DOI:10.16016/j.2097-0927.202402039

成人胶质母细胞瘤预后因素分析:单中心176例临床回顾

黄国浩*,曹勇勇*,杨 林,张作鑫,向 琰,裴玉春,李 瑶,陈 伟,吕胜青 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院神经外科

[**摘要**] **目的** 探讨成人胶质母细胞瘤(glioblastomas,GBM)临床特点、治疗及预后情况。**方法** 收集2015-2021年于我科诊治的176例小脑幕上GBM患者临床资料进行回顾性队列研究。采用χ^2检验分析异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase,IDH)野生型和突变型GBM临床特征,Kaplan-Meier和Log-rank方法绘制生存曲线及检验评估,多因素Cox危险度回归分析预后影响因素。**结果** 本组患者IDH野生型GBM占比89.2%,其在发病年龄、入院KPS评分、神经功能受损症状、O^6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶(O^6-methylguanine-DNA-methyltransferase,MGMT)启动子甲基化方面与IDH突变型GBM间的差异均具有统计学意义($P<0.05$)。对于行常规治疗的IDH野生型GBM患者,单因素Cox危险度分析显示,肿瘤大部全切除、MGMT启动子甲基化、放疗启动时间≥5周且<6周、替莫唑胺(temozolomide,TMZ)辅助化疗≥6个周期是影响患者总体生存时间(overall survival,OS)的保护性因素;肿瘤位于左侧大脑半球、累及单个脑叶、MGMT启动子甲基化、放疗启动时间≥5周且<6周是影响患者无肿瘤进展生存时间(progression free survival,PFS)的保护性因素(P均<0.05)。进一步多因素Cox危险度回归分析显示,MGMT启动子甲基化、放疗启动时间≥5周且<6周、术后TMZ辅助化疗≥6个周期是影响患者OS的独立保护性因素;肿瘤位于左侧大脑半球、累及单个脑叶、MGMT启动子甲基化则是影响患者PFS的独立保护性因素(P均<0.05)。**结论** IDH突变型GBM与野生型GBM患者临床和预后特征迥异,后续须进一步完善相关分子检测明确其病理类型;MGMT启动子甲基化是IDH野生型GBM患者相对良好预后重要指标;术后略微延迟启动放疗(术后≥5周及<6周)可显著改善IDH野生型GBM患者生存预后。

[**关键词**] 胶质母细胞瘤;异柠檬酸脱氢酶基因突变;替莫唑胺;放化疗;生存预后
[**中图法分类号**] R181.23; R730.264; R739.41 [**文献标志码**] A

Prognostic factors for glioblastoma: a retrospective single-center analysis of 176 adults

HUANG Guohao, CAO Yongyong, YANG Lin, ZHANG Zuoxin, XIANG Yan, PEI Yuchun, LI Yao, CHEN Wei, LYU Shengqing Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the clinical features, treatment and prognosis of glioblastomas (GBM) in adults. **Methods** A retrospective cohort study was performed on 176 adult GBM patients admitted to our department from January 2015 to December 2021. *Chi*-square test was used to investigate the clinical differences between isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant and wild-type GBM. Kaplan-Meier and Log-Rank tests were employed to plot survival curve and compute the survival analysis. Multivariate Cox regression model was applied to identify the independent prognostic factors. **Results** IDH wild-type GBM account for 89.2% and had significantly differences from the IDH-mutant GBM in terms of age of onset, Karnofsky (KPS) score at admission, symptoms of neurological deficit, and methylation status of O^6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) promoter ($P<0.05$). For the IDH wild-type GBM patients receiving conventional therapy, univariate Cox hazard analysis showed gross total resection, methylation of MGMT promoter, initiation of radiation within the 5th to 6th week after surgery, and adjuvant temozolomide (TMZ)

* 同等贡献者

[**基金项目**] 国家自然科学基金青年项目(82103274);国家自然科学基金面上项目(81972360)

[**通信作者**] 吕胜青,E-mail:lvsq0518@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

chemotherapy ≥6 cycles were favorable prognostic factors for overall survival (OS); GBMs in the left hemisphere, involvement of single lobe, methylation of MGMT promoter, and initiation of radiation within the 5th to 6th week after surgery were favorable prognostic factors for progression free survival (PFS) (all $P<0.05$). Moreover, multivariate Cox hazard regression analysis indicated that methylation of MGMT promoter, and initiation of radiation within the 5th to 6th week after surgery, and adjuvant TMZ chemotherapy ≥6 cycles were independent protective factors for OS, and GBMs in the left hemisphere, involvement of single lobe and methylation of MGMT promoter were independent protective factors for PFS in the GBM patients (all $P<0.05$). **Conclusion** The clinical and prognostic features are totally different between IDH mutant and wild-type GBM, and molecular detections are needed for the further pathological classification. Methylation of MGMT promoter is a primary marker of favorite prognosis for IDH wild-type GBM, and slightly delay in radiotherapy (the 5th to 6th week after surgery) can effectively improve the survival prognosis of IDH wild-type GBM.

[**Key words**] glioblastomas; isocitrate dehydrogenase mutation; temozolomide; chemo-radiotherapy; survival prognosis

HUANG Guohao and CAO Yongyong contributed equally to the article. Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (82103274) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (81972360). Corresponding author: LYU Shengqing, E-mail: lvsq0518@tmmu.edu.cn

成人胶质母细胞瘤(glioblastomas,GBM)是最常见的原发恶性脑肿瘤,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)将其恶性度分级为4级(WHO 4级)。GBM发病率占所有恶性脑肿瘤的40%~50%,全世界范围内年发病率为(4~10)人/10万人,近年来有上升趋势[1-2]。目前,GBM治疗主要为最大范围内安全切除肿瘤,结合术后替莫唑胺(temozolomide,TMZ)同步放化疗和辅助化疗、电场治疗等,但效果仍不理想[3-4]。据统计,罹患该病患者5年总体生存率不超过10%,中位生存时间不足2年[1]。2021年,最新版WHO关于中枢神经系统(central nervous system,CNS)肿瘤分类标准中,特别强调异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase,IDH)野生型为诊断成人GBM关键指标,并建议通过进一步分子检测(如染色体1号短臂和19号长臂共缺失等)将既往诊断为IDH突变型的GBM划归为WHO 4级星形细胞瘤或WHO 3级少突胶质细胞瘤[5]。另一方面,O^6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O^6-methylguanine-DNA-methyltransferase,MGMT)启动子甲基化[6]、TMZ同步放化疗启动时间[7]、肿瘤切除程度[8-9]等均是影响GBM生存预后的重要因素,然而早期国内相关文献并未排除IDH基因突变等混杂因素对于成人GBM患者生存预后的影响[10-11]。基于此,本研究旨在全面分析IDH野生型GBM和既往诊断为IDH突变型GBM在临床和分子特征及预后等方面的差异,重点探讨影响IDH野生型GBM患者生存预后的相关因素,进而为后续基于现有诊断标准的GBM临床诊疗及预后评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015-2021年于我科诊治的GBM患者临床资料进行回顾性队列研究。病例纳入标准:①原发性GBM;②肿瘤位于小脑幕上者;③发病年龄≥18岁;④在我中心接受手术治疗。排除标准:①术后有严重并发症;②有严重基础疾病等。共176例GBM患者符合要求行后续分析。根据IDH是否突变可将其分为IDH野生型GBM,157例(89.2%),IDH突变型GBM,19例(10.8%)。本研究通过陆军军医大学第二附属医院医学伦理委员会审查(2023-研第170-01)。

1.2 影像学检查

所有病例于术前行颅脑核磁共振(MRI)平扫加增强,并于术后24~72 h内复查颅脑MRI平扫加增强,或于术后24 h内行头颅CT平扫检查评估肿瘤切除程度。磁共振检查采用GE 3.0T MR扫描仪进行。

1.3 手术切除

采用全身麻醉下神经导航结合术中黄荧光辅助下肿瘤切除术,若肿瘤位于功能区则结合术中唤醒麻醉技术。荧光素钠使用方法:术前24 h荧光素钠皮试,阴性者可按5 mg/kg术前1.5~2.0 h静注荧光素钠。术中肿瘤切除使用Pentero 900荧光手术显微镜(卡尔蔡司,德国),利用480 nm波长激发荧光并于560 nm波长下切除肿瘤[12]。切除后留取少量肿瘤组织于-80 ℃冰箱保存,其余送病理检查。

1.4 术后放化疗

术后采用Stupp方案进行同步放化疗和辅助化疗[13]。同步放化疗期间每天同步给予TMZ,剂量为75 mg/(m^2·d)。放疗剂量:原肿瘤区60 Gy/30次分割,高危区50~54 Gy/25~27次分割。辅助化疗期间TMZ剂量200 mg/(m^2·d),连服5 d,每28天为1疗程,推荐6~12疗程。其他治疗包括电场治疗、伽玛刀治疗等。挽救性治疗包括二次手术、放疗、TMZ密集

化疗、贝伐单抗治疗等。

1.5 组织与分子病理学检查

所有病例有明确病理诊断报告,包括组织诊断、IDH 突变状态(免疫组化法检测 IDH1 R132H 位点)、Ki-67 指数等描述。IDH1 R132H 阴性者、部分缺乏 IDH 基因突变及 MGMT 启动子甲基化信息者,通过提取样本基因组 DNA 进行聚合酶链反应(PCR)联合 Sanger 点突变测序及焦磷酸测序,以明确 IDH1/2 突变、MGMT 启动子甲基化状态。

1.6 IDH1/2 点突变及 MGMT 启动子甲基化检测

采用高浓度盐析法提取患者肿瘤基因组 DNA。IDH1 正向引物序列:5′-GTCAAATGTGCCACTATCACTCCT-3′,反向引物序列:5′-ATACCTTGCTTAATGGGTGTAGATA-3′; IDH2 正向引物序列:5′-GGGGACTGTCTTCCGGGAG-3′,反向引物序列:5′-ACTTCCCACTCCTTGACACCA-3′。按 2×Taq Master Mix(康为世纪,北京)说明书行 PCR 扩增。PCR 产物纯化、IDH1/2 点突变测序及 MGMT 启动子甲基化焦磷酸测序由生工生物工程(上海)股份有限公司完成。CpG 平均甲基化程度>10%视为 MGMT 启动子甲基化阳性。

1.7 随访

对 176 例患者进行门诊和电话随访。患者总体生存时间(overall survival,OS)为手术结束当天至临床死亡或末次随访(2022 年 10 月 20 日)所经历时间,无肿瘤进展生存时间(progression free survival,PFS)为手术结束当天至肿瘤首次进展/复发或末次随访(2022 年 10 月 20 日)所经历时间。终点事件为患者死于 GBM 或肿瘤首次进展/复发,截尾数据包括患者失访、其他原因死亡、随访结束时仍存活。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 25.0 和 GraphPad Prism 8.0 进行统计分析。计数资料以 n(%)表示,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。IDH 野生型和突变型 GBM 临床特征组间差异采用 χ^2 检验分析。采用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 方法进行生存分析及检验评估。采用多因素 Cox 危险度回归(输入法)分析预后独立影响因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床一般资料

纳入研究的 IDH 野生型 GBM 患者年龄为(54.4±11.3)岁,IDH 突变型 GBM 患者年龄为(46.8±10.1)岁。总体发病率为男性∶女性=1.51∶1。主要发生于大脑半球右侧(52.8%),其次为左侧(42.6%),较少发生于中线或双侧(4.5%)。主要累及单个脑叶(67.6%),最常见为额叶(37.8%),其次为颞叶(36.1%)、顶叶(16.8%)、枕叶(6.7%)和岛叶(2.5%);较少累及多个脑叶(32.4%),最常见为额颞叶(21.1%)和颞顶叶(21.1%)。首发症状以头痛、记忆力下降、乏力等非特异性症状为主(59.1%),其次为神经功能受损(30.7%)和癫痫(10.2%)。治疗方面,本组患者放疗启动时间为(36.1±12.2) d,辅助化疗疗程为(7.1±3.8)个周期(表 1)。

2.2 IDH 突变状态显著影响 GBM 临床特征

利用 χ^2 检验对 IDH 野生型和突变型 GBM 患者临床特征进行关联性分析发现,IDH 野生型 GBM 与 IDH 突变型 GBM 患者在发病年龄、入院 KPS 评分、是否存在神经功能受损症状及 MGMT 启动子甲基化方面差异具有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

2.3 GBM 患者生存预后影响因素分析

本组 GBM 患者生存状态明确者 169 例,PFS 状态明确者 111 例,其第 1、3、5 年 OS 率和 PFS 率见表 2。生存分析显示,GBM 总体中位 OS 为 563 d,中位 PFS 为 322 d,其中 IDH 野生型 GBM 中位 OS 为 403 d,中位 PFS 为 296 d;IDH 突变型 GBM 中位 OS 为 865 d,中位 PFS 为 441.5 d。行放化疗伴 MGMT 启动子甲基化者其中位 OS 和 PFS 均较行放化疗不伴 MGMT 启动子甲基化者及未行放化疗者显著延长(OS:834 *vs* 438 *vs* 162 d,PFS:510 *vs* 270 *vs* 89.5 d,$P<0.05$,图 1A、B)。行同步放化疗患者中,放疗启动时间≥5 周且<6 周者其中位 OS(865 d)显著长于其余时间启动放化疗者(图 1C、D)。TMZ 辅助化疗≥6 个周期患者其中位 OS 较辅助化疗<6 个周期者显著延长(678 *vs* 487 d,$P<0.05$,图 1E、F)。

因 IDH 突变型 GBM 已不再属于成人 GBM 诊断范畴,且手术联合术后放化疗是 GBM 的常规治疗方案,为获得基于目前诊断标准有指导意义的发现,选取既往行常规治疗的 IDH 野生型 GBM 患者进行预后影响因素分析。单因素 Cox 危险度分析表明肿瘤大部全切除、MGMT 启动子甲基化、放疗启动时间≥5 周且<6 周、TMZ 辅助化疗≥6 个周期者是影响患者 OS 的保护性因素;肿瘤位于左侧大脑半球、累及单个脑叶、MGMT 启动子甲基化、放疗启动时间≥5 周且<6 周则是影响患者 PFS 的保护性因素(P 均<0.05,表 3)。通过进一步对上述预后相关因素行多因素 Cox 危险度回归分析发现,MGMT 启动子甲基化、放疗启动时间≥5 周且<6 周、TMZ 辅助化疗≥6 个周期是影响患者 OS 的独立保护性因素;肿瘤位于左侧大脑半球、累及单个脑叶、MGMT 启动子甲基化则是影响患者 PFS 的独立保护性因素(P 均<0.05,表 4)。

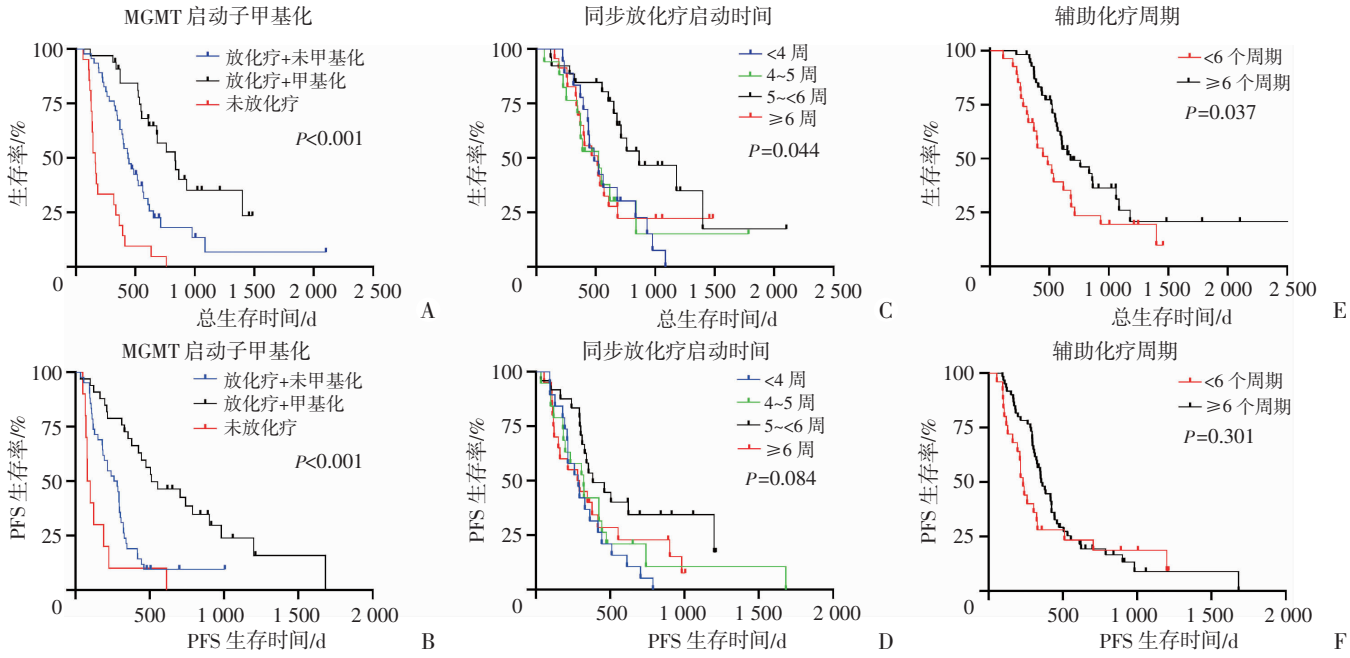
表 1 GBM 患者临床特征及 IDH 突变与临床特征关联性分析[n(%)]

项目	总计(n=176)	IDH 野生型(n=157)	IDH 突变型(n=19)	χ^2	P
发病年龄/岁				4.986	0.026
>42	144(81.8)	132(84.1)	12(63.2)		
≤42	32(18.2)	25(15.9)	7(36.8)		
性别				1.470	0.225
男	106(60.2)	97(61.8)	9(47.4)		
女	70(39.8)	60(38.2)	10(52.6)		
入院 KPS/分				9.322	0.009
>70	76(43.2)	73(46.5)	3(15.8)		
≤70	81(46.0)	66(42.0)	15(78.9)		
未知[a]	19(10.8)	18(11.5)	1(5.3)		
出院 KPS/分				2.284	0.319
>70	66(37.5)	56(35.7)	10(52.6)		
≤70	91(51.7)	83(52.9)	8(42.1)		
未知[a]	19(10.8)	18(11.5)	1(5.3)		
肿瘤侧别				0.006	0.940
左侧	75(42.6)	68(43.3)	7(36.8)		
右侧	93(52.8)	84(53.5)	9(47.4)		
中线/双侧	8(4.5)	5(3.2)	3(15.8)		
肿瘤位置				0.358	0.549
单叶	119(67.6)	105(66.9)	14(73.7)		
多叶	57(32.4)	52(33.1)	5(26.3)		
切除范围				1.659	0.436
STR	16(9.1)	13(8.3)	3(15.8)		
GTR	141(80.1)	126(80.3)	15(78.9)		
未知[a]	19(10.8)	18(11.5)	1(5.3)		
癫痫				0.718	0.397
有	18(10.2)	15(9.6)	3(15.8)		
无	158(89.8)	142(90.4)	16(84.2)		
神经功能受损				6.471	0.011
有	54(30.7)	53(33.8)	1(5.3)		
无	122(69.3)	104(66.2)	18(94.7)		
Ki67 指数				0.037	0.982
<30%	68(38.6)	61(38.9)	7(36.8)		
≥30%	89(50.6)	79(50.3)	10(52.6)		
未知[a]	19(10.8)	17(10.8)	2(10.5)		
MGMT 甲基化				26.100	<0.001
未甲基化	47(26.7)	45(28.7)	2(10.5)		
甲基化	38(21.6)	29(18.4)	9(47.4)		
未知[b]	91(51.7)	83(52.9)	8(42.1)		
治疗方案				4.626	0.201
放化疗或仅放疗	109(61.9)	93(59.2)	16(84.2)		
仅化疗	6(3.4)	6(3.8)	0		
未行治疗	22(12.5)	21(13.4)	1(5.3)		
未知[a]	39(22.2)	37(23.6)	2(10.5)		
5 周≤放疗启动时间<6 周[c]				0.629	0.730
是	26(23.9)	21(22.6)	5(31.3)		
否	63(57.8)	55(59.1)	8(50.0)		
未知	20(18.3)	17(18.3)	3(18.8)		
辅助化疗疗程≥6 个周期[c]				0.369	0.831
是	62(56.9)	52(55.9)	10(62.5)		
否	28(25.7)	24(25.8)	4(25.0)		
未知	19(17.4)	17(18.3)	2(12.5)		

a:因部分 GBM 患者病例资料不齐全,难以获取到相关数据,故填写为未知;b:因部分 GBM 患者无法获取到相应肿瘤组织或基因组 DNA 质量较差,无法进行 MGMT 启动子甲基化检测,故填写为未知;c:此处仅统计进行术后常规放化疗患者数据,共 109 人,其中 IDH 野生型 GBM 患者为 93 人,IDH 突变型 GBM 患者为 16 人

表 2　GBM 患者第 1、3、5 年 OS/PFS 率(%)

时间	OS 率			PFS 率		
	总计(n=169)	IDH 野生型(n=152)	IDH 突变型(n=17)	总计(n=111)	IDH 野生型(n=99)	IDH 突变型(n=12)
1 年	60.95	57.90	88.24	37.96	35.35	62.50
3 年	32.54	23.03	52.94	21.30	14.14	37.50
5 年	23.67	20.40	–	16.67	–	25.00



不同组别 GBM 患者 MGMT 启动子甲基化(A、B)、同步放化疗启动时间(C、D)、辅助化疗周期(E、F)总生存率和无肿瘤进展生存率 Kaplan-Meier 生存曲线

图 1　影响 GBM 患者预后主要因素生存曲线

表 3　影响 IDH 野生型 GBM 患者生存预后因素的单因素 Cox 危险度分析

变量	PFS			OS		
	HR	95%*CI*	*P*	*HR*	95%*CI*	*P*
男性	1.306	0.812~2.099	0.271	1.343	0.815~2.214	0.249
年龄>42 岁	1.061	0.597~1.887	0.841	0.925	0.485~1.764	0.807
神经功能受损	1.112	0.664~1.862	0.671	0.889	0.527~1.499	0.657
癫痫	0.944	0.388~2.295	0.901	2.073	0.587~7.318	0.108
左侧大脑半球肿瘤	0.616	0.383~0.993	0.037	0.706	0.423~1.117	0.177
累及单个脑叶	0.527	0.311~0.893	0.006	0.646	0.381~1.100	0.080
入院 KPS≤70 分	0.931	0.579~1.496	0.765	0.947	0.574~1.565	0.832
出院 KPS≤70 分	1.158	0.724~1.852	0.535	0.982	0.592~1.627	0.942
Ki67 指数≥30%	1.094	0.658~1.818	0.724	0.714	0.423~1.207	0.200
肿瘤大部全切除	1.445	0.658~3.174	0.421	3.299	0.111~0.806	0.017
MGMT 启动子甲基化	0.329	0.194~0.558	<0.001	0.468	0.273~0.802	0.008
5 周≤放疗启动时间<6 周	0.492	0.294~0.827	0.015	0.439	0.252~0.766	0.011
辅助化疗疗程≥6 个周期	0.598	0.326~1.098	0.097	0.524	0.278~0.983	0.044

表 4 影响 IDH 野生型 GBM 患者生存预后因素的多因素 Cox 危险度回归分析

变量	PFS			OS		
	HR	95%*CI*	*P*	*HR*	95%*CI*	*P*
左侧大脑半球肿瘤	0.565	0.336~0.949	0.031	–	–	–
累及单个脑叶	0.547	0.312~0.958	0.035	–	–	–
肿瘤大部全切除	–	–	–	0.551	0.205~1.481	0.237
MGMT 启动子甲基化	0.243	0.126~0.471	<0.001	0.307	0.143~0.658	0.002
5 周≤放疗启动时间<6 周	0.524	0.270~1.015	0.055	0.338	0.144~0.793	0.013
辅助化疗疗程≥6 个周期	–	–	–	0.505	0.258~0.990	0.047

3 讨论

2021 年,第 5 版 WHO 关于 CNS 肿瘤分类标准指出:成人 GBM 是一类 IDH 野生型的弥漫浸润性胶质瘤。这强调了 IDH 对于成人 GBM 诊断的关键性作用,同时也表明 IDH 突变型 GBM 不再属于成人 GBM 诊断范畴[5]。经查阅文献,目前国内尚无基于该诊断标准前提下的 GBM 预后相关临床回顾性研究[10-11,14]。基于此,本研究收集了 2015-2021 年于我科诊治的 GBM 患者,系统比较了 IDH 野生型和突变型 GBM 临床特征和生存预后间的差异发现:我科 GBM 患者 IDH 野生型阳性率为 89.2%,IDH 野生型 GBM 与 IDH 突变型 GBM 患者在发病年龄、入院 KPS 评分及是否存在神经功能受损方面具有统计学意义(P<0.05),与国际报道基本一致[15],表明 IDH 野生型 GBM 具有其独特临床和分子特征,十分有必要单独对 IDH 野生型成人 GBM 预后影响因素进行深入分析。

MGMT 在 TMZ 等烷化剂耐药中发挥重要作用,其表达主要受启动子甲基化调控[6]。因 IDH 基因突变可广泛诱导基因组 DNA 甲基化,且与 MGMT 启动子甲基化存在极高相关性[6],提示 IDH 突变可通过诱导 MGMT 启动子甲基化,增加 GBM 放化疗敏感性进而改善患者预后。因此,MGMT 甲基化对 GBM 患者生存预后的影响可能受 IDH 突变调控。另一方面,在 IDH 野生型 GBM 中,约 40%同样存在 MGMT 启动子甲基化,其相应患者预后显著好于未甲基化者(中位 OS:720 *vs* 420 d)[16]。经统计,本组共有 74 例 IDH 野生型 GBM 检测了 MGMT 启动子甲基化,其中发生甲基化的患者共 29 例,占比 39.2%,与“IDH 突变型 GBM”MGMT 启动子甲基化发生率差异具有统计学意义(χ^2 = 26.1,P<0.001)。相应地,IDH 野生型 GBM 存在 MGMT 启动子甲基化患者其中位 OS 和 PFS 均显著长于未甲基化者(中位 OS:834 *vs* 438 d,中位 PFS:510 *vs* 270 d)。通过进一步单/多因素 Cox 危险度分析发现,MGMT 启动子甲基化是显著影响 IDH 野生型 GBM 生存预后的独立保护性因素,表明其可作为临床预测 IDH 野生型 GBM 患者预后及治疗反应性的重要指标。

目前,基于 2005 年 Stupp 方案的 TMZ 同步放化疗和辅助化疗仍是 GBM 术后一线治疗方案[13]。本中心行 TMZ 同步放化疗者中位 OS 和 PFS 均显著好于未行同步放化疗者。经综合考虑术后过早启动放化疗将对脑组织产生损伤、术后脑水肿将导致放疗靶区勾勒过大进而加重脑损伤、患者病情和耐受程度及过度延迟启动放化疗将增加 GBM 复发风险等因素后,业内一般推荐 GBM 患者术后 4~6 周行 TMZ 同步放化疗。然而,关于最佳同步放化疗启动时间与 GBM 患者生存预后之间的关系目前仍有争议。例如:LAI 等[17]、王勇等[18]分别发现术后启动放疗时间对年长 GBM 患者(≥65 岁)及新发 GBM 患者生存预后并无影响;IRWIN 等[19]则发现术后每延迟 1 周放化疗将增加 8.9%的死亡风险;而 OSBORN 等[7]、HAN 等[20]则分别发现术后 31~37 d 和术后 30~34 d 启动放化疗可改善患者生存预后。然而,由于开展时间较早,上述研究并未考虑 IDH 突变对于分析结果的潜在影响。本研究通过对 IDH 野生型 GBM 患者生存预后相关影响因素进行单/多因素 Cox 危险度回归分析,发现术后略微延迟启动放疗时间(术后≥5 周且<6 周)可显著改善 IDH 野生型 GBM 患者的生存预后。这一发现对于后续改善 GBM 患者生存预后具有一定的指导价值,我们将进一步补充病例数量对该发现进行验证。

除此之外,既往文献报道,肿瘤累及范围、切除程度及辅助化疗周期等均是显著影响患者生存预后的独立因素[15],本组 IDH 野生型 GBM 通过单/多因素 Cox 危险度分析显示:肿瘤位于左侧大脑半球和累及多个脑叶,TMZ 辅助化疗≥6 个周期分别是患者 PFS 和 OS 的独立保护性因素。然而,由于本组 GBM 样本量相对较少、部分患者临床资料不完整等原因,肿瘤切除程度并未被纳入多因素 Cox 回归模型。对此,我们将在后续研究中进一步扩大样本量进行验证和探讨。

综上所述,尽管近年来包括 IDH 基因突变、MGMT 启动子甲基化等分子事件的发现使人们对于脑胶质瘤的诊断分型及预后评估有了全新认识,但 GBM 仍是目前临床治疗较为棘手的恶性肿瘤之一,其极高致残率和致死率给患者家庭和社会造成极大负担。研发除手术、放疗、TMZ 及电场治疗外更加有效的治疗手段以改善患者生存预后,仍是本领域亟待解决的重大问题。

参考文献:

[1] OSTROM Q T, PATIL N, CIOFFI G, *et al*. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2013-2017[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(12 Suppl 2): iv1-iv96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, *et al*. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.

[3] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER A, *et al*. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(23): 2306-2316. DOI: 10.1001/jama.2017.18718.

[4] CHINOT O L, WICK W, MASON W, *et al*. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 709-722. DOI: 10.1056/NEJMoa1308345.

[5] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, *et al*. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Neuro-oncology, 2021, 23(8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.

[6] DELLA MONICA R, CUOMO M, BUONAIUTO M, *et al*. MGMT and whole-genome DNA methylation impacts on diagnosis, prognosis and therapy of glioblastoma multiforme[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7148. DOI: 10.3390/ijms23137148.

[7] OSBORN V W, LEE A N, GARAY E, *et al*. Impact of timing of adjuvant chemoradiation for glioblastoma in a large hospital database[J]. Neurosurgery, 2018, 83(5): 915-921. DOI: 10.1093/neuros/nyx497.

[8] NOORBAKHSH A, TANG J A, MARCUS L P, *et al*. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis[J]. J Neurosurg, 2014, 120(1): 31-39. DOI: 10.3171/2013.9.JNS13877.

[9] MOLINARO A M, HERVEY-JUMPER S, MORSHED R A, *et al*. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(4): 495-503. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6143.

[10] 李德培, 陈银生, 郭琤琤, 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2018.09.009.
LI D P, CHEN Y S, GUO C C, *et al*. The treatment effect of gliomas and prognostic factor analysis: a reports of 741 cases[J]. Chin J Neurosurg, 2018, 34(9): 905-909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2018.09.009.

[11] 山常国, 杨群英, 赖名耀, 等. 多形性胶质母细胞瘤112例临床分析[J]. 广东医学, 2017, 38(1):56-60. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20170113.009.
SHAN C G, YANG Q Y, LAI M Y, *et al*. Clinical analysis of 112 cases of glioblastoma multiforme[J]. Guangdong Med J, 2017, 38(1):56-60. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20170113.009.

[12] XIANG Y, ZHU X P, ZHAO J N, *et al*. Blood-brain barrier disruption, sodium fluorescein, and fluorescence-guided surgery of gliomas[J]. Br J Neurosurg, 2018, 32(2): 141-148. DOI: 10.1080/02688697.2018.1428731.

[13] STUPP R, HEGI M E, MASON W P, *et al*. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase Ⅲ study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5): 459-466. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.

[14] 江涛, 晋强, 张忠, 等. 1 828例成人初发大脑半球胶质瘤患者的预后影响因素分析及术后长期随访研究[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(7): 706-711. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20200409-00225.
JIANG T, JIN Q, ZHANG Z, *et al*. Long-term follow-up study of the prognostic factors and surgical efficacy of 1 828 adult patients with primary cerebral gliomas[J]. Chin J Neurosurg, 2020, 36(7): 706-711. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20200409-00225.

[15] TAN A C, ASHLEY D M, LÓPEZ G Y, *et al*. Management of glioblastoma: state of the art and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4): 299-312. DOI: 10.3322/caac.21613.

[16] ALNAHHAS I, ALSAWAS M, RAYI A, *et al*. Characterizing benefit from temozolomide in MGMT promoter unmethylated and methylated glioblastoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurooncol Adv, 2020, 2(1): vdaa082. DOI: 10.1093/noajnl/vdaa082.

[17] LAI R, HERSHMAN D L, DOAN T, *et al*. The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(2): 190-198. DOI: 10.1093/neuonc/nop004.

[18] 王勇, 陶治鹤, 田少斌. 手术与放疗间隔与新发胶质母细胞瘤病人肿瘤增长及预后的相关性[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(10): 934-937. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2020.10.012.
WANG Y, TAO Z H, TIAN S B. Correlation between surgery and radiotherapy interval and tumor growth and prognosis in patients with new-glioblastoma[J]. J Clin Surg, 2020, 28(10): 934-937. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2020.10.012.

[19] IRWIN C, HUNN M, PURDIE G, *et al*. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma[J]. J Neurooncol, 2007, 85(3): 339-343. DOI: 10.1007/s11060-007-9426-z.

[20] HAN S J, RUTLEDGE W C, MOLINARO A M, *et al*. The effect of timing of concurrent chemoradiation in patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. Neurosurgery, 2015, 77(2): 248-253; discussion253. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000766.

(收稿:2023-02-18;修回:2024-04-09)

(编辑 吴培红)