

· 脑胶质瘤分子病理研究专题 ·

青少年多形性低级别神经上皮肿瘤的临床病理及分子病理

特征分析

邹婉婧 徐丽 苏玉金 刘震 王军梅

100070 北京市神经外科研究所 首都医科大学附属北京天坛医院神经病理中心(邹婉婧、徐丽、苏玉金、王军梅); 101300 北京市顺义区医院神经外科(刘震)

通信作者: 王军梅, Email: wwwjjmmm1180@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.05.006

【摘要】目的 分析青少年多形性低级别神经上皮肿瘤(PLNTY)的临床病理及分子病理特点。**方法** 选取2021年5月—2023年5月于首都医科大学附属北京天坛医院接受手术治疗的16例PLNTY患者为研究对象,收集患者临床及影像学资料。采用苏木精-伊红染色、免疫组织化学染色及基因测序检测肿瘤组织形态学及分子遗传学变化,电话随访及查阅影像学资料了解患者的症状改善情况、有无放疗化疗及肿瘤复发情况。**结果** 16例PLNTY患者中位发病年龄24岁,男女比例相当(1:1);5例(5/16)呈急性起病(起病时间<3个月);临床症状以不同程度的癫痫发作为主;8例(8/16)肿瘤位于颞叶,5例(5/16)位于顶枕叶。增强磁共振成像扫描显示,11例(11/16)无明显强化,3例(3/16)出现轻度不均匀强化,2例(2/16)明显不均匀强化。14例(14/16)患者术后癫痫症状改善,其中1例复发。组织病理学结果显示肿瘤呈浸润性生长,位于皮层及皮层下白质,可见多形性和少突样细胞形态,并见枝芽状细小血管,12例(12/16)伴钙化;其中1例复发再次手术切除的标本中呈现恶性转化,表现为局部细胞密度增高,可见核分裂象、微血管增生和栅栏样坏死。16例肿瘤免疫组织化学染色结果显示,胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、少突胶质细胞转录因子2(Olig2)及CD34弥漫阳性,突触素呈阴性表达,其中14例ki67增殖指数 $\leq 4\%$,恶性转化病例的Ki67增殖指数为20%。7例PLNTY二代测序结果显示,以BRAF或FGFR分子变异为主,其中3例(3/7)存在O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶启动子(MGMT)甲基化;1例原发及复发的病例中均检测到FGFR3: :TACC3融合,伴TERT启动子突变,且在复发病例中出现了10号染色体缺失及CDK4、MDM2扩增。**结论** PLNTY好发于青少年,为一种长期癫痫相关肿瘤,多见于颞叶及顶枕叶;肿瘤呈浸润性生长,可见多形性细胞和少突样细胞成分,CD34弥漫阳性,分子改变以BRAF或FGFR变异为主。大部分预后良好,术后癫痫症状改善;个别病例复发后可发生恶性转化,分子病理结果显示FGFR3: :TACC3融合并TERT启动子突变;临床医生需要对PLNTY临床病理及分子病理特征进行综合评估并提高警惕。

【关键词】 青少年; 神经胶质瘤; 病理学; 多形性低级别神经上皮肿瘤

Research progress on the clinical pathological characteristics and molecular pathological characteristics of polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young Zou Wanjing, Xu Li, Su Yujin, Liu Zhen, Wang Junmei

Beijing Institute of Neurosurgery, Neuropathology Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China (Zou WJ, Xu L, Su YJ, Wang JM); Department of Neurosurgery, Beijing Shunyi District Hospital, Beijing 101300, China (Liu Z)

Corresponding author: Wang Junmei, Email: wwwjjmmm1180@sina.com

【Abstract】Objective To explore the clinical pathological and molecular genetic characteristics of polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY). **Methods** A total of 16 patients with PLNTY were recruited as research subjects, who underwent surgical treatment at Beijing Tiantan Hospital affiliated to Capital Medical University from May 2021 to May 2023. The clinical and imaging data were

collected. Hematoxylin eosin staining, immunohistochemistry staining, and gene sequencing were used to detect morphological and molecular genetic changes in tumor tissue. Patients were followed up on symptom improvement, the presence of radiotherapy and chemotherapy, and tumor recurrence through telephone and imaging follow-up. **Results** The median age of onset was 24 years in the 16 cases of PLNTY, and the male-to-female ratio was 1 : 1. Five cases (5/16) presented with acute onset (onset time < 3 months). The clinical symptoms are mainly characterized by varying degrees of epileptic seizures. Eight cases (8/16) were located in the temporal lobe, and 5 cases (5/16) were located in the parietal occipital lobe. Enhanced magnetic resonance imaging scan showed no significant enhancement in 11 cases (11/16), mild heterogeneous enhancement in 3 cases (3/16), and significant heterogeneous enhancement in 2 cases (2/16). Fourteen patients (14/16) showed improvement in postoperative epilepsy symptoms, with 1 case experiencing recurrence. The histopathological results showed that the tumor showed invasive growth, located in the cortex and subcortical white matter, with pleomorphic and oligodendrocyte like cell morphology and branching small blood vessels. Twelve cases (12/16) were accompanied by calcification. One case of recurrent resected specimen showed malignant transformation, characterized by increased local cell density, visible nuclear mitotic figures, neovascularization, and palisading necrosis. The immunohistochemical staining results of 16 cases of tumors showed diffuse positive expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP), oligodendrocyte transcription factor 2 (Olig2), and CD34, while synaptophysin was negatively expressed. Among them, 14 cases (14/16) had a Ki67 proliferation index $\leq 4\%$, and the Ki67 proliferation index of malignant transformation cases was 20%. Second-generation sequencing results of 7 cases showed that *BRAF* or *FGFR* molecular mutations were predominant, with three cases (3/7) showing methylation of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter (MGMT); *FGFR3*: *TACC3* fusion with TERT promoter mutation was detected in 1 primary and recurrent case, and chromosome 10 deletion and *CDK4* and *MDM2* amplification were observed in the recurrent cases. **Conclusions** PLNTY is common in adolescents and is a long-term epilepsy related tumor, commonly found in the temporal and parietal occipital lobes. The tumor shows invasive growth, with visible pleomorphic and oligodendrocyte cell components. CD34 is diffusely positive, and molecular changes are mainly *BRAF* or *FGFR* variants. The prognosis is mostly favorable with significant improvement in postoperative seizure symptoms. Individual cases may experience malignant transformation after recurrence, and molecular genetic results show *FGFR3*: *TACC3* fusion with TERT promoter mutation. It is important for clinicians to thoroughly assess clinical, pathological characteristics and molecular genetic alterations of PLNTY and be vigilant.

【Key words】 Adolescents; Glioma; Pathology; Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor

青少年多形性低级别神经上皮肿瘤(polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young, PLNTY)于2016年首次报道并命名,2021年WHO中枢神经系统肿瘤分类中将其新增为一种儿童型低级别胶质瘤,以丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路激活为特点,与青少年癫痫的发生密切相关^[1]。PLNTY被认为是一种惰性肿瘤,手术完全切除即可治愈,但临床出现复发进展的个案报道^[2],说明目前有关PLNTY的生物学行为还未充分阐明。本研究收集16例PLNTY并复习相关文献,重点探讨发生高级别转化的1例PLNTY临床影像学、病理学及预后的潜在分子病理学基础,旨在提高临床医师对该疾病的认识。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2021年5月—2023年5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16例PLNTY患者为研究对象。纳入标准:(1)头颅MRI提示低级别胶质瘤或癫痫相关病变;(2)接受手术治疗,术后组织病理学经2名神经病理科副主

任医师确定符合中枢神经系统肿瘤WHO第5版对PLNTY的诊断标准^[3];(3)患者或家属知情同意本研究并签署手术知情同意书。排除标准:(1)组织过小,诊断依据不充分的病例;(2)免疫组化染色不具备典型的PLNTY染色模式。本研究获得首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审核批准(审批号:KY 2020-131-02)。

2. 临床治疗方法及随访: 术后治疗选择依据美国肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)关于低级别脑胶质瘤的临床试验(RTOG 0240)研究^[4]。通过电话随访及查阅影像学资料了解患者的症状改善情况、有无放疗及肿瘤复发情况。

3. 收集患者临床及影像学资料: 包括性别、发病年龄、起病时间、发病部位、MRI表现、预后及临床症状。依据神经肿瘤反应评价标准^[5],于头颅MRI T₂加权像测量肿瘤长度、宽度及横径以评估肿瘤大小。

4. 苏木精-伊红(HE)与免疫组织化学染色: 所

有肿瘤标本经3.7%的中性甲醛固定、梯度乙醇脱水及石蜡包埋,对厚度为4 μm的防脱组织切片进行HE染色和EnVision两步法免疫组织化学染色。免疫组织化学染色法检测的抗体包括胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、少突胶质细胞转录因子2(oligodendrocyte transcription factor 2, Olig2)、突触素、Ki67以及CD34单克隆抗体(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)。根据细胞质或细胞核的着色程度对染色结果进行定性分析^[6]。

5. 分子病理检测:从石蜡固定的肿瘤标本中获取15张厚度为3~4 μm的蜡卷用于提取DNA或RNA(核酸提取试剂盒购自厦门艾德生物医药科技有限公司),采用焦磷酸测序方法检测O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化情况^[7](甲基化硫化试剂盒购自德国Qiagen科技公司,启动子甲基化引物试剂盒购自美国Thermo Fisher生物科技有限公司),采用二代测序方法检测脑肿瘤相关突变、融合、重排等55个基因变异类型^[6]。

6. 统计学方法:采用Excel 2021版进行数据收集、整理,计数资料采用频数和比值表示。

二、结果

1. 临床资料:16例PLNTY患者中,男女各8例,比例为1:1,中位发病年龄为24岁,最小6岁,最大58岁,以12~25岁青少年患者居多;中位起病时间为5个月,最短3天,最长16年;5例急性起病(起病时间<3个月)病例中包括1例复发病例(病例2);临床症状以不同程度的癫痫发作为主(13/16),伴头痛、头晕或记忆力下降等症状。见表1。

表1 16例PLNTY患者的临床资料

项目	例数	项目	例数
发病年龄(岁)		发病部位	
<12	1	顶枕叶	5
12~<25	8	颞叶	8
25~<35	2	额叶	2
35~<45	2	脑室	1
45~<55	2	MRI表现	
≥55	1	囊腔形成	6
性别		强化	5
女	8	轻度	3
男	8	明显	2
起病时间(月)		预后	
<3	5	无复发	15
≥3	11	复发进展	1

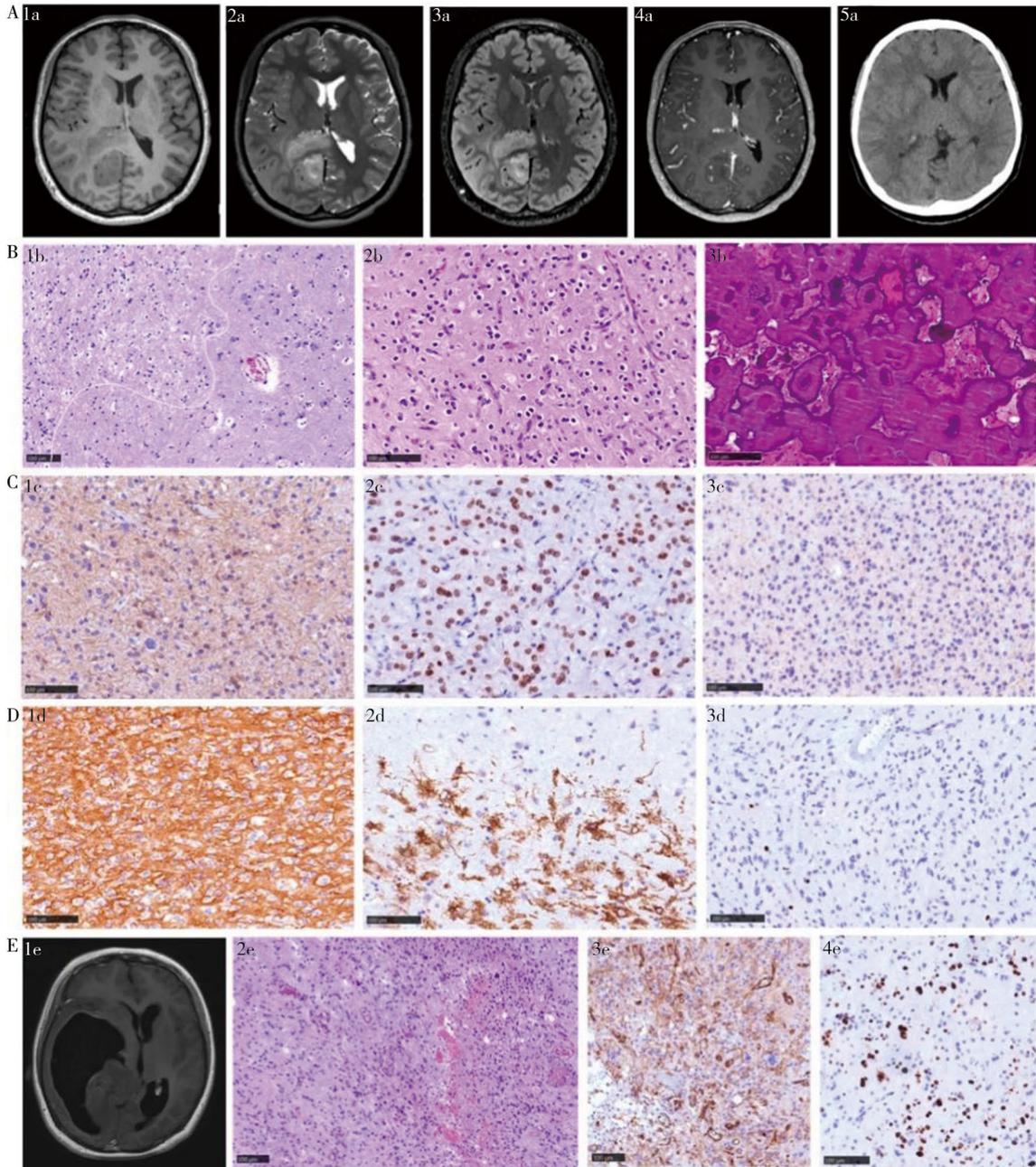
注:PLNTY 青少年多形性低级别神经上皮肿瘤;MRI 磁共振成像

2. 影像学特征:头颅MRI示,肿瘤好发部位为颞叶(8/16),其次为顶枕叶(5/16),少见发生于额叶及脑室。T₂加权像(T₂ weighted image, T₂WI)示肿瘤最大径中位数为3.0 cm,最短2.0 cm,最长7.5 cm。MRI信号和CT图像示,T₁加权成像(T₁ weighted image, T₁WI)呈低或等低信号,T₂WI及液体衰减反转恢复序列呈高或等高信号,其中6例(6/16)伴囊性变;增强扫描显示11例(11/16)无明显强化,3例(3/16)出现轻度不均匀强化,3例中包括1例复发病例(病例2),2例(2/16)出现明显的强化及瘤周水肿;CT显示12例(12/16)有钙化灶。见表1和图1-1a~图1-5a。

3. 组织病理学检查结果:16例PLNTY患者中,15例(15/16)肿瘤呈浸润性生长,16例(16/16)均位于皮层及皮层下白质,肿瘤细胞密度轻-中等,可见多形性细胞和少突样细胞成分,罕见核分裂象,背景可见枝芽状细小血管,部分病例伴钙化(12/16),或出现了小血管的矿化(8/16)。免疫组织化学染色结果均显示胶质细胞标志物GFAP和Olig2弥漫阳性,神经细胞分化标志物突触素阴性,CD34肿瘤区域弥漫阳性,13例(13/16)临近皮质区域CD34呈分支状阳性,14例(14/16)ki67增殖指数≤4%。HE染色结果见图1-1b~图1-3b;免疫组织化学染色结果见图1-1c~图1-3d。此外,1例(1/16)PLNTY患者复发后表现高级别转化,可见局部细胞密度增高,核分裂象易见,伴微血管增生和栅栏样坏死;免疫组织化学GFAP和CD34弥漫阳性,ki67增殖指数约20%。见图1-2e~图1-4e。

4. 分子病理检测结果:7例行二代测序,结果显示,均以*BRAF*或*FGFR*分子变异为主,3例(3/7)存在MGMT启动子甲基化,未检测到特异性的发生在成人少突胶质细胞瘤中的异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, *IDH*)突变及1p/19q联合缺失。5例(5/7)检测到*BRAF V600E*突变;1例(1/7)*FGFR4*拷贝数缺失;1例(1/7)原发及1例(1/7)复发的病例中检测到*FGFR3*:*TACC3*融合,伴TERT启动子突变,且在复发病例中检测到10号染色体缺失及*CDK4*、*MDM2*扩增。见表2。

5. 临床治疗及随访结果:16例患者为手术全切除,13例患者未行同步放、化疗,3例患者行放疗(总剂量为50~54 Gy,分30次),并同步化疗(CPV方案:卡铂、平阳霉素、长春新碱)^[4]。16例患者的中位随访时间为9个月,最短2个月,最长26个月。至末次随访,14例(14/16)患者的术前症状均改善;头颅MRI随访显示1例患者肿瘤复发(病例2),增强扫描示肿



注：A为病例2患者术前头颅磁共振成像资料，1a为T₁加权成像显示等低混杂信号影，2a为T₂加权成像显示等高混杂信号影，3a为液体衰减反转恢复序列显示等高混杂信号影，4a为磁共振成像增强扫描未见明显强化，5a为头颅断层扫描电子计算机体层扫描显示斑片状钙化；B为苏木精-伊红染色结果，1b示肿瘤细胞呈浸润性生长，2b示多形性细胞和少突样细胞围绕纤细的血管周围排列，3b示片状钙化；C和D为免疫组织化学染色结果，1c为胶质纤维酸性蛋白显示弥漫阳性，2c为少突胶质细胞转录因子2显示弥漫阳性，3c为突触素呈阴性表达，1d为CD34显示弥漫强阳性，2d为临近皮质区域CD34呈分支状阳性，3d为Ki67增殖指数达1%~2%；E为病例2患者肿瘤复发后头颅磁共振成像和病理学资料，1e为磁共振成像增强扫描示肿瘤内部不均匀片状轻度强化，中线结构向左偏移；2e为苏木精-伊红染色示肿瘤细胞密度增高，可见栅栏样坏死和微血管增生；3e为免疫组织化学染色示CD34弥漫中等强度阳性；4e为免疫组织化学染色示Ki67增殖指数约为20%；苏木精-伊红图片比例尺为100 μm；PLNTY青少年多形性低级别神经上皮肿瘤

图1 1例原发及复发PLNTY患者的影像学及病理学图像(病例2)

瘤内部呈现不均匀片状强化，中线结构向左偏移，截至目前患者完成放疗，行化疗中。见表1、图1-1e。

讨论 PLNTY是Huse等^[8]于2017年首次报道的一种长期癫痫相关肿瘤。本研究纳入的16例PLNTY患者，中位发病年龄为24岁，临床症状表现

为不同程度的癫痫发作，组织学呈浸润性生长，位于皮层及皮层下白质，可见多形性及少突样细胞成分，增殖活性低，伴CD34弥漫阳性及MAPK信号通路变异，符合中枢神经系统肿瘤WHO第5版对1级的儿童型低级别胶质瘤PLNTY的诊断标准^[3]。

表2 7例PLNTY患者的分子检测遗传学特点

序号	病例	主要分子变异	伴随的分子变异	MGMT启动子甲基化
1	病例2	<i>FGFR3</i> : : <i>TACC3</i>	TERT启动子突变	甲基化
	复发	<i>FGFR3</i> : : <i>TACC3</i>	TERT启动子突变, 10q缺失及 <i>CDK4</i> 和 <i>MDM2</i> 扩增	N
2	病例4	<i>FGFR4</i> 拷贝数缺失	CDK4扩增	甲基化
3	病例5	<i>BRAF V600E</i> 突变	N	N
4	病例7	<i>BRAF V600E</i> 突变	N	N
5	病例10	<i>BRAF V600E</i> 突变	N	甲基化
6	病例12	<i>BRAF V600E</i> 突变	N	N
7	病例15	<i>BRAF V600E</i> 突变	N	N

注: PLNTY 青少年多形性低级别神经上皮肿瘤; MGMT O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶; *FGFR* 成纤维细胞生长因子受体; *TACC3* 转化酸性卷曲螺旋3; *BRAF V600E* 突变型 v-raf 小鼠肉瘤病毒致癌同源物 B1; TERT 端粒酶反转录酶; 10q 10号染色体长臂; *CDK4* 细胞周期调节蛋白激酶4; *MDM2* 双微体同源基因2; N 未检测到分子事件发生

本研究还纳入1例于首次手术切除1年后复发的PLNTY病例(病例2), 表现为高级别神经上皮肿瘤特点, 提示临床医生需要对该类型肿瘤提高警惕。

本研究对7例患者肿瘤组织行分子病理学检测, 并结合既往文献报道发现, 几乎所有的PLNTY均携带*BRAF V600E*突变或*FGFR*融合变异, 通过编码激酶结构域, 借助寡聚化的自磷酸化, 致下游MAPK/PI3K信号的组成性活化进而促进细胞增殖^[8]。Gupta等^[9]通过全基因组DNA甲基化谱的降维图展示了PLNTY可能至少由两组不同的表观遗传学亚群构成, 即*FGFR2*融合的亚群和*BRAF p.V600E*突变的亚群; 关于PLNTY中不同的分子变异亚群是否存在不同的生物学行为还需纳入更多病例进行分析。

本研究纳入的1例发生恶性转化的PLNTY为国内首次报道。该例患者为青年女性, 首次发病为急性起病, 头颅MRI示病变位于右顶枕, 且符合低级别胶质瘤影像学特点, 镜下呈典型的PLNTY组织学及免疫组化特点。患者于诊断PLNTY并术后1年复查MRI显示肿瘤复发, 伴明显的不均匀强化及占位效应, 组织学呈胶质母细胞瘤特点, 包括细胞密度增高、核分裂象活跃、伴微血管增生及栅栏样坏死、ki67增殖指数达20%; 二代测序显示与原发灶一致的分子改变, 即*FGFR3*: :*TACC3*融合, 伴TERT启动子突变, 并在复发病灶中另检测到10号染色体缺失及*CDK4*、*MDM2*扩增。2021年, Bale等^[2]对1例术后18个月复发、组织学呈现胶质母细胞瘤形态的PLNTY进行个案报道, 468个常见脑肿瘤基因测序发现了*FGFR3*: :*TACC3*融合以及*TP53*、*ATRX*、*PTEN*、*TEK*和*RBI*的体细胞变异。以上2例患者的原发病灶都为发生在青少年大脑半球的典

型PLNTY, 且分别在术后1年及18个月后出现肿瘤复发, 基因检测原发及复发病灶均存在*FGFR3*: :*TACC3*融合, 且伴高级别胶质瘤常见的分子变异^[10-12], 表明PLNTY生物学行为不完全都是惰性的, 需要结合分子检测结果进行综合分析。

*FGFR3*最常见的融合形式为*FGFR3*: :*TACC3*, *FGFR3*和*TACC3*基因均位于染色体4p16.3上, 两者相距48 kb。约3%的尿路上皮癌、3.9%的宫颈癌和各种类型的胶质瘤患者中均存在*FGFR3*: :*TACC3*, 其中包括4%的胶质母细胞瘤; 基因位置的毗邻及细胞存活的选择优势是该融合基因频繁出现在多种肿瘤中的可能原因^[13]。对大规模成像数据分析发现, *FGFR3*融合阳性胶质母细胞瘤主要发生在岛叶和颞叶的皮层-皮层下区^[14]。而本研究纳入的16例PLNTY中, 13例患者病变累及颞叶或顶枕叶, 与Huse等^[8]和Johnson等^[15]分别报道的10例和9例PLNTY好发部位相一致, 以上提示*FGFR*可能在这些脑区发育过程中发挥了重要作用。此外, 本研究头颅MRI增强扫描显示, 2例患者病变部位出现明显的强化和占位效应, 表明PLNTY存在潜在的恶性生物学行为; 组织学表现*FGFR3*: :*TACC3*融合阳性的低级别及高级别胶质瘤均可观察到特征性的少突样细胞、鸡笼样细小血管及钙化^[16]。*FGFR3*: :*TACC3*融合可以出现在多种类型胶质瘤中, 但在少突胶质细胞瘤中较少有报道^[17], 提示该融合形式可能为星形细胞源性的胶质瘤所特有。好发部位的一致性和组织学方面的相似性进一步提示*FGFR3*融合阳性胶质母细胞瘤可能起源于较低级别胶质瘤的前驱病变, 而*FGFR3*: :*TACC3*融合PLNTY首次表现为低级别胶质瘤, 复发后发生高级别转化也支持这一观点。

伴 *FGFR3*: : *TACC3* 融合的 PLNTY 发生高级别转化的分子机制尚未完全阐明。Mata 等^[18] 对 80 例 *FGFR3*: : *TACC3* 融合阳性的弥漫性胶质瘤二代测序发现, 该类型胶质瘤存在与 *IDH* 突变及酪氨酸激酶信号通路活化分子(*EGFR* 的扩增等) 相互排斥的分子变异现象, 且常伴 *CDK4* 及 *MDM2* 扩增。Di Stefano 等^[19] 在 37 例 *FGFR3*: : *TACC3* 融合阳性 *IDH* 野生型胶质母细胞瘤中也发现了相似的分子变异规律, 通过统计学分析发现该类型肿瘤患者的中位生存期为 28.7 个月, 明显优于 *FGFR* 野生型胶质母细胞瘤(中位生存期为 18.5 个月)。Fujimoto 等^[20] 利用多重连接依赖性探针技术检测了 151 例 *IDH* 野生型弥漫性胶质瘤和 453 例 *IDH* 野生型胶质母细胞瘤, 发现 10 号染色体的缺失会导致抑癌基因 *PTEN* 丢失; 而 *TERT* 启动子突变可预示 *IDH* 野生型较低级别胶质瘤较短的生存期, 是定义分子型胶质母细胞瘤的可靠标志物, 该观点也在 Métais 等^[21] 的 *FGFR3*: : *TACC3* 弥漫性胶质瘤研究中得到证实。提示 *TERT* 启动子突变是 *FGFR3*: : *TACC3* 融合阳性型 PLNTY 恶性转化的可能原因。

综上所述, PLNTY 多见于青少年, 是与癫痫相关的儿童型弥漫性低级别胶质瘤; 病理学以多形性和少突样肿瘤细胞弥漫表达 CD34 为特征改变, 伴 *BRAF V600E* 或 *FGFR* 变异; 大部分预后良好, 术后癫痫症状可改善。本研究分析了 16 例 PLNTY 患者的临床病理及部分病例的分子病理特征, 于国内首次报道了 1 例发生恶性转化的 PLNTY 病例, 提示临床医生对于明确诊断的 PLNTY 需要提高警惕, 当表现急性起病, 影像学观察到占位效应及强化, 尤其是分子检测出现 *FGFR3*: : *TACC3* 融合及 *TERT* 启动子突变时, 应积极对患者临床病理及分子病理特征进行综合评估, 手术后需密切监测。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

志谢 常青教授在形态学研究方面的指导

作者贡献声明 试验操作、论文撰写为邹婉婧、苏玉金, 诊断复核为徐丽、王军梅, 数据整理为刘震, 研究指导、论文修改为王军梅

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] Bale TA, Sait SF, Benhamida J, et al. Malignant transformation of a polymorphous low grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY) [J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(1): 123-125. DOI: 10.1007/s00401-020-02245-4.
- [3] Brat JN, Ellison DW, Louis DN, et al. World Health Organization classification of the central nervous system tumors[M]. Lyon: IARC Press, 2021.
- [4] Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(3): 497-504. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.012.
- [5] Patrick YW, Martin B, Gilbert Y, et al. RANO 2.0: update to the response assessment in neuro-oncology criteria for high- and low-grade gliomas in adults[J]. *Clin Oncol*, 2023, 41(33): 5187-5199. DOI: 10.1200/JCO.23.01059.
- [6] 邹婉婧, 崔云, 何艳姣, 等. H3 G34 突变型弥漫性半球胶质瘤临床和病理学特征分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(11): 1090-1096. DOI: 10.3760/ema.j.cn112050-20210820-00407. Zou WJ, Cui Y, He YJ, et al. Analysis of clinicopathological features of diffuse hemispheric glioma with H3 G34-mutant[J]. *Chin J Neurosurg*, 2021, 37(11): 1090-1096.
- [7] 陈慧媛, 刘幸, 崔云, 等. 4 级 *IDH* 突变型星形细胞瘤的分子病理学及组织病理学特征分析[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2023, 23(5): 334-339. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.05.006. Chen HY, Liu X, Cui Y, et al. Genetic alterations and histopathological features of *IDH*-mutant astrocytoma grade 4[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2023, 23(5): 334-339.
- [8] 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.
- [9] Gupta R, Lucas CG, Wu J, et al. Low-grade glioneuronal tumors with *FGFR2* fusion resolve into a single epigenetic group corresponding to 'Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young'[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 142(3): 595-599. DOI: 10.1007/s00401-021-02352-w1.
- [10] Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot mutations in *H3F3A* and *IDH1* define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(4): 425-437. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.08.02.
- [11] Mackay A, Burford A, Molinari V, et al. Molecular, pathological, radiological, and immune profiling of non-brainstem pediatric high-grade glioma from the HERBY phase II randomized trial[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 829-842.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.04.004.
- [12] Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma[J]. *Cell*, 2013, 155(2): 462-477. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.034.
- [13] Gött H, Uhl E. *FGFR3-TACC3* fusions and their clinical relevance in human glioblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8675. DOI: 10.3390/ijms23158675.
- [14] Di Stefano AL, Fucci A, Frattini V, et al. Detection, characterization, and inhibition of *FGFR-TACC* fusions in *IDH* wild-type glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14): 3307-3317. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2199.

- [15] Johnson DR, Giannini C, Jenkins RB, et al. Plenty of calcification: imaging characterization of polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young[J]. *Neuroradiology*, 2019, 61(11): 1327-1332. DOI: 10.1007/s00234-019-02269-y.
- [16] Bielle F, Di Stefano AL, Meyronet D, et al. Diffuse gliomas with FGFR3-TACC3 fusion have characteristic histopathological and molecular features[J]. *Brain Pathol*, 2018, 28(5): 674-683. DOI: 10.1111/bpa.12563.
- [17] Ferguson SD, Zhou S, Huse JT, et al. Targetable Gene Fusions Associate with the IDH Wild-Type Astrocytic lineage in adult gliomas[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77(6): 437-442. DOI: 10.1093/jnen/nly022.
- [18] Mata DA, Benhamida JK, Lin AL, et al. Genetic and epigenetic landscape of IDH-wildtype glioblastomas with FGFR3-TACC3 fusions[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 186. DOI: 10.1186/s40478-020-01058-6.
- [19] Di Stefano AL, Picca A, Saragoussi E, et al. Clinical, molecular, and radiomic profile of gliomas with FGFR3-TACC3 fusions[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(11): 1614-1624. DOI: 10.1093/neuonc/noaa121.
- [20] Fujimoto K, Arita H, Satomi K, et al. TERT promoter mutation status is necessary and sufficient to diagnose IDH-wildtype diffuse astrocytic glioma with molecular features of glioblastoma[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 142(2): 323-338. DOI: 10.1007/s00401-021-02337-9.
- [21] Métails A, Tauziède EA, Garcia J, et al. Clinico-pathological and epigenetic heterogeneity of diffuse gliomas with FGFR3 : TACC3 fusion[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 14. DOI: 10.1186/s40478-023-023-023.

(收稿日期: 2023-08-01)

(本文编辑: 郑圣洁)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	CT	电子计算机体层扫描	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	BDNF	脑源性神经营养因子	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	WHO	世界卫生组织	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	PANSS	阳性与阴性症状量表	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	ICD-10	国际疾病分类第十版	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	CCMD	中国精神障碍分类与诊断标准	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册