

胶质瘤预后相关分子遗传学研究进展

李 乐, 何正文

(湖南省肿瘤医院, 湖南 长沙 410006)

摘 要: 胶质瘤是常见的中枢神经系统肿瘤, 其恶性程度高且总体预后较差。传统的基于组织形态学的病理分型已经不能满足临床中对胶质瘤预后判断及治疗的需要。近年来开展的胶质瘤相关的遗传学研究使得许多遗传学分子标志物被发现并逐步应用于临床。遗传学分子标志物在胶质瘤的预后判断及胶质瘤患者的治疗指导方面有很高的应用价值, 同时为胶质瘤的治疗相关研究提供新的方向。全文就影响胶质瘤患者预后的遗传学分子标志物的研究进展进行综述。

主题词: 胶质瘤; 预后; 分子遗传学

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)10-0858-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.10.B005

Progress on Genetic and Molecular Researches Related to Prognosis of Gliomas

LI Le, HE Zheng-wen

(Hunan Tumor Hospital, Changsha 410006, China)

Abstract: Glioma is a common tumor in the central nervous system, with high degree of malignancy and poor prognosis. The histopathological classification based on tissue morphology is not sufficient for clinical treatment and prognosis estimation of glioma. Recent researches have discovered new genetic molecular markers, which have the application value in prognosis estimation and the treatment guidance of gliomas. This article reviews the current progress on the genetic molecular markers related to the prognosis of gliomas.

Subject words: glioma; prognosis; genetic molecular

胶质瘤是中枢神经系统最常见的源于神经上皮组织的恶性肿瘤。近年来的临床研究发现, 即使经过相同的治疗措施, 相同病理级别(WHO 分级)和组织类型的胶质瘤患者对治疗的反应及其预后仍存在较大差异, 而胶质瘤组织的分子遗传学改变在这其中起到重要作用。目前最新版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中已纳入多项基因检测, 并将部分基因型表型纳入主要诊断指标。胶质瘤组织的遗传学分子变化不仅能提供有效的诊断信息, 还能够提供有价值的预后信息。并且针对遗传学分子标志物的靶向治疗的研究将为胶质瘤的治疗带来新的希望, 提供更加个体化的治疗策略, 对患者的生存质量和生存时间产生重要影响。本文就影响患者预后的遗传学分子标志物的研究进展进行综述。

1 遗传学分子标志物

1.1 IDH 突变

异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 是在细胞三羧酸循环中的一类关键性限速酶, 包括 IDH1、IDH2 和 IDH3 三种异构酶, 该类酶在细胞中的正常作用是催化异柠檬酸氧化脱羧生成 NADPH 和 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG), 在细胞能量代谢和生物合成中起着非常重要的作用。IDH1 (R132H) 是 IDH 基因突变最常见的突变形式, 占总突变的 90% 以上。大样本胶质瘤的研究显示, IDH1 突变广泛发生在弥漫性星形细胞瘤 (88%), 间变型星形细胞瘤 (78%), 少突胶质细胞瘤 (79%), 间变型少突胶质细胞瘤 (75%), 混合性少突星形细胞瘤

通讯作者: 何正文, 主任医师, 教授, 博士; 湖南省肿瘤医院神经外科, 湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 283 号 (410006); E-mail: hezhw2001@163.com

收稿日期: 2017-02-16; **修回日期:** 2017-04-19

(94%),间变型少突星形细胞瘤(71%)和继发性胶质母细胞瘤(82%),而较少发生在毛细胞型星形细胞瘤(10%)和原发性胶质母细胞瘤(5%)^[1]。

IDH 突变导致肿瘤发病有着复杂的机制。*IDH* 的突变导致异柠檬酸脱氢酶构象发生改变,原有催化功能丧失,新出现的催化功能为将 α -KG 还原为 2-羟基戊二酸(D-2-hydroxyglutarate,D-2HG),而 D-2-HG 是一种致癌代谢产物,其能够竞争性抑制 α -KG 依赖的加双氧酶的活性,从而促进肿瘤的生长。并且 α -KG 的减少和 D-2-HG 的增加均不同程度抑制了 5-甲基胞嘧啶羟化酶和组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶的功能,导致 DNA 出现高甲基化,细胞表观遗传学状态改变,干扰细胞正常的代谢和分化,最终引起细胞的恶性转化^[2,3]。最近有研究人员通过核磁共振成像(MR)技术利用二维相关光谱共振法在肿瘤组织中检测到 D-2-HG,证明利用 MR 检查和 D-2-HG 定量检测实现对 *IDH* 突变型脑肿瘤的诊断及分类是可行的,这为 *IDH* 突变状态的无创检测以及患者随访检查提供了新的可能选择^[4]。

目前研究已证实,*IDH* 突变是胶质瘤发生及发展过程中的早期事件,其突变作为胶质瘤的共同初始因素,在后续分子遗传学异常积累作用下导致胶质瘤的发生及恶性进展。在星形细胞瘤中,*IDH* 突变主要伴发 *ATRX* 和 *TP53* 基因突变;在少突胶质细胞瘤中,*IDH* 突变主要伴发 1p/19q 联合缺失和 *TERT* 基因突变;而混合性少突星形细胞瘤则兼有上述两组胶质瘤的分子遗传学特征;而后续出现的 *DCC* 基因缺失和 10q 缺失等分子遗传学变化则可使这些类型胶质瘤恶化进展为继发性胶质母细胞瘤^[5-7]。

IDH 突变状态是影响胶质瘤预后的重要因素,其突变的发生往往提示显著较好的预后。多项研究显示,发生 *IDH* 突变的高级别胶质瘤患者相比较于未发生突变患者拥有显著较好的预后^[8,9]。Hartmann 等^[8]对 382 例高级别胶质瘤患者(间变型星形细胞瘤 145 例,胶质母细胞瘤 237 例)的临床研究证实,对于高级别胶质瘤患者,*IDH1* 突变型的生存时间较 *IDH1* 野生型显著延长,*IDH1* 对高级别胶质瘤有较高的预测价值,并且该研究认为 *IDH1* 突变状态对胶质瘤预后的预测比组织学分级更有意义。而 *IDH* 突变状态对低级别胶质瘤(WHO II 级)的预后影响目前仍存在争议,有研究认为其与低级别胶质瘤预

后相关^[9,10],而也有研究认为没有^[11],因此其在低级别胶质瘤中的作用及其预后价值还有待进一步研究。而关于 *IDH* 突变状态对胶质瘤化疗疗效的影响,有研究发现 *IDH* 突变可显著延长患者生存时间同时却会增强肿瘤细胞对替莫唑胺(TMZ)化疗的抵抗作用,其机制仍有待进一步研究^[12]。

1.2 染色体 1p/19q 联合缺失

染色体 1p/19q 联合缺失(1p/19q codeletion)是指 1 号染色体短臂和 19 号染色体长臂共同缺失,其与少突胶质细胞瘤的发生、发展密切相关,是少突胶质细胞肿瘤的特征性分子遗传学变化。Horbinski 等^[13]采用荧光原位杂交法(FISH)对大量胶质瘤标本的检测分析显示,在少突胶质细胞肿瘤中 1p/19q 联合缺失的发生率约为 86%,混合型少突星形细胞肿瘤中约为 17%,而星形胶质细胞肿瘤中 1p/19q 联合缺失的发生率小于 1%。由于 1p/19q 联合缺失在不同类型胶质瘤组织中的发生率相差大,其被认为是少突胶质细胞来源肿瘤诊断的可靠特异性遗传学标记物。并且 1p/19q 联合缺失的少突胶质细胞瘤常伴发 *IDH* 基因突变和 *MGMT* 启动子甲基化^[5,14]。

研究证实,1p/19q 联合缺失不仅是少突胶质细胞瘤预后的有利因素,而且是其对放疗敏感的标志^[14]。一项关于间变型少突胶质细胞瘤单纯放疗和放疗联合 PVC(甲基苄肼+洛莫司汀+长春新碱)方案化疗疗效的临床 III 期试验结果显示,单纯放疗组与联合放疗组中位生存时间无明显差异,而无论是单纯放疗组还是联合放疗组中,1p/19q 联合缺失亚组生存时间均较未联合缺失亚组延长^[15]。

1.3 MGMT 启动子甲基化

烷化剂(如 TMZ)作为常见的化疗药物,主要通过体内形成带亲电性基团的化合物并与肿瘤细胞 DNA 发生共价结合,使 DNA 分子断裂,导致肿瘤细胞死亡。O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase,MGMT)是一种修复 DNA 的酶,其可以使烷化剂作用下形成的 O6-甲基鸟嘌呤去甲基化,逆转烷化剂对 DNA 的损伤,从而减少肿瘤细胞对化疗药物的反应。MGMT 的表达与 *MGMT* 基因启动子区域的 CpG 岛的甲基化程度密切相关,正常细胞中的 CpG 位点基本处于未甲基化状态,而如果 CpG 位点发生甲基化则会导致染色质结构发生改变并影响转录因子结合,从而致

使 *MGMT* 基因沉默,抑制 *MGMT* 蛋白的合成,最终影响细胞的 DNA 修复。多种恶性肿瘤(如胶质瘤、淋巴瘤、肺癌、食管癌等)的发生、发展与 *MGMT* 基因启动子甲基化所导致的 *MGMT* 蛋白表达缺失和 DNA 修复障碍相关^[16]。在胶质瘤中,*MGMT* 启动子甲基化在不同病理亚型中的表达率不同,在弥漫性星形细胞瘤中为 20%~30%,间变型星形细胞瘤中为 40%~50%,胶质母细胞瘤中为 20%~45%^[17]。

多项研究显示,发现 *MGMT* 启动子甲基化的胶质瘤患者对化疗更加敏感,其生存时间相对未甲基化患者更长^[12,17],并且 *MGMT* 启动子甲基化对放疗的影响同样可以得出类似结论^[18]。因此,*MGMT* 启动子甲基化被普遍认为是胶质瘤患者对放化疗治疗反应良好的一个重要标志,同时是患者预后判断及预测的重要指标。

相对于 *MGMT* 启动子未甲基化胶质瘤患者,甲基化患者在接受 TMZ 同步放化疗后更容易出现假性进展,而肿瘤的假性进展在非甲基化患者中发生率相对较低,故其可能是患者良好预后的一个因素^[19]。胶质瘤患者的放化疗可能与 *MGMT* 启动子甲基化的发生存在一定关联。Brandes 等^[20]对 44 例接受两次手术且手术间期行规范放化疗治疗的胶质母细胞瘤患者临床回顾性研究显示,约 1/3 的患者 *MGMT* 启动子甲基化状态发生改变,再次手术样本中启动子甲基化的发现率明显增加,但是患者的中位生存时间只与首次手术标本的 *MGMT* 启动子甲基化状态相关。一项大型、多中心研究显示,在接受放化疗后的具有 *MGMT* 启动子甲基化的胶质母细胞瘤患者中,其基因组发生了大量突变,而由于 *MGMT* 基因沉默,突变无法被 *MGMT* 蛋白修复^[21]。这些治疗对肿瘤基因组的改变可能与接受治疗患者 *MGMT* 启动子甲基化状态的改变存在一定关联,而这些改变的机制及其相互作用,以及对患者预后的影响还有待进一步研究。

1.4 *EGFR* 扩增和 *EGFRvIII* 重排

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 是由 *EGFR* 基因编码的一种跨膜酪氨酸激酶受体。*EGFR* 主要通过与其细胞外配体的结合使酪氨酸激酶磷酸化,从而激活细胞内下游信号通路,有助于细胞增殖和迁移。*EGFR* 扩增在胶质瘤中的发生率较高,而在其它多种恶性肿瘤中的表达并不普遍。

在胶质母细胞瘤中 *EGFR* 扩增发生率为 41%,间变型星形细胞瘤中为 10%^[22]。有临床研究显示胶质瘤患者中发现 *EGFR* 扩增提示预后较差^[23]。

发现 *EGFR* 扩增的肿瘤中最常伴发的其他 *EGFR* 基因改变就是 *EGFRvIII* 重排,其中 54%胶质母细胞瘤和 73%间变型星形细胞瘤患者中可检测到 *EGFRvIII* 重排^[22]。*EGFRvIII* 在正常组织中不表达,而其重排后引起的基因过表达能够激活细胞内下游信号通路,从而有助于肿瘤发展。*EGFRvIII* 重排与胶质瘤患者预后的相关性目前尚不明确,但从总体看来存在 *EGFRvIII* 变化的胶质瘤患者有较差的预后趋势。

目前针对 *EGFR* 或 *EGFRvIII* 的靶向治疗仍在研究中,疗效仍不明确。有研究认为针对 *EGFR* 扩增的单克隆抗体尼妥珠单抗联合放化疗可以提高胶质瘤对放化疗治疗的疗效,患者获得一定生存获益。在 II~III 期临床试验中发现,接受尼妥珠单抗联合放疗的高级别胶质瘤患者中位生存时间较安慰剂联合放疗组延长,表明尼妥珠单抗联合放疗对患者的生存获益更大^[24]。而针对 *EGFRvIII* 的免疫治疗是目前胶质瘤生物治疗研究的一个新方向。一项关于针对 *EGFRvIII* 的疫苗 Rindopepimut 应用于 *EGFRvIII* 表达的初诊胶质母细胞瘤的 II 期临床试验结果显示,常规治疗后接受 Rindopepimut 治疗的初诊胶质母细胞瘤患者的无进展生存期及总生存期明显提高^[25]。另一项关于 Rindopepimut 疫苗治疗复发性胶质母细胞瘤的 II 期临床试验 (NCT01498328) 尚在进行中,其中期研究数据显示,使用 Rindopepimut 疫苗联合贝伐单抗治疗方案的患者的预后显著优于单独使用贝伐单抗的患者,并且该研究还发现早期 *EGFRvIII* 抗体价效与生存期相关,其价效高者生存时间更长^[26]。

1.5 *TERT* 启动子突变

端粒逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, *TERT*) 是组成细胞端粒酶重要蛋白亚基,其与作为合成端粒末端序列模板的 RNA 共同构成端粒酶,有效地保持细胞中端粒结构的完整性。*TERT* 基因在大多数正常人体细胞中表达沉默,因此正常细胞中往往缺乏端粒酶活性,端粒 DNA 长度随着细胞不断分裂增殖逐渐缩短,最终引起细胞衰老及凋亡。*TERT* 基因启动子突变主要发生在转录起始点上游

启动子区核心序列的 C228T 和 C250T 两个位点,启动子突变后形成含有 ETS 转录调节因子结合位点特殊序列,促使 TERT 的表达上调,进一步激活端粒酶,从而稳定端粒结构,保持染色体的完整性,最终使肿瘤细胞获得不断增殖的能力。在胶质瘤中,约 83% 原发胶质母细胞瘤和 78% 少突胶质细胞肿瘤中存在 TERT 启动子突变,而星形细胞肿瘤(10%)和混合性少突星形细胞肿瘤(25%)中突变率相对较低^[27]。

目前的研究认为 TERT 启动子突变与胶质瘤患者的预后密切相关^[28-30]。有研究发现原发性胶质母细胞瘤患者中 TERT 启动子野生型的胶质瘤患者术后生存时间相较于突变型患者显著延长^[29]。何洁等^[30]对 78 例胶质瘤患者的研究也证实 TERT 启动子突变与患者预后显著相关,且突变型组患者的术后生存时间较野生型组患者显著缩短,并且在不同病理级别组的胶质瘤中突变型均与较差预后相关。

TERT 启动子突变的发生与 IDH 基因突变、1p/19q 联合缺失及 EGFR 扩增密切相关,在发现 IDH 突变和 1p/19q 联合缺失的胶质瘤中几乎都可发现 TERT 启动子突变,在大部分出现 EGFR 扩增的胶质瘤中亦可出现 TERT 启动子突变^[31]。TERT 启动子突变对患者预后的影响亦与 IDH 突变及 1p/19q 联合缺失存在紧密关联。Chan 等^[6]的研究显示,在发现 IDH 突变型和 1p/19q 联合缺失的低级别胶质瘤患者中,出现 TERT 启动子突变的患者具有更长无进展生存期及总生存期,而在 IDH 野生型和 1p/19q 未缺失的患者中,TERT 启动子突变的患者预后则更差。

2 展 望

胶质瘤分子遗传学的研究已经取得了一定实质性的进展,这促进了我们对胶质瘤发生、发展机制的进一步理解。传统的组织学分型与现代的肿瘤遗传学分子病理分型相结合,不仅优化了胶质瘤的病理学分类及分级,还提供了更全面的诊断信息和更准确的预后及预测信息。部分诊断及预后相关的分子遗传学变化的研究已经得到认可并应用于进一步研究及临床实践,目前 IDH 突变、MGMT 启动子甲基化、1p/19q 联合缺失已经在临床广泛用于胶质瘤的诊断、预后预测及治疗指导。胶质瘤的基因及分子

靶向治疗逐渐成了胶质瘤治疗研究的热门方向,通过特异性的作用于肿瘤发病过程的特定阶段,抑制肿瘤细胞的生长和增殖,从而达到延长患者生存时间提高生存质量的目的。根据特异性的遗传学信息采取个体化的治疗方案,是未来胶质瘤的研究和临床治疗方向。而遗传学分子标志物的诊断及预后预测价值主要取决于相应新治疗的进展及效果,相信随着对肿瘤发病机制的研究深入,更多的遗传学分子标志物会被发现并应用于临床,为胶质瘤患者提供更精确的预后评估和更有效的治疗。

参考文献:

- [1] Parsons D W, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme [J]. Science, 2008, 321(5897): 1807-1812.
- [2] Ma S, Jiang B, Deng W, et al. D-2-hydroxyglutarate is essential for maintaining oncogenic property of mutant IDH-containing cancer cells but dispensable for cell growth [J]. Oncotarget, 2015, 6(11): 8606-8620.
- [3] Fathi AT, Nahed BV, Wander SA, et al. Elevation of urinary 2-hydroxyglutarate in IDH-mutant glioma [J]. Oncologist, 2016, 21(2): 214-219.
- [4] Kalinina J, Carroll A, Wang L, et al. Detection of "oncometabolite" 2-hydroxyglutarate by magnetic resonance analysis as a biomarker of IDH1/2 mutations in glioma [J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90(10): 1161-1171.
- [5] Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas [J]. Am J Pathol, 2009, 174(4): 1149-1153.
- [6] Chan AK, Yao Y, Zhang Z, et al. TERT promoter mutations contribute to subset prognostication of lower-grade gliomas [J]. Mod Pathol, 2015, 28(2): 177-186.
- [7] Karsy M, Guan J, Cohen AL, et al. New Molecular Considerations for Glioma: IDH, ATRX, BRAF, TERT, H3 K27M [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(2): 19.
- [8] Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas [J]. Acta Neuropathol, 2010, 120(6): 707-718.
- [9] Leu S, Von FS, Frank S, et al. IDH mutation is associated with higher risk of malignant transformation in low-grade glioma [J]. J Neurooncol, 2016, 127(2): 363-372.

- [10] Zhang ZY, Chan KY, Ng HK, et al. Surgically treated incidentally discovered low-grade gliomas are mostly IDH mutated and 1p19q co-deleted with favorable prognosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12):8627–8636.
- [11] Thon N, Eigenbrod S, Kreth S, et al. IDH1 mutations in grade II astrocytomas are associated with unfavorable progression-free survival and prolonged postrecurrence survival[J]. *Cancer*, 2012, 118(2):452–460.
- [12] Yang P, Zhang W, Wang Y, et al. IDH mutation and MGMT promoter methylation in glioblastoma: results of a prospective registry[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38):40896–40906.
- [13] Horbinski C, Miller CR, Perry A. Gone FISHing: clinical lessons learned in brain tumor molecular diagnostics over the last decade[J]. *Brain Pathol*, 2011, 21(1):57–73.
- [14] Zhang ZY, Chan AK, Ng HK, et al. Surgically treated incidentally discovered low-grade gliomas are mostly IDH mutated and 1p19q co-deleted with favorable prognosis. [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12):8627–8636.
- [15] 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.
- [16] Pasini A, Paganelli G, Tesei A, et al. Specific biomarkers are associated with docetaxel and gemcitabine-resistant NSCLC cell lines[J]. *Transl Oncol*, 2012, 5(6):461–468.
- [17] Weller M, Stupp R, Reifenberger G, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine?[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(1):39–51.
- [18] Jiang M, Dong X, Li J, et al. [IDH1 mutation and MGMT expression in astrocytoma and the relationship with prognosis after radiotherapy]. [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2014, 43(10):668–672.
- [19] Li H, Li J, Cheng G, et al. IDH mutation and MGMT promoter methylation are associated with the pseudoprogression and improved prognosis of glioblastoma multiforme patients who have undergone concurrent and adjuvant temozolomide-based chemoradiotherapy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 151:31–36.
- [20] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. O6-methylguanine DNA-methyltransferase methylation status can change between first surgery for newly diagnosed glioblastoma and second surgery for recurrence: clinical implications[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(3):283–288.
- [21] Cancer Genome Atlas Research Network. Corrigendum: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways [J]. *Nature*, 2013, 494(7438):506–506.
- [22] Liu L, Bäcklund LM, Nilsson BR, et al. Clinical significance of EGFR amplification and the aberrant EGFRvIII transcript in conventionally treated astrocytic gliomas[J]. *J Mol Med*, 2005, 83(11):917–926.
- [23] Costa BM, Viana-Pereira M, Fernandes R, et al. Impact of EGFR genetic variants on glioma risk and patient outcome [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(12):2610–2617.
- [24] Solomón M T, Selva J C, Figueredo J, et al. Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1):1–8.
- [25] Babu R, Adamson DC. Rindopepimut: an evidence-based review of its therapeutic potential in the treatment of EGFRvIII-positive glioblastoma [J]. *Core Evid*, 2012, 7:93–103.
- [26] Dixit S. Immunotherapy for high-grade glioma [J]. *Future Oncol*, 2014, 10(6):911–915.
- [27] Killela PJ, Reitman ZJ, 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.
- [28] Chen C, Han S, Meng L, et al. TERT promoter mutations lead to high transcriptional activity under hypoxia and temozolomide treatment and predict poor prognosis in gliomas[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100297.
- [29] Simon M, Hosen I, Gousias K, et al. TERT promoter mutations: a novel independent prognostic factor in primary glioblastomas[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(1):45–52.
- [30] He J, Wan JH, Li XJ, et al. TERT promoter mutation is a potential biomarker for predicting poor outcome in glioma [J]. *Carcinogenesis Teratogenesis & Mutagenesis*, 2015, 27(5):361–365. [何洁, 万经海, 李学记, 等. 胶质瘤中端粒酶逆转录酶启动子区突变分析及其预后意义[J]. *癌变·畸变·突变*, 2015, 27(5):361–365.]
- [31] Arita H, Narita Y, Fukushima S, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(2):267–276.