

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

陈慧媛 刘幸 崔云 李桂林

100070 首都医科大学附属天坛医院 北京市神经外科研究所

通信作者: 李桂林, Email: liguilin40@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.05.006

【摘要】目的 探讨4级异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变型星形细胞瘤的分子病理学及组织病理学特征。**方法** 选取2021年7月至2022年7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,术后病理学整合诊断为4级IDH突变型星形细胞瘤的73例患者为研究对象,分析患者的流行病学及肿瘤的组织病理学特点。采用二代测序的方法检测肿瘤分子病理学特征;采用免疫组织化学染色检测肿瘤细胞特征性的蛋白表达。**结果** 73例4级IDH突变型星形细胞瘤患者的中位发病年龄为38岁;男性占56.2%(41/73);75.3%(55/73)肿瘤位于额叶。形态学结果显示,13.7%(10/73)的肿瘤在镜下未见微血管增生和坏死,表现为2级或3级星形细胞瘤的形态,其他86.3%(63/73)的肿瘤可见微血管增生和坏死,符合4级星形细胞瘤的特点。免疫组化染色结果显示,73例肿瘤IDH1 R132H染色均为弥漫阳性,P53蛋白表达阳性率为88.1%(59/67), α -地中海贫血/精神发育迟滞综合征X染色体相关基因(ATRX)表达缺失率为83.6%(56/67)。分子病理学检测结果显示,所有患者均为IDH1 R132H突变,76.7%(56/73)的患者O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶启动子区发生甲基化,TP53和ATRX基因的突变率分别为96.6%(57/59)和64.3%(36/56),细胞周期素依赖性激酶抑制因子2A/B(CDKN2A/B)发生纯合性缺失的比例为46.6%(34/73)。**结论** 4级IDH突变型星形细胞瘤在组织病理学方面大部分有坏死和血管增生等高级别肿瘤的特点,少数病例有较低级别星形细胞瘤形态伴分子病理学CDKN2A/B纯合性缺失的特点。对于IDH突变型的星形细胞瘤,进行包括CDKN2A/B拷贝数在内的分子病理检测是有必要的。

【关键词】 神经胶质瘤; 星形细胞瘤; 异柠檬酸脱氢酶; 病理学

基金项目: 北京市神经外科研究所科研培育基金(2022改革与发展项目-所自然-1)

Genetic alterations and histopathological features of IDH-mutant astrocytoma grade 4 Chen Huiyuan,

Liu Xing, Cui Yun, Li Guilin

Beijing Neurosurgical Institute, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Li Guilin, Email: liguilin40@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the genetic alterations and histopathological features of IDH-mutant astrocytoma grade 4. **Methods** From July 2021 to July 2022, in the Department of Neurosurgery of Beijing Tiantan Hospital affiliated to Capital Medical University, a total of 73 patients were recruited, who undertook surgery treatment and diagnosed as IDH-mutant astrocytoma grade 4 by postoperative histopathology. These cases' epidemiological and morphological characteristics were gathered and studied. The second generation sequencing method was used to detect the molecular pathology characteristics of tumors; Immunohistochemical staining was used to detect the characteristic protein expression in tumor cells. **Results** The median age of the IDH-mutant astrocytoma grade 4 patients ($n=73$) was 38 years old, male accounting for 56.2% (41/73). 75.3% (55/73) of the tumors were in the frontal lobes. Necrosis and/or microvascular proliferation were absent in 13.7% of the tumors, which histopathological grade conforms to grade 2/3 astrocytoma. Other 86.3% (63/73) of tumors showed microvascular proliferation and necrosis, consistent with the characteristics of grade 4 astrocytoma. Immunohistochemical examination revealed significant IDH R132H positivity in the 73 tumors. The positive rate of P53 was 88.1% (59/67). The loss of ATRX (α -thalassemia/mental retardation, X-linked) expression is 83.6% (56/67). Molecular pathology test results showed that all patients had IDH1

R132H mutation. The promoter region of O-6-methylguanine DNA methyltransferase was methylated in 76.7% (56/73) of patients, and the mutation rate of TP53 and ATRX was 96.6% (57/59) and 64.3% (36/56) respectively. The proportion of homozygous deletion of cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B (CDKN2A/B) was 46.6% (34/73). **Conclusions** Necrosis and/or microvascular proliferation can be seen in the majority of grade 4 IDH-mutant astrocytomas. However, some cases with homozygous CDKN2A/2B deletion displayed morphological characteristics aligned to lower-grade astrocytomas. For IDH mutant astrocytomas, molecular pathological testing including CDKN2A/B copy number is necessary.

【Key words】 Glioma; Astrocytoma; Isocitric acid dehydrogenase; Pathology

Fund program: Research and Cultivating Project of Beijing Neurosurgical Institute(2022 Reform and Development Project-Natural Science Foundation-1)

星形细胞瘤是颅内最常见的原发性肿瘤之一,其中胶质母细胞瘤发生率高、预后差,是恶性程度最高的星形细胞瘤。近年来的研究表明,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)野生型与IDH突变型的胶质母细胞瘤比较,预后更差^[1]。因此,2021年第5版WHO中枢神经系统肿瘤分类正式将成人型4级星形细胞瘤根据IDH基因突变与否分为IDH突变型星形细胞瘤与IDH野生型胶质母细胞瘤^[2]。两者虽然是形态类似的高级别星形细胞瘤,但在分子病理学改变和患者预后方面却存在明确差异^[1,3]。目前,国内较少有系统的、大样本病例总结IDH突变型与IDH野生型胶质母细胞瘤的分子病理学特征、组织病理学特征及患者的流行病学特征。因此,本研究对成人型4级IDH突变型星形细胞瘤的分子病理学、组织病理学及患者的流行病学特点进行分析,以探讨4级IDH突变型星形细胞瘤的特点。

一、对象与方法

1. 研究对象:本研究为回顾性研究,选取2021年7月至2022年7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73例4级IDH突变型星形细胞瘤患者为研究对象。纳入标准:根据术后病理学整合诊断为4级IDH突变型星形细胞瘤。排除标准:(1)年龄 \leq 18岁;(2)合并其他种类脑肿瘤;(3)患者的标本量不足以进行分子病理学检测。通过查阅电子病历收集患者的年龄、性别、病史等一般资料。本研究已获得首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审批(批号:KY2020-131-02),患者或其家属均自愿参与本研究并签署知情同意书。

2. 肿瘤组织的靶向测序方法:将石蜡固定的肿瘤标本的DNA及RNA使用核酸提取试剂盒(Qiagen All Prep DNA/RNA FFPE Kit,德国Qiagen公司)提取,并使用Nanodrop微量分光光度计(ThermoFisher Scientific, USA)测定核酸浓度和纯度,之后采用二代测序的方法对包含IDH在内的一系列基因的突变、拷贝数变化情况进行检测,采用焦磷酸测序的

方法对O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子区甲基化的状态进行检测。将二代测序结果与人类参考基因组hg38进行比对,使用CNVkit进行拷贝数变异分析,使用SnpEff软件进行突变位点的注释。

3. 苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE)及免疫组织化学染色:所有标本经常规4%多聚甲醛固定,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。由2名以上神经病理专科医生阅片、诊断。根据2021年第5版WHO分类,组织学级别为2级的星形细胞瘤判断标准为:分化较好的弥漫性星形细胞肿瘤,细胞密度中等,核分裂像罕见,散在核异型,不能出现微血管增生或坏死^[2]。3级星形细胞瘤判断标准为:肿瘤细胞的密度、核异型性及核分裂像较2级肿瘤更加显著,同时也不能出现微血管增生或坏死;组织学级别为4级的星形细胞瘤标准为:伴有微血管增生或坏死的弥漫性星形细胞肿瘤^[2]。免疫组织化学采用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)、Ki-67、P53蛋白为购自北京中杉金桥生物技术有限公司的工作液, α -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 gene, 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)。应用免疫组织化学自动染色仪(BOND- III, Leica Biosystems Newcastle公司,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)。免疫组织化学染色结果判定标准: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。P53及ATRX染色的阳性部位定位于细胞核,呈棕黄色。 $>10\%$ 的核强阳性染色或所有核染

色为阴性,定为P53突变型表达,核弱阳性或 $\leq 10\%$ 强阳性定为P53野生型; $> 10\%$ 核阳性定为ATRX不缺失; $\leq 10\%$ 的核阳性表达定为ATRX表达缺失。肿瘤间质中的血管内皮细胞作为内对照^[4-5]。

4. 4级IDH突变型星形细胞瘤的诊断流程:根据2021年WHO第5版神经系统肿瘤分类对4级IDH突变型星形细胞瘤进行诊断^[2]。诊断标准:(1)弥漫性生长的胶质瘤;(2)IDH1的132号密码子或IDH2的172号密码子的错义突变;(3)符合以下两者之一,即ATRX核表达缺失或基因突变,或排除1号染色体短臂/19号染色体长臂(1p/19q)的联合性缺失;(4)4级肿瘤需满足以下条件之一,即有微血管增生和(或)假栅栏样坏死,或者有细胞周期素依赖性激酶抑制因子2A/B(cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B, CDKN2A/B)的纯合性缺失。

5. 统计学方法:P53和ATRX的蛋白表达与相应基因突变之间的相关性分析采用 χ^2 检验(GraphPad Prism 7软件,美国)进行分析。计数资料采用频数、百分数(%)表示。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 患者的一般资料及肿瘤形态学特点:73例患者发病年龄24~68岁,中位发病年龄38岁,其中25~<35岁及35~<45岁的患者较多,分别占34.2%、41.1%;男性患者多于女性多,男女比例为1.28:1;75.3%的肿瘤位于额叶,仅有2.7%的肿瘤位于幕下;49.3%(36/73)为复发肿瘤,其中72.2%(26/36)的病例由组织形态较低级别的肿瘤进展而来。见表1。

2. 肿瘤的分子病理学特征:二代测序结果显示,73例4级IDH突变型星形细胞瘤均为IDH1 R132H突变,未见IDH2突变。76.7%(56/73)的患者的MGMT基因启动子区发生甲基化,TP53和ATRX基因的突变率分别为94.5%(69/73)、64.2%(44/73),CDKN2A/B发生纯合性缺失的比例为46.6%(34/73)。此外,还有4.1%(3/73)和11.0%(8/73)的肿瘤携带IDH野生型胶质母细胞瘤中常见的端粒酶逆转录酶基因启动子区突变和表皮生长因子受体基因扩增。其他与星形细胞瘤不良预后相关的基因事件发生率中,视网膜母细胞瘤基因1缺失或突变^[6]为35.6%(26/73),细胞周期素依赖性激酶4基因扩增^[7]为19.2%(14/73),血小板衍生生长因子受体 α 基因扩增^[8]为24.7%(18/73),间质表皮转化因子基因扩增^[9-10]为15.1%(11/73),v-myc髓细胞组织增生病毒

表1 73例4级IDH突变型星形细胞瘤患者的一般资料及肿瘤形态学特点

项目	例数	构成比(%)
发病年龄(岁)		
< 25	1	1.4
25 ~ < 35	25	34.2
35 ~ < 45	30	41.1
45 ~ < 55	13	17.8
≥ 55	4	5.5
性别		
女	32	43.8
男	41	56.2
脑胶质瘤病史		
原发肿瘤,无病史	37	50.7
有4级脑胶质瘤病史	5	6.9
有较低级别脑胶质瘤病史	26	35.6
有病史但病理分级不明	5	6.8
肿瘤发生部位		
额叶	55	75.3
颞叶	9	12.3
顶叶	3	4.1
除额叶、颞叶、顶叶外的幕上其他部位	4	5.5
幕下	2	2.7

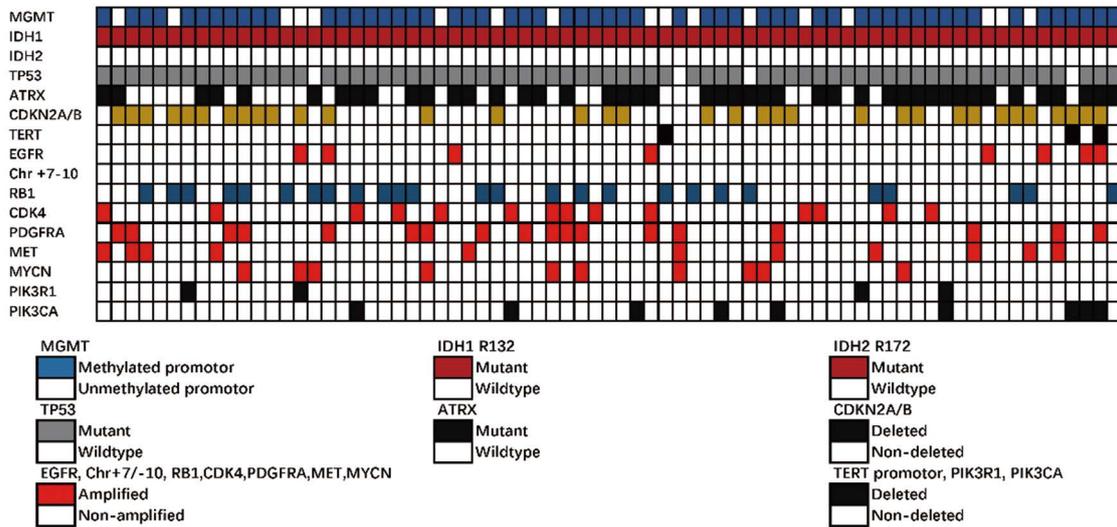
注:IDH异柠檬酸脱氢酶

相关癌基因扩增^[6]为13.7%(10/73),磷酸肌醇-3-激酶调节亚基1基因突变^[11]为5.5%(4/73),磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚单位 α 基因突变^[12]为12.3%(9/73)。见图1。

3. 肿瘤的组织病理学特征:73例4级IDH突变型星形细胞瘤中,13.7%(10/73)的肿瘤镜下未见微血管增生和坏死,表现为2级(3例)或3级(7例)星形细胞瘤的形态,其他86.3%(63/73)的肿瘤可见微血管增生和坏死,符合4级星形细胞瘤的特点。见图2。

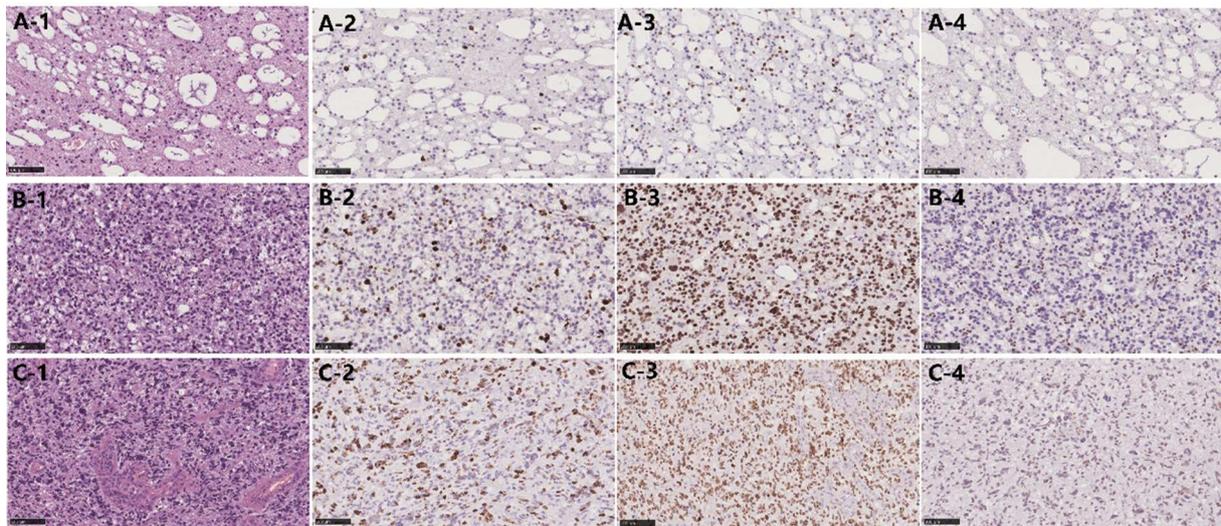
免疫组化染色结果显示,73例肿瘤IDH R132H染色均为弥漫阳性,共有67例肿瘤收集到P53和ATRX蛋白的免疫组化染色结果,其中P53突变型蛋白表达占88.1%(59/67),ATRX蛋白表达缺失占83.6%(56/67)。 χ^2 检验结果显示,在96.6%(57/59)的以P53蛋白为突变型表达模式的肿瘤中检测到了基因突变,在64.3%(36/56)的ATRX蛋白表达缺失的肿瘤中检测到了基因的突变。见表2。

讨论 本研究分析了73例成人型4级IDH突变型星形细胞瘤的分子病理学特征、组织病理学特征及患者的流行病学特征,结果显示86.3%的肿瘤的组织学形态具有4级胶质瘤的坏死和微血管增



注: MGMT O-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶; IDH 异柠檬酸脱氢酶; TP53 肿瘤蛋白P53; ATRX α -地中海贫血/精神发育迟滞综合征 X 染色体相关基因; CDKN2A/B 细胞周期素依赖性激酶抑制因子 2A/B; TERT 端粒酶逆转录酶; EGFR 表皮生长因子受体; Chr+7-10 7号染色体扩增及 10号染色体缺失; RB1 视网膜母细胞瘤基因 1; CDK4 细胞周期素依赖性激酶 4; PDGFRA 血小板衍生生长因子受体 α ; MET 间质表皮转化因子; MYCN v-myc 髓细胞组织增生病毒相关癌基因; PIK3R1 磷酸肌醇-3-激酶调节亚基 1; PIK3CA 磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚单位 α ; 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; deleted 缺失; non-deleted 无缺失; amplified 扩增; non-amplified 无扩增

图 1 4 级 IDH 突变型星形细胞瘤的分子病理学改变



注: A 为组织学级别为 2 级的肿瘤, 其中 A-1 为 HE 染色, A-2 为 Ki-67 染色, A-3 为 P53 染色, A-4 为 ATRX 染色; B 为组织学级别为 3 级的肿瘤, 其中 B-1 为 HE 染色, B-2 为 Ki-67 染色, B-3 为 P53 染色, B-4 为 ATRX 染色; C 为组织学级别为 4 级的肿瘤, 其中 C-1 为 HE 染色, C-2 为 Ki-67 染色, C-3 为 P53 染色, C-4 为 ATRX 染色; 图片比例标尺为 100 μ m; HE 苏木精-伊红染色; ATRX α -地中海贫血/精神发育迟滞综合征 X 染色体相关基因

图 2 4 级 IDH 突变型星形细胞瘤的组织形态学及免疫表型特点

表 2 67 例 4 级 IDH 突变型星形细胞瘤患者 TP53、ATRX 基因突变与免疫组化表达的关系

TP53	例数	免疫组化表达模式		ATRX	例数	免疫组化表达模式	
		突变型	野生型			表达缺失	表达不缺失
基因突变	63	57	6	基因突变	39	36	3
无突变	4	2	2	无突变	28	20	8
χ^2 值		5.86		χ^2 值		5.18	
P 值		0.015		P 值		0.023	

注: IDH 异柠檬酸脱氢酶; TP53 肿瘤蛋白 P53; ATRX α -地中海贫血/精神发育迟滞综合征 X 染色体相关基因

生的特征,符合4级IDH突变型星形细胞瘤的诊断;其他13.7%的肿瘤形态表现为2级或3级,但结合CDKN2A/B的纯合性缺失,可整合诊断为4级星形细胞瘤。

本研究纳入的4级IDH突变型星形细胞瘤患者的中位发病年龄为38岁,与来自德国海德堡大学(中位年龄40岁)和美国癌症基因组图谱计划(The Cancer Genome Atlas Program, TCGA)(中位发病年龄42岁)的数据相差较小^[13]。本研究结果显示,97.3%的4级星形细胞瘤发生于幕上,尤其是额叶,这与国内外对于IDH突变型星形细胞瘤发生部位的报道一致^[14-15]。此外,虽然35.6%的患者有较低级别的星形细胞瘤病史,但是这些病例中大部分有CDKN2A/B的纯合性缺失,提示这些病例在第1次手术时可能已经足够诊断为IDH突变的4级星形细胞瘤。

二代测序显示本研究中所有4级星形细胞瘤,包括2例幕下肿瘤在内,均发生了IDH1 R132H的突变;免疫组化IDH R132H染色与测序结果一致。相关研究显示,幕下星形细胞瘤的IDH1的突变形式大部分为非R132H的形式^[16]。本研究仅包含2例幕下星形细胞瘤,且均为R132H突变,与文献报道存在差异,可能是由于样本量过少导致,也可能提示不同人种会导致同一部位肿瘤中IDH突变形式的发生频率不同,有待于进一步收集更多的病例解答这一问题。此外,本研究发现MGMT启动子区甲基化率为76.7%,高于国内外报道的40%~50%的IDH野生型胶质母细胞瘤的MGMT甲基化率^[17-18],略低于少突胶质细胞瘤^[19]。

TP53和ATRX突变常发生于IDH突变型星形细胞瘤中。国外研究显示,93%的IDH突变型星形细胞瘤携带TP53突变^[20],而86%的IDH突变型星形细胞瘤ATRX失活性改变,包括79%的突变及7%的融合或缺失等其他改变。TP53基因在本研究纳入的4级星形细胞瘤中的突变率约为94.5%,与国外IDH突变型肿瘤的突变率数据相近^[20];而在P53呈突变型免疫组化表达的病例中,约96.6%携带TP53的突变($P=0.015$),说明P53染色在没有测序条件的情况下,可作为替代性检测初步反映TP53基因的突变情况。另外,本研究的免疫组化染色结果显示ATRX的缺失率为83.6%,也与国外IDH突变肿瘤的缺失率数据相近。但在ATRX表达缺失的肿瘤中,仅有64.3%的肿瘤检测到了基因突变。由于本研究采用的靶向测序平台仅包含ATRX的基因突变,无

法检测拷贝数、基因融合等其他变化,因此推测这种差异可能由其他形式的分子改变引起。

CDKN2A/B的纯合性缺失与IDH突变型星形细胞瘤的不良预后密切相关^[6, 9, 12, 21]。即使肿瘤本身的组织形态为较低级别的胶质瘤,如果携带CDKN2A/B纯合性缺失这一分子改变,那么该肿瘤患者的预后与4级肿瘤的预后一致。因此,在第5版WHO中枢神经系统肿瘤分类中,将其与微血管增生和坏死并列,作为诊断4级IDH突变型星形细胞瘤的充分条件之一。由于纳入的病例为近一年内收集,生存期的随访时间不足,CDKN2A/B纯合性缺失对于预后的影响尚无法准确评估,这是本研究的主要局限。本研究CDKN2A/B纯合性缺失的发生率为46.6%,与国外报道的43.4%较一致^[22]。本研究纳入的73例4级星形细胞瘤中,13.7%的肿瘤组织形态学特点不足以诊断4级,而是依据CDKN2A/B的纯合性缺失诊断为4级,这一比例目前国内尚无其他研究报道。在2018年Shirahata等^[6]报道的211例突变型星形细胞瘤中,38例发生了CDKN2A/B的纯合性缺失,其中23例组织学级别为4级,15例组织学级别为3级;整合分子检测的结果后可以诊断为4级星形细胞瘤的肿瘤中,18.3%(15/82)为组织学级别为2、3级的星形细胞,这一数据与本研究结果比较一致。

综上所述,大部分4级IDH突变型星形细胞瘤组织病理学方面具有坏死和血管增生等高级别肿瘤的特点,少数病例有较低级别星形细胞瘤形态伴分子病理学CDKN2A/B纯合性缺失的特点。因此对于IDH突变型的星形细胞瘤,进行包括CDKN2A/B拷贝数在内的分子病理检测对于肿瘤的准确分级和预后判断非常有必要。

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 研究设计为陈慧媛,研究实施、资料收集为陈慧媛、崔云,论文撰写为陈慧媛,论文修订为刘幸,李桂林审校

参 考 文 献

- [1] Hartmann C, Hentschel B, Simon M, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(18): 5146-5157. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0017.
- [2] 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.
- [3] Zhang K, Liu X, Li G, et al. Clinical management and survival outcomes of patients with different molecular subtypes of diffuse

- gliomas in China (2011—2017): a multicenter retrospective study from CGGA [J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(10): 1460-1476. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0469.
- [4] 李卓, 朴月善, 张立彦, 等. ATRX在胶质瘤诊断及患者预后评估中的应用[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(10): 690-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.10.006.
Li Z, Piao YS, Zhang LY, et al. Application of ATRX in diagnosis and prognostic evaluation of glioma [J]. *Chin J Pathol*, 2017, 46(10): 690-694.
- [5] 吴会芳, 顾斌, 张敏, 等. ATRX和P53蛋白在弥漫性胶质瘤中的表达及意义[J]. *中国实用医刊*, 2018, 45(16): 1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2018.16.001.
Wu HF, Gu B, Zhang M, et al. Significance of ATRX and P53 protein expression in diffuse glioma [J]. *Chinese Journal of Practical Medicine*, 2018, 45(16): 1-3.
- [6] Shirahata M, Ono T, Stichel D, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(1): 153-166. DOI: 10.1007/s00401-018-1849-4.
- [7] Yang RR, Shi ZF, Zhang ZY, et al. IDH mutant lower grade (WHO Grades II / III) astrocytomas can be stratified for risk by CDKN2A, CDK4 and PDGFRA copy number alterations [J]. *Brain Pathol*, 2020, 30(3): 541-553. DOI: 10.1111/bpa.12801.
- [8] Phillips JJ, Aranda D, Ellison DW, et al. PDGFRA amplification is common in pediatric and adult high-grade astrocytomas and identifies a poor prognostic group in IDH1 mutant glioblastoma [J]. *Brain Pathol*, 2013, 23(5): 565-573. DOI: 10.1111/bpa.12043.
- [9] Li KK, Shi ZF, Malta TM, et al. Identification of subsets of IDH-mutant glioblastomas with distinct epigenetic and copy number alterations and stratified clinical risks [J]. *Neurooncol Adv*, 2019, 1(1): vdz015. DOI: 10.1093/noonadv/vdz015.
- [10] Hu H, Mu Q, Bao Z, et al. Mutational Landscape of Secondary Glioblastoma Guides MET-Targeted Trial in Brain Tumor [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1665-1678.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.038.
- [11] Aoki K, Nakamura H, Suzuki H, et al. Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(1): 66-77. DOI: 10.1093/neuonc/nox132.
- [12] Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(3): 603-608. DOI: 10.1007/s00401-020-02127-9.
- [13] Barresi V, Eccher A, Simbolo M, et al. Diffuse gliomas in patients aged 55 years or over: a suggestion for IDH mutation testing [J]. *Neuropathology*, 2020, 40(1): 68-74. DOI: 10.1111/neup.12608.
- [14] Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(7): 1349-1355. DOI: 10.3174/ajnr.A2950.
- [15] Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, et al. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom [J]. *Seizure*, 2012, 21(3): 194-197. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.12.007.
- [16] Banan R, Stichel D, Bleck A, et al. Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(4): 569-581. DOI: 10.1007/s00401-020-02194-y.
- [17] Quillien V, Lavenu A, Karayan-Tapon L, et al. Comparative assessment of 5 methods (methylation-specific polymerase chain reaction, MethyLight, pyrosequencing, methylation-sensitive high-resolution melting, and immunohistochemistry) to analyze O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in a series of 100 glioblastoma patients [J]. *Cancer*, 2012, 118(17): 4201-4211. DOI: 10.1002/encr.27392.
- [18] 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.
- [19] Möllemann M, Wolter M, Felsberg J, et al. Frequent promoter hypermethylation and low expression of the MGMT gene in oligodendroglial tumors [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(3): 379-385. DOI: 10.1002/ijc.20575.
- [20] 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.
- [21] Appay R, Dehais C, Maura CA, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(12): 1519-1528. DOI: 10.1093/neuonc/noz124.
- [22] Wong QH, Li KK, Wang WW, et al. Molecular landscape of IDH-mutant primary astrocytoma Grade IV / glioblastomas [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(7): 1245-1260. DOI: 10.1038/s41379-021-00778-x.

(收稿日期: 2022-08-31)

(本文编辑: 赵金鑫)