

对成人 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”的临床病理及分子学分析

李林耘¹⁾, 李宗芳¹⁾, 苏国苗²⁾, 刘士岳²⁾, 李彦熙²⁾

(1)昆明医科大学第一附属医院影像科; 2)病理科, 云南 昆明 650032)

[摘要] 目的 探讨成人 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”中的临床病理特征与及其他分子标记物相关性。方法 收集 326 例手术切除后组织病理诊断为少突胶质细胞瘤、间变少突胶质细胞瘤、少突-星形细胞瘤及间变少突-星形细胞瘤的病例。采用荧光原位杂交(FISH)检测 1p/19q 的共缺失状态, 采用直接测序法检测 IDH1/2、TP53、TERT 启动子突变状态, 采用免疫组化染色检测 ATRX、PDGFRA、EGFR、CIC、FUBP1、INA、PTEN 表达水平, 采用甲基化特异性 PCR(MSP)方法检测(MGMT)甲基化水平。结果 326 例成人少突胶质细胞瘤的 1p/19q 状态检测结果为 37.6% 的肿瘤 1p/19q 未共缺失, 超过一半的 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”缺乏星形细胞特征性标记物 p53 和 ATRX 表达。1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”队列中, 年龄较小(<45 岁)、WHO 2 级和典型少突胶质细胞瘤组织形态学的患者, 预后较好($P < 0.01$), 典型少突胶质细胞瘤组织形态学与 TERTp 突变状态、p53 表达、EGFR 表达、PDGFRA 表达相关($P < 0.05$)。FUBP1、TERT、MGMT、PDGFRA、EGFR、PTEN、INA 和 CIC 的表达未检测到显著的预后价值($P > 0.05$)。结论 依据 2021 年第 5 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类, 星形细胞瘤不能解释所有的 1p/19q 未共缺失的“少突胶质肿瘤”, 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”可能形成弥漫性胶质瘤的一个不同亚群。

[关键词] 少突胶质细胞肿瘤; 1p/19q 未共缺失; 分子标记物

[中图分类号] R365 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)08-0007-10

Clinicopathologic and Molecular Characterization of Adult 1p/19q Non-codeleted Oligodendrogliomas

LI Linyun¹⁾, LI Zongfang¹⁾, SU Guomiao²⁾, LIU Shiyue²⁾, LI Yanxi²⁾

(1) Dept. of Radiology; 2) Dept. of Pathology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Objective To investigate the clinicopathologic and other molecular markers features of oligodendrogliomas in adults with non-codeletion of 1p/19q. Methods 326 cases of oligodendrogliomas, anaplastic oligodendrogliomas, oligoastrocytomas, and anaplastic oligoastrocytomas diagnosed by histopathology after surgical resection were collected. The polymorphism of chromosome 1p and 19q were analyzed by fluorescence in situ hybridization (FISH). Isocitrate dehydrogenase (IDH) 1/2 mutation, TP53 and promoter of telomerase reverse transcriptase (TERTp) were detected by Sanger sequencing. The expression levels of ATRX, PDGFRA, EGFR, CIC, FUBP1, INA, and PTEN were detected by immunohistochemical staining, and methylation specific PCR (MSP) was used to detect the methylation of MGMT promoter. Results The 1p/19q status of 326 adult oligodendrogliomas showed that 37.6% of the tumors were 1p/19q non-codeletion, and more than half of the 1p/19q non-codeleted oligodendrogliomas showed lack of expression of p53 and ATRX, the defining astrocytic

[收稿日期] 2024-04-07

[基金项目] 云南省科技厅科技计划基金资助项目(202001AY070001-145)

[作者简介] 李林耘(1998~), 女, 云南普洱人, 在读硕士研究生, 主要从事医学影像诊断工作。

[通信作者] 李彦熙, E-mail: liyanxicuhk@163.com

markers. In the cohort of *1p/19q* non-codeleted "oligodendrogliomas", patients with younger age (<45 years), WHO grade 2, and typical oligodendroglioma histomorphology had a better prognosis ($P < 0.01$), and the typical histomorphology of oligodendrogliomas was associated with *TERTp* mutation status, p53 expression, EGFR expression, PDGFRA expression ($P < 0.05$). The expression of FUBP1, TERT, MGMT, PDGFRA, EGFR, PTEN, INA, and CIC was not found to have significant prognostic value ($P > 0.05$). **Conclusion** According to the 5th edition of the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System, astrocytomas do not account for all *1p/19q* non-codeleted oligodendrogliomas, and *1p/19q* non-codeleted oligodendrogliomas may represent a distinct subgroup of diffuse gliomas.

[**Key words**] Oligodendrogliomas; *1p/19q* non-codeletion; Molecular marker

2021年第5版WHO中枢神经系统肿瘤分类将成人型星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤的分类标准以 *IDH* 突变状态和 *1p/19q* 共缺失状态主导,不再强调传统的组织学形态特征,取消少突星形胶质细胞瘤这一分类,弥漫性胶质瘤如果同时存在 *IDH* 突变和 *1p/19q* 共缺失,无论组织形态是否符合少突胶质细胞瘤,都可定义为少突胶质细胞瘤, *IDH* 突变和 *1p/19q* 共缺失型^[1-2]。但两者的组织学形态仍然存在不同预后^[3],组织学形态对于弥漫性低级别胶质瘤的预后分层仍然有用,在严格定义的少突胶质细胞瘤中,仍然有一部分肿瘤并未发生 *1p/19q* 共缺失且不具有 *TP53*、*ATRX* 突变的星形细胞标记物特征。除了 *IDH* 突变和 *1p/19q* 共缺失,少突胶质细胞瘤也与 *TERT*、*MGMT*、*PDGFRA*、*EGFR*、*CIC*、*FUBP1*、*INA*、*PTEN* 等分子指标有关^[4-8]。目前,国内较少有大样本的病例分析成人 *1p/19q* 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”的组织病理学特征、分子病理学特征及患者的预后特征。因此,本研究对成人 *1p/19q* 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”的组织病理学特征、分子病理学特征及患者的预后特点进行总结,以探讨成人 *1p/19q* 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”的特点。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选择昆明医科大学第一附属医院病理诊断为少突细胞瘤和间变少突细胞瘤、少突星形细胞瘤和间变少突星形细胞瘤的患者,共收集到337例,要求患者有临床病理及生存资料用于回顾性分析。根据2007年世界卫生组织(world health organization, WHO)中枢神经系统肿瘤分类^[9],组织学切片由2名经验丰富的神经病理学家独立审查,肿瘤分级使用广泛接受的标准。本研究获得昆明

医科大学第一附属医院伦理委员会批准[(2023)伦理L第206号]。本研究的队列与以往的研究有部分重叠。

1.2 荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测及结果判定

1.2.1 FISH 检测 使用 Vysis *1p36/1q25* 和 *19q13/19p13* FISH 探针试剂盒(Abbott Molecular)进行双色探针杂交。实验经以下步骤:4 μm 厚的组织切片用二甲苯脱蜡;然后80℃ 1M 硫氰酸钠中加热10 min;37℃ 下胃蛋白酶溶液消化20~30 min;滴加探针,加盖玻片后用封口胶封口,放入杂交仪中,80℃ 变性30 min,37℃ 下过夜;去除封口胶及盖玻片,73℃ 环境下置于0.3%NP-40 2×SSC 溶液中,漂洗3 min 并晾干;在杂交区域加入荧光染料 DAPI (4, 6, 二脒基-2, 苯基吡啶),加盖玻片;在荧光显微镜下观察、采集图像。

1.2.2 FISH 结果的判读原则 选择细胞核大小一致、核的边界完整、DAPI 染色均一、细胞核孤立无重叠、绿色信号清晰的细胞。随机计数至少100个非重叠的细胞核,若标本的红色信号与绿色信号比值为1:2的细胞核>25% 定义为1p 或19q 缺失。

1.3 直接测序法检测 *IDH1/2*、*TERT* 启动子和 *TP53* 突变状态

通过直接测序法评估 *IDH1/2*、*TERT* 启动子和 *TP53* 突变状态。将石蜡固定的肿瘤标本的 DNA 及 RNA 使用核酸提取试剂盒(Life Technologies Corporation, 中国香港和 Kapa Biosystems Wilmington, 美国)提取,目的片段扩增所用引物序列见表1。扩增产物经核酸外切酶 I(TakaRa Biotechnology Limited, 中国)纯化后,使用 Big-Dye Terminator Cycle Sequencing kit v.1.1 (Life Technologies, 美国)将扩增产物进一步行 PCR 反应,然后通过3130xl 基因分析仪进行测序及结果分析。

1.4 MGMT 启动子甲基化水平检测

通过甲基化特异性 PCR 方法检测样本的 MGMT 启动子甲基化水平。使用 MSP-MGMT 引物对亚硫酸盐修饰后的基因组 DNA 进行 PCR 扩增, 分别用特异性引物对上述 PCR 产物再进行 PCR 扩增, 非甲基化引物序列 (MGMT-U) 和甲基化引物序列 (MGMT-M) 见表 2, PCR 产物在聚丙烯

酰胺凝胶中电泳, 然后在紫外照射下观察。

1.5 ATRX、p53、PDGFRA、EGFR、CIC、FUBP1、INA、PTEN 免疫组化染色及结果判读

1.5.1 免疫组化染色 石蜡组织切片经脱蜡后分别用 ATRX 多克隆抗体 (1:400 dilution; SIGMA CAT: HPA001906)、P53 单克隆抗体 (1:100 dilution; DO-7, Dako, Glostrup, Denmark)、PDGFRA

表 1 IDH1/2、TERT、TP53 基因检测引物序列

Tab. 1 IDH1/2, TERT, TP53 gene detection primer sequence

基因	引物	序列(5' to 3')	扩增产物范围(bp)	退火温度(°C)
IDH 1	F	CGGTCTTCAGAGAAGCCATT	122	60
	R	CACATTATTGCCAACATGAC		
IDH 2	F	AGCCCATCATCTGCAAAAAC	150	60
	R	CTAGGCGAGGAGCTCCAGT		
TERT Promoter	F	GTCCTGCCCTTCACCTTC	274	68
	R	AGCACCTCGCGGTAGTGG		
TP53 Exon2	2F1	AGGTGACCCAGGGTTGGA	231	64
	2R1	TCCCACAGGTCTCTGCTAGG		
TP53 Exon3	3F1	CCCCCTAGCAGACCTGT	190	64
	3R1	TGGGTGAAAAGAGCAGTCAG		
TP53 Exon4	4F5	CCTGGTCCTCTGACTGCTCT	242	64
	4R5	TTCTGGGAAGGGACAGAAGA		
TP53 Exon5	5F3	GTTCTTTCGTCGGCTCTTC	357	60
	5R3	GGGCCAGACCTAAGAGCAAT		
TP53 Exon 6	6F3	GCTGGGGCTGGAGAGACGACAG	260	64
	6R3	TACTGCTCACCTGGAGGGCCACTG		
TP53 Exon 7	7F7	CAAGGCGCACTGGCCTCAT	216	64
	7R1	GTCAGAGGCAAGCAGAGGCT		
TP53 Exon 8	8F3	CAAGGGTGGTTGGGAGTAGA	327	60
	8R3	AGGAAAGAGGCAAGGAAAGG		
TP53 Exon 9	9F2	GACCAAGGGTGCAGTTATGC	196	60
	9R2	CGGCATTTTGAGTGTTAGACTG		
TP53 Exon 10	10F4	TGCATGTTGCTTTTGTACCG	235	60
	10R1	AAGGGGCTGAGGTCACCTCAC		
TP53 Exon 11	11F1	GGGCACAGACCCTCTCACT	223	60
	11R1	CAAAGACCCAAAACCCAAAA		

表 2 MGMT 启动子甲基化引物序列

Tab. 2 MGMT promoter methylation primer sequence

引物	序列
MSP-MGMT-F	5'-GGATATGTTGGGATAGTT-3'
MSP-MGMT-R	5'-CCAAAAACCCCAAACCC-3'
MGMT-MF	5'-TTTCGACGTTTCGTAGGTTTTCGC-3'
MGMT-MR	5'-GCACTCTTCCGAAAACGAAACG-3'
MGMT-UF	5'-TTTGTGTTTTGATGTTTGTAGGTTTTTGT-3'
MGMT-UR	5'-AACTCCCACTCTTCCAAAAACAAAACA-3'

多克隆抗体((1:200, sc-338, Santa Cruz Biotechnology Inc, Santa Cruz, CA)、EGFR 多克隆抗体(1:150 dilution, M7239, Dako, Glostrup, Denmark)、CIC 多克隆抗体(1:100 dilution; LS-B4752; Lifespan Biosciences, Inc., Seattle, USA)、FUBP1 多克隆抗体(1:100 dilution; sc-11101; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, USA)、INA 单克隆抗体(1:100 dilution, 2E3, Invitrogen Corp, Camarillo, CA) 二步法染色, 每次实验均以缓冲液代替 I 抗孵育为阴性对照。

1.5.2 阳性结果判读原则 ATRX 阳性肿瘤细胞数>10% 即 ATRX 表达, ATRX 阳性细胞数≤10% 即 ATRX 失表达^[10]; P53 阳性细胞数>10% 即 P53 过表达, P53 阳性细胞数≤10% 即 P53 阴性^[11]。PDGFRA 及 EGFR 的表达根据以下半定量标准对肿瘤最强染色区域进行评分: 0(阴性), 1(弱), 2(中等)和3(强)^[8, 12]; CIC 和 FUBP1 通过将染色细胞的百分比乘以强度程度, 对表达进行半定量评分, 染色细胞的百分比分为 0(<10%)、1(10%~50%)、2(>50%), 而强度分为 0(未染色)、1(弱)、2(中等)和3(强), 总分被解释为未染色(0)、弱(1, 2)、中等(3, 4)和强(6)^[13]; INA 阳性表达定义为>10% 的肿瘤细胞显示细胞质染色^[5]。

1.6 统计学处理

采用 IBM SPSS Statistics 26 (IBM 公司, NY, USA) 进行统计分析。使用 Kendall's τ_{b} 对各种分子标记物和临床特征进行相关性分析。2 个群体间定量资料的比较采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney 检验。组间单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 估计和 Log rank 检验。当 $P < 0.05$ (双侧) 时, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成人“少突胶质细胞瘤”的临床特征

327 例病例的年龄为 19~75 岁, 男女比例 1.24:1, 包括 123 例少突胶质瘤(2 级), 71 例间变性少突胶质瘤(3 级), 100 例少突星形细胞瘤(2 级), 33 例间变性少突星形细胞瘤(3 级), 组织学分级为 2 级的胶质瘤 223 例, 组织学分级为 3 级的胶质瘤 104 例, 80.4%(263/327) 的病例可获得手术资料, 其中 71.5%(188/263) 的患者接受了全切除, 另外 28.5%(75/263) 的患者接受了非全切除。75.2%(246/327) 的患者收集了辅助治疗信息, 其中 52.4%(129/246) 的患者接受了放化疗联

合治疗, 26%(64/246) 的患者只接受了放疗, 4.9%(12/246) 的患者只接受了化疗, 16.7%(41/246) 的患者没有接受辅助治疗, 见表 3。

表 3 患者临床基本资料 [$n(\%)$]
Tab. 3 Clinical characteristics [$n(\%)$]

类别	n	占比
年龄(岁)	44.08±11.08	
	327	
性别	男	181(55.4)
	女	146(44.6)
组织类型	327	
	少突胶质细胞瘤	123(37.6)
	间变性少突胶质瘤	71(21.7)
	少突星形细胞瘤	100(30.6)
	间变性少突星形细胞瘤	33(10.1)
	327	
组织分级	WHO2	223(68.2)
	WHO3	104(31.8)
	324	
肿瘤位置	额叶	197(60.8)
	颞叶	41(12.7)
	顶叶	14(4.3)
	枕叶	8(2.5)
	超过一侧脑叶	50(15.4)
	其他部位	14(4.3)
	263	
手术方式	全切	188(71.5)
	非全切	75(28.5)
	246	
术后治疗	联合放化疗	129(52.4)
	单纯放疗	64(26)
	单纯化疗	12(4.9)
	未治疗	41(16.7)

2.2 成人少突胶质细胞瘤的形态学及 1p/19q 编码情况及免疫表型特征分析

327 例成人少突胶质瘤其中 1 例未能检测出 1p/19q 缺失状态被排除在分析队列外, 326 例成人少突胶质瘤中有 123 例 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”, 43.3%(55/123) 的病例表现为典型少突胶质细胞瘤组织形态学, 其中少突胶质瘤 28 例, 间变性少突胶质瘤 27 例, 见图 1。在分子上, 在 81 例 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”中, P53 蛋白总阳性率为 67.9%(55/81), 见图 2。在 61 例 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”中, ATRX 蛋白总失表达率为 41.0%(25/61),

见图 3。P53 和 ATRX 免疫组化的联合评估发现 52.6%(30/57)的 1p/19q 未共缺失的少突胶质肿瘤缺乏这些重要的星形细胞标记物。

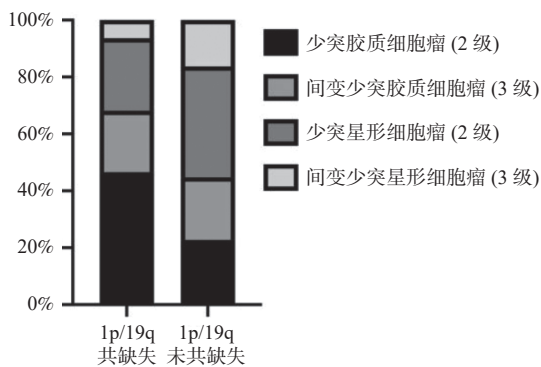


图 1 不同的 1p/19q 编码的病理分型

Fig. 1 Pathological classification of different 1p/19q frequency

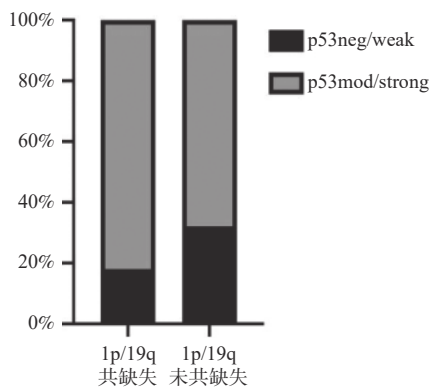


图 2 成人“少突胶质细胞瘤”的 p53 表达

Fig. 2 Expressions of p53 in adult oligodendrogliomas

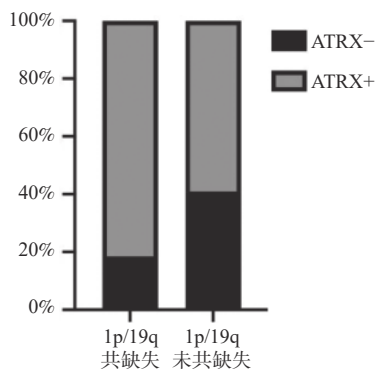


图 3 成人“少突胶质细胞瘤”的 ATRX 表达

Fig. 3 Expressions of ATRX in adult oligodendrogliomas

2.3 成人 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”的临床特征及免疫组化标记物的相关性分析

年龄的独立样本 t 检验显示, 手术时相对年龄较大的患者在典型少突胶质组织学 ($P = 0.023$)、WHO 3 级 ($P = 0.035$)、额叶定位 ($P = 0.025$) 和 TERT 启动子突变 ($P = 0.019$) 的肿瘤中经常被发现。

除年龄差异外, 相关分析显示, 具有典型少突胶质组织形态学的肿瘤与 TERT 启动子突变状态 ($r = -0.27, P = 0.02$)、p53 表达 ($r = 0.32, P = 0.03$)、EGFR 表达 ($r = -0.28, P = 0.01$) 和 PDGFRA 表达 ($r = -0.27, P = 0.02$) 存在相关性。肿瘤分级与患者性别 ($r = -0.19, P = 0.03$)、典型少突胶质组织学 ($r = -0.2, P = 0.03$) 存在相关性。在 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”中, TERT 启动子突变与 IDH 突变 ($r = 0.342, P = 0.002$)、ATRX 表达 ($r = 0.296, P = 0.022$) 存在相关性, CIC 表达与 FUBP1 表达 ($r = 0.283, P = 0.04$) 存在相关性, MGMT 甲基化与 INA 表达 ($r = 0.407, P = 0.01$) 存在相关性, PTEN 表达与 PDGFRA 表达 ($r = 0.329, P = 0.012$)、FUBP1 表达 ($r = 0.489, P = 0.000$) 存在相关性, 见图 4、图 5。

2.4 成人 1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”的分子病理预后相关因素分析

在 132 例 1p/19q 未共缺失的“少突胶质肿瘤”队列中, p53 阳性表达和 ATRX 表达缺失对预后的不利价值已被证实。在临床上, 年龄较小 (年龄 ≤ 45 岁) 表现出良好的预后价值。在组织学上, WHO 2 级及典型少突胶质细胞形态学特征的患者总生存率和无进展生存率方面均具有良好的预后价值 ($P < 0.001$), 见图 6。在分子上, Kaplan-Meier 生存分析未发现各分子标记物的显著预后价值, 见表 4。

3 讨论

3.1 组织病理学符合少突胶质细胞瘤的患者并不都具有 1p/19q 共缺失

胶质瘤是原发性中枢神经系统肿瘤中最常见的恶性肿瘤^[14], 近年来, 中枢神经系统胶质瘤的分类以患者预后为指导, 将分子病理学引入肿瘤分类, 而在 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中存在的少突星形胶质瘤这一组织病理学分类被废弃, 不再强调组织形态学, 而是通过分子病理学 1p/19q 是否共缺失来区分少突胶质细胞瘤和星形胶质细胞瘤^[1, 9], 虽然 1p/19q 共缺失被认为是少突胶质细胞瘤的分子特征并且可以预测预后及指导治疗, 但是仍有 30%~40% 组织病理学表现为少突胶质细胞瘤的患者 1p/19q 未共缺失。苏玉金等^[15] 利用 FISH 法对 568 例含少突胶质细胞成分的胶质瘤患者的 1p/19q 共缺失情况进行了检测, 结果显示少突星形细胞瘤及间变性少突星形细胞

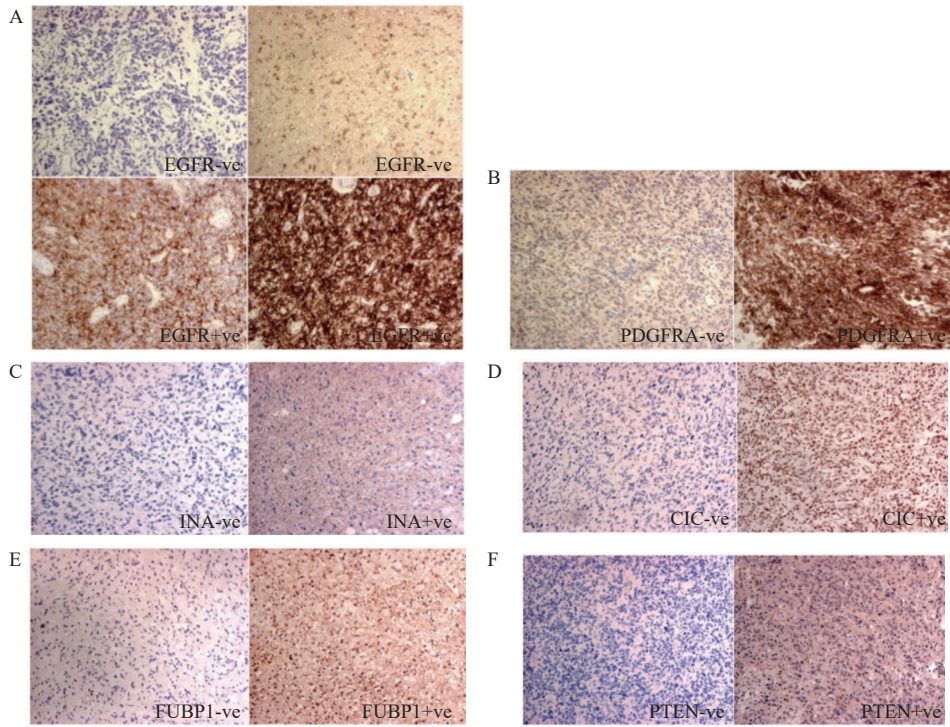


图 4 成人“少突胶质细胞瘤”EGFR、PDGFRA、INA、CIC、FUBP1 和 PTEN 的免疫组化结果(×20)

Fig. 4 Immunohistochemical results of EGFR, PDGFRA, INA, CIC, FUBP1, and PTEN in adult oligodendroglioma (×20)

A: EGFR; B: PDGFRA; C: INA; D: CIC; E: FUBP1; F: PTEN.

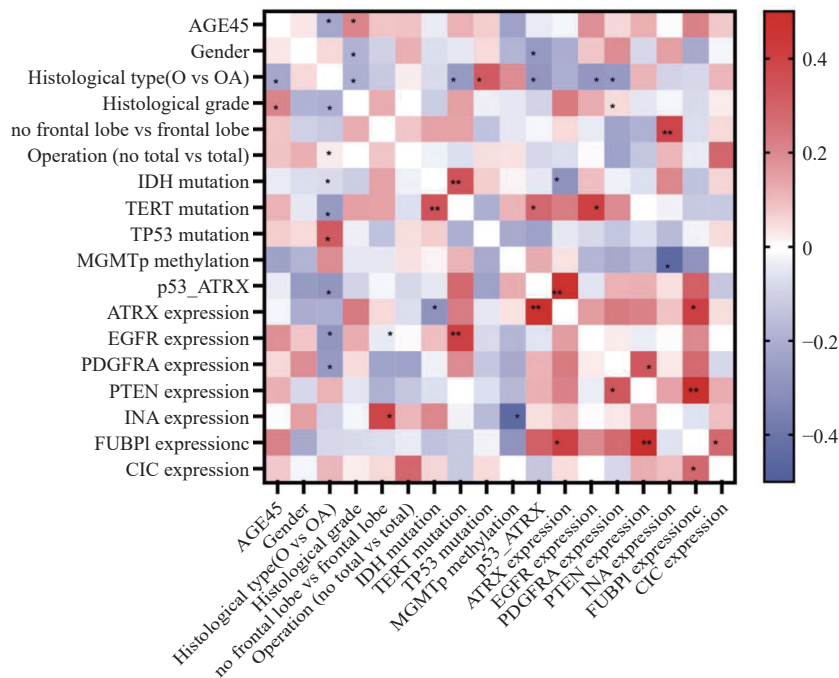


图 5 不同临床病理特征及分子标记物的相关性分析

Fig. 5 Correlation analysis between various clinicopathological and molecular factors

AGE45 年龄 45 岁; Gender 性别; Histological type(O vs OA)组织学类型(少突胶质细胞瘤vs 少突星形细胞瘤); Histological grade 组织学分级; No frontal lobe vs frontal lobe 非额叶 vs 额叶; Operation(no total vs total) 非全切 vs 全切; IDH 异柠檬酸脱氢酶; TERT 端粒酶逆转录酶; TP53 肿瘤蛋白 P53; MGMTp methylation O-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶启动器甲基化; ATRX expression α -地中海贫血/精神发育迟滞综合征 X 染色体相关基因表达; EGFR expression 表皮生长因子受体表达; PDGFRA expression 血小板衍生生长因子受体 α 表达; PTEN expression 磷酸酶与张力蛋白同源物表达; INA expression INA 表达; FUBP1 expression 远端上游元件结合蛋白 1; CIC expression CIC 表达。*在 0.05 级别(双尾), 相关性显著; **在 0.01 级别(双尾), 相关性显著。

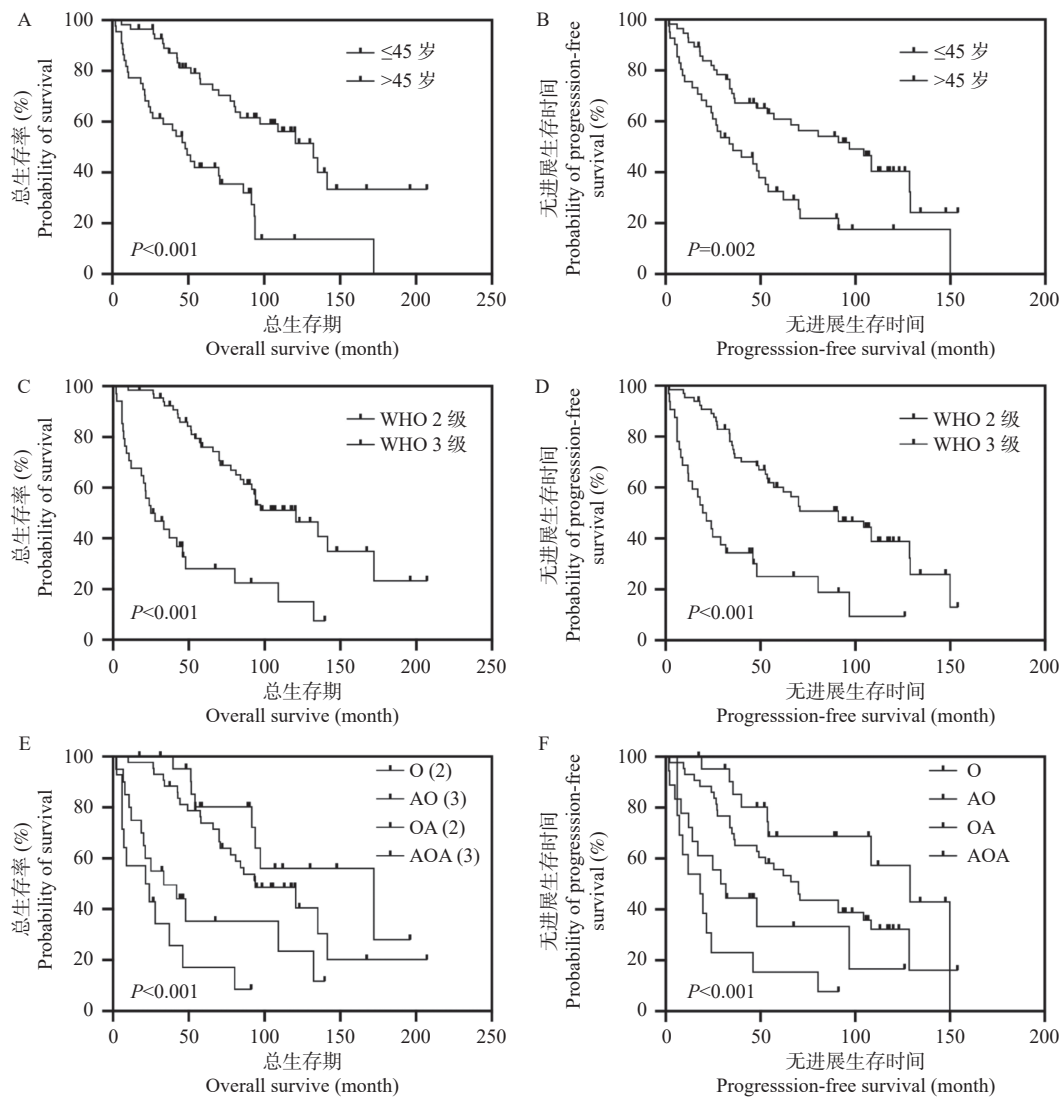


图 6 $1p/19q$ 非共缺失的“少突胶质细胞瘤”的 Kaplan-Meier 分析

Fig. 6 Kaplan-Meier survival analysis in $1p/19q$ non-codeleted oligodendrogliomas

A ~ B: 年龄与 $1p/19q$ 非共缺失的“少突胶质细胞瘤”患者预后的关系; C ~ D: 组织病理分级与 $1p/19q$ 非共缺失的“少突胶质细胞瘤”患者预后的关系; E ~ F: 组织病理分类与 $1p/19q$ 非共缺失的“少突胶质细胞瘤”患者预后的关系。

瘤染色体 $1p/19q$ 未共缺失均超过一半以上, 少突胶质细胞瘤及间变性少突胶质细胞瘤染色体 $1p/19q$ 共缺失仅约 66%^[15]。在 RTOG 9402 试验中, 150 例少突胶质肿瘤中有 29% 具有完整的 $1p$ 或 $19q$ 等位基因^[16], 当同一队列的组织学接受中央小组审查时, 20% (19/97) 的具有典型的少突胶质形态学的肿瘤的 $1p/19q$ 未共缺失^[17]。本实验与其结论基本一致, 本研究审查了 1 个大样本的少突胶质细胞瘤队列 ($n=326$), 结果显示 24% (30/125) 的少突胶质细胞瘤和 38.9% (28/72) 的间变性少突胶质细胞瘤具有完整的 $1p$ 或 $19q$, $1p/19q$ 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”的总频率为 29.4% (58/197), 本研究还进一步检测了星形特征性细胞标志物 p53 和 ATRX 的表达情况, 在这部分 $1p/19q$ 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”中 52.6%

(30/57) 的样本缺乏星形细胞瘤特征性标记物 P53 高表达和 ATRX 缺失。因此, $1p/19q$ 未共缺失的“少突胶质肿瘤”是 1 个独特的、规模可观的群体, 将这些患者完全纳入星形胶质细胞瘤的治疗方案和临床试验可能不合适, 患者从中获益可能不明显并且相关的研究结果可能会受影响。

3.2 在低级别胶质瘤中 TERT 启动子突变与少突胶质细胞瘤相关

端粒是保护染色体末端的 DNA-蛋白质复合体, 端粒的长度在每次细胞分裂后都会缩短, 许多类型的肿瘤细胞通过端粒酶激活来延长端粒长度, 进而使肿瘤细胞增殖增加^[18], 研究发现端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 表达变化不仅改变整个端粒酶的活性水平, 而且其水平上调被认为是端粒酶被激活的关键步骤^[19],

表 4 不同分子标记物的 Kaplan-Meier 生存分析
Tab. 4 Kaplan-Meier survival analysis of various molecular markers

分子标记物	<i>n</i>	中位OS HR(95%CI)	χ^2	<i>P</i>	中位PFS HR(95%CI)	χ^2	<i>P</i>
<i>IDH</i>	92						
野生型	22	42(23.3 ~ 103.4)	2.151	0.143	27.0(2.0 ~ 52.0)	1.739	0.187
突变型	70	102(84.6 ~ 119.6)			70.0(40.3 ~ 99.7)		
<i>TERT</i> 启动子	67						
野生型	37	93.6(44.7 ~ 142.5)	0.012	0.914	48.0(0 ~ 106.7)	0.018	0.894
突变型	30	109.1(24.1 ~ 194.1)			62.0(8.7 ~ 115.3)		
<i>PDGFRA</i>	63						
阳性	37	93.6(73.2 ~ 114.0)	2.954	0.086	57(20.3 ~ 93.7)	0.911	0.340
阴性	26	70.0(20.3 ~ 119.7)			36(28.2 ~ 43.8)		
<i>EGFR</i>	68						
Negative/weak	47	48(26.3 ~ 69.7)	0.014	0.100	48(26.3 ~ 69.7)	2.654	0.103
Moderate/strong	21	96.8(44.7 ~ 148.9)			96.8(44.7 ~ 148.9)		
<i>PTEN</i>	54						
阳性	32	93.6(46.8 ~ 136.4)	0.612	0.434	54.1(26.0 ~ 82.2)	0.12	0.750
阴性	22	91.6(46.8 ~ 136.4)			53.6(17.0 ~ 90.3)		
<i>INA</i>	58						
阳性	27	93.6(78.2 ~ 109.0)	0.263	0.608	62(45.2 ~ 78.8)	0.701	0.401
阴性	31	94.0(45.7 ~ 142.3)			54.1(0 ~ 78.7)		
<i>CIC</i>	58						
阳性	44	86.4(54.5 ~ 118.2]	0.036	0.800	62(38.2 ~ 85.8)	1.073	0.300
阴性	14	97.3(71.6 ~ 123.1)			34.9(0 ~ 75.2)		
<i>FUBP1</i>	47						
阳性	42	94.0(57.9 ~ 130.1)	2.073	0.150	62(37.0 ~ 87.0)	3.212	0.073
阴性	5	44.2(40.7 ~ 47.7)			31.7(15.2 ~ 48.2)		

N: 病例数; OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期; NA: 不可用。

*TERT*启动子的突变更常见于 *IDH* 突变, *1p/19q* 共缺失的少突胶质细胞瘤及 *IDH* 野生型, 胶质母细胞瘤中; 但任有 10% ~ 15% 的恶性肿瘤通过非端粒酶依赖的方式延长端粒长度, 即 ALT 途径 (端粒替代延长途径), 这常见于 *IDH* 突变, *1p/19q* 未共缺失的星形胶质细胞瘤中^[20], 而 ALT 表型的诱导需要同时存在 *IDH* 突变及 *ATRX* 缺失, 并且在胶质瘤中 *ATRX* 的突变高发于星形细胞瘤^[21], 有研究表明, 这 2 条延长端粒长度的途径很大程度上是互斥的^[22-23]。Eckel-Passow 等^[24] 根据 *IDH* 和 *TERT* 启动子的突变状态以及 *1p/19q* 是否共缺失将胶质瘤患者分为 5 组, 并进行了各组之间的预后差异统计, 研究结果显示, 在低级别胶质瘤中, *IDH* 和 *TERT* 启动子同时突变组的总体生存期最长, 仅有 *TERT* 启动子突变组的总体生存期最短。在 *IDH* 突变的胶质瘤中, *TERT* 启动子突变的缺失更加提示可能是星形细胞瘤。本研究中典型少突胶质细胞瘤组织形态学也与 *TERT* 启动

子突变 ($P < 0.001$) 显著相关, 因此 *TERT* 启动子突变可能可以和 *1p/19q* 共缺失联合评估少突胶质细胞瘤, 从而提高少突胶质细胞瘤诊断的准确性。

3.3 *1p/19q* 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”与 *EGFR*、*PDGFR* 表达负相关

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 和血小板衍生生长因子受体 α (platelet derived growth factor receptor α , *PDGFRA*) 与细胞命运决定、细胞增殖相关, 在脑发育过程中广泛参与神经干细胞的迁移及胶质细胞的发育等重要过程^[25], 国内外研究结果显示^[26-29], *EGFR* 和 *PDGFR* 低表达是胶质瘤富含成熟神经元和少突胶质细胞的特征, 在本研究中, 在 *1p/19q* 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”中, 符合典型少突胶质细胞瘤组织学特征的肿瘤与 *EGFR*、*PDGFR* 表达显著负相关, 这一结果与之符合, 这提示 *EGFR* 和 *PDEFRA* 表达可能是鉴别 *1p/19q* 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”和星形细胞瘤的遗传学改变。

综上所述, 在组织形态学上符合典型少突胶质细胞瘤特征的一部分肿瘤并未发生分子病理学 1p/19q 共缺失改变, 以 2021 年第 5 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准^[1], 将这部分肿瘤归类为星形细胞瘤, 但其并不具有 p53 阳性表达、ATRX 表达缺失的星形细胞标记物特征, 因此星形细胞瘤并不能解释这部分肿瘤, 并且这部分肿瘤的组织病理学与 EGFR 和 PDGFRA 呈负相关, 提示患者完全使用星形细胞瘤的治疗方案可能获益不明显。1p/19q 未共缺失的“少突胶质细胞瘤”的分子亚型值得笔者进一步探索。

[参考文献]

- [1] Louis D N, 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.
- [2] 王樾, 潘亚文, 屈延, 等. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)成人型弥漫性胶质瘤分类解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21(9): 783–790.
- [3] Li Y X, Shi Z, Aibaidula A, et al. Not all 1p/19q non-codeleted oligodendroglial tumors are astrocytic [J]. *Onco-target*, 2016, 7(40): 64615–64630.
- [4] Bettegowda C, Agrawa N, Jiao Y, et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma[J]. *Science*, 2011, 333(6048): 1453–1455.
- [5] Ducray F, Mokhtari K, Criniere E, et al. Diagnostic and prognostic value of alpha internexin expression in a series of 409 gliomas[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(5): 802–808.
- [6] Eigenbrod S, Roeber S, Thon N, et al. α -Internexin in the diagnosis of oligodendroglial tumors and association with 1p/19q status[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(11): 970–978.
- [7] Brito C, Azebedo A, Esreves S, et al. Clinical insights gained by refining the 2016 WHO classification of diffuse gliomas with: EGFR amplification, TERT mutations, PTEN deletion and MGMT methylation[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 968.
- [8] Martinho O, Longatto-filho A, Lambros M B, et al. Expression, mutation and copy number analysis of platelet-derived growth factor receptor A (PDGFRA) and its ligand PDGFA in gliomas[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(6): 973–982.
- [9] Louis D N, Ohgaki H, Wiestler O D, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97–109.
- [10] Reuss D E, Sahm F, Schrimpf D, et al. ATRX and IDH1–R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(1): 133–146.
- [11] Takami H, Yoshida A, Fukushima S, et al. Revisiting TP53 mutations and Immunohistochemistry—a comparative study in 157 diffuse gliomas[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(3): 256–265.
- [12] Canale M, Petracchi E, Delmonte A, et al. Impact of TP53 mutations on outcome in EGFR–mutated patients treated with firstline tyrosine kinase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2195–2202.
- [13] Chan A K, Pang J C, Chung N Y, et al. Loss of CIC and FUBP1 expressions are potential markers of shorter time to recurrence in oligodendroglial tumors[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(3): 332–342.
- [14] Gussatiner O, Hegi M E. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51: 50–58.
- [15] 苏玉金, 杜江, 王军梅, 等. 568 例少突胶质细胞肿瘤中染色体 1p/19q 缺失和多体特点分析[J]. *中国医刊*, 2017, 52(3): 57–60.
- [16] Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(3): 337–343.
- [17] Giannini C, Burger P C, Berkey B A, et al. Anaplastic oligodendroglial tumors: refining the correlation among histopathology, 1p 19q deletion and clinical outcome in Inter-group Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402[J]. *Brain Pathol*, 2008, 18(3): 360–369.
- [18] Ohba S, Kuwahara K, Yamada S, et al. Correlation between IDH, ATRX, and TERT promoter mutations in glioma[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2020, 37(2): 33–40.
- [19] 张成娟, 魏冰, 郭永军, 等. 胶质瘤中 TERT 启动子突变的研究进展[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(6): 1018–1019.
- [20] Liu H, Xu C, Diplas B H, et al. Cancer-associated

- SMARCA1 loss-of-function mutations promote alternative lengthening of telomeres and tumorigenesis in telomerase-negative glioblastoma cells[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(9): 1563–1575.
- [21] Nandakumar P, Mansouri A, Das S. The role of ATRX in glioma biology[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 236.
- [22] Killela P J, Reitman Z J, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(15): 6021–6026.
- [23] Bedics G, Szöke P, B á tai B, et al. Novel, clinically relevant genomic patterns identified by comprehensive genomic profiling in ATRX-deficient IDH-wildtype adult high-grade gliomas[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18436.
- [24] Eckel-Passow J E, Lachance D H, Molinaro A M, et al. Glioma groups based on *1p/19q*, *IDH*, and *TERT* promoter mutations in tumors[J]. *Sci Rep N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2499–2508.
- [25] 樊小龙, 杨子辰. 成人型弥漫性胶质瘤的分子分型研究进展 [J]. *北京师范大学学报(自然科学版)*, 2023, 59(1): 38–42.
- [26] Sun Y, Zhang W, Chen D, et al. A glioma classification scheme based on coexpression modules of EGFR and PDGFRA[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(9): 3538–3543.
- [27] 孙晓玲, 张晓娟, 张清泉, 等. TP53、EGFR、PDGF 在星形胶质细胞瘤进展中的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2019, 40(12): 1750–1753.
- [28] Chen C C L, Deshmukh S, Jessa S, et al. Histone H3.3G34-mutant interneuron progenitors co-opt PDGFRA for gliomagenesis [J]. *Cell*, 2020, 183(6): 1617–1633 e22.
- [29] Horbinski C, Hobbs J, Cieply K, et al. EGFR expression stratifies oligodendroglioma behavior [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 1638–1644.

征稿启事

为积极支持和推动昆明医科大学学科建设和发展,进一步提升《昆明医科大学学报》的办刊质量,不断扩大本刊的学术影响力,特对高质量稿源进行广泛征集。(1)国家自然科学基金资助课题的综述类论文可以在学报正刊发表;(2)对国家自然科学基金资助课题、云南省自然科学基金资助课题及昆明医科大学“十三五”省级、校级重点学科立项建设的研究论文,给予优先刊登。另外,投稿时需同时附:投稿单位证明、论文诚信承诺书以及基金项目证明。欢迎广大临床科研教学人员、硕士及博士研究生踊跃投稿。

网上投稿 <http://kmykdx.cnjournals.cn>, 电话: 0871—65936489, 65393133, 65922951, 65922874。

昆明医科大学学报编辑部

2024年1月1日