



电子、语音版

·论著·

细胞周期依赖激酶抑制基因 2A/B 纯合缺失 在组织病理 2 或 3 级脑胶质瘤中的临床意义

牛蕴泽¹, 郭太², 刘彦伟³

1. 首都医科大学基础医学院, 北京 100069
2. 首都医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 北京 100069
3. 首都医科大学附属北京天坛医院放疗科, 北京 100070

摘要:目的 细胞周期蛋白依赖激酶抑制基因 2A/B(CDKN2A/B) 纯合缺失在较低级别胶质瘤(2 或 3 级)中罕见, 新版 WHO 分类将其定为恶性度最高 4 级。该研究旨在系统报道 CDKN2A/B 纯合缺失在较低级别胶质瘤中的临床特点、预后及相关功能通路。**方法** 收集 473 例有 CDKN2A/B 纯合缺失、临床和预后信息的较低级别胶质瘤患者, 对发生率、临床特点及预后统计分析; 收集 27 例新鲜肿瘤标本(13 例 CDKN2A/B 纯合缺失), 通过 Ki-67 和 CD31 免疫组织化学分析细胞增殖和血管增生; 在 1 116 例胶质瘤 RNA 测序数据中对 CDKN2A/B 纯合缺失的相关功能和通路进行分析。**结果** CDKN2A/B 纯合缺失在较低级别胶质瘤中发生率为 7.2% (34/473), 该缺失在年龄偏大、星形细胞瘤、3 级、近全切及 IDH 野生型患者中发生率更高(均 $P < 0.05$)。在 IDH 突变型或野生型较低级别胶质瘤中, CDKN2A/B 纯合缺失均与患者更短的总生存期和无进展生存期相关。缺失型标本 Ki-67($P = 0.045$)和 CD31($P = 0.058$)蛋白表达高于野生型。生物信息学显示 CDKN2A/B 纯合缺失激活 DNA 复制、修复和细胞周期等功能和通路。**结论** CDKN2A/B 纯合缺失与较低级别胶质瘤患者差的预后和恶性表型有关, 该类患者临床应积极治疗。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(5): 1-7]

关键词: 较低级别胶质瘤; 周期蛋白依赖激酶抑制基因 2A/B 纯合缺失; 临床特点; 功能通路分析

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.05.001

Clinical significance of cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B homozygous deletion in histopathological grade 2 or 3 gliomas

NIU Yunze¹, GUO Tai², LIU Yanwei³

1. School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China
2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Capital Medical University, Beijing 100069, China
3. Department of Radiation Oncology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: LIU Yanwei, Email: liuyanwei@bjtth.org.

Abstract: **Objective** Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B (CDKN2A/B) homozygous deletion is rare in histopathological grade 2 or 3 lower-grade gliomas, and it is a grade IV malignancy based on the new WHO classification of tumors. This study aims to investigate the clinical features, prognosis, and related functional pathways in lower-grade gliomas with CDKN2A/B homozygous deletion. **Methods** Clinical data were collected from 473 patients with lower-grade gliomas with CDKN2A/B homozygous deletion information who had complete clinical and prognostic data, and a statistical analysis was performed for incidence rate, clinical features, and prognosis. A total of 27 fresh tumor specimens were collected, among which there were 13 specimens with CDKN2A/B homozygous deletion, and immunohistochemistry for Ki-

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7192057)。

收稿日期:2023-05-30;修回日期:2023-07-12

作者简介:牛蕴泽(2002—),男,本科生在读,目前从事脑胶质瘤基础研究。

通信作者:刘彦伟(1984—),男,博士研究生学历,主治医师,目前从事脑胶质瘤放疗化疗敏感性研究。

67 and CD31 was used to analyze cell proliferation and angiogenesis. Functions and pathways associated with CDKN2A/B homozygous deletion were analyzed based on the RNA sequencing data of 1 116 glioma cases. **Results** The incidence rate of CDKN2A/B homozygous deletion was 7.2% (34/473) in lower-grade gliomas, with a higher incidence rate in patients with older age, astrocytoma, grade 3 gliomas, near-total resection, or wild-type IDH (all $P < 0.05$). CDKN2A/B homozygous deletion was associated with shorter overall survival and progression-free survival in IDH mutant patients or IDH wild-type patients. The protein expression levels of Ki-67 and CD31 in patients with CDKN2A/B homozygous deletion were significantly higher than those in wild-type patients ($P = 0.045$ and 0.058). The bioinformatics analysis showed that CDKN2A/B homozygous deletion was associated with the functions and pathways such as activated DNA replication, repair, and cell cycle. **Conclusions** CDKN2A/B homozygous deletion is associated with the poor prognosis and malignant phenotype of patients with lower-grade gliomas, and these patients should receive active treatment in clinical practice.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(5): 1–7]

Keywords: lower-grade gliomas; cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B homozygous deletion; clinical features; functional pathway analysis

脑胶质瘤是最常见的原发颅内恶性肿瘤,占 81%,有较高的死亡率和致残率。胶质瘤中占比最高的胶质母细胞瘤是恶性程度最高(4 级),预后最差的一类肿瘤,即使积极治疗,其中位生存期仅 14~20 个月^[1-2]。而较低级别胶质瘤(2 或 3 级)尽管恶性程度相对较低,患者生存期相对较长,但生存时间差异巨大,其中异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变的 2 级胶质瘤中位生存期达到 18 年^[3],而 IDH 野生 2 级胶质瘤生存期几乎类似于胶质母细胞瘤,仅 1.9 年^[4]。因此,针对较低级别胶质瘤的诸多亚型,临床亟须对其进行准确危险分层后个体化治疗。目前最新版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类将携带细胞周期依赖激酶抑制基因 2A/B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B, CDKN2A/B)纯合缺失的组织学 2 或 3 级胶质瘤定义为 4 级^[5],该类肿瘤恶性程度更高、患者生存期明显短于野生型患者^[6]。

CDKN2A/B 纯合缺失在较低级别胶质瘤中发生率极低,目前国内外缺乏对其系统的比较研究。本研究基于对中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA),通过大样本筛选 CDKN2A/B 纯合缺失型较低级别胶质瘤患者,与野生型患者进行系统比较,分析其临床特点、生存预后、恶性表型及相关功能通路等,更为深入地理解 CDKN2A/B 纯合缺失型患者的特点,为临床实践中选择更为积极的抗肿瘤治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 患者标本和数据

共计 473 例较低级别胶质瘤(260 例 2 级和 213 例 3 级)的临床数据(见表 1)和 1 116 例全级别脑胶质瘤(293 例 2 级,346 例 3 级,477 例 4 级)RNA 测序数据均来自中国脑胶质瘤基因组学数据库(CGGA, www.cgga.org.cn)。27 例新诊断的较低级别胶质瘤患者标本(16 例 2 级和 11 例 3

级)采集于首都医科大学附属北京天坛医院病理科。所有病例均检测 CDKN2A/B 纯合缺失状态(焦磷酸测序或荧光原位杂交)。该研究得到首都医科大学附属北京天坛医院医学伦理委员会审批(KY2014-002-02)。

1.2 免疫组织化学检测 CD31 和 Ki-67

免疫组织化学主要步骤如下,4%多聚甲醛固定,石蜡包埋、固定、切片,切片经二甲苯及乙醇梯度脱蜡,滴加 3% H_2O_2 封闭内源性过氧化物酶 5 min,枸橼酸盐抗原修复液中 100 °C 修复 15 min 后自然冷却,CD31(Proteintech, #11265-1-AP)和 Ki-67 一抗(中杉金桥, #ZM-0166),滴加一抗(CD31: 1:2 000; Ki-67: 1:200),4 °C 孵育过夜,滴加二抗(中杉金桥即用型, #PV-6000),37 °C 孵育 20 min,滴加新鲜配制的 DAB 显色剂,光学显微镜下观察显色效果 3~5 min。苏木素复染 2 min,自来水漂洗后 1%盐酸-乙醇分化,自来水漂洗中止分化,常规脱水、透明、封片。实验步骤之间中使用磷酸盐缓冲液进行冲洗。OLYMPUS 光学显微镜下拍照统计结果。

1.3 功能富集分析

采用非配对 t 检验筛选 CDKN2A/B 纯合缺失型患者(244 例缺失和 872 例野生)中高表达基因(>1.2 倍, $P < 0.000 1$)。利用 DAVID 数据库(<https://david.abcc.ncifcrf.gov>)进行在线功能富集分析[基因本体论 (Gene Ontology, GO)模块]和通路分析[京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)模块],利用 4.1.3 版本 R 软件的 ClusterProfiler 软件包的 Dotplot 函数进行数据的可视化绘图。

1.4 统计学方法

统计使用 SPSS 的 22.0 版本,年龄采用均数(最小值~最大值)表示,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数变量采用例(%)表示,两组间采用 χ^2 检验;生存分析使用 Kaplan-Meier,两

组比较 Log-rank 分析, GraphPad Prism 8.0 绘图。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

473 例具有 CDKN2A/B 纯合缺失、临床和预后信息的较低级别胶质瘤(见表 1)。其中, 34 例携带 CDKN2A/B 纯合缺失, 发生率 7.2%。通过与野生型患者相比, 携带

CDKN2A/B 纯合缺失患者平均年龄偏大($P<0.05$); 星形细胞瘤或 3 级胶质瘤患者更容易发生 CDKN2A/B 纯合缺失(均 $P<0.05$); 野生型患者更容易达到肿瘤近全切($P<0.05$); 野生型患者更倾向携带 IDH 突变($P<0.05$)。而患者性别、肿瘤位置、癫痫、KPS、放疗、化疗及 MGMT 启动子甲基化和 1p/19q 联合缺失等因素在两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 患者临床信息

因素	CDKN2A/B 野生型(439 例)	CDKN2A/B 纯合缺失型(34 例)	t/χ^2 值	P 值
平均年龄/岁(范围)	40(10~73)	45(24~74)	2.257	0.025
性别 例(%)			0.733	0.472
男	251(57.2)	22(64.7)		
女	188(42.8)	12(35.3)		
位置 例(%)			0.467	1.000
单侧	412(93.8)	33(97.1)		
双侧	25(5.7)	1(2.9)		
缺失	2(0.5)	0(0)		
病理 例(%)			5.757	0.015
含星形细胞成分	286(65.1)	29(85.3)		
纯少突	153(34.9)	5(14.7)		
病理分级 例(%)			4.144	0.049
2	247(56.3)	13(38.3)		
3	192(43.7)	21(61.7)		
术前癫痫 例(%)			0.813	0.373
有	232(52.8)	15(44.1)		
无	201(45.8)	18(52.9)		
缺失	6(1.4)	1(2.9)		
术前 KPS 例(%)			0.656	0.389
<80 分	92(19.4)	9(26.5)		
≥80 分	341(70.8)	24(70.6)		
缺失	6(1.4)	1(2.9)		
切除程度 例(%)			4.837	0.048
近全切除	373(85.0)	24(70.6)		
部分切除	66(14.8)	10(29.4)		
化疗治疗 例(%)			3.559	0.068
有	233(53.1)	21(61.8)		
无	159(36.2)	6(17.6)		
缺失	47(10.7)	7(20.5)		
放疗治疗 例(%)			2.082	0.240
有	337(76.8)	29(85.3)		
无	83(18.9)	3(8.8)		
缺失	19(4.3)	2(5.9)		
MGMT 启动子甲基化 例(%)			1.288	0.301
甲基化	201(45.9)	11(32.4)		
未甲基化	160(36.4)	14(41.2)		
缺失	78(17.8)	9(26.4)		
IDH 突变 例(%)			11.151	0.002
突变	333(75.9)	17(50)		
无突变	105(23.9)	17(50)		
缺失	1(0.2)	0(0)		
1p/19q 共缺失 例(%)			0.318	0.663
共缺失	150(34.2)	10(29.4)		
非共缺失	267(60.8)	24(70.6)		
缺失	22(5.0)	0(0)		

注: KPS=卡诺夫斯凯评分; MGMT=0⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶。

2.2 生存分析

IDH突变是较低级别胶质瘤最重要的分子标志物,在335例IDH突变的较低级别胶质瘤中,CDKN2A/B纯合缺失型患者的总生存期(1 694 d *vs.* 未达到, *HR*=3.603, 95%*CI* = 1.254—10.350, *P*=0.017)和无进展生存期(1 933 d *vs.* 3 988 d, *HR*=2.739, 95%*CI*=1.076—6.974, *P*=0.035)较野生型患者缩短(图1A和1B);而在IDH野生型较低级别胶质瘤患者中,同样显示CDKN2A/B缺失型患者的总生存期(827 d *vs.* 1 378 d, *HR*=1.874, 95%*CI*=0.910—3.859, *P*=0.088)和无进展生存期(553 d *vs.* 929 d, *HR*=2.133, 95%*CI*=1.011—4.498, *P*=0.047)较野生型患者缩

短(见图1C和1D)。尽管IDH野生型患者总生存期未能达到统计学差异,但趋势明显。

2.3 细胞增殖和血管增生

在重新收集的13例CDKN2A/B纯合缺失型和14例野生型较低级别胶质瘤标本中进行免疫组化,结果显示CDKN2A/B纯合缺失型标本Ki-67蛋白的表达高于野生型患者(26% *vs.* 12%; *t*=2.116; *P*=0.045)(图2A)。CD31蛋白的表达量在缺失型患者中表达明显升高,尽管未能达到统计学差异(24% *vs.* 12%; *t*=2.017; *P*=0.058),但趋势明显;同样,CDKN2A/B纯合缺失型标本中血管数量也显著多于野生型(图2B)。

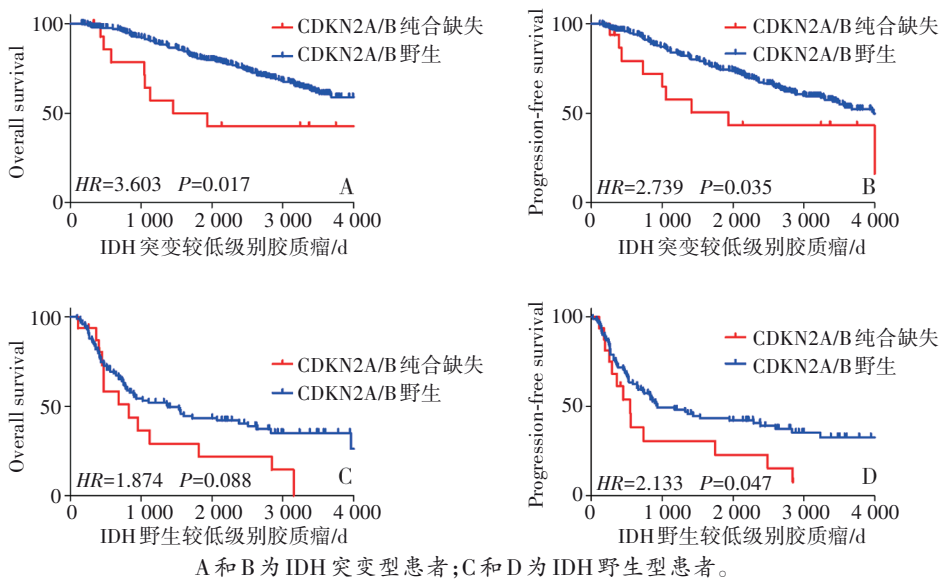
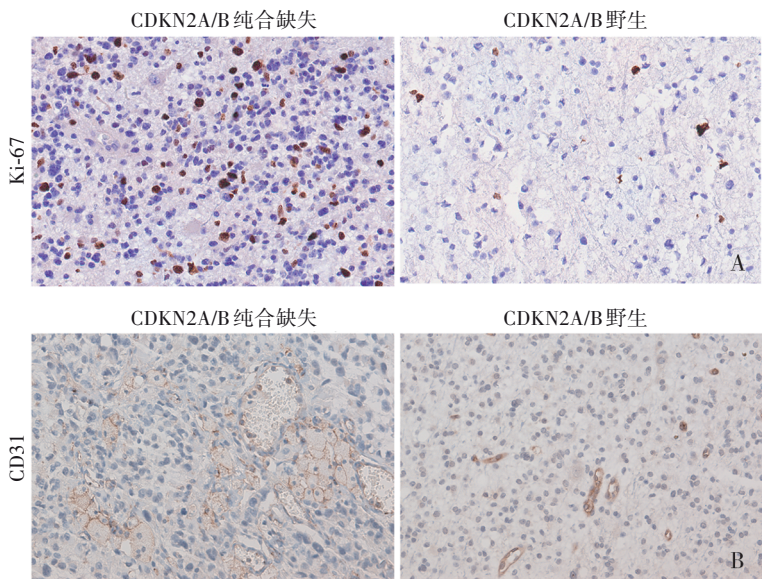


图1 生存分析



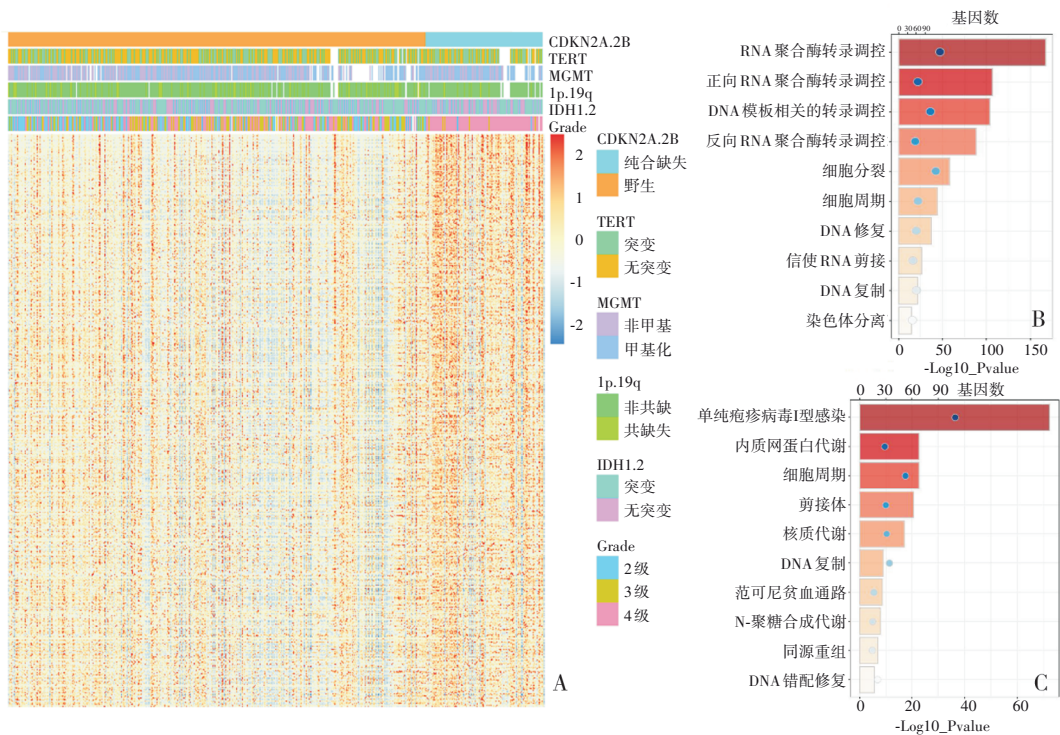
A:Ki-67蛋白; B:CD31蛋白。

图2 增殖和血管增生免疫组化分析

2.4 功能通路富集分析

在 CGGA 数据库中 共有 1 116 例患者标本进行了 CDKN2A/B 纯合缺失检测,其中 244 例纯合缺失型,872 例野生型。热图显示缺失型患者多集中在 4 级胶质瘤($\chi^2=89.070$, $P=0.000$),我们筛选到 3 801 个基因在 CDKN2A/B 纯合缺失型样本中高表达(> 1.2 倍, $P=0.000$)

(图 3A),通过 GO(Gene Ontology)功能分析发现细胞周期和 DNA 复制功能相关基因在纯合缺失型标本中高表达(图 3B);在通路(KEGG pathway)分析中同样发现与细胞周期和 DNA 复制、修复通路相关的基因在纯合缺失型标本中高表达(图 3C)。



3 801 个基因在 CDKN 2A/B 纯合缺失型样本中高表达(A);这些高表达基因富集的功能(B)和通路分析(C)。

图3 功能和通路分析

3 讨论

相较于典型的胶质母细胞瘤,较低级别胶质瘤患者生存期更长,影响预后因素更多,使得对其精准危险分层更为重要^[6]。通常临床危险分层比较主观,比如切除程度、组织病理等因为检查方法和评判者不同会有很大差异。分子病理的出现使得目前胶质瘤诊断更为客观,也能更好地提示预后,甚至指导治疗^[7]。目前除了 IDH 突变和 1p/19q 联合缺失,CDKN2A/B 纯合缺失是较低级别胶质瘤中的另一个重要分子标志物^[8]。国内外指南规范均认为携带 CDKN2A/B 纯合缺失的较低级别胶质瘤应被定义为恶性度最高的 4 级^[5,9]。但该分子改变在较低级别胶质瘤中发生率极低,系统的比较分析罕有报道。笔者通过 CGGA 数据库的大样本筛选 CDKN2A/B 纯合缺失和野生型患者,通过比较临床信息、分子病理、预后和功能通路,并通过新收集患者标本对细胞增殖和血管增生进行分析,系统地描述了 CDKN2A/B 纯合缺失型患者的特点,使临床医生进一步加深对该类肿瘤的理解。

CDKN2A/B 基因位于染色体 9p21,属于 INK4(Inhibitors of cyclin-dependent kinase 4)基因家族,该家族在调控细胞周期和抑制细胞增殖方面具有类似的生物学特性。目前该基因被发现编码 2 个细胞周期依赖激酶抑制蛋白,分别是 p16INK4a 和 p14ARF。p16INK4a 蛋白能够抑制细胞周期依赖蛋白 CDK4/6 与 Cyclin D 结合,从而调控细胞中 CDK4-pRB-E2F1 信号通路,最终在细胞周期 G1 期起到抑制作用。p14ARF 主要通过抑制 MDM2 泛素化降低 P53 蛋白来对细胞周期进行调控,MDM2 是一种泛素化连接酶,主要参与抑癌蛋白 P53 的降解^[8,10]。由此可见,CDKN2A 主要是通过对细胞周期的运转进行刹车式调控,从而抑制细胞增殖。但该基因一旦发生突变或缺失,丧失了对细胞周期的抑制作用,将导致肿瘤的发生及恶性程度的增加。CDKN2B 基因的位置毗邻 CDKN2A,它同样编码一细胞周期依赖激酶抑制蛋白,该蛋白能够与 CDK4/6 直接结合形成复合物,使 CDK4/6 失去活性,从而对细胞周期 G1 期起到负向调控作用,抑制细胞增殖^[11]。

该蛋白能够迅速被肿瘤生长因子 TGF- β 诱导表达,因此它能够抑制 TGF- β 导致的肿瘤细胞增殖^[12]。与 CDKN2A 一样,该基因的突变和缺失也丧失了抑制肿瘤作用。在胶质瘤中,CDKN2A/B 纯合缺失预示着患者更短的生存期,该缺失在较低级别星形细胞瘤中发生率 9%~48%^[13-15],国内报道约在 18%^[16]。然而笔者通过筛选 CGGA 数据库的较低级别胶质瘤 473 例,其中发生 CDKN2A/B 纯合缺失仅 34 例,占 7.2%。组织学病理证实的较低级别胶质瘤中 2 级患者中位生存期 13.3 年^[17],3 级少突胶质细胞瘤为 14 年^[18],预后最差的 3 级星形细胞瘤也在 5.6 年左右^[19]。然而携带 CDKN2A/B 缺失的较低级别胶质瘤患者的中位生存期仅 3~4 年^[13-16]。本研究的 34 例 CDKN2A/B 纯合缺失型患者的中位生存为 3.1 年,而中位无进展生存期仅 2.7 年,明显短于野生型患者,而且该趋势在 IDH 突变或野生型患者中结论一致。生存分析说明携带 CDKN2A/B 纯合缺失的肿瘤恶性更高,对治疗更加不敏感。另外,笔者的数据显示 CDKN2A/B 纯合缺失型患者年龄偏大,多是 3 级星形细胞瘤,且缺失更容易发生在 IDH 野生型患者,这些特点也预示缺失型患者的预后较差,结合缺失型标本中细胞增殖标志物 Ki-67 和血管标志物 CD31 的高表达也提示这类肿瘤恶性程度更高。

然而,尽管 CDKN2A/B 纯合缺失已成为患者预后更差、肿瘤恶性程度更高的一个重要分子标志物,但目前在胶质瘤领域针对该分子尚无有效的靶向药物报道。CDKN2A/B 是调控细胞周期的重要抑制基因^[20],能够调控细胞周期中许多重要基因。我们的功能和通路分析也显示该缺失明显影响一些参与细胞周期、DNA 复制及损伤修复等相关基因的表达。说明针对 CDKN2A/B 纯合缺失或其相关通路的靶向治疗有可能成为治疗靶点。目前针对其相关通路,如 CDK 通路已经发现了有效的药物,如核糖环肽(Ribociclib)在复发胶质母细胞瘤和弥漫内生型脑桥胶质瘤^[21-22],帕博西立布(Palbociclib)在胶质母细胞瘤和颅内转移瘤等相继被报道有一定疗效^[23-24]。但这些药物尚无可靠的临床试验数据支持其应用,希望不久的将来能够针对 CDKN2A/B 纯合缺失这类恶性程度较高的难治性肿瘤开发出有效的治疗方法和药物。

参 考 文 献

- [1] STUPP R, MASON WP, VAN DEN BENT MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [2] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(23): 2306-2316.
- [3] MILLER JJ, LOEBEL F, JURATLI TA, et al. Accelerated progression of IDH mutant glioma after first recurrence[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(5): 669-677.
- [4] BELL EH, ZHANG PX, SHAW EG, et al. Comprehensive genomic analysis in NRG oncology/RTOG 9802: a phase III trial of radiation versus radiation plus procarbazine, lomustine (CCNU), and vincristine in high-risk low-grade glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29): 3407-3417.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] NABORS LB, PORTNOW J, AHLUWALIA M, et al. Central nervous system cancers, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(11): 1537-1570.
- [8] FORTIN ENSIGN SP, JENKINS RB, GIANNINI C, et al. Translational significance of CDKN2A/B homozygous deletion in isocitrate dehydrogenase-mutant astrocytoma[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1): 28-36.
- [9] JIANG T, NAM DH, RAM Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 60-72.
- [10] ZHAO R, CHOI BY, LEE MH, et al. Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16^{INK4a}) in cancer[J]. *EBioMedicine*, 2016, 8: 30-39.
- [11] JENSEN MR, STOLTZE U, HANSEN TVO, et al. 9p21.3 microdeletion involving CDKN2A/2B in a young patient with multiple primary cancers and review of the literature[J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2022, 8(4): a006164.
- [12] WU QH, HE YG, LIU X, et al. Cancer stem cell-like cells-derived exosomal CDKN2B-AS1 stabilizes CDKN2B to promote the growth and metastasis of thyroid cancer via TGF- β 1/Smad2/3 signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 419(1): 113268.
- [13] REIS GF, PEKMEZCI M, HANSEN HM, et al. CDKN2A loss is associated with shortened overall survival in lower-grade (World Health Organization Grades II-III) astrocytomas[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74(5): 442-452.
- [14] APPAY R, DEHAIS C, MAURAGE 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] BUCKNER JC, SHAW EG, PUGH SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14): 1344-1355.

- [18] VAN DEN BENT MJ, BRANDES AA, TAPHOORN MJB, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(3): 344-350.
- [19] VAN DEN BENT MJ, TESILEANU CMS, WICK W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 813-823.
- [20] YUILE A, SATGUNASEELAN L, WEI JQ, et al. CDKN2A/B homozygous deletions in astrocytomas: a literature review[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(7): 5276-5292.
- [21] MILLER TW, TRAPHAGEN NA, LI J, et al. Tumor pharmacokinetics and pharmacodynamics of the CDK4/6 inhibitor ribociclib in patients with recurrent glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2019, 144(3): 563-572.
- [22] DEWIRE M, FULLER C, HUMMEL TR, et al. A phase I/II study of ribociclib following radiation therapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)[J]. *J Neurooncol*, 2020, 149(3): 511-522.
- [23] SEPÚLVEDA-SÁNCHEZ JM, GIL-GIL M, ALONSO-GARCÍA M, et al. Phase II trial of palbociclib in recurrent retinoblastoma-positive anaplastic oligodendroglioma: a study from the Spanish group for research in neuro-oncology (GEINO)[J]. *Target Oncol*, 2020, 15(5): 613-622.
- [24] BRASTIANOS PK, KIM AE, WANG N, et al. Palbociclib demonstrates intracranial activity in progressive brain metastases harboring cyclin-dependent kinase pathway alterations[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(5): 498-502.

责任编辑:王荣兵