



电子、语音版

·论著·

## 分子病理与组织病理对胶质母细胞瘤诊断的一致性分析

徐义强, 于如同, 高文昌, 阴鲁鑫

徐州医科大学附属医院神经外科, 江苏 徐州 221000

**摘要:**目的 通过比较胶质母细胞瘤患者组织病理和分子病理结果的差异, 分析组织病理在诊断胶质母细胞瘤方面的局限性。方法 回顾性分析 2020 年 1 月—2022 年 7 月在徐州医科大学附属医院神经外科经手术治疗的胶质母细胞瘤患者病理资料共 83 例。以分子病理为金标准, 将组织病理在胶质母细胞瘤的诊断上与分子病理不一致的患者的记为 A 组(26 例), 一致的患者的记为 B 组(57 例), 通过对比两组的具体差异, 分析组织病理在诊断胶质母细胞瘤方面的局限性。结果 组织病理在胶质母细胞瘤的诊断上与分子病理的一致率仅为 68.67%, 检测异柠檬酸脱氢酶 1(IDH-1)突变、O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化和  $\alpha$ -地中海贫血/精神发育迟滞综合征 X 染色体相关基因(ATRX)突变与分子病理的一致率分别为 85.54%、60.24% 和 87.95%。两组患者组织病理在检测 IDH-1 的正确率上存在差异(65.38% vs 94.73%,  $P < 0.01$ ), 细胞增殖相关核抗原(Ki-67)指数也存在差异( $P < 0.01$ )。结论 组织病理检测胶质母细胞瘤中 MGMT 甲基化的正确率低。组织病理在胶质母细胞瘤的诊断上发生错误的原因主要是 IDH-1 的诊断错误。对临床上症状进展快的患者, 即使组织病理 Ki-67 指数低, 分级为低级别, 也应行分子病理检测, 明确其是否为胶质母细胞瘤。[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 29–33]

**关键词:**胶质母细胞瘤; 分子病理; 组织病理

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.02.006

## Consistency between molecular pathology and histopathology in diagnosis of glioblastoma

XU Yiqiang, YU Rutong, GAO Wenchang, YIN Luxin.

Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Corresponding author: YIN Luxin. Email: yinluxin530@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the limitations of histopathology in the diagnosis of glioblastoma by comparing the results of histopathology versus molecular pathology in patients with glioblastoma. **Methods** A retrospective analysis was performed for the pathological data of 83 patients with glioblastoma who underwent surgical treatment in Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, from January 2020 to July 2022. With molecular pathology as the gold standard, 26 patients with inconsistent diagnosis of glioblastoma between histopathology and molecular pathology were classified as group A, and 57 patients with consistent diagnosis were classified as group B. The two groups were compared in detail to analyze the limitations of histopathology in the diagnosis of glioblastoma. **Results** The consistency rate between histopathology and molecular pathology was 68.67% in the diagnosis of glioblastoma. In the detection of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH-1) mutation, O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation, and alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked mutation, the consistency rate between histopathology and molec-

基金项目: 中国博士后科学基金(2015M571821)。

收稿日期: 2022-05-08; 修回日期: 2023-01-10

作者简介: 徐义强(1998—), 男, 硕士研究生在读, 规培医师, 就读于徐州医科大学神经外科专业, 目前规培于徐州医科大学附属医院, 主要从事脑胶质瘤发生发展的研究, Email: xuyiqiang0521@163.com.com。

通信作者: 阴鲁鑫(1985—), 男, 副主任医师, 硕士研究生导师, 博士学位, 主要从事脑血管病、脑肿瘤以及脑外伤的研究, Email: yinluxin530@163.com。

ular pathology was 85.54%, 60.24%, and 87.95%, respectively. There was a significant difference in the correct rate of IDH-1 detection by histopathology between the two groups (65.38% vs 94.73%,  $P < 0.01$ ), and there was also a significant difference in the expression index of the cell proliferation-associated nuclear antigen Ki-67 between the two groups ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Histopathology has a low correct rate in detecting MGMT methylation in glioblastoma. Misdiagnosis of IDH-1 is the main reason for the error in the diagnosis of glioblastoma by histopathology. For patients with rapid progression of clinical symptoms, molecular pathological examination should be performed to confirm the diagnosis of glioblastoma even if they have low Ki-67 index and grade based on histopathology.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(2): 29–33]

**Keywords:** glioblastoma; molecular pathology; histopathology

脑胶质瘤是一种常见的原发性神经系统肿瘤,在所有颅内肿瘤中,胶质瘤约占40%,是发生率最高的脑肿瘤<sup>[1]</sup>。胶质母细胞瘤为世界卫生组织(WHO)定义的IV级脑肿瘤,是成人最常见、恶性程度最高的脑肿瘤,具有病史短、预后差的临床特点<sup>[2]</sup>。近年来随着分子病理学的不断发展及其在胶质瘤诊断上的应用,研究发现组织病理级别相同的胶质瘤,分子病理可能存在显著差异<sup>[3]</sup>。2016年后WHO将分子亚型加入胶质瘤的诊断当中,使胶质瘤的诊断成了结合组织学和分子病理的整合诊断<sup>[4]</sup>,2021年WHO又在2016年胶质瘤分类标准的基础上做出了修改。组织病理所使用的免疫组织化学(简称免疫组化)方法对胶质瘤相关基因的检测作用有限,分子病理使用的基因测序方法可以精确检测出患者体内与胶质瘤有关基因的状态。部分组织病理诊断为低级别的胶质瘤,在结合分子病理的诊断后,被诊断为胶质母细胞瘤<sup>[5]</sup>。胶质母细胞瘤具有明显的遗传异质性,在临床工作中常需结合组织病理和分子病理进行级别的诊断及治疗方案的确定<sup>[6]</sup>。本研究主要对比胶质母细胞瘤患者的组织病理和分子病理结果上的差异,分析组织病理诊断胶质母细胞瘤的局限性。

1 资料和方法

1.1 研究资料

搜集2020年1月—2022年7月在徐州医科大学附属医院神经外科经过手术治疗及后续治疗的胶质母细胞瘤患者的病例资料。纳入标准:①所有患者在肿瘤切除术后均给予组织病理和分子病理的检测;②已签署知情同意文件,且患者术后的分子病理检测结果按照2021年WHO胶质瘤分类标准提示为胶质母细胞瘤;③所有患者术后的病理学结果均从我院病理科获得。排除标准:按照2021年WHO胶质瘤分类标准,分子病理检测结果提示为非胶质母细胞瘤的患者。

以分子病理为金标准[2021 WHO CNS(第5版)胶质母细胞瘤的诊断标准为:患者IDH基因为野生型且伴有TERT启动子突变,EGFR扩增,7号染色体的获得及10号染色体缺失中的一项或者多项,或患者IDH基因为野生

型,且在患者HE染色切片中观察到肿瘤组织中有坏死或微血管增生的结构],将组织病理在胶质母细胞瘤的诊断上与分子病理不一致的患者的记为A组(26例),一致的患者的记为B组(57例),两组患者的性别和年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组胶质母细胞瘤患者的人口学特征

组别	A组(n=26)	B组(n=57)	$t/\chi^2$ 值	P值
性别/例			1.691	0.194
男	12	35		
女	14	22		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	65±6.3	64±7.9	0.394	0.696

1.2 检测方法

1.2.1 组织病理检测 在我院手术切除的脑胶质瘤标本送我院病理科,用10%中性甲醛溶液固定后,常规进行脱水,再用石蜡进行包埋后切成4 μm薄片,行HE染色后在显微镜下观察胶质瘤组织形态,免疫组化采用EnVision法进行染色。①显微镜下观察病理切片染色结果,异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH-1)为胞质阳性。随机观察光镜下数个高倍镜的视野,记录高倍镜视野中阳性细胞的百分率,染色判定标准(阳性肿瘤细胞数≥5%),即判定为IDH-1突变,反之则判定为IDH-1野生型。②O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶(6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)阳性染色位在细胞核和细胞质中,呈现粉红色。染色判定标准(因MGMT甲基化存在时,MGMT蛋白不表达或者低表达,即MGMT甲基化与MGMT蛋白的表达呈负相关):MGMT蛋白表达量≥30%为蛋白高表达,而MGMT蛋白表达<30%为低表达或者不表达。③α-地中海贫血/精神发育迟滞综合征X染色体相关基因(alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, ATRX)阳性定位在细胞核中,表现为胞核呈棕褐色,在高倍镜视野下计数阳性细胞数,以ATRX阳性细胞数>10%为阳性,≤10%为阴性。④对细胞增殖相关核抗原Ki-67进行免疫标记,Ki-67以细胞核染成棕色或黄棕色为阳性结果。高倍镜下计数肿瘤

细胞,染色判定标准<sup>[7]</sup>:以阳性肿瘤细胞数<5%判定 Ki-67 阴性,5%~≤25%为(+),>25%~≤50%为(++),>50%为(+++).所有染色步骤均按照试剂盒说明书严格进行,DAB 显色,苏木精复染,返蓝后乙醇脱水,二甲苯透明后用中性树胶封。PBS代替一抗作为空白对照。

1.2.2 分子病理的检测 肿瘤基因组 DNA 从肿瘤组织中提取纯化后,经过质检和初步定量,利用二代测序技术对与胶质瘤相关的某些基因进行深度测序。通过探针对和脑胶质瘤相关基因的全部外显子及部分基因的内含子区域进行全面的捕获,经过标准化的建库后,用二代测序仪进行精准测序。检测突变的类型包括:点突变、插入突变、缺失突变、融合变异、拷贝数变异和单核苷酸多态性等。

两种检测结果均由 2 名有经验的临床病理医生取得一致意见得出。

### 1.3 研究方法

将所有接受过组织病理与分子病理检测的患者分为两组,组织病理与分子病理不一致的胶质母细胞瘤患者为 A 组,与分子病理一致的患者为 B 组。对比两组患者组织病理在检测 IDH-1 突变、MGMT 甲基化和 ATRX 突变上正确率的差异,以及两组患者 Ki-67 指数的差异。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 *t* 检验;计数资料采用例表示,比较采用  $\chi^2$  检验;等级资料的比较采用秩和检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组织病理与分子病理的一致性

以分子病理对胶质母细胞瘤的诊断的金标准,组织病理在胶质母细胞瘤诊断上与分子病理的一致率为 68.67%。其中组织病理将 WHO 4 级的脑胶质母细胞瘤错判为 WHO 2 级 11 例,错判为 WHO 3 级 15 例。

### 2.2 两组患者组织病理在检测胶质母细胞瘤 IDH-1 基因状态、MGMT 启动子甲基化、ATRX 基因状态上正确率比较

两组 IDH-1 基因状态的总体正确率为 85.54%,A 组正确率为 65.38%,B 组正确率为 94.73%,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),A 组低于 B 组。

两组 MGMT 启动子甲基化的总体正确率为 60.24%,

A 组正确率为 61.53%,B 组正确率为 59.64%,两组的正确率均较低,两组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

两组 ATRX 基因状态的总体正确率为 87.95%,A 组正确率为 80.76%,B 组正确率为 91.22%,两组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者组织病理在判定 IDH、MGMT、ATRX 基因状态正确率方面的比较

项目	A 组 (n=26)	B 组 (n=57)	$\chi^2$ 值	P 值
组织病理测定 IDH-1 状态的差异			10.178	0.001
预测 IDH-1 状态正确	17	54		
预测 IDH-1 状态错误	9	3		
组织病理测定 MGMT 状态的差异			0.027	0.870
预测 MGMT 状态正确	16	34		
预测 MGMT 状态错误	10	23		
组织病理测定 ATRX 状态的差异			1.843	0.175
预测 ATRX 状态正确	21	52		
预测 ATRX 状态错误	5	5		

### 2.3 两组患者组织病理 Ki-67 指数的差异情况

两组 Ki-67 指数方面的比较,A、B 两组秩平均值分别为 27.75、48.50,两组 Ki-67 指数差异有统计学意义( $U = 370.50, P = 0.000$ )。见表 3。

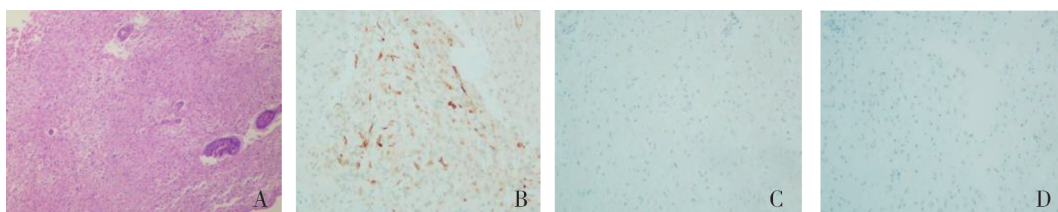
表 3 两组患者组织病理 Ki-67 指数

组别	例数	Ki-67 指数/例				阳性率/%
		(-)	(+)	(++)	(+++)	
A 组	26	5	14	4	3	84.61
B 组	57	0	13	35	9	100.00

### 2.4 部分诊断错误患者影像学及病理资料

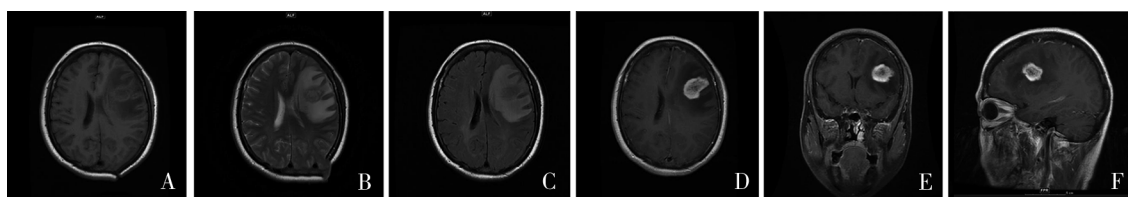
患者 1:左侧额叶占位,术后组织病理免疫组化结果 IDH-1(+),MGMT(+),ATRX(+),倾向于 WHO 2 级胶质细胞瘤,术后分子病理结果提示为 IDH 野生型胶质母细胞瘤,WHO 4 级。见图 1、2。

患者 2:右侧颞叶,侧脑室后角占位,术后免疫组化结果 IDH-1(+),MGMT(-),ATRX(-),倾向于 WHO 3 级间变胶质细胞瘤,术后分子病理结果提示为 IDH 野生型胶质母细胞瘤,WHO 4 级。见图 3、4。



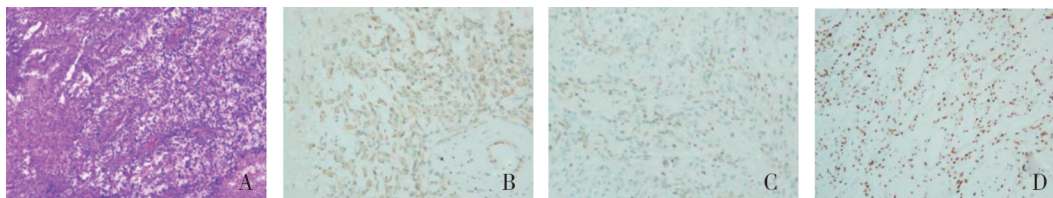
A:HE 染色; B:IDH-1 免疫组化染色; C:MGMT 免疫组化染色; D:ATRX EnVision 法染色。

图 1 患者 1 的组织病理(×20)



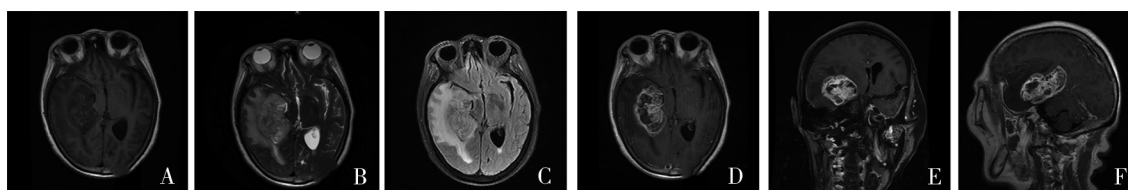
A: T1WI 图像; B: T2WI 图像; C: T2 FLAIR 图像; D、E、F: 轴位、冠状位、矢状位增强图像。影像学表现: 左侧额叶示类圆形稍长 T1, T2 信号影, 信号不均, 周围示大面积水肿带环绕, 增强后呈明显不均匀强化。

图2 患者1术前MRI影像



A: HE 染色; B: IDH-1 免疫组化染色; C: MGMT 免疫组化染色; D: ATRX EnVision 法染色。

图3 患者2的组织病理(×20)



A: T1WI 图像; B: T2WI 图像; C: T2 FLAIR 图像; D、E、F: 轴位、冠状位、矢状位增强图像。影像学表现: 右侧颞叶, 侧脑室后角区示团块状异常信号影, T1WI 以低信号为主, 其内混杂斑片状稍高信号影, T2WI 以稍高信号为主, 其内混杂斑片状高, 稍低信号, 增强扫描呈不均匀强化。

图4 患者2术前MRI影像

### 3 讨论

自 WHO 将分子病理的诊断引入到胶质瘤的诊断中起, 胶质瘤的分子病理检测得到不断的发展和完善<sup>[8]</sup>。2021 年 WHO 再次重点推进了分子诊断在中枢神经系统肿瘤分类中的应用<sup>[9]</sup>。胶质瘤基于形态学的分类无法解释具有相同组织病理学的患者在预后方面的明显差异<sup>[10]</sup>。分子病理的诊断结果更能直观地体现不同胶质瘤患者的异质性, 有利于个体化治疗方案的制订<sup>[11]</sup>。分子病理诊断让医生对患者的生存期及预后判断更加准确, 其在胶质瘤领域的运用将越来越广泛<sup>[12]</sup>。组织病理相对分子病理而言, 虽在价格方面有一定的优势, 但作为一项以人的主观判断为主的诊断方式, 难免会存在一些误差<sup>[13]</sup>。组织病理对于一些基因的检测作用有限, 不能精确地检测有关基因的突变位点<sup>[14]</sup>。

对于胶质瘤来说, 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)的突变会使细胞缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)稳定性增加, HIF 信号通路激活, 最终导致肿瘤的发生<sup>[15]</sup>, 因此, IDH 突变被认为是胶质瘤发生的早期遗传事件<sup>[16]</sup>。胶质瘤内 IDH 的状态对于胶质瘤级别的判定十分重要, 通过对比两组患者组织病理检测

各项基因正确率的差异, 发现组织病理在胶质母细胞瘤的诊断上发生错误的原因主要是 IDH-1 检测有误。组织病理对 IDH 基因诊断不准确的原因可能与其对 IDH 突变位点的检测范围有限有关, 约 90% IDH-1 突变涉及错义突变, 即在氨基酸残基 132 处将精氨酸聚合为组氨酸。异柠檬酸脱氢酶 2(isocitrate dehydrogenase 2, IDH-2)在精氨酸 172 处(类似于 IDH-1 中的 R132)也可发生类似的错义突变。IDH 的其他突变亚型(例如 IDH1-R132C、R132S、R132G、R132L、IDH2-R172K、R172M 和 R172W)在胶质瘤中也有表达, 所占比例 8%~11%<sup>[17]</sup>。只使用组织病理(主要是免疫组化)的方法不能完全检测出这些位点的突变。且组织病理依靠病理科医生主观判断, 容易造成误差, 分子病理所使用的二代测序技术则能够精确地检测出所有基因的突变位点。

多项临床研究结果证实 MGMT 启动子甲基化是胶质瘤患者预后较好的指标之一, 与患者生存期及预后息息相关, MGMT 启动子发生甲基化表明肿瘤组织对化疗药物替莫唑胺敏感, 可以使用替莫唑胺对患者进行后续的治疗<sup>[18]</sup>。组织病理检测胶质母细胞瘤 MGMT 启动子是否甲基化的诊断正确率低, 仅为 60.24%, 作用十分局限。

而分子病理则可精准检测出MGMT启动子是否甲基化,帮助预判患者对替莫唑胺的敏感程度。ATRX在成人胶质母细胞瘤中很少发生突变,但在年轻的低级别胶质瘤患者中ATRX常发生突变<sup>[19]</sup>。IDH突变常与ATRX突变同时出现,有很强的相关性<sup>[20]</sup>。Haase等<sup>[21]</sup>研究表明ATRX突变常与1p/19q共缺失状态相反。Ki-67是关于胶质瘤增殖的常见生物标志物。额叶或侵犯双侧大脑半球的胶质母细胞瘤有较高的Ki-67指数<sup>[22]</sup>。本研究两组患者组织病理Ki-67指数也存在明显差异。故对临床上症状进展较快的胶质瘤患者,即使组织病理Ki-67指数较低,病理分级为低级别胶质瘤,也应当行分子病理检测,明确是否为胶质母细胞瘤。组织病理在胶质母细胞瘤的诊断上与分子病理的一致率仅有68.67%,分子病理的检测对诊断胶质母细胞瘤具有重要意义<sup>[23]</sup>。

人工智能(artificial intelligence, AI)在肿瘤的检测方面发挥着重要作用,具有良好的医学前景。病理学者Rathore<sup>[24]</sup>发现利用计算机对胶质瘤影像组学特征进行分析要比只分析常规影像学特征和临床特征更有价值,将计算机分析的影像组学特征与常规影像学特征相结合,可以提高胶质瘤分级预测的正确率。因此,AI有潜力作为一种利用影像学预测胶质瘤生物标志物的手段。但目前AI利用影像学技术预测胶质瘤生物标志物的准确率仍低于组织病理<sup>[25]</sup>。

综上所述,将分子病理引入胶质母细胞瘤的诊断中,对患者的个体化治疗是必要的。随着分子病理学的不发展,更多与胶质瘤发展相关的基因逐渐被发现。分子病理是组织病理很好的补充,组织病理相对于分子病理虽然在价格方面有一定优势,但对胶质母细胞瘤中一些重要基因的检测作用十分有限,因此对于临床上症状进展快的胶质瘤患者,即使组织病理分级为低级别胶质瘤,也应当行分子病理检测,明确是否为胶质母细胞瘤。

#### 参 考 文 献

- [1] CHEN WQ, ZHENG RS, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] LARA-VELAZQUEZ M, AL-KHARBOOSH R, JEANNERET S, et al. Advances in brain tumor surgery for glioblastoma in adults[J]. Brain Sci, 2017, 7(12): 166.
- [3] 陈锐,周桥.胶质瘤诊断与预后的一些常用分子标记[J].临床与实验病理学杂志, 2016, 32(8): 841-845.
- [4] KOMORI T. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: the major points of revision[J]. Neurol Med Chir(Tokyo), 2017, 57(7): 301-311.
- [5] BALLESTER LY, HUSE JT, TANG GL, et al. Molecular classification of adult diffuse gliomas: conflicting IDH1/IDH2, ATRX, and 1p/19q results[J]. Hum Pathol, 2017, 69: 15-22.
- [6] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.
- [7] 张玉富,景芸芸,郭迎喜,等.磷酸酯酶与张力蛋白同源物、Ki-67在脑胶质瘤中的表达及与患者预后的关系[J].癌症进展, 2022, 20(13): 1342-1344.
- [8] Cancer Genome Atlas Research Network, BRAT DJ, VERHAAS RG, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2481-2498.
- [9] 李飞,时雨,姚小红,等.2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)局限性星形细胞胶质瘤分类解读[J].中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(9): 804-808.
- [10] VAN DEN BENT MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective[J]. Acta Neuropathol, 2010, 120(3): 297-304.
- [11] AREVALO OJ, VALENZUELA R, ESQUENAZI Y, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a practical approach for gliomas, part 1. Basic tumor genetics[J]. Neurographics, 2017, 7(5): 334-343.
- [12] MOLINARO AM, TAYLOR JW, WIENCKE JK, et al. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(7): 405-417.
- [13] 邱天明,程海霞,黄若凡,等.胶质瘤分子病理检测的临床应用价值[J].中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(11): 863-869.
- [14] 崔萌,朱巍,张猛,等.分子病理与组织病理对胶质瘤诊断的一致性分析[J].解放军医学院学报, 2019, 40(2): 162-165.
- [15] 王佳,胡粟,胡春洪.脑胶质瘤MRI影像基因组学研究进展[J].磁共振成像, 2018, 9(10): 725-730.
- [16] ALEXANDER BM, MEHTA MP. Role of isocitrate dehydrogenase in glioma[J]. Expert Rev Neurother, 2011, 11(10): 1399-1409.
- [17] 李锐,马林. IDH基因突变与胶质瘤相关性的研究进展[J].中国医学影像学杂志, 2020, 28(2): 142-145.
- [18] 杨洁,袁江伟,郭威,等. MGMT蛋白表达对脑恶性胶质瘤切除术后化疗方案的影响[J].广东医学, 2015, 36(11): 1722-1725.
- [19] SUZUKI H, AOKI K, CHIBA K, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas[J]. Nat Genet, 2015, 47(5): 458-468.
- [20] WIESTLER B, CAPPER D, HOLLAND-LETZ T, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis[J]. Acta Neuropathol, 2013, 126(3): 443-451.
- [21] HAASE S, GARCIA-FABIANI MB, CARNEY S, et al. Mutant ATRX: uncovering a new therapeutic target for glioma[J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(7): 599-613.
- [22] PALDOR I, PEARCE FC, DRUMMOND KJ, et al. Frontal glioblastoma multiforme may be biologically distinct from non-frontal and multilobar tumors[J]. J Clin Neurosci, 2016, 34: 128-132.
- [23] 李德培.脑胶质瘤临床诊疗新进展[J].国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(1): 87-90.
- [24] RATHORE S, NIAZI T, IFTIKHAR MA, et al. Glioma grading via analysis of digital pathology images using machine learning[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3): 578.
- [25] 曹勇勇,付饶,吕宏尧,等.基于人工智能的影像组学与数字病理学研究在脑胶质瘤诊断中的应用进展[J].中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2020, 10(4): 230-233.

责任编辑:王荣兵