

MGMT 启动子甲基化状态与 IDH1 及 1p/19q 对脑胶质瘤患者假性进展的诊断价值*

张宝双^① 周欢娣^{①②} 王国辉^{①②} 综述 薛晓英^① 审校

摘要 脑胶质瘤是中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤,起源于神经上皮细胞。术后联合放化疗已成为其标准治疗的组成部分,而 MRI 检查是随访颅内病变的常规手段。随访中出现的影像学变化,需进行真假进展的鉴别,由于二者的临床决策不同,因此真假进展的识别极为重要,但目前尚缺乏有效的鉴别手段。MGMT 启动子、异柠檬酸脱氢酶-1 (IDH1) 及 1p/19q 分子标记物与假性进展相关,分子状态与影像学结合用于真假进展的鉴别,可能成为新的探索方向。本研究将对研究现状进行梳理,分析 MGMT 启动子、IDH1 及 1p/19q 分子标记物在区分真假进展中的作用,为临床鉴别及精准医疗提供新参考。

关键词 脑胶质瘤 假性进展 MGMT 启动子 异柠檬酸脱氢酶-1 1p/19q 基因

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211459

Diagnostic value of MGMT promoter methylation status, isocitrate dehydrogenase-1, and 1P/19Q for pseudoprogression in patients with glioma

Baoshuang Zhang¹, Huandi Zhou^{1,2}, Guohui Wang^{1,2}, Xiaoying Xue¹

Correspondence to: Xiaoying Xue; E-mail: xxy0636@163.com

¹Department of Radiotherapy, ²Central Laboratory, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

This work was supported by Hebei Provincial Science and Technology Key Research Plan Project (No. 19277737D)

Abstract Gliomas are the most common malignant tumors of the central nervous system. Postoperative combined chemoradiotherapy has become a standard part of the treatment, and MRI examination is a routine means to follow-up intracranial lesions. Imaging changes during follow-up should reflect the difference between true progression and pseudoprogression for appropriate clinical decision-making. However, this differentiation is still unclear. Recent studies have found that MGMT promoter, isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1), and 1p/19q molecular markers are correlated with pseudoprogression. This combination of molecular biology and imaging for differentiation between true progression and pseudoprogression merits further exploration. This review based on the current research status and the role of MGMT promoter, IDH1, and 1p/19q molecular markers in differentiating between true progression and pseudoprogression, provides a new reference for clinical identification and precision medicine.

Keywords: glioma, pseudoprogression, MGMT promoter, isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1), 1p/19q gene

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤,约占中枢神经系统肿瘤的 27%^[1]。自术后联合放化疗作为胶质瘤治疗的必要手段以来,其预后得到了改善,这也使得治疗相关的影像学表现有所增加。MRI 的假性进展(pseudoprogression, PSP)影像学特征表现对比增强、范围扩大等现象,类似早期进展(early progression, EP)的影像学改变,但本质是治疗后反应^[2]。临床上将这种在肿瘤非 EP 情况下 MRI 表现出的短暂对比增强或范围增大,伴或不伴 T2WI 和 FLAIR 像的异常改变定义为 PSP。病理学及影像学随访可诊断 PSP,但两者或因颅内标本的可获得性差,或因影像学随访

的不及时,均不能满足临床及时诊断的需求,成为影响疗效的难题,亟需无创且及时的 PSP 诊断方法。PSP 的发生除与治疗有关外,也与肿瘤自身的分子特征,如与 MGMT 启动子甲基化、异柠檬酸脱氢酶-1(IDH1)以及 1p/19q 等有关。本研究将对相关的研究进行梳理,分析 MGMT 启动子、IDH1 及 1p/19q 分子标记物在区分脑胶质瘤 PSP 与 EP 中的价值,为精准医疗提供参考。

1 PSP 概述

1.1 PSP 的发生机制及时间

PSP 的发生机制较为复杂,一些假说认为 PSP 是

作者单位:①河北医科大学第二医院放疗科(石家庄市050000);②中心实验室

*本文课题受河北省重点研发计划项目(编号:19277737D)资助

通信作者:薛晓英 xxy0636@163.com

多种治疗因素对肿瘤区域及其附近的血脑屏障功能造成的破坏,从而会在 MRI 增强扫描时出现强化影像^[3-4]。脑胶质瘤患者放疗后 PSP 发生的时间尚未形成共识,近期一项研究发现,PSP 发生的中位时间为放疗后 1 个月^[4]。一项纳入 941 例脑胶质瘤患者的研究发现,PSP 发生的中位时间为放疗后 6~12 个月^[5]。由于 PSP 通常无症状,导致影像学随访不及时,可能是造成 PSP 发生时间报道差异的原因之一。

1.2 PSP 的发生率

关于 PSP 发生率的报道相差较大。Chaskis 等^[6]研究发现,PSP 在脑胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)患者中的发生率为 6%。而 Brandsma 等^[7]的报道中 PSP 在 GBM 中的发生率高达 64%。关于低级别脑胶质瘤患者 PSP 发生率也有报道,在 van West 等^[8]的研究中 71 例低级别胶质瘤患者 PSP 的发生率为 18.3%。不同研究 PSP 的发生率相差较大,Abbasi 等^[9]认为其原因主要是缺乏统一的 PSP 评判标准。

1.3 鉴别诊断

PSP 现象主要与放射性坏死间的鉴别存在困难,常规的影像学检查并不能区分,只能通过病理学鉴别。放射性坏死与 PSP 同样影响着对于 EP 的诊断,区分三者的“金标准”仍然是病理学。有研究认为,放射性坏死与 PSP 的主要区别在于放射性坏死为不可逆的放射性损伤,而 PSP 为可逆的放射性损伤^[4]。此外 PSP 与放射性坏死还存在以下的区别:1)PSP 的出现时间较早,多数发生在放疗后 6 个月内;放射性坏死发生的时间较晚,多数发生在放疗后 12~18 个月^[10]。2)PSP 患者多数无症状,无需处理;放射性坏死患者症状通常较重,需要更多的类固醇激素干预且必要时需手术^[10]。3)在影像学检查中,放射性坏死通常出现在脑室周围并且呈多中心结节状表现;相比之下,PSP 主要在肿瘤术腔周围形成环形强化结构^[4]。由于 PSP 与放射性坏死均影响着对于 EP 的判断,因此提高对三者的认识,可避免不必要的治疗。

2 影像学新技术诊断脑胶质瘤 PSP 的研究进展

MRI 是诊断 PSP 最常用的方法,常规的 MRI 序列很难准确诊断 PSP。近年来,更多的研究使用多模态 MRI 来提高 PSP 的诊断。

2.1 扩散加权磁共振成像

扩散加权磁共振成像(diffusion weighted imaging, DWI)可检测组织内的水分子运动,在 DWI 中表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)与水分子弥散速度呈正比,而与细胞密度呈反比^[11]。脑胶质瘤 EP 表现为细胞增多,而 PSP 表现为组织的坏死和炎性水肿,因此 EP 的 ADC 值低于 PSP 的 ADC 值。一

项纳入 26 项研究共 900 例 GBM 患者的 Meta 分析^[12]提示,DWI 在诊断 PSP 方面具有较高的性能,敏感度和特异度分别为 88% 和 85%。

2.2 磁共振波谱

磁共振波谱(MR spectrum, MRS)可无创探测细胞代谢产物,如胆碱(Cho)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)及肌酸(Cr)等。脑胶质瘤 EP 时 Cho 峰增高,而 PSP 时 Cho 峰降低。申小明等^[13]研究发现,脑胶质瘤 EP 组异常强化区 Cho/Cr 值明显高于 PSP 组异常强化区的 Cho/Cr 值,鉴别 EP 与 PSP 的准确性为 82.5%。

2.3 MR 灌注成像

肿瘤复发伴随着血管形成,而脑胶质瘤 PSP 时仅引起血管通透性改变,故可采用 MR 灌注成像诊断 PSP。PSP 时 PWI 表现为低相对血容量(relative cerebral blood volume, rCBV)和低相对血流量(relative cerebral blood flow, rCBF),而在 EP 中表现为高 rCBV 和高 rCBF。一项纳入 26 项研究共 900 例 GBM 患者的 Meta 分析^[12]提示,PWI 诊断 PSP 的敏感度和特异度分别为 85% 和 79%。

2.4 PET

脑胶质瘤 EP 时¹⁸F-FDG 的摄取量高于 PSP,据此诊断 PSP 的敏感度和特异度均较高^[14]。肿瘤细胞生长除需要葡萄糖外,还消耗大量氨基酸。氨基酸代谢 PET 显像,如¹¹C-蛋氨酸^[15]、¹⁸F-氟酪氨酸乙酯^[16]等对诊断胶质瘤 PSP 同样具有价值。有研究发现,氨基酸示踪剂诊断胶质瘤 PSP 的准确性高于 MRI^[17]。PET 虽敏感度高,但费用较昂贵,未能广泛用于临床。

2.5 影像组学

随着人工智能的发展,应用影像组学可以从医学图像中提取大量数据。Elshafeey 等^[18]通过研究 MR 灌注的放射学特征诊断 PSP,发现该模型在诊断 PSP 方面具有较高的准确性,为诊断脑胶质瘤 PSP 提供了新方法。影像基因组学还能对肿瘤 mRNA 表达情况、肿瘤分子亚型等进行分析。影像组学有望为精准医疗提供新途径。

3 分子标记物在诊断脑胶质瘤患者 PSP 中的价值

由于 PSP 重要的临床价值,研究者们不断探索其他诊断途径,发现脑胶质瘤的分子特征,尤其是 MGMT 启动子、IDH1、1p/19q 等分子状态与 PSP 明显相关。

3.1 MGMT 启动子诊断 PSP 的价值

3.1.1 相关性 MGMT 启动子是脑胶质瘤备受关注的分子之一,可为胶质瘤患者预后提供参考^[19]。MGMT 是一种 DNA 修复酶,可将 O⁶-甲基鸟嘌呤的甲基转移至自身半胱氨酸残基上,以去除 DNA 链中被异常甲基化的鸟嘌呤的氧六位甲基,使 DNA 损伤得以修复。

替莫唑胺(TMZ)抗肿瘤的机制是通过烷基化 DNA 分子上鸟嘌呤第 6 位 O 原子和第 7 位 N 原子,发挥细胞毒性作用^[20]。MGMT 可修复被 TMZ 烷基化的肿瘤 DNA,从而导致治疗失败。MGMT 启动子甲基化可导致 MGMT 转录的沉默,从而使烷化剂更好地发挥抗肿瘤作用。因此 MGMT 启动子甲基化的脑胶质瘤患者比 MGMT 启动子非甲基化者经过 TMZ 治疗后会更有效^[21]。

越来越多的研究发现,MGMT 启动子甲基化的脑胶质瘤患者比 MGMT 启动子非甲基化者放疗后更易发生 PSP^[22-23],这可能是由于 MGMT 启动子甲基化的患者对放疗更敏感,加重了放疗介导的放射性损伤。Park 等^[24]研究发现,PSP 的发生率在 MGMT 启动子甲基化的脑胶质瘤中为 61.5%,高于 MGMT 启动子未甲基化者的 33.9%($P=0.006$)。为进一步证明 MGMT 启动子与 PSP 的关系,Zhou 等^[23]进行了 Meta 分析,纳入 13 项研究共 536 例高级别脑胶质瘤患者,提示 MGMT 启动子甲基化在区分 PSP 与 EP 之间具有显著性相关($OR=4.02$, $95\%CI=2.76 \sim 5.87$, $P<0.001$)。

3.1.2 MGMT 启动子在诊断 PSP 中的应用 如上所述,MGMT 启动子的甲基化状态与 PSP 相关,但仅靠 MGMT 启动子甲基化状态尚不足以对 PSP 进行诊断。有研究将 MGMT 启动子甲基化状态与影像学技术相结合,在区分 PSP 与 EP 方面进行深入探索。Bani-Sadr 等^[25]回顾性分析了 33 例治疗后出现早期影像学进展(EP 或 PSP)的 GBM 患者,研究 MGMT 启动子甲基化状态和患者在动态磁敏感对比增强 MRI 成像中(MSC-MRI)的 rCBV 和相对渗透率 rK2(relative vessel permeability on K2 maps)的相关特点,发现 PSP 与 MGMT 启动子甲基化状态、rCBV 及 rK2 具有显著性相关。基于 rCBV、rK2 及 MGMT 启动子甲基化状态与 EP 和 PSP 的关系,建立以 rCBV、rK2 及 MGMT 启动子甲基化为基础的联合诊断模型,将出现影像学进展的 33 例 GBM 患者中满足 MGMT 启动子甲基化且 rCBV<1.75 的 4 例患者归为 PSP,将满足 MGMT 启动子未甲基化且 rCBV $\geq$ 1.75 的 16 例患者归为 EP,而在其他 13 例 MGMT 启动子甲基化状态与 rCBV 值相矛盾的患者中(即患者的 MGMT 启动子甲基化但 rCBV $\geq$ 1.75,或 MGMT 启动子未甲基化但 rCBV<1.75),将 rK2 $\geq$ 27 的 8 例患者中的 7 例及 rK2<27 的 5 例患者中的 3 例归为 EP,其余 3 例归为 PSP。按照上述联合诊断模型区分 EP 与 PSP 时,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积(area under the curve, AUC)得分为 0.94,明显优于单独利用 rCBV $\geq$ 1.75

(AUC=0.82)、rK2 $\geq$ 27(AUC=0.74)和 MGMT 启动子甲基化状态(AUC=0.77)单一标准的 AUC 值。将脑胶质瘤患者的 MGMT 启动子甲基化状态与影像学技术相结合,在区分 PSP 与 EP 中有广阔的前景,但现有的研究均为回顾性研究,仍需要前瞻性研究进行验证,同时探索其相应的内在机制,构建更加合理的联合诊断模型。

3.2 IDH-1 基因对 PSP 的诊断价值

IDH-1 基因为三羧酸循环的限速酶,参与人体的产能过程,其同工酶有 3 种形式,即 IDH-1、IDH-2 和 IDH-3。IDH 基因突变是脑胶质瘤发生过程中的早期事件,主要发生在低级别胶质瘤和继发性 GBM 中,其中 IDH1 突变最为常见(80%~90%),IDH2 突变较为少见(约 3%),而 IDH3 突变尚未在胶质瘤中发现^[26]。IDH 突变与脑胶质瘤的预后有着密切的关系,IDH 突变的胶质瘤患者有更好的总生存期^[27]。因此,在 2021 版世界卫生组织(WHO)星形胶质细胞瘤分类中将具有微血管增生、坏死和(或)特定的分子特征,如 TERT 启动子突变、EGFR 基因扩增和(或)7 号染色体扩增/10 号染色体缺失的成人 IDH 野生型弥漫星形胶质细胞瘤诊断为 GBM 伴 IDH 野生型;IDH 突变的 GBM 被称为 IDH 突变的星形细胞瘤 WHO IV 级;所有 IDH 突变型弥漫性星形细胞肿瘤被认为是同一类型,分为 CNS WHO 2、3 或 4 级。

IDH1 基因突变与胶质瘤患者 PSP 的发生相关,但不同的研究显示两者的关联度差别较大。Li 等^[28]分析了 145 例 GBM 患者,发现 IDH1 基因突变的 GBM 更易发生 PSP($P<0.001$),IDH1 诊断 PSP 的敏感度为 34.2%,特异度为 97.3%。Zhou 等^[23]研究的一项 Meta 分析提示 IDH1 基因突变在区分 PSP 与 EP 时具有显著相关性($OR=12.78$, $95\%CI=3.86 \sim 42.35$, $P<0.001$),与 Li 等^[28]研究结果一致。

IDH1 突变与 PSP 的关系同样存在相反的结果。Mohammadi 等^[3]对来自 4 个医疗机构的多中心研究发现,IDH1 突变的患者发生 PSP 的概率更低($P=0.008$)。进一步分析发现 9 例患者(1 例 IDH1 突变型和 8 例 IDH1 野生型)诊断为 EP,17 例(3 例 IDH1 突变型和 14 例 IDH1 野生型)诊断为 PSP($P=0.004$);在出现影像学进展的 26 例患者中,IDH1 突变的患者中 PSP 占影像学进展的 75%(3/4),IDH1 野生型患者中 PSP 占影像学进展的 63.6%(14/22),两者比较差异无统计学意义($P=0.496$)。上述结果表明,无论 GBM 的何种亚型,在完成放疗后的 90 d 内,PSP 的发生比 EP 更有可能性,尽管 PSP 的发生率在 IDH1 突变患者中绝对值更低,但相似的相对 PSP 发生率被证明继续当前的辅助治疗是有意义的,尤其是 IDH1 突变的

患者;因此在放疗结束后的 90 d 内若怀疑 IDH1 突变的脑胶质瘤患者出现影像学进展,应当继续当前的辅助治疗。Lin 等^[29]的研究与上述研究结果相似。关于 IDH1 突变与 PSP 发生之间的关系尚不确定,但较为肯定的是 IDH1 基因状态对 PSP 的发生存在一定的影响,仍需更多的研究探索其内在机制,从而更好地指导临床工作中对 PSP 的诊断。

3.3 1p/19q 基因对 PSP 的诊断价值

1p/19q 联合性缺失主要发生在低级别和间变性的脑胶质瘤中,是少突胶质细胞瘤(oligodendrogliomas, OG)与星形细胞瘤(oligoastrocytomas, OA)鉴别的主要依据。研究显示,伴有 1p/19q 联合性缺失的脑胶质瘤患者对放疗及化疗较敏感,因此 1p/19q 联合性缺失可作为提前判断脑胶质瘤疗效的标准之一^[30]。

脑胶质瘤患者 PSP 的发生与其 1p/19q 联合性缺失与否相关。Lin 等^[29]的一项纳入 143 例 OG 和混合少突星形细胞瘤(mixed oligoastrocytomas, MOA)患者的研究发现,PSP 的发生率在 1p/19q 非缺失的患者中比 1p/19q 联合性缺失患者更高(27% vs. 8%),其诊断 PSP 的敏感度为 60%,特异度为 67%。该研究认为 1p/19q 非缺失的 OG 和 MOA 患者在放疗后的 6 个月内出现影像学进展时主要为 PSP。目前关于 1p/19q 基因与 PSP 发生关系的研究有限,为了更好地发挥 1p/19q 基因在诊断 PSP 中的作用,仍需更多的研究。

4 结语

MGMT 启动子甲基化状态、IDH1 基因类型、1p/19q 基因缺失情况对鉴别 PSP 与 EP 有潜在的价值,多种分子特征与 PSP 和 EP 等影像学改变关系的研究越来越多地成为关注的热点。随着对脑胶质瘤分子特征认识的逐渐深入,以及临床医师对脑胶质瘤患者 PSP 现象的不断了解,将分子标记物与影像组学技术结合,建立联合的预测和鉴别模型有望成为区别 PSP 与 EP 的有效手段,但要真正应用于临床仍有很多的问题需要解决。

参考文献

- [1] Bolan PJ, Branzoli F, di Stefano AL, et al. Automated acquisition planning for magnetic resonance spectroscopy in brain cancer[J]. Med Image Comput Comput Assist Interv, 2020, 12267:730-739.
- [2] Strauss SB, Meng A, Ebani EJ, et al. Imaging glioblastoma posttreatment: progression, pseudoprogression, pseudoresponse, radiation necrosis[J]. Radiol Clin North Am, 2019, 57(6):1199-1216.
- [3] Mohammadi H, Shiue K, Grass GD, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 mutant glioblastomas demonstrate a decreased rate of pseudoprogression: a multi-institutional experience[J]. Neurooncol Pract, 2020, 7(2):185-195.
- [4] Winter SF, Vaio EJ, Muzikansky A, et al. Defining treatment-related adverse effects in patients with glioma: distinctive features of pseudoprogression and treatment-induced necrosis[J]. Oncologist, 2020, 25(8):e1221-e1232.
- [5] Lu VM, Welby JP, Laack NN, et al. Pseudoprogression after radiation therapies for low grade glioma in children and adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiother Oncol, 2020, 142: 36-42.
- [6] Chaskis C, Neyns B, Michotte A, et al. Pseudoprogression after radiotherapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma: clinical observations and working recommendations[J]. Surg Neurol, 2009, 72(4):423-428.
- [7] Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(5):453-461.
- [8] van West SE, de Bruin HG, van de Langerijt B, et al. Incidence of pseudoprogression in low-grade gliomas treated with radiotherapy[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(5): 719-725.
- [9] Abbasi AW, Westerlaan HE, Holtman GA, et al. Incidence of tumour progression and pseudoprogression in high-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neuroradiol, 2018, 28(3):401-411.
- [10] Wang K, Qiao Z, Zhao XB, et al. Individualized discrimination of tumor recurrence from radiation necrosis in glioma patients using an integrated radiomics-based model[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(6):1400-1411.
- [11] Şahin S, Ertekin E, Şahin T, et al. Evaluation of normal-appearing white matter with perfusion and diffusion MRI in patients with treated glioblastoma[J]. MAGMA. 2022, 35(1):153-162.
- [12] Tsakiris C, Siempis T, Alexiou GA, et al. Differentiation between true tumor progression of glioblastoma and pseudoprogression using diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging: systematic review and meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2020, 144:e100-e109.
- [13] 申小明,张仙海,洪居陆,等.ASL和MRS技术对高级别胶质瘤术后复发和假性进展鉴别诊断的价值[J].现代医用影像学,2021,30(11): 2014-2017.
- [14] Lohmann P, Elahmadawy MA, Gutsche R, et al. FET PET radiomics for differentiating pseudoprogression from early tumor progression in glioma patients post-chemoradiation[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12):E3835.
- [15] Kudulaiti N, Zhang HW, Qiu TM, et al. The relationship between IDH1 mutation status and metabolic imaging in nonenhancing supratentorial diffuse gliomas: a ¹¹C-MET PET study[J]. Mol Imaging, 2019, 18:1536012119894087.
- [16] Maurer GD, Brucker DP, Stoffels G, et al. ¹⁸F-FET PET imaging in differentiating glioma progression from treatment-related changes: a single-center experience[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4):505-511.
- [17] Ahrari S, Zaragori T, Rozenblum L, et al. Relevance of dynamic ¹⁸F-DOPA PET radiomics for differentiation of high-grade glioma progression from treatment-related changes[J]. Biomedicines, 2021, 9(12):1924.
- [18] Elshafeey N, Kotrotsou A, Hassan A, et al. Multicenter study demonstrates radiomic features derived from magnetic resonance perfusion images identify pseudoprogression in glioblastoma[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):3170.
- [19] Yamashita S, Yokogami K, Matsumoto F, et al. MGMT promoter methylation in patients with glioblastoma: is methylation-sensitive high-resolution melting superior to methylation-sensitive poly-

- merase chain reaction assay[J]. J Neurosurg, 2018, 130(3):780-788.
- [20] Palma A, Grande S, Ricci-Vitiani L, et al. Different mechanisms underlie the metabolic response of GBM stem-like cells to ionizing radiation: biological and MRS studies on effects of photons and carbon ions[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14):E5167.
- [21] Hafeez U, Cher LM. Biomarkers and smart intracranial devices for the diagnosis, treatment, and monitoring of high-grade gliomas: a review of the literature and future prospects[J]. Neurooncol Adv, 2019, 1(1):vdz013.
- [22] Kiyokawa J, Wakimoto H. Preclinical and clinical development of oncolytic adenovirus for the treatment of malignant glioma[J]. Oncolytic Virother, 2019, 8:27-37.
- [23] Zhou M, Niu CS, Jia L, et al. The value of MGMT promote methylation and IDH-1 mutation on diagnosis of pseudoprogression in patients with high-grade glioma: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(50):e18194.
- [24] Park HH, Roh TH, Kang SG, et al. Pseudoprogression in glioblastoma patients: the impact of extent of resection[J]. J Neurooncol, 2016, 126(3):559-566.
- [25] Bani-Sadr A, Berner LP, Barritault M, et al. Combined analysis of MGMT methylation and dynamic-susceptibility-contrast MRI for the distinction between early and pseudo-progression in glioblastoma patients[J]. Rev Neurol (Paris), 2019, 175(9):534-543.
- [26] Yan H, Parsons DW, Jin GL, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8):765-773.
- [27] Chen JR, Yao Y, Xu HZ, et al. Isocitrate dehydrogenase (IDH)1/2 mutations as prognostic markers in patients with glioblastomas[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(9):e2583.
- [28] Li HL, Li JY, Cheng G, et al. IDH mutation and MGMT promoter methylation are associated with the pseudoprogression and improved prognosis of glioblastoma multiforme patients who have undergone concurrent and adjuvant temozolomide-based chemoradiotherapy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 151:31-36.
- [29] Lin AL, White M, Miller-Thomas MM, et al. Molecular and histologic characteristics of pseudoprogression in diffuse gliomas[J]. J Neurooncol, 2016, 130(3):529-533.
- [30] Youssef G, Miller JJ. Lower grade gliomas[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20(7):21.

(2021-09-19 收稿)

(编辑:邢颖 校对:武斌)



作者简介

张宝双 专业方向为放射肿瘤学。

E-mail: 1119684911@qq.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤临床》文章推荐: 肿瘤患者 VTE 风险评估模型的研究进展

静脉血栓栓塞 (VTE) 已经成为肿瘤患者最常见的并发症, 且成为除肿瘤患者外第二大死因。肿瘤本身是一种存在血栓和出血双风险并存的状态, 对患者能够进行有效风险评估筛查的模型显得尤为关键。只有在对肿瘤患者进行精准的风险分层, 未行血栓预防或仅行机械预防的低风险患者可降低治疗成本和出血风险, 高风险患者可从预防血栓中获益。为此, 2021 年第 48 卷第 23 期《中国肿瘤临床》的国家基金研究进展综述栏目刊发了由吉林大学白求恩第一医院崔久嵬教授撰写的《肿瘤患者 VTE 风险评估模型的研究进展》一文, 该文对目前肿瘤并发相关 VTE 的情况、当前 VTE 风险评估模型的对比、风险模型的建立及未来发展方向进行探讨, 旨在提高对 VTE 风险评估模型的认识, 并对风险模型的建立和发展提出理论支持。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号 (扫描文章下方二维码) 查看。

