

幕上高级别星形细胞瘤中 *IDH1* 基因突变及其与预后的关系*

谢飞, 汤俊佳, 王翔, 刘艳辉, 毛庆[△]

四川大学华西医院 神经外科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨高级别星形细胞瘤中异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase 1, *IDH1*) 基因突变及其与预后的关系, 为临床诊断及治疗提供理论依据。方法 提取 217 例幕上高级别星形细胞瘤手术石蜡切片标本 DNA, 采用 PCR 及直接测序分析 *IDH1* 突变情况; 比较 *IDH1* 基因突变型组与野生型组之间的临床特征差异; 对 *IDH1* 基因突变与患者生存时间关系用 Kaplan-Meier 生存曲线表示, 采用 COX 回归模型进行多因素分析。结果 *IDH1* 突变 43 例, 突变率 19.3%, 其中 WHO Ⅲ级发生 *IDH1* 突变 9 例, 突变率 24.3%, WHO Ⅳ级发生 *IDH1* 突变 34 例, 突变率 18.9%; WHO Ⅳ级原发性胶质母细胞瘤 (GBM) 突变组平均年龄 39.17 岁, 野生型组平均年龄 47.66 岁, 两组发病年龄比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); *IDH1* 突变组中位生存时间为 64 周, 野生型组中位生存时间为 50 周, 突变组与野生型组生存时间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.001$); Cox 风险比例模型表明, *IDH1* 是否突变、手术切除程度、术前 Karnofsky 评分以及术后是否放、化疗间的生存时间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 幕上高级别星形细胞瘤中可发生 *IDH1* 基因突变, 在原发性 GBM 患者中青年者易发生 *IDH1* 突变, *IDH1* 基因突变对患者生存时间有明显影响, 发生 *IDH1* 突变者预后较好, *IDH1* 突变是高级别星形细胞瘤预后的独立指标, 对判断高级别星形细胞瘤的预后有重要价值。

【关键词】 *IDH1* 突变 高级别星形细胞瘤 预后因素

Correlation Between *IDH1* Mutation and Prognosis in Supratentorial High-grade Astrocytomas XIE Fei, TANG Jun-jia, WANG Xiang, LIU Yan-hui, MAO Qing[△]. Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: qingmao2000@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To study the correlation between isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) mutation and prognosis in supratentorial high-grade astrocytomas. **Methods** There were 217 samples of supratentorial high-grade astrocytomas specimens collected for DNA extraction, *IDH1* mutation of each patient was determined by PCR and direct sequencing. The differences of clinical features were compared between mutant group and wild type group. The relationship between *IDH1* mutation and overall survival of the patients was studied with Kaplan-Meier survival curve, while multiple factors analysis was carried out by COX regression model. **Results** There were 43 (19.3%) *IDH1* mutations in 217 specimens, of which 9 (24.3%) in WHO grade Ⅲ, 34 (18.9%) in WHO grade Ⅳ. The mean age of primary glioblastoma multiforme (GBM) in mutant type group and wild type group were 39.17 and 47.66 years old respectively ($P < 0.05$). The median survival time was 64 weeks for the patients in *IDH1* mutation group and 50 weeks for those in wild type group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The median survival time was 51 weeks for the wild type group of WHO grade Ⅲ cases and 58 weeks for the mutant group of WHO grade Ⅳ cases ($P < 0.001$). COX multiple variable analysis showed that *IDH1* mutation, surgical resection, preoperative Karnofsky performance, radiotherapy and chemotherapy were statistically significant in prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** *IDH1* mutation can be found in supratentorial high-grade astrocytomas, the patients with *IDH1* mutation may have a better prognosis.

【Key words】 *IDH1* Mutation High-grade astrocytomas Prognosis

脑胶质瘤中以星形细胞瘤为最常见。高级别星形细胞瘤即 WHO 分级为 Ⅲ~Ⅳ 级的星形细胞瘤, 恶性程度高, 目前治疗主要采取以手术为主, 放、化

疗为辅的综合治疗, 但其平均生存时间不到 2 年, 预后极差^[1,2]。有研究认为分子水平的差异可能是导致不同级别胶质瘤预后不同的原因, 已经证实上皮生长因子受体 (EGFR)、O(6)-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT)、肿瘤基因 P53、抑癌基因 PTEN (gene of phosphate and tension homology

* 四川省科技支撑计划 (No. 2012SZ0152) 资助

[△] 通讯作者, E-mail: qingmao2000@yahoo.com.cn

deleted on chromosome ten)等基因改变与胶质瘤发生发展有密切关系^[3,4]。美国 Parsons 等^[5]学者于2008年首先发现在胶质瘤中存在异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)突变,随后大量研究证实 IDH1 突变与胶质瘤患者预后关系密切。在国内,对胶质瘤中 IDH1 基因突变的有关研究仅有零星报道,未见对胶质瘤中 IDH1 基因突变与胶质瘤预后关系的相关报道,为此我们对217例高级别星形细胞瘤患者中 IDH1 基因突变进行分析,并探讨其与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料及标本收集

收集2008年12月至2010年12月我科经手术治疗,并经病理确诊的星形细胞瘤Ⅲ-Ⅳ级患者的临床资料及石蜡切片标本,其中 WHO Ⅲ级37例,WHO Ⅳ级180例(按 WHO 2007年脑肿瘤分类分级标准进行分级),在 WHO Ⅳ级中原发性胶质母细胞瘤(GBM)158例,继发性22例,所有标本均由病理科医师提供。

1.2 IDH1 基因突变检测

1.2.1 引物设计与合成 根据文献报道^[6],设计引物为: IDH1 F: 5'-ACGGTCTTCAGAGAAGC-3', IDH1 R: 5'-GGTGTAGATACCAAAAGATAAG AAT-3',由华大基因公司合成。

1.2.2 DNA 提取及 PCR 反应 取3~8片胶质瘤石蜡包埋切片样本至1.5 mL 灭菌离心管,按试剂盒(FFP DNA Kit-OMEGA 公司)说明书提取基因组 DNA,用紫外分光光度计测量产物的纯度和浓度,-20℃冰箱内保存备用。

PCR 热循环参数为:94℃预变性4 min;然后94℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,进行40个循环,最后72℃再延伸10 min;PCR产物于15 g/L 琼脂糖凝胶中电泳,在紫外灯下观察并摄影。

1.2.3 IDH1 基因序列测定 测序由上海美吉生物医药科技有限公司进行通过 IDH1 直接测序,最后得到各胶质瘤样本的 IDH1 基因碱基序列,根据各碱基信号峰图判定是否存在突变。

1.3 随访

患者出院后每3个月门诊随访一次,未能门诊随访者采取电话随访方式,随访截止至2012年3月,以周为单位计算,生存时间计算从术后第一天开始计算,至死亡之日或随访结束,按照死亡和生存分

两类,随访时间为58~154周,平均随访时间为102.16周。

1.4 统计学方法

计量资料比较用 *t* 检验分析,率的比较使用卡方检验,生存分析使用 Kaplan-Meier (K-M) 法,生存时间用中位数表示,使用 log-rank 法比较 IDH1 突变组与野生型组的生存差异,多因素分析采用 COX 回归模型分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本临床资料

217例患者中男性134例,女性83例;年龄16~83岁,平均年龄(47.9±13.4)岁,>60岁者49例。其中,以头痛、恶心、呕吐等颅内高压为首发症状112例,以语言障碍为主要症状12例,以抽搐为首发症状的有51例,18例患者以肢体麻木为首发症状,14例患者以肢体活动障碍为首发症状,8例以幻嗅为首发症状,2例患者以意识障碍为首发症状。Karnofsky(KPS)功能状态评分<70分28例,≥70分189例。肿瘤组织手术全切180例,次全切37例;肿瘤组织累及深部如岛叶、基底节共42例;术后均经过放化、疗188例;WHO Ⅳ级原发性158例,继发性22例。

2.2 IDH1 基因突变及与临床病理特征的关系

IDH1 突变均为杂合子突变,位点为 R132 位点(R132H),密码突变为“CGT→CAT”(图1),217

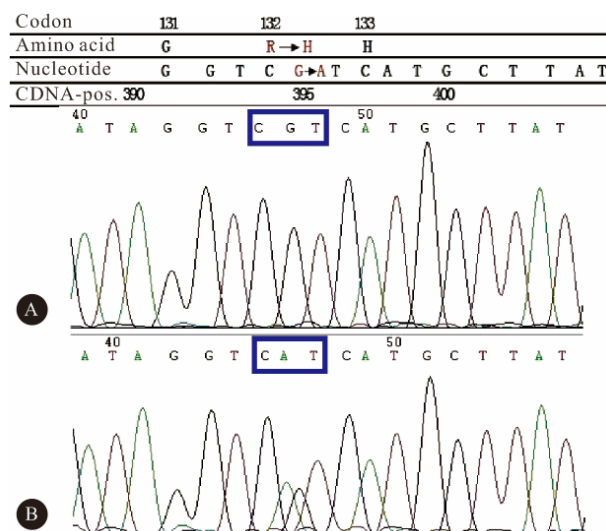


图1 IDH1 野生型与 R132H 突变型测序图

Fig 1 Sequencing of IDH1 wild type and R132H mutant type

A: Wild type; B: Mutant type

例标本中, *IDH1* 突变 43 例, *IDH1* 基因突变型与野生型患者临床特征的比较见表 1。在 217 例患者中, 有 *IDH1* 突变者平均年龄 47.44 岁, *IDH1* 基因野生型者平均年龄 48.02 岁, 年龄差异无统计学意义; 而在 WHO IV 级原发性 GBM 突变组平均年龄 39.17 岁, 野生型组平均年龄 47.66 岁, 两组发病年龄差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由表 1 可见, WHO IV 级原发性 GBM 突变率 (11.4%) 低于继发性突变率 (72.7%, $P < 0.05$); 年龄 < 60 岁组突变率 (13.9%) 明显高于 ≥ 60 岁组 ($P < 0.05$)。

表 1 *IDH1* 基因突变与高级别星形细胞瘤临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between *IDH1* mutation and clinic pathologic features in high-grade astrocytomas

Clinical variables	<i>n</i>	Mutant type [case (%)]	Wild type (case)	<i>P</i>
Tumor classification				
WHO III	37	9 (24.3)	28	0.450
WHO IV	180	34 (18.9)	146	
Age (yr.)				
≥ 60	49	8 (16.3)	41	0.547
< 60	168	35 (20.8)	133	
Sex				
Male	134	28 (20.9)	106	0.612
Female	83	15 (18.1)	68	
WHO IV				
Primary	158	18 (11.4)	140	0.000
Age ≥ 60 yr.	29	0 (0)	29	0.046
Age < 60 yr.	129	18 (13.9)	111	
Secondary	22	16 (72.7)	6	

2.3 生存时间分析

217 例患者中位生存时间为 51 周, *IDH1* 突变组中位生存时间为 64 周, 野生型组中位生存时间为 50 周, 突变型组与野生型组生存时间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 39.268$, $P < 0.001$), 见图 2。WHO

III 级野生型组中位生存时间 51 周, WHO IV 级 *IDH1* 突变组中位生存时间为 58 周, 野生型组中位生存 48 周, WHO IV 级突变组与 WHO III 级野生型组生存时间比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 17.953$, $P < 0.001$)。

2.4 影响患者预后的多因素分析

将患者随访结果设为应变量, *IDH1* 基因是否突变、病理分级、病变是否累计深部重要结构、手术切除程度、术前 KPS 评分、患者年龄分布范围、术后是否放化疗以及患者性别等设为自变量, 分析以上因素对于患者预后的影响, 结果 *IDH1* 是否突变、手术切除程度、术前 KPS 评分以及术后是否放、化疗患者生存时间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 在不同病理分级、病变是否累计深部重要结构、患者年龄分布范围间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

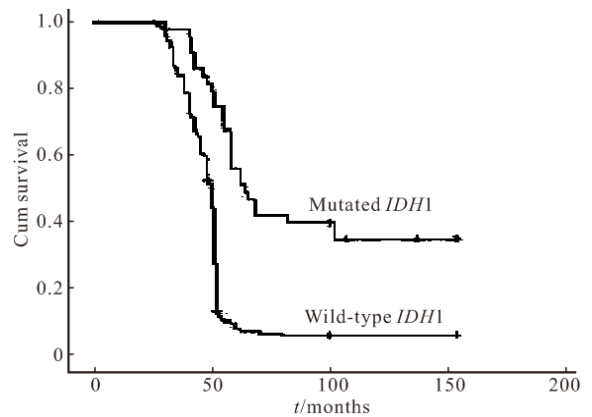


图 2 生存分析

Fig 2 Kaplan-meier survival analysis

Showed that patients carrying an *IDH1* mutation (dotted line) had significantly overall survival ($P = 0.000$, log-rank test)

表 2 Cox 比例风险回归结果

Table 2 COX multiple variable analysis showed *IDH1* mutation

Variable (assignment name)	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	Exp (<i>B</i>)	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
X1 (<i>IDH1</i> mutation)	-1.243	0.225	30.455	0.288	0.000	0.185-0.449
X2 (Pathological grade)	0.163	0.199	0.671	1.177	0.414	0.797-1.740
X3 (Tumor location)	0.710	0.458	2.402	2.034	0.121	0.829-4.991
X4 (Surgical resection)	0.997	0.488	4.002	2.656	0.045	1.020-6.915
X5 (Preoperative Kamofsky performance)	0.853	0.278	9.400	2.347	0.002	1.360-4.049
X6 (Age)	0.179	0.215	0.694	1.196	0.405	0.785-1.822
X7 (Radiotherapy and chemotherapy)	-1.777	0.237	56.374	0.169	0.000	0.106-0.269
X8 (Sexism)	0.022	0.156	0.019	1.022	0.890	0.752-1.388

3 讨论

IDH1 是三羧酸循环关键酶之一。人类基因组

有 5 种 *IDH* 基因分别编码 3 种 *IDH* 酶产物-*IDH1*、*IDH2*、*IDH3*^[7]。*IDH1* 基因位于人染色体 2q33.3 上, 其转录 mRNA 长度为 2339 bp, 含有

10 个外显子, 编码由 414 个氨基酸残基组成 *IDH1*, 定位于细胞浆和过氧化物酶体^[8]。Parsons 等^[5]学者在对人类多形性 GBM 全基因组整合性突变分析时, 首先发现胶质瘤中存在 *IDH1* 基因突变。大多数 *IDH1* 基因突变发生在 R132 位, *IDH2* 基因突变发生在 R172 位, 均是由于单个碱基的突变, 改变了氨基酸的编码, 其他部位很少发生, 在胶质瘤中同时发生 *IDH1* 和 *IDH2* 突变则未见报道, 相对 *IDH1* 基因突变, 胶质瘤中 *IDH2* 基因突变发生率很低^[9], 因此本研究仅针对 *IDH1* 基因突变进行分析。

3.1 *IDH1* 在高级别星形细胞瘤中突变情况

本研究发现 *IDH1* 在高级别星形细胞瘤中突变率为 19.3%, 其中 WHO Ⅲ级突变率为 24.3%, WHO Ⅳ级突变率为 18.9%, 而 Yan 等^[9]的报道 Ⅱ级和 Ⅲ级突变率在 70% 以上, 可能与本研究是以高级别星形细胞瘤为研究对象, 而未纳入 Ⅱ级病例和少突胶质细胞瘤有关。本研究发现 WHO Ⅳ级星形细胞瘤中原发性突变率 11.4%, 继发性突变率 72.7%, 这与国外报道基本一致^[10,11], 说明高级别星形瘤中存在 *IDH1* 基因突变, 继发性 GBM 中更易发生 *IDH1* 突变, 这种基因突变可能是胶质瘤向恶性发展、演变过程中一种较重要的分子事件。Parsons 等^[5]研究发现 GBM 患者的 *IDH1* 突变, 常见于低级别胶质瘤发展而来的继发性 GBM, 提出 *IDH1* 基因突变不仅出现在肿瘤晚期, 而且早期已经存在。

本研究发现, 217 例患者中男性 134 例, *IDH1* 突变 28 例, 突变率 20.9%, 女性 83 例, *IDH1* 突变 15 例, 突变率 18.1%。两组突变率的比较, 其差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可以认为高级别星形细胞瘤中男女之间 *IDH1* 突变率相同; 突变组平均年龄 47.44 岁, 野生型组平均年龄 48.02 岁, 两组发病年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 在 WHO Ⅳ级中 *IDH1* 突变组与野生型组年龄比较得到同样结果, 而 WHO Ⅳ级中原发性 GBM 突变组平均年龄 39.17 岁, 野生型组平均年龄 47.66 岁, 两组发病年龄比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 可以认为在原发性 GBM 中 *IDH1* 突变型患者的年龄较野生型患者明显年轻, 这与 Hartmann 等^[12]的研究结果相似。

3.2 *IDH1* 在高级别星形细胞瘤中突变与预后的关系

Sanson 等^[13]对 WHO Ⅲ级胶质瘤患者研究

发现, 伴 *IDH1* 突变的患者平均存活时间为 81.1 个月, 是野生型的 4 倍多 (19.4 月)。本研究中, *IDH1* 突变组中位生存时间 64 周, 明显长于野生型组 50 周, 两组生存时间比较差异具有统计学意义, 说明 *IDH1* 基因发生突变提示预后较好, 推测 *IDH1* 基因突变一方面促进了胶质瘤生成, 但另一方面抑制胶质瘤细胞的分化, 可能起抑癌基因的作用。而在急性髓系白血病 (AML) 患者中, *IDH1* 基因突变提示预后不良^[14], 与胶质瘤 *IDH1* 突变结果相反, 这说明肿瘤发生发展是多因素作用的结果, 因此在不同肿瘤中可能表现出不同的特点。

本研究发现, WHO Ⅳ级 *IDH1* 突变组中位生存时间为 58 周, WHO Ⅲ级野生型组中位生存时间 51 周, 两组生存时间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。按照 WHO2007 中枢神经系统肿瘤病理分级标准和既往对胶质瘤预后的经验判断, WHO Ⅳ级 GBM 患者比 WHO Ⅲ级间变性星形细胞瘤患者预后差, 而当存在 *IDH1* 突变时, GBM 患者预后却好于 WHO Ⅲ级野生型间变性星形细胞瘤患者, 因此说明根据传统 WHO 分级判断高级别星形细胞瘤预后可能存在不足, 应考虑肿瘤内部分子水平的特点, 肿瘤内 *IDH1* 突变分析对高级别星形细胞瘤中预后判断比传统 WHO 分级更有说服力, *IDH1* 突变可以作为预后判定的重要指标。在胶质瘤分类和分级中应该考虑 *IDH* 突变情况, 以便临床进行分层治疗和判断预后。

本研究将 *IDH1* 基因是否突变、病理分级、病变是否累计深部重要结构、手术切除范围、术前 KPS 评分、患者年龄分布范围、术后是否放化疗以及患者性别等纳入模型进行分析, 得出 *IDH1* 是否突变、手术切除程度、术前 KPS 及术后是否放化疗具有统计学意义。其中 *IDH1* 是否突变的 $\text{Exp}(B)$ 值 (相当于 OR 值) 为 0.288, 说明发生 *IDH1* 突变后, 死亡风险降低 ($P < 0.001$, 95% CI: 0.185 ~ 0.449), 因此 *IDH1* 基因突变是高级别星形细胞瘤的一项独立预后因素。

总之, 高级别星形瘤中存在 *IDH1* 基因突变, *IDH1* 突变者预后明显好于野生型, 检查高级别星形细胞瘤组织中 *IDH1* 是否突变有利于患者预后判断, 为药物治疗高级别星形细胞瘤提供了新的靶点与治疗方向, 为改善高级别星形细胞瘤预后带来希望。

参 考 文 献

- 1 Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med*, 2008; 359(5): 492-507. (下转第 192 页)

参 考 文 献

- 1 Zhu YJ, Liu SY, Wang H, *et al.* The prevalence of azoospermia factor microdeletion on the Y chromosome of Chinese infertile men detected by multi-analyte suspension array technology. *Asian J Androl*, 2008; 10(6): 873-881.
 - 2 Massart A, Lissens W, Tournaye H, *et al.* Genetic causes of spermatogenic failure. *Asian J Androl*, 2012; 14(10): 40-48.
 - 3 Balkan M, Tekes S, Gedik A. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening studies in infertile males with oligozoospermia and azoospermia in Southeast Turkey. *J Assist Reprod Genet*, 2008; 25(11-12): 559-565.
 - 4 Wang RX, Fu C, Yang YP, *et al.* Male infertility in China: laboratory finding for AZF microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile men from Northeastern China. *J Assist Reprod Genet*, 2010; 27(7): 391-396.
 - 5 Vutyavanich T, Piromlertamorn W, Sirirungsri W, *et al.* Frequency of Y chromosome microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile Thai men with oligozoospermia and azoospermia. *Asian J Androl*, 2007; 9(1): 68-75.
 - 6 Poonthai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J*, 2009; 50(4): 336-347.
 - 7 Cruger DG, Agerholm I, Byriel L, *et al.* Genetic analysis of males from intracytoplasmic sperm injection couples. *Clin Genet*, 2003; 64(3): 198-203.
 - 8 Crüger D, Toft B, Agerholm I, *et al.* Birth of a healthy girl after ICSI with ejaculated spermatozoa from a man with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod*, 2001; 16(9): 1909-1911.
 - 9 Krausz C, Forti G. Clinical aspects of male infertility. *Results Probl Cell Differ*, 2000; 28: 1-21.
 - 10 Peterlin B, Kunej T, Sinkovec J, *et al.* Screening for Y chromosome microdeletions in 226 Slovenian subfertile men. *Hum Reprod*, 2002; 17(1): 17-24.
 - 11 Yang Y, Zhang SZ, Peng LM, *et al.* Studies on molecular epidemiology of Y chromosome azoospermia factor microdeletions in Chinese patients with idiopathic azoospermia or severe oligozoospermia. *Chin J Med Genet*, 2003; 20(5): 385-389.
 - 12 于丛一, 庄广伦, 周灿权等. 男性不育患者Y染色体微缺失筛查方法的建立和初步应用. *中华医学遗传学杂志*, 2003; 20(4): 357-359.
 - 13 Paulo NC, Joao G, Carlos EP. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update*, 2010; 16(5): 525-542.
- (2012-07-20 收稿, 2012-11-12 修回)
编辑 吕 熙
-
- (上接第 187 页)
- 2 Quick A, Patel D, Hadziahmetovic M, *et al.* Current therapeutic paradigms in glioblastoma. *Rev Recent Clin Trials*, 2010; 5(1): 14-27.
 - 3 Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, *et al.* Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*, 2007; 21(21): 2683-2710.
 - 4 Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol*, 2007; 170(5): 1445-1453.
 - 5 Parsons DW, Jones S, Zhang X, *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008; 321(5897): 1807-1812.
 - 6 Horbinski C, Kelly L, Nikiforov YE, *et al.* Detection of IDH1 and IDH2 mutations by fluorescence melting curve analysis as a diagnostic tool for brain biopsies. *J Mol Diagn*, 2010; 12(4): 487-492.
 - 7 Winkler BS, De Santis N, Solomon F. Multiple NADPH-producing pathways control glutathione (GSH) content in retina. *Exp Eye Res*, 1986; 43(5): 829-847.
 - 8 Geisbrecht BV, Gould SJ. The human PICD gene encodes a cytoplasmic and peroxisomal NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase. *J Biol Chem*, 1999; 274(43): 30527-30533.
 - 9 Yan H, Parsons DW, Jin G. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, 2009; 360(8): 765-773.
 - 10 Balss J, Meyer J, Mueller W, *et al.* Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*, 2008; 116(6): 597-602.
 - 11 Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, *et al.* IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol*, 2009; 11(4): 341-347.
 - 12 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. *Acta Neuropathol*, 2010; 120(6): 707-718.
 - 13 Sanson M, Marie Y, Paris S, *et al.* Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol*, 2009; 27(25): 4150-4154.
 - 14 Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, *et al.* IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status. *Blood*, 2010; 116(25): 5486-5496.
- (2012-09-07 收稿, 2012-11-14 修回)
编辑 沈 进