

脑胶质瘤 DNA 甲基化临床意义及研究进展

姚盈盈 王雷明 滕梁红

【摘要】 脑胶质瘤存在特异性 CpG 岛甲基化表型(G-CIMP),与异柠檬酸脱氢酶(*IDH*)突变密切相关。经替莫唑胺治疗的胶质瘤复发时存在一种超突变, O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(*MGMT*)启动子甲基化水平有助于预测超突变风险,从而为临床决策提供依据。全基因组 DNA 甲基化分析业已成为中枢神经系统肿瘤分类的有效辅助方法,本文综述 DNA 甲基化分析在胶质瘤中的研究进展,并探讨其临床意义。

【关键词】 神经胶质瘤; 异柠檬酸脱氢酶; 突变; DNA 甲基化; 综述

Clinical significance and research progress of DNA methylation in glioma

YAO Ying-ying, WANG Lei-ming, TENG Liang-hong

Department of Pathology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: TENG Liang-hong (Email: tenglh2012@163.com)

【Abstract】 Glioma has a specific CpG island methylator phenotype (G-CIMP), which is closely related to isocitrate dehydrogenase (*IDH*) mutation. A hypermutation is present at recurrence in temozolomide-treated gliomas, and O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*) promoter methylation levels can help predict the risk of hypermutation to inform clinical decision. Whole genome DNA methylation analysis has become an effective auxiliary method for the classification of central nervous system tumors. This article reviews the research progress of DNA methylation analysis in glioma and discusses its clinical significance.

【Key words】 Glioma; Isocitrate dehydrogenase; Mutation; DNA methylation; Review

This study was supported by Beijing Hospitals Management Center Clinical Medicine Development Special Project: "Sail" Plan (No. ZYLX202113), and Beijing - Tianjin - Hebei Special Project [No. 19JCZDJC64900 (Z)].

Conflicts of interest: none declared

表观遗传学改变系指非基因序列改变所导致的基因表达变化,通过调控基因转录或翻译水平以影响其功能和特性,主要包括 DNA 甲基化/乙酰化/磷酸化、组蛋白修饰、染色体重塑和非编码 RNA 调控等,其中, DNA 甲基化作为常见表观遗传修饰现象,其异常可导致某些基因沉默,是恶性肿瘤研究最多的表观遗传学改变之一^[1]。本文综述 DNA 甲基化在脑胶质瘤中研究进展,并探讨其临床意义。

一、特异性 DNA 甲基化

胶质瘤是成人最常见的原发性脑肿瘤之一,其传统分类主要基于组织学特征,但越来越多的证据表明,分子特征对其预后具有更重要的意义,因此,2016 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版综合形态学和分子遗传学信息进行整合诊断^[2]。DNA 甲基化是一种表观遗传修饰现象,将甲基基团共价添加至胞嘧啶环的第 5 位碳原子上形成 5-甲基胞嘧啶(5-mC),其主要位点为 CpG 二核苷酸, DNA 甲基转移酶(DNMT)在这一过程中发挥重要作用^[3]。人类基因组富含 CpG 的 DNA 区域称为 CpG 岛(CGI),通常位于基因上游调控区的启动子区。胶质瘤呈 DNA 高甲基化(hypermethylation),特别是启动子区 DNA 甲基化致基因沉默,导致抑癌基因失活,是胶质瘤发生的重

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.09.013

基金项目:北京市医院管理中心临床医学发展专项——扬帆计划(项目编号:ZYLX202113);京津冀专项项目[项目编号:19JCZDJC64900(Z)]

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院病理科

通讯作者:滕梁红,Email:tenglh2012@163.com

要分子机制之一^[4]。

1. CpG 岛甲基化表型 1999 年, Toyota 等^[5]首次描述一种结直肠癌亚型,即以全基因组 CpG 岛高甲基化为特征的 CpG 岛甲基化表型(CIMP)。后续研究发现该表型可见于多种肿瘤类型,且各有其独特的病理学和分子特征,其中发生于胶质瘤者称为胶质瘤 CpG 岛甲基化表型(G-CIMP),由 Noushmehr 等^[6]于 2010 年首先在胶质母细胞瘤(GBM)中描述,并在低级别胶质瘤中进一步验证,他们在肿瘤基因组学图谱计划(TCGA)数据库中分析 272 个胶质母细胞瘤全基因组启动子区 DNA 甲基化特点,发现其中 1 个 DNA 甲基化簇具有高度特异性 DNA 甲基化谱,且该胶质母细胞瘤亚型的部分位点表现出与 Toyota 等^[5]描述的结直肠癌 CIMP 亚型相似的甲基化变化,故命名为 G-CIMP,并在非 TCGA 数据库来源的胶质母细胞瘤和低级别胶质瘤中验证 G-CIMP 的存在;同时提出,G-CIMP 是由 7 个高甲基化位点(ANKRD43、HFE、MAL、LGALS3、FAS-1、FAS-2 和 RHO-F)和 1 个低甲基化位点(DOCK5)组成的表观遗传学标志物组,这 8 个位点中至少有 6 个为 DOCK5 DNA 低甲基化和(或)其他高甲基化位点的组合,即认为该样本存在 G-CIMP^[6]。Malta 等^[7]研究发现,G-CIMP 在低级别胶质瘤中更加常见,且存在 G-CIMP 的患者更年轻、生存率更高。

2. G-CIMP 与异柠檬酸脱氢酶突变 成人胶质瘤 G-CIMP 表型与异柠檬酸脱氢酶(*IDH*)突变密切相关^[8],突变的 *IDH* 可以催化 α -酮戊二酸(α -KG)生成 2-羟基戊二酸(2-HG),二者结构相似,2-HG 竞争性抑制 α -KG,并且抑制依赖 α -KG 的 DNA 去甲基化酶——10-11-易位-甲基胞嘧啶双加氧酶(TET)活性,导致基因组高甲基化。*IDH* 突变型胶质瘤均存在 G-CIMP^[9]。Ceccarelli 等^[10]对 1122 例低级别和高级别胶质瘤患者进行多平台基因组分析,根据 *IDH* 突变和 1p/19q 共缺失状态细化分类,并且根据全基因组 DNA 甲基化程度将 *IDH* 突变型胶质瘤分为联合缺失型(codel),包括 *IDH* 突变且 1p/19q 共缺失(*IDH*-mutant-codel)低级别胶质瘤,以及未联合缺失型(non-codel),包括 *IDH* 突变且 1p/19q 未共缺失(*IDH*-mutant-non-codel)低级别胶质瘤和胶质母细胞瘤。其中,未联合缺失型又分为 G-CIMP-low 亚型和 G-CIMP-high 亚型两个独立亚型,G-CIMP-low 亚型 DNA 甲基化水平较低且预后较差、G-CIMP-high 亚型 DNA 甲基化水平较高且总生存期(OS)较长,而且

低级别胶质瘤中 G-CIMP-high 亚型比例高于胶质母细胞瘤^[6]。de Souza 等^[11]研究发现,许多 *IDH* 突变的 G-CIMP-high 低级别胶质瘤患者肿瘤复发时仍保留正常组织样甲基化表型,但有少部分患者首次复发即进展为更具侵袭性的 G-CIMP-low 亚型;*IDH* 突变的 G-CIMP-low 胶质瘤复发时通常呈 WHO IV 级,但并非所有 WHO IV 级胶质瘤均为 G-CIMP-low 亚型。Nomura 等^[12]对比分析原发性低级别胶质瘤和复发性胶质瘤(大多数复发肿瘤呈恶性进展)的全基因组 DNA 甲基化谱结果,发现近 50% 的低级别胶质瘤进展而来的 *IDH* 突变型胶质母细胞瘤在原发肿瘤 DNA 甲基化基因组区表现出部分特征性去甲基化,且这些区域均存在 G-CIMP 表型,尽管其作用机制尚不明确,但为解释低级别胶质瘤的恶性进展提供新的思路。

二、DNA 甲基化相关治疗

1. 替莫唑胺与 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶启动子甲基化 替莫唑胺是胶质瘤一线化疗药物,可诱导肿瘤细胞 DNA 甲基化,促进 O⁶-和 N⁷-甲基鸟嘌呤形成,阻止 DNA 合成和修复,抑制肿瘤生长^[13]。O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(*MGMT*)启动子甲基化亦可降低 DNA 修复作用,从而对替莫唑胺更敏感。因此认为,胶质瘤 *MGMT* 启动子甲基化水平可以预测替莫唑胺疗效^[14]。近年研究显示,胶质瘤复发时存在一种超突变,其特点为富集非 CpG 位点的 G:C>A:T^[15-17]。Johnson 等^[17]在 10 例接受替莫唑胺治疗的原发性胶质瘤患者中发现 6 例复发时发生超突变,其每百万碱基突变数较原发性胶质瘤及其他非超突变的复发性胶质瘤高数倍甚至数百倍,且 97% 为 C>T/G>A,主要发生于 CpC 和 CpT 二核苷酸,故推测可能是替莫唑胺诱导所致。Touat 等^[15]认为,超突变在原发性胶质瘤中很少见,且主要发生于复发性胶质瘤特别是烷化剂治疗后。Mathur 等^[16]在复发性低级别胶质瘤患者中发现,超突变复发患者原发肿瘤 *MGMT* 启动子甲基化水平显著高于非超突变患者,且经替莫唑胺治疗的患者 *MGMT* 启动子甲基化水平降低、甲基化水平较低的患者替莫唑胺耐药性增加,因此推测 *MGMT* 启动子甲基化水平有助于预测替莫唑胺诱导的超突变风险,从而为临床决策提供依据。然而,替莫唑胺导致超突变的作用机制尚不明确。有学者认为,超突变的发生与错配修复(MMR)缺陷相关,经替莫唑胺治疗的胶质瘤在缺乏 *MGMT* 的情况下产生的碱基错配可激

活错配修复途径,若发生错配修复缺陷则获得对碱基错配的耐受性,使细胞存活并发生超突变,此种情况下未修复的 DNA 损伤不再导致细胞死亡,从而对替莫唑胺产生耐药性^[15,18]。超突变的复发性胶质瘤具有独特的分子亚型,治疗方法亦与非超突变的胶质瘤不同^[18]。Aslan 等^[19]发现,超突变的胶质瘤对免疫检查点抑制剂(ICIs)细胞程序性死亡蛋白 1(PD1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)的反应存在较强异质性。该项研究给胶质瘤的免疫治疗提供重要思路,但仍有诸多问题需要明确。

2. 其他治疗 洛莫司汀为亚硝基脲类烷基化剂,是 *IDH* 突变型低级别胶质瘤 PCV 方案(甲基苄肼、洛莫司汀、长春新碱)的关键组成部分,也可用于复发性胶质母细胞瘤的治疗。一项 III 期临床试验(CeTeG/NOA-09)显示,与替莫唑胺标准治疗相比,洛莫司汀联合替莫唑胺可以提高 *MGMT* 启动子甲基化的新发胶质母细胞瘤患者生存率^[20]。亦有回顾性研究证实,肿瘤治疗电场(TTFs)、洛莫司汀和替莫唑胺三联治疗 *MGMT* 启动子甲基化的新发胶质母细胞瘤安全、可行,并有可能延长患者生存期^[21]。贝伐单抗对于新发和复发性胶质母细胞瘤均有较大临床获益,但联合洛莫司汀治疗,虽可在一定程度上延长复发性胶质母细胞瘤患者的无进展生存期(PFS),但无法显著延长总生存期^[22]。PD1 抑制剂在肺癌等肿瘤中的应用较广泛,但对胶质母细胞瘤的疗效仍存争议,Heynckes 等^[23]的 III 期临床试验并未显示出 PD1 抑制剂纳武单抗联合替莫唑胺对 *MGMT* 启动子甲基化的新发胶质母细胞瘤有效;而 Schaller 等^[24]则认为,纳武单抗可以改变胶质母细胞瘤的肿瘤微环境(TME),并有部分患者获得超过 2 年的无进展生存期,其潜在应用价值值得关注。

三、基于 DNA 甲基化的胶质瘤分类

传统的胶质瘤分类主要基于组织学形态特征,近年基于分子病理学的分子分型逐渐受到重视,并成为胶质瘤精准诊疗的基础。2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)进一步推进分子诊断在中枢神经系统肿瘤分类中的作用^[25-26]。目前,全基因组 DNA 甲基化分析已成为中枢神经系统肿瘤分类的有效辅助方法,尤其是对罕见的肿瘤类型和亚型,且该技术稳定、可重复,同时适用于新鲜冷冻肿瘤标本和甲醛溶液固定的石蜡包埋肿瘤标本^[27]。DNA 甲基化谱亦是中枢神经系统肿瘤分类

的重要方法,可根据临床表型分为相应亚组,在遇到诊断差异(如组织学难以分型)时便于综合诊断。第五版分类增加了许多基于 DNA 甲基化分析的肿瘤类型和亚型(如伴有毛细胞特征的高级别星形细胞瘤、黏液样胶质神经元肿瘤等)。尽管因最佳检测方法的不确定性及其用于诊断的作用较局限,目前尚无法将 DNA 甲基化分析作为日常工作中普遍应用的检测手段,但甲基化数据可提供基因融合、基因扩增、+7/-10 拷贝数变异、纯合缺失等信息^[28]。例如,如果 *IDH* 野生型弥漫性星形细胞瘤检测到 *TERT* 启动子突变、*EGFR* 基因扩增和 +7/-10 拷贝数变异,即使组织学表现为低级别胶质瘤,其生物学行为也相当于 *IDH* 野生型胶质母细胞瘤^[25,29]。

2012 年, Fernandez 等^[30]通过分析总结 1628 个组织样本(包括 424 个正常组织、1054 个肿瘤样本和 150 个非肿瘤样本)的 DNA 甲基化数据发现, DNA 甲基化模式与组织学类型相关,不同肿瘤类型有其独特的 DNA 甲基化谱。全基因组 DNA 甲基化差异业已用于肿瘤细胞来源的确定以及多种非中枢神经系统肿瘤的分类。既往有学者通过 DNA 甲基化分析对髓母细胞瘤、室管膜瘤和毛细胞型星形细胞瘤(PA)进行甲基化分型^[31]。2018 年, Capper 等^[32]纳入近 3000 个肿瘤样本的 DNA 甲基化数据,几乎覆盖 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版中全部类型;他们进一步以部分间充质肿瘤、黑色素瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、浆细胞瘤、垂体腺瘤和正常脑组织作为对照,对比分析中枢神经系统肿瘤与其他肿瘤和正常脑组织的 DNA 甲基化差异,通过机器学习(ML)算法共获得 82 个中枢神经系统肿瘤样本以及 9 个对照样本的 DNA 甲基化特征,并研发出一种人工智能(AI)决策系统;随后他们又前瞻性分析 1104 个中枢神经系统肿瘤样本,对比传统组织病理学与人工智能决策系统的诊断一致性,发现约 12.59%(139/1104)的样本二者诊断不一致,其中绝大多数(92.81%, 129/139)人工智能决策系统诊断正确,仅 0.91%(10/1104)的样本无法经人工智能决策系统分类。基于这一开放平台,2021 年 Suwala 等^[33]对确诊或疑似存在遗传性错配修复缺陷的 *IDH* 突变型星形细胞瘤的 DNA 甲基化谱进行分析,发现此类患者形成一个单独的 DNA 甲基化簇,与 *IDH* 突变型星形细胞瘤的 DNA 甲基化簇相邻但并不重叠,提示原发性错配修复缺陷型 *IDH* 突变型星形细胞瘤(PMMRDIA)是新的具有

独特 DNA 甲基化特征的 *IDH* 突变型胶质瘤, 通常发生于青少年, 预后较差; 同年 Ferreyra Vega 等^[34] 分析弥漫性低级别胶质瘤的 DNA 甲基化谱, 发现该项技术所提供的诊断和预测结果与 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版具有较好的一致性, 并可检测出传统方法易错误分类的罕见肿瘤, 因此认为该项技术可以作为一种有效的常规胶质瘤分类方法。尽管全基因组 DNA 甲基化分析为胶质瘤分类提供了一种有效的辅助方法, 但其在同种肿瘤内的异质性程度尚不确定。胶质母细胞瘤 DNA 甲基化存在异质性, 主要发生于非保守区域且不改变该区域内特定的 CpG 位点^[35]。Verburg 等^[28] 认为, 弥漫性胶质瘤的 DNA 甲基化谱相对一致, 尽管存在一定的异质性, 但需考虑是否为肿瘤纯度 (即肿瘤细胞/包括免疫细胞在内的非肿瘤细胞比值) 差异所致。

四、基于 DNA 甲基化的液体活检

DNA 甲基化分析除应用于肿瘤实体外, 还可用于体液检测。颅内肿瘤的确诊依赖侵入性手术获得的组织标本, 而非侵入性诊断方法可为患者提供避免手术和减轻不必要风险的机会。血液标本中采集的循环肿瘤 DNA (ctDNA) 甲基化谱高度特异, 可准确区分具有共同起源细胞系的原发性颅内肿瘤^[36]。血-脑屏障的存在使颅内肿瘤血浆 ctDNA 含量较低, 因此脑脊液检测可能是更敏感的方法。Li 等^[37] 通过分析髓母细胞瘤患者脑脊液 ctDNA, 识别出 6598 个 CpG 标记位点, 这些 CpG 标记的甲基化水平可以诊断髓母细胞瘤并分型。肿瘤细胞分泌的细胞外囊泡 (EV) 是局部和远处肿瘤微环境中肿瘤细胞与基质细胞间通讯的关键介质^[38]。Maire 等^[39] 认为, 细胞外囊泡 DNA 检测具有较高的准确性, 其 DNA 甲基化分析可以准确识别胶质瘤亚型以及判断 *MGMT* 启动子甲基化水平。基于 DNA 甲基化的液体活检对于胶质瘤而言具有潜在临床价值, 不仅可以早期筛查、诊断、提供预后信息, 而且可以为治疗期间监测效应时间和肿瘤进展提供可能性, 尚待更多研究判断其价值^[40]。

晚近 10 年, 随着对中枢神经系统肿瘤 DNA 甲基化研究的不断深入, 我们认识到 DNA 甲基化与脑胶质瘤的诊断、治疗及预后密切相关。由于胶质瘤发生机制的复杂性, 甲基化相关药物的临床运用较为局限, 与其他药物或其他治疗方法 (如肿瘤治疗电场) 联合应用可能是未来研究的方向。此外, 基

于 DNA 甲基化的液体活检, 也有望作为一种非侵入性且高灵敏度的检测手段, 广泛应用于胶质瘤的早期筛查。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Dor Y, Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine[J]. *Lancet*, 2018, 392:777-786.
- [2] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:803-820.
- [3] Gujar H, Weisenberger DJ, Liang G. The roles of human DNA methyltransferases and their isoforms in shaping the epigenome[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10:172.
- [4] Aoki K, Natsume A. Overview of DNA methylation in adult diffuse gliomas[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2019, 36:84-91.
- [5] Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:8681-8686.
- [6] Nouchmeh H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, Pan F, Pelloski CE, Sulman EP, Bhat KP, Verhaak RG, Hoadley KA, Hayes DN, Perou CM, Schmidt HK, Ding L, Wilson RK, Van Den Berg D, Shen H, Bengtsson H, Neuvial P, Cope LM, Buckley J, Herman JG, Baylin SB, Laird PW, Aldape K; Cancer Genome Atlas Research Network. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17:510-522.
- [7] Malta TM, de Souza CF, Sabedot TS, Silva TC, Mosella MS, Kalkanis SN, Snyder J, Castro AVB, Nouchmeh H. Glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP): biological and clinical implications[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20:608-620.
- [8] Ruiz-Rodado V, Malta TM, Seki T, Lita A, Dowdy T, Celiku O, Cavazos-Saldana A, Li A, Liu Y, Han S, Zhang W, Song H, Davis D, Lee S, Trepel JB, Sabedot TS, Munasinghe J, Yang C, Herold-Mende C, Gilbert MR, Cherukuri MK, Nouchmeh H, Larion M. Metabolic reprogramming associated with aggressiveness occurs in the G-CIMP-high molecular subtypes of *IDH1*mut lower grade gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22:480-492.
- [9] Laird PW. How epigenomics broke the mold: an interview with Peter W Laird[J]. *Epigenomics*, 2022, 14:303-308.
- [10] Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, Salama SR, Murray BA, Morozova O, Newton Y, Radenbaugh A, Pagnotta SM, Anjum S, Wang J, Manyam G, Zoppoli P, Ling S, Rao AA, Grifford M, Cherniack AD, Zhang H, Poisson L, Carlotti CG Jr, Tirapelli DP, Rao A, Mikkelsen T, Lau CC, Yung WK, Rabadan R, Huse J, Brat DJ, Lehman NL, Barnholtz-Sloan JS, Zheng S, Hess K, Rao G, Meyerson M, Beroukhim R, Cooper L, Akbani R, Wrensch M, Haussler D, Aldape KD, Laird PW, Gutmann DH, Nouchmeh H, Iavarone A, Verhaak RG; TCGA Research Network. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma[J]. *Cell*, 2016, 164:550-563.
- [11] de Souza CF, Sabedot TS, Malta TM, Stetson L, Morozova O, Sokolov A, Laird PW, Wiznerowicz M, Iavarone A, Snyder J, deCarvalho A, Sanborn Z, McDonald KL, Friedman WA, Tirapelli D, Poisson L, Mikkelsen T, Carlotti CG Jr, Kalkanis S, Zenklusen J, Salama SR, Barnholtz-Sloan JS, Nouchmeh H. A

- distinct DNA methylation shift in a subset of glioma CpG island methylator phenotypes during tumor recurrence [J]. *Cell Rep*, 2018, 23:637-651.
- [12] Nomura M, Saito K, Aihara K, Nagae G, Yamamoto S, Tatsuno K, Ueda H, Fukuda S, Umeda T, Tanaka S, Takayanagi S, Otani R, Nejo T, Hana T, Takahashi S, Kitagawa Y, Omata M, Higuchi F, Nakamura T, Muragaki Y, Narita Y, Nagane M, Nishikawa R, Ueki K, Saito N, Aburatani H, Mukasa A. DNA demethylation is associated with malignant progression of lower-grade gliomas[J]. *Sci Rep*, 2019, 9:1903.
- [13] Tomar MS, Kumar A, Srivastava C, Shrivastava A. Elucidating the mechanisms of Temozolomide resistance in gliomas and the strategies to overcome the resistance[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876:188616.
- [14] Mansouri A, Hachem LD, Mansouri S, Nassiri F, Laperriere NJ, Xia D, Lindeman NI, Wen PY, Chakravarti A, Mehta MP, Hegi ME, Stupp R, Aldape KD, Zadeh G. MGMT promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma: refining the approach based on emerging evidence and current challenges[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21:167-178.
- [15] Touat M, Li YY, Boynton AN, Spurr LF, Iorgulescu JB, Bohrsen CL, Cortes-Ciriano I, Birzu C, Geduldig JE, Pelton K, Lim-Fat MJ, Pal S, Ferrer-Luna R, Ramkissoon SH, Dubois F, Bellamy C, Currimjee N, Bonardi J, Qian K, Ho P, Malinowski S, Taquet L, Jones RE, Shetty A, Chow KH, Sharaf R, Pavlick D, Albacker LA, Younan N, Baldini C, Verreault M, Giry M, Guilleum E, Ammari S, Beuvon F, Mokhtari K, Alentorn A, Dehais C, Houillier C, Laigle-Donadey F, Psimaras D, Lee EQ, Nayak L, McFaline - Figueroa JR, Carpentier A, Cornu P, Capelle L, Mathon B, Barnholtz-Sloan JS, Chakravarti A, Bi WL, Chiocca EA, Fehnel KP, Alexandrescu S, Chi SN, Haas-Kogan D, Batchelor TT, Frampton GM, Alexander BM, Huang RY, Ligon AH, Coulet F, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Meredith DM, Santagata S, Duval A, Sanson M, Cherniack AD, Wen PY, Reardon DA, Marabelle A, Park PJ, Idhah A, Beroukhi R, Bandopadhyay P, Bielle F, Ligon KL. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas [J]. *Nature*, 2020, 580:517-523.
- [16] Mathur R, Zhang Y, Grimmer MR, Hong C, Zhang M, Bollam S, Petrecca K, Clarke J, Berger MS, Phillips JJ, Oberheim-Bush NA, Molinaro AM, Chang SM, Costello JF. MGMT promoter methylation level in newly diagnosed low-grade glioma is a predictor of hypermutation at recurrence [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22:1580-1590.
- [17] Johnson BE, Mazar T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJM, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma[J]. *Science*, 2014, 343:189-193.
- [18] Daniel P, Sabri S, Chaddad A, Meehan B, Jean-Claude B, Rak J, Abdulkarim BS. Temozolomide induced hypermutation in glioma: evolutionary mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:41.
- [19] Aslan K, Turco V, Blobner J, Sonner JK, Liuzzi AR, Núñez NG, De Feo D, Kickingereder P, Fischer M, Green E, Sadik A, Friedrich M, Sanghvi K, Kilian M, Cichon F, Wolf L, Jähne K, von Landenberg A, Bunse L, Sahn F, Schrimpf D, Meyer J, Alexander A, Brugnara G, Röth R, Pfeleiderer K, Niesler B, von Deimling A, Opitz C, Breckwoldt MO, Heiland S, Bendzus M, Wick W, Becher B, Platten M. Heterogeneity of response to immune checkpoint blockade in hypermutated experimental gliomas[J]. *Nat Commun*, 2020, 11:931.
- [20] Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, Hau P, Kortmann RD, Krex D, Grauer O, Goldbrunner R, Schnell O, Bähr O, Uhl M, Seidel C, Tabatabai G, Kowalski T, Ringel F, Schmidt - Graf F, Suchorska B, Brehmer S, Weyerbrock A, Renovanz M, Bullinger L, Galldiks N, Vajkoczy P, Misch M, Vatter H, Stuplich M, Schäfer N, Kebir S, Weller J, Schaub C, Stummer W, Tonn JC, Simon M, Keil VC, Nelles M, Urbach H, Coenen M, Wick W, Weller M, Fimmers R, Schmid M, Hattingen E, Pietsch T, Coch C, Glas M; Neurooncology Working Group of the German Cancer Society. Lomustine - temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA - 09): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393:678-688.
- [21] Lazaridis L, Schäfer N, Teuber-Hanselmann S, Blau T, Schmidt T, Oster C, Weller J, Tzaridis T, Pierscianek D, Keyvani K, Kleinschnitz C, Stuschke M, Scheffler B, Deuschl C, Sure U, Herrlinger U, Kebir S, Glas M. Tumour Treating Fields (TTFields) in combination with lomustine and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146:787-792.
- [22] Wick W, Gorlia T, Bendzus M, Taphoorn M, Sahn F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idhah A, Campone M, Clement PM, Stupp R, Fabbro M, Le Rhun E, Dubois F, Weller M, von Deimling A, Golinopoulos V, Bromberg JC, Platten M, Klein M, van den Bent MJ. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377:1954-1963.
- [23] Heynckes S, Daka K, Franco P, Gaebelin A, Frenking JH, Doria-Medina R, Mader I, Delev D, Schnell O, Heiland DH. Crosslink between Temozolomide and PD - L1 immune-checkpoint inhibition in glioblastoma multiforme [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19:117.
- [24] Schalper KA, Rodriguez-Ruiz ME, Diez-Valle R, López-Janeiro A, Porciuncula A, Idoate MA, Inogés S, de Andrea C, López-Diaz de Cerio A, Tejada S, Berraondo P, Villarroel-Espindola F, Choi J, Gúrpide A, Giraldez M, Goicoechea I, Gallego Perez-Larraya J, Sanmamed MF, Perez - Gracia JL, Melero I. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma [J]. *Nat Med*, 2019, 25:470-476.
- [25] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1231-1251.
- [26] Yang XJ, Yin HF, Li Z, Yu SZ. Chinese version of simplified table of 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) and translational interpretations[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:746-750.[杨学军, 尹洪芳, 李智, 于士柱. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)简表中译版及说明[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:746-750.]
- [27] Kling T, Wenger A, Beck S, Carén H. Validation of the MethylationEPIC BeadChip for fresh-frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tumours[J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9:33.
- [28] Verburg N, Barthel FP, Anderson KJ, Johnson KC, Koopman T, Yaqub MM, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Barkhof F, Pouwels PJW, Reijneveld JC, Rozemuller AJM, Beliën JAM, Boellaard

- R, Taylor MD, Das S, Costello JF, Vandertop WP, Wesseling P, de Witt Hamer PC, Verhaak RGW. Spatial concordance of DNA methylation classification in diffuse glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:2054-2065.
- [29] Li Z. Introduction of newly identified tumor types in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:769-782.[李智. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)新增肿瘤介绍[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:769-782.]
- [30] Fernandez AF, Assenov Y, Martin-Subero JI, Balint B, Siebert R, Taniguchi H, Yamamoto H, Hidalgo M, Tan AC, Galm O, Ferrer I, Sanchez - Cespedes M, Villanueva A, Carmona J, Sanchez-Mut JV, Berdasco M, Moreno V, Capella G, Monk D, Ballestar E, Ropero S, Martinez R, Sanchez-Carbayo M, Prosper F, Agirre X, Fraga MF, Graña O, Perez-Jurado L, Mora J, Puig S, Prat J, Badimon L, Puca AA, Meltzer SJ, Lengauer T, Bridgewater J, Bock C, Esteller M. A DNA methylation fingerprint of 1628 human samples[J]. *Genome Res*, 2012, 22:407-419.
- [31] Kristensen BW, Priesterbach - Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30:1265-1278.
- [32] Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE, Kratz A, Wefers AK, Huang K, Pajtler KW, Schweizer L, Stichel D, Olar A, Engel NW, Lindenberg K, Harter PN, Braczynski AK, Plate KH, Dohmen H, Garvalov BK, Coras R, Hölsken A, Hewer E, Bewerunge - Hudler M, Schick M, Fischer R, Beschorner R, Schittenhelm J, Staszewski O, Wani K, Varlet P, Pages M, Temming P, Lohmann D, Selt F, Witt H, Milde T, Witt O, Aronica E, Giangaspero F, Rushing E, Scheurlen W, Geisenberger C, Rodriguez FJ, Becker A, Preusser M, Haberler C, Bjerkvig R, Cryan J, Farrell M, Deckert M, Hench J, Frank S, Serrano J, Kannan K, Tsirigos A, Brück W, Hofer S, Brehmer S, Seiz - Rosenhagen M, Hänggi D, Hans V, Rozsnoki S, Hansford JR, Kohlhof P, Kristensen BW, Lechner M, Lopes B, Mawrin C, Ketter R, Kulozik A, Khatib Z, Heppner F, Koch A, Jouvét A, Keohane C, Mühleisen H, Mueller W, Pohl U, Prinz M, Benner A, Zapatka M, Gottardo NG, Driever PH, Kramm CM, Müller HL, Rutkowski S, von Hoff K, Frühwald MC, Gnekow A, Fleischhack G, Tippelt S, Calaminus G, Monoranu CM, Perry A, Jones C, Jacques TS, Radlwimmer B, Gessi M, Pietsch T, Schramm J, Schackert G, Westphal M, Reifenberger G, Wesseling P, Weller M, Collins VP, Blümcke I, Bendszus M, Debus J, Huang A, Jabado N, Northcott PA, Paulus W, Gajjar A, Robinson GW, Taylor MD, Jaunmuktane Z, Ryzhova M, Platten M, Unterberg A, Wick W, Karajannis MA, Mittelbronn M, Acker T, Hartmann C, Aldape K, Schüller U, Buslei R, Lichter P, Kool M, Herold-Mende C, Ellison DW, Hasselblatt M, Snuderl M, Brandner S, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM. DNA methylation - based classification of central nervous system tumours[J]. *Nature*, 2018, 555:469-474.
- [33] Suwala AK, Stichel D, Schrimpf D, Maas SLN, Sill M, Dohmen H, Banan R, Reinhardt A, Sievers P, Hinz F, Blattner-Johnson M, Hartmann C, Schweizer L, Boldt HB, Kristensen BW, Schittenhelm J, Wood MD, Chotard G, Bjergvig R, Das A, Tabori U, Hasselblatt M, Korshunov A, Abdullaev Z, Quezado M, Aldape K, Harter PN, Snuderl M, Hench J, Frank S, Acker T, Brandner S, Winkler F, Wesseling P, Pfister SM, Reuss DE, Wick W, von Deimling A, Jones DTW, Sahm F. Glioblastomas with primitive neuronal component harbor a distinct methylation and copy-number profile with inactivation of TP53, PTEN, and RB1[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 142:179-189.
- [34] Ferreyra Vega S, Olsson Bontell T, Corell A, Smits A, Jakola AS, Carén H. DNA methylation profiling for molecular classification of adult diffuse lower - grade gliomas [J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13:102.
- [35] Wenger A, Ferreyra Vega S, Kling T, Bontell TO, Jakola AS, Carén H. Intratumor DNA methylation heterogeneity in glioblastoma: implications for DNA methylation - based classification[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21:616-627.
- [36] Nassiri F, Chakravarthy A, Feng S, Shen SY, Nejad R, Zuccato JA, Voisin MR, Patil V, Horbinski C, Aldape K, Zadeh G, De Carvalho DD. Detection and discrimination of intracranial tumors using plasma cell-free DNA methylomes [J]. *Nat Med*, 2020, 26:1044-1047.
- [37] Li J, Zhao S, Lee M, Yin Y, Li J, Zhou Y, Ballester LY, Esquenazi Y, Dashwood RH, Davies PJA, Parsons DW, Li XN, Huang Y, Sun D. Reliable tumor detection by whole - genome methylation sequencing of cell-free DNA in cerebrospinal fluid of pediatric medulloblastoma[J]. *Sci Adv*, 2020, 6:eabb5427.
- [38] Lane R, Simon T, Vintu M, Solkin B, Koch B, Stewart N, Benstead-Hume G, Pearl FMG, Critchley G, Stebbing J, Giamas G. Cell - derived extracellular vesicles can be used as a biomarker reservoir for glioblastoma tumor subtyping [J]. *Commun Biol*, 2019, 2:315.
- [39] Maire CL, Fuh MM, Kaulich K, Fita KD, Stevic I, Heiland DH, Welsh JA, Jones JC, Görgens A, Ricklefs T, Dührsen L, Sauvigny T, Joosse SA, Reifenberger G, Pantel K, Glatzel M, Miklosi AG, Felce JH, Caselli M, Pereno V, Reimer R, Schlüter H, Westphal M, Schüller U, Lamszus K, Ricklefs FL. Genome-wide methylation profiling of glioblastoma cell - derived extracellular vesicle DNA allows tumor classification [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1087-1099.
- [40] Sabedot TS, Malta TM, Snyder J, Nelson K, Wells M, deCarvalho AC, Mukherjee A, Chitale DA, Mosella MS, Sokolov A, Asmaro KP, Robin A, Rosenblum ML, Mikkelsen T, Rock J, Poisson LM, Lee I, Walbert T, Kalkanis S, Iavarone A, Castro AV, Noushmehr H. A serum - based DNA methylation assay provides accurate detection of glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1494-1508.

(收稿日期:2022-09-13)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 本刊2022年第10期报道专题为脑出血,重点内容包括:科技发展与高血压脑出血外科治疗未来;核因子E2相关因子2调控与脑出血后继发性损伤机制研究进展;伴脑白质疏松症的超急性期高血压脑出血血肿不稳定CT征象分析;青壮年高血压脑出血临床诊疗分析;神经内镜在脑室出血铸型手术治疗中的疗效及手术要点;自发性小脑出血术后远期预后影响因素分析;动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者动脉瘤夹闭术预后预测模型的建立与评价;低级别动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者术后短期临床预后影响因素分析及预测模型构建