

TERT 基因 rs2853669 和 rs10069690 多态性与仑伐替尼治疗晚期肝癌近期疗效的相关性*

唐文军¹ 张诚胜¹ 罗靖茹¹ 林舒¹ 闫其星²

(海南医学院第二附属医院 1. 肿瘤内科; 2. 药学部, 海口 570311)

【摘要】 目的 探讨晚期原发性肝细胞癌(HCC)患者 TERT 基因 rs2853669 和 rs10069690 的多态性与仑伐替尼的近期疗效及不良反应的相关性。**方法** 从 TCGA 数据库中获取 HCC 的基因表达数据及临床资料,运用 R 语言分析 TERT 基因的表达差异及其与预后的相关性。选取 2018 年 12 月—2022 年 8 月在我院经病理确诊、一线接受仑伐替尼治疗并具有完整资料的晚期 HCC 患者 124 例。采集 3 mL 外周静脉血,高通量测序鉴定 rs2853669 和 rs10069690 的基因型,分析其与仑伐替尼治疗晚期 HCC 的近期疗效及不良反应的相关性。**结果** 有 106 例患者可评估疗效,其中部分缓解(PR)44 例(41.5%),疾病稳定(SD)与疾病进展(PD)62 例(58.5%)。rs10069690 的等位基因分布频次在两组间比较差异有统计学意义($P=0.024$),携带 T 等位基因的患者的 PR 率显著高于携带 C 等位基因的患者($OR=2.250, 95\% CI:1.103\sim 4.591$)。不良反应中高血压、手足综合征、腹泻、蛋白尿、食欲下降及疲乏的比例分别为 29.2%、20.8%、19.8%、21.7%、39.6%、44.3%。rs2853669 和 rs10069690 的基因型与不良反应的发生率无相关性($P>0.05$)。**结论** 携带 TERT rs10069690 T 等位基因的晚期 HCC 患者给予仑伐替尼治疗可能具有较好的近期疗效。

【关键词】 TERT 基因; 仑伐替尼; 肝癌; 近期疗效**【中图分类号】** R735.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.010

Association of TERT rs2853669 and rs10069690 polymorphisms with lenvatinib short-term efficacy and safety in advanced hepatocellular carcinoma

TANG Wenjun¹, ZHANG Chengsheng¹, LUO Jingru¹, LIN Shu¹, YAN Qixing²

(1. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, China;

2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the association of TERT gene polymorphisms with short-term efficacy and safety of lenvatinib in advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** The gene expression data and clinical data of hepatocellular carcinoma were downloaded from the TCGA database. R software package was used to analyze the difference of TERT expression and its correlation with patient's prognosis. A total of 124 cases with pathologically confirmed at the Affiliated Hospital from December 2018 to August 2022 were collected which received lenvatinib and all of them with complete data. 3 mL of peripheral venous blood sample was obtained from each patient before therapy, then single nucleotide polymorphism of rs10069690 and rs2853669 was conducted using high throughput sequencing technology, the relationship among the genotypes with therapeutic short-term efficacy and safety was analyzed. **Results** 106 patients could be evaluated for curative effect, among which 44 patients were PR and 62 patients were SD/PD. The most common any-grade adverse events were hypertension, hand-foot syndrome, diarrhoea, proteinuria, decreased appetite, fatigue and the incidence were 29.2%, 20.8%, 19.8%, 21.7%, 39.6%, 44.3% respectively. The polymorphism of rs10069690 were related with the therapeutic response($P=0.024$), compared with C allele, individuals with T allele had a higher therapeutic response ($OR=2.250, 95\% CI:1.103\sim 4.591$). The polymorphisms of rs10069690 and rs2853669 were not statistically

基金项目:海南省自然科学基金面上项目(822MS180);海南省卫计委科研项目(19A200117)

通信作者:闫其星, E-mail:27569542@qq.com

引用本文:唐文军,张诚胜,罗靖茹,等. TERT 基因 rs2853669 和 rs10069690 多态性与仑伐替尼治疗晚期肝癌近期疗效的相关性[J]. 西部医学, 2025, 37(4):527-531. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.010

related with the adverse reactions. **Conclusion** Patients with hepatocellular carcinoma who carries the rs10069690 T allele have better efficacy when treated with lenvatinib.

【Key words】 *TERT*; Lenvatinib; Hepatocellular carcinoma; Short-term Efficacy

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别位居所有恶性肿瘤的第4位和第2位^[1-2]。由于起病隐匿,70%以上的患者确诊时已处于晚期,中位生存时间仅6~8个月^[3]。仑伐替尼是一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂,可阻断血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)受体活性,还可与成纤维细胞生长因子受体、血小板源性生长因子受体 α 、c-Kit等结合,阻断新生血管形成并遏制肿瘤生长^[4]。仑伐替尼的Ⅲ期临床研究(RE-FLECT)显示,在无进展生存期(Progression-free survival, PFS)、疾病进展时间和客观缓解率(Objective response rate, ORR)三个次要研究终点均优于索拉非尼^[5],成为晚期HCC的一线标准治疗药物。尽管该研究排除了巨大肝癌及门静脉主干癌栓等预后较差的人群,其ORR也仅有24.1%,而且高达94%的患者出现了治疗相关的不良反应^[5],严重影响患者的生活质量。因此,探寻HCC对仑伐替尼敏感的预测因子,优化服药人群是临床亟需解决的重要问题。

端粒酶逆转录酶(Telomerase reverse transcriptase, *TERT*)基因位于5号染色体的短臂(5p15.33)上,包含15个内含子和16个外显子,其编码的催化亚基是端粒酶活性的限速酶^[6]。研究^[7]显示,端粒酶的异常活化不仅会导致细胞发生癌变,也会增强VEGF表达并促进HCC快速进展。rs2853669、rs10069690均位于*TERT*基因启动子区,该区域的单核苷酸多态性是影响*TERT*表达并活化端粒酶的重要原因^[8]。因此,rs2853669和rs10069690单核苷酸多态可能是HCC对仑伐替尼敏感的潜在预测因子,通过对两者间的关系进行探究,以期临床合理安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年12月—2022年8月在我院就诊并经病理确诊、一线接受仑伐替尼治疗、具有完整资料的晚期HCC患者124例。提取患者年龄、性别、近期疗效、仑伐替尼用量、合并治疗、不良反应等有效信息。所有患者既往无合并其他恶性肿瘤病史,体力评分(Eastern cooperative oncology group, ECOG)为0~2分,肝功能Child-Pugh分级为A级或B级,预计生存时间>3月。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有患者对本研究均知情同意。

1.2 治疗方案 所有患者均口服仑伐替尼,如体重>60 kg且肝功能Child-Pugh分级为A级,每日口服剂量为12 mg;如体重<60 kg或肝功能Child-Pugh分级为B级,每日口服剂量为8 mg。由于是真实世界研究,纳入了在使用仑伐替尼的同时加入其他治疗措施(包括免疫检查点抑制剂、介入治疗、放疗)的患者。

1.3 实验室检测 抽取3~5 mL空腹外周静脉血,3% EDTA抗凝,-20℃冰箱冻存。使用血液基因组DNA提取试剂盒(天根生物科技公司)提取基因组DNA。委托翼和生物科技公司设计并合成PCR引物,采用多重PCR对目标区域扩增,并对扩增子进行高通量测序。

1.4 疗效和不良反应评估 使用仑伐替尼过程中定期进行电话随访。每3周评估血常规、肝肾功能及尿蛋白等指标。近期疗效在使用仑伐替尼12周后通过影像学进行评估,使用实体瘤评价mRECIST1.1标准。肝脏影像检查方法为增强MRI,其他部位检查方法为增强CT。按常见不良反应事件评价标准(Common terminology criteria adverse events, CTCAE)5.0版评估治疗相关不良反应。观察随访时间截止到2023年3月31日。

1.5 统计学分析 应用R语言(3.6版)进行分析。*TERT*在肿瘤和正常样本的差异分析使用秩和检验,*TERT*表达与HCC患者的生存分析使用 χ^2 检验和Kaplan Meier检验;以比值比(Odds ratio, OR)及其95%可信区间(Confidence interval, CI)表示相对危险度。统计检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *TERT*在正常肝组织和HCC组织中的表达差异及与HCC患者预后的关系 从TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov>)获取了373个HCC患者和50个正常样本的转录组数据和临床数据,利用R语言包对HCC和正常样本做差异分析,结果显示*TERT*的表达在HCC组中显著增高(图1);同时根据*TERT*表达量的中位值将所有患者分为高、低表达组并分析其对HCC预后的影响,结果表明*TERT*表达水平与HCC患者的中位PFS呈负相关(图2),*TERT*的高水平表达提示近期疗效可能较差。

2.2 患者特征 124例患者的年龄分布在36~79岁,平均(50.3±6.1)岁。共有106例患者可评估疗效,

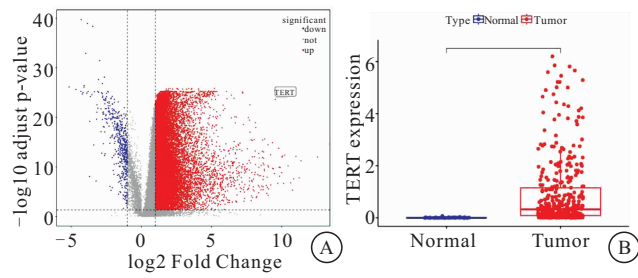


图 1 TCGA 数据集中 TERT 在正常肝组织和 HCC 组织中的表达差异
Figure 1 The differential expression of TERT between normal liver tissue and HCC tissue in the TCGA dataset

注:A. TERT 的表达热图显示多数样本 TERT 表达都增高;B. TERT 表达差异分析的箱线图显示肝癌 TERT 表达高于正常组织。

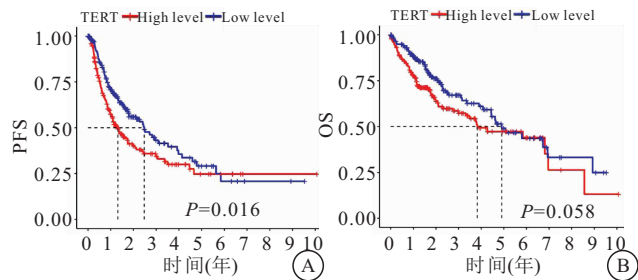


图 2 TCGA 数据集中 TERT 表达与 HCC 患者预后的关系
Figure 2 Relationship between TERT expression and prognosis of HCC patients in TCGA dataset

注:A. TERT 表达与 PFS 关系;B. TERT 表达与 OS 的关系。

其中部分缓解 (Partial response, PR) 44 例 (41.5%), 疾病稳定 (Stable disease, SD) 与疾病进展 (Progressive disease, PD) 62 例 (58.5%)。使用仑伐替尼单药治疗 32 例, 联合免疫检查点抑制剂、介入治疗、放疗的患者分别为 52 例、14 例、8 例。仑伐替尼疗效与 AFP 水平有关 ($P < 0.05$), 而与性别、年龄、HBV、肝硬化、ECOG 评分、Child-Pugh 分级、总胆红素水平以及是否联合治疗均无关 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 rs2853669 和 rs10069690 多态性与仑伐替尼疗效的相关性分析 rs2853669 和 rs10069690 的基因型和等位基因分布频次结果显示, rs10069690 的等位基因分布频次在两组比较差异有统计学意义 ($P = 0.024$), 携带 T 等位基因的患者 PR 率显著高于携带 C 等位基因的患者 ($OR = 2.250, 95\% CI: 1.103 \sim 4.591$), rs2853669 的基因型和等位基因分布频次在两组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.4 rs2853669 和 rs10069690 多态性与仑伐替尼不良反应的相关性分析 106 例患者中发生高血压共 31 例 (29.2%)、手足综合征 22 例 (20.8%)、腹泻 21 例 (19.8%)、蛋白尿 23 例 (21.7%)、食欲下降 42 例 (39.6%) 和疲乏 47 例 (44.3%), 其中疲乏、食欲下降和高血压最为常见。rs2853669 和 rs10069690 的基因

表 1 患者的一般临床资料及其与疗效的相关性 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Correlation between clinical data of patients and treatment efficacy

变量	n	PR	SD+PD	χ^2	P	OR (95%CI)
性别				0.181	0.670	
男性	77	31(40.3)	46(59.7)			1
女性	29	13(44.8)	16(55.2)			1.206(0.509~2.855)
年龄(岁)				0.322	0.570	
>60	40	18(45.0)	22(55.0)			1
≤60	66	26(39.4)	40(60.6)			0.794(0.359~1.759)
HBV				0.271	0.603	
有	97	41(42.3)	56(57.7)			1
无	9	3(33.3)	6(66.7)			0.683(0.161~2.892)
肝硬化				1.937	0.164	
有	78	33(42.3)	45(57.7)			1
无	28	11(39.3)	17(60.7)			0.556(0.242~1.277)
ECOG-PS(分)				2.767	0.096	
0~1	86	39(45.3)	47(54.7)			1
2	20	5(25.0)	15(75.0)			0.402(0.134~1.204)
Child-Pugh 分级				1.038	0.253	
A	63	29(46.0)	34(54.0)			1
B	43	15(34.9)	28(65.1)			0.628(0.282~1.397)
AFP($\mu\text{g/mL}$)				4.127	0.042	
>400	41	12(29.3)	29(70.7)			1
≤400	65	32(49.2)	33(50.8)			2.343(1.022~5.375)
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)				0.381	0.537	
>17	35	16(45.7)	19(54.3)			1
≤17	71	28(39.4)	43(60.6)			0.773(0.341~1.752)
治疗方案				1.987	0.159	
仑伐替尼单药	32	10(31.2)	22(68.8)			1
仑伐替尼联合	74	34(45.9)	40(54.1)			1.870(0.779~4.491)

表 2 rs2853669 和 rs10069690 多态性与疗效的相关性

Table 2 Association of rs2853669 and rs10069690 polymorphisms with efficacy

变量	总例数 (n=106)	PR (n=44)	SD+PD (n=62)	χ^2	P	OR (95%CI)
rs2853669				0.798	0.671	
AA	51	19(37.3)	32(62.7)			1
AG	34	15(44.1)	19(55.9)	0.400	0.527	1.330(0.550~3.217)
GG	21	10(47.6)	11(52.4)	0.664	0.415	1.531(0.548~4.278)
A	136	53(39.0)	83(61.0)			1
G	76	35(46.1)	41(53.9)	1.007	0.316	1.337(0.758~2.358)
rs10069690				4.432	0.109	
CC	74	26(35.1)	48(64.9)			1
CT	26	14(53.8)	12(46.2)	2.807	0.094	2.154(0.870~5.334)
TT	6	4(66.7)	2(33.3)	2.354	0.125	3.692(0.633~21.530)
C	174	66(37.9)	108(62.1)			1
T	38	22(57.9)	16(42.1)	5.120	0.024	2.250(1.103~4.591)

型分布与各个不良反应的发生无相关性 ($P > 0.05$), 见表 3。

3 讨论

端粒酶包括 TERT、端粒酶 RNA 组分及相关蛋白, 可通过 PI3K/AKT/mTOR 通路活化并促进肿瘤细胞侵袭和转移^[6-9], 而活化的 mTOR 通路可上调 HIF-1 α 表达并激活 VEGFA/VEGFR2 通路, 进一步促进血管生成和肿瘤进展^[10-11]。研究显示, 90% 的肝癌患者会出现 TERT 的表达上调^[12-13] 并提示预后不

表 3 rs2853669 和 rs10069690 多态性与不良反应的相关性 [$n(\times 10^{-3})$]
Table 3 Association of rs2853669 and rs10069690 polymorphisms with adverse reactions

变量	rs2853669					rs10069690				
	AA	AG	GG	χ^2	<i>P</i>	CC	CT	TT	χ^2	<i>P</i>
高血压										
有	14(45.2)	11(35.5)	6(19.4)	0.243	0.886	22(71.0)	8(25.8)	1(3.2)	0.496	0.780
无	37(49.3)	23(30.7)	15(20.0)			52(69.3)	18(24.0)	5(6.7)		
手足综合征										
有	11(50.0)	8(36.4)	3(13.6)	0.714	0.700	17(77.3)	4(18.2)	1(4.5)	0.783	0.691
无	40(47.6)	26(31.0)	18(21.4)			57(67.9)	22(26.2)	5(6.0)		
腹泻										
有	13(61.9)	7(33.3)	1(4.8)	4.402	0.133	12(57.1)	9(42.9)	0(0.0)	5.671	0.059
无	38(44.7)	27(31.8)	20(23.5)			62(72.9)	17(20.0)	6(7.1)		
蛋白尿										
有	11(47.8)	10(43.5)	2(8.7)	3.023	0.221	15(65.2)	6(26.1)	2(8.7)	0.596	0.742
无	40(48.2)	24(28.9)	19(22.9)			59(71.1)	20(24.1)	4(4.8)		
食欲下降										
有	21(50.0)	14(33.3)	7(16.7)	0.433	0.805	30(71.4)	9(21.4)	3(7.1)	0.569	0.753
无	30(46.9)	20(31.3)	14(21.9)			44(68.8)	17(26.6)	3(4.7)		
疲乏										
有	24(51.1)	15(31.9)	8(17.0)	0.485	0.785	34(72.3)	11(23.4)	2(4.3)	0.415	0.812
无	27(45.8)	19(32.2)	13(22.0)			40(67.8)	15(25.4)	4(6.8)		

佳。本研究结果显示 *TERT* 的表达在 HCC 患者中显著增高,同时根据 *TERT* 表达量的中位值将所有患者分为高、低表达组并分析其对 HCC 预后的影响,结果表明 *TERT* 表达水平与 HCC 患者的中位 PFS 呈负相关,*TERT* 的高水平表达提示近期疗效可能较差,支持上述研究结论。因此,*TERT* 的分子生物学特征使其成为影响仑伐替尼疗效和 HCC 预后的重要候选基因^[14]。

rs10069690 位于 *TERT* 基因的 4 号内含子,该位点的单核苷酸多态可形成不同的 *TERT* mRNA 的剪接异构体,并影响端粒酶的活性。Zhang 等^[15] 研究显示相较于 rs10069690 C 等位基因,携带 T 等位基因的汉族人群罹患 HCC 的风险降低。董矜等^[16] 研究也认为 C 等位基因不仅提高了肝癌的易感性,而且增加了肝癌远处转移的风险,是预后的不良因素。此外,Zins 等^[17] 研究也支持上述观点,认为 CC 基因型与 *TERT* 高表达相关,并提示乳腺癌预后不良,携带该基因型的乳腺癌患者更易出现淋巴结转移和脑转移。这些研究均显示出该位点多态性与 *TERT* 表达及端粒酶和 VEGF/VEGFR 活化相关,并可能是仑伐替尼疗效的生物标志物。有研究^[18] 显示,仑伐替尼治疗 HCC 患者前后 cfDNA 中 *TERT* 基因的突变率与其疗效相关,进一步支持上述观点。本研究结果显示,rs10069690 的多态性与仑伐替尼的疗效相关,携带 T 等位基因的患者有较好的近期疗效。其原因可能为:首先,携带 T 等位基因的 HCC 患者其 *TERT* 的表达较低,预后相对较好;其次,*TERT* 低表达对 VEGF/VEGFR 的活

化较弱,更有利于仑伐替尼充分阻断该信号传导通路,达到更强的抗肿瘤作用。

rs2853669 位于 *TERT* 基因 ATG 位点上游的-245 bp,是端粒酶活性调节的关键区域,其多态性可为转录因子 ETS/TCFs 在该区域产生新的结合位点,并诱导 c-MYC 与 *TERT* 启动子结合,增加 *TERT* 表达^[19]。Batista 等^[20] 研究显示,携带 rs2853669 AA 基因型的 HCC 患者有较高的 *TERT* 表达水平,并与无复发生存期短和差预后显著相关。Ambrozkiwicz 等^[21] 的研究也认为,相较于 AA 基因型,携带 GG 基因型的 HCC 患者有更长的 PFS。然而上述结论仍有争议,Pezzuto 等^[22] 对意大利 134 例肝癌患者的研究显示,rs2853669 多态性和 *TERT* 启动子区的基因突变并未对 HCC 患者生存产生显著影响。本研究结果也认为 rs2853669 的多态性与仑伐替尼疗效无关 ($P>0.05$),支持上述研究结论。

晚期 HCC 患者的肝脏储备功能差,极易出现药物相关不良反应并影响疗效。在 REFLECT 研究中治疗相关不良事件导致患者的剂量中断或减少的比例分别为 40%、37%,甚至有 9% 的患者难以耐受而退出治疗^[5],其中最常见的高血压、腹泻、食欲下降、体重下降以及蛋白尿等^[23],不良反应高发生率严重限制了患者从仑伐替尼的治疗中持续获益^[24]。本研究中除手足综合征的发生率较高外,其余不良反应的发生率与上述研究报道相近。仑伐替尼所致不良反应多数与剂量和暴露时间有关,本研究中 *TERT* rs2853669 和 rs10069690 的基因型和等位基因分布频

次与不良反应发生率也无相关性。

4 结论

遗传背景的差异是影响药物疗效的重要因素之一, *TERT* rs10069690 T 等位基因可能是对仑伐替尼敏感的分子标志, 该类 HCC 患者给予仑伐替尼治疗可能会有较好的近期疗效。

【参考文献】

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J*, 2021, 134(7): 783-791.
- [2] 杜姣, 答秀维, 张庆, 等. 肝细胞癌患者 TACE 术后感染的危险因素分析及预测模型构建[J]. *医学新知*, 2024, 34(12): 1345-1356.
- [3] European association for the study of the liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, european association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182-236.
- [4] MOTZER R J, TAYLOR M H, EVANS T R J, *et al.* Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(4): 383-400.
- [5] KUDO M, FINN R S, QIN S K, *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173.
- [6] SHAY J W, WRIGHT W E. Telomeres and telomerase: three decades of progress[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(5): 299-309.
- [7] HARTWIG F P, NEDEL F, COLLARES T V, *et al.* Telomeres and tissue engineering: the potential roles of TERT in VEGF-mediated angiogenesis[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2012, 8(4): 1275-1281.
- [8] HE G S, SONG T, ZHANG Y Z, *et al.* TERT rs10069690 polymorphism and cancers risk: a meta-analysis[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(10): e00903.
- [9] GHAREGHOMI S, AHMADIAN S, ZARGHAMI N, *et al.* Fundamental insights into the interaction between telomerase/TERT and intracellular signaling pathways [J]. *Biochimie*, 2021, 181: 12-24.
- [10] NAMJOO M, GHAFOURI H, ASSAREH E, *et al.* A VEGF-based peptidomimetic inhibits VEGFR2-Mediated PI3K/Akt/mTOR and p135/erk signaling and elicits apoptotic, antiangiogenic, and antitumor activities[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(6): 906.
- [11] KARAR J, MAITY A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 51.
- [12] MATSUMAE T, KODAMA T, MYOJIN Y, *et al.* Circulating cell-free DNA profiling predicts the therapeutic outcome in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with combination immunotherapy[J]. *Cancers*, 2022, 14(14): 3367.
- [13] TÜMEN D, HEUMANN P, GÜLOW K, *et al.* Pathogenesis and current treatment strategies of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3202.
- [14] YUAN X T, LARSSON C, XU D W. Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players[J]. *Oncogene*, 2019, 38(34): 6172-6183.
- [15] ZHANG Y G, WANG S L, SHI Y T, *et al.* Associations of TERT polymorphisms with hepatocellular carcinoma risk in a Han Chinese population[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(7): 7776-7783.
- [16] 董矜, 王玲, 田亚平, 等. 端粒酶逆转录酶基因单核苷酸部分位点多态性可能增加罹患肝癌和肝癌转移的风险[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(1): 49-52.
- [17] ZINS K, PEKA E, MIEDL H, *et al.* Association of the telomerase reverse transcriptase rs10069690 polymorphism with the risk, age at onset and prognosis of triple negative breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1825.
- [18] NAKATSUKA T, NAKAGAWA H, HAYATA Y, *et al.* Post-treatment cell-free DNA as a predictive biomarker in molecular-targeted therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(5): 456-469.
- [19] ZHAO Y J, CHENG D, WANG S W, *et al.* Dual roles of c-Myc in the regulation of hTERT gene[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(16): 10385-10398.
- [20] BATISTA R, CRUVINEL-CARLONI A, VINAGRE J, *et al.* The prognostic impact of TERT promoter mutations in glioblastomas is modified by the rs2853669 single nucleotide polymorphism[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(2): 414-423.
- [21] AMBROZKIEWICZ F, TRAILIN A, ČERVENKOVÁ L, *et al.* CTNNB1 mutations, TERT polymorphism and CD8⁺ cell densities in resected hepatocellular carcinoma are associated with longer time to recurrence[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 884.
- [22] PEZZUTO F, IZZO F, BUONAGURO L, *et al.* Tumor specific mutations in TERT promoter and CTNNB1 gene in hepatitis B and hepatitis C related hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54253-54262.
- [23] KIM B H, YU S J, KANG W, *et al.* Expert consensus on the management of adverse events in patients receiving lenvatinib for hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(3): 428-439.
- [24] AMARO C P, ALLEN M J, KNOX J J, *et al.* Efficacy and safety of lenvatinib in the real-world treatment of hepatocellular carcinoma: results from a Canadian multicenter database (HCC CHORD) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 275.

(收稿日期: 2024-01-15; 修回日期: 2024-11-16; 编辑: 黎仕娟)