患者为近全切除, 9例患者肿瘤全部切除。MRI检查结果显示, 病变多为T₁中-低信号影和T₂高信号影, 肿瘤边缘模糊, 增强扫描强化不明显。某例患者的MRI检查结果见图1。所有患者随访时长为2~21个月, 所有患者术后均未行放化疗, 肿瘤均未复发。

2. 肿瘤的分子病理学特征: 二代测序结果排除了IDH基因及组蛋白H3的基因突变, 15例患者均发生BRAF V600E突变, 均未见TP53和ATRX突变, 6号患者的肿瘤中出现NF1的点突变。检测到NOTCH1、BCOR、TSC2、DNMT3A、TET2、ARID1B基因的点突变各1例, 2例患者的EGFR基因存在点突变, 1例存在7号染色体扩增, 1例存在9号染色体缺失, 1例存在MYBL1基因拷贝数扩增。焦磷酸测序结果显示, 6例患者的MGMT启动子区发生甲基化。由于靶向测序的检测内容不同, 7例患者的二代测序内容中未包含CDKN2A/2B的拷贝数检测, 采用MTAP免疫组织化学染色的方法代替, 结果显示,

7例患者的肿瘤MTAP表达均未发生缺失, 其他8例患者的肿瘤均由二代测序的方法证实CDKN2A/2B未发生缺失。见图2。

3. 肿瘤的组织病理学特征: 镜下显示, 13例肿瘤呈弥漫性星形细胞瘤形态, 2例肿瘤镜下部分区域呈少突星形细胞瘤形态; 细胞密度中等偏低, 核为卵圆形或梭形, 染色质细腻; 核分裂罕见; 未见微血管增生和坏死。免疫组织化学染色结果显示, 15例肿瘤的GFAP及Olig2染色均为阳性, P53和ATRX均为野生型的表达模式; IDH R132H染色均为阴性。Ki67增殖指数低, 4例患者的Ki67增殖指数<1%, 其他患者的Ki67增殖指数为1%~5%。共收集到11例BRAF V600E肿瘤的免疫组织化学染色结果, 在均被二代测序证实发生BRAF V600E突变的情况下, BRAF V600E抗体均呈弱阳性表达。共收集到13例肿瘤的CD34免疫组织化学染色结果, 其中8例患者的肿瘤细胞呈CD34阴性, 仅见血管内皮阳性表达, 5例肿瘤显示CD34染色的局灶阳性表达。见图3、4。



注: A、B分别为横断位、冠状位T₁增强像, 箭头所指处示病变为中低信号影, 边缘模糊, 增强扫描强化不明显; C为横断位T₂像, 箭头所指处示病变为高信号影; DLGG 弥漫性低级别胶质瘤

图1 1例BRAF V600E突变的儿童型DLGG患者(女, 2岁)的头颅磁共振成像

Case ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
MGMT	Blue	Blue	White	Blue	Blue	White	Blue	White	White	White	White	White	White	White	Blue	White
BRAF V600E (NGS)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
BRAF V600E (IHC)	Grey	N/A	Grey	Grey	Grey	Grey	N/A	Grey	N/A	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	N/A	Grey
IDH1	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White
IDH2	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White
H3 K27	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White
H3 G34	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White
CDKN2A/B	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
p53	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White
ATRX	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White
其他MAPK通路改变	White	White	White	White	White	Red	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White

MGMT

Blue: Methylated promoter
White: Unmethylated promoter

BRAF V600E (NGS)

Green: Mutant
White: Wildtype

BRAF V600E (IHC)

Grey: Mutant
White: Wildtype

其他MAPK通路改变

Red: 有
White: 无

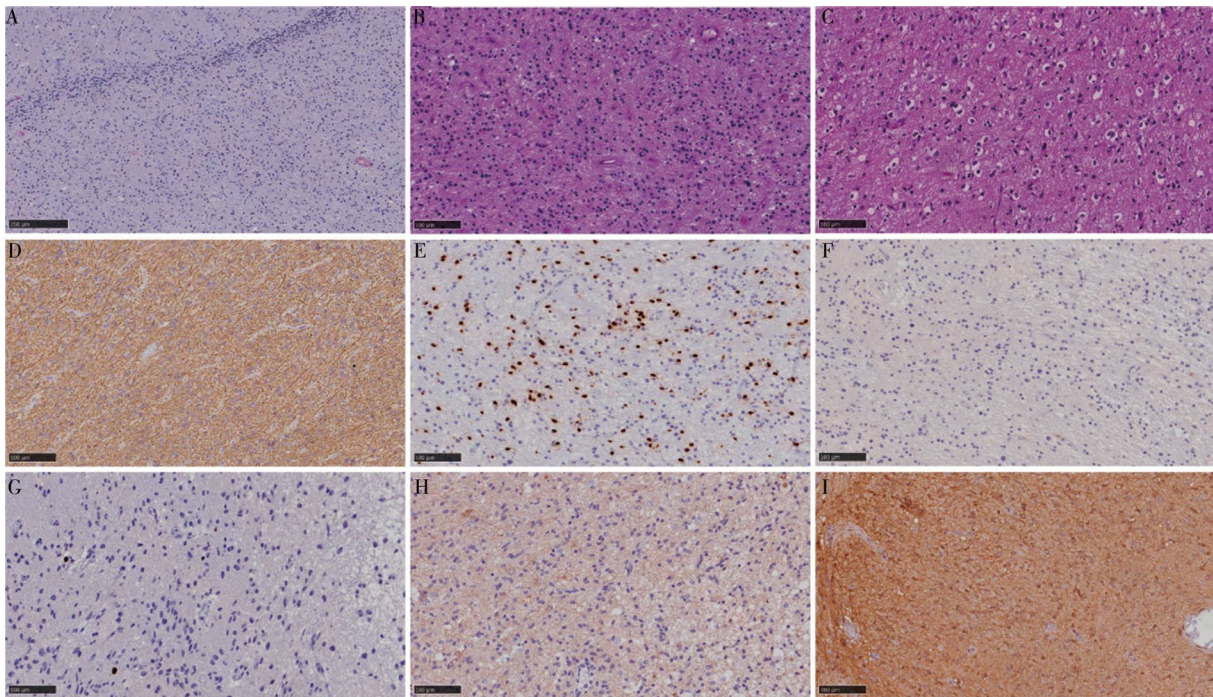
注: MGMT O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶; NGS 二代测序; IHC 免疫组织化学; IDH 异柠檬酸脱氢酶; ATRX α 地中海贫血伴智力低下综合征X连锁; MAPK 丝裂原活化蛋白激酶; Methylated promoter 启动子区甲基化; Unmethylated promoter 启动子区非甲基化; Mutant 突变型; Wildtype 野生型; DLGG 弥漫性低级别胶质瘤; N/A 数据缺失

图2 15例BRAF V600E突变的儿童型DLGG的分子病理学改变

Case ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
GFAP	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性
OLIG2	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性
Ki67	1%~5%	<1%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%	1%~5%
IDH R132H	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性	染色阴性
P53	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达
ATRX	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达	野生型表达
CD34	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	N/A	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	染色阳性	N/A	染色阳性

注: GFAP 胶质纤维酸性蛋白; Olig2 少突胶质细胞转录因子2; IDH 异柠檬酸脱氢酶; ATRX α 地中海贫血伴智力低下综合征X连锁; DLGG 弥漫性低级别胶质瘤; N/A 数据缺失

图3 15例 BRAF V600E 突变的儿童型 DLGG 的免疫组织化学染色结果



注: A 示肿瘤边界不清, 弥漫性浸润周围的小脑组织; B 示肿瘤细胞中低密度, 核分裂象罕见, 核卵圆形, 染色质细腻; C 示少部分区域呈少突星形细胞瘤形态; D 示 GFAP 染色阳性; E 示 Olig2 染色阳性; F 示 IDH1 R132H 染色阴性; G 示 Ki67 增殖指数低; H 示 BRAF V600E 染色弱阳性; I 示 MTAP 染色阳性, 表达不缺失; 图 A 比例尺为 250 μm, 图 B~I 的比例尺均为 100 μm; GFAP 胶质纤维酸性蛋白; Olig2 少突胶质细胞转录因子2; IDH 异柠檬酸脱氢酶; MTAP 甲硫腺苷磷酸化酶; DLGG 弥漫性低级别胶质瘤

图4 BRAF V600E 突变的儿童型 DLGG 的组织形态学及免疫表型特点

讨论 BRAF V600E 突变的儿童型 DLGG 是伴 MAPK 通路变异的儿童型 DLGG 的亚型之一。本研究收集整理了 15 例 BRAF V600E 突变的 DLGG, 分析了该肿瘤的分子病理学、组织病理学特征及患者的流行病学特征。结果显示, 15 例患者的中位年龄为 10 岁, 男性多于女性, 肿瘤在小脑幕上下均有分布, 大部分患者以颅内高压相关的症状或癫痫发作起病。该肿瘤镜下大部分呈低级别星形细胞肿瘤形态, 6 例患者 MGMT 启动子区发生了甲基化,

BRAF V600E 的免疫组织化学染色均为弱阳性表达。

WHO 第 5 版神经系统肿瘤分类中, 儿童型 DLGG 由室管膜下巨细胞星形细胞瘤、MYB 或 MYBL1 改变的弥漫性星形细胞瘤、青年人多形性低级别神经上皮肿瘤(polymorphous low-grade neuroepithelial tumour of the young, PLNTY)、血管中心性胶质瘤和伴 MAPK 通路改变的 DLGG 构成。其中伴 MAPK 通路改变的 DLGG 常见两种分子改变, 一种为 FGFR1 基因的点突变或酪氨酸激酶结构域的内部串联重复, 一种则

为 *BRAF V600E* 突变^[4-5]。携带第一种分子改变的肿瘤细胞常表现为少突样的形态特点^[6]。本研究结果显示, *BRAF V600E* 突变的肿瘤大部分呈星形细胞瘤形态, 少数肿瘤的部分区域可呈少突星形细胞瘤形态。

儿童型 DLGG 较为罕见, WHO 对其部位、流行病学特点及预后的描述较为简略。不同于成人型 DLGG 大部分位于大脑半球的特点, 儿童型 DLGG 可发生于中枢神经系统的任何位置。本研究结果显示, *BRAF V600E* 突变的儿童型 DLGG 在小脑幕上下均有分布。以往研究表明, 儿童型 DLGG 的预后稍好于 *IDH* 突变型 2 级弥漫性胶质瘤^[7]。根据定义, 在诊断儿童型 DLGG 时需排除 *IDH* 和组蛋白 H3 基因的突变及 *CKKN2A/2B* 的纯合性缺失。目前, 多项研究显示, MTAP 免疫组织化学染色在弥漫性星形细胞瘤、脑膜瘤及多形性黄色星形细胞瘤中均为 *CDKN2A* 纯合性缺失的可靠替代检测方法^[8-10]。因靶向测序内容设计的差异, 本研究中 7 例肿瘤用 MTAP 免疫组织化学染色的方法代替二代测序, 结果显示 7 例肿瘤的 MTAP 表达均未发生缺失, 可作为诊断依据。此外, 二代靶向测序还显示了除 *BRAF V600E* 之外的罕见基因突变, 如 *NF1* 基因及 *NTCH1* 基因突变; *NF1* 变异在 1 型神经纤维瘤病相关的毛细胞型星形细胞瘤中出现^[11], 但多种混合性胶质神经元肿瘤及高级别胶质瘤中也可出现该基因的改变; *NOTCH1* 改变则主要见于少突胶质细胞瘤中^[12]。这两种基因及其他检出的罕见基因在伴 MAPK 通路改变的 DLGG 尚不具诊断意义。

在诊断 *BRAF V600E* 突变的儿童型 DLGG 时, 需注意与多种肿瘤鉴别。从定义看, WHO 对其形态学的描述仅为低级别的胶质瘤, 因此多种肿瘤, 如成人型 *IDH* 突变的 DLGG、混合型的胶质神经元肿瘤、儿童型及其他胶质瘤, 甚至是一些分子定义的高级别胶质瘤均可与其在形态学方面有所重叠。尤其是合并 *BRAF V600E* 突变时, 鉴别更加困难。

毛细胞型星形细胞瘤也是以 MAPK 通路改变为特点的儿童型 DLGG, 其最常见的改变为 *KIAA1549-BRAF* 融合^[13], 但也可发生 *BRAF V600E* 突变。镜下肿瘤表现为两极毛样的星形细胞或少突样细胞, 可见致密-疏松区相间的双相性结构, 并伴有 Rosenthal 纤维、嗜酸性小体的形成。当肿瘤形态不典型又合并 *BRAF V600E* 突变时, 借助对其影像学表现(肿瘤相对局限)的分析可能有助于鉴别。PLNTY 最常见的分子改变也是 *BRAF V600E* 突变, 常与癫痫症状

关系密切^[14], 镜下呈 DLGG 的形态, 常有少突样细胞成分, 但 CD34 免疫组化染色的阳性和钙化灶是其特点^[15]。*BRAF V600E* 突变的 DLGG 则少见钙化灶形成, CD34 染色肿瘤细胞常为阴性。此外, 本肿瘤也需注意与多形性黄色星形细胞瘤(pleomorphic xanthoastrocytoma, PXA) 鉴别, PXA 在携带 *BRAF* 突变的同时, 常伴 *CDKN2A* 混合或 *CDKN2B* 的纯合性缺失^[16-18], 因此在分子层面可以与之鉴别。

混合性胶质神经元肿瘤中, 节细胞胶质瘤和胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(dysembryoplastic neuroepithelial tumour, DNT)常伴 *BRAF V600E* 突变^[19-22], 并与儿童型 DLGG 在形态方面相似。但前者除了胶质成分外, 异型的神经元是必要的诊断标准; DNT 则常含特征性的胶质神经元成分, 由少突样细胞沿轴突束平行排列形成, 伴正常形态的神经元漂浮在黏液湖中。

此外, *IDH* 突变的低级别星形细胞瘤或少突胶质细胞瘤与 *BRAF V600E* 突变的儿童型 DLGG 从形态方面较难鉴别, 某些分子定义的高级别脑胶质瘤如伴 *H3* 变异的弥漫性中线胶质瘤在形态方面表现为 DLGG 时, 更需要准确地与 *BRAF V600E* 突变的儿童型 DLGG 进行鉴别。通常免疫组织化学染色对 *IDH1*、*IDH2* 突变型抗体及 H3K27 me3、H3K27M、EZHIP 的染色即可在大部分情况下明确鉴别诊断^[23-27]。

本研究存在一定的局限性: 本研究纳入的样本量较少, 小脑幕上下肿瘤数量的占比、患者的性别比例等流行病学特点尚需扩大样本量进行修正和证实。本研究由于随访时长较短, 尚未观察到肿瘤复发和患者死亡等事件, 因此进展生存期和总生存期的数据尚需进一步跟踪。

综上所述, 本研究回顾性分析了 15 例 *BRAF V600E* 突变的儿童型 DLGG 的流行病学特点、组织病理学及分子病理学特征。该肿瘤罕见, 主要累及儿童及年轻人, 常需与颅内其他类型胶质瘤相鉴别。在临床工作中, 需将镜下形态学特征与患者临床表现、分子病理学特征结合综合考虑诊断。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为崔云、陈慧媛, 研究实施、资料收集为刘朝霞、熊志霞, 论文撰写为崔云, 陈慧媛审核

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] Ferris SP, Hofmann JW, Solomon DA, et al. Characterization of gliomas: from morphology to molecules[J]. *Virchows Arch*, 2017, 471(2): 257-269. DOI: 10.1007/s00428-017-2181-4.
- [3] Smits A, Jakola AS. Clinical presentation, natural history, and prognosis of diffuse low-grade gliomas[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(1): 35-42. DOI: 10.1016/j.nec.2018.08.002.
- [4] Zhang J, Wu G, Miller CP, et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(6): 602-612. DOI: 10.1038/ng.2611.
- [5] Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, et al. Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(20): 8188-8193. DOI: 10.1073/pnas.1300252110.
- [6] Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 833-845. DOI: 10.1007/s00401-016-1539-z.
- [7] Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, et al. Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade gliomas[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25): 2934-2941. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8726.
- [8] Satomi K, Ohno M, Matsushita Y, et al. Utility of methylthioadenosine phosphorylase immunohistochemical deficiency as a surrogate for CDKN2A homozygous deletion in the assessment of adult-type infiltrating astrocytoma[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(4): 688-700. DOI: 10.1038/s41379-020-00701-w.
- [9] Sasaki S, Takeda M, Hirose T, et al. Correlation of MTAP immunohistochemistry with CDKN2A status assessed by fluorescence in situ hybridization and clinicopathological features in CNS WHO grade 2 and 3 meningiomas: a single center cohort study[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2022, 81(2): 117-126. DOI: 10.1093/jnen/nlab127.
- [10] Lou L, Li J, Qin M, et al. Correlation of MTAP immunohistochemical deficiency with CDKN2A homozygous deletion and clinicopathological features in pleomorphic xanthoastrocytoma[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2023, 40(1): 15-25. DOI: 10.1007/s10014-022-00447-0.
- [11] Gutmann DH, McLellan MD, Hussain I, et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF1-associated pilocytic astrocytoma[J]. *Genome Res*, 2013, 23(3): 431-439. DOI: 10.1101/gr.142604.112.
- [12] Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2481-2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.
- [13] Bar EE, Lin A, Tihan T, et al. Frequent gains at chromosome 7q34 involving BRAF in pilocytic astrocytoma[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67(9): 878-887. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181845622.
- [14] Chen Y, Tian T, Guo X, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young: case report and review focus on the radiological features and genetic alterations[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 123. DOI: 10.1186/s12883-020-01679-3.
- [15] Huse JT, Snuderl M, Jones DT, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(3): 417-429. DOI: 10.1007/s00401-016-1639-9.
- [16] Phillips JJ, Gong H, Chen K, et al. The genetic landscape of anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma[J]. *Brain Pathol*, 2019, 29(1): 85-96. DOI: 10.1111/bpa.12639.
- [17] Zou H, Duan Y, Wei D, et al. Molecular features of pleomorphic xanthoastrocytoma[J]. *Hum Pathol*, 2019, 86: 38-48. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.08.038.
- [18] Vaubel R, Zschemack V, Tran QT, et al. Biology and grading of pleomorphic xanthoastrocytoma-what have we learned about it?[J]. *Brain Pathol*, 2021, 31(1): 20-32. DOI: 10.1111/bpa.12874.
- [19] Pekmezci M, Villanueva-Meyer JE, Goode B, et al. The genetic landscape of ganglioglioma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 47. DOI: 10.1186/s40478-018-0551-z.
- [20] Stone TJ, Keeley A, Virasami A, et al. Comprehensive molecular characterisation of epilepsy-associated glioneuronal tumours[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(1): 115-129. DOI: 10.1007/s00401-017-1773-z.
- [21] Surrey LF, Jain P, Zhang B, et al. Genomic analysis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor spectrum reveals a diversity of molecular alterations dysregulating the MAPK and PI3K/mTOR pathways[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2019, 78(12): 1100-1111. DOI: 10.1093/jnen/nlz101.
- [22] Ryall S, Tabori U, Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 30. DOI: 10.1186/s40478-020-00902-z.
- [23] Capper D, Zentgraf H, Balss J, et al. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(5): 599-601. DOI: 10.1007/s00401-009-0595-z.
- [24] Huang T, Garcia R, Qi J, et al. Detection of histone H3 K27M mutation and post-translational modifications in pediatric diffuse midline glioma via tissue immunohistochemistry informs diagnosis and clinical outcomes[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(98): 37112-37124. DOI: 10.18632/oncotarget.26430.
- [25] Solomon DA, Wood MD, Tihan T, et al. Diffuse midline gliomas with H3-K27M mutation: a series of 47 cases assessing the spectrum of morphologic variation and associated genetic alterations[J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(5): 569-580. DOI: 10.1111/bpa.12336.
- [26] Veneti S, Santi M, Felicella MM, et al. A sensitive and specific histopathologic prognostic marker for H3F3A K27M mutant pediatric glioblastomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(5): 743-753. DOI: 10.1007/s00401-014-1338-3.
- [27] Castel D, Kergrohen T, Tauziède-Espariat A, et al. Histone H3 wild-type DIPG/DMG overexpressing EZHIP extend the spectrum diffuse midline gliomas with PRC2 inhibition beyond H3-K27M mutation[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(6): 1109-1113. DOI: 10.1007/s00401-020-02142-w.

(收稿日期: 2023-08-02)

(本文编辑: 郑圣洁)