

基于病理组学的 AI 模型助力胶质瘤全流程诊疗决策



贺琳茜, 刘欢, 章京*, 张秀明*

浙江大学医学院附属第一医院临床病理科, 杭州 310000

[摘要] 人工智能在精准医疗, 尤其是神经病理学中的应用日益广泛, 展现出显著的作用和潜力。基于先进的深度学习神经网络模型, 人工智能不仅能够对胶质瘤进行分类分型、分级诊断, 提升病理诊断的准确性和效率, 而且能够预测分子改变, 节约人力、物力和财力。更为重要的是, 人工智能可以进行预后预测, 评估患者生存期及复发风险, 为个性化的治疗和随访策略提供参考。随着未来数据孤岛、“黑箱”算法等问题的逐步解决, 人工智能有望在胶质瘤全流程诊疗中, 为病理医生和临床医生的决策提供有力支持。

[关键词] 胶质瘤; 人工智能; 神经网络; 预后

[中图分类号] R 739.41 **[文献标志码]** A

Artificial intelligence in pathomics optimizes end-to-end clinical workflow in glioma

HE Linqian, LIU Huan, ZHANG Jing*, ZHANG Xiuming*

Department of Clinical Pathology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang, China

[Abstract] Artificial intelligence (AI) is increasingly utilized in precision medicine, with notable applications observed in neuropathology. In glioma diagnostics, histological classification, molecular subtyping, and WHO grading are automated by AI-based platforms, enhancing diagnostic consistency and operational efficiency. Critically, AI predicts prognosis, assesses survival and recurrence risks, and guides personalized treatment strategies. As issues like data silos and “black-box” algorithms are resolved, AI is poised to support decision-making by pathologists and clinicians throughout the clinical workflow of glioma management.

[Key Words] glioma; artificial intelligence; neural networks; prognosis

胶质瘤是起源于神经胶质细胞的原发性中枢神经系统肿瘤^[1]。2022 年中国新发脑肿瘤病例数约为 48.9 万例, 其中胶质瘤是最常见的类型之一^[2], 占有所有原发性中枢神经系统 (CNS) 肿瘤的 25%, 占有所有恶性原发性 CNS 肿瘤的 81%。

在传统的组织形态学中, 胶质瘤可以分类为星形胶质细胞瘤 (Astrocytoma, A)、少突胶质细胞瘤 (Oligodendroglioma, O) 或室管膜肿瘤, 并依据肿瘤的生物行为学和预后情况, 分级为 WHO I–IV 级。其中, WHO I–II 级为低级别胶质瘤 (Low-grade Glioma, LGG), WHO III–IV 级为高级别胶质瘤 (High-grade Glioma, HGG)。随着对胶质瘤的分子发病机制的理解不断深入, 2016 年和 2021 年的 WHO 分类系统将分子特征纳入病理综合诊断^[3–4]。2021 年的第 5 版 WHO 分类根据组织学诊断、分级和

分型的基本原则, 将胶质瘤分类为成人型弥漫性胶质瘤、儿童型弥漫性低级别和高级别胶质瘤、局限性星形细胞性胶质瘤和室管膜瘤。其中成人型弥漫性胶质瘤又根据分子改变, 包括异柠檬酸脱氢酶 1/2 (IDH1/2) 基因突变和染色体 1p 及 19q 的全臂共缺失 (1p/19q 共缺失) 等, 进行分子分型。目前, 分子诊断已成为神经系统肿瘤分类的金标准^[4]。

不同类型和级别的胶质瘤治疗策略有所不同, 如高级别胶质瘤可能需要更积极的综合治疗, 包括手术、放疗、化疗和新兴的靶向治疗等; 而低级别胶质瘤在某些情况下主要以手术切除为主。准确判断胶质瘤的分类、分级、分子标志物等信息对于制定个性化的治疗方案是必不可少的。

人工智能 (artificial intelligence, AI) 是计算机科学的一个分支, 模拟人类记忆、学习的过程执行任

[收稿日期] 2025-03-16

[接受日期] 2025-03-27

[作者简介] 贺琳茜, 硕士. E-mail: 22218690@zju.edu.cn

* 通信作者 (Corresponding authors). Tel: 0571-87236114, E-mail: jzhang1961@zju.edu.cn; 1508056@zju.edu.cn

务。近年来,在多种学科实现了交叉融合,尤其在医学领域得到了迅速发展。

机器学习(machine learning, ML)是AI的一个子领域,它通过自动学习数据中的规律和模式,执行复杂的认知任务,主要包括监督学习、无监督学习和强化学习^[5]。监督学习利用一组带有标签的数据进行学习,常见的有线性回归、决策树、支持向量机等。无监督学习则是处理没有标签标记的数据,识别数据中的结构和规律,常用的无监督学习算法包括K-均值聚类、主成分分析等。强化学习是让人工智能在环境中采取一系列行动,根据环境反馈的奖励信号来学习最优策略。

深度学习(deep learning, DL)的高级形式,通过构建多层神经网络自动从数据中提取特征。传统ML模型在处理数字病理图像等复杂数据时,往往需要人工提取和选择合适的特征,而DL模型可以自动从原始数据中学习到有意义的特征表示。

随着DL模型的快速发展,基于DL的图像分析的重要神经网络模型,包括卷积神经网络(CNN)、深度神经网络(DNN)、循环神经网络(RNN)、Vision Transformers(ViTs)模型。

随着人工智能在病理领域的飞速发展,病理学正在经历继免疫组织化学和基因组学之后的第三次革命——人工智能革命^[6]。顺应人工智能革命的浪潮,组织学切片数字化为全玻片图像(WSI),其中包含千兆为计的像素,具有海量的信息。在数字病理领域,AI模型的开发通常分为训练和测试阶段。首先,将预处理后的图像数据和对应的标签数据输入到AI模型进行训练。其次,使用测试数据集评估模型的性能。模型的性能是通过准确性(accuracy, ACC)或受试者工作特征曲线下面积(area under the operator receiver characteristic curve, AUC)用于评估分类任务(例如,肿瘤分类、亚型、分级、分子突变预测)或通过一致性指数(C-index)等指标用于生存预测。

本综述研究重点介绍基于病理组学的AI模型在胶质瘤分类、分型、分级诊断,分子标志物预测,治疗指导和生存预测等全流程诊疗任务中的应用。

1 人工智能在全流程诊疗中的应用

1.1 人工智能在胶质瘤组织学分类诊断中的应用
准确诊断胶质瘤的分类,对患者的后续治疗和预后预测至关重要。在2016年之前,WHO分类系统依赖组织病理特征作为诊断标准^[3,7]。例如,少突胶质细胞瘤的特征包括圆形细胞核和核周空晕,表现为

特征性的“煎蛋”样细胞外观;星形细胞瘤由异型细胞组成,具有成团的染色质、嗜酸颗粒小体和支链细胞质;胶质母细胞瘤(Glioblastoma Multiforme, GBM)的细胞异型性则较前两者则更为明显,并伴有栅栏状坏死和/或微血管增生。

1.1.1 基于组织学HE图像 胶质母细胞瘤是胶质瘤中最具侵袭性的组织学亚类,并且具有显著的组织病理特征。在早期人工智能的胶质瘤病理模型领域中,胶质母细胞瘤的分类诊断任务具有重要意义。早期研究通过对公共数据集,例如TCGA-GBM和TCGA-LGG等进行学习分析,可以实现区分胶质母细胞瘤与低级别胶质瘤^[8-9]。多数的研究仅纳入了胶质瘤患者队列,因而对非肿瘤区域识别基于胶质瘤的癌旁组织。Cheung等人^[9]收集了独立的胶质母细胞瘤患者队列和健康队列,实现了区分胶质母细胞瘤与正常脑组织。

由于公共数据集存在组织学切片图像质量参差不齐、病理诊断不够完善等缺陷。越来越多的研究用多中心的独立医院队列进行训练、验证和测试,Jin等人^[10]联合4个医疗中心收集了733例患者,基于MIL多中心测试模型的性能稍有下降,总体准确率为0.73。

2021年的WHO标准,成人型弥漫性胶质瘤分类变更为星形细胞瘤、少突胶质瘤和胶质母细胞瘤3类,删除了“间变性星形细胞瘤”和“间变性少突胶质瘤”的诊断,又根据分子改变将成人型弥漫性胶质瘤进行分子分型。Wang等人^[11]的基于CNN模型的模型,实现对星形胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤和胶质母细胞瘤的分类,同时可以完成IDH突变、1p/19q共缺失的预测。

1.1.2 基于组织学HE图像和IHC图像 病理的分类、分析和整合性诊断依赖组织形态学和免疫组织化学。因此,两项研究除了将HE切片纳入学习模型,还学习了免疫组织化学(IHC)全玻片图像,以提高模型预测准确率^[12-14]。Faust等人将尺度不变特征转换(SIFT)与深度学习(DL)耦合,得到的模型不仅可以通过HE图像区分不同的脑肿瘤类型,而且还可以依靠与HE图像对应的特定分子标志物(IDH、ATRX、MIB1/Ki-67%和Olig2)的IHC图像,整合和执行弥漫性胶质瘤的分子分类。更有趣的是,该研究^[13]发现对MIB1/Ki-67%和Olig2异质表达的IHC图像分布区域具有较强相关性($R=0.62$)。除了对组织层面的IHC图像的探索,Alzoubi等人^[14]研发了分割IHC图像中细胞的双焦点卷积神经网络(BCNN)模型,自动识别胶质母细胞瘤中CD276免

疫反应细胞,并对单个细胞进行分析和计数。随后将识别信号转换为相应的热图,使用离散小波变换(DWT)可视化对应 HE 图像中 CD276 免疫反应细胞的分布。实现免疫反应细胞与间变性组织学特征可视化。

1.1.3 基于组织学 HE 图像和 MR 图像 基于放射组学的人工智能模型在胶质瘤诊断中同样取得了不俗的成绩。某些研究^[15-16]整合影像学数据来提高模型诊断的水平,融合了匹配的放射图像,例如磁共振(MRI)。近年的研究基于卷积神经网络,将病理学与放射学的特征进行后期融合,选择置信度更高的特征,作为预测诊断结果的指标。考虑到 WHO 定义的诊断标准中病理学仍是金标准,Hsu 等人^[17]提高了病理特征在混合全卷积神经网络中的优先级,将基于 WSI 的分型结果作为首要决策,但当其结果置信度小于预定义的阈值时,再将基于多参数磁共振成像(mpMRI)的结果作为补充参考。这一模型在验证集中的准确度为 0.829。

1.1.4 基于组织学 HE 图像和临床信息 研究结果表明,病理特征和临床标记物相结合,在预测模型中的协同价值。Rathore 等人^[18]通过对 WSI 图像和临床信息的单层支持向量机(SVM)的线性模型进行组合,对胶质瘤分级预测准确度可达 0.9148,较单独的病理模型准确度有明显提升。Nakagaki 等人^[19]提出了一种基于 WSI 的 ABMIL 的弱监督学习模型和基于临床数据的 LightGBM 模型融合的方法。将病理图像和临床数据结合起来预测 IDH1 基因突变,提高了预测的准确性。此外,该研究还提供了一种可解释的 AI 模型,通过可视化注意力分数来识别与 IDH1 基因突变相关的组织学特征。

1.2 人工智能在胶质瘤分级诊断中的应用 作为预测肿瘤生物学行为与临床预后的依据,胶质瘤分级仍是脑肿瘤病理诊断的重要依据。根据细胞异型性、增殖活性、坏死和微血管增殖的组织学特征的叠加,肿瘤的恶性程度随之增高,共分为 CNS WHOI-IV 级。其中 WHOI-II 级为低级别肿瘤(LGG),缺乏或罕见上述特征,预后较好;WHO III-IV 级为高级别肿瘤(HGG),具有更多上述的组织学特征,预后较差。但在实际工作中,II 级和 III 级胶质瘤的精细分类仍具有挑战性。

早期的研究同样从高级别胶质瘤里具有特异组织学特征的胶质母细胞瘤与低级别胶质瘤,实现了精准分类。Mousavi 等人基于决策树根据形态学特征识别对高级别和低级别胶质瘤进行分类^[8,20-22]。随后的研究^[23-24]中,WHO-II 级和 III 级的分类,基于

CNN 的分级模型对 GBM 和 LGG 的识别准确率达 0.90 以上,同时对 II 级和 III 级的识别准确率超过 0.70。Sanghyuk Im 等人^[25]在韩国天主教大学圣玛丽医院的独立队列中,用四种基于 CNN 的分类模型的迁移学习对 II 级、III 级和 IV 级弥漫性胶质瘤图像进行了二元分类,准确率可达 0.872 8。传统的单个的深度学习的(DL)模型通常具有较大的变异性,Su 等人^[26]结合集成学习技术建立了集成 DL 模型,通过构建 14 个切片级 DL 模型作为组件分类器,基于 logistic 回归(LR)方法开发集成 DL 模型,以实现胶质瘤分级。在平均患者水平的准确性为 0.801 1。

1.3 人工智能在胶质瘤分子生物标志物预测中的应用 肿瘤有时可能表现为模棱两可的组织学特征,或同时出现少突胶质细胞瘤和星形细胞瘤的组织学特征^[7],从而出现“少突星形细胞瘤”的病理诊断。随后的研究表明,“少突星形细胞瘤”实际上是星形细胞瘤或少突胶质细胞瘤。但要有效区分两者,需要检测 IDH 的基因突变,以及 1p/19q 共缺失,其中少突胶质细胞瘤同时具有 IDH 突变和 1p/19q 共缺失,星形细胞瘤具有 IDH 突变而没有 1p/19q 共缺失^[27]。目前最新的 WHO 指南中已删除“少突星形细胞瘤”的诊断名称。由此可见,分子改变越来越成为胶质瘤分类不可或缺的重要指标,尽管目前还没有从 HE 切片的组织学图像中确定分子改变的诊断标准,但通过人工智能模型通过对组织学切片的全玻片图像,对胶质瘤的基因突变预测研究正在尝试改变这一现状。

1.3.1 分子改变预测 早期的研究^[28-30]基于弱监督的 CNN 模型进行预测 IDH 突变。其中 Zhao 等人^[29]的研究中,混合 CNN-Transformer 模型,纳入了 2 275 个病例,在外部测试中得到了更优的 AUC 为 0.953。由于 IDH 突变情况和患者年龄具有相关性^[31],IDH1/2 突变型星形细胞瘤患者的中位年龄为 37 岁(29~49 岁),而 IDH 野生型星形细胞瘤和胶质母细胞瘤患者的中位年龄为 65 岁(56~72 岁),因此 3 项研究^[18,30,32]将 WSI 图像和临床数据进行结合,提高了预测的准确性。其中,Nakagaki 等人^[18]的研究通过可视化注意力分数来识别与 IDH1 基因突变相关的组织学特征,对人工智能模型诊断分子改变的机制,做出了一定的解释。

依据 2021 年的 WHO 指南,IDH 突变和 1p/19q 共缺失对成人弥漫性胶质瘤的诊断起决定性作用。有 3 项研究^[33-34]同样基于 CNN 模型预测 1p/19q 共缺失,Kim 等人在一项 288 名患者队列单中心研究中,预测了 HE 图像 WSI 的 1p/19q 倍数变化值,同时弱

监督CNN模型为结果提供了具有可解释性的热点区域。最近的2项研究则采用了ViT模型,其结果显示能得到更高的AUC。Nasrallah等人在冰冻切片上实现了IDH突变和1p/19q共缺失状态关键分子改变的预测。

其他分子改变,包括MGMT启动子甲基化、CDKN2A/B纯合缺失、ATRX突变、EGFR扩增、TP53突变和TERT启动子甲基化同样具有重要诊断和预后意义。Hewitt等人^[35]基于MIL从WSI中实现了端到端的分子预测,IDH、ATRX和1p19q共缺失的预测AUROC分别为0.90、0.79和0.87;Li等人将TCGA数据和独立患者队列用于脑肿瘤分类分型,以及预测胶质瘤中的IDH1、TP53和MGMT状态。他们提出的模型具有用于编码图像块的ImageNet预训练ViT,以及用于对补丁之间关系进行建模的基于图形和Transformer的聚合器。ViT-WSI在弱监督环境中通过对同一病例患者的多张组织病理切片图像进行预测、平均聚合结果,IDH1、TP53和MGMT甲基化的准确性分别为0.897 5、0.817和0.791 6。

1.3.2 基因组分析预测除了对于经典的胶质瘤突变基因预测外,近年来的研究认为全基因组DNA甲基化分析同样是一种脑肿瘤的重要诊断方式。基于DNA甲基化的CNS肿瘤分类器既能够反映细胞来源,也能够反映在肿瘤过程中获得的变化。Hoang等人^[36]开发的DEPLOY模型,整合了3个部分:第1个是从HE图像分类中枢神经系统肿瘤的“直接模型”,第2个是从HE图像中生成DNA甲基化 β 值的预测,随进行肿瘤分类的“间接模型”,第3个直接从患者人口统计数据的临床信息中分类。整合模型得到了0.95的总体准确度。

现有的DL模型对训练数据量级要求较高,Carrillo-Perez等人^[37]通过VAE将胶质母细胞瘤组织的RNA-seq数据投射到较低维度的潜在空间中,并仅从RNA-seq表达数据合成“类HE”图像,所得合成训练数据可用于提高肿瘤分类模型的性能,为数据稀缺问题提供了一个有前途的解决方案。

1.4 人工智能在胶质瘤指导治疗中的应用及时、准确的术中快速病理诊断是指导胶质瘤手术、确定治疗方案的金标准。然而,快速术中冰冻切片(IFS)的切片,存在组织形态不典型、基因突变无法判读等问题。开发术中快速、精准的评估工具是当前人工智能研究的重要方向。

术中冰冻鉴别诊断胶质瘤与原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)对手术决策至关重要,Zhang等人^[38]开发的LGNet模型可以通过IFS全玻片图像

鉴别两者,在外部队列的AUC分别为0.965和0.972。Shi等人^[39]提出了基于IFS图像的2种弱监督CNN,用于对颅内生殖细胞瘤、少突胶质细胞瘤和低级星形细胞瘤的诊断。相较于3位病理学家独立诊断,在机器学习模型帮助下诊断准确性平均提高20%。

立体定向脑组织活检的手术标本常出现送检标本量少、组织挤压明显等情况,刺激拉曼组织学(SRH)在这类情况下,表现出较为优异的诊断能力。另一项前瞻性单中心的研究纳入了47名受试者的手术标本,同时收集了SRH图像和对应的FFPE全玻片图像(WSI)进行诊断一致性的比较。SRH图像不仅在相较于术中常规诊断时间缩短约10倍,而且在区分神经胶质细胞和肿瘤诊断方面显示出很高的准确性,但稍逊色于病理医师依据FFPE全玻片图像的诊断准确率^[40]。另一项单中心研究^[41]使用激光拉曼散射显微镜对未处理的无标记样品进行成像,收集了84例接受立体定向脑活检的颅内病变不明患者的121张SRH图像。其肿瘤组织识别和成人弥漫性胶质瘤分类准确率分别为0.917和0.895,令人惊喜的是,对胶质瘤IDH和1p/19q状态的识别准确率达0.939。

胶质瘤手术治疗的关键挑战是在手术过程中判断肿瘤浸润范围,以实现最大限度保障患者脑功能的情况下,完整切除肿瘤。Kondepudi等人^[42]在一多中心、国际化弥漫性胶质瘤患者队列中,基于Vision Transformer(ViT)架构,通过大规模自我监督学习进行训练的视觉模型,能够检测和量化新鲜、未处理的手术标本中肿瘤浸润程度,AUC为 $92.1 \pm 0.9\%$ 。

1.5 人工智能在胶质瘤预后预测中的应用胶质瘤的预后是患者和临床医生都非常关注的问题,通过掌握预后因素、准确预测生存期可以进行有效的疾病管理。肿瘤组织的WSI具有千兆像素分辨率,AI模型从中预测患者预后并非天方夜谭。

绝大多数的研究^[43-45]都以端到端的方式通过HE的WSI图像进行总生存期预测。其中,Elazab等人^[46]使用10倍交叉验证技术在胶质瘤患者中验证了纹理和颜色特征的融合产生更高的准确性,这支持了它们在预测模型中的协同意义。Yuan等人^[47]根据图像特征数据,对TCGA数据集的胶质母细胞瘤患者定义了4种不同的亚型和模块(imClust1-4),imClust2在所有3个生存终点的预后都最好,例如,imClust2在25个月后的存活率高于其他亚型。并且通过分子和免疫分析揭示了不同图像亚型中肿瘤

微环境的不同免疫成分,为患者结果的模式提供生物学解释。

某几项研究通过对肿瘤预后相关基因的表达预测进行风险评估模型。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)与促进胶质瘤进展、导致患者预后不良有关,TAMs强相关的FPR3基因在神经胶质瘤中较正常组织升高,并且高表达预示不良结局。Zhou等人^[48]开发基于平均C指数的CD163+FPR3+共定位的巨噬细胞亚群的风险评估模型。一项研究通过ML模型从低级别胶质瘤(LGG)患者的WSI中提取细胞形态学生物标志物CMB,随后定义了两个CMS。与传统生物标志物不同,CMB作为组织学成像生物标志物,捕捉细胞特性及其微环境的异质性,可以作为未来的方向进一步探索^[49]。肿瘤纯度是HGG微环境的内在特征,也是独立的预后因素。研究WHOIV级患者肿瘤纯度(67.59%)低于Ⅲ级患者(76.00%)($P<0.001$),IDH1突变患者的肿瘤纯度高于IDH1野生型($P=0.006$),提示肿瘤纯度越高,预后相对越好。肿瘤突变负荷(TMB)是评估免疫检查点抑制剂预后和反应的潜在生物标志物之一。基于CNN的模型检测TMB相关特征,在OS预测方面表现出优异的性能,低级别胶质瘤患者可以根据特征进一步分为不同的风险组($P=0.000\ 13$;HR=4.004)^[50]。

空间分辨的基因特征与具有明确基因突变的患者的生存率密切相关。进一步的计算机细胞本体分析以及来自切除的胶质母细胞瘤组织样本的单细胞RNA测序数据表明,这些肿瘤区域具有不同的基因特征,其表达是由区域肿瘤微环境中的不同细胞类型驱动的。发生在IT和CTmvp区域的小胶质细胞/周细胞/单核细胞与肿瘤细胞之间的相互作用起着关键作用,这可能导致患者生存率低^[51]。

2 讨论

首先,目前的公开可用的公共数据库、病理数据集仍然非常有限,绝大多数的早期研究仅基于TCGA数据库开展^[8,24]。然而,TCGA数据库也存在困境和挑战,其数据来自多个不同中心,每个中心的组织切片染色强度、切片质量参差不齐,WSI图像的扫描条件、数字化设备各不相同,从而导致混杂因素和批次效应使预测模型的性能预计产生偏差。同时,单数据库或单中心的研究得到的AI模型,用于模型开发和性能预计的数据缺乏不同来源的数据验证,其性能指标可能会被夸大,因此外部验证对于有意义的性能估计至关重要。近年来,越来越

多的研究使用了多中心的医院独立数据集^[10-11],在一定程度上规避公共数据库的弊端,但其数据的广泛可用性仍受到伦理等因素的限制。病理组学、影像组学和临床信息的多模态数据类型的组合,已被证明在癌症检测和预后方面具有优势。然而,大多数可用的数据集都不完整,缺少一些对应模态数据。基于数据保护的原则,实现数据安全共享、打破数据孤岛现状,需要世界范围内共同努力协作。

其次,目前有两种主要的WSI级分析方法:第一个是根据组织成分的分类、分割来构建特征。这些特征通常是根据我们从已知的病理组学和影像组学诊断标准进行特征注释及模型设计的,例如癌上皮周围淋巴细胞的共定位或结肠样本中腺体的变形。尽管它们在预测和可解释性方面有效,但它们主要依赖于带注释的样本,这些样本通常需要多位专业医生花费大量的时间和精力。此外,众所周知,病理医生对组织样本或其成分的标记方式存在高度不一致。相比之下,目前基于无监督的深度学习模型更侧重于提高特征的判别能力,以端到端的方式直接从图像数据对应到预测结果,而不是在手工特征注释引导下实现通用机制。尽管这些方法取得了可喜的结果,但它们的预测缺乏透明度和可解释性。对于组织结构及其空间关系,可以极大地促进结果的验证和交流,这应该成为未来人工智能模型攻克的关键工作领域,深度学习用于发现此类特征并可靠地分割相关结构。

伦理声明 无

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 贺琳茜:文章撰写;刘欢:文章修改;章京、张秀明:文章定稿。

参考文献

- [1] WELLER M, WICK W, ALDAPE K, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15017.
- [2] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] LOUIS D N, 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.
- [4] 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.
- [5] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning [J]. Nature, 2015, 521(7553): 436-444.

- [6] SALTO-TELLEZ M, MAXWELL P, HAMILTON P. Artificial intelligence—the third revolution in pathology [J]. *Histopathology*, 2019, 74(3): 372–376.
- [7] HORBINSKI C, BERGER T, PACKER R J, et al. Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumours[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(9): 515–529.
- [8] MOUSAVI H S, MONGA V, RAO G, et al. Automated discrimination of lower and higher grade gliomas based on histopathological image analysis [J]. *J Pathol Inform*, 2015, 6: 15.
- [9] CHEUNG E Y W, WU R W K, LI A S M, et al. AI deployment on GBM diagnosis: a novel approach to analyze histopathological images using image feature-based analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(20): 5063.
- [10] JIN L, SUN T Y, LIU X, et al. A multi-center performance assessment for automated histopathological classification and grading of glioma using whole slide images[J]. *iScience*, 2023, 26(11): 108041.
- [11] WANG W W, ZHAO Y S, TENG L H, et al. Neuropathologist-level integrated classification of adult-type diffuse gliomas using deep learning from whole-slide pathological images [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6359.
- [12] BAO G Q, WANG X Y, XU R, et al. PathoFusion: an open-source AI framework for recognition of pathomorphological features and mapping of immunohistochemical data[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 617.
- [13] FAUST K, LEE M K, DENT A, et al. Integrating morphologic and molecular histopathological features through whole slide image registration and deep learning [J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): vda001.
- [14] ALZOUBI I, BAO G Q, ZHANG R, et al. An open-source AI framework for the analysis of single cells in whole-slide images with a note on CD276 in glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14): 3441.
- [15] KURC T, BAKAS S, REN X H, et al. Segmentation and classification in digital pathology for glioma research: challenges and deep learning approaches [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 27.
- [16] Bagari Aditya, Kumar Ashish, Kori Avinash, et al. A combined radio-histological approach for classification of low grade gliomas [J]. 2019;416–427.
- [17] HSU W W, GUO J M, PEI L M, et al. A weakly supervised deep learning-based method for glioma subtype classification using WSI and mpMRIs[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6111.
- [18] RATHORE S, NIAZI T, IFTIKHAR M A, et al. Glioma grading via analysis of digital pathology images using machine learning[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 578.
- [19] NAKAGAKI R, DEBSARKAR S S, KAWANAKA H, et al. Deep learning-based IDH1 gene mutation prediction using histopathological imaging and clinical data [J]. *Comput Biol Med*, 2024, 179: 108902.
- [20] WANG X Y, WANG D Q, YAO Z G, et al. Machine learning models for multiparametric glioma grading with quantitative result interpretations[J]. *Front Neurosci*, 2019, 12: 1046.
- [21] MOHAN G, MONICA SUBASHINI M. Intelligent framework for brain tumor grading using advanced feature analysis [J]. *Comput Meth Biomech Biomed Eng Imag Vis*, 2023, 11(3): 485–503.
- [22] BARKER J, HOOGI A, DEPEURSINGE A, et al. Automated classification of brain tumor type in whole-slide digital pathology images using local representative tiles [J]. *Med Image Anal*, 2016, 30: 60–71.
- [23] PEI L M, JONES K A, SHBOUL Z A, et al. Deep neural network analysis of pathology images with integrated molecular data for enhanced glioma classification and grading [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 668694.
- [24] ERTOSUN M G, RUBIN D L. Automated grading of gliomas using deep learning in digital pathology images: a modular approach with ensemble of convolutional neural networks [J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2015, 2015: 1899–1908.
- [25] IM S, HYEON J, RHA E, et al. Classification of diffuse glioma subtype from clinical-grade pathological images using deep transfer learning[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(10): 3500.
- [26] SU F, CHENG Y, CHANG L, et al. Annotation-free glioma grading from pathological images using ensemble deep learning [J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e14654.
- [27] HINRICHS B H, NEWMAN S, APPIN C L, et al. Farewell to GBM-O: genomic and transcriptomic profiling of glioblastoma with oligodendroglioma component reveals distinct molecular subgroups[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4: 4.
- [28] LIECHTY B, XU Z R, ZHANG Z L, et al. Machine learning can aid in prediction of IDH mutation from H&E-stained histology slides in infiltrating gliomas [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 22623.
- [29] ZHAO Y S, WANG W W, JI Y C, et al. Computational pathology for prediction of isocitrate dehydrogenase gene mutation from whole slide images in adult patients with diffuse glioma[J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(5): 747–758.
- [30] LIU S D, SHAH Z, SAV A, et al. Isocitrate dehydrogenase (IDH) status prediction in histopathology images of gliomas using deep learning[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7733.
- [31] OSTROM Q T, PRICE M, NEFF C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(Suppl 5): v1–v95.
- [32] JIANG S, ZANAZZI G J, HASSANPOUR S. Predicting prognosis and IDH mutation status for patients with lower-grade gliomas using whole slide images [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16849.
- [33] RATHORE S, IFTIKHAR M A, MOURELATOS Z. Prediction of overall survival and molecular markers in gliomas *via* analysis of digital pathology images using deep learning[EB/OL]. 2019: 1909.09124. <https://arxiv.org/abs/1909.09124v1>.
- [34] KIM G J, LEE T, AHN S, et al. Efficient diagnosis of IDH-mutant gliomas: 1p/19qNET assesses 1p/19q codeletion status

- using weakly-supervised learning[J]. NPJ Precis Oncol, 2023, 7(1): 94.
- [35] HEWITT K J, LÖFFLER C M L, MUTI H S, et al. Direct image to subtype prediction for brain tumors using deep learning [J]. Neurooncol Adv, 2023, 5(1): vdad139.
- [36] HOANG D T, SHULMAN E D, TURAKULOV R, et al. Prediction of DNA methylation-based tumor types from histopathology in central nervous system tumors with deep learning[J]. Nat Med, 2024, 30(7): 1952–1961.
- [37] CARRILLO-PEREZ F, PIZURICA M, ZHENG Y N, et al. Generation of synthetic whole-slide image tiles of tumours from RNA-sequencing data via cascaded diffusion models [J]. Nat Biomed Eng, 2025, 9: 320–332.
- [38] ZHANG X K, ZHAO Z H, WANG R X, et al. A multicenter proof-of-concept study on deep learning-based intraoperative discrimination of primary central nervous system lymphoma[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3768.
- [39] SHI L T, SHEN L, JIAN J M, et al. Contribution of whole slide imaging-based deep learning in the assessment of intraoperative and postoperative sections in neuropathology [J]. Brain Pathol, 2023, 33(4): e13160.
- [40] MOVAHED-EZAZI M, NASIR-MOIN M, FANG C, et al. Clinical validation of stimulated Raman histology for rapid intraoperative diagnosis of central nervous system tumors [J]. Mod Pathol, 2023, 36(9): 100219.
- [41] REINECKE D, RUESS D, MEISSNER A K, et al. Streamlined intraoperative brain tumor classification and molecular subtyping in stereotactic biopsies using stimulated Raman histology and deep learning [J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(17): 3824–3836.
- [42] KONDEPUDI A, PEKMEZCI M, HOU X H, et al. Foundation models for fast, label-free detection of glioma infiltration [J]. Nature, 2025, 637(8045): 439–445.
- [43] FAN L, SOWMYA A, MEIJERING E, et al. Cancer survival prediction from whole slide images with self-supervised learning and slide consistency [J]. IEEE Trans Med Imag, 2022, 42(5): 1401–1412.
- [44] ZADEH SHIRAZI A, FORNACIARI E, BAGHERIAN N S, et al. DeepSurvNet: deep survival convolutional network for brain cancer survival rate classification based on histopathological images[J]. Med Biol Eng Comput, 2020, 58(5): 1031–1045.
- [45] CHEN R J, LU M Y, WANG J W, et al. Pathomic fusion: an integrated framework for fusing histopathology and genomic features for cancer diagnosis and prognosis[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2022, 41(4): 757–770.
- [46] ELAZAB N, GAB ALLAH W, ELMOGY M. Computer-aided diagnosis system for grading brain tumor using histopathology images based on color and texture features [J]. BMC Med Imaging, 2024, 24(1): 177.
- [47] YUAN M, DING H L, GUO B W, et al. Image-based subtype classification for glioblastoma using deep learning: prognostic significance and biologic relevance [J]. JCO Clin Cancer Inform, 2024, 8: e2300154.
- [48] ZHOU Q W, YAN X J, GUO Y W, et al. Machine learning algorithms for predicting glioma patient prognosis based on CD163⁺FPR3⁺ macrophage signature [J]. NPJ Precis Oncol, 2024, 8(1): 201.
- [49] LIU X P, JIN X Q, SEYED AHMADIAN S, et al. Clinical significance and molecular annotation of cellular morphometric subtypes in lower-grade gliomas discovered by machine learning [J]. Neuro Oncol, 2023, 25(1): 68–81.
- [50] SUN C X, LUO T, LIU Z Y, et al. Tumor mutation burden-related histopathologic features for predicting overall survival in gliomas using graph deep learning[J]. Am J Pathol, 2023, 193(12): 2111–2121.
- [51] HE Y Q, DUAN L, DONG G H, et al. Computational pathology-based weakly supervised prediction model for MGMT promoter methylation status in glioblastoma [J]. Front Neurol, 2024, 15: 1345687.

引用本文

贺琳茜,刘欢,章京,等.基于病理组学的AI模型助力胶质瘤全流程诊疗决策[J].元宇宙医学,2025,2(1):44–50.

HE L Q, LIU H, ZHANG J, et al. Artificial intelligence in pathomics optimizes end-to-end clinical workflow in glioma [J]. Metaverse Med, 2025, 2(1): 44–50.