

端粒酶逆转录酶基因启动子突变与乳腺叶状肿瘤患者临床病理特征及预后关系的研究

杨桂林¹ 张洁^{1,2} 户燕姣³ 张汀玲⁴ 鲍龙女¹ 王继纲³

(1 青岛大学基础医学院病理学系, 山东 青岛 266071; 2 临沂市中心医院病理科;

3 青岛大学附属医院病理科; 4 青岛大学青岛医学院临床医学系)

[摘要] **目的** 探究端粒酶逆转录酶(*TERT*)基因启动子突变与乳腺叶状肿瘤(PT)患者临床病理特征及预后的相关性。**方法** 选取青岛大学附属医院及临沂市中心医院病理科存档的 2014—2021 年间 306 例患者的 PT 手术标本,通过 Sanger 测序检测 PT 患者肿瘤组织的 *TERT* 基因启动子突变状态,并以此为依据将患者分为突变组和野生组。收集并比较患者的年龄、临床病理学特征(肿瘤组织学分级、肿瘤最大径、肿瘤间质细胞密度、肿瘤间质细胞核不典型性、肿瘤细胞核分裂象计数、肿瘤间质过度生长程度)及术后复发情况,采用单因素与多因素 Cox 比例风险模型分析各临床病理学特征对 PT 术后复发的影响。**结果** 306 例 PT 患者中 129 例(42.2%)存在 *TERT* 基因启动子突变,c.-124C>T 为主要突变类型(88.4%)。两组患者的肿瘤组织学分级、肿瘤最大径、肿瘤间质细胞密度、肿瘤间质细胞核不典型性、肿瘤细胞核分裂象计数、肿瘤间质过度生长程度均差异显著($\chi^2=32.476\sim69.258, P<0.001$),且突变组患者术后复发比例显著高于野生组($\chi^2=9.652, P<0.001$)。单因素 Cox 比例风险模型结果显示,*TERT* 基因启动子突变、肿瘤最大径、肿瘤间质细胞密度、肿瘤间质细胞核不典型性、肿瘤细胞核分裂象计数、肿瘤间质过度生长程度均为 PT 术后复发的影响因素;多因素 Cox 比例风险模型分析结果显示,肿瘤细胞核分裂象计数 ≥ 5 个/2 mm² 为 PT 术后复发的独立危险因素($P<0.05$),而 *TERT* 基因启动子突变不具有独立预测意义($P=0.581$)。**结论** *TERT* 基因启动子突变与 PT 的肿瘤组织学分级、肿瘤最大径、肿瘤间质细胞密度、肿瘤间质细胞核不典型性、肿瘤细胞核分裂象计数、肿瘤间质过度生长程度及复发均相关,但其并非 PT 复发的独立危险因素。

[关键词] 乳腺肿瘤;叶状瘤;端粒酶逆转录酶;转录启动子;复发;危险因素

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

Association of telomerase reverse transcriptase gene promoter mutations with the clinicopathological features and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast

YANG Guilin, ZHANG Jie, HU Yanjiao, ZHANG Tingling, BAO Longnv, WANG Jigang (Department of Pathology, School of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the association of telomerase reverse transcriptase (*TERT*) gene promoter mutations with the clinicopathological features and prognosis of patients with phyllodes tumor (PT) of the breast. **Methods** PT surgical specimens were collected from the archives of 306 patients in Department of Pathology in The Affiliated Hospital of Qingdao University and Linyi Central Hospital from 2014 to 2021. Sanger sequencing was used to detect the status of *TERT* promoter mutation, and then the patients were divided into mutant group and wild-type group. The two groups were compared in terms of age, clinicopathological features (tumor histological grade, maximum tumor diameter, tumor stromal cell density, stromal nuclear atypia, mitotic count, and degree of stromal overgrowth), and postoperative recurrence, and the univariate and multivariate Cox proportional hazards models were used to evaluate the influence of each clinicopathological parameter on the postoperative recurrence of PT. **Results** Among the 306 patients with PT, 129 patients (42.2%) harbored *TERT* gene promoter mutations, among which c.-124C>T was the main mutation type (88.4%). There were significant differences between the two groups in tumor histological grade, maximum tumor diameter, stromal cell density, stromal nuclear atypia, mitotic count, and degree of stromal overgrowth ($\chi^2=32.476\sim69.258, P<0.001$), and compared with the wild-type group, the mutant group had a significantly higher proportion of patients with postoperative recurrence ($\chi^2=9.652, P<0.001$). The univariate Cox proportional hazards model analysis showed that *TERT* promoter mutation, maximum tumor diameter, stromal cell density, stromal nuclear atypia, mitotic count, and degree of stromal overgrowth were influencing factors for postoperative recurrence of PT, and the multivariate Cox proportional hazards model analysis showed that mitotic count ≥ 5 per 2 mm² was an independent risk factor for postoperative recurrence ($P<0.05$), whereas *TERT* gene promoter mutation did not demonstrate independent predictive significance ($P=0.581$). **Conclusion** *TERT* gene promoter mutation is significantly associated with tumor histological grade, maximum tumor diameter, stromal cell

density, stromal nuclear atypia, mitotic count, degree of stromal overgrowth, and recurrence, while it is not an independent risk

[收稿日期] 2026-01-28; **[修订日期]** 2026-05-20

[通信作者] 王继纲, Email: wangjigang@qdu.edu.cn

factor for the recurrence of PT.

[KEY WORDS] Breast neoplasms; Phyllodes tumor; Telomerase reverse transcriptase; Transcription initiation site; Recurrence; Risk factors

乳腺纤维上皮性肿瘤(FELs)是一类由上皮成分和间叶成分构成的肿瘤,主要包括纤维腺瘤(FA)和叶状肿瘤(PT)。其中 PT 具有一定的复发和转移潜能,其复发风险与组织病理学分级(良性、交界性、恶性)密切相关^[1]。然而,现行分级标准存在一定的主观性强及可重复性差等问题^[2-4],亟待引入更加客观、精准的分级策略以准确判断 PT 患者预后。目前,国内学者多聚焦于肿瘤细胞核分裂象活跃度和肿瘤间质细胞核不典型性等形态学指标与 PT 复发风险相关性的研究^[5]。此外,曾经有研究表明端粒酶逆转录酶(*TERT*)基因启动子区的热点突变与 FELs 的鉴别诊断以及复发风险呈显著相关^[6-8]。*TERT* 基因启动子突变可通过激活端粒酶活性促进肿瘤细胞无限增殖,在 PT 的临床诊断、鉴别诊断及预后评估中具有重要意义^[9]。*TERT* 基因启动子突变率随 PT 恶性程度增加呈现升高的趋势(良性 PT 约为 18%,交界性为 50%~60%,恶性约达 68%)^[10],同时其对区分细胞型 FA 与 PT 也具有较高特异性^[11-12]。另外,*TERT* 基因启动子突变与 PT 的局部复发、间质细胞核不典型性、核分裂象增加等部分病理特征密切相关^[8,10]。本研究系统性探究了 *TERT* 基因启动子突变状态与 PT 各项临床病理特征的相关性,并评估 *TERT* 基因启动子突变对 PT 术后复发的影响,以期对 PT 的诊断及预后评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为双中心回顾性预后研究,主要终点为术后无复发生存,预期总体复发率约 15%^[1],主要研究因素为 *TERT* 基因启动子突变,预期突变率约为 40%^[13]。依据多因素 Cox 比例风险模型分析样本量要求,协变量 ≤ 10 个时至少需要 200 例样本,且事件数 ≥ 50 例,方可保证检验效能^[14-15]。基于此,本研究选取青岛大学附属医院及临沂市中心医院病理科存档的 2014—2021 年间 306 例患者的 PT 手术标本。患者纳入标准:①经病理检查及临床资料证实原发性病灶为首次发生,排除复发或转移病灶;②肿瘤组织完整切除,标本切缘信息完整;③组织标本蜡块保存良好,可以用于 HE 染色及 DNA 提取;④患者联系方式有效,可获取随访信息。将所

有患者的肿瘤组织蜡块重新切片(厚度为 4 μm)并进行 HE 染色。

1.2 *TERT* 基因启动子突变检测及分组

按照石蜡标本基因组 DNA 提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司,货号 DP331-02]说明书提取所有患者组织标本的基因组 DNA,通过 PCR 扩增测序。扩增以及测序引物序列为 F: 5'-GTC-CTGCCCCTTCACCTT-3', R: 5'-GGCTTCCCAC-GTGCGCAGC-3'。扩增体系则采用 TaKaRa LA Taq[®] 含 GC 缓冲液[宝日医生物技术(北京)有限公司,货号为 RR02AG],反应条件为 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 1 min;随后 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 2 min,共 30 个循环;最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 终延伸 5 min。得到的扩增产物委托青岛睿博兴科生物技术公司进行 Sanger 测序,使用 Chromas2.6.6 软件对于 Sanger 测序结果进行分析^[6],以明确突变位点及突变类型,并根据 Sanger 测序结果将患者分为突变组和野生组。

1.3 临床病理资料的收集与随访

收集患者年龄资料,并由 3 名高年资病理医师参照已有共识^[4]对肿瘤组织学切片进行独立盲法复阅评估,意见不一致时经共同协商达成一致,若仍无法达成一致则采纳多数意见。评价指标包括患者的肿瘤组织学分级、肿瘤最大径、肿瘤间质细胞密度、肿瘤间质细胞核不典型性、肿瘤细胞核分裂象计数及肿瘤间质过度生长程度(以 4、10、20、40 倍物镜放大倍数中能辨识无上皮区的最低放大倍数为评价标准,后文简称 4、10、20、40 倍)。通过医院电子病历系统及电话/短信联系患者进行是否复发情况的随访,随访时间截至 2025 年 6 月。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件对所有数据进行统计学分析,分类变量以例(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用单因素及多因素 Cox 比例风险模型评估 *TERT* 基因启动子突变及其他临床病理指标对 PT 术后复发的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

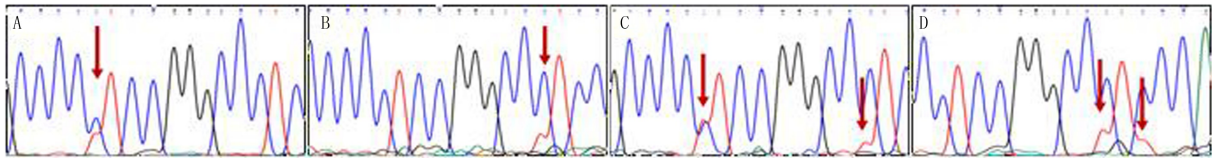
2 结果

2.1 患者 *TERT* 基因启动子突变类型检测结果

306 例患者当中,129 例(42.2%)存在 *TERT* 基

因启动子突变,177 例(57.8%) *TERT* 基因启动子未突变(野生型)。突变病例当中,114 例(88.4%)突变位点为 c.-124C>T,10 例(7.8%)突变位点为

c.-115C>T,4 例(3.1%)突变位点为 c.-115C>T 合并 c.-124C>T,其余 1 例(0.7%)的突变位点为 c.-115C>T 合并 c.-113C>T。见图 1。



A~D 分别为 c.-124 C>T、c.-115 C>T、c.-115 C>T 合并 c.-124 C>T、c.-115C>T 合并 c.-113 C>T 四种突变类型

图 1 乳腺 PT 患者的 *TERT* 基因启动子突变类型

2.2 两组患者的临床病理指标及复发情况比较

单因素分析结果显示,两组患者的肿瘤组织学分级、肿瘤最大径、肿瘤间质细胞密度、肿瘤间质细胞核不典型性、肿瘤细胞核分裂象计数、肿瘤间质过度生长程度均差异显著($\chi^2=32.476\sim69.258, P<0.001$)。本研究随访时间为术后 5~132 个月(中位随访时间 68 个月),随访期间内共有 50 例(16.3%)患者复发,突变组患者的复发率显著高于野生组($\chi^2=9.652, P<0.001$)。见表 1。

2.3 Cox 比例风险模型分析 PT 术后复发的影响因素

以术后是否复发及复发时间为因变量,以年龄、肿瘤大小、肿瘤间质细胞密度、肿瘤间质细胞核不典型性、肿瘤细胞核分裂象计数、肿瘤间质过度生长程度及 *TERT* 基因启动子状态为自变量,对 PT 术后复发进行单因素 Cox 比例风险分析。结果显示, *TERT* 基因启动子突变、肿瘤最大径 ≥ 4 cm、肿瘤间质细胞密度中度及以上、肿瘤间质细胞核不典型性中度及以上、肿瘤细胞核分裂象计数 ≥ 5 个/ 2 mm^2 、肿瘤间质过度生长程度 ≥ 40 倍均为 PT 复发的危险因素($P<0.05$)。将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 Cox 比例风险模型,结果显示核分裂象计数 ≥ 5 个/ 2 mm^2 为 PT 术后复发的独立危险因素($P<0.001$)。见表 2。

3 讨 论

PT 的复发风险评估主要依赖肿瘤组织学分级,但该标准主观性强、重复性差。*TERT* 基因启动子突变在 PT 中检出率较高,但尚无大样本队列研究系统性评估其与 PT 患者的临床病理学特征及预后的相关性。本研究基于 306 例 PT 手术标本统计了 *TERT* 基因启动子的突变比例,结果显示 PT 患者中 *TERT* 基因启动子突变比例为 42.2%,其中 c.-124C>T 突变占比 88.4%,c.-115C>T 及双突变少见。该结果提示,PT 中 *TERT* 基因启动子

表 1 两组患者的临床病理指标及复发情况比较[例(χ /%)]

指标	突变组 (n=129)	野生组 (n=177)	χ^2	P
年龄			5.423	0.067
<30 岁	12(9.30)	16(9.04)		
30~49 岁	73(56.59)	113(63.84)		
≥ 50 岁	44(34.11)	48(27.12)		
肿瘤组织学分级			47.216	<0.001
良性	87(67.44)	142(80.23)		
交界性	27(20.93)	26(14.69)		
恶性	15(11.63)	9(5.08)		
肿瘤最大径			32.476	<0.001
<4 cm	46(35.66)	134(75.71)		
≥ 4 cm	83(64.34)	43(24.29)		
肿瘤间质细胞密度			35.947	<0.001
轻度	37(28.68)	107(60.45)		
中度	60(46.51)	63(35.60)		
重度	32(24.81)	7(3.95)		
肿瘤间质细胞核不典型性			63.589	<0.001
轻度	46(35.66)	138(77.97)		
中度	56(43.41)	37(20.90)		
重度	27(20.93)	2(1.13)		
肿瘤细胞核分裂象计数			69.258	<0.001
<5 个/ 2 mm^2	83(64.34)	163(92.09)		
5~9 个/ 2 mm^2	27(20.93)	8(4.52)		
≥ 10 个/ 2 mm^2	19(14.73)	6(3.39)		
肿瘤间质生长程度			48.637	<0.001
40 倍	38(29.46)	87(49.16)		
20 倍	35(27.13)	53(29.94)		
10 倍	38(29.46)	29(16.38)		
4 倍	18(13.95)	8(4.52)		
PT 复发情况				
复发	31(24.03)	19(10.73)	9.652	<0.001
未复发	98(75.97)	158(89.27)		

突变以单一热点突变(c.-124C>T)为主^[10-11]。*TERT* 基因启动子突变在 PT 的发生发展当中可能具有普遍且关键的驱动作用。从分子机制层面, *TERT* 基因启动子突变可以生成 ETS/TCF 转录因子结合模体,适度激活 *TERT* 基因启动子的转录,可以恢复端粒酶活性至足以延缓复制性衰老的水平^[16]。但上述改变不足以完全阻止端粒缩短,这

表 2 单因素及多因素 Cox 回归分析结果

变量	单因素 Cox 回归					多因素 Cox 回归				
	HR(95%CI)	B	SE(B)	P		HR(95%CI)	B	SE(B)	P	
年龄										
<30 岁	参照					参照				
30~49 岁	0.938(0.281~ 3.123)	-0.065	0.614	0.916		1.284(0.329~ 5.009)	0.250	0.694	0.718	
≥50 岁	2.391(0.720~ 7.944)	0.872	0.613	0.155		1.882(0.472~ 7.501)	0.632	0.706	0.370	
肿瘤最大径										
<4 cm	参照					参照				
≥4 cm	2.529(1.428~ 4.479)	0.928	0.292	0.001		1.193(0.645~ 2.208)	0.177	0.314	0.574	
肿瘤间质细胞密度										
轻度	参照					参照				
中度	3.835(1.538~ 9.562)	1.344	0.466	0.004		1.268(0.401~ 4.006)	0.237	0.587	0.686	
重度	17.960(7.298~ 44.197)	2.888	0.459	<0.001		2.609(0.707~ 9.629)	0.959	0.666	0.150	
肿瘤间质细胞核不典型性										
轻度	参照					参照				
中度	6.220(2.537~ 15.247)	1.828	0.457	<0.001		1.140(0.328~ 3.968)	0.131	0.636	0.837	
重度	20.921(8.221~ 53.240)	3.041	0.477	<0.001		0.970(0.236~ 3.995)	-0.030	0.722	0.966	
肿瘤细胞核分裂象计数										
<5 个/2 mm ²	参照					参照				
5~9 个/2 mm ²	17.944(8.149~ 39.514)	2.887	0.403	<0.001		7.072(2.747~18.206)	1.956	0.482	<0.001	
≥10 个/2 mm ²	29.778(13.414~ 66.103)	3.394	0.407	<0.001		9.161(2.975~28.216)	2.215	0.574	<0.001	
肿瘤间质过度生长程度										
40 倍	参照					参照				
20 倍	5.084(1.079~ 23.944)	1.626	0.791	0.040		1.383(0.241~ 7.953)	0.324	0.892	0.716	
10 倍	14.293(3.335~ 61.254)	2.660	0.742	<0.001		2.795(0.506~15.442)	1.028	0.872	0.239	
4 倍	45.893(10.710~196.648)	3.826	0.742	<0.001		4.937(0.863~28.250)	1.597	0.890	0.073	
TERT 基因启动子状态										
野生型	参照					参照				
突变型	2.620(1.479~ 4.641)	0.963	0.292	<0.001		1.190(0.642~ 2.206)	0.174	0.315	0.581	

种“适度激活”模式为 PT 细胞提供了额外的增殖代数,从而积累了更多遗传损伤,并驱动了细胞的恶性转化^[17]。

本研究进一步分析了 *TERT* 基因启动子突变与 PT 患者临床病理特征及预后的关系,结果显示 *TERT* 基因启动子突变与肿瘤组织学分级、肿瘤最大径、肿瘤间质细胞密度、肿瘤细胞核分裂象计数、肿瘤间质过度生长程度等病理特征及 PT 复发均显著性相关。*TERT* 基因启动子突变是反映 PT 侵袭性生物学行为的重要分子事件^[6,10-11],其突变在肿瘤良性、交界性、恶性组织学分级中的检出率呈上升趋势^[10,12]。其机制在于 *TERT* 基因启动子突变恢复端粒酶活性,使肿瘤间质细胞绕过复制性衰老,获得持续增殖能力,从而表现为肿瘤间质细胞密度增加、肿瘤细胞核分裂象计数增多^[18];同时,端粒持续缩短至临界长度后,诱发端粒-端粒融合及断裂-融合-桥循环,导致基因组不稳定,从而使肿瘤细胞出现核不典型性,肿瘤间质过度生长^[16-17,19]。因此,*TERT* 基因启动子突变并非单纯的伴随现象,而是驱动 PT 性质从良性向恶性演变的关键性分子事件

之一^[11-12]。

PT 复发风险方面,既往研究表明 *TERT* 基因启动子突变型的 PT 复发率显著高于野生型^[20]。本研究单因素 Cox 回归分析结果表明,*TERT* 基因启动子突变、肿瘤最大径≥4 cm、肿瘤间质细胞密度中度及以上、肿瘤间质细胞核不典型性中度及以上、肿瘤细胞核分裂象计数≥5 个/2 mm²、肿瘤间质过度生长程度≥40 倍均为 PT 复发的危险因素。然而,复发率差异几乎完全能够被核分裂象等组间差异解释,提示单因素 Cox 比例风险模型分析结果中的复发风险升高源于 *TERT* 基因启动子突变与其他临床病理学指标的共线性,而非直接效应。本研究的多因素 Cox 比例风险模型分析结果亦证实,肿瘤细胞核分裂象计数≥5 个/2 mm²是 PT 复发的独立危险因素,而 *TERT* 基因启动子突变无独立预测意义。在 PT 中,肿瘤细胞核分裂象计数能够直接反映出肿瘤细胞的增殖活性,*TERT* 基因启动子突变则通过延长肿瘤细胞寿命间接促进其增殖。

综上所述,*TERT* 基因启动子突变与 PT 侵袭性病理特征显著相关,并参与了肿瘤恶性转化过程。

核分裂象计数增多为 PT 复发的独立危险因素,然而 *TERT* 基因启动子突变对 PT 复发并无独立预测价值。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYEC2024-113)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:杨桂林、张洁、户燕姣、张汀泠、鲍龙女、王继纲参与了研究设计,杨桂林、王继纲参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] YU C Y, HUANG T W, TAM K W. Management of phyllodes tumor: A systematic review and meta-analysis of real-world evidence[J]. Int J Surg, 2022,107:106969.

[2] DESSAUVAGIE B F, LEE A H S, MEEHAN K, et al. Interobserver variation in the diagnosis of fibroepithelial lesions of the breast: A multicentre audit by digital pathology[J]. J Clin Pathol, 2018,71(8):672-679.

[3] LAWTON T J, ACS G, ARGANI P, et al. Interobserver variability by pathologists in the distinction between cellular fibroadenomas and phyllodes tumors [J]. Int J Surg Pathol, 2014,22(8):695-698.

[4] TAN B Y, ACS G, APPLE S K, et al. Phyllodes tumours of the breast: A consensus review[J]. Histopathology, 2016,68(1):5-21.

[5] 贾翠,梅放,柳剑英,等. 乳腺叶状肿瘤的分级指标及预后相关因素探讨[J]. 中华病理学杂志, 2017,46(1):14-19.

[6] 王继纲,户燕姣,管静静,等.诊断困难的乳腺纤维上皮性肿瘤病理学特点及 *TERT* 基因启动子突变的临床病理学意义[J]. 中华病理学杂志, 2023,52(2):153-159.

[7] HU Y J, LI G Q, WANG L L, et al. MED12 exon 2 and *TERT* promoter mutations in primary and recurrent breast fibroepithelial lesions[J]. Pathol Int, 2021,71(12):814-822.

[8] 秦琛,户燕姣,王继纲. 乳腺纤维上皮性肿瘤中 *TERT* 启动子突变的临床病理学意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023,39(8):940-944.

[9] HUANG F W, HODIS E, XU M J, et al. Highly Recurrent *TERT* promoter mutations in human melanoma[J]. Science, 2013,339(6122):957-959.

[10] PISCUOGLIO S, NG C K, MURRAY M, et al. Massively parallel sequencing of phyllodes tumours of the breast reveals actionable mutations, and *TERT* promoter hotspot mutations and *TERT* gene amplification as likely drivers of progression [J]. J Pathol, 2016,238(4):508-518.

[11] OTSUJI K, SASAKI T, TANABE M, et al. Droplet-digital PCR reveals frequent mutations in *TERT* promoter region in breast fibroadenomas and phyllodes tumours, irrespective of the presence of MED12 mutations[J]. Br J Cancer, 2021,124(2):466-473.

[12] NG C C Y, MD NASIR N D, LOKE B N, et al. Genetic differences between benign phyllodes tumors and fibroadenomas revealed through targeted next generation sequencing[J]. Mod Pathol, 2021,34(7):1320-1332.

[13] YOSHIDA M, OGAWA R, YOSHIDA H, et al. *TERT* promoter mutations are frequent and show association with MED12 mutations in phyllodes tumors of the breast[J]. Br J Cancer, 2015,113(8):1244-1248.

[14] OGUNDIMU E O, ALTMAN D G, COLLINS G S. Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable[J]. J Clin Epidemiol, 2016,76:175-182.

[15] TANI Y, HANAZATO M, FUJIWARA T, et al. Neighborhood sidewalk environment and incidence of dementia in older Japanese adults: The Japan gerontological evaluation study cohort[J]. Am J Epidemiol, 2021,190(7):1270-1280.

[16] RACHAKONDA S, HOHEISEL J D, KUMAR R. Occurrence, functionality and abundance of the *TERT* promoter mutations[J]. Int J Cancer, 2021,149(11):1852-1862.

[17] LEE E S. Recent advances in malignant phyllodes tumors of the breast[J]. J Breast Cancer, 2025,28(2):51.

[18] ELLIOTT K, SINGH V K, BÄCKERHOLM A, et al. Mechanistic basis of atypical *TERT* promoter mutations[J]. Nature Communications, 2024,15(1):9965.

[19] LIU M D, ZHANG Y N, JIAN Y P, et al. The regulations of telomerase reverse transcriptase (*TERT*) in cancer[J]. Cell Death Dis, 2024,15(1):90.

[20] TSANG J Y S, HUI Y K, LEE M A, et al. Association of clinicopathological features and prognosis of *TERT* alterations in phyllodes tumor of breast[J]. Sci Rep, 2018,8(1):3881.

(本文编辑 范睿心)

作者书写统计学名词及符号须知

根据国家标准 GB3358—82《统计学名词及符号》的规定,样本的算术平均数用英文小写斜体 $\bar{x}$;标准差用英文小写斜体 s ;标准误用英文小写斜体 $s_{\bar{x}}$,下角 $\bar{x}$,即 $s_{\bar{x}}$; t 检验用英文小写斜体 t ; F 检验用英文大写斜体 F ;卡方检验用希腊文小写斜体 χ^2 ;相关系数用英文小写斜体 r ;自由度用希腊文小写斜体 ν (钮);概率用英文大写斜体 P ;样本数用英文小写斜体 n 。请作者来稿时遵照执行。