

2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类总结

苏昌亮, 李丽, 陈小伟, 张巨, 申楠茜, 王振熊, 杨时骥, 李娟 翻译 朱文珍, 王承缘 审核

【摘要】 2016 版世界卫生组织(WHO)中枢神经系统(CNS)肿瘤分类较 2007 版从概念到实践都有提升,首次在组织学基础上加入了分子学特征,从而构建了分子时代 CNS 肿瘤诊断的新理念。2016 版分类标准对弥漫性胶质瘤、髓母细胞瘤和其它胚胎源性肿瘤的分类做出重大调整,并使用组织学和分子学特征进行重命名,包括 IDH 野生型/ IDH 突变型胶质母细胞瘤、H3 K27M 突变型弥漫性中线胶质瘤、RELA 融合阳性室管膜瘤、WNT 激活型髓母细胞瘤和 SHH 激活型髓母细胞瘤以及伴有多层菊形团-C19MC 变异型胚胎源性肿瘤等。此外,2016 版分类标准增加了一些新认识的肿瘤,并删除了一些不再具有诊断和生物学意义的肿瘤与亚型及模式。其它重大改变包括增加“脑部侵犯”作为非典型性脑膜瘤的诊断标准之一,引入软组织肿瘤分级系统对新合并的孤立性纤维瘤/血管外皮瘤进行分级。总之,2016 版 WHO CNS 肿瘤分类标准在促进临床、实验室及流行病学研究和改善脑肿瘤患者生存方面被寄予厚望。

【关键词】 脑肿瘤; 肿瘤分类; 诊断

【中图分类号】 R739.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)07-0570-010

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.07.001

过去,脑肿瘤分类很大程度上依赖于组织学特征,2014 年国际神经病理学会议上确立将分子学结果加入脑肿瘤诊断指南,2016 版分类标准引入了分子学特征对中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤进行分类,主要改变如下。

分类与分级

2016 WHO CNS 肿瘤分类标准具体见表 1,与 2007 版的不同之处的总结见表 2,其详细阐述见下文,特定肿瘤分级概要见表 3。

总的原则和挑战

CNS 肿瘤分类中肿瘤组织学表型和基因特征的整合将过去诊断中某些方面缺失的客观性提高到一个新的水平。这种客观性的增加有助于增加生物学同质性和肿瘤实体定义的严密性,进而增加诊断的准确性并改善患者的治疗及预后,但同时也导致不符合严格定义的肿瘤实体群的增加,而这部分群体有待进一步研究和分类。

少突星形细胞瘤的诊断通常很难界定,不同观察者之间存在较大的异质性。同时采用组织学表型和基因型(比如, IDH 突变和 1p/19q 联合缺失状态)对这类肿瘤进行诊断能使之很好地兼容于星形细胞瘤或少突胶质瘤,仅有极少数病例同时包含组织学和遗传学上截然不同的星形细胞瘤成分(IDH 突变, ATRX 突变, 1p/19q 未缺失)和少突胶质细胞成分(IDH 突变, ATRX 野生, 1p/19q 联合缺失)的“纯”少突星形细胞瘤。因此,常见的星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤的组成将变得更为均一化。2016 版分类标准中少突星形细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤被归入 NOS 分类,此类诊断仅用于缺乏分子实验诊断或罕见的存在双基因型少突星形细胞瘤的情况下。

联合组织学和分子基因特征进行诊断增加了结果不一致

的可能性。如,组织学表现为星形细胞的弥漫性胶质瘤却具有 IDH 突变和 1p/19q 联合缺失,或光镜下肿瘤表现类似少突胶质细胞瘤形态但具有 IDH、ATRX 和 TP53 突变以及完整的 1p/19q。任何情况下基因型特征要胜过组织学表型,上述第一例诊断为 IDH 突变和 1p/19q 联合缺失型少突胶质细胞瘤,第二例诊断为 IDH 突变型弥漫性星形细胞瘤。

目前尚不能不依赖组织学而单独进行基因学诊断。WHO 分级标准依旧以组织学分类为基础,要了解特定基因改变的疾病分类和临床意义仍必须做出弥漫性胶质瘤的诊断(除外其它肿瘤类型);此外,组织学表型作为诊断必需的原因之一是部分肿瘤仍不完全符合严格定义的表型和基因型的标准。例如,部分少见病例表现为弥漫性星形细胞瘤但缺乏明显的 IDH 和 ATRX 基因型突变特征。然而,在更加深入和拓展的基因组学能力的背景下,未来弥漫性胶质瘤的 WHO 分类将需要更少的组织学评估,或许仅需诊断为“弥漫性胶质瘤”即可。目前,2016 版分类标准建立了基于表型和基因型的联合诊断标准,进入“整合”诊断时代。

命名规则

2016 版分类标准采取造血/淋巴病理学界的惯例,将分子信息结合到诊断当中。CNS 肿瘤完整的诊断应包括组织病理学名称和基因特征,在逗号后以遗传特性作为形容词,如:弥漫性星形细胞瘤, IDH 突变型;髓母细胞瘤, WNT 激活型。

一个以上的遗传决定因子的实体的名称中要包括多个必要分子特征,如少突胶质细胞瘤, IDH 突变并 1p/19q 缺失。

没有基因突变的肿瘤使用“野生型”,如胶质母细胞瘤, IDH 野生型。但多数情况下,正式的野生型诊断不常用,缺乏具有诊断意义的突变的肿瘤被归入 NOS(见下文)。

无论是否存在特定遗传变异,若存在特定的分子学特征,则可用“阳性”表示,如:室管膜瘤, RELA 融合阳性。

对于缺乏分子诊断检测的机构平台,可用 NOS(not otherwise specified)描述某些肿瘤类型。多数情况下, NOS 说明还未对肿瘤进行足够的相关基因测试;虽少数情况已测试,但尚

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科
作者简介:苏昌亮(1989-),男,湖南株洲人,博士研究生,主要从事神经影像研究工作。
通讯作者:朱文珍, E-mail: zhuwenzhen@hotmail.com

表 1 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类

English	中文	ICD-10 编码
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours	弥漫性星形细胞和少突胶质细胞肿瘤	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	弥漫性星形细胞瘤, IDH 突变型	9400/3
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	肥胖型星形细胞瘤, IDH 突变型	9411/3
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	弥漫性星形细胞瘤, IDH 野生型	9400/3
Diffuse astrocytoma, NOS	弥漫性星形细胞瘤, NOS	9400/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	间变性星形细胞瘤, IDH 突变型	9401/3
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	间变性星形细胞瘤, IDH 野生型	9401/3
Anaplastic astrocytoma, NOS	间变性星形细胞瘤, NOS	9401/3
Glioblastoma, IDH-wildtype	胶质母细胞瘤, IDH 野生型	9440/3
Giant cell glioblastoma	巨细胞型胶质母细胞瘤	9441/3
Gliosarcoma	胶质肉瘤	9442/3
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	上皮样胶质母细胞瘤	9443/3
Glioblastoma, IDH-mutant	胶质母细胞瘤, IDH 突变型	9445/3*
Glioblastoma, NOS	胶质母细胞瘤, NOS	9440/3
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型	9385/3*
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	少突胶质细胞瘤, IDH 突变型和 1p/19q 联合缺失	9450/3
Oligodendroglioma, NOS	少突胶质细胞瘤, NOS	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	间变性少突胶质细胞瘤, IDH 突变型和 1p/19q 联合缺失	9451/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	间变性少突胶质细胞瘤, NOS	9451/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	少突星形细胞瘤, NOS	9382/3
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	间变性少突星形细胞瘤, NOS	9382/3
Other astrocytic tumours	其它星形细胞肿瘤	
Pilocytic astrocytoma	毛细胞型星形细胞瘤	9421/1
Pilomyxoid astrocytoma	毛粘液样星形细胞瘤	9425/3
Subependymal giant cell astrocytoma	室管膜下巨细胞星形细胞瘤	9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	多形性黄色星形细胞瘤	9424/3
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	间变性多形性黄色星形细胞瘤	9424/3
Ependymal tumours	室管膜肿瘤	
Subependymoma	室管膜下瘤	9383/1
Myxopapillary ependymoma	粘液乳头型室管膜瘤	9394/1
Ependymoma	室管膜瘤	9391/3
Papillary ependymoma	乳头型室管膜瘤	9393/3
Clear cell ependymoma	透明细胞型室管膜瘤	9391/3
Tanycytic ependymoma	脑室膜细胞(伸长细胞)型室管膜瘤	9391/3
Ependymoma, RELA fusion—positive	室管膜瘤, RELA 融合—阳性	9396/3*
Anaplastic Ependymoma	间变性室管膜瘤	9392/3
Other gliomas	其他胶质瘤	
Chordoid glioma of the third ventricle	第三脑室脊索样胶质瘤	9444/1
Angiocentric glioma	血管中心性胶质瘤	9431/1
Astroblastoma	星形母细胞瘤	9340/3
Choroid plexus tumours	脉络丛肿瘤	
Choroid plexus papilloma	脉络丛乳头状瘤	9390/0
Atypic choroid plexus papilloma	不典型性脉络丛乳头状瘤	9390/1
Choroid plexus carcinoma	脉络丛乳头状瘤	9390/1
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	神经元和混合性神经元-胶质肿瘤	
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	胚胎发育不良性神经上皮肿瘤	9413/0
Gangliocytoma	神经节细胞瘤	9492/0
Ganglioglioma	节细胞胶质瘤	9505/1
Anaplastic ganglioglioma	间变性神经节细胞胶质瘤	9505/3
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum(Lhermitte-Duclos disease)	发育不良性小脑神经节细胞瘤	9493/0
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	婴儿多纤维性星形细胞瘤和节细胞胶质瘤	9412/1
Papillary glioneuronal tumour	乳头状胶质神经元肿瘤	9509/1
Rosette-forming glioneuronal tumour	玫瑰花结样胶质神经元肿瘤	9509/1
<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor</i>	弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤	
Central neurocytoma	中枢神经细胞瘤	9506/1
Extraventricular neurocytoma	脑室外神经细胞瘤	9506/1
Cerebellar liponeurocytoma	小脑脂肪神经细胞瘤	9506/1
Paraganglioma	副神经节瘤	8693/1
Tumours of the pineal region	松果体区肿瘤	
Pineocytoma	松果体细胞瘤	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	中度分化的松果体实质瘤	9362/3
Pineoblastoma	松果体母细胞瘤	9362/3
Papillary tumour of the pineal region	松果体区乳头状瘤	9395/3

Embryonal tumours

Medulloblastomas, genetically defined

Medulloblastomas, WNT-activated

Medulloblastoma, SHH-activated and TP-53-mutant

Medulloblastoma, SHH-activated and TP-53-wildtype

Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH

*Medulloblastoma, group 3**Medulloblastoma, group 4*

Medulloblastomas, histologically defined

Medulloblastoma, classic

Medulloblastoma, desmoplastic/nodular

Medulloblastoma with extensive nodularity

Medulloblastoma, large cell/anaplastic

Medulloblastoma, NOS

Embryonal tumor with multilayered rosettes, C19MC-altered

Embryonal tumor with multilayered rosettes, NOS

Medulloepithelioma

CNS neuroblastoma

CNS ganglioneuroblastoma

CNS Embryonal tumour, NOS

Atypical teratoid/rhabdoid tumour

*CNS embryonal tumor with rhabdoid tumour***Tumours of the cranial and paraspinal nerves**

Schwannoma

Cellular schwannoma

Plexiform schwannoma

Melanotic schwannoma

Neurofibroma

Atypical Neurofibroma

Plexiform Neurofibroma

Perineurioma

Hybrid nerve sheath tumours

Malignant peripheral nerve sheath tumour(MPNST)

Epithelioid MPNST

MPNST with perineurial differentiation

Meningiomas

Meningioma

Meningothelial meningioma

Fibrous meningioma

Transitional meningioma

Psammomatous meningioma

Angiomatous meningioma

Microcystic meningioma

Secretory meningioma

Lymphoplasmacyte-rich meningioma

Metaplastic meningioma

Chordoid meningioma

Clear cell meningioma

Atypical meningioma

Papillary meningioma

Rhabdoid meningioma

Anaplastic/malignant meningioma

Mesenchymal, non-meningothelial tumours

Solitary fibrous tumour/haemangiopericytoma**

Grade 1

Grade 2

Grade 3

Haemangioblastoma

Haemangioma

Epithelioid haemangioendothelioma

Angiosarcoma

Kaposi sarcoma

Ewing sarcoma/PNET

Lipoma

Angiolipoma

Hibernoma

胚胎性肿瘤

髓母细胞瘤,遗传学分类

髓母细胞瘤,WNT 激活

髓母细胞瘤,SHH 激活伴 TP53 突变型

髓母细胞瘤,SHH 激活伴 TP53 野生型

髓母细胞瘤,非 WNT/非 SHH

*髓母细胞瘤,group 3**髓母细胞瘤,group 4*

髓母细胞瘤,组织学分类

髓母细胞瘤,经典型

髓母细胞瘤,多纤维性/结节增生

髓母细胞瘤伴广泛小结节型

髓母细胞瘤,大细胞型/间变型

髓母细胞瘤,NOS

胚胎性肿瘤伴多层菊形团,C19MC 变异

胚胎性肿瘤伴多层菊形团,NOS

髓上皮瘤

中枢神经系统神经母细胞瘤

中枢神经系统节细胞神经母细胞瘤

中枢神经系统胚胎性肿瘤,NOS

非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤(AT/RT)

*中枢神经系统胚胎性肿瘤伴横纹肌样特征***颅内和椎旁神经肿瘤**

施旺细胞瘤

细胞型施旺细胞瘤

丛状型施旺细胞瘤

黑色素型施旺细胞瘤

神经纤维瘤

不典型型神经纤维瘤

丛状型神经纤维瘤

神经束膜瘤

混合型神经鞘肿瘤

恶性周围神经鞘瘤(MPNST)

上皮样 MPNST

MPNST 伴神经束膜分化

脑膜瘤

脑膜瘤

脑膜上皮型脑膜瘤

纤维型脑膜瘤

过渡型脑膜瘤

砂粒型脑膜瘤

血管瘤型脑膜瘤

微囊型脑膜瘤

分泌型脑膜瘤

淋巴细胞丰富型脑膜瘤

化生型脑膜瘤

脊索样型脑膜瘤

透明细胞型脑膜瘤

非典型性脑膜瘤

乳头型脑膜瘤

横纹肌样型脑膜瘤

间变性/恶性脑膜瘤

间质,非脑膜上皮性肿瘤

孤立性纤维性肿瘤/血管外皮细胞瘤**

1 级

2 级

3 级

血管母细胞瘤

血管瘤

上皮样血管内皮细胞瘤

血管肉瘤

卡波西肉瘤

尤文氏肉瘤/原始神经外胚层肿瘤

脂肪瘤

血管脂肪瘤

蛰伏脂肪瘤(冬眠瘤)

9475/3*

9476/3*

9471/3

9477/3*

9470/3

9471/3

9471/3

9474/3

9470/3

9478/3*

9478/3

9501/3

9500/3

9490/3

9473/3

9508/3

9508/3

9560/0

9560/0

9560/0

9560/1

9540/0

9540/0

9550/0

9571/0

9540/3

9540/3

9540/3

9530/0

9531/0

9532/0

9537/0

9533/0

9534/0

9530/0

9530/0

9530/0

9530/0

9538/1

9538/1

9539/1

9538/3

9538/3

9530/3

8815/0

8815/1

8815/3

9161/1

9120/0

9133/3

9120/3

9140/3

9364/3

8850/0

8861/0

8880/0

Liposarcoma	脂肪肉瘤	8850/3
Desmoid-type fibromatosis	硬纤维型(韧带样型)纤维瘤病	8821/1
Myofibroblastoma	肌纤维母细胞瘤	8825/0
Inflammatory myofibroblastic tumour	炎症性肌纤维母细胞瘤	8825/1
Benign fibrous histiocytoma	良性纤维组织细胞瘤	8830/0
Fibrosarcoma	纤维肉瘤	8810/3
Undifferentiated pleomorphic sarcoma/malignant fibrous histiocytoma	未分化多形性肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤	8802/3
Leiomyoma	平滑肌瘤	8890/0
Leiomyosarcoma	平滑肌肉瘤	8890/3
Rhabdomyoma	横纹肌瘤	8900/0
Rhabdomyosarcoma	横纹肌肉瘤	8900/3
Chondroma	软骨瘤	9220/0
Chondrosarcoma	软骨肉瘤	9220/3
Osteoma	骨瘤	9180/0
Osteochondroma	骨软骨瘤	9210/0
Osteosarcoma	骨肉瘤	9180/3
Melanocytic tumours	黑色素细胞肿瘤	
Meningeal melanocytosis	脑膜黑色素细胞增生症	8728/0
Meningeal melanocytoma	脑膜黑素细胞瘤	8728/1
Meningeal melanoma	脑膜黑色素瘤	8720/3
Meningeal melanomatosis	脑膜黑素瘤病	8728/3
Lymphomas	淋巴瘤	
Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤	9680/3
Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	免疫缺陷相关的中枢神经系统淋巴瘤	
AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	AIDS 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤	
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	EB 病毒阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤, NOS	
Lymphomatoid granulomatosis	淋巴瘤样肉芽肿病	9766/1
Intravascular large B-cell lymphoma	血管内大 B 细胞淋巴瘤	9712/3
Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	中枢神经系统系统低级别 B 细胞淋巴瘤	
T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	中枢神经系统 T 细胞及 NK/T 细胞淋巴瘤	
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	间变性大细胞淋巴瘤, ALK 阳性	9714/3
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	间变性大细胞淋巴瘤, ALK 阴性	9702/3
MALT lymphoma of the dura	硬脑膜黏膜相关淋巴组织淋巴瘤	9699/3
Histiocytic tumours	组织细胞肿瘤*	
Langerhans cell histiocytosis	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	9751/3
Erdheim-Chester disease	脂质肉芽肿病	9750/1
Rosai-Dorfman disease	罗-道病	
Juvenile xanthogranuloma	青少年黄肉芽肿	
Histiocytic sarcoma	组织细胞肉瘤	9755/3
Germ cell tumours	生殖细胞肿瘤	
Germinoma	生殖细胞瘤	9064/3
Embryonal carcinoma	胚胎性癌	9070/3
Yolk sac tumour	卵黄囊肿瘤	9071/3
Choriocarcinoma	绒毛膜癌	9100/3
Teratoma	畸胎瘤	9080/1
Mature teratoma	成熟型畸胎瘤	9080/0
Immature teratoma	未成熟型畸胎瘤	9080/3
Teratoma with malignant transformation	畸胎瘤恶变	9084/3
Mixed germ cell tumour	混合性生殖细胞瘤	9085/3
Tumours of the sellar region	鞍区肿瘤	
Craniopharyngioma	颅咽管瘤	9350/1
Adamantinomatous Craniopharyngioma	釉质型颅咽管瘤	9351/1
Papillary craniopharyngioma	乳头型颅咽管瘤	9352/1
Granular cell tumour of the sellar region	鞍区颗粒细胞肿瘤	9582/0
Pituicytoma	垂体细胞瘤	9432/1
Spindle cell oncocyoma	梭形细胞嗜酸细胞瘤	8290/0
Metastatic tumours	转移瘤	

注:形态学编码依据肿瘤性疾病的国际分类(the International Classification of Disease for Oncology, ICD-O), /0 表示良性肿瘤; /1 表示非特定性、交界性或行为不确定的病变; /2 表示原位癌和 III 级上皮内瘤样病变; /3 表示恶性肿瘤。* 表示新增的疾病 ICD-O 编码, 斜体表示暂定的肿瘤类型, " " 分级依据 2013 年 WHO 骨与软组织肿瘤分类标准。

未能查到诊断性基因改变。NOS 并不特别定义为某种类型肿瘤, 表示一组不能被分类成任何更窄定义组的病变。NOS 代表了那些缺乏足够病理学、基因学和临床特征的肿瘤类型, 有待将来改进其他研究后, 才能够进行具体分类。

用语格式中, 斜体表示特定基因符号(如 ATRX), 但不用于基因家族(如 IDH, H3); 野生型使用时无连字符; 某些特定名称使用破折号(如 RELA 融合—阳性)。使用罗马字母如 I, II, III 和 IV 表示 WHO 等级。

表 2 2016 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类的主要变化

构建分子时代中枢神经系统肿瘤诊断的理念
引入基因定义实体,调整弥漫性胶质瘤的分类
引入基因定义实体,调整髓母细胞瘤的分类
引入基因定义实体,调整其他胚胎性肿瘤的分类,删除了 PNET 术语
纳入基因定性的室管膜瘤亚型
新的鉴别儿科相似疾病的方法,包括新的命名方式和基因定性肿瘤
增加最新公认的肿瘤、亚型和模式
IDH 野生型、突变型胶质母细胞瘤(肿瘤)
弥漫中线胶质瘤, H3 K27M 突变型(肿瘤)
多层细胞菊形团的胚胎性肿瘤, C19MC 改变型(肿瘤)
室管膜瘤, RELA 融合-阳性(肿瘤)
弥漫软脑膜胶质神经肿瘤(肿瘤)
间变型多形性黄色星形细胞瘤(肿瘤)
上皮样胶质母细胞瘤(亚型)
胶质母细胞瘤并原始神经成分(模式)
神经节细胞肿瘤多结节并空泡(模式)
删除既往肿瘤、亚型和术语
大脑神经胶质瘤病(Gliomatosis cerebri)
原浆型、纤维性星形细胞瘤(亚型)
细胞性室管膜瘤(亚型)
原始神经外胚层瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)(术语)
增加“脑部侵犯”为非典型性脑膜瘤的诊断标准之一
将“孤立性纤维瘤和血管外皮细胞瘤”调整为一种肿瘤,并建立配套的分级系统
扩展及阐明神经鞘瘤中的肿瘤类别,包括增加了混合性神经鞘瘤和将黑色素性施旺细胞瘤从其他类型施旺细胞瘤中分离出来
扩展 CNS 造血/淋巴来源肿瘤(淋巴瘤和组织细胞瘤)中的肿瘤类别

定义, 病变小结和评论

2016 版分类标准中肿瘤命名首先以描述必需诊断标准的斜体定义名开始, 其后为相关特征的表述。如“**少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 联合缺失**”中包含第一句“**一种弥漫浸润、缓慢生长伴 IDH1 或 IDH2 突变和 1p/19q 染色体臂联合缺失的胶质瘤**”(斜体字, 实体限定标准), 后面跟着如“有典型微钙化和易损伤的分支毛细血管网”等肿瘤实体高度特异性但非诊断必须的内容。其他具有显著意义的临床、病理学和分子结果在紧随诊断标准和特征的疾病概况中给出。对于某些肿瘤, 最后的评论部分提供一些有关分类的信息, 阐明被评估的遗传参量的本质并提供基因分型信息以区分重叠的组织学实体。分类并不要求特别的测试技术, 由个人从业者和机构决定。尽管如此, 评论部分仍阐明了某些基因的解读, 如 IDH 野生型的确定和 1p/19q 联合缺失有利于预后的情况(联合性整臂缺失, 甚至在 IDH 突变和具有经典组织学表现的肿瘤中经 FISH 测定的每个体臂单个基因位点改变)。

新认定的肿瘤(entities), 亚型(variants)和模式(patterns)

增加了许多新近公认的肿瘤、亚型和模式, 亚型是公认的肿瘤的亚类, 有充分良好的病理学特征支持其分类并有潜在的临床应用价值。模式是易于辨认但通常没有明确临床病理意义的组织学特征。这些新公认的肿瘤、亚型和模式在表 2 中列出, 并在下面相应的章节进行简要讨论。

弥漫性胶质瘤

新分类中, 弥漫性胶质瘤将按组织学表型和基因学特征分类(图 1)。变化最显著的是过去所有星形细胞肿瘤被归为一类, 而新分类将所有弥漫浸润性胶质瘤(无论是星形细胞还是少突胶质细胞肿瘤)归为一类。这不仅基于肿瘤的生长方式和行为, 更多基于 IDH1 和 IDH2 基因的突变。从发病机制来看, 它为弥漫性胶质瘤提供基于组织表型和基因型的动态分类; 预后上, 它将具有相似预后标志物的肿瘤归为一类; 治疗上, 它将指导具有相似生物学和基因学特征的肿瘤治疗方案的选择(传统或靶向治疗)。

新分类中, 弥漫性胶质瘤包括 WHO II 级和 III 级星形细胞瘤、II 级和 III 级少突胶质细胞瘤、IV 级胶质母细胞瘤以及儿童相关的弥漫性胶质瘤(详见下文)。这种分类将弥漫性胶质瘤与相对局限生长、缺乏 IDH 基因突变以及常常伴有 BRAF 突变(毛细胞星形细胞瘤和多形性黄色星形细胞瘤)或 TSC1/TSC2 突变(室管膜下巨细胞星形细胞瘤)的胶质瘤显著区分开来。即弥漫性星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤间的相似度明显高于弥漫性星形胶质细胞瘤和毛细胞星形细胞瘤之间的相似度, 因而改写了疾病谱系图。

1. 弥漫性星形细胞瘤和间变星形细胞瘤

WHO II 级弥漫星形细胞瘤和 WHO III 级间变星形细胞瘤都分为 IDH 突变型、IDH 野生型和 NOS 三类。如果免疫组化提示 IDH1 R132H 蛋白突变和基因测序 IDH1 位点 132 和 IDH2 位点 172 基因突变均为阳性, 或者单纯基因测序结果为

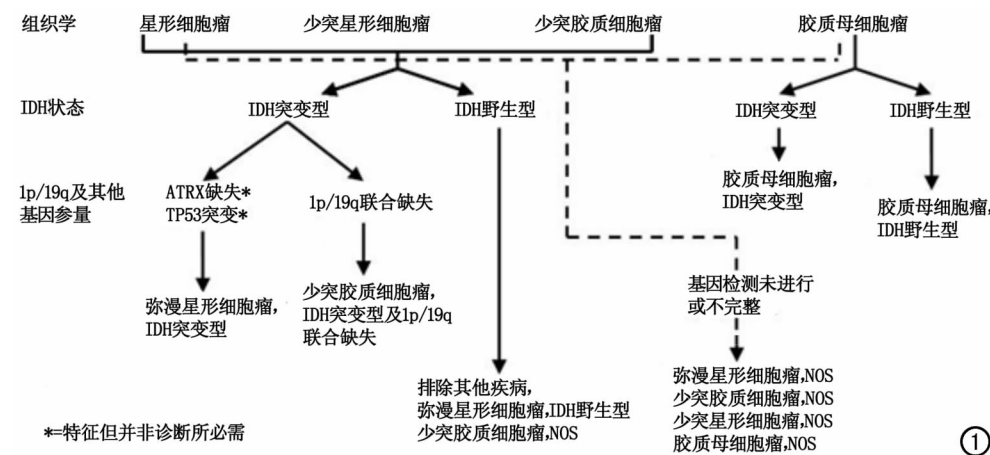


图1 弥漫性胶质瘤基于组织学和遗传学特征进行分类的简化流程图(详见正文)。需要注意的是,因为分子遗传学特征在此“整合”诊断标准中比组织学特征更有价值,所以诊断流程不一定必须按先组织学特征而后分子遗传学特征的顺序。间变性弥漫性胶质瘤也可以遵循与之类似的诊断流程图。

阳性,则该病变诊断为 IDH 突变型;反之,倘若基因测序为阴性和/或免疫组化为阴性,则诊断为 IDH 野生型。此外,如果 IDH 无法检测或完成不好(如免疫组化显示阴性但缺乏基因测序结果),则诊断为 NOS。Ⅱ级和Ⅲ级星形细胞瘤中, IDH 检测绝大多数为突变型。对于弥漫星形胶质细胞瘤, IDH 野生型相对少见,需要认真评估,以免误诊为较低级别的病变(如节细胞胶质瘤);而 IDH 野生型间变星形细胞瘤也相当罕见,与 IDH 野生型胶质母细胞瘤的基因改变高度相似。

以前认为 WHO Ⅱ级弥漫星形胶质细胞瘤和 WHO Ⅲ级间变星形胶质细胞瘤的预后是显著不同的。最近研究表明 IDH 突变的 WHO Ⅱ级弥漫星形胶质细胞瘤和 WHO Ⅲ级间变星形胶质细胞瘤的预后差异并不显著,但并非所有研究都支持这一结论。虽然 IDH 突变型Ⅱ级和Ⅲ级星形胶质细胞瘤预后更佳,但是目前仍推荐保留 IDH 突变型和 IDH 野生型星形胶质细胞瘤的 WHO 分级。

此外,原浆型星形细胞瘤和纤维型星形胶质细胞瘤已从分类中删除,只保留了肥胖型星形胶质细胞瘤作为 IDH 突变型弥漫性星形胶质细胞瘤的亚型(图 1)。

既往认为的脑内广泛浸润(包括 3 个以上脑叶),通常双侧生长以及经常累及幕下结构的大脑胶质瘤病不再作为一个独立的诊断,而是作为弥漫性胶质瘤一种特殊的播散模式,见于 IDH 突变的星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤以及胶质母细胞瘤(IDH 野生型)等,胶质瘤广泛浸润的生物学基础有待更多的研究阐明。

2. 胶质母细胞瘤

胶质母细胞瘤主要分为 3 大类:①IDH 野生型胶质母细胞瘤(约 90%患者),基本相当于临床上原发或新发胶质母细胞瘤,好发于 55 岁以上的患者;②IDH 突变型胶质母细胞瘤(约 10%患者),近似于临床上继发于既往较低级别弥漫胶质瘤病的胶质母细胞瘤,好发于较年轻的患者(IDH 野生型与突变型胶质母细胞瘤的特征比较见表 4);③NOS 型胶质母细胞瘤,未进行全面 IDH 评估时方用此诊断。不同患者需采用不同的 IDH 全面评估标准,对于青年胶质母细胞瘤和 WHO Ⅱ、Ⅲ级弥

漫性胶质瘤患者,若 IDH1 R132H 免疫组化染色提示为阴性则强烈推荐 IDH 基因测序;而对于 55 岁以上的老年胶质母细胞瘤患者若 IDH1 R132H 免疫组化染色为阴性则无需行 IDH 基因测序。

上皮样胶质母细胞瘤作为一个新的子类加入到了 IDH-野生型胶质母细胞瘤中,与巨细胞型胶质母细胞瘤和胶质肉瘤并列。上皮样胶质母细胞瘤的特征是具有大的上皮样细胞和多样的横纹肌样细胞。前者富含嗜酸性的胞浆、泡状染色质和类似于黑色素瘤细胞的核仁。上皮样胶质母细胞瘤好发于儿童及青年人,典型表现为大脑表面

或间脑的占位,免疫组化检测常伴有 BRAF V600E 突变。横纹肌样的胶质母细胞瘤缺乏 INI1 的表达,因此有别于该系列中具有相似表现的其它上皮样肿瘤。上皮样胶质母细胞瘤常缺乏传统成人 IDH 野生型胶质母细胞瘤所具有的相关分子特征,如 EGFR 的扩增和 10 号染色体的缺失;取代的是常伴有 ODZ3 半合子的缺失。这些病例可以具有相关低级别胶质瘤的前期病史,常常(但不总是)表现出多形性黄色星形细胞瘤的特征。

具有原始神经元成分的胶质母细胞瘤是胶质母细胞瘤的另外一种分型。而这种分型在之前的文献中被报道为具有 PNET 成分的胶质母细胞瘤,常由各个级别的弥漫星形细胞瘤组成(罕见病例还可由少突胶质细胞瘤组成)。该肿瘤具有界限清晰的结节,结节内包含具有神经分化改变的原始细胞(例如, Homer 玫瑰花结, 突触素呈阳性表达而 GFAP 表达缺失),且有时具有 MYC 或 MYCN 的扩增(图 3);这些肿瘤容易发生脑脊液的播散。大约 1/4 具有较低级别胶质瘤病史的患者可以发生,另外一小部分患者中, IDH1 R132H 在神经胶质和原始神经成分均具有免疫反应性。从临床角度来看,对于该类型的认识可以促使对全脑全脊髓的评估从而排除肿瘤的播散。

小细胞胶质母细胞瘤/星形细胞瘤和颗粒细胞胶质母细胞瘤/星形细胞瘤虽然缺乏典型的微血管增生或坏死,但预后很差,与胶质母细胞瘤相似。前者变现为均一常见的小肿瘤细胞,类似于少突胶质细胞瘤且常具有 EGFR 的扩增;而后者具有明显的颗粒,巨噬细胞样和富含溶酶体的肿瘤细胞。

3. 少突胶质细胞瘤

少突胶质细胞瘤和间变性少突胶质细胞瘤需要 IDH 基因家系突变和 1p/19q 联合缺失方可诊断。当 IDH1 R132H 免疫组化结果为阳性,即突变缺失时,需要进一步对 IDH1 132 密码子和 IDH2 172 密码子进行基因测序。对于那些无法检测或检测了没有确切的基因结果的患者,组织学上典型的少突胶质细胞瘤应被诊断为 NOS。而对于没有基因诊断结果的间变性少突胶质细胞瘤,应仔细评估胶质母细胞瘤的基因特征。此外,组织学上与少突胶质细胞瘤类似的某些儿童肿瘤通常不发生 IDH 基因家系突变和 1p/19q 联合缺失。因此,当这些肿瘤在

表 3 2016 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类标准中特定肿瘤分级

名称	分级	名称	分级
弥漫性星形细胞和少突胶质细胞瘤		松果体区肿瘤	
弥漫性星形细胞瘤, IDH-突变型	Ⅱ	松果体细胞瘤	I
间变性星形细胞瘤, IDH-突变型	Ⅲ	中度分化的松果体实质瘤	Ⅱ 或 Ⅲ
胶质母细胞瘤, IDH-野生型	Ⅳ	松果体母细胞瘤	Ⅳ
胶质母细胞瘤, IDH-突变型	Ⅳ	松果体区乳突样瘤	Ⅱ 或 Ⅲ
弥漫性中线胶质瘤, H3K27M-突变型	Ⅳ	胚胎类肿瘤	
少突胶质细胞瘤, IDH-突变型和 1p/19q-联合缺失	Ⅱ	髓母细胞瘤(所有亚型)	Ⅳ
间变型少突胶质细胞瘤, IDH-突变型和 1p/19q-联合缺失	Ⅲ	多层玫瑰花结样胚胎瘤, C19MC-变异型	Ⅳ
其他类型星形细胞肿瘤		髓上皮瘤	Ⅳ
毛细胞型星形细胞瘤	I	中枢神经系统胚胎瘤, NOS	Ⅳ
室管膜下巨细胞型星形细胞瘤	I	非典型性畸胎样/横纹肌样瘤	Ⅳ
多形性黄色星形细胞瘤	Ⅱ	横纹肌特性的中枢神经系统胚胎瘤	Ⅳ
间变型多形性黄色星形细胞瘤	Ⅲ	颅脑及脊神经肿瘤	
室管膜类肿瘤		神经鞘瘤	I
室管膜下瘤	I	神经纤维瘤	I
粘液乳突型室管膜瘤	I	神经束膜瘤	I
室管膜瘤	Ⅱ	恶性周围神经鞘瘤(MPNST)	Ⅱ, Ⅲ 或者 Ⅳ
室管膜瘤, RELA 融合-阳性	Ⅱ 或 Ⅲ	脑(脊)膜瘤	
间变型室管膜瘤	Ⅲ	脑膜瘤	I
其他胶质瘤		非典型性脑膜瘤	Ⅱ
血管中心性胶质瘤	I	间变型(恶性)脑膜瘤	Ⅲ
第三脑室脊索样胶质瘤	Ⅱ	脑膜间质型, 非上皮型肿瘤	
脉络丛肿瘤		孤立性纤维瘤/血管外皮细胞瘤	I, Ⅱ, Ⅲ
脉络丛乳突状瘤	I	血管母细胞瘤	I
非典型性脉络丛乳突状瘤	Ⅱ	鞍区肿瘤	
脉络丛乳突状癌	Ⅲ	颅咽管瘤	I
神经元和神经元-胶质混合瘤		颗粒细胞瘤	I
胚胎发育不良型神经上皮肿瘤	I	垂体细胞瘤	I
神经节细胞瘤	I	梭形细胞嗜酸性细胞瘤	I
节细胞胶质瘤	I		
间变型节细胞胶质瘤	Ⅲ		
小脑发育不良性神经节细胞瘤(Lhermitte-Duclos)	I		
婴儿多纤维性星形细胞和节细胞胶质瘤	I		
乳突状胶质神经元肿瘤	I		
玫瑰花结样胶质神经元肿瘤	I		
中枢神经细胞瘤	Ⅱ		
脑室外神经细胞瘤	Ⅱ		
小脑脂质神经细胞瘤	Ⅱ		

分子水平上被更好的认识以前,它们都应被归类在少突胶质细胞瘤的 NOS 分类里。但应注意除外一些组织学上与少突胶质细胞肿瘤相类似的肿瘤,如毛细胞型星形细胞瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤和透明细胞室管膜瘤。

4. 少突星形细胞瘤

2016 版分类标准中,少突星形细胞瘤的诊断存在巨大争议。几乎所有组织学上同时含星形细胞和少突胶质细胞两种成分的肿瘤基因检测后均可归为星形细胞瘤或少突胶质细胞瘤。因此,当相应的分子基因检测缺失时,WHO Ⅱ级少突星形胶质细胞瘤和 WHO Ⅲ级间变性少突星形胶质细胞瘤才能被归入 NOS。同时具有少突胶质细胞瘤、星形细胞瘤表型和基因型的“纯”少突星形胶质细胞瘤在文献中极少报道;因此,在“纯”少突星形胶质细胞瘤被进一步证实并归入下一版 WHO 分类之前,这类肿瘤暂时应该归入少突星形胶质细胞瘤 NOS 或间变性少突星形胶质细胞瘤 NOS 中。

5. 儿童弥漫性胶质瘤

尽管组织学相似的儿童和成人胶质瘤生物学行为不同,儿童弥漫性胶质瘤仍与成人的分类相似。然而,儿童弥漫性胶质瘤明确而潜在的基因改变使一些亚型从组织学相似的成人亚

型中分离出来。如新增的弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变:它是以组蛋白 H3 基因 H3F3A 或 HIST1H3B 发生 K27M 突变为特征的一类儿童原发肿瘤,偶发于成人(图 2);肿瘤呈弥漫性生长,累及中线结构(如丘脑、脑干和脊髓)。这类肿瘤还包括以往弥漫内生型桥脑胶质瘤(DIPG)。肿瘤分子表型的鉴别为抗突变治疗提供了理论基础。

其它星形细胞瘤

WHO Ⅲ级间变性多形性黄色星形细胞瘤,作为一个明确分型加入 2016 版分类标准中,用于替代过去具有间变特征的多形性黄色星形细胞瘤。当 10 个高倍镜视野中有 5 个以上存在有丝分裂时,则可将多形性黄色星形细胞瘤诊断为间变性。该肿瘤可出现坏死,但有丝分裂活性未评估前其意义尚不清楚。与 WHOⅡ级多形性黄色星形细胞瘤患者相比,这类患者生存时间更短。

既往为 WHOⅡ级的毛粘液样星形细胞瘤和毛细胞型星形细胞瘤间组织学和基因改变存在广泛的重叠,前者经过在一定时间后演变为后者,但无法确定毛粘液样星形细胞瘤是否总是比更经典的鞍上毛细胞型星形细胞瘤侵袭性更强,故在其生物

表 4 IDH 野生型和突变型胶质母细胞瘤的主要特征

特征	胶质母细胞瘤， IDH 野生型	胶质母细胞瘤， IDH 突变型	参考
同义别称	原发性胶质母细胞瘤，继发性胶质母细胞瘤， IDH 野生型	弥漫星形细胞瘤， 间变性星形细胞瘤	{1830}
前期病变	无		{1827}
所占比例	~90%	~10%	{1797}
诊断中位年龄	~62 岁	~44 岁	{214,1078,1797,2103}
男女比例	1.42:1	1.05:1	{214,1417,1797}
平均病程	4 个月	15 个月	{1797}
中位总生存时间			
手术+放疗	9.9 个月	24 个月	{1797}
手术+放疗+化疗	15 个月	31 个月	{2810}
发生部位	幕上	额叶好发	{1417}
坏死	广泛	局限	{1417}
TERT 启动子突变	72%	26%	{1801,1830}
TP53 突变	27%	81%	{1797}
ATRX 突变	很少见	71%	{1519}
EGFR 扩增	35%	很少见	{1797}
PTEN 突变	24%	很少见	{1797}

行为进一步明确之前,建议降低毛粘液样星形细胞瘤的分级。

室管膜瘤

目前,WHO 标准对室管膜瘤进行分级很难,且临床效用令人质疑。与 2007 版分类相比,室管膜肿瘤中的室管膜瘤分类

有两处变动,删去了细胞型室管膜瘤而增加了 RELA 融合阳性室管膜瘤。前者是因为细胞型室管膜瘤与标准室管膜瘤广泛重叠,而后者由于 RELA 融合阳性室管膜瘤为基因定义的且被广泛认可的亚型,这种亚型占儿童幕上肿瘤的大多数。L1 细胞粘附分子(L1CAM)特异性表达可作为该亚型一种潜在免疫组

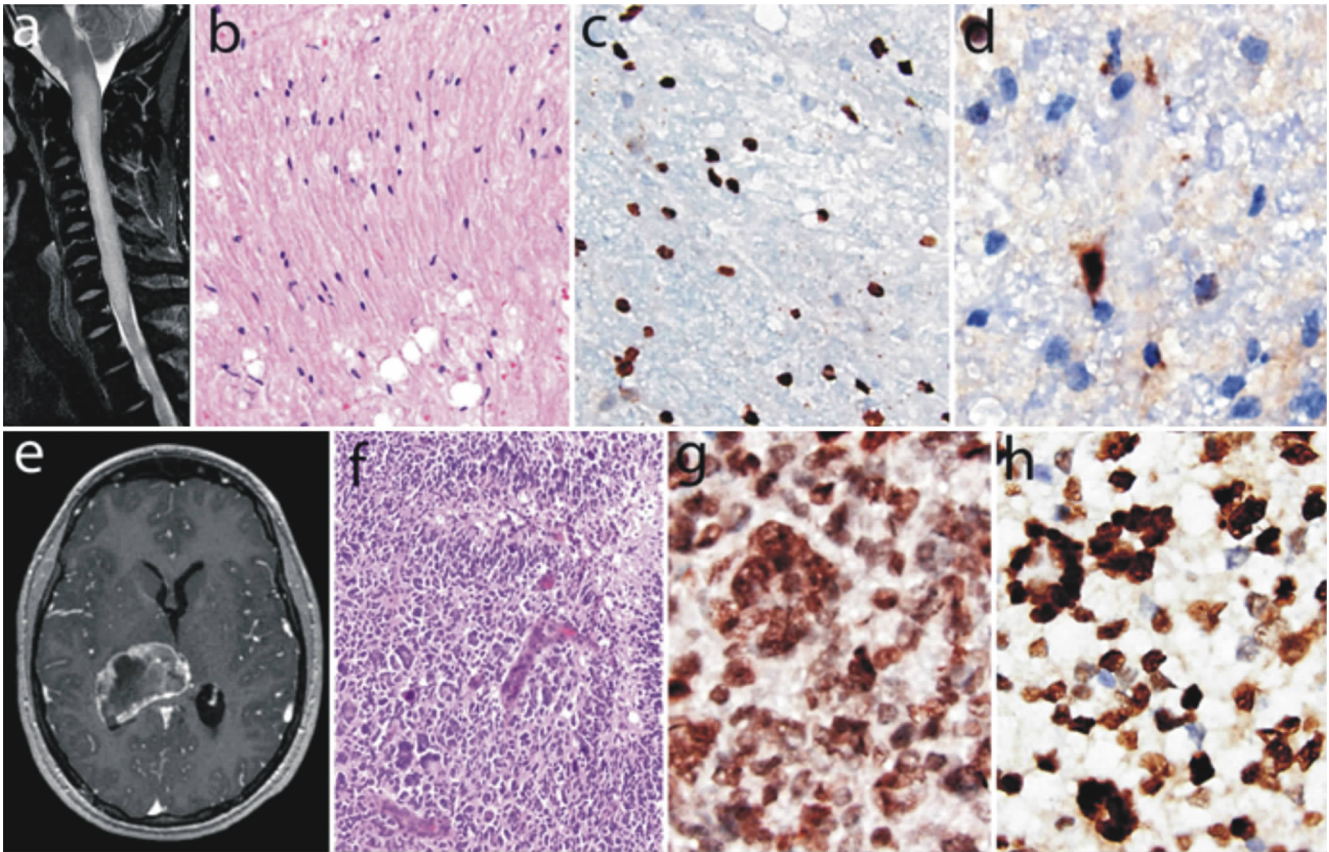


图 2 H3 K27M 突变型弥漫性中线胶质瘤。这类肿瘤常常累及小儿和年轻成人的脑干(尤其是脑桥)、脊髓(图 a~d)以及丘脑(e~f)。如图中的两个病例所示,这类肿瘤在形态学方面差异很大。a) MRI T₂WI 示脊髓病变表现为无强化的髓内肿块,伴有膨胀以及异常 T₂ 信号; b) 组织学水平表现为轻度的细胞增多和细胞的异型性增加; c) 肿瘤细胞强烈表达 H3 K27M 突变蛋白; d) ATRX 表达缺失; e) MRI T₁WI 增强扫描示丘脑病变表现为一个环状强化的肿块; f) 组织学提示其具有典型的胶质母细胞瘤特征并伴有显著的多核巨细胞; g) H3 K27M 突变蛋白表达阳性; h) p53 染色均为阳性。

化替代物,尚未得到完全阐明。

神经元和混合性神经元-胶质肿瘤

最新公认的实体肿瘤—弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤,其中大概以儿童播散性少突胶质样软脑膜肿瘤最引人注意。这些肿瘤表现为弥漫性软脑膜病变,伴或不伴可辨认的实质部分(主要位于脊髓),最常见于儿童和青少年,组织学证实为单一形态的透明细胞神经胶质形态,尽管常常有突触素和 OLIG2 以及 S-100 的表达,却类似少突神经胶质瘤(图 3)。一部分病例中可以检测到神经元成分。这些病变往往含有 BRAF 融合和染色体臂 1p 缺失,偶尔伴有 19q 缺失,但没有 IDH 突变。目前这些肿瘤的疾病分类学位置仍不清楚,现有的病理学和基因学特征表明其与毛细胞星形细胞瘤或者胶质神经元肿瘤相关。肿瘤的预后是多样的,其生长相对缓慢,但容易继发脑积水。

髓母细胞瘤

结合组织学和分子生物学对髓母细胞瘤分类是一个极大的挑战。临床上所使用的病理分类方法沿用已久,如促纤维增生型/结节型、广泛结节型、大细胞型和间变性。目前广泛接受的是髓母细胞瘤四种基因(分子)分组有 WNT 激活型、SHH 激活型和单用数字标识的“group 3”、“group 4”。一些组织和基因亚型间有着较大的治疗和预后差异。2016 版分类标准分别列

出“基因学分类”和“组织学分类”,让病理医生通过综合分析分子生物学指标及组织病理学表型来做出诊断,而一组和临床十分相关的综合诊断总结见表 5。这种模块集成化的诊断方式具有创新性,但会随着对肿瘤基因学和表型-基因型相关性的认识的深入而逐渐普及。

其他胚胎性肿瘤

除髓母细胞瘤的其他胚胎性肿瘤分类中的重大变化是删除了 PNET。很多例罕见的肿瘤都存在 19 号染色体(19q13.42)C19MC 段的扩增的现象促使重新分类,C19MC 扩增见于 ETANTR(存在大量神经纤维网和真性菊性团的胚胎源性肿瘤,但也包括多层菊形团的神经源性肿瘤)、室管膜母细胞瘤以及一些髓上皮瘤。在 2016 版分类标准中,C19MC 扩增的出现引入了 C19MC 变异型胚胎性肿瘤伴多层菊形团(ETMR)的诊断。组织学特征符合 ETANTR 或 ETMR 而 C19MC 无扩增的肿瘤应被诊断为 NOS 型胚胎性肿瘤伴多层菊形团,组织学特征符合髓上皮瘤的被诊断为髓上皮瘤(一些明显属于髓上皮瘤的病变并未出现 C19MC 扩增)。

非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤(AT/RT)的诊断通过 INI1 变异或者罕见的 BRG1 变异来确定,这些变异可通过免疫组化检测相关蛋白来实现。若肿瘤组织学特征符合 AT/RT 但无上述基因变异,只能诊断为中枢神经系统肿瘤伴横纹肌样特征,

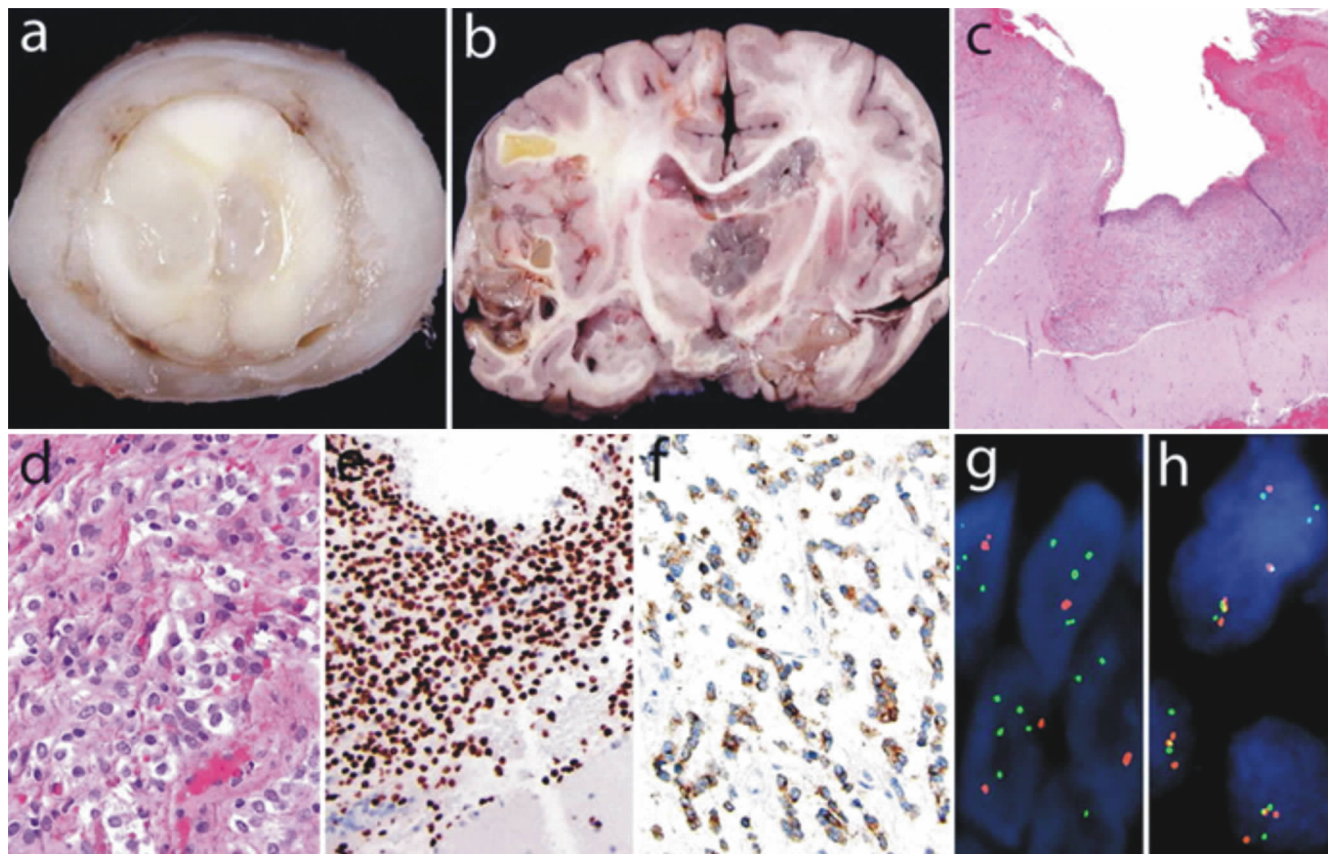


图 3 弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤(DLGNT)。a) 尸检显示脊髓广泛扩张; b) 颅脑蛛网膜下间隙广泛扩张和纤维变性,伴脑室内肿块和可变囊性的粘液样物质沿着血管周 Virchow-Robin 间隙在脑实质内扩张; d) DLGNT 活检标本显示软脑膜浸润,具有少突胶质细胞瘤样的细胞学特征; e) DLGNT 细胞表达 OLIG2 阳性; f) 伴有不同程度的突触素免疫反应性; g) 荧光原位杂交(FISH)检测到包括 1p 染色体缺失(肿瘤细胞表现大致相当的红色 1p 信号和绿色的 1q 信号); h) FISH 检测到 BRAF 融合/重叠(除了有黄色的融合信号外,红色的 BRAF 和绿色的 KIAA1549 拷贝数增加)等常见的基因突变。

表 5 与临床相关的最常见髓母细胞瘤的综合诊断

基因特征	组织学	预后
髓母细胞瘤, WNT 激活	经典型	低危型肿瘤; 经典组织病理形态
	大细胞型/间变型(极罕见)	临床病理意义不确定
髓母细胞瘤, SHH 激活, TP53 突变型	经典型	少见型高危型肿瘤
	大细胞型/间变型	高危型肿瘤, 多发于 7~17 岁儿童
	纤维增生型/结节型(极罕见)	临床病理意义不确定
髓母细胞瘤, SHH 激活, TP53 野生型	经典型	标危型肿瘤
	大细胞型/间变型	临床病理意义不确定
	促纤维增生型/结节型	婴儿低危型肿瘤, 常见于婴儿和成人
	广泛结节型	婴儿低危型肿瘤
髓母细胞瘤, 非 WNT/非 SHH, group 3	经典型	标危型肿瘤
	大细胞型/间变型	高危型肿瘤
髓母细胞瘤, 非 WNT/非 SHH, group 4	经典型	标危型肿瘤, 经典组织病理形态
	大细胞型/间变型(罕见)	临床病理意义不确定

即 AT/RT 的确诊须先明确存在特征性分子缺陷。

神经鞘类肿瘤

颅内和椎旁神经肿瘤分类基本与 2007 版相似, 主要改变有黑色素型施旺细胞瘤不再作为亚型而被归为单独的一类, 新增混合性神经鞘膜肿瘤, 指明恶性外周神经鞘膜瘤 (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) 的上皮样 MPNST 和 MPNST 伴神经束膜分化两个亚型。上述两种亚型具有重要的临床意义, 其他亚型如 MPNST 伴不同分化(恶性 Triton 肿瘤、腺状 MPNST 等)则仅表现出组织学形态。

脑膜瘤

脑膜瘤的分类和分级将“脑组织侵犯”作为 WHO II 级非典型性脑膜瘤的诊断标准之一。2016 版分类标准中, 脑组织侵犯结合核分裂像计数不少于 4 个的组织学诊断标准, 即能满足 WHO II 级非典型性脑膜瘤的诊断。在过去, 满足以下 5 条中的 3 条也可以诊断为非典型性脑膜瘤: 自发性坏死、片状结构(螺旋状或束状结构消失)、核仁明显、高细胞密度、小细胞(肿瘤集群有较高的核质比)。

孤立性纤维瘤/血管外皮细胞瘤

发生在神经轴以内的孤立性纤维性肿瘤和血管外皮细胞瘤均存在 12q13 倒置、NAB2 和 STAT6 基因的融合, 导致可通过免疫组化检测的 STAT6 基因的核表达。为避免孤立性纤维性肿瘤和血管外皮细胞瘤两者可能存在的重叠, 2016 版分类标准采用孤立性纤维瘤/血管外皮细胞瘤这一组合性术语来描述这类疾病。

WHO CNS 肿瘤分类常用级别衡量恶性程度, 往往一种肿瘤实体对应特定级别而非多个级别。2016 版分类标准在孤立性纤维瘤/血管外皮细胞瘤中包含三个级别: I 级类似以前孤立性纤维瘤, 有胶原含量、相对较低的细胞密度和梭形细胞; II 级类似以前血管外皮细胞瘤, 对应更多的细胞、较少的胶原伴肥大的细胞和“鹿角”样血管结构; III 级与之前间变性血管外皮细胞瘤的表现相对应, 每 10 个高倍镜下至少 5 个核分裂像。一些在组织学上更类似于孤立性纤维瘤的肿瘤, 当每 10 个高倍镜下有至少 5 个的核分裂像时, 可界定为 WHO III 级。

淋巴瘤

2016 版分类标准依据新的造血系统肿瘤和淋巴瘤 WHO 分类进行了淋巴瘤分类的扩展, 将原来的恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、粒细胞肉瘤 3 种扩展为中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤、免疫缺陷相关的淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、低级别 B 细胞淋巴瘤、T 细胞及 NK/T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤和硬脑膜黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 7 种类型。其中免疫缺陷相关的中枢神经系统淋巴瘤又分为 AIDS 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤、NOS 型 EB 病毒阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤和淋巴瘤样肉芽肿病三种亚型。间变性大细胞淋巴瘤又分为 ALK 阳性和 ALK 阴性两种亚型。

组织细胞肿瘤

2016 分类标准将组织细胞肿瘤单独作为一个类别, 包含朗格汉斯细胞组织细胞增生症、脂质肉芽肿病、罗-道病、青少年黄肉芽肿、组织细胞肉瘤。
转移瘤分类无特殊变化。

小结

2016 版 WHO CNS 肿瘤分类标准较 2007 版有着本质上的进步, 首次在脑肿瘤诊断标准中引入分子参量。尽管新版本在命名分类和报告结构等方面面临挑战, 可能会被未来更高级的 WHO CNS 分类标准视为肿瘤客观分类的过渡, 但无疑为未来进步奠定了基础。这些更加客观、准确的定义将有助于改善患者的治疗、临床实验研究及更准确的流行病学分类。虽然部分肿瘤定义仍未明确, 但新分类标准使它们得到更广泛的关注, 最终将促使其定义明确。长远来看, 2016 WHO CNS 的肿瘤分类标准将促进脑肿瘤的临床、实验室及流行病学研究, 从而改善患者的生存质量。

(收稿日期: 2016-07-06)