

成人高级别胶质瘤患者的预后影响因素分析

朱 焱 王伊旻 徐晓婷

摘 要 **目的** 探讨影响成人高级别胶质瘤 (high-grade gliomas, HGG) 患者预后的关键因素。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月 ~ 2019 年 12 月苏州大学附属第一医院收治的 75 例成人高级别胶质瘤患者的临床资料,应用单因素和多因素 COX 回归分析模型分析患者预后的影响因素;通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析高级别胶质瘤患者的生存状态,不同高级别胶质瘤患者生存期差异用 Log-rank 法检验。**结果** 中位随访时间为 34.0 个月,75 例患者的中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 分别为 13.0 (95% CI: 10.7 ~ 15.3) 个月和 30.0 (95% CI: 21.8 ~ 38.2) 个月。单因素 COX 回归分析显示,患者术前 Karnofsky 功能状态评分 (KPS)、病理分级、病灶数目、室管膜下区 (subventricular zones, SVZ) 受侵、手术切除程度、手术穿通侧脑室、IDH-1 基因表达情况和 ki-67 表达量为 PFS 的影响因素。术前 KPS 评分、SVZ 受侵、手术切除程度、手术穿通侧脑室、IDH-1 基因表达情况和 ki-67 表达量为 OS 的影响因素。多因素 COX 回归分析显示,病灶数目 (HR = 2.579, 95% CI: 1.345 ~ 4.948, $P = 0.004$)、手术切除程度 (HR = 1.928, 95% CI: 1.077 ~ 3.452, $P = 0.027$)、IDH-1 (HR = 0.357, 95% CI: 0.170 ~ 0.747, $P = 0.006$) 和 ki-67 表达量 (HR = 2.907, 95% CI: 1.059 ~ 7.976, $P = 0.038$) 为影响 PFS 的独立因素。手术穿通侧脑室 (HR = 2.252, 95% CI: 1.192 ~ 4.255, $P = 0.012$)、IDH-1 (HR = 0.237, 95% CI: 0.082 ~ 0.687, $P = 0.008$) 和 ki-67 表达量 (HR = 6.796, 95% CI: 1.619 ~ 28.528, $P = 0.009$) 为影响 OS 的独立因素。**结论** 手术穿通侧脑室、IDH-1 野生型和 ki-67 高表达的高级别胶质瘤患者预后较差。行肿瘤全切后联合放化疗可以提高胶质瘤的疗效,但手术穿通侧脑室可能会缩短患者的生存期。

关键词 高级别脑胶质瘤 手术 同步放化疗 预后 分子病理

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.034

Analysis of Factors Related to Prognosis in Adults with High-grade Glioma. ZHU Yan, WANG Yimin, XU Xiaoting. Department of Radiotherapy and Oncology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Jiangsu 215000, China

Abstract **Objective** To explore the main factors influencing the prognosis of adults with high-grade glioma (HGG). **Methods** A total of 75 patients from the First Affiliated Hospital of Soochow University were included in this retrospective study between January 2017 and December 2019, whose clinical and pathological data were collected. All of the patients underwent their first operation and were pathologically diagnosed as primary high-grade gliomas (WHO grade III and WHO grade IV). Besides, they completed postoperative concurrent chemoradiotherapy and adjuvant temozolomide (TMZ) chemotherapy. Univariate and multivariate COX regression analysis were applied to identify prognostic factors, the survival rates were evaluated by Kaplan-Meier analysis, and the survival differences among different subgroups were analyzed by the Log-rank test. **Results** The median follow-up time was 34.0 months, the median progression-free survival times (PFS) and the median overall survival time (OS) were 13.0 (95% CI: 10.7 ~ 15.3) months and 30.0 (95% CI: 21.8 ~ 38.2) months respectively for the 122 patients. Univariate analysis showed that preoperative Karnofsky performance score (KPS), WHO grade, preoperative tumor numbers, subventricular zone (SVZ) invasion, the extent of tumor resection, surgery was performed through the lateral ventricle, the expression of IDH-1 and ki-67 index were significantly correlated with PFS ($P < 0.05$) and that preoperative Karnofsky performance score (KPS), subventricular zone (SVZ) invasion, the extent of tumor resection, surgical lateral ventricular entry, the expression of IDH-1 and ki-67 index had significant correlation with OS ($P < 0.05$). Multivariate COX regression analysis revealed that preoperative tumor numbers (RR = 2.579, 95% CI: 1.345 ~ 4.948, $P = 0.004$), extent of tumor resection (HR = 1.928, 95% CI: 1.077 ~ 3.452, $P = 0.027$), IDH-1 (HR = 0.357, 95% CI: 0.170 ~ 0.747, $P = 0.006$) and ki-67 index (HR = 2.907, 95% CI: 1.059 ~ 7.976, $P = 0.038$) were independent prognostic factors for PFS and surgery was performed through the lateral ventricle (HR = 2.252, 95% CI: 1.192 ~ 4.255, $P = 0.012$), IDH-1 (HR = 0.237, 95% CI: 0.082 ~ 0.687, $P = 0.008$) and ki-67 (HR = 6.796, 95% CI: 1.619 ~ 28.528, $P = 0.009$) were independent prognostic factors for OS. **Conclusion** Surgical puncture of

基金项目:齐鲁肿瘤研究基金资助项目(Y-Q12019-0304)

作者单位:214000 无锡,江南大学附属医院肿瘤放疗科(朱焱);215000 苏州大学附属第一医院肿瘤放疗科(朱焱、王伊旻、徐晓婷)

通信作者:徐晓婷,电子信箱:xiaotingxu23@126.com

lateral ventricle, the pathological markers IDH1 and ki-67 seem to be major independent prognostic factors related to the survival time. The survival of patients with high-grade glioma following safe tumour total resection and postoperative concurrent chemoradiotherapy could be prolonged, but surgery was performed through the lateral ventricle may shorten the survival of high-grade glioma patients.

Key words High-grade gliomas; Surgery; Concurrent chemoradiotherapy; Prognosis; Pathological molecules

胶质瘤是中枢神经系统的肿瘤,根据肿瘤的恶性程度分为 WHO I ~ IV 级,其中 III、IV 级为高级别胶质瘤 (high-grade gliomas, HGG),是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,占中枢神经系统原发性恶性肿瘤的 50% 以上^[1]。成人高级别胶质瘤恶性程度高,具有快速侵袭性生长,极易复发的特点,是引起患者生存期短的重要原因。其中,胶质母细胞瘤患者中位生存时间约为 12 个月,5 年生存率仅 5% 左右^[2,3]。目前,成人高级别胶质瘤的标准治疗为术后放疗同步替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 化疗以及后续 TMZ 辅助化疗 (即“STUPP 方案”)^[4]。然而,尽管采用标准方案治疗,多数高级别恶性胶质瘤患者常在短期内复发,而且患者的预后差。由于高级别胶质瘤的生物学行为和预后不同,确定影响预后的因素将有助于提高其整体治疗水平。本研究对 2017 年 1 月 ~ 2019 年 12 月苏州大学附属第一医院收治的 75 例成人高级别胶质瘤患者的临床资料进行回顾性分析,探讨影响高级别胶质瘤患者预后的相关因素。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析苏州大学附属第一医院 2017 年 1 月 ~ 2019 年 12 月收治的 75 例初发高级别胶质瘤患者的临床和分子病理资料。其中男性 43 例 (57.3%), 女性 32 例 (42.7%); WHO III 级 28 例 (37.3%), WHO IV 级 47 例 (62.7%); 年龄 < 60 岁 54 例 (72.0%), ≥ 60 岁 21 例 (28.0%); 术前 KPS 评分 ≤ 70 分 36 例 (48.0%), ≥ 80 分 39 例 (52.0%); 病灶数量单个 60 例 (80.0%), 多个 15 例 (20.0%); 病灶最大径 ≤ 3.5cm 者 28 例 (37.3%), > 3.5cm 者 47 例 (62.7%); SVZ 受侵 33 例 (44.0%), 未受侵 42 例 (56.0%); 手术全切 54 例 (72.0%), 次全切除 21 例 (28.0%); 手术穿通侧脑室 19 例 (25.3%), 未穿通 56 例 (74.7%); IDH1 突变型 19 例 (25.3%), 野生型 55 例 (73.3%), 不明 1 例 (1.3%); ki-67 表达量 ≤ 10% 者 13 例 (17.3%), > 10% 者 62 例 (82.7%); MGMT 甲基化 14 例 (18.7%), 未甲基化 54 例 (72.0%), 不明 7 例 (9.3%)。

纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②术后病理学确诊为高级别脑胶质瘤 (WHO III ~ IV 级);③术后行放疗同

步联合 TMZ 化疗;④有完整的生存期数据;⑤无其他颅脑损伤及颅脑手术史。排除标准:①复发性脑高级别胶质瘤;②围术期术后死于并发症;③合并心脏、肺等重要器官病变;④精神障碍或认知功能障碍,不能配合完成研究;⑤既往有其他肿瘤病史;⑥失访、生存情况不明或临床资料不完整。本研究通过苏州大学附属第一医院医学伦理学委员会批准 [伦理审批号: (2021) 伦研批第 328 号]。

2. 手术方式:75 例患者均在苏州大学附属第一医院行肿瘤切除手术,手术原则是最大范围的安全切除肿瘤。术前行影像学评估,如头颅增强磁共振扫描 (magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振灌注成像 (perfusion imaging, PWI)、磁共振波谱分析 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 等检查,确定病变的恶性程度、侵犯范围、周边血供及水肿程度等。依据术后头颅 MRI 检查评估肿瘤切除的程度,将手术切除程度分为全切除 (> 95%) 和部分切除 (≤ 95%)。

3. 放疗方式:所有患者均行术后放疗。放疗计划:将患者的头颅 MRI 与定位 CT 在治疗计划系统里融合以完成图像重建。根据患者术前与术后的影像学资料,在治疗计划中的定位 CT 图像上确定靶区勾画范围,包括肿瘤靶区 (gross tumor volume, GTV)、临床靶区 (clinical target volume, CTV) 和危及器官 (脊髓、脑干、视交叉、视神经、眼球、晶状体等)。靶区勾画:①肿瘤靶区 (GTV), 为术后残留或瘤腔;②临床靶区 (CTV), 为 GTV 基础上外扩 1 ~ 2cm 后的修正区域;③计划靶区 (planning target volume, PTV), 为 CTV 外扩 3 ~ 5mm 构成。剂量及分割:治疗总剂量 54 ~ 60Gy, 分 27 ~ 30 次照射, 单次分割剂量为 1.8 ~ 2.0Gy, 每周 5 次照射, 总共 5 ~ 6 周。

4. 化疗方案:患者均采用术后放疗同步 TMZ 化疗,同步放化疗后加用 TMZ 辅助化疗。放疗期间,患者同步口服 TMZ 剂量为 75mg/(m² · d)。大部分患者同步放化疗 4 周后,患者再连续口服 TMZ [150 ~ 200mg/(m² · d)] 5 天, 每 28 天为 1 个周期。第 1 个疗程剂量为 150mg/(m² · d), 后续疗程剂量调整为 200mg/(m² · d)。

5. 随访情况:每 3 ~ 6 个月对患者进行 1 次随访,

主要随访方式为电话随访和门诊随访。随访内容包括患者术后治疗的方案、术后头颅 MRI、临床症状和存活情况。随访终点事件是患者因肿瘤死亡。总生存期 (overall survival, OS) 定义为患者手术当日至最后一次随访的时间间隔或至患者因脑胶质瘤及其并发症死亡的间隔时间;无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为患者手术当日至患者首次经影像学证实出现颅内病灶进展/肿瘤复发或二次手术病理学证实复发的间隔时间。

6. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。通过单因素和多因素 COX 回归模型分析患者生存预后的影响因素;采用 Kaplan - Meier 生存曲线分析患者的生存状态,不同组别患者之间生存期差异用 Log - rank 法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 随访结果:本研究随访截至 2021 年 9 月,患者的中位随访时间为 34.0 个月。结果表明,接受标准治疗的高级别胶质瘤患者中位 PFS 和 OS 分别为 13.0(95% CI: 10.7 ~ 15.3) 个月和 30.0(95% CI: 21.8 ~ 38.2) 个月。全组无进展生存曲线和总生存曲线,详见图 1 和图 2。

2. COX 回归单因素分析:对可能影响患者预后的临床和分子病理特征等因素进行 COX 回归分析

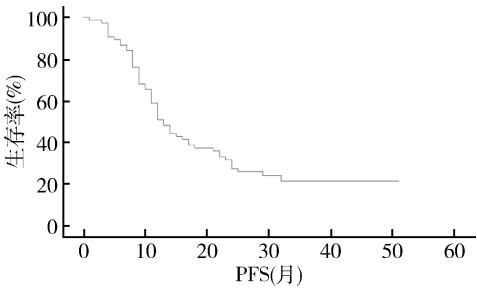


图 1 全组无进展生存曲线

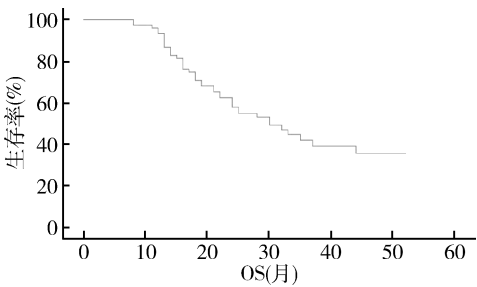


图 2 全组总生存曲线

(表 1、表 2)。结果显示,患者术前 KPS 评分、病理分级、病灶数目、SVZ 受侵、手术切除程度、手术穿通侧脑室、IDH - 1 突变情况和 ki - 67 表达量对于 PFS 的影响有统计学意义;与 OS 有显著相关性的因素有术前 KPS 评分、SVZ 受侵、手术切除程度、手术穿通侧脑室、IDH - 1 突变情况和 ki - 67 的表达量。

表 1 75 例高级别脑胶质瘤患者无进展生存期的影响因素分析结果

项目	单因素 COX 分析结果		多因素 COX 分析结果	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别(男性 vs 女性)	1.034(0.606 ~ 1.764)	0.902	-	-
年龄(≥60 岁 vs <60 岁)	1.619(0.919 ~ 2.855)	0.096	-	-
KPS 评分(≥80 分 vs ≤70 分)	0.483(0.284 ~ 0.823)	0.007	-	-
病理分级(Ⅳ级 vs Ⅲ级)	1.974(1.110 ~ 3.511)	0.021	-	-
病灶数目(多个 vs 单个)	3.213(1.717 ~ 6.014)	<0.001	2.579(1.345 ~ 4.948)	0.004
病灶最大径(>3.5cm vs ≤3.5cm)	0.759(0.446 ~ 1.290)	0.308	-	-
室管膜下区受侵(有 vs 无)	2.038(1.204 ~ 3.451)	0.008	-	-
手术切除程度(部分切除 vs 全切)	2.518(1.431 ~ 4.432)	0.001	1.928(1.077 ~ 3.452)	0.027
手术穿通侧脑室(有 vs 无)	2.087(1.182 ~ 3.685)	0.011	-	-
IDH1(突变型 vs 野生型)	0.294(0.143 ~ 0.605)	0.001	0.357(0.170 ~ 0.747)	0.006
ki - 67(>10% vs ≤10%)	3.687(1.456 ~ 9.336)	0.006	2.907(1.059 ~ 7.976)	0.038
MGMT(甲基化 vs 未甲基化)	1.162(0.595 ~ 2.267)	0.660	-	-

3. COX 回归多因素分析:选取单因素 COX 回归分析中有意义的因素,纳入多因素 COX 回归分析(表 1、表 2)。结果显示,病灶数目(HR = 2.579, 95% CI: 1.345 ~ 4.948, $P = 0.004$)、手术切除程度(HR = 1.928, 95% CI: 1.077 ~ 3.452, $P = 0.027$)、IDH - 1

突变(HR = 0.357, 95% CI: 0.170 ~ 0.747, $P = 0.006$)和 ki - 67 表达量(HR = 2.907, 95% CI: 1.059 ~ 7.976, $P = 0.038$)为影响 PFS 的独立预后因素;手术穿通侧脑室(HR = 2.252, 95% CI: 1.192 ~ 4.255, $P = 0.012$)、IDH - 1 突变(HR = 0.237, 95% CI:

表 2 75 例高级别脑胶质瘤患者总生存期的影响因素分析结果

项目	单因素 COX 分析结果		多因素 COX 分析结果	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别(男性 vs 女性)	1.351(0.708~2.577)	0.362	—	—
年龄(≥60 岁 vs <60 岁)	1.425(0.736~2.759)	0.294	—	—
KPS 评分(≥80 分 vs ≤70 分)	0.489(0.261~0.916)	0.025	—	—
病理分级(Ⅳ级 vs Ⅲ级)	1.736(0.882~3.414)	0.110	—	—
病灶数目(多个 vs 单个)	1.976(0.981~3.978)	0.057	—	—
病灶最大径(>3.5cm vs ≤3.5cm)	0.831(0.443~1.558)	0.563	—	—
室管膜下区受侵(有 vs 无)	2.151(1.154~4.010)	0.016	—	—
手术切除程度(部分切除 vs 全切)	1.935(1.005~3.723)	0.048	—	—
手术穿通侧脑室(有 vs 无)	2.455(1.313~4.587)	0.005	2.252(1.192~4.255)	0.012
IDH1(突变型 vs 野生型)	0.187(0.066~0.530)	0.002	0.237(0.082~0.687)	0.008
ki-67(>10% vs ≤10%)	6.739(1.618~28.068)	0.009	6.796(1.619~28.528)	0.009
MGMT(甲基化 vs 未甲基化)	1.201(0.548~2.636)	0.647	—	—

0.082~0.687, $P=0.008$) 和 ki-67 表达量($HR=6.796$, 95% CI: 1.619~28.528, $P=0.009$) 为影响 OS 的独立预后因素。

4. 手术因素对标准治疗高级别脑胶质瘤患者的生存率影响分析:对于标准治疗的高级别胶质瘤,肿瘤全切能显著延长患者的 PFS 和 OS(P 均 <0.05),而手术穿通侧脑室会显著缩短患者的 PFS 和 OS(P 均 <0.05)。

讨 论

胶质瘤起源于神经胶质细胞,是颅内最常见的原发肿瘤,高级别胶质瘤是组织病理学中恶性程度高、极易复发的类别,通常预后较差。标准治疗方案,即 TMZ 同步放化疗联合 TMZ 辅助化疗的“STUPP 方案”的出现显著改善了患者的预后。本研究结果显示,高级别胶质瘤患者标准治疗后中位 PFS 和 OS 分别达 13.0(95% CI:10.7~15.3)个月和 30.0(95% CI:21.8~38.2)个月,其疗效优于既往文献报道,原因可能是本研究中入组患者的辅助 TMZ 化疗周期更长。在一项Ⅲ期临床试验中,411 例新诊断的高级别胶质瘤患者经过标准治疗后中位 PFS 和中位 OS 分别为 5.5 (95% CI:4.7~6.1) 个月和 16.6 (95% CI:14.9~18.0) 个月^[5]。一项国内回顾性研究分析了标准治疗中长周期辅助 TMZ 化疗对高级别胶质瘤患者生存的影响,结果显示,完成 6 个月辅助 TMZ 化疗和完成 >6 个月辅助 TMZ 化疗的患者 PFS(15.0 个月 vs 20.1 个月)与 OS(19.4 个月 vs 25.6 个月),与本研究结果相似^[6]。杜霄等^[7]研究也表明,患者的生存时间与辅助 TMZ 化疗的周期相关。

脑胶质瘤的病理学类型和病理学分级是影响患

者生存时间的重要因素。本研究中,病理学分级仅作为单因素分析 PFS 的影响因素,说明病理学分级对高级别胶质瘤患者标准治疗后的预后具有一定的预测意义,也提示单纯病理学分级无法决定高级别胶质瘤的预后。随着胶质瘤分子病理学研究的不断进展,2016 年 WHO 发布的中枢神经系统肿瘤第 4 版修订版分类标准首次将胶质瘤组织学分型和分子分型相结合^[8]。异柠檬酸脱氢酶-1(isocitrate dehydrogenase, IDH-1)是其中公认的关键分子,与胶质瘤的代谢增殖相关。本研究中 IDH-1 突变是影响高级别胶质瘤标准治疗后生存期的独立因素,与既往的研究结论一致^[9]。

ki-67 是另一种与胶质瘤增殖相关的分子标志物,既往研究发现,ki-67 低表达与高级别胶质瘤患者 OS 延长相关^[10-12]。本研究亦提示,ki-67 低表达是高级别胶质瘤标准治疗患者 PFS 和 OS 的独立良好预后因素。6-氧-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基化转移酶(O-6methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)是参与胶质瘤烷化类化疗药物(如替莫唑胺)耐药的关键基因,被证实与胶质瘤的预后相关^[13]。本研究 COX 单因素分析结果显示,MGMT 甲基化状态与高级别胶质瘤标准治疗预后无显著相关性,这可能是由于较长周期的 TMZ 化疗抵消了 MGMT 非甲基化带来的生存受损。

外科手术是高级别胶质瘤标准治疗的基石,其原则是最大范围安全切除肿瘤。既往国内外大量研究表明,手术切除程度与高级别胶质瘤患者的生存时间密切相关^[14-17]。本研究中所有患者均接受手术治疗,手术全切患者中位 PFS 和 OS 分别为 16.0(95%

CI:9.0~23.0)个月和33.0(95% CI:20.6~45.4)个月,部分切除患者中位PFS和OS分别为9.0(95% CI:8.2~9.8)个月和21.0(95% CI:12.3~29.7)个月。单因素COX回归分析显示,手术切除程度与PFS和OS显著相关(P 均 <0.05),多因素COX回归分析显示,手术全切仅与较好的PFS显著相关($P=0.027$),考虑可能与患者随访时间较短有关。

有研究指出,胶质瘤手术穿通侧脑室增加软脑膜播散风险,与术后患者不良预后显著相关^[18~21]。原因可能是术中残留的肿瘤细胞脱落由打通的侧脑室进入脑脊液,随脑脊液循环播散。本研究中单因素分析结果显示,手术穿通侧脑室影响标准治疗高级别胶质瘤患者的PFS和OS;而多因素分析显示,手术穿通侧脑室是OS的独立危险因素。这可能是因为术后患者接受了积极的同步放化疗和TMZ辅助化疗,降低了肿瘤细胞扩散的风险。

本研究也存在一些不足:①样本量较少;②本研究为回顾性研究;③随访时间有待于延长;④仅极少数患者进行1p/19q杂合性缺失的检测,故不能分析1p/19q与标准治疗高级别胶质瘤预后的关系;⑤肿瘤的复发主要依据影像学判断,缺少病理学检查。

综上所述,手术穿通脑室、IDH-1野生型和ki-67高表达的高级别胶质瘤患者预后较差。行肿瘤全切后联合放化疗可以显著提高胶质瘤的疗效,但手术穿通侧脑室可能会缩短患者的生存期,这需要开展多中心临床研究来予以进一步验证。

参考文献

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012 - 2016 [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21 (Suppl 5): v1 - v100
- Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe - Thomsen CB, *et al.* Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14 (7): 434 - 452
- Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults [J]. *The Lancet*, 2018, 392 (10145): 432 - 446
- Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, *et al.* Central nervous system cancers, version 3. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18 (11): 1537 - 1570
- Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, *et al.* Dose - dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (32): 4085 - 4091
- Huang B, Yu Z, Liang R. Effect of long - term adjuvant temozolomide chemotherapy on primary glioblastoma patient survival [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21 (1): 424 - 431
- 杜霄, 纪环, 赵天翼, 等. 术后长周期替莫唑胺治疗高级别胶质瘤的研究 [J]. *临床神经外科杂志*, 2021, 18 (2): 177 - 181, 187
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system; a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (6): 803 - 820
- Han S, Liu Y, Cai S J, *et al.* IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122 (11): 1580 - 1589
- Armocida D, Frati A, Salvati M, *et al.* Is Ki - 67 index overexpression in IDH wild type glioblastoma a predictor of shorter progression free survival? A clinical and molecular analytic investigation [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 198: 106126
- Henker C, Kriesen T, Schneider B, *et al.* Correlation of Ki - 67 index with volumetric segmentation and its value as a prognostic marker in glioblastoma [J]. *World Neurosurg*, 2019, 125: e1093 - e1103
- Wong E, Nahar N, Hau E, *et al.* Cut - point for Ki - 67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2019, 15 (1): 5 - 9
- Binabaj MM, Bahrami A, Shahidsales S, *et al.* The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: a Meta - analysis of clinical trials [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (1): 378 - 386
- 李德培, 陈银生, 郭铮铮, 等. 脑胶质瘤的临床疗效和预后因素分析 (附 741 例报告) [J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 34 (9): 905 - 909
- Liu G, Jiang R, Xu C, *et al.* Survival analysis for high - grade glioma patients who received comprehensive treatment [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, 43 (4): 388 - 393
- Hong JB, Roh TH, Kang SG, *et al.* Survival, prognostic factors, and volumetric analysis of extent of resection for anaplastic gliomas [J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52 (4): 1041 - 1049
- Li XZ, Li YB, Cao Y, *et al.* Prognostic implications of resection extent for patients with glioblastoma multiforme: a Meta - analysis [J]. *J Neurosurg Sci*, 2017, 61 (6): 631 - 639
- 彭世义, 李艳萍, 涂子为, 等. 室管膜下区受侵对脑胶质瘤预后的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46 (12): 622 - 626
- John JK, Robin AM, Pabaney AH, *et al.* Complications of ventricular entry during craniotomy for brain tumor resection [J]. *J Neurosurg*, 2017, 127 (2): 426 - 432
- Mistry AM, Kelly PD, Thompson RC, *et al.* Cancer dissemination, hydrocephalus, and survival after cerebral ventricular entry during high - grade glioma surgery: a meta - analysis [J]. *Neurosurgery*, 2018, 83 (6): 1119 - 1127
- Mistry AM, Kelly PD, Gallant JN, *et al.* Comparative analysis of sub-ventricular zone glioblastoma contact and ventricular entry during resection in predicting dissemination, hydrocephalus and survival [J]. *Neurosurgery*, 2019, 85 (5): E924 - E932

(收稿日期: 2022 - 01 - 04)

(修回日期: 2022 - 02 - 12)